

«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. Արխանյան
Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝	դոցենտ, բ.գ.թ. Գ. Արսևյան
Խմբագիր - թարգմանիչ՝	բ.գ.թ. Գ. Ստրասյան
Խմբագիր՝	բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,
Օգնական՝	Ա. Ազարյան
Խմբագիր - դիզայներ՝	Զ. Պետրոսյան

**Խմբագրական խորհուրդ**

Նախագահ՝	բ.գ.դ. Մ. Թովմյան
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. Асланян,
Редактор – переводчик:	к.ф.н. Г. Сукиасян
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

<b>НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ .....</b>	<b>35</b>
<i>FDA одобрило к применению новый препарат для лечения туберкулеза.....</i>	<i>35</i>
<i>FDA одобрило препарат для лечения нарушений свертывания крови... 36</i>	
<i>FDA одобрило трансдермальные пластыри для лечения мигрени ....</i>	<i>37</i>
<b>ЭТО ИНТЕРЕСНО .....</b>	<b>39</b>
<i>Дешевый и доступный колхицин в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.....</i>	<i>39</i>
<i>Новая гипотеза рака предполагает вредное воздействие антиоксидантов .....</i>	<i>40</i>
<i>Избыток кальция увеличивает смертность среди женщин .....</i>	<i>42</i>
<i>Распространенность дефицита внимания растет бешеными темпами.....</i>	<i>44</i>
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ .....</b>	<b>45</b>
<i>Эверолимус (10 мг) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.....</i>	<i>45</i>
<i>Безоары венлафаксина и кветиапина .....</i>	<i>46</i>
<i>Азитромицин – риск потенциально смертельных нарушений сердечного ритма.....</i>	<i>47</i>
<b>МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....</b>	<b>49</b>
<i>Гомеопатия: все еще нет доказательств эффективности.....</i>	<i>49</i>
<i>Фуросемид при острой декомпенсированной сердечной недостаточности .....</i>	<i>49</i>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ .....</b>	<b>51</b>
<i>Ингибиторы протонного насоса и метотрексат .....</i>	<i>51</i>
<i>Грейпфрутовый сок и лекарственные взаимодействия .....</i>	<i>51</i>
<b>НАШИ ПУБЛИКАЦИИ .....</b>	<b>57</b>
<i>Ядовитые и сильнодействующие растения в детских лекарственных формах, отпускаемых «без рецепта врача».....</i>	<i>57</i>

## НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

### **FDA ОДОБИЛО К ПРИМЕНЕНИЮ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА**

**28 декабря 2012 г.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило к применению препарат **Sirturo (bedaquiline)** в качестве составной части комбинированной терапии легочного туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у взрослых при отсутствии возможности другого альтернативного лечения.

Туберкулез (ТБ) – инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, ответственен за значительную часть заболеваемости и смертности во всем мире. Механизм передачи инфекции воздушно-капельный, и инфекция поражает, главным образом, легкие, но могут вовлекаться также другие органы, такие как мозг и почки. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США только в 2011 году по всему миру отмечено около 9 млн. новых случаев заболевания туберкулезом, а в Соединенных Штатах – 10528.

Туберкулез считается мультирезистентным в тех случаях, когда *M. tuberculosis* становится устойчивой к изониазиду и рифампину – двум сильнодействующим лекарствам, наиболее часто используемым для лечения ТБ.

Sirturo (Bedaquiline) является первым одобренным к применению для лечения МЛУ-ТБ лекарством и должен применяться в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Механизм действия препарата заключается в ингибировании фермента, ответственного за деление и последующее распространение микобактерии туберкулеза по всему организму.

Sirturo был одобрен FDA по ускоренной программе регистрации, которая позволяет агентству одобрить лекарство для лечения серьезного заболевания на основании клинических данных, показывающих эффект лекарства на суррогатную конечную точку, что обоснованно предсказывает наличие вероятной клинической пользы для пациентов. Ускоренное рассмотрение позволяет пациентам получить более ранний доступ к перспективным новым лекарствам, тогда как исследования по дополнительной безопасности и эффективности препарата продолжаются.

В дополнение к ускоренному рассмотрению, Sirturo был предоставлен в FDA для ускоренного приоритетного рассмотрения как лекарство-«сиротка» (orphan-product). Препарат продемонстрировал возможность эффективного и безопасного лечения МЛУ-ТБ в тех случаях, когда не существует адекватной альтернативной терапии.

В разделе «Предостережения» Sirturo содержатся предупреждения для пациентов и специалистов здравоохранения о способности препарата

вызывать удлинение интервала QT, что может привести к развитию угрожающих жизни аритмий. Зарегистрированы также случаи смерти: 9 – в группе пациентов, получающих Sirturo, 2 – в группе плацебо.

Пять случаев смерти из группы пациентов, получавших Sirturo, и все случаи из группы плацебо представлялись связанными с основным заболеванием – туберкулезом, однако окончательная причина смерти остальных пациентов, леченных Sirturo, не идентифицирована.

Производитель Sirturo компания Janssen Therapeutics намерена предоставлять образовательные материалы для гарантирования надлежащего использования лекарства.

Безопасность и эффективность препарата была установлена на 440 пациентах в двух клинических испытаниях 2 фазы. Пациенты отбирались для лечения Sirturo или плацебо методом случайной выборки. Все пациенты получали Sirturo или плацебо в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. Целью обоих испытаний было определение времени, необходимого для освобождения мокроты от *M. tuberculosis* (конверсия культуры мокроты).

По результатам первого испытания пациенты, получающие комбинированную терапию с Sirturo, достигали конверсии культуры мокроты в течение в среднем 83 дней по сравнению с 125 днями, необходимыми для пациентов, принимающих комбинированную терапию с плацебо. Результаты второго испытания подтверждают данные первого испытания по эффективности терапии Sirturo. Наиболее часто наблюдаемые во время клинических испытаний побочные эффекты включали тошноту, боль в суставах и головную боль.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333695.htm>

## **FDA ОДОБИЛО ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

**Роберт Ловес**

**17 января 2013 г.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило к применению препарат плазмы крови, в течение длительного времени использующийся в Европе и других частях света для лечения нарушений свертывания крови.

Препарат **Октаплас (Octaplas, Octapharma)** является замороженным раствором цельной плазмы крови человека, замещающим факторы свертывания, уровни которых снижены при определенных клинических состояниях. Такой дефицит может вызывать чрезмерное тромбообразование или кровотечение.

Новый препарат аналогичен свежемороженой плазме, однако, в отличие от нее, содержит плазму не одного, а нескольких доноров. Она

обрабатывается детергентами, убивающими определенные вирусы, что сводит риск инфекции к минимуму.

В Соединенных Штатах производители будут собирать плазму у доноров из США, прошедших обследование для исключения заболеваний, передающихся с кровью.

Первое поколение октаплаза завоевало мировой рынок в 1992 году. Настоящая версия стала доступной с 2006 г. FDA обосновывает свое решение одобрить октаплаз для продажи в США, главным образом, клиническими испытаниями на пациентах с заболеваниями печени, после трансплантации печени, после операций на сердце и с тромботической тромбоцитопенической пурпурой.

Агентство также рассмотрело данные по безопасности, полученные за период использования препарата в Европе и других странах. В Европе применение препарата не было связано с острым поражением легких, обусловленным переливанием плазмы, являющимся не частым, но серьезным риском переливания одиночных элементов плазмы.

Одышка, головокружение, дискомфорт в груди, зуд кожи и сыпи, головная боль и онемение – наиболее частые побочные реакции, наблюдаемые во время клинических испытаний.

