1. Введение

Что такое «проблемное лекарство»?

Каждое лекарство несет в себе риск. Невозможно создать ни одного химического вещества, которое не создавало бы никакого риска ни для женщин, ни для мужчин; как бы оно ни принималось: через рот, нос, сетчатку глаз, накожно, подкожно, ректально или вагинально [1].

Заманчиво сосредоточить внимание только на тех лекарствах, риск применения которых очевиден. Но при этом возникло бы неправильное представление, что проблема состоит только в этих немногих веществах, и что если с ними разобраться, у нас останутся лишь те лекарства, которые имеют высокое качество, отвечают реальным медицинским потребностям, и являются эффективными и доступными по цене. К сожалению, как показывают многие примеры в данной книге, это не так. Проблему создают не несколько опасных лекарств, которые продвигают на рынок одна-две непорядочных фармацевтических компании. Это неизбежный результат структуры и деятельности фармацевтического рынка.

Проблемой лекарство становится не из-за присущего ему фармакологического риска, а в результате того, как оно назначается и используется. Невозможно говорить о «безопасности» медикаментов как о лабораторной проблеме. В неправильных руках и в неправильное время даже лекарство, прошедшее самый тщательный контроль качества, превращается из спасителя жизни в угрозу для нее. В некоторых случаях последствия этого могут затронуть не одного пациента или группу пациентов, а охватить весь мир.

Лучший пример тому - неправильное использование антибиотиков, в результате чего у многих бактерий в настоящее время вырабатывается устойчивость к более дешевым и безопасным лекарствам. Один исследователь отмечает, что «устойчивость к противомикробным средствам стала глобальной проблемой, серьезно влияющей на медико-санитарную помощь в развитых и развивающихся странах» [2]. Это следствие широкого и неправильного использования противомикробных лекарств для людей и животных. Один из примеров такого неправильного использования - включение антибиотиков в комбинированные препараты для лечения диареи. Это неразумная, опасная и бесполезная практика; ведь в большинстве случаев диарею вызывают вирусы, которые не реагируют на антибиотики. И тем не менее антибиотик содержали почти два из каждых трех противодиарейных препаратов, имевшихся на рынке 12 стран Латинской Америки в 1990 г. [3].

Другая проблема заключается в том, что современный порядок тестирования лекарств не позволяет собирать некоторую информацию об их безопасности до получения разрешения на использование и начала сбыта. Это происходит потому, что большинство пациентов, участвующих в домаркетинговых клинических испытаниях лекарства, имеют относительно неосложненную картину заболевания и набираются из ограниченных возрастных групп. Домаркетинговые испытания описывались как «слишком немногочисленные, слишком простые, слишком узкие, слишком усредненные по возрасту и слишком короткие» [4]. Таким образом, к примеру, беременные женщины, дети и

пожилые люди часто исключаются из них, хотя после начала сбыта они могут подвергаться действию данного лекарства [5].

Женщины составляют около 52% населения планеты; дети до 15 лет - около 32%, люди старше 65 - около 6%. Взятые вместе, по крайней мере две трети населения мира принадлежат к категориям «особых случаев», при которых необходима большая осторожность в применении лекарств, и в отношении которых меньше известно о последствиях использования лекарств. Эти люди также составляют группы, которые наиболее склонны использовать лекарства.

Так как ограничения домаркетинговых клинических испытаний не позволяют предсказать побочные эффекты (ПЭ) лекарства на момент его появления на рынке, всем фирмам-изготовителям необходимо разработать и проводить послемаркетинговые наблюдения. Их результаты должны быть представлены регламентирующим органам в установленный период времени после введения этого лекарства.

Канадское исследование выявило, что ПЭ лекарств наиболее вероятны у женщин и людей старше 50 лет. Это скорее всего объясняется большим количеством лекарств, потребляемых обеими данными группами [6]. В целом, где-то между 5% и 20% поступлений в больницы вызваны ПЭ лекарств [7]. И хотя общепринято считать, что более серьезные ПЭ лекарств (при которых требуется госпитализация) диагностируются довольно точно, менее серьезные, но доставляющие не меньше беспокойства ПЭ лекарств регистрируются обычными службами спонтанного информирования отнюдь не полностью, а, возможно, лишь в объеме 2% [8].

Все вещества - яды; нет таких, которые бы не были ядами. Правильная доза отличает яд от лекарства

- алхимик Парацельс (цитата приводится из книги: Jackson, D.M. and Soothill, R. Is the Medicine Making You Ill?, North Ryde, Australia, Angus and Robertson, 1989, стр. 41).

