

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

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

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

Խմբագրական խորհուրդ

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

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

Регистрационный 03Ա066290 20.10.2004 г.

Редакция:

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

Редакционный совет:

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

Խմբագրության հասցեն՝ Երևան, Կոմիտաս պող. 49/4
Адрес редакции: Ереван, пр. Комитаса, 49/4
Հեռ. 23 16 82, 23 08 96
тел. 23 16 82, 23 08 96

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	2
<i>Предстоящая регистрация опасного амфетаминового лекарства для контроля веса?</i>	<i>2</i>
<i>FDA одобрило безрецептурный отпуск противоаллергического назального спрея</i>	<i>5</i>
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	6
<i>Агрессия, вызванная лекарствами</i>	<i>6</i>
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	13
<i>Новый вид антибиотика может быть менее предрасположенным к развитию резистентности</i>	<i>13</i>
<i>Регенерация спинного мозга стала реальностью</i>	<i>15</i>
<i>Уникальная операция: пересадка матки привела к рождению ребенка</i>	<i>18</i>
<i>Врачи впервые пересадили человеку давно остановившееся сердце</i>	<i>19</i>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	20
<i>Пересмотренные руководства по ведению ветряной оспы во время беременности</i>	<i>20</i>
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	22
<i>Онкология и гематология в 2013 году</i>	<i>22</i>
<i>Антибиотикотерапия острого неосложненного пиелонефрита у женщин</i>	<i>26</i>
<i>Исследование Women's Health: ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и рака – риски превышают пользу</i>	<i>32</i>

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

ПРЕДСТОЯЩАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОПАСНОГО АМФЕТАМИНОВОГО ЛЕКАРСТВА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ВЕСА?

Неприемлемая рекомендация ЕМА, которая должна быть отменена

Пресс-релиз. Париж, 19 декабря 2014 года. Сегодня Комитет по лекарственным препаратам для применения у человека (СНМР) Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) объявил о своем решении рекомендовать регистрацию комбинации *налтрексон + амфебутамон* (известный также как бупропион) для контроля веса, несмотря на «наличие неопределенностей в отношении сердечно-сосудистых последствий в долгосрочный период» [1]. Торговые наименования комбинации: **MYSIMBA** - в странах Евросоюза, **CONTRAVE** - в других странах.

Значительная регрессия в безопасности европейских пациентов

Амфебутамон является амфетаминовым лекарством, как и *амфепрамон*. В 2000 году ЕМА для защиты общественного здоровья запретило продажу некоторых лекарств, подавляющих аппетит, со схожим с амфепрамоном механизмом действия (**клобензорекс/clobenzorex**, **дексфенфлурамин/dexfenfluramine**, **фенфлурамин/fenfluramine**, **фенпропорекс/fenproporex** и т.д.) (2).

В 2009 году **сибутрамин/sibutramine (Sibutral)** - лекарство, подавляющее аппетит, из группы амфетаминов -, также было изъято Европейским агентством по лекарствам с фармацевтического рынка из-за несоизмерных и серьезных побочных реакций (3). А в 2010 году также был изъят с фармацевтического рынка всего Евросоюза **бенфлуорекс/benfluorex (Mediator^o)** (4).

Более того, в 2013 году ЕМА, исходя из соображений безопасности, отказало в регистрации опасной комбинации **фентермин + топирамат** в фиксированной дозировке, а заявка на регистрацию лекарства **лоркасерин/lorcaserin (Belviq)** была отозвана фармкомпанией после предварительного заключения СНМР о том, что «*Belviq* не может быть зарегистрирован для контроля веса у пациентов с ожирением и пациентов с избыточным весом» (5,6).

Каким образом СНМР нашел возможность принять подобное решение по комбинации *налтрексон + амфебутамон* (известный также как бупропион) (**CONTRAVE/MYSIMBA**) в фиксированной дозировке для контроля веса, несогласующееся с прежними?

Органы здравоохранения должны извлечь урок из прошлых катастроф в общественном здоровье

Снижение веса на несколько килограммов, достигнутое в результате медикаментозной терапии, само по себе не может оправдать несоразмерный риск побочных реакций у пациентов, страдающих ожирением, или лиц с избыточным весом, тем более, что вес очень часто возвращается к прежнему уровню через несколько месяцев после прекращения лечения.

Органы здравоохранения должны извлечь урок из прошлых катастроф в общественном здоровье, особенно, обусловленных рядом подавляющих аппетит препаратов, изъятых с фармацевтического рынка Евросоюза из-за несоразмерных и серьезных побочных реакций (*сибутрамин/sibutramine* [Sibutral], *бенфлюорекс/benfluorex* [Mediator], *римонабант/rimonabant* [Acomplia]) (3,4,7).

Prescrire призывает представителей Регуляторных агентств по лекарствам, являющихся членами правления CHMP и проголосовавших против комбинации *налтрексон + амфобутамон (MYSIMBA/CONTRAVE)*, настаивать на защите безопасности пациентов. Государства-члены ЕС, которые все еще против регистрации данной комбинации, могут и должны потребовать арбитражного решения Европейской Комиссии и созыва процессуально правомочного заседания Комитета.

Комиссия ЕС – последний контролирующий орган, также имеет возможность решения не следовать рекомендациям CHMP.

В 2015 году контролирующие вес лекарства, которые приносят больше вреда, чем пользы, более не должны быть разрешены к применению в Европейском Союзе.

Prescrire настаивает на необходимости использовать **заболеваемость** и **смертность** в качестве конечных точек для оценки воздействия контроля веса на улучшение прогноза. **Prescrire** настаивает также на необходимости упреждающего, интенсивного мониторинга побочных реакций лекарств.

Prescrire является некоммерческой организацией по непрерывному образованию, которая работает над улучшением качества заботы о пациентах. **Prescrire** публикует информацию, основанную на доказательствах, относительно терапии и терапевтических стратегий, и является полностью независимой организацией, что составляет основу для информированного принятия решений.

Prescrire финансируется исключительно своими подписчиками, ни

от кого не получает финансовой поддержки, не содержит рекламы, не имеет акционеров и спонсоров.

Дополнительная информация: english.prescrire.org; contact@prescrire.org

Ссылки:

1. EMA “Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 15-18 December 2014” 19 December 2014. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002237.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. European Commission – DG Health “Human referrals” http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/refh_others.htm
3. Prescrire Editorial Staff “Sibutramine: withdrawn from the European market at last!” July 2010. <http://english.prescrire.org/en/81/168/46446/0/NewsDetails.aspx>
4. Prescrire Editorial Staff “Benfluorex. EU marketing authorisation finally withdrawn” *Prescrire Int* 2010; 19 (109): 206.
5. “Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine/topiramate)” Questions and answers 21 February 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf + Prescrire Editorial Staff “Topiramate + phentermine (Qsiva^o and other brands): an excessively dangerous appetite-suppressant combination” March 2013. <http://english.prescrire.org/en/81/168/48440/0/NewsDetails.aspx>
6. EMA “Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin)” Questions and Answers 30 May 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf + Prescrire Editorial Staff “Lorcaserin. In obesity: unacceptable risks” *Prescrire Int* 2014; 23 (149): 117-120.
7. Prescrire Editorial Staff “Rimonabant: marketing authorisation suspended... at last!” *Prescrire Int* 2009; 18 (100): 61.
8. Prescrire Editorial Staff “Medicinal products used in weight control: first, do no harm” Submission of comments on 'EMA Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control' (EMA/CHMP/311805/2014). Accessible at: <http://english.prescrire.org/en/79/207/46302/4008/3303/SubReportDetails.aspx>

FDA ОДОБРИЛО БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЙ ОТПУСК ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ

24 июля 2014 г. Фармацевтическая компания GlaxoSmithKline объявила, что Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрило безрецептурный отпуск назального спрея **флутиказона пропионата 50 мкг (*Flonase Allergy Relief*, GlaxoSmithKline)** для лечения поллиноза или аллергий верхних дыхательных путей.

Согласно сообщению фармкомпания, *Flonase Allergy Relief* является первым и единственным безрецептурным назальным спреем, показанным для облегчения всех симптомов аллергии со стороны носа и глаз, включающих насморк, чихание, зуд в носу, заложенность носа, а также зуд в глазах и слезотечение.