[Дополнительная информация доступна на веб-сайте FDA.  
http://www.medscape.com/viewarticle/777822?nlid=27225\\_341&src=wn  
l\\_edit\\_medn\\_card&spon=2](http://www.medscape.com/viewarticle/777822?nlid=27225_341&src=wn_l_edit_medn_card&spon=2)

## **FDA ОДОБРИЛО ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ПЛАС- ТЫРИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ**

**Лори Барклай**

**18 января 2013 г.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило к применению ионофоретическую трансдермальную систему **суматриптана (Zecuity, NuPathe Inc)** для лечения острого приступа мигрени с аурой или без нее у взрослых. Пластырь на батарейках для одноразового использования облегчает вызываемую мигренью тошноту и головную боль.

В США мигрень диагностирована у 16 миллионов взрослых, из которых 8 миллионов отмечают вызываемую мигренью тошноту, в результате которой обычно избегают использования пероральных лекарств.

Помимо тяжелых головных болей, у страдающих мигренью пациентов наблюдаются другие выраженные симптомы, которые в большинстве случаев включают тошноту. Руководства Американской академии неврологии рекомендуют парентеральный путь введения лекарств для страдающих мигренью пациентов, у которых наблюдаются выраженная тошнота или рвота.

После аппликации пластыря на кожу плеча или бедра во время приступа и активации его посредством нажатия кнопки начинается высвобождение суматриптана, обходящее желудочно-кишечный тракт. Из пластыря, с использованием микропроцессора для постоянного контролирования сопротивления кожи, высвобождается суматриптан в суммарной дозе 6.5 мг в течение всего 4-часового периода дозирования.

Во время 3 фазы испытаний, в которые были вовлечены 800 больных мигренью, использовавших более 10 000 пластырей, лечение безопасно и эффективно облегчало головные боли, тошноту и светобоязнь в течение 2 часов активации пластыря.

Головные боли проходили через 2 часа у 18% пациентов, получивших аппликацию пластыря, содержащего лекарство, по сравнению с 9% в группе плацебо. После 2 часов головная боль облегчалась у 53% пациентов, получивших активное лечение, и у 29%, получивших плацебо. Устранение тошноты наблюдалось у 84% и 63% соответственно.

Тошнота, обусловленная мигренью, может быть такой же изнурительной, как и сама головная боль. Введение лекарств в обход желудочно-кишечного тракта может быть лучшим методом лечения этих пациентов.

Наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами, связанными с использованием пластыря, которые возникали у более 5% пациентов, были боль в месте аппликации, зуд, ощущения покалывания, тепла и дискомфорта. Частые побочные явления, обусловленные использованием триптанов, включая необычные ощущения, развивались у 2% пациентов. Чувство боли и давления также наблюдались у 2% пациентов.

Противопоказаниями к применению Zecuity являются наличие в анамнезе заболеваний коронарных артерий, коронароспазма, инсульта, переходящих ишемических нарушений мозгового кровообращения, гемиплегической или базилярной мигрени; синдром Вольф-Паркинсон-Уайта или другие нарушения проводящей системы сердца; заболевания периферических сосудов; ишемические заболевания кишечника; неконтролируемая гипертония; использование других препаратов из группы триптанов или эрготамина в предшествующие 24 часа; использование ингибиторов MAO типа А в течение предыдущих 2 недель; гиперчувствительность к суматриптану или любому другому компоненту Zecuity; тяжелое нарушения функции печени; аллергический контактный дерматит, вызванный аппликацией препарата. Противопоказано также его использование во время проведения магнитно-резонансной томографии.

Подобно другим триптанам, использование Zecuity может быть связано с возможным развитием серотонинового синдрома, представляющим угрозу жизни.

[http://www.medscape.com/viewarticle/777871?nlid=27244\\_1048&src=nldne](http://www.medscape.com/viewarticle/777871?nlid=27244_1048&src=nldne)

## ЭТО ИНТЕРЕСНО

### **ДЕШЕВЫЙ И ДОСТУПНЫЙ КОЛХИЦИН В КАЧЕСТВЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ**

**Майкл О'Риордан**

**Лос-Анджелес.** 05 ноября 2012 года. Австралийские исследователи обнаружили, что лекарство, используемое для лечения подагры и семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни), наряду с общеизвестными эффектами, обладает несколькими полезными свойствами для лечения заболеваний коронарных сосудов (ЗКС).

В проспективном рандомизированном открытом исследовании LoDoCo (Низкодозный Колхицин – Low-Dose Colchicine [LoDoCo]) с маскированием критериев оценки эффективности **колхицина** при вторичной профилактике, исследователи показали, что лекарство на 67% понижает риск острого коронарного синдрома (ОКС), внегоспитальной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта, в значительной степени за счет снижения ОКС, не связанного со стентированием.

За период наблюдений свыше 3 лет инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия развивались менее чем у 2% пациентов, принимающих колхицин. Эффекты терапии были не только удивительными, но также согласующимися по всем клиническим конечным точкам. Однако значение колхицина в рутинном ведении пациентов с доказанным заболеванием коронарных сосудов, несомненно, требует дальнейшего изучения.

#### **Снижение клинической нестабильности**

Результаты исследования LoDoCo, были представлены 05 ноября 2012 года на научной сессии Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА). Руководитель исследования доктор Нидорф объяснил, что наличие активированных нейтрофилов в очагах поражения у пациентов, поступающих в больницу по поводу ОКС, увеличивает вероятность того, что ингибирование функции нейтрофилов может снизить риск нестабильности атеросклеротической бляшки и, следовательно, клинической нестабильности у пациентов с ОКС.

Колхицин в низких дозах имеет широкий диапазон противовоспалительных эффектов и проявил эффективность в предотвращении нейтрофил-опосредованного воспаления, что подтверждается его эффективностью при лечении подагры. В начале терапии прием лекарства связан с развитием желудочно-кишечных расстройств, однако оно относительно безопасно при длительном использовании. Пациенты, страдающие периодической

болезнью, используют препарат в течение всей своей жизни.

В общей сложности 532 пациента со стабильным ЗКС, которое было подтверждено ангиографическим исследованием, были рандомизированы в группы, получающие колхицин в низких дозах или плацебо в течение как минимум 2 лет. В течение трехлетнего наблюдения первичный клинический показатель развился у 40 из 250 пациентов из группы плацебо (16%) и у 15 из 232 пациентов из группы колхицина (5,3%). Преимущество было явным во всех многочисленных подгруппах.

Положительно оценив результаты исследования, доктор Шиня Гото (школа медицины университета Токай, Канагава, Япония) при этом отметил, что оно вряд ли изменит существующую на настоящий момент клиническую практику. Необходимо проведение более широких исследований, заданных выявленными испытанием LoDoCo преимуществами применения колхицина, также как и биологическими исследованиями, показывающими, что в формирование тромба, вызывающего инфаркт миокарда, вовлечено огромное количество лейкоцитов. Существенно, что польза от использования колхицина была очевидной на фоне широкого диапазона сердечно-сосудистых лекарств, которыми лечили пациентов.

Для определения того, распространяются ли результаты исследования на другие популяции, необходимы дальнейшие исследования с вовлечением других этнических групп. Исследователи должны идентифицировать и исключить из испытания пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных расстройств, так как приблизительно 11% пациентов выбыли из испытания LoDoCo – большинство на ранних этапах – из-за связанных с ЖКТ проблемами.

[www.theheart.org/article/1470691.do](http://www.theheart.org/article/1470691.do)

## **НОВАЯ ГИПОТЕЗА РАКА ПРЕДПОЛАГАЕТ ВРЕДНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТОВ**

**Зоя Чустека**

**11 января 2013 г.** Согласно новой гипотезе, которая сфокусирована на активных формах кислорода (АФК), предполагается, что высокие уровни антиоксидантов внутри раковых клеток ответственны за устойчивость к лечению.

По мнению Джеймса Уотсона, Нобелевского лауреата, доктора философии из лаборатории в Колд Спринг Харбор (Нью-Йорк), эта теория разрушает все основания для использования антиоксидантных пищевых добавок, так как они «скорее вызывают, чем предотвращают раковые заболевания».