Расточительный рынок

Лекарствам действительно отводится важная роль в улучшении здоровья - подходящим лекарствам, в подходящее время и в подходящем месте, при назначении подходящим пациентам. Международная федерация ассоциаций фармацевтических предприятий [IFPMA] утверждает, что ее члены (контролирующие около 80% мирового рынка) обязались поставлять только лекарства «с полным уважением к потребностям общественного здравоохранения» [9]. Трудно отыскать доказательства такого вклада в общественное здравоохранение. Исследование Министерства здравоохранения Великобритании пришло к выводу, что научные исследования «направлены на получение коммерческой прибыли, нежели на терапевтические потребности» [10].

Объем мирового рынка

В 1989 г. Европейская фармацевтическая промышленность (*EFPIA*) оценила объем

мирового фармацевтического рынка в 164,5 млрд. долларов США. В 1990 г. эта цифра была между 174 и 186 млрд. долларов США. Крупнейшими регионами рынка были: Северная Америка - 33,0%; Западная Европа - 31,9%; Азия - 25,4%; Латинская Америка - 3,9%; Восточная Европа - 3,1%; Африка - 1,8%; и Австралия - 1,0%. По прогнозам, в 2000 г. объем мирового рынка может достичь 330 млрд. долларов США.

Источники: Anon., «European pharma data», *Scrip*, No 1626, 19 Jun 1991, p4; Anon., «World pharma market estimates for 1990», *Scrip*, Review Issue 1991, p22; National Consumer Council, *Pharmaceuticals: A Consumer Perspective*, London, NCC, Dec 1991, p2

Жан-Рене Фурту [Jean-Rene Fourtou], председатель компании Rhone-Poulenc, дал ясно понять, что промышленность прежде всего стремится к здоровому процветанию, чем к процветающему здоровью: «Для более половины всех болезней в мире нет лекарств. Население мира продолжает стареть. И все же есть большой потенциал для роста» [11].

В сообщении, опубликованном Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), указано, что «существует изначальный конфликт интересов между обоснованными целями бизнеса производителей - с одной стороны, и социальными, медицинскими и экономическими потребностями медиков и населения выбирать и использовать лекарства наиболее рациональным образом - с другой» [12].

Первый и весьма необходимый приоритет фармацевтической промышленности - производить прибыль. Гарри Шварц [Harry Schwartz], ведущий апологет фармацевтической промышленности США, разъясняет, что «обычно бизнес не предполагает того, чего промышленность сегодня так сильно желает, - чтобы ее ценили за вклад в развитие общества. Цель фармацевтического бизнеса - как и любого другого бизнеса в США - состоит в том, чтобы делать деньги, и извлечение максимально возможной прибыли - именно та цель, которой промышленники-руководители обычно и посвящают свою энергию день ото дня» [13].

Результатом таких устремлений является неконтролируемый всемирный рынок сбыта. Согласно др. Энрике Феферу [Enrique Fefer] из Панамериканской Организации Здравоохранения (РАНО), слабые органы регламентации в Латинской Америке и странах Карибского бассейна позволяют сбывать неэффективные продукты или продвигать их на рынок для неразрешенного использования; местные производственные линии не всегда отвечают принятым стандартам контроля качества; специалисты здравоохранения имеют ограниченный доступ к объективной информации; и необученный персонал аптек советует потребителям, какие лекарства использовать [14]. В Иране неправильное использование фармацевтических средств выражается в том, что ежегодно около 100 млн. долларов США тратится напрасно [15]. Многие исследования подтверждают международный характер этой проблемы [16]. Широкомасштабное неправильное использование лекарств - неизбежный результат ситуации, когда рынок засорен неэффективными, неподходящими, нерациональными, бесполезными или неоправданно дорогими медикаментами. В данной книге освещаются некоторые из самых вопиющих проблем.

Имеются легко доступные *опасные* лекарственные продукты - те, которые были жестко ограничены или совсем изъяты с рынка в странах с сильными регламентирующими органами. На рынке есть препараты группы барбитуратов (иногда в комбинации с

другими средствами), несмотря на достигнутое в 1950 г. понимание, что барбитураты вызывают лекарственную зависимость. Противодиарейные средства по-прежнему содержат цилохинол или другие гидроксихинолины - лекарства, действие которых в 1970 г. впервые было соотнесено с тяжелым повреждением нервной системы. По-прежнему предлагается эстрогенный препарат диэтилстильбестрол (ДЭС), применявшийся для профилактики выкидышей, хотя в 1971 г. обнаружилось, что он вызывает рак шейки матки и влагалища у дочерей тех женщин, которые использовали его во время беременности. Болеутоляющие средства до сих пор содержат дипирон - лекарство, способное вызывать жизнеугрожающий шок и потенциально неизлечимые изменения в составе клеток крови, несмотря на то, что Американская Медицинская Ассоциация в 1977 г. признала его «устаревшим».