В сообщении для печати GlaxoSmithKline отмечается, что, предположительно 50 миллионов людей в Соединенных Штатах страдают от аллергии носовой полости, часто приводящей к утомляемости, нарушениям сна, проблемам в обучении и концентрации внимания. Как отмечается в сообщении, флутиказона пропионат – активный ингредиент препарата *Flonase Allergy Relief* - имеет давно установленный профиль безопасности с учетом 30 миллионов суммарных пациентов-лет с тех пор, как в 1994 году он был зарегистрирован в качестве рецептурного лекарства.

Согласно сообщению GlaxoSmithKline, *Flonase Allergy Relief* будет доступен в качестве безрецептурного лекарства в начале 2015 года.

<http://www.medscape.com/viewarticle/828950>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

АГРЕССИЯ, ВЫЗВАННАЯ ЛЕКАРСТВАМИ

Агрессивное поведение пациента может быть вызвано используемыми им лекарствами. Механизмы его развития сложны и плохо изучены, а данные о лекарствах, приведших к агрессивному поведению, часто сложно анализировать.

Каковы основные лекарства, приводящие к развитию агрессивного поведения?

Для ответа на этот вопрос редакцией был проведен обзор с использованием стандартной методологии *Prescrire*. Большинство данных об этих побочных эффектах получены в виде спонтанных сообщений, которые не могут быть использованы для установления частоты их возникновения.

Иногда трагические последствия

Агрессивное поведение может приводить к серьезным последствиям для пациента и окружающих его людей.

Несколько случаев убийств с последующим самоубийством или без него, были приписаны воздействию лекарств, особенно антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – **флуоксетину и циталопраму**. В некоторых случаях пациенты принимали как антидепрессанты, так и неустановленные запрещенные наркотики.

В 1989 году в США мужчина на своем рабочем месте выстрелами убил 8 человек и ранил еще 12, после чего покончил жизнь самоубийством. Он принимал **флуоксетин** в течение 4 недель. Против производителей лекарства были предприняты действия, которые привели к обнародованию в 1994 году документов фармацевтической компании о связи между антидепрессантами и эпизодами насилия.

Затем последовали другие случаи, в одном из которых 60-летний мужчина, принимающий **пароксетин**, перед самоубийством убил 3-х членов своей семьи.

Трудно сделать заключение о роли, которую играли лекарства в каждом из этих случаев.

Описаны также случаи среди детей

Шведская группа исследователей проанализировала введенные в базу данных фармаконадзора Швеции в течение 10-летнего периода сообщения о психиатрических побочных эффектах лекарств у пациентов младше 18 лет.

Они идентифицировали 744 случая психиатрических побочных эффектов у детей, в том числе 69 случаев агрессивного поведения. Чаще всего это были мальчики в возрасте от 6 до 12 лет (52 мальчика против 17 девочек). Эти побочные эффекты приписывались преимущественно амфетаминному психостимулятору **метилфенидату**, неамфетаминному психостимулятору – **модафинилу**, селективному ингибитору обратного захвата норадреналина **атомоксетину** и ингаляционным кортикостероидам.

Вовлечено много психотропных лекарств

Множество психотропных лекарств различного типа вовлечены в сообщения о насилии, обусловленном лекарствами.

Лекарства для отказа от курения, антидепрессанты, психостимуляторы. Одной группой исследователей были проанализированы сообщения из базы данных фармаконадзора Управления по контролю пищи и лекарств (FDA) США за период между 2004 и 2007 гг. Они идентифицировали, в общей сложности, 1937 сообщений о насилии: 387 случаев убийств, 404 – физического нападения, 27 случаев физического надругательства, 896 – мыслей об убийстве и 223 случая симптомов, связанных с насилием.

Сообщения о насилии были неравномерно распределены между 31 лекарствами. В целом, наиболее часто подозреваемыми лекарствами были (в последовательности уменьшения частоты): лекарства, используемые для отказа от курения – **варениклин, бупропион и никотин замещающие препараты**; антидепрессанты – **флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, венлафаксин, десвенлафаксин, сертралин, эсциталопрам, циталопрам, миртазапин и дулоксетин**; два лекарства, используемые для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, – **атомоксетин и метилфенидат**; противоэпилептическое лекарство **леветирацетам**; нейролептики **кветиапин, арипипразол, zipразидон и рисперидон**; бензодиазепины **триазолам, золпидем, эзопиклон, диазепам, алпразолам и клоназепам**.

Средний возраст пациентов составлял 36 лет, и около 60% были мужчины.

Французская база данных: вовлечено 76 лекарств. Региональный Центр фармаконадзора Тулузы проанализировал сообщения об агрессии, содержащиеся во французской базе данных фармаконадзора. Сообщения об агрессивном поведении включали случаи ажитации, физической

и словесной агрессии, покушения на убийство и самоубийство. В исследовании было проведено сравнение частоты воздействия определенных лекарств или лекарственных групп в случаях агрессивного поведения с частотой других сообщений в базе данных, в которых не отмечалось агрессивное поведение. Из 56 изученных случаях агрессии 48 наблюдались у мужчин, 8 – у женщин, средний возраст составлял 46 лет. Три пациента совершили убийство. Агрессивное поведение повторно развилось у трех пациентов, которые снова начали использовать подозреваемые лекарства. У некоторых пациентов присутствовали дополнительные факторы риска: 25 пациентов имели в анамнезе психические нарушения, а 8 – употребляли спиртные напитки. У одиннадцати пациентов из 56 агрессивное поведение по отношению к окружающим сопровождалось также самоагрессией: 6 пациентов причинили себе вред, 3 – совершили самоубийство, 2 – пытались покончить жизнь самоубийством и у одного отмечались суицидальные мысли.

Анализ этих случаев продемонстрировал взаимосвязь между агрессивным поведением и 76 лекарствами.

Бензодиазепины, агонисты дофамина, нейролептики, противоэпилептические лекарства. Более половины случаев развития этих побочных эффектов были обусловлены использованием нейропсихотропных препаратов. Основными лекарствами являлись (представлены в порядке убывания числа случаев): **бензодиазепины** (16 раз); **агонисты дофамина** (13 раз); **серотонинэргические антидепрессанты** (4 раза); **противоэпилептические лекарства: топирамат, габапентин** (4 раза); **антимускариновый препарат бипериден**; **нейролептики: оланзапин, ариприразол** (4 раза); также как и **варениклин, римонабант и бенфлуорекс**.

Противоэпилептические препараты **вальпроевая кислота, прегабалин, ламотриджин, вигабатрин, фелбамат и стирипентол** также известны своей способностью провоцировать насилие.

Ингибиторы холинэстеразы, такие как **донепезил, галантамин и ривастигмин**, используемые при лечении болезни Альцгеймера, также могут вызвать агрессивное поведение.

Противоинфекционные лекарства, кортикостероиды и другие лекарства

Анализ Регионального Центра фармаконадзора Тулузы выявил также другие лекарства, не относящиеся к группе психотропных лекарств.

Этими лекарствами являются (перечислены в порядке убывания частоты развития этого побочного эффекта): противомикробные лекарства, включающие **мефлохин, эфавиренц, атазанавир, рибавирин и интерферон альфа**; антагонист лейкотриена **монтелукаст**, используемый для лечения бронхиальной астмы; **кортикостероиды; изотретиноин; ингибиторы протонного насоса**.

Кроме того, несколько сотен сообщений о появлении суицидальных мыслей у пациентов, принимающих **интерферон альфа, пегинтерферон альфа** или **рибавирин**, были зарегистрированы фармацевтическими компаниями-производителями этих лекарств или регуляторными агентствами по лекарствам.

Тестостерон. FDA объявило о том, что получено несколько сообщений о побочных эффектах, включающих агрессивное поведение, у детей, непреднамеренно подвергнутых воздействию тестостерона посредством кожного контакта с кожей взрослого, на которую был нанесен гель тестостерона. Эти эффекты регрессировали после прекращения контакта.

Гипогликемия, вызванная инсулином. Лекарства, вызывающие гипогликемию, обладают риском развития агрессивного поведения у пациента. Группа независимых исследователей Соединенных Штатов из RxISK проанализировала психиатрические побочные эффекты (в том числе, акты насилия), приписываемые инсулину, которые были внесены в базу данных фармаконадзора FDA в период между 2004 и 2012 гг. При применении **инсулина лиспро**, например, они идентифицировали 6 случаев убийств, 90 актов физического или вербального насилия (удушение, преступные действия, пиромания, кожные раны и т.п.), 47 случаев ажитации и 32 случая раздражительности.