Доктор Уотсон, который получил Нобелевскую премию за раскрытие структуры ДНК, в пресс-релизе института, которым он руководит с 1968

г., отмечает, что считает эту теорию «одной из наиболее важных работ со времени раскрытия двойной спирали ДНК».

Доктор Уотсон разъясняет, что подавляющее большинство средств, используемых для непосредственного уничтожения раковых клеток, в том числе ионизирующая радиация, большинство химиотерапевтических препаратов, и некоторые виды направленной терапии, действуют, образуя АФК (как непосредственно, так и опосредованно), блокирующие ключевые пути в клеточном цикле. Подобная выработка АФК создает гипоксическую среду, в которой раковые клетки подвергаются трансформации из эпителиальных в мезенхимальные клетки. Эти трансформированные клетки почти неизбежно захватывают очень большие количества антиоксидантов, которые эффективно блокируют эффекты противоракового лечения. Ставший резистентным к химиотерапии рак обычно в равной степени резистентен к ионизирующей радиации.

Кроме того трансформированные мезенхимальные раковые клетки порождают мезенхимальные клетки, которые обладают эластичностью и подвижностью, что позволяет им метастазировать в другие части тела (мозг, печень, почки). При метастазировании рак становится угрожающим жизни.

Интересно, что широко используемое противодиабетическое лекарство метформин проявило способность избирательно уничтожать мезенхимальные стволовые клетки. Доктор Уотсон пишет, что «во все еще недостаточно оцененной статье, опубликованной 3 года назад, на моделях рака у мышей было показано, что добавление метформина к химиотерапии вызывает длительную ремиссию, если не реально излечивает» (*Cancer Res.* 2009;69:7507-7511). Он отмечает, что клинические испытания в настоящее время пытаются определить, имеется ли клиническая выгода от добавления метформина к химиотерапии, тем более, что среди диабетиков, которые регулярно используют метформин, наблюдается меньшая частота развития многих видов рака.

### ***Пищевые антиоксиданты могут быть вредны***

Одним из далеко идущих последствий этой теории является то, что антиоксиданты в качестве пищевых добавок, включая бета-каротин, витамины А, С, Е и селен, могут быть вредны при раке. В течение многих лет такие добавки широко рекламировались для профилактики и лечения рака, а также поощрялось есть фрукты и ягоды, содержащие антиоксиданты.

### ***Пришло время всерьез задуматься о том, что использование антиоксидантов скорее вызывает рак, чем предотвращает его.***

По мнению доктора Уотсона, современные данные активно подсказывают, что много случаев неизлечимого рака поздних стадий могут быть

результатом слишком большого количества антиоксидантов. Таким образом, пришло время всерьез подумать о том, что использование антиоксидантов скорее вызывает рак, чем его предотвращает.

Многими испытаниями, изучающими воздействие диеты, было выявлено отсутствие явной эффективности в предотвращении гастроинтестинального рака или уменьшении смертности. В действительности представляется, что они слегка укорачивают продолжительность жизни тех, кто их принимает.

Следовательно, заключает доктор Уотсон, «чернику лучше есть, потому что она вкусная, а не потому, что ее потребление приведет к уменьшению количества рака».

Прокомментировать эту теорию попросили Мари Маркман, доктора медицины, национального директора медицинской онкологии в Центре лечения рака Америки, которая ведет блог *Medscape Markman on Oncology*.

«Важное значение критических взаимоотношений между оксидантной активностью и антиоксидантами для нормального функционирования клеток было обнаружено многими исследователями, и не удивительно, что этот процесс является достаточно существенным для рака. Однако следует подчеркнуть, что это очень сложный процесс и баланс между этими сильными воздействиями на клеточном уровне, несомненно, должен быть тщательно контролируемым. Более того, следует отметить, что антиоксиданты являются компонентами нашей нормальной диеты. В конечном счете, несмотря на провокационную концепцию, весьма маловероятно, что простой подход каким-либо образом удалять антиоксиданты из организма станет полезной стратегией в управлении раком», пишет Мари Маркман.

[Open Biol. 2013;2:120144](#)

## **ИЗБЫТОК КАЛЬЦИЯ УВЕЛИЧИВАЕТ СМЕРТНОСТЬ СРЕДИ ЖЕНЩИН**

Высокий уровень потребления кальция, полученного за счет диеты или пищевых добавок, повышает у женщин риск смерти, в особенности – в связи с причинами сердечно-сосудистого характера, отмечается в новом исследовании группы шведских ученых из Университета Упсалы.

Сегодня врачи очень часто рекомендуют повышенное потребление кальция женщинам среднего и пожилого возраста, поскольку данный элемент играет очень важную роль в их физиологии, особенно в периоды менопаузы. Таким образом, сегодня более 60% женщин в странах Европы принимают различные добавки для повышения уровня кальция в крови.

Сам по себе микроэлемент необходим организму. Кальций является

основным минеральным компонентом костной ткани, его ионы участвуют в свертывании крови. Без кальция становится невозможным проведение импульсов по нервным волокнам и нормальное сокращение мышц, в том числе и сердечной мышцы.

Однако согласно новейшему статистическому отчету, в том случае, если уровень кальция в крови повышен, это серьезно увеличивает риск ишемической болезни сердца и инсульта.

Специалисты из университета Упсалы в Швеции организовали исследование с участием 61 443 женщин, родившихся между 1914 и 1948 годами. Совокупный период проведения работы составлял 19 лет. В 1987, 1990 и 1997 годах женщины заполняли опросники о количествах потребляемого кальция. Таким образом, специалисты могли проследить в динамике, как именно кальций влияет на здоровье женщин в различных аспектах.

Часть необходимых статистических данных была получена также из Шведского Реестра Причин смерти (Swedish Cause of Death Registry). Самый низкий показатель потребления кальция составил 572 мг в день, самый высокий – 2137 мг в день.

В ходе исследования специалисты учитывали многие факторы: менопаузу, вес, рост, вредные привычки, физическую активность, уровень образования. В общей сложности в период проведения анализа скончалось 11 944 (17%) женщин. Причиной смерти 3862 (32%) из них стали заболевания сердечно-сосудистой системы: у 1932 (16%) отмечалась внезапная смерть и у 1100 (8%) – инсульт.

Результаты этого исследования показали, что слишком большое количество попадающего в организм кальция (более 1400 мг в сутки), равно как и слишком малое (менее 600 мг в сутки), может привести к серьезным нарушениям здоровья, вплоть до летального исхода.

Среди погибших женщин, 69% принимали повышенные дозы кальция. Еще 12% из них принимало, напротив, слишком мало кальция. Исследование продемонстрировало, что женщина потенциально может снизить риск смерти, если ограничит кальций в своем рационе питания.

Согласно статистике, в течение 1,5 лет после этого вред сердечно-сосудистой системе от приема кальция устраняется практически полностью, причем наиболее очевидное его снижение (на 45% в среднем по инфаркту и инсульту) происходит в течение первых двух месяцев.

*По материалам Science Daily. Источник: [Medlinks.ru](http://Medlinks.ru)*

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ РАСТЕТ БЕШЕНЫМИ ТЕМПАМИ**

Количество американских детей, покидающих кабинеты врачей с диагнозом синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) выросло на 66 % в течение 10 лет, отмечается в исследовании, опубликованном в журнале *JAMA Pediatrics*. Таким образом, это заболевание является самым быстро распространяющимся в современном мире.

СДВГ классифицируется как нейро-поведенческое расстройство. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США от СДВГ страдают от 4% до 12% всех детей школьного возраста в развитых странах, что делает синдром одним из самых распространенных заболеваний среди детей. На его лечение система здравоохранения США тратит от 36 до 52 миллиардов долларов в год.