Имеются *неэффективные* продукты - препараты, компоненты которых не вызывают того эффекта, который им приписывается. К сожалению, в эту категорию попадает и ДЭС. Он не только опасен, но и не предотвращает выкидыши. Подобно ему, и противодиарейные средства, такие как каолин и пектин «эффективны не более, чем контролируемое питание». Различные сосудорасширяющие средства и другие химические препараты, которые активно рекламируются в качестве «тонизаторов мозга» для улучшения памяти и способности к сосредоточению, хотя доказательств для таких утверждений нет или очень мало.

Имеются *нерациональные комбинации*, например, препараты от кашля и насморка, содержащие один компонент для стимулирования кашля плюс другой компонент - для его подавления. Свыше 80% имеющихся на рынке средств от кашля и насморка являются нерациональными; причем большинство из них - с неэффективными, а некоторые - с потенциально опасными ингредиентами. Также и противодиарейные средства, содержащие антибиотик, являются нерациональными, обычно неэффективными и потенциально опасными.

Имеются *необоснованно дорогие* продукты. Одним из оправданий широкой конкуренции является то, что потребители выгадают от пониженных цен. Однако неправильное применение лекарств означает, что потребители вынуждены покупать более дорогие антибиотики в попытке найти лекарства, к которым бактерии не были бы устойчивы. Подобным же образом, приток противоартритных лекарств на рынок означает, что приходится платить в 2-14 раз больше за лекарства почти без увеличения терапевтической пользы или уменьшения побочных эффектов.

Имеются *неподходящие* продукты - ненужные или не приносящие пользу лекарства. Особое беспокойство вызвал маркетинг стимуляторов аппетита крупнейшей компанией фармацевтической промышленности Merck, Sharp and Dohme (MSD). В феврале 1992 г. MSD в шестой раз подряд была присуждена награда журнала «Форчун» [Fortune] как корпорации, «наиболее достойной восхищения». При присуждении награды оценивались следующие критерии: качество управления; финансовая стабильность; качество продукции; способность привлекать, развивать и удерживать талантливых людей; использование активов корпорации; ценность компании для долгосрочных инвестиций; новаторство; и ответственность перед жителями и окружающей средой [17]. Однако вряд ли заслуживает восхищения тот факт, что на протяжении всего 1991 г., когда в Африке свирепствовал голод, MSD продолжала продажу периактина (ципрогептадина) в качестве стимулятора аппетита. Это антигистамин, побочный эффект которого вызывает прибавление массы тела. Ясно уже то, что не лекарства, а только пища является правильным лечением при недоедании; к тому же за 20 лет до этого Управление США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (*FDA*) заявило об отсутствии

доказательств, что этот продукт эффективен в качестве стимулятора аппетита. Такое поведение несколько отличается от «полного уважения к потребностям общественного здравоохранения». С большим запозданием, после более чем десятилетнего давления со стороны активистов движения потребителей и специалистов здравоохранения во многих странах, MSD в ноябре 1993 г. объявила, что она снимает показание «стимулирование аппетита» для периактина. Данная книга приводит факты чрезмерной траты ресурсов, подтвержденные документами:

- четыре из каждых пяти противодиарейных продуктов на рынке не имеют никакой ценности при лечении острой диареи;
- почти 50% всех противодиарейных продуктов на рынке содержат ненужное противомикробное лекарство; а в Латинской Америке почти 2/3 всех противодиарейных препаратов содержат один или более антибиотиков;
- более 80% всех препаратов от кашля и насморка содержат неэффективные ингредиенты, тогда как более 50% содержат ингредиенты, способные вызывать вредные побочные эффекты;
- один из каждых трех анальгетиков является комбинированным продуктом (что может вызывать риск почечной недостаточности), а один из каждых пяти содержит потенциально вредный ингредиент;
- более одной трети нестероидных противовоспалительных лекарств (НСПВЛ) должны быть изъяты, так как имеются данные об их недостаточной безопасности, они не имеют значительного терапевтического преимущества над другими, более безопасными, препаратами и в большинстве случаев стоят гораздо дороже;
- более 80% всех витаминных препаратов нельзя рекомендовать к использованию; почти 60% из них имеют показания, не подтвержденные доказательствами; более 40% содержат несущественные или неэффективные ингредиенты; более 50% имеют нерациональную формулу; и почти 50% предлагаются в чрезмерной дозировке.