Антимускариновые лекарства. Известно, что лекарства с антимускариновыми эффектами, такие как **атропин и гиосцин**, способны спровоцировать помутнение сознания и поведенческие нарушения, такие как ажитация, раздражительность и агрессия. Эти препараты используются преимущественно в качестве: противопаркинсонических лекарств, например, **бипериден, тригексифенидил и тропатепин**; спазмолитиков, особенно для лечения желудочно-кишечных болей и недержания мочи, например, **тиемониум, клидиниум, тропиум, флавоксат, оксибутинин, солифенацин и толтеродин**; бронходилататоров, например, **ипратропиум и тиотропиум**; и т.п.

Трициклические антидепрессанты и большинство антигистаминовых препаратов, обладающих седативным действием, имеют антимиускариновые эффекты.

Особенно восприимчивы к центральным побочным эффектам антимиускариновых лекарств пожилые пациенты.

Внутриутробное воздействие диэтилстильбестрола? Известно, что воздействие **диэтилстильбестрола** во внутриутробном периоде имеет отдаленные эффекты. Они могут включать также психологические нарушения. Исследования на животных выявили, что мышцы, подвергнутые воздействию *диэтилстильбестрола* в гестационном периоде, чаще проявляют агрессивное поведение по сравнению с животными, не получавшими препарат (дозы препарата не указаны).

У людей длительное наблюдение в одном рандомизированном испытании и долговременные эпидемиологические исследования продемонстрировали повышенный риск развития психологических нарушений в подростковом или зрелом возрасте в результате пренатального воздействия *диэтилстильбестрола*.

Факторы, повышающие риск насилия

Риск развития агрессивного поведения, связанный с использованием определенных лекарств, повышается при одновременном использовании веществ, обладающих сходными эффектами, особенно, алкоголя и некоторых запрещенных наркотиков.

Несколько случаев насилия было приписано одновременному использованию алкоголя или запрещенных наркотиков с различными препаратами, включающими бензодиазепины (как например, **флунитразепам**), **бупропион** и **серотонинэргические антидепрессанты**.

На практике

Поведенческие нарушения иногда вызваны применением лекарств. Когда у пациента появляется или усугубляется уже имеющееся агрессивное поведение, необходимо выяснить роль используемого им лекарства. Следует учитывать вероятность необходимости отмены подозреваемого лекарства, оценивая, насколько эта отмена повредит состоянию здоровья пациента.

Когда пациентам требуется назначение лекарства, известного своей способностью провоцировать агрессивное поведение, целесообразно информировать их и предупредить об этом членов своих семей или ухаживающих лиц с просьбой следить за появлением любых изменений

поведения, особенно, агрессии, раздражительности или ажитации. В период лечения этими лекарствами рекомендуется периодически спрашивать пациентов о том, нет ли у них каких-либо изменений поведения, и напоминать о повышении риска агрессивного поведения при использовании алкоголя.

Проблемы фармаконадзора насилия и агрессии

Эмоциональные нарушения у определенных пациентов вызывают вербальную или физическую агрессивность, имеющую серьезные, а иногда фатальные последствия. Это поведение может рассматриваться как адекватное в случаях, когда это является защитной реакцией на непосредственную угрозу. Но иногда эта реакция не пропорциональна провоцирующему фактору. Человек не способен контролировать агрессивные импульсы и реагирует в неадекватной и эксцессивной манере, намного превышающей ответную реакцию, обычно рассматривающуюся в качестве допустимой.

Эта вспышка агрессии обычно длится менее 30 минут. Непосредственно после нее человек испытывает чувство облегчения, чувствует себя подавленным, усталым, виноватым или растерянным.

Проблемы, связанные с лексиконом, используемым в сообщениях.

Одной из проблем, встречающейся при работе с литературными источниками, был лексикон, используемый при описании сообщений об агрессивном поведении, связанном с лекарствами.

Часто различные описательные термины группируются под одним кодированным термином, что приводит к утрате полезной информации. Сообщения о случаях насилия или агрессии нетрудно пропустить при первом чтении. Агрессивное поведение обычно относится к категориям «враждебность», «раздражительность» или «ажитация». Эти термины применяются как к словесной, так и физической агрессии, и покрывают такие различные типы поведения, как «раздражительность» и «убийство». Физическая агрессия различается по интенсивности и включает угрозу оружием и убийство. Вербальная агрессия может принимать формы словесных вспышек гнева, оскорблений, угроз, криков или потери контроля над собой, иногда со швырянием предметов.

Нейропсихиатрические и органические факторы. Следует учитывать много нефармакологических причин. Различные нейропсихиатрические нарушения вызывают поведенческие нарушения, которые при определенных обстоятельствах включают агрессию или

насильственные действия: умственная неполноценность, деменция; аутические нарушения; генерализованные тревожные нарушения; синдром дефицита внимания и гиперактивности, определенные формы шизофрении, глубокая депрессия, биполярные нарушения и расстройство типа оппозиционного неповиновения.

Определенную роль играют психосоциальные факторы, такие как наличие в анамнезе травмы, полученной самим пациентом или близким ему лицом, посттравматический стресс.

Повреждения головного мозга ишемической или травматической природы вследствие, например, определенных типов эпилепсии, инсульта или травмы мозга, также могут спровоцировать агрессивное поведение. К развитию агрессии приводит также тяжелая гипогликемия. Некоторые пациенты агрессивным поведением реагируют на боль.

Лекарства или токсические вещества. Алкоголь и другие вещества, такие как амфетамины, кокаин и галлюциногены, известны своей способностью вызывать агрессивное поведение. Пациенты также становятся возбудимыми и раздражительными после отмены марихуаны, алкоголя, опиоидов, бензодиазепинов или антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Translated from Rev Prescrire February 2014; 34 (364):110-113

Prescrire International June 2014/Volume 23, N 150:153-155

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

НОВЫЙ ВИД АНТИБИОТИКА МОЖЕТ БЫТЬ МЕНЕЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫМ К РАЗВИТИЮ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

08 января 2015 года. Используя ряд новых технологий, исследователям удалось выделить новое противомикробное соединение, названное ими **тейксобактин**, которое может стать первым представителем новой группы антибиотиков. Тейксобактин проявил себя безопасным и эффективным препаратом у мышей, и не было выявлено развития к нему резистентности.

Ведущий исследователь – Ким Льюис, доктор философии из Северо-восточного Университета Бостона (штат Массачусетс), надеется, что тейксобактин проявит эффективность у пациентов при коротких курсах лечения и с лучшим профилем побочных эффектов. Он отмечает, что мыши являются хорошими предикторами токсичности у людей. Другим показателем, предсказывающим бактерицидную активность тейксобактина, является его способность быстро уничтожать инфекцию.

Лоси Л. Линг, доктор философии из компании NovoBiotic Pharmaceuticals в Кембридже, (штат Массачусетс) и его коллеги опубликовали результаты исследования он-лайн 7 января 2014 года в *Nature*. В их статье описаны как полученные ранее данные по эффективности тейксобактина, так и их новаторский подход при его идентификации.

Тейксобактрин безопасен и эффективен

Исследователи изучили тейксобактин на двух моделях инфекций у мышей: инфекция крови *Staphylococcus aureus* (животная модель метициллин-резистентного *S. aureus*) и легочная инфекция *Streptococcus pneumoniae*. Все животные были успешно вылечены, и не отмечалось развития побочных эффектов при введении использованных доз. Возможно даже важнее тот факт, что ни у одной мыши не развилось резистентности.

В сопровождающей редакционной статье Джерард Райт, доктор философии из университета Макмастер в Гамильтоне (Онтарио, Канада), пишет, что остается выяснить, существуют ли в окружающей среде другие механизмы развития резистентности к тейксобактину, однако полученные авторами данные предполагают, что систематический поиск граммотрицательных бактерий, продуцирующих антибиотики, мишенью которых является грамположительные клеточные стенки, может идентифицировать «свободные от резистентности» антибиотики.

Соответствующее исследование грамположительных производителей необходимых компонентов для грамтрицательных наружных мембран может идентифицировать схожие многообещающие вещества против возбудителей из этого класса бактерий. Таким образом, в области, где доминирует пессимизм, работа доктора Линга и его коллег позволяет надеяться на то, что инновация и креативность могут объединиться для решения проблемы кризиса антибиотикотерапии.

Выведение тейксобактина на фармацевтический рынок

Предпринимаются шаги по повышению растворимости тейксобактина. Доктор Льюис отмечает, что растворимость соединения ограничена, и это свойство следует улучшить для обеспечения доставки в организм терапевтических доз.