Ученые исследовали электронную медицинскую документацию приблизительно 850 тысяч детей в возрасте между пятью и одиннадцатью годами, осмотренных в период 2001 – 2010 г.г. в различных медицинских учреждениях по всей стране. У почти 5% детей (39,200) был диагностирован СДВГ. При этом, за указанный период процент детей с СДВГ увеличился на 24 % (с 2.5 % до 3.1%) от общего числа обследованных.

У мальчиков, как и прежде, СДВГ диагностировался в три раза чаще девочек. Существует еще один интересный факт – семьи, которые могут позволить себе лечение ребенка за 30 тысяч долларов в год, узнают о диагнозе СДВГ у своего ребенка на 20% чаще, тех, у кого нет таких возможностей. Иными словами, если родители не могут заплатить врачу за лечение расстройства, то он и с меньшей вероятностью его определит.

Новое исследование еще раз натолкнуло специалистов на мысль, что врачи слишком часто определяют наличие у ребенка кипучей энергии как неврологическое расстройство.

«Удивительно, что у нас сегодня дети болеют заболеванием, о котором мы 50 лет назад вообще ничего не слышали. Раньше такое поведение считалось нормальным, а теперь от него лечат. Заболевание не имеет никаких симптомов, выходящих за рамки нормы, и удивительно, почему родители так охотно соглашаются на медикаментозную терапию. При этом симптомы СДВГ со временем проходят сами собой без последствий, так что все это выглядит, будто мы сами придумали себе несуществующее заболевание» – отмечается в комментариях к исследованию.

*По материалам Natural News. [Medlinks.ru](http://Medlinks.ru)*

## **БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ**

### **ЭВЕРОЛИМУС (10 мг) И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

#### **Много побочных эффектов и неопределенная польза**

Для редких пациентов с прогрессирующей умеренно- или высокодифференцированной, метастазирующей или неоперабельной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы не существует курса цитотоксической химиотерапии, который увеличивал бы общую выживаемость. Все курсы лечения вызывают значительные побочные эффекты. Отсутствует соответствующая оценка сунитиниба (sunitinib) – ингибитора тирозин киназы, что не позволяет делать выводы относительно его соотношения польза-вред.

**Эверолимус (Afinitor, Novartis)** – иммунодепрессант, одобрен к применению по этому показанию в той же дозировке, что и при некоторых формах рака почек.

#### **Неопределенная клиническая польза.**

Были проведены клинические испытания по сравнению **эверолимуса** с другими цитотоксическими агентами при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Его клиническая оценка основана на одном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании эверолимуса в суточной дозе 10 мг в сочетании с поддерживающим лечением. В испытание вошли 410 пациентов с метастазирующими или неоперабельными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, которые, согласно рентгенологическим критериям, прогрессировали в течение менее 1 года. Большинство опухолей (82% случаев) были высокодифференцированными. До участия в клинических испытаниях у 59% пациентов было проведено хирургическое вмешательство, половина участников получили цитотоксическую химиотерапию, а одна треть – рентгенотерапию.

После наблюдения в течение 17 месяцев в каждой группе умерло около четверти пациентов. Средний период выживаемости до рентгенологического прогрессирования или смерти (первичная конечная точка) был длиннее у **эверолимуса**: около 11 месяцев – против 5 месяцев в группе плацебо ( $p < 0.001$ ).

Подобное увеличение выживаемости наблюдалось при использовании **сунитиниба** в другом плацебо-контролируемом испытании, хотя такие непрямые сравнения предоставляют только низкий уровень доказательности.

### **Длинный список побочных эффектов.**

При использовании доз, рекомендуемых при лечении рака, у **эверолимуса** имеется длинный список известных побочных эффектов, включающий, в основном, стоматит, оппортунистические инфекции, кожные реакции, кровотечения, инфекционные и неинфекционные заболевания легких, желудочно-кишечные расстройства, а также почечные (включая острую почечную недостаточность), печеночные, гематологические и метаболические нарушения.

В течение испытания у больных с неоперабельными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы около 3% пациентов, получающих эверолимус, умерли из-за побочных эффектов; у 40,7% развились серьезные побочные эффекты – против 25,6% в группе плацебо; а 20,1% прекратили лечение из-за побочных эффектов – против 5,9% из группы плацебо. При использовании сунитиниба риски кажутся более высокими, хотя подобные не прямые сравнения имеют очень низкую ценность.

Кроме того, согласно базе данных фармацевтических компаний, 26 случаев тромбоза глубоких вен наблюдались во время клинических испытаний и среди спонтанных постмаркетинговых сообщений. В связи с появлением этих данных общая характеристика эверолимуса (SPC) Евросоюза была обновлена.

**На практике:** при лечении небольшого числа пациентов с прогрессирующей, умеренно- или высокодифференцированной, метастазирующей или неоперабельной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы лучше сконцентрироваться на лучшем поддерживающем лечении, чем подвергать их побочным воздействиям цитотоксических агентов, в том числе, эверолимуса.

*Translated from Rev Prescrire April 2012: 32 (342): 253*  
*Prescrire International October 2012/Volume 21, N 131: 234*

## **БЕЗОАРЫ ВЕНЛАФАКСИНА И КВЕТИАПИНА**

**Следует иметь в виду при сохранении симптомов передозировки.**

Безоар – это масса инородного материала, смешанная с секретами пищеварения, которая скопилась в желудочно-кишечном тракте. Лекарственные безоары редки.

Наиболее часто вовлеченными лекарствами являются антациды, вязкие и слизистые агенты, ионообменные смолы и некоторые препараты медленного высвобождения.

Подобно другим безоарам, лекарственные безоары могут вызвать кишечную обструкцию. Они также несут в себе риск отсроченной передози-

ровки, обусловленной высвобождением активных ингредиентов из массы таблеток и повторного повышения концентрации лекарства в плазме крови. Один пациент, выписывавшийся из больницы, умер вследствие повышения уровня теофиллина, обусловленного безоаром, содержащим препарат теофилина медленного высвобождения.

Детальные сообщения о безоарах, содержащих медленно-высвобождающиеся препараты **венлафаксина** или немедленного или медленно высвобождающие препараты **кветиапина**, были опубликованы в Швейцарии и Канаде в 2011 г. Пациенты приняли несколько дюжин таблеток, и у них развились некупируемый симптомы передозировки. Гастроскопия показала наличие массы распадающихся таблеток в желудке. Авторы связали образование безоара с наличием в таблетках гипромеллозы.

**На практике:** пациенты, которые принимают большое количество таблеток **венлафаксина** или **кветиапина**, должны находиться под длительным наблюдением, так как появление симптомов передозировки может быть отсроченным.

*Translated from Rev Prescrire May 2012: 32 (343): 358  
Prescrire International October 2012/Volume 21, N 131: 239*

## **АЗИТРОМИЦИН – РИСК ПОТЕНЦИАЛЬНО СМЕРТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

**12 марта 2013 г.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США предупреждает общественность о том, что **азитромицин (Zithromax)** может вызывать патологические изменения электрической активности сердца, которые могут привести к развитию потенциально смертельных нарушений сердечного ритма. В группе риска развития этих нарушений находятся пациенты с удлинением интервала QT, низкими уровни калия или магния в крови, замедленным сердечных ритмом, аритмиями или приемом противоритмических лекарств. Опубликованная Агентством информация явилась результатом обзора результатов исследований, в которых была оценена потенциальная способность азитромицина вызывать патологические изменения электрической активности сердца.

17 мая 2012 года FDA уже заявляло о результатах исследования, сравнивающего риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих антибактериальные лекарства – азитромицин, амоксициллин, ципрофлоксацин (Cipro) и левофлоксацин (Levaquin), с группой пациентов, не принимающих антибактериальные лекарства. В исследовании сообщалось об увеличении сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов, получивших 5-дневный курс азитромицина (Zithromax), по

сравнению с пациентами, принимающими амоксициллин, ципрофлоксацин или не использовавшими антибактериальные лекарства. Риск смерти сердечно-сосудистого генеза, связанный с терапией левофлоксацином, был равен риску, ассоциированному с терапией азитромицином.