Продвижение лекарств на рынок

Проблема осложняется усиленным продвижением на рынок многих из этих недостаточно эффективных продуктов. Дэвид Джонс [David Jones], ранее работавший в компаниях Abbot и Ciba-Geigy, дает ясное описание продвижения продукта на рынок фармацевтической промышленностью: «Лекарства, отпускаемые по рецепту, рекламируются так, как если бы они были косметическими товарами или конфетами. Утверждения выходят за рамки реального эффекта продукта. Искусственно раздутый спрос превышает медицинскую потребность. Рекламируются применения, которые не являются ни здоровыми, ни разумными» [18].

Сотрудник FDA Артур Йеллин [Arthur Yellin] утверждает, что «огромное большинство» материалов для продвижения на рынок, которое направляется в Управление для рассмотрения, является «ложным и/или вводящим в заблуждение» [19]. Другой сотрудник FDA, Дэвид Бэнкс [David Banks], говорит, что продвижение лекарств на рынок в США отражает «пренебрежение к благополучию населения». Он считает, что эта проблема не сводится лишь к отдельным «червивым яблокам» среди промышленных компаний [20]. И она не ограничивается только США. Во всем мире стандартной практикой являются материалы для продвижения, содержащие недоказуемые утверждения; несоответствующее поведение торговых агентов или неэтичные предложения гостеприимства; конкурсы с призами для поощрения продаж; и исследования рынка, по сути сводящиеся к едва замаскированной рекламе [21].

Во всем мире работники здравоохранения практически полностью зависят от фармацевтической промышленности в получении информации о медикаментах, которые они используют. Хотя врачи единогласно отрицают, что на их представления о лекарствах влияет деятельность фармацевтической промышленности, Американский Колледж врачей указывает, что «имеются значительные доказательства, подтверждающие эффективность личной встречи с профессиональным медицинским представителем в формировании отношения врачей к лекарствам» [22].

Больше всего врачи и потребители нуждаются в непредвзятой сопоставительной информации о лекарствах, отпускаемых по рецепту и без него, но «фармацевтическая промышленность не обеспечивает этого» [23]. Вместо того, чтобы предоставить объективные данные для сопоставительного анализа, акцент ставится на положительных аспектах продуктов и на атрибутах, которые, как полагают, сделают продукт конкурентоспособным. При этом наиболее мощное продвижение на рынок обеспечивается более новым и более дорогим лекарствам. Об этих продуктах известно меньше, включая и ответы на вопросы: следует ли определенным группам людей избегать их; или существуют ли редкие или долгосрочные побочные эффекты. Это один из самых явных примеров постоянного конфликта между терапевтическими и коммерческими целями. Лучше известным, дольше используемым и менее дорогим лекарствам обеспечивается не столь хорошее продвижение на рынок; нелекарственные же методы лечения очень редко или совсем не получают продвижения.

Американский Колледж врачей заявил в 1990 г., что «этически нездоровые отношения, возникающие между отдельными врачами и фармацевтической промышленностью», вероятно, способны «подорвать уверенность населения в порядочности и обоснованности решений представителей медицинской профессии и могут отрицательно повлиять на клиническую оценку врача» [24].

Информация о риске, который несут в себе лекарства, не всегда изложена максимально ясно. Например, НСПВЛ опрен назначался пациентам с нарушениями функции почек и печени, что затрудняло выведение этого лекарства из организма. Eli Lilly, фирма-изготовитель опрена, утверждает, что она предупреждала врачей не использовать препарат в таких случаях. Однако врачи спорили, что «эти предупреждения были скрыты под массой прочей информации, и в любом случае являются типичными для большинства НСПВЛ» [25].

«Для фармацевтических фирм, которые не хотят идти на дополнительные расходы по проверке лекарств в отношении их возможного влияния на плод, стандартной практикой является предупреждение врачам не назначать эти лекарства для женщин, которые хотят забеременеть, даже если эти лекарства относительно безопасны. Врачи, которые полагают, что польза от терапии перевешивает риск, иногда игнорируют эти предупреждения» [25a].