Начало клинических испытаний нового антибиотика ожидается через 2 года. Предполагается, что для клинических испытаний потребуется 2-3 года. В том случае, если клинические испытания тейксобактина пройдут успешно и препарат будет одобрен к применению, он будет первым представителем новой группы антибиотиков.

Новый путь обнаружения антибиотиков

Во время пресс-конференции доктор Льюис заявил, что возбудители становятся резистентными быстрее, чем создаются новые антибиотики. Эта проблема была выдвинута на первый план Центром по контролю и профилактике заболеваний США, суть которой в том, что человечество быстро приближается к «постантибиотиковой эре».

Большинство из доступных в настоящее время антибиотиков были выделены из микроорганизмов, обнаруженных в почве, и эксперты полагают, что почва тщательно изучена в плане поиска новых антибиотиков. Однако доктор Линг и его коллеги внедрили новый метод для дальнейшего изучения противомикробного потенциала бактерий в почве.

Группа исследователей считает, что критическим моментом для изолирования микроорганизмов из почвы является создание первой колонии на агаре. Они разработали новаторский путь культивирования почвенных бактерий. Ими был создан «гаджет», который содержал агар, в который был имплантирован всплывающий слой образца почвы. Это устройство действует как диффузионная камера для культивирования клеток и возвращается обратно в почву, где находится в течение 1-2 недель. Ученые как бы обманывают бактерии, которые начинают расти и формировать колонии. Их изобретение облегчает формирование необходимой первой колонии. Как только колония сформирована, микроорганизмы становятся «одомашненными» и могут выращиваться и исследоваться традиционным

методом.

Группа исследователей использовала эту концепцию для разработки устройства iChip, которое доктор Льюис описывает как улучшенную версию диффузионной камеры для культивирования клеток. Это уменьшает размеры первоначальной модели и позволяет быстрее и легче проводить скрининг.

Северо-восточный университет владеет патентом на этот метод, а компания NovoBiotic залицензировала этот метод для идентификации и роста микроорганизмов из почвы..

Исследователи использовали устройство iChip для культивирования 10,000 почвенных бактерий. Многие из бактерий вырабатывают антибиотики.

Доктор Льюис объясняет, что коэффициент эффективности поиска (или вероятность обнаружения) противомикробных соединений из бактериальной клетки довольно высок. Однако большинство из этих соединений уже найдено, и поэтому не представляют интереса.

Исследователями были идентифицированы 25 новых антибиотиков, из которых наиболее перспективным является тейксобактин. Организм, синтезирующий тейксобактин, делает это достаточно хорошо, и исследователи пока не чувствуют необходимости в оптимизации процесса производства.

http://www.medscape.com/viewarticle/837229?nlid=73305_2982&src=wn_l_edit_dail&uac=130225SY

РЕГЕНЕРАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА СТАЛА РЕАЛЬНОСТЬЮ

Впервые врачам удалось добиться восстановления способности ходить у человека, парализованного в результате травмы позвоночника. В его спинной мозг были пересажены клетки обонятельной нервной ткани.

40-летний поляк Дарек Фидыка, который в 2010 году в результате ножевых ран был парализован ниже пояса, теперь в состоянии передвигаться, опираясь на ходунки. Эта первая в мире операция была сделана хирургами в Польше в сотрудничестве с лондонскими учеными. Статья об этом опубликована в медицинском журнале Cell Transplantation.

Профессор Джефф Райсман, глава отдела нейрорегенерации в Институте неврологии при Университетском колледже Лондона, возглавляет группу британских исследователей. По его словам, достигнутый результат является более значительным по своим последствиям,

чем высадка человека на Луну. В операции были использованы биполярные обонятельные клетки-рецепторы, которые входят в состав обонятельной системы. Эти клетки служат для передачи сигналов по нервным волокнам. В ходе первой из двух операций хирурги удалили одну из обонятельных луковиц пациента и вырастили культуру клеток в лабораторных условиях.

Спустя две недели они пересадили эти клетки в нервные волокна спинного мозга больного, которые были перерезаны ножом в ходе нападения. У врачей было всего 500 тысяч таких клеток.

Около ста микроинъекций раствора с клетками были сделаны выше и ниже места травмы. Четыре тонкие полоски нервной ткани были взяты из щиколотки пациента и помещены вдоль разрыва в нервных волокнах спинного мозга шириной в 8 мм. Ученые считают, что обонятельные клетки создают путь, по которому нервные волокна выше и ниже места травмы могут соединиться между собой, используя для этого мостик из пересаженной нервной ткани.

До операции Дарек Фидыка был парализован в течение почти двух лет и не проявлял никаких признаков восстановления, несмотря на многомесячную интенсивную физиотерапию. Эта интенсивная программа физиотерапии, в рамках которой он занимался по пять часов пять дней в неделю, продолжалась после операции в Центре аксоно-нейрологической реабилитации во Вроцлаве.

Фидыка заметил первые признаки успеха лечения спустя три месяца. Спустя полгода после операции он смог сделать несколько неуверенных шагов, держась на поручни, используя поддержку физиотерапевта и специальные шины для ног. Через два года после операции он может ходить, опираясь на ходунок.

У него также отчасти восстановились ощущения в области мочевого пузыря и кишечника, а также сексуальная функция. Доктор Павел Табаков, главный нейрохирург во Вроцлавской университетской больнице, который возглавлял группу польских ученых, считает, что регенерация нервных волокон спинного мозга, которая всегда считалась невозможной, стала реальностью.

Эти исследования и операция финансировались Фондом спинных травм Николлса (NSIF) и британским Фондом стволовых клеток (UKSCF). Последний был создан в 2007 году для стимулирования многообещающих исследований применения стволовых клеток, он выделил на лечение польского пациента 2,5 млн фунтов. Фонд Николлса был создан поваром

Дэвидом Николлсом после того, как его сын Дэниел был парализован в 2003 году после несчастного случая в бассейне.

Решающим фактором, определившим успех лечения, стало использование собственных обонятельных клеток пациента, что исключило возможность иммунного отторжения и необходимость использования лекарственных средств для подавления такой реакции. На левой стороне спинного мозга в результате ножевой травмы образовался разрыв в нервных волокнах шириной в 8 мм. Именно на этой стороне врачи создали мостик из пересеженной нервной ткани.

Через несколько месяцев на левой ноге у пациента начали увеличиваться в объеме мускулы и появились первые признаки иннервации. Ученые считают, что это свидетельство регенерации нервной ткани спинного мозга, так как сигналы из мозга, контролирующие работу мускулов левой ноги посылаются именно по левой части ствола спинного мозга. Магнитно-резонансное сканирование также установило, что разрыв в нервных волокнах закрылся после операции. Сложные нервные клетки, отвечающие за обоняние, являются единственной частью нервной системы человека, которая регенерируется в течение всей жизни.

При каждом вдохе молекулы различных веществ в воздухе вступают в контакт с нервными рецепторами в носу. Они передают электрохимические сигналы обонятельным луковицам, которые находятся в самом верху носовой полости, у основания мозга. Эти клетки постоянно изнашиваются и должны заменяться. Процесс их регенерации обеспечивается обонятельными обволакивающими клетками (ОЕС), которые создают основу для восстановления волокон нервной ткани.

Один из британских хирургов, специализирующийся в области травм спинного мозга и лечивший тысячи пациентов в Британии, заявил, что ждал чего-то подобного в течение 40 лет. Ученые и врачи, участвовавшие в этом исследовании, не хотели бы, чтобы у тысяч людей возникли ложные надежды. Они подчеркивают, что их успех должен быть повторен, чтобы продемонстрировать реальность регенерации нервной ткани спинного мозга.

Они надеются провести не менее 10 схожих операций в Польше и Британии в предстоящие годы, хотя всё зависит от масштабов финансирования этих работ. "Наша группа в Польше готова рассмотреть возможность лечения подходящих для такой операции пациентов из любой страны мира. Речь идет о пациентах, у которых в результате ножевого ранения перерезан ствол спинного мозга", - заявил доктор Табаков.

Профессор Райсман затратил более 40 лет на изучение проблемы регенерации нервных тканей. В своих исследованиях на лабораторных животных он продемонстрировал, что клетки ОЕС, введенные в спинной мозг крыс, могут купировать паралич.