**Рекомендации.** При выборе лечения для пациентов, находящихся в группе риска развития сердечно-сосудистых нарушений, врачи должны учитывать связанный с использованием азитромицина риск развития аритмий типа *torsades de pointes* и смертельных нарушений сердечного ритма. FDA отмечает, что при выборе антибактериального препарата должно быть учтено наличие возможного риска удлинения интервала QT у азитромицина. Альтернативные лекарства из группы макролидов или фторхинолонов также обладают подобным эффектом на интервал QT и другими выраженными побочными эффектами, что следует учитывать при выборе антибактериальной терапии.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm343350.htm?source=govdelivery>

## МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

### **ГОМЕОПАТИЯ: ВСЕ ЕЩЕ НЕТ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Гомеопатия занимает особое положение в терапии: не требуется доказательств эффективности гомеопатических препаратов при их регистрации. За исключением менее разведенных препаратов, гомеопатия редко вызывает побочные эффекты.

В сравнительном обзоре *Prescrire* 1999 года не было обнаружено доказательств того, что гомеопатия эффективнее плацебо.

Бельгийским центром технологии оценки здоровья был проведен обзор доказательных данных (вплоть до 2010 г.) относительно гомеопатического лечения по множеству показаний. Качество большинства проанализированных испытаний было признано неудовлетворительным. Ни один из гомеопатических препаратов не продемонстрировал эффективности по сравнению с плацебо. Систематический обзор проанализировал риск развития побочных эффектов, связанных с использованием гомеопатических препаратов. В обзоре были идентифицированы 19 испытаний, но не было выявлено какого-либо риска, связанного этим лечением.

**На практике:** гомеопатия не проявляет эффективности. Специалисты здравоохранения, использующие гомеопатию, должны иметь в виду, что препаратами выбора являются существующие варианты лечения с доказанным положительным соотношением польза/вред.

*Translated from Rev Prescrire July 2012: 32 (344): 446  
Prescrire International October 2012/Volume 21, N 131: 248*

### **ФУРОСЕМИД ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Эффективность петлевых диуретиков, таких как фуросемид, при кратковременной симптоматической терапии диспноэ у пациентов с острой сердечной недостаточностью подтверждена клиническими данными, полученными в течение длительного периода времени. Однако существует только низкий уровень доказательности относительно того, какой метод введения является наилучшим.

В двойном слепом рандомизированном испытании на 308 пациентах с хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных по

поводу острой декомпенсации, было проведено сравнение инъекций фуросемида через каждые 12 часов с продолжительной инфузией, а также 2 суточных доз фуросемида: «стандартной дозы», эквивалентной суточной дозе, полученной *per os* перед обострением, и «высокой дозы», которая была в 2.5 раза выше.

Конечными точками были оценка пациентами их симптомов по визуально-аналоговой шкале и изменения концентрации креатинина по прошествии 72 часов.

Результаты этих конечных точек были схожими, невзирая на метод введения фуросемида – повторными инъекциями или продолжительной инфузией. Аналогично, не было статистически значимой разницы между двумя дозами в плане исходов, оцененными через 72 часа.

Острая почечная недостаточность развивалась чаще в группе продолжительной инфузии, однако разница была статистически незначимой.

Длительность госпитализации и количество смертельных исходов и повторных госпитализаций в течение 60 дней после эпизода обострения были схожими, вне зависимости от метода введения и дозы.

**На практике.** При лечении пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности не существует разницы между введениями фуросемида методом длительной инфузии или инъекциями в 12 часов раз. Внутривенное введение дозы, эквивалентной суточной дозе, непосредственно перед обострением, оказывает действие, очень схожее с эффектом, достигаемым введением более высоких доз.

*Translated from Rev Prescrire September 2012; 32 (347): 686-687*

*Prescrire International December 2012/Volume 21, N 133: 303*

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ**

### **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА И МЕТОТРЕКСАТ**

#### **Взаимодействие ингибиторов протонного насоса с метотрексатом**

**Канада.** Министерство здравоохранения Канады информирует о том, что пересмотрены инструкции метотрексата и ингибиторов протонного насоса (ИПН), и в них добавлена информация о возможном лекарственном взаимодействии между этими препаратами. Новая информация будет внесена в раздел «Предостережения и меры предосторожности» инструкций метотрексата и ИПН. Одновременное использование пациентами высоких доз метотрексата и ИПН может повысить уровень метотрексата в крови, проводя к развитию побочных эффектов. Возможные риски для здоровья включают почечную недостаточность, снижение количества эритроцитов, воспаление пищеварительного тракта, нарушения сердечного ритма, мышечные боли, инфекции и диарею.

Несмотря на то, что четкая взаимосвязь между использованием ИПН и повышением уровней метотрексата в крови не подтверждена, существует ряд исследований, предполагающих возможное взаимодействие между этими лекарствами. Повышение риска развития побочных эффектов метотрексата весьма вероятно, поэтому органы здравоохранения Канады информируют об этих изменениях в инструкциях и продолжают проведение оценки научных доказательств.

Пациентам не следует прекращать прием этих лекарств до тех пор, пока это им не будет рекомендовано специалистами здравоохранения. Пациентам, принимающим ИПН и метотрексат, следует проконсультироваться со своим лечащим врачом при любых опасениях относительно своего здоровья или использования этих препаратов.

*WHO Pharmaceutical Newsletter N 6. 2012*

### **ГРЕЙПФРУТОВЫЙ СОК И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

С конца 1980 гг. известно, что грейпфрутовый сок может изменять метаболизм некоторых пероральных лекарств. Существуют несколько сообщений о серьезных клинических последствиях.

Риск взаимодействия между грейпфрутовым соком и лекарствами был проанализирован также в фармакокинетических исследованиях.

Редакцией *Prescrire* был проведен обзор литературы по лекарственным взаимодействиям с грейпфрутом и их механизм.

### **НЕКОТОРЫЕ ПОДРОБНЫЕ СООБЩЕНИЯ О СЕРЬЕЗНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ**

В нескольких детальных сообщениях относительного лекарственного взаимодействия с грейпфрутом описаны преимущественно серьезные нарушения, включая рабдомиолиз, почечную недостаточность, приводящий к нетрудоспособности тремор, геморрагический шок и смертельный исход.

#### **Рабдомиолиз в период терапии статинами**

40-летняя женщина была доставлена в отделение экстренной помощи в связи с двусторонней слабостью нижних конечностей. Она принимала *симвастатин* (в дозе 80 мг в день) в течение более 2 лет по поводу семейной гиперхолестеринемии. В течение последних 2 недель она начала есть по одному целому грейпфруту в день.

У пациентки был диагностирован рабдомиолиз с активностью креатин фосфокиназы 12 640 ЕД/л. После отмены симвастатина интенсивность симптомов начала уменьшаться.

#### **Острая почечная недостаточность при использовании такролимуса**

52-летний пациент после трансплантации печени принимал такролимус (в дозе 6 мг в день) одновременно с некоторыми другими лекарствами. Через 4 месяца после трансплантации, в то время, когда лечение переносилось хорошо и концентрация такролимуса находилась в пределах 8-13 нг/мл (норма 10-20 нг/мл), пациент стал нервным и беспокойным, у него развились постоянный тремор и затуманенное зрение. Ему стало трудно писать, а через 5 дней он потерял способность работать. У пациента была диагностирована почечная недостаточность. Концентрация такролимуса в крови составляла 55.4 нг/мл.

Эта передозировка такролимуса была объяснена недавним потреблением большим количеством цитрусового мармелада (более 1.5 кг в течение одной недели перед развитием симптомов), содержащего около 50% грейпфрута.

### **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ: МЕЖИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАбельность**

Фармакокинетические исследования предоставили полезные данные относительно взаимодействия лекарств с грейпфрутом.