Даже разработка протоколов клинических испытаний скорее поощряет неправильное использование, чем осторожность. «Эффективность редко подчеркивается в публикациях о клинических испытаниях новых антибиотиков просто потому, что анализ результатов почти всегда демонстрирует терапевтическую эквивалентность, а не преимущество новых соединений по сравнению с ранее введенными стандартными режимами» [26].

Маркетинг часто определяет направление научных исследований. Джон Забриски [John Zabriskie], руководитель Американского отделения Merck, Sharp and Dohme, говорит, что в его компании «специалисты по маркетингу занимаются разработками и фактически

становятся членами научной группы. И это очень важно, поскольку тогда маркетинг уже на ранней стадии обладает глубоким пониманием направления разработок, и на этой стадии мы можем влиять на планируемые важные исследования, и мы можем запрашивать больше и выше тех терапевтических задач, которые планировалось разрабатывать первоначально» [27].

Любимой стратегией маркетинга является попытка расширить показания для продукта. В 1990 г. французский государственный комитет заявил, что материалы для продвижения, которые направлены на расширение использования продуктов за пределы утвержденных показаний, «по-прежнему широко распространены» [28]. В 1990 г. *FDA* в США предупредила такие компании, как Praxis Biologies, Bristol-Myers Squibb, Abbott Laboratories и Abbott-Takeda в отношении их попыток стимулировать несанкционированное использование лекарств. Управление оценило такую непрерывную практику этих компаний как «очень серьезные нарушения» и обещало пресекать все виды такого «ложного и/или вводящего в заблуждение продвижения на рынок» [29]. Проведенный в Великобритании в 1990 г. опрос врачей выявил: 66% врачей утверждали, что торговый агент упоминал больше показаний для продукта, чем было разрешено согласно утвержденной информации о медико-биологических свойствах продукта [30].

Компании не только продают свое лекарство под фирменным названием, а косвенно продают идею, что «для каждой хвори есть таблетка». В США две трети всех визитов пациентов к врачу заканчиваются тем, что врач назначает одно или больше лекарств [31]. Так как большинство лекарств используются после начала болезни, они также усиливают внимание на терапевтической, а не на профилактической медицине; и ведут к доминированию практики так называемого «подавления симптомов», а не тщательного установления причин заболевания.

История с рекламой транквилизаторов и седативных средств дает достаточное подтверждение тому, как фармацевтическая промышленность успешно медикализирует (придает характер медицинской проблемы - прим.пер.) обычные жизненные ситуации и популяризирует использование бензодиазепинов, особенно для женщин [32]. На одном рекламном рисунке была изображена женщина дома, в окружении пылесоса, утюга и тряпок; вверху же было обращение к врачу: «Освободить ее ты не можешь. Но ты можешь помочь уменьшить ее чувство тревоги». Другая картинка изображала молодую девушку, начинающую занятия в университете, с заголовком: «Целый новый мир ... тревог».

Филипп Роудз [Philip Rhodes], бывший декан медицинского факультета университета Аделаиды в Австралии, приводит убедительные аргументы против современной тенденции медикализировать человеческие эмоции и состояния:

«Когда вроде бы вносится ясность в накопившиеся болезни сегодняшнего времени, изменяется определение самой сути болезни, так что состояния все большего количества людей приравниваются к категории болезни. Люди начинают рассматривать неблагоприятные состояния как болезнь, а для каждой болезни должно быть лечение; лучше всего - курс таблеток, поскольку в целом они воспринимаются как сильнодействующее и менее обременительное средство, чем хирургическая операция и госпитализация. В данном случае медицина не уменьшает болезнь, а порождает ее, изменяясь в ответ на собственные потребности самосохранения и воспроизведения» [33].

Медикализация продвинулась еще на один шаг с популяризацией заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при менопаузе. Нормальный период в жизни женщины получает статус состояния, требующего медикаментозного лечения. В данном случае

«заместительная» терапия относится к гормонам, которые в нормальном состоянии после менопаузы не присутствуют. Поэтому возникает сомнение, следует ли их замещать.

Последствия неконтролируемого продвижения лекарств на рынок

Основные последствия неконтролируемого продвижения лекарств - их нерациональное использование. Нерациональное использование лекарств само вызывает определенные последствия для здоровья населения:

- безрезультатное лечение, включая смерть от применения неправильного лечения;
- пациенты, страдающие от ненужных побочных эффектов;
- увеличение микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам; и
- пустая трата денег пациентов и скудных государственных средств на здравоохранение.