Источник: bbc.co.uk

<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61133>

УНИКАЛЬНАЯ ОПЕРАЦИЯ: ПЕРЕСАДКА МАТКИ ПРИВЕЛА К РОЖДЕНИЮ РЕБЕНКА

6 октября 2014. В Швеции появился на свет первого ребенка, который был выношен в пересаженной матке. Матерью стала 36-летняя женщина, родившаяся без матки. Орган был пожертвован 61-летним донором, передает британское агентство новостей ***BBC***. Ребенок появился раньше срока (почти на 32-ой неделе) в сентябре. Его вес составил 1,8 килограмма. У женщины развилась преэклампсия, а у ребенка - отклонения в ритме сердцебиения. Но сейчас оба чувствуют себя хорошо.

Известно: проблемы с маткой могут возникнуть не только из-за врожденных дефектов, но и вследствие противоопухолевой терапии. И для таких пациенток донорская матка является реальным решением проблемы. О шведке, родившей с помощью донорской матки, известно, что у нее были работающие яичники. Она прошла цикл ЭКО. В результате получились 11 эмбрионов, которые заморозили.

Сотрудники Университета Гетеборга далее произвели пересадку матки. Саму матку получили от женщины, уже семь лет находившейся в менопаузе. После трансплантации пациентка-реципиент начала прием препаратов, препятствующих отторжению органа. Через год после операции было принято решение имплантировать замороженные эмбрионы.

Надо сказать, до этого другие две команды пытались пересадить матку. В одном случае орган перестал нормально функционировать, и его пришлось через три месяца удалить. Во втором случае был выкидыш. Успех последней трансплантации обеспечили длительные испытания на животных, длившиеся более 10 лет. Правда, эксперты оговариваются: препараты, препятствующие отторжению, вредны для организма. Поэтому в перспективе придется либо удалить матку, либо попробовать выносить еще одного ребенка.

<http://meddaily.ru/article/06Oct2014/peromatko>

ВРАЧИ ВПЕРВЫЕ ПЕРЕСАДИЛИ ЧЕЛОВЕКУ ДАВНО ОСТАНОВИВШЕЕСЯ СЕРДЦЕ

27 октября 2014. Австралийские хирурги из Госпиталя Святого Винсента провели первую в мире пересадку "умершего сердца". Суть в том, что обычно сердца пересаживают от доноров, у которых умер мозг, но сердце при этом продолжает биться, отмечает **ВВС**. Орган изымают, выкладывают на лед и везут к реципиенту. На сей раз хирурги использовали орган, который перестал биться уже примерно 20 минут.

Сердце - единственный орган, который до недавнего времени не использовали, если он переставал биться. Однако австралийские специалисты реанимировали сердце в специальной системе, известной как "сердце в коробке". Сердце согревают, сердцебиение восстанавливают, и орган питают специальной жидкостью, чтобы снизить степень повреждений сердечной мышцы.

Данный подход способен сохранить до 30% больше жизней, увеличив количество подходящих для пересадки органов. Аналогичная методика уже использовалась для повышения качества донорских легких и печени.

<http://meddaily.ru/article/27oct2014/upto20mi>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ВЕДЕНИЮ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Лори Барклай, ДМ

22 января 2015 года. Королевский колледж акушеров и гинекологов Великобритании 21 января опубликовал пересмотренные руководства по ветряной оспе (первичный вирус *Varicella-zoster*) при беременности.

В новых рекомендациях описываются профилактика ветряной оспы при беременности, ведение и лечение беременных с ветряной оспой, способ родов, риски у младенцев и советы относительно грудного вскармливания.

Соавтор руководств – профессор Патриция Кроули из Университетского колледжа Дублина, отмечает в интервью, что ветряная оспа может представлять серьезную угрозу здоровью во время беременности и может привести к развитию осложнений. Жизненно необходимо, чтобы беременная с симптомами этой вирусной инфекции обратилась к своему семейному врачу как можно скорее, а также избегала контакта с потенциально восприимчивыми к инфекции лицами, такими как другие беременные или младенцы. Инфекция, вызываемая вирусом *Varicella-zoster*, часто встречаемое заболевание, особенно среди детей раннего детского возраста, и обычно приводит к развитию стойкого иммунитета. Однако эта инфекция поражает каждую третью из 1000 беременных.

Сопредседатель комитета по руководствам доктор Маниш Гупта в своем интервью отмечает, что ветряная оспа чрезвычайно заразное заболевание, поэтому важно, чтобы женщины были осведомлены относительно симптомов и необходимости немедленного обращения к врачу. Женщину может беспокоить возможность передачи вируса ребенку, однако это случается довольно редко и зависит от того, на какой стадии беременности произошло заражение вирусом. Жизненно необходимо также, чтобы клиницисты были осведомлены о высокой заболеваемости ветряной оспой среди беременных и обеспечили женщинам наилучший возможный уход.

Специальные практические рекомендации включают следующее:

- *Клиницисты у беременных должны собирать анамнез о перенесенных ими инфекциях – ветряной оспе и опоясывающем лишае.*
- *Беременные, не переносившие ветряную оспу или серонегативные к ветряной оспе, должны избегать контакта с лицами, бо-*

леющими ветряной оспой или опоясывающим лишаем, а также немедленно информировать своего лечащего врача о предполагаемом контакте.

- Клиницисты должны подтвердить наличие возможного контакта сбором тщательного анамнеза для подтверждения важности этого контакта и подверженности пациента инфекции, также как и проведением анализа крови для определения наличия иммунитета к вирусу *varicella-zoster*.
- Беременным может потребоваться введение второй дозы иммуноглобулина *varicella-zoster* в тех случаях, когда контакт с инфицированными лицами продолжается и прошло 3 недели после введения последней дозы.
- Беременные, у которых развилась характерная сыпь, должны немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу, их следует изолировать от других беременных и новорожденных до полного отпадения корок с элементов сыпи (обычно около 5 дней после появления сыпи).
- Симптоматическое лечение и соблюдение правил гигиены могут оказаться полезными для предотвращения вторичной бактериальной инфекции
- Ацикловир не одобрен для применения при беременности. Врачи должны сообщать пациентам о рисках и выгодах его применения.
- Клиницисты должны рассмотреть вопрос госпитализации женщин с высоким риском тяжелого течения ветряной оспы или развития осложнений, невзирая на их клиническое состояние.
- Клиницисты должны направить беременных, у которых развилась ветряная оспа, к специалистам по фетальной медицине, вирусологам и неонатологам для принятия решения относительно лечения.
- Клиницистам следует индивидуализировать время и способ родов у беременных с ветряной оспой.
- Женщины с ветряной оспой должны кормить ребенка грудью, если они того желают и состояние их здоровья достаточно хорошее.

<http://www.medscape.com/viewarticle/838532>

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ В 2013 ГОДУ

Некоторый прогресс, но слишком много новых лекарств с неадекватно оцененным соотношением вред-польза

Лекарства, заслуживающие внимания

- **Метастатический рак предстательной железы: абиратерон для отсрочки боли и, возможно, смерти.** При прогрессировании метастатического рака предстательной железы, несмотря на антиандрогенное лечение, в тех случаях, когда использование цитотоксической терапии не обосновано, абиратерон замедляет развитие симптомов рака на несколько месяцев и может продлить общую выживаемость. Необходимы дополнительные данные относительно сердечных и печеночных побочных эффектов этого лекарства.
- **Рак мочевого пузыря и БЦЖ: лучше сделанная упаковка.** В тех случаях, когда для лечения рака мочевого пузыря выбирают иммунотерапию внутрипузырным введением бациллы *Calmette-Guérin* (BCG, БЦЖ), представляется, что RIVM штаммы БЦЖ имеют схожий с другими штаммами баланс вред-польза; их преимущество заключается лишь в более безопасной, лучше сделанной упаковке.

Улучшение ведения пациентов

- **Рак предстательной железы: скрининг, основанный на степени повышения уровней PSA бесполезен.** Баланс вред-польза скрининга рака предстательной железы, основанного на анализе уровней PSA в крови, в том числе, на степени повышения уровней PSA, неблагоприятен.
- **Локализованный рак предстательной железы: контроль перед рассмотрением необходимости хирургического лечения.** Не доказано, что немедленная радикальная простатэктомия при локализованном раке предстательной железы у мужчин младше 75 лет понижает смертность. Бдительное ожидание может дать возможность пациенту избежать, по крайней мере, временно, побочных эффектов хирургического лечения,

включающих эректильную дисфункцию и недержание мочи.