В исследованиях *in vitro* с использованием фракций клеток печени (микросом) были изучены ферменты (в особенности изоферменты цитохрома P450), вовлеченные в метаболизм ряда лекарств.

Фармакокинетические исследования на здоровых добровольцах (около 10 человек в каждом испытании) определяли изменения в концентрации определенных лекарств или их метаболитов после потребления грейпфрута.

### **Десятки лекарств, различные эффекты**

Британский учебник лекарственных взаимодействий «Stockley's Drug Interactions» приводит список около 40 лекарств (или групп лекарств), для которых существуют данные о взаимодействии с грейпфрутовым соком. Подтверждением для каждого лекарства может служить широкий диапазон данных – от единичного случая до одного-двух фармакокинетических исследований.

Результаты демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность эффектов сока грейпфрута на концентрацию лекарств в плазме крови.

### **Простая экстраполяция**

Когда обнаруживается, что плазменная концентрация какого-либо лекарства существенно изменяется при одновременном потреблении сока грейпфрута, предполагаемые клинические последствия обычно экстраполируются из известных дозозависимых побочных эффектов: клинические побочные эффекты редко регистрируются во время фармакокинетических испытаниях на здоровых добровольцах.

### **СМЕСИ ИЗ ПРОДУКТОВ ГРЕЙПФРУТА: ОЧЕНЬ ВАРИАБЕЛЬНО**

#### **Ряд активных ингредиентов**

Сок грейпфрута (гибрид названный *Citrus x paradisi* из семейства *Rutaceae*) содержит много компонентов (флавоноиды, фуранокумарины, сесквитерпены, тритерпены и др.), содержание которых может зависеть от вида, зрелости и места произрастания фрукта, местных климатических условий и производственного процесса.

Не показано, что какой-либо один компонент ответственен за все ингибиторные свойства сока грейпфрута на метаболизм лекарств. Так, ни один из флавоноидов или фуранокумаринов, содержащихся в грейпфруте, отдельно взятый не отвечает за более 40% наблюдаемого подавления изофермента CYP 3A4 цитохрома P450.

#### **Не только сок**

Наиболее часто встречаемым в сообщениях о лекарственных взаимодействиях является сок грейпфрута. Однако в сообщениях или исследованиях иногда отмечаются случаи использования также других про-

дуктов грейпфрута, в том числе цельного свежего, консервированного или лиофилизированного фрукта, порошка цельного грейпфрута, экстракта из семян грейпфрута и экстрактов кожуры (цедры или кожуры).

### **ИНГИБИРОВАНИЕ CYP 3A4: РИСК ПЕРЕДОЗИРОВКИ МНОГИХ ЛЕКАРСТВ**

CYP 3A4 является изоферментом цитохрома P450, наиболее часто участвующим в метаболизме лекарств. Он подавляется в течение нескольких часов в кишечнике соком грейпфрута.

Грейпфрутовый сок повышает плазменную концентрацию лекарств, метаболизируемых этих изоферментом, потенциально приводя к передозировке или дозозависимым побочным эффектам.

#### **Задокументированные или достаточно вероятные клинические эффекты.**

Фармакокинетические исследования и сообщения показывают, что взаимодействие между соком грейпфрута и лекарствами, метаболизируемыми CYP 3A4, может иметь нежелательные клинические последствия.

Грейпфрутовый сок увеличивает нефротоксичность некоторых иммунодепрессантов, в том числе *циклоспорина*, *такролимуса* и *сиролимуса*, и повышает риск развития рабдомиолиза и миалгии, связанного с использованием статинов (*аторвастатин* и *симвастатин*). Он также повышает риск падения артериального давления, рефлекторной тахикардии, приливов и головной боли в период лечения блокаторами кальциевых каналов – *фелодипином*, *манидипином*, *верапамилом*, *никардипином*, *нифедипином*, *нимодипином* и *нитрендипином*.

Сок грейпфрута усиливает седативное действие и нарушения памяти, вызываемые некоторыми бензодиазепинами (*диазепам*, *мидазолам*, *триазолам*) и *буспироном*. Это также повышает риск диплопии и затуманенного зрения, связанного с приемом *карбамазепина*.

#### **Требуется осторожность при применении со многими другими лекарствами**

Многие другие лекарства метаболизируются изоферментом CYP 3A4. Несмотря на то, что может не быть каких-либо твердых доказательств существования их взаимодействия с грейпфрутом, следует учитывать подобный дополнительный риск развития дозозависимых побочных эффектов этих лекарств.

**ИНГИБИРОВАНИЕ ДРУГИХ ИЗОФЕРМЕНТОВ P450?**

Фармакокинетические исследования на здоровых добровольцах показали, что грейпфрутовый сок ингибирует также и другие изоферменты цитохрома P450 – CYP 1A2, CYP 2E1 и CYP 2D9.

Риск взаимодействия указан в краткой характеристике препарата *анагрелид* и антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Это основано на результатах двух фармакокинетических исследований на 15 добровольцах и опубликованных сообщений. Предполагаемыми механизмом является ингибирование CYP 1A2 и CYP 2D9 соответственно.

**СЛАБОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ P-ГЛИКОПРОТЕИНА: РИСК ПЕРЕДОЗИРОВКИ**

P-гликопротеин является белком-транспортёром, который работает в качестве насоса. Он находится в наружном слое мембран определенных видов клеток и транспортирует ряд веществ, в том числе лекарства. P-гликопротеин также подавляет кишечную абсорбцию этих веществ и усиливает их почечную и печеночную элиминацию. Ингибиторы P-гликопротеинов повышают плазменную концентрацию субстратов P-гликопротеина, вызывая риск передозировки.

В одном из двух исследований на здоровых добровольцах (в общей сложности 19 человек) показано умеренное повышение плазменных концентраций *дигоксина* – субстрата P-гликопротеина, после одновременного потребления сока грейпфрута.

Фактически грейпфрутовый сок считается слабым ингибитором P-гликопротеина.

**ИНГИБИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ: РАЗЛИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Транспортеры органических анионов, которые переносят небольшие анионы, и пептиды транспортеров органических анионов, которые переносят более тяжелые анионные молекулы, играют роль в почечной тубулярной экскреции этих анионов, таким образом, понижая их концентрацию в плазме крови. Однако эти транспортеры также способствуют кишечной абсорбции анионов, что приводит к повышению концентраций анионов в плазме крови.

**Преимущественно передозировка.**

Большинство лекарств, которые действуют в качестве субстрата, особенно после того как они метаболизируются в организме преимущественно системой ферментов цитохрома P450, подвергаются усиленной

почечной экскреции. Ингибиторы транспортеров органических анионов и пептидов транспортеров органических анионов способны повышать плазменные концентрации лекарств, которые являются субстратами этих транспортеров. Сок грейпфрута является таким ингибитором.

***Пониженные концентрации в некоторых случаях***

Однако грейпфрутовый сок может также понижать концентрации некоторых транспортеров органических анионов и их пептидов. Это может представлять клиническое значение для лекарств, которые слабо метаболизируются в организме, преимущественно изоферментами цитохрома P450, и изменения их кишечной абсорбции могут иметь более серьезные последствия.

Например обнаружено, что грейпфрут понижает плазменную концентрацию алискирена – антигипертензивного лекарства (данные клинических испытаний на 11 здоровых добровольцах) и антигистаминного лекарства – фексофенадина (данные 3 клинических испытаний на здоровых добровольцах).

Снижение концентраций в плазме крови наблюдалось также у индинавира (1 фармакокинетическое испытание на 10 здоровых добровольцах), некоторых бета-блокаторов (4 фармакокинетическое испытаний на 42 здоровых добровольцах) и биластина – антигистаминного препарата.