Этому есть одно простое объяснение: на рынке слишком много лекарств, которые в целом имеют сходные характеристики. Чтобы добиться назначения или использования конкретного лекарства, ведется ожесточенная борьба. Профессор Билл Инман [Bill Inman], руководитель отдела безопасности лекарств в Университете Саутгемптона, Великобритания, поясняет:

«В мире просто недостаточно больных людей, чтобы удовлетворить желания менеджеров по маркетингу фармацевтических компаний. Больных недостаточно, чтобы рынок мог поглотить все новые варианты старых лекарств, которые выпускаются» [34].

Имитационные исследования

В конкурентной промышленности успеха часто достигает компания с наилучшей стратегией маркетинга - даже если ее продукты не предлагают реальных преимуществ. Фармацевтическая промышленность гораздо больше тратит на маркетинг, чем на исследования. Расходы на продвижение и маркетинг составляют в среднем не менее 20% от оборота: это примерно в 2 раза больше, чем расходы на исследования и разработки (R&D) [35]. Согласно предположениям журнала «*Fortune*», расходы на маркетинг могут достигать 30% от объема продаж [36].

Ханс-Петер Хаузер [Hans-Peter Hauser], который в 1983 г. возглавлял отдел международного маркетинга в компании Ciba-Geigy, высказывается на этот счет совершенно определенно: «Раньше отдел R∓D создавал продукты и говорил нам «Продавайте их». Сейчас, когда ужесточается конкуренция, а промышленность достигает зрелости, более важной становится функция маркетинга» [37]. Тем не менее, промышленность пытается привлечь больше внимания к научным исследованиям, и отвлечь внимание от маркетинга и продвижения продуктов. В 1985 г. Питер Канлифф [Peter Cunliffe], бывший тогда председателем отделения фармацевтических средств ICI (крупнейший химический концерн в Западной Европе - *прим. пер.*) и выразителем официального мнения IFPMA (Международная федерация ассоциаций фармацевтических предприятий - *прим. пер.*), сказал, что «основной функцией промышленности, базирующейся на научных исследованиях, безусловно, является изобретение новых лекарств» [38]. Наблюдения последующих лет показали всю несостоятельность этого утверждения.

На момент введения на рынок 348 новых лекарств, созданных в 25 крупнейших фармацевтических компаниях США в 1981-1988 гг., FDA США заявило о них следующее:

3% (12 лекарств) внесли «важный потенциальный вклад в современную фармакотерапию»

13% внесли «скромный потенциальный вклад» и

84% внесли небольшой или не внесли никакого потенциального вклада [39].

Французское исследование 508 новых химических образований (НХО), сбыт которых в мире происходил между 1975 и 1984 гг., обнаружило, что 70% из них не имели терапевтических преимуществ по сравнению с существующими продуктами [40]. Оценка 53 НХО, введенных по всему миру в 1988 г., выявила, что лишь 4 из них (7,5%) были «революционными продуктами» [41].

По словам др. Филиппа Брауна [Philip Brown], издателя *Scrip*, «отделы фармацевтических исследований и разработок (R&D) должны создавать продукты, значительно превосходящие уже имеющиеся лекарства, а не просто их дорогие варианты» [42].

Слишком много лекарств?

Могут ли продукты фармацевтической промышленности способствовать улучшению здоровья? *Некоторые* из них могут. Современные лекарства, при их правильном использовании, могут помочь странам ускорить процесс улучшения здоровья нации, но они не могут заменить собой отсутствующую инфраструктуру, необходимую для этого. Лекарства вносили и вносят свой вклад в улучшение здоровья, но «увеличение поставок продовольствия, санитария, чистая вода и прочие подобные улучшения условий окружающего мира также играли важную роль» [43].

Поместив лекарства на соответствующее место в системе потребностей населения в здравоохранении, можно сосредоточиться на основных заболеваниях и перераспределить ресурсы для улучшения базовой инфраструктуры здравоохранения.

«Важнейшая задача краткосрочного элемента политики общественного здравоохранения в условиях бедности - установить приоритеты. Установление приоритетов фактически означает предотвращение смерти, которой можно избежать. Это, безусловно, не означает лечения заболеваний, проходящих без врачебного вмешательства» [44].

ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения) определила около 270 наиболее существеннных (основных) лекарств, чтобы справляться с медицинскими проблемами в любой стране. Большинство из них - недорогие, испробованные и проверенные; их надежность и достаточная безопасность общеизвестны.

Одним из первых шагов к улучшению нынешней системы должна быть переоценка имеющихся в настоящее время лекарств в каждой стране компетентными регламентирующими органами, чтобы устранить большой процент нерациональной траты средств. С точки зрения экономики и надлежащей терапии следует сосредоточиться на

обеспечении ограниченного числа полезных лекарств наряду с изъятием менее существенных лекарств.