- **Карцинома эпителия протоков in situ: строгий мониторинг.**
В 2013 году во Франции большинство случаев карциномы эпителия протоков in situ были выявлены во время скрининга маммографии на основании наличия микрокальцификации. Эти локализованные злокачественные новообразования несут в себе очень низкий риск метастазирования и могут оставаться бессимптомными в течение всей жизни пациента. При обнаружении карциномы грудной железы in situ во время физического обследования, у около одной трети пациентов (в течение около 10 лет) заболевание медленно прогрессирует до инвазивной карциномы.

При выявлении признаков карциномы протоков in situ во время радиологии или биопсии необходимо проведение резекции для подтверждения диагноза и исключения инвазивной карциномы.

Женщинам с маленьким размером опухолей может быть предложена операция удаления опухоли, после которой косметические последствия более приемлемы, хотя риск рецидива выше, чем после мастэктомии. Обе операции могут приводить к появлению постоянной боли, сильной у около 13% женщин.

Радиационная терапия после удаления опухоли может снизить риск рецидива, но не риск смерти от рака молочной железы. Побочные эффекты включают кожные ожоги, отдаленные нарушения со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем, а также более частое развитие постоянной локальной боли. Имеющиеся на настоящее время данные не поддерживают использование тамоксифена – антагониста эстрогенов.

В тех случаях, когда биопсия подтверждает наличие карциномы протоков in situ, необходимо обсудить с пациентом выбор между немедленной операцией (возможно в комбинации с радиотерапией) и строгим клиническим мониторингом. Какой бы вариант лечения не был бы выбран, необходим строгий мониторинг грудных желез для выявления признаков инвазивного рака.

- **Радиационная терапия и неметастатический рак груди:**
длиннее период выживаемости и меньше рецидивов. Среди

женщин с нематастатическим инвазивным раком грудной железы добавление радиационной терапии к консервативному хирургическому вмешательству снижает уровень 15-летней смертности с 38% до 35%, а уровень 10-летнего рецидива с 35% до 19%.

- **Множественная миелома: бортезомиб в качестве препарата второго ряда.** Бортезомиб – цитотоксический препарат, является препаратом второго ряда у пациентов с множественной миеломой, у которых оказалось неэффективным лечение талидомидом и которым невозможно трансплантировать кроветворные стволовые клетки. Бортезомиб заметно нейротоксичен и повышает риск серьезных инфекций; оба эти побочных эффекта незначительно менее выражены при подкожном пути введения, чем при внутривенном.

Дальнейшая оценка в процессе рассмотрения

- **Нематастатический инвазивный рак грудной железы: неоадьювантная гормонотерапия летрозолом?** В тех случаях, когда пациентам с нематастатическим инвазивным раком молочной железы не показано немедленное хирургическое вмешательство, неоадьювантная терапия летрозолом – ингибитором ароматазы, вызывает сокращение размеров опухоли. Однако влияние этого лекарства на выживаемость пока неизвестно.
- **Метастатический рак груди и пертузумаб: многообещающий препарат для некоторых пациентов?** Добавление пертузумаба – анти-HER-2 моноклонального антитела, к терапии комбинацией трастузумаб + доцетаксел продлевает общую выживаемость среди женщин с неоперабельной метастатической или локализованной рецидивирующей опухолью грудной железы с гиперэкспрессией HER-2 протеина. Однако следует очень тщательно выбирать пациентов на основании атипичного терапевтического анамнеза – пертузумаб усиливает побочные эффекты, вызываемые трастузумабом и доцетакселом, включая диарею, фебрильную нейтропению и поражения кожи и слизистых оболочек. Пока еще нет возможности оценить баланс вред-польза для пертузумаба.
- **Рак легких и кризотиниб: плохо задокументированная**

эффективность. У пациентов с распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легких с гиперэкспрессией тирозин киназы *ALK*, у которых оказалась неэффективной терапия первого ряда, кризотиниб – ингибитор *ALK*, проявил способность продлевать выживаемость без прогрессирования заболевания, но вызывал потенциально тяжелые побочные эффекты, менее предсказуемые, чем у других цитотоксических лекарств. Эти побочные эффекты включали желудочно-кишечные и зрительные нарушения, гепатотоксичность, сердечные аритмии (в том числе, удлинение интервала QT) и пневмонию.

- **Метастатический колоректальный рак при неэффективности лечения: дополнительные несколько недель выживаемости с регорафенибом?** У пациентов с метастатическим колоректальным раком, для которых уже не осталось вариантов лечения, но у которых сохраняется хорошее общее состояние, регорафениб – ингибитор множественных протеин киназ, удлиняет выживаемость на несколько недель, хотя ценою риска развития ряда серьезных и потенциально угрожающих жизни побочных эффектов.
- **Фиброз костного мозга: избегать использования руксолитиниба в большинстве случаев.** Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является единственным излечивающим методом лечения пациентов с миелофиброзом. Руксолитиниб – цитотоксический ингибитор янус киназы, уменьшает размеры селезенки, но не улучшает выживаемость. Часто приходится прекращать лечение. Руксолитиниб может ухудшать анемию и тромбоцитемию, а также может вызывать головную боль, головокружение и спутанность сознания. В этих условиях лучше избегать использования руксолитиниба. Однако следует продолжать клинические испытания у небольшой части пациентов, когда невозможно проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и особенно у тех, у которых наблюдаются тяжелые симптомы и выраженное увеличение размеров селезенки.

Обусловленные лекарствами случаи

- **Вызванная гепарином тромбоцитопения.** У пациентов, принимающих гепарин, существует риск развития тромбоцитопении,

особенно посредством иммуноаллергического механизма, обычно между 5-ым и 14-ым днем лечения. Это осложнение следует иметь в виду в тех случаях, когда число тромбоцитов уменьшается на более чем 30% или составляет менее 150 000/мм³. Тромбоцитопения, вызванная гепарином, несет в себе риск развития угрожающего жизни венозного и артериального тромбоза. Лечение основано на немедленной отмене гепарина и назначении другого антикоагулянта (данапароид или аргатробан). Профилактика этого побочного эффекта основана на мониторинге числа тромбоцитов (проведение анализа крови 2 раза в неделю, по крайней мере, в течение первых двух недель терапии), а для наиболее уязвимых пациентов - на быстром переходе на использование антагониста витамина К.

Excerpts from Rev Prescrire January 2014: 34 (363):27-54

Prescrire International April 2014/Volume 23, N 148:103-105

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ЖЕНЩИН

Вкратце об остром пиелонефрите

Острый пиелонефрит следует заподозрить у пациентов со спонтанными болями в нижней части спины или болезненностью при надавливании в реберно-позвоночном углу одновременно с высокой лихорадкой и ознобом, тошнотой или рвотой, часто с признаками инфекции нижних мочевых путей (частое болезненное мочеиспускание, боль или чувство тяжести в тазовой области, гематурия).

Острый пиелонефрит – бактериальная инфекция почечной паренхимы, чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Согласно статистике в США ежегодно диагностируются около 12 случаев на 10 000 женщин. Возбудителями заболевания обычно являются энтеробактерии; бактерия *Escherichia coli* ответственна за 75%-95% случаев.

Острый пиелонефрит считается неосложненным в тех случаях, когда возникает у изначально здоровых небеременных женщин, у которых отсутствуют какие-либо определенные факторы риска развития серьезной инфекции. Острый неосложненный пиелонефрит обычно быстро проходит при лечении антибиотиками. Редкими осложнениями являются абсцесс почки, септический шок или почечная недостаточность.

Пиелонефрит рассматривается в качестве осложненного в тех случаях, когда развивается у беременных, у мужчин, у пациентов с иммуно-

дефицитом, у пациентов, которые перенесли инфекцию нижних мочевых путей в течение предшествующих 3 месяцев, у пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью, дефектом мочевых путей, функциональными или анатомическими урологическими нарушениями, такими как нейрогенный мочевой пузырь, мочекаменная болезнь или поликистоз почек. Осложнениями, чаще всего встречаемыми в этих случаях, являются септический шок, поражение почек и даже смерть.

В тех случаях, когда у пациента предполагается наличие пиелонефрита, перед началом антибиотикотерапии следует провести микробиологического исследование мочи, включающее тест на чувствительность к антибиотикам. Для предотвращения развития осложнений до получения результатов теста чувствительности к антибиотикам обычно назначается эмпирическая антибиотикотерапия первого ряда. Это лечение в дальнейшем корректируется в соответствии с результатами анализа и клиническим ответом пациента.

Какому режиму эмпирической антибиотикотерапии следует отдавать предпочтение при лечении небеременных женщин с острым неосложненным пиелонефритом? Редакцией *Prescrire* был проведен обзор доступных доказательств с использованием стандартной методологии *Prescrire*.