**На практике: предупреждать пациентов, принимающих лекарства с узким терапевтическим индексом**

Несмотря на небольшое количество опубликованных случаев серьезных побочных эффектов, существуют достаточные основания избегать потребления грейпфрута во время фармакотерапии, особенно с использованием лекарств с узким терапевтическим индексом или имеющих серьезные дозозависимые побочные эффекты.

При назначении одного из этих лекарств пациенты должны быть предупреждены о риске серьезных взаимодействий с грейпфрутом. Предостережение должно быть достаточно широким, так как невозможно исключить лекарственное взаимодействие с другими фруктовыми соками, в частности, апельсиновым, и значимость взаимодействия очень различается в зависимости от вида фрукта и его происхождения.

*Translated from Rev Prescrire September 2012; 32 (347): 674-679  
Prescrire International December 2012/Volume 21, N 133: 294-297*

## **НАШИ ПУБЛИКАЦИИ**

*“... ничто: ни интересы ученого, ни интересы фармацевтической кампании, ни интересы клинической фармакологии в целом - не должно быть выше прав и интересов ребенка”.*

*Л.С.Страчунский*

### **ЯДОВИТЫЕ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ РАСТЕНИЯ В ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ, ОТПУСКАЕМЫХ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА**

**Л.В. РЕВАЗОВА**

Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий

По данным Европейской комиссии, более 50% лекарств, применяемых в педиатрической практике, не разрешены к применению у детей (unlicensed) или назначаются по незарегистрированным показаниям (off-label). Другая острая проблема педиатрической фармакологии – это безрецептурная продажа лекарств для детей. В педиатрической практике это опасно даже для лечения простуды, насморка, кашля, поскольку возникают ситуации, когда риск превышает пользу. [10]

Выбор и использование препаратов для детей требуют особой осторожности и ответственности. Не только потребители, но и многие врачи имеют немало ошибочных представлений применения препаратов в педиатрии. Не все знают, что растительные препараты для детей не всегда безопасны и эффективны. Например, слабительные средства растительного происхождения могут вызывать раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а при длительном применении – даже изменения на генетическом уровне. Растительные препараты от кашля часто вызывают аллергические реакции. Лекарственные формы из трав плохо дозируются, не отвечают по вкусовым качествам требованиям, предъявляемым к препаратам для детей. Многочисленные леденцы на растительной основе чаще всего эффективны только на начальной стадии заболевания и в целях профилактики. [2]

В результате анализа, проведенного Комитетом по лекарственным препаратам для человека (СНМР), относительно применения ректальных свечей, содержащих производные терпенов (камфора, ментол, скипидар, эфирные масла эвкалипта, тимьяна ползучего, сосновой хвои), обычно назначаемых для симптоматического лечения острых бронхитов средней тяжести, особенно при продуктивном и непродуктивном кашле у

детей младше 30 месяцев, Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендует пересмотреть инструкции этих препаратов с внесением в них новых противопоказаний. Согласно заключению Комитета, эти продукты несут в себе риск развития неврологических нарушений, в частности, судорог у младенцев и детей, поэтому их использование противопоказано у детей младше 30 месяцев или имеющих в анамнезе эпилепсию или фебрильные судороги. Кроме того, эти препараты могут вызвать аноректальные поражения (предраковый рост). [11]

Препараты, содержащие ядовитые и сильнодействующие компоненты, следует назначать детям только по жизненным показаниям; применение гормональных, антигормональных, цитостатических препаратов допустимо лишь по строгим показаниям (как «терапия отчаяния» при неэффективности всех иных методов лечения). В младшем детском возрасте, а также женщинам, кормящим грудью, противопоказаны лекарственные растения содержащие алкалоиды, антрагликозиды, некоторые эфирные масла, арбутин, кремнийорганические кислоты, аллергены. [5]

По телевидению и в средствах массовой информации идет коммерческая, часто недоброкачественная реклама лекарств. При этом обычно не оговаривается возможность их применения у детей. Фирмы, рекламирующие свои препараты, часто акцентируют внимание на их растительное происхождение, зная о популярности фитотерапии. Бесконтрольное применение лекарственных растений и препаратов на их основе привело к тому, что стали накапливаться данные об их побочных эффектах. [2]

Считаем необходимым отметить, что «в современном понимании, фитотерапия – научно обоснованное лечение лекарственными растениями и полученными из них галеновыми препаратами. Отдельные вещества, выделенные из растений, к фитопрепаратам не относятся».

Являясь разделом фармакотерапии, фитотерапия имеет свои возможности и ограничения, преимущества и особенности.

К препаратам природного происхождения ВОЗ предъявляет те же требования, что и ко всем лекарствам – **качество, эффективность, безопасность**. Обязательные нормы и требования изложены в нормативно-технических документах (НТД) – (Государственные Фармакопеи, Национальные и региональные Фармакопеи, Европейская Фармакопея, Британская Травяная Фармакопея) а также в монографиях и методических рекомендациях ВОЗ. [1, 3, 12,6,9]

Использование традиционных средств, популярных в данном регионе, зачастую способствует улучшению качества жизни в доступной для потребителя форме. Но использование с медицинскими целями сырья

природного происхождения (как растительного, так и животного), тем не менее, сопряжено с определенным риском. Виной тому и бытующее мнение о полной безвредности лекарственных растений, что, безусловно, не соответствует действительности. Бесконтрольный, неоправданный прием препаратов на основе лекарственных растений может привести к негативным последствиям; это особенно важно учитывать при фитотерапии пациентов детского возраста, основным принципом которой является безопасность применяемых лекарств, тем более, что на фармацевтическом рынке появилось много растительных препаратов зарубежных производителей, в состав которых входят растения, не свойственные для наших широт.

При лечении заболеваний у детей необходимо принимать во внимание возрастные особенности становления физиологических и биохимических процессов у ребенка (в основном, формирование растущего организма заканчивается к 12-14 годам), хотя отдельные системы, например, костная, и связанные с ними обменные процессы продолжают развиваться еще несколько лет.

Ребенок – **не уменьшенная копия взрослого**. Наименее зрелыми у детей жизненно важными органами являются печень, почки и мозг. В связи с этим метаболизм, усвоение и элиминация лекарств значительно отличаются от таковых у взрослых, а патологические процессы дополнительно меняют функции органов, которые участвуют в усвоении, распределении и выведении препаратов, что часто приводит к недостаточной эффективности лечения, либо возникновению токсических эффектов. Наиболее выражены отличия взаимодействия медикаментов с организмом у новорожденных и грудных детей. Чем младше ребенок, тем он более чувствителен к нежелательным эффектам лекарств. У маленьких детей более выражена васкуляризация желудка и кишечника, в 3-4 раза ниже кислотность желудочного сока, выше проницаемость пор кишечника для крупных молекул. Количество альбумина в плазме крови меньше, поэтому у грудных детей лекарства менее прочно связываются с белками, что способствует увеличению свободной фракции препарата в крови. Многие препараты лучше проникают через гематоэнцефалический барьер. В то же время лекарства в меньшей степени сорбируются тканью мозга, поскольку она содержит меньше липидов. Метаболическая инактивация препаратов у детей снижена в связи с меньшей массой паренхимы печени, низкой активностью окислительных ферментов и системы детоксикации. Выведение лекарств почками у новорожденных и детей первого года жизни замедлено, что связано с более низкой, чем у взрослых, клубочковой фильтрацией и меньшей проницаемостью

базальной мембраны почечных клубочков. [2]

На европейском рынке фитопрепараты представлены достаточно широко. Стабильна ориентация на фитопрепараты в Германии, Франции, Италии. Необходимо отметить, что фитопрепараты ведущих европейских фирм, в основном, готовятся на местном сырье. Даже препараты *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea* готовятся из сырья, полученного из выращенных в Германии и Франции растений. Во всяком случае, так было еще 10-15 лет назад.