«Никто не может обоснованно утверждать, что «чем больше лекарств, тем лучше». Национальные перечни, содержащие тысячи лекарств, не лучше более ограниченных перечней» [45]. Р.Г. Твайкросс [R.G. Twycross], ведущий авторитет в области облегчения боли и уходу за неизлечимо больными, указывал: «Лучше детально знать и понимать меньшее количество лекарств, чем быть поверхностно ознакомленным со всеми» [46].

Он имел в виду обезболивающие средства, однако его слова могут быть отнесены ко всему спектру лекарств. Меньшее количество лекарств на рынке означает, что работники здравоохранения будут больше знать и об их терапевтическом эффекте, и о любых побочных эффектах, вызываемых этими лекарствами. Пациенты только выгадают от лучшей информированности медицинских работников.

Слишком много схожих лекарств конкурируют за рынок сбыта, у которого должны быть границы. Политика в области основных лекарств и национальные фармакологические справочники, которые ограничивают количество лекарств на рынке группой действительно необходимых, - первые шаги к более рациональному использованию лекарств.

Как указала ВОЗ, «национальная политика стран в области лекарств и программы по основным лекарствам являются для нас сейчас и в обозримом будущем оптимальными средствами для движения к двойной цели и - в конечном счете - достижения этой цели: рационального управления лекарственными ресурсами и лучшего здоровья для всех» [47].

Данная книга - часть того вклада, который HAI (Health Action International, Международные действия за здоровье) вносит в дело рационального использования лекарств. Она помогает высветить некоторые из множества областей, где можно что-то сделать, чтобы изъять неэффективные, нерациональные и потенциально опасные продукты. Рекомендации в конце каждой главы предлагают некоторые идеи в отношении возможных подходов к проблемам.

Возможно, не менее важна потенциальная образовательная ценность этой книги. Опыт первого издания комплекта материалов показывает, что он помог изменить представление о роли лекарств в здравоохранении среди студентов-медиков, врачей и фармацевтов, сотрудников регламентирующих органов, представителей средств массовой информации и потребителей в разных странах. HAI надеется и стремится к тому, чтобы русское издание также вызвало дискуссию и привело к действиям для улучшения производства, распространения, маркетинга и использования лекарств.

Источники

1. Guillebaud, J., *Contraception: your questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp293-4.
2. de Groot, R., *Antibiotic Resistance in Haemophilus influenzae*, Rotterdam, Erasmus University, 1991, p13.

3. Lanza, O. and Kerkvliet, E., *Ojo con los antidiarreicos: el abuso de antidiarreicos en America Latina*, Montevideo, AIS/IOCU, 1991, pp35-40.

4. Scott, H.D., Thacher-Renshaw, A., et al, «Physician reporting of adverse drug reactions: results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project», *Journal of the American Medical Association*, Vol 263, No 13, 4 Apr 1990, pp1785-8.

5. Garotta, F. and Messa, A., «Safety profile of ceftizoxime: an Italian experience on 14,007 patients», *Journal of Chemotherapy*, Vol 3 (suppl. no 2), 1991, pp36-8.

6. Lexchin, J., «Adverse drug reactions: review of the Canadian literature», *Canadian Family Physician*, Vol 37, Jan 1991, pp109-18.

7. Anon., «54,404 ADRs filed in US in 1987», *Scrip*, No 1318, 17 Jun 1988, p21; Kaur, N., «Overprescription: doctors profit, patients suffer», *Utusan Konsumer*, mid-Jan 1992, p5; Lexchin, op cit.

8. Fletcher, A.P., «Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison», *Journal of the Royal Society of Medicine*, Vol 84, Jun 1991, pp341-4.

9. IFPMA, *IFPMA Code of Pharmaceutical Marketing Practices*, Geneva, IFPMA, 1989, p4.

10. Medawar, C., The Wrong Kind of Medicine?, London, Consumers' Association and Hodder & Stoughton, 1984, pp45-6.

11. Abrahams, P., «Discovering healthy profits», *Financial Times*, 10 Dec 1991, Section III, pIII.

12. WHO, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, EUR/ICP/DSE 173, Copenhagen, WHO, 1993.

13. Schwartz, H., «Improving the industry's image», *Scrip*, No 1620/21, 29/31 May 1991, pp22-3.

14. Anon., «Drug use problems in Latin America», *Scrip*, No 1683, 15 Jan 1992, p28.

15. Anon., «Pharmaceutical misuse costs Iran $100 mill pa». *Scrip*, No 1787, 19 Jan 1993, p13.

16. Fabricant, S.J. and Hirschhorn, N., «Deranged distribution, perverse prescription, unprotected use: the irrationality of pharmaceuticals in the developing world», *Health Policy and Planning*, Vol 2, No 3, 1987, pp204-13; WHO, The World Drug Situation, Geneva, WHO, 1988.