Выбирать антибиотик, активный против *E. coli* и хорошо проникающий в почечную ткань

Для пациентов с острым пиелонефритом эмпирически выбранный антибиотик первого ряда должен хорошо проникать в почки, создавая такую концентрацию в почечной ткани, которая эффективна *in vitro* против бактерий, которые обычно вызывают эти инфекции. Следовательно, различные антибиотики, используемые для лечения инфекций нижних мочевых путей, неприемлемы в качестве эмпирической терапии первого ряда острого пиелонефрита. Выбор будет также зависеть от побочных эффектов антибиотиков, лекарственных взаимодействий и вероятности резистентности бактерий к антибиотикам.

Неосложненные случаи могут быть успешно вылечены в домашних условиях, так как риск осложнений низкий, и часто эффективна пероральная антибиотикотерапия. Однако в серьезных случаях оправдана госпитализация: когда пациент нуждается в частом клиническом мониторинге и специфическом лечении, особенно при наличии признаков септического шока; если желудочно-кишечные нарушения препятствуют пероральной гидратации; или если не наблюдается улучшения состояния больного через 24 часа после начала антибиотикотерапии.

Пероральные фторхинолоны, когда бактериальная резистентность маловероятна

Фторхинолоны являются антибиотиками широкого спектра, которые обычно активны *in vitro* против энтеробактерий, таких как *E. coli*, и быстро создают высокие концентрации в почках при введении перорально или инъекционно.

Ципрофлоксацин и *левофлоксацин* доказали клиническую эффективность. В испытаниях, проведенных в конце 1990-х годов, *ципрофлоксацин* в дозе по 500 мг два раза в день в течение 7 дней, (с первоначальным введением внутривенной дозы в 400 мг или без него), был исследован на 128 пременопаузальных женщинах с диагнозом острый неосложненный пиелонефрит.

Через 7 дней после завершения терапии у 96% пациенток симптомы пиелонефрита отсутствовали, а у 99% посев мочи дал отрицательные результаты.

В 2010-х годах, согласно рандомизированным испытаниям на 248 женщинах, 7-дневный курс лечения пероральным *ципрофлоксацином* в дозе 500 мг/2 раза в сутки был настолько же эффективным, как и 14-дневный курс, с 96% уровнем клинического излечения.

Согласно результатам двух испытаний, проведенных в 2000-х годах, *левофлоксацин* в дозе 750 мг один раз в день в течение 5 дней имел схожую с *ципрофлоксацином* (по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней) эффективность. *Левофлоксацин* – изомер *офлоксацина*, не имеет доказанных преимуществ перед *офлоксацином* при лечении какого-либо типа инфекции. *Ципрофлоксацин* является наиболее часто предлагаемым в руководствах по клинической практике фторхинолоном.

Другие, не так хорошо оцененные, фторхинолоны. *Ломефлоксацин* – фторхинолон со схожей с *ципрофлоксацином* антибактериальной активностью *in vitro*. *Норфлоксацин* представляется менее активным, чем *ципрофлоксацин in vitro*. Обзор литературы не идентифицировал какие-либо испытания, исследовавшие эффективность других фторхинолонов при остром неосложненном пиелонефрите.

Первоначальное парентеральное введение в случаях желудочно-кишечных нарушений. Наш обзор литературы не идентифицировал какое-либо сравнительное испытание, показавшее более высокую эффективность парентерального применения фторхинолонов по сравнению с пероральной терапией. Однако пациенты с желудочно-кишечными нарушениями, которые могут препятствовать пероральной терапии, должны в начале лечения получать фторхинолоны парентерально – с дальнейшим переходом на пероральное введение при первой же возможности.

Резистентность к фторхинолонам регистрируется, по меньшей мере, в одной десятой части амбулаторных случаев. Появление бактериальной резистентности к фторхинолонам означает, что их эффективность со временем уменьшится.

Согласно опросу французских микробиологических лабораторий 2011 года, около 10% штаммов *E. Coli*, полученных у амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, были резистентны к ципрофлоксацину, а около 15% - к норфлоксацину. О результатах для других представителей группы фторхинолонов не сообщалось.

В учреждениях первичного звена здравоохранения резистентность к фторхинолонам чаще наблюдается у пациентов, получавших фторхинолоны в течение предыдущих 3-6 месяцев, независимо от причины, по которой они были назначены, у пациентов, в течение 3 предыдущих месяцев инфицированных резистентной к *ципрофлоксацину E. Coli*, а также у недавно госпитализированных пациентов.

Побочные эффекты: нейропсихиатрические нарушения, фотосенсибилизация, поражения сухожилий. Побочные эффекты фторхинолонов, в основном, включают: нейропсихиатрические нарушения (головная боль, головокружение, судороги, спутанность сознания, галлюцинации, диплопия), фотосенсибилизацию, поражение сухожилий, аритмии и нарушения сердечной проводимости, диарею, обусловленную *Clostridium difficile*.

Инъекционные цефалоспорины третьего поколения, если есть вероятность резистентности к фторхинолонам

Инъекционные цефалоспорины третьего поколения, такие как цефтриаксон, часто активны против энтеробактерий, особенно *E. Coli*, и хорошо проникают в почечную ткань. В тех случаях, когда высок риск бактериальной резистентности к фторхинолонам или их использования следует избегать в связи с побочными эффектами, одним из вариантов лечения до получения результатов теста на чувствительность является назначение цефалоспоринов третьего поколения. Их эффективность была продемонстрирована, преимущественно, у пациентов с осложненным пиелонефритом.

В одном рандомизированном испытании на 144 женщинах с острым неосложненным пиелонефритом было проведено сравнение одной инъекции 1 г цефтриаксона в первый день с последующим введением на второй день цефалоспорина третьего поколения цефиксима перорально с внутривенным введением цефтриаксона по 1 г в течение 3 дней.

На третий день лечения в обеих группах ответ был одинаковым (у

около 91% пациентов не наблюдалось лихорадки и симптомов со стороны мочевых путей), и посев мочи у всех был отрицательным. Наблюдения над пациентами более 3 дней не проводилось.

Отсутствует единодушное мнение об оптимальной длительности парентеральной терапии. Наш обзор литературы не идентифицировал каких-либо испытаний использования только пероральных цефалоспоринов третьего поколения в качестве эмпирической терапии с первого дня лечения острого неосложненного пиелоефрита.

Рост бактериальной резистентности. Развитие резистентности к цефалоспорином третьего поколения также вызывает опасение. Согласно данным французских микробиологических лабораторий 2011 года, 4% штаммов *E. Coli* резистентны к цефалоспориному третьего поколения *цефотаксиму*. Резистентность *E. Coli* обусловлена преимущественно появлением бета-лактамаз широкого спектра действия, которые понижают эффективность большинства цефалоспоринов.

Преимущественно реакции гиперчувствительности. Побочные эффекты цефалоспоринов включают, в основном, реакции гиперчувствительности, иногда перекрестные с пенициллинами, нейтропению, почечную недостаточность, диарею, обусловленную *C. Difficile*. *Цефтриаксон* может вызвать гипербилирубинемию, развитие камней в желчном пузыре и в почках, а также кровотечения. Внутримышечные инъекции *цефтриаксона* болезненны.

Аминогликозиды – оценка в качестве эмпирической монотерапии не проводилась

Аминогликозиды, такие как *гентамицин*, являющиеся парентеральными антибиотиками, особенно эффективны против грам-отрицательных бактерий, таких как *E. Coli*, и выводятся в неизменном виде почками. Используются они, как правило, в комбинации с другими антибиотиками при остром осложненном пиелонефрите в стационарных условиях, с 1 по 3 день терапии.

Несмотря на то, что их использование в качестве эмпирической терапии не оценивалось, определенные руководства по клинической практике предлагают *гентамицин* в качестве одного из вариантов лечения в тех случаях, когда применение другой эмпирической антибиотикотерапии представляется неприемлемым. При этом рекомендуется как можно скорее перейти на пероральный прием антибиотиков, основываясь на результатах теста на чувствительность.

Гентамицин и другие аминогликозиды могут вызывать серьезные побочные эффекты, включающие, главным образом, нефротоксичность,

необратимую ототоксичность, нарушения равновесия тела, паралич мышц и реакции гиперчувствительности.

Исходя из их нефротоксичности и отсутствия данных сравнительных исследований, этот вариант лечения следует использовать в качестве эмпирической терапии только в редких случаях, когда представляется недопустимым использование как фторхинолонов, так и цефалоспоринов третьего поколения.