В настоящее время фармацевтический рынок буквально завален импортируемыми лекарствами и биологически активными диетическими добавками (БАД), содержащими средства традиционных медицинских систем, эффективность (но далеко не всегда безопасность) которых установлена в продолжение многовекового применения. Информация о них чаще всего может квалифицироваться как коммерческая в связи с большим количеством заинтересованных лиц (производители, манипуляторы, дистрибьюторы). Причем вред может принести, как заведомо ложная или преувеличенная информация, так и ошибочная или неполная информация. Фальсификация информации или ее неточность должны рассматриваться как фальсификация (подделка) фармацевтического качества.

Особенно это касается:

- а) растительных препаратов, лечебные свойства которых известны из анналов традиционной медицины;
- б) комплексных растительных препаратов, один или несколько компонентов которого не разрешены к применению в данной стране;
- в) препаратов природного происхождения, в состав которых заведомо включены растения, имеющие ядовитые компоненты. [7]

С целью иллюстрации сказанного приведем несколько примеров **сильнодействующих лекарственных растений**, содержащие алкалоиды, стероидные и тритерпеновые сапонины, лигнаны, антрахиноны, терпены, которые не рекомендуются для применения в детской практике, при беременности и в период грудного вскармливания:

- *Dill Oil*, *Oleum Anethi*, эфирное масло плодов укропа душистого – **противопоказаны для применения у новорожденных и детей младшего возраста**; [13]
- *Anethum graveolens* – **противопоказан при беременности и кормлении грудью**; [13]
- *Tinospora cordifolia*, тиноспора сердцелистная (во всех частях растения содержатся изохинолиновые алкалоиды: берберин, ятриризин, а также апорфиновый алкалоид магнофлорин и

- алкалоид тинокордин) – противопоказан детям до 12 лет; [14]
- *Terminalia chebula*, терминалия хебула (содержит фитостеролы, терпены, кукурбитин, сквален, ГАМК) – не назначается детям младше 12 лет; [14]
  - *Achillea millefolium*, тысячелистник обыкновенный (содержит терпены, кумарины) – не назначается детям младше 12 лет; [15]
  - *Tribulus terrestris*, якорцы стелющиеся (содержит алкалоиды, стероидные гликозиды) – не назначается детям младше 12 лет; [16]
  - *Cassia occidentalis*, кассия западная (содержит антрахиноны, терпены, смолы). Препараты кассии не применяются для лечения детей младше 10 лет; [17]
  - *Abrus precatorium*, Абрус молитвенный, хекверити, токсины которого (абрин) даже в малых дозах подавляют синтез белков в стенке кишечника, в результате чего она разрушается и перестает функционировать – противопоказан детям младше 18 лет, при беременности и в период грудного вскармливания; [8]
  - *Withania somnifera* (содержит стероидные лактоны витанолиды, алкалоиды анаферин, анагирин, кускигрин, изопельетерин, тропилтиглоат), *Adhatoda vasica* (содержит хиназолиновые алкалоиды – вазицин, вазицинол, пеганин, их производные). Препараты, содержащие эти лекарственные растения, противопоказаны детям младше 12 лет, при беременности и кормлении грудью. Они также потенцирует эффекты барбитуратов и редуцируют эффекты диазепама и клоназепама. [18]
  - *Radix Glycyrrhizae*, корень солодки – безопасность и эффективность применения у детей не установлена – исключить применение у детей младше 6 лет, противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания; [19]
  - *Piper longum*, перец длинный (содержит алкалоид пиперин) – противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. [20]

Почти во всех препаратах традиционных систем (напр. Аюрведа)

отсутствуют противопоказания. Мотивировка – препараты имеют растительное происхождение. При всем уважении к бесспорно заслуживающим интереса средствам традиционной индийской медицины, все же не стоит забывать, что даже тысячелетний опыт не может заменить достижения современной фармацевтической науки и отменить требования к безопасности лекарственных препаратов для всех возрастных групп, тем более, самой уязвимой и незащищенной – детей, защитные системы организма которых еще не сложились.

В некоторых странах уже запрещено представлять лекарственное средство как уникальное, наиболее эффективное, наиболее безопасное по отсутствию побочных эффектов; содержащее материал о предназначении его исключительно или преимущественно для детей; утверждающее, что безопасность и эффективность данного лекарственного средства обусловлена его природным происхождением или действие его гарантировано; а также создавать впечатление ненужности медицинских консультаций или хирургических операций. [4]

Такая реклама уже должна насторожить потребителя и заставить воздержаться от применения такого препарата.

Часто встречающееся противопоказание «Повышенная чувствительность к компонентам препарата» для европейцев, да и для жителей нашего региона звучит не совсем корректно. Невозможно иметь данные о повышенной чувствительности к совершенно незнакомым растениям и веществам.

Лекарства и методы традиционных систем не должны рекомендоваться (или хотя бы быть ограничены соответствующими предостережениями) для использования вне тех регионов страны, откуда они берут свои корни. Методы и средства традиционных восточных систем не должны насильственным образом (а информация для находящегося «под гипнозом печатного слова» неосведомленного потребителя – тоже насилие) и в угоду модным тенденциям прививаться в тех странах, где потребитель по своему менталитету не готов их принять и оценить. Тем более, если в данном регионе существует своя, веками установленная система популярного врачевания местными испытанными средствами.

Эта проблема находится в центре внимания Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий МЗ РА с целью обеспечения безопасности применения растительных препаратов, особенно в детской практике. Для исключения случаев использования препаратов, не одобренных для применения в педиатрии, следует четко придерживаться инструкции любых препаратов, в том числе растительного происхождения.

**Литература:**

1. Государственная Фармакопея СССР, IX изд., вып. 2.
2. Дроговоз Е.Г., Щекина Е.Г. Проблемы педиатрии: Безопасные лекарства детям. Провизор, 2008, № 13.
3. Европейская Фармакопея, изд. 7-ое, 2011.
4. Правила Минздравоохранения от 09.09.1999 N 388 "Правила выдачи разрешений на рекламу лекарственных средств в республике Казахстан" (утверждены приказом министра здравоохранения, образования и спорта).
5. Танцур Л.Н., Пилипец Е.Ю. Особенности фармакотерапии в детском возрасте. 2010. Журнал *НейроNews: Психоневрология и нейропсихиатрия*, № 5/2.
6. *British Herbal Pharmacopoea*. London, British Herbal Medicine Assotiation, 1996.
7. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. WHO/EDM/TRM, 2001, 1.
8. Hedge R, Maiti TK, Podder SK (1991) Purification and characterization of three toxins and two agglutinins by *Abrus precatorius* seeds by using lactamyl-Sepharose affinity chromatography. *Annal.Biochem.* 194:101-109].
9. *Martindale: The Complete Drug Reference* (Editor Sean C.Sweetman) Pharmaceutical Press, 2005, 1119.
10. Press release European Medicines Agency on a draft Guideline on pharmacovigilliance for medicines used in children. European Medicines Agency Press Office, London, 12 August 2005 Doc.Ref. EMEA/262135/2005.
11. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, № 5, 2011.
12. *WHO monographs on selected medicinal Plants*, Geneva, Vol.1, 1999; Vol.2, 2002; Vol.3, 2004; Vol.4, 2009; Vol. 5, 2010.
13. *WHO monographs on selected medicinal Plants*. 2001, V.3, s.37
14. *WHO monographs on selected medicinal Plants*. 2005, V.4, s. 89, 30
15. *WHO monographs on selected medicinal Plants used in the Newly Independent States (NIS)*, 2010, V.5, s.280].
16. *WHO monographs on selected medicinal Plants*. 2005, V.4, s.332.

17. *WHO monographs on selected medicinal Plants used in the Newly Independent States (NIS), 2010, V.5, s.368.*
18. *WHO Monographs on selected medicines Plants, Vol.4, 2005, s.388.*
19. *WHO monographs on selected medicinal Plants, Vol. V, s.161-173, 2006.*
20. *Williamson E., Driver S., Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. 2006, P. 313-319*