17. Ballen, K., «America's most admired corporations», *Fortune*, 10 Feb 1992, pp30-4.

18. Anon., «US promotion criticised», *Scrip*, No 1577/8, 21/26 Dec 1990, pp16-17.

19. Anon., «FDA's drug promotion problems», *Scrip*, No 1389, 24 Feb 1989, p14.

20. Anon., «FDA warns industry on promotion», *Scrip*, No 1611, 26 Apr 1991, p17.

21. Chetley, A. and Mintzes, B. (eds), *Promoting Health or Pushing Drugs?*, Amsterdam, HAI, 1992, pp12-15.

22. Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians, «Improving medical education in therapeutics», *Annals of Internal Medicine*, Vol 108, No 1, Jan 1988, pp145-7.

23. Grant, R., *Which? Medicine*, London, Consumers Association and Hodder & Stoughton, 1992, p58.

24. Position paper entitled «Physicians and the Pharmaceutical Industry», quoted in: Schwartz, H., «Are pharmaceutical companies bribing doctors? - the Schwartz commentary», *Scrip*, No 1515, 18 May 1990, p22.

25. Anon., «When drug labels cry wolf», *The Economist*, 12 Oct 1985, p96.

25a. Ibid

26. Steele, R.W. and Kearns, G.L., «Antimicrobial therapy for paediatric patients», *Pediatric Clinics of North America*, Vol 36, No 5, Oct 1989, pp1321-49.

27. Lynn, M., *The Billion Dollar Battle: Merck v Glaxo*, London, Mandarin, 1992, p128.

28. Anon., «Call for independent source of French drug information», *Scrip*, No 1500, 28 Mar 1990, p1.

29. Anon., «US FDA criticises Praxis'promotion», *Scrip*, No 1609,19 Apr 1991, pl2; Anon., «FDA censures Bristol-Myers Squibb», *Scrip*, No 1592, 20 Feb 1991, p11; Anon., «Abbott»s US Hytrin campaign rejected», *Scrip*, No 1488, 14 Feb 1990, p17; Anon., «FDA criticises Lupron promotion», *Scrip*, No 1503, 6 Apr 1990, p17.

30. Anon., «Effectiveness of UK pharma reps», *Scrip*, No 1596, 6 Mar 1991, p4.

31. Safavi, K.T. and Hayward, R.A., «Choosing between apples and apples: Physicians' choices of prescription drugs that have similar side effects and efficacies», *Journal of General Internal Medicine*, Vol 7, Jan/Feb 1992, pp32-7.

32. Medawar, C., Power and Dependence, London, Social Audit, 1992; Lacey, R., *The Complete Guide to Psychiatric Drugs*, London, Ebury Press, 1991; Neill, J.R., «A social history of psychotropic drug advertisements», *Social Science and Medicine*, Vol 28, No 4, 1989, pp333-8; Toynbee, P., «The patients who get hooked on tranquillisers», *Guardian*, 25 Nov 1985, p10.

33. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You Ill?*, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, pp56-7.

34. Comment made in a BBC Radio 4 programme, *File on Four*, broadcast 11 June 1991

35. Liss, R.H. and Batchelor, F.R., «Economic evaluations of antibiotic use and resistance - a perspective: report of Task Force 6», *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 9 (Suppl. 3), May-Jun l987, ppS297-312.

36. O'Reilly, B., «Drugmakers under attack», *Fortune*, 29 Jul 1991, pp108-18.

37. Clark, E., *The Want Makers*, London, Coronet Books, 1989, p289.

38. Cunliffe, P.W., «Drugs in the Third World» (letter to the editor), *The Listener*, 3 Oct 1985.

39. Randall, T., «Kennedy hearings say no more free lunch - or much else - from drug firms», *Journal of the American Medical Association*, Vol 265, No 4, 23/30 Jan 1991, pp440-2.

40. Barral, E., *Prospective et sante*, No 36, Winter 1985/86, pp89-95, cited in WHO, 1988, op cit, pp38-9. See also: Anon., «10 years of NCE discovery