На практике, пероральный цiproфлоксацин или офлоксацин до получения результатов теста чувствительности к антибиотикам

По состоянию на 2014 год во Франции для женщин с острым несложненным пиелонефритом препаратами первого выбора эмпирической антибиотикотерапии, в ожидании результатов теста на чувствительность к антибиотикам, все еще являются пероральные фторхинолоны *цiproфлоксацин* и *офлоксацин*. При высокой вероятности резистентности к фторхинолонам лучше выбрать инъекционный цефалоспорин третьего поколения, предпочтительно, *цефтриаксон*, эффективность которого лучше всего установлена.

Эффективность этих антибиотиков становится все более непредсказуемой в связи с ростом резистентности. Однако назначение различных антибиотиков широкого спектра действия раньше времени, может привести к потере эффективности лекарств в случае серьезных инфекций.

Для обеспечения соответствия режима эмпирической антибиотикотерапии пиелонефрита изменениям профиля резистентности была бы полезна организация система мониторинга антибиотикорезистентности возбудителя *E. Coli*, регистрирующая случаи клинически неэффективной эмпирической терапии.

Для уменьшения распространения резистентности предпочтительно, по возможности, избегать использования фторхинолонов и цефалоспоринов третьего поколения при несерьезных инфекциях, в особенности, при остром неосложненном цистите.

Translated from Rev Prescrire September 2014; 34 (371):669-673

Prescrire International December 2014/Volume 23, N 155:296-299

ИССЛЕДОВАНИЕ WOMEN'S HEALTH: АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА – РИСКИ ПРЕВЫШАЮТ ПОЛЬЗУ

Марлен Буско

11 декабря 2014 года. Утрехт, Нидерланды. Новый анализ, основанный на рандомизированном испытании, предполагает, что здоровые женщины среднего возраста и старше не должны принимать низкие дозы аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или колоректального рака, так как риск массивных желудочно-кишечных кровотечений превышает пользу профилактики.

Однако профилактическое лечение низкими дозами аспирина может быть оправдано у женщин старше 65 лет с низким риском желудочно-кишечных кровотечений. Для предотвращения одного эпизода – несмертельного инфаркта, несмертельного инсульта, смерти от сердечно-сосудистой патологии или инвазивного колоректального рака, тридцать две женщины старше 65 лет с низким риском развития желудочно-кишечных кровотечений должны принимать низкие дозы аспирина (по 100 мг в два дня раз) в течение 15 лет.

Исследование, основанное на анализе данных Women's Health Study (Исследование женского здоровья), было опубликовано он-лайн 4 декабря 2014 в *Heart*.

Ведущий автор исследования – доктор Роб ван Круисдик (Университетский медицинский центр, Нидерланды) – в письме *heartwire* пишет, что на основании полученных результатов, женщины с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений, а именно: с наличием в анамнезе пептической язвы или эпизода желудочно-кишечного кровотечения, не были включены в исследование Women's Health Study, и он будет рекомендовать не использовать аспирин для первичной профилактики в этой группе.

Противоречивая роль аспирина в первичной профилактике

Доктор Круисдик и его коллеги отмечают, что наличие потенциальной пользы от использования аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний противоречиво, и Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США недавно распространило новую информацию для потребителей, в которой не поддерживается подобное использование этого лекарства.

Однако возобновился интерес к аспирину в плане его эффекта в предотвращении колоректального рака. Исследователи отмечают недавние данные о том, что использование аспирина как ежедневно, так и в два дня раз, может снизить риск колоректального рака, снова вызвали дебаты по поводу роли аспирина в первичной профилактике. Потенциально, вследствие того, что аспирин лишь незначительно снижает сердечно-сосудистый риск, одновременно повышая риск серьезных желудочно-кишечных кровотечений, польза при раке может перевесить баланс в пользу использования аспирина в первичной профилактике.

Для изучения этого эффекта аспирина авторы исследования использовали данные, полученные на 27 939 женщинах в возрасте 45 лет и выше, участвующих в исследовании Women's Health Study. Изначально средний возраст участниц исследования составлял 54.7 лет, и приблизительно одна женщина из десяти была в возрасте 65 лет и старше. Женщины были рандомизированы на принимающих 100 мг аспирина или плацебо через день. Исследователями были разработаны четыре модели для прогнозирования эффекта 15-летнего использования аспирина: для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака, других форм рака (кроме колоректального рака и немеланомного рака кожи), а также для прогнозирования развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений. Целью исследования явилось определение оптимальной стратегии лечения: лечить всех, ни кого не лечить, лечить только женщин в возрасте 65 лет и выше или лечить, основываясь на прогнозируемом риске.

Во время медианного наблюдения в течение 10.1 лет наблюдалось 604 случая сердечно-сосудистых заболеваний, 168 случаев колоректального рака, 1832 случая других форм рака и 302 случая массивных желудочно-кишечных кровотечений. В течение дальнейшего пост-испытательного наблюдения в течение 7.2 лет, было диагностировано еще 107 случаев колоректального рака и 1388 случаев других видов рака.

По этой модели прогнозировалось, что в течение 15 лет у женщин существовал 11.4%-ый риск нежелательных исходов: 0.5% – колоректального рака, 8.7% – других форм рака и 0.8% – массивных желудочно-кишечных кровотечений.

По сравнению с использованием плацебо, регулярное использование аспирина было связано с незначительно более низким риском заболеваний сердца, инсульта и колоректального рака, однако у 1.1% женщин, принимающих данное нестероидное противовоспалительное лекарство, наблюдались серьезные желудочно-кишечные кровотечения.

**Установленное 15-летнее снижение риска (УСР), связанное с
первичной профилактикой аспирином
(Women's Health Study)**

Конечные точки	Общее, УСР (95% ДИ)	<65 лет, УСР (95% ДИ)	≥ 65 лет, УСР (95% ДИ)
Серьезные сердечно-сосудистые эпизоды	0.27 (0.06 до 0.86)	-0.06 (-0.39 до 0.26)	3.11 (1.67 до 5.27)
Колоректальный рак	0.14 (0.02 до 0.59)	0.17 (0.04 до 0.55)	-0.11 (-1.15 до 0.93)
Неколоректальный рак	-0.08 (-0.80 до 0.64)	-0.32 (-1.06 до 0.42)	2.05 (0.43 до 6.28)
Серьезные желудочно-кишечные кровотечения	-0.75 (-0.50 до -1.00)	-0.64 (-0.40 до -0.87)	-1.66 (-0.50 до -2.82)
В общем	-0.42 (-1.29 до 0.45)	-0.85 (-1.72 до 0.03)	3.39 (0.98 до 8.42)

Исследователи отмечают, что с возрастом защитное действие аспирина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний повышается – также как и в исследовании *Physicians Health Study* у мужчин.

У многих женщин в возрасте 65 лет и старше протективное действие аспирина на риск развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний превышает повышенный риск кровотечений, особенно если кровотечение считается менее важным. В этой возрастной группе число женщин, которых следует лечить для предотвращения одного эпизода, составляло 29 женщин, особенно если кровотечение рассматривалось как менее важное. Количество желающих получать лечение в течение 15 лет для предотвращения одного эпизода, что учитывало также менее серьезные побочные эффекты, такие как невыраженные кровотечения, язву желудка и необходимость приема через день лекарства, составляло 32.

Лечить 32 женщин старше 65 лет в течение 15 лет для предотвращения одного эпизода?

В сопроводительном письме к редакционной статье доктора Марко М. Феррарио и Джованни Веронези (Университет Инсубрии, Варесе, Италия) соглашаются, что результаты исследования *Women's Health Study* не поддерживают назначение аспирина всем женщинам среднего возраста. Они отмечают, что в случае с женщинами старше 65 лет вопрос заключается в том, имеет ли смысл лечить более 32-х здоровых женщин в течение, по крайней мере, 15 лет для предотвращения одного комбинированного эпизода в течение этого периода.

Марко Феррарио и Джованни Веронези считают, что для уточнения

пользы от применения аспирина женщинами с сахарным диабетом или метаболическим синдромом, у которых выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования, а также, что одним из направлений дальнейшего исследования должна явиться более точная оценка риска посредством создания новых биомаркеров, которые смогут помочь в идентификации лиц обоего пола, находящихся в группе высокого риска.

http://www.medscape.com/viewarticle/836383?nlid=72483_2982&src=wnl_edit_dail&uac=130225SY#vp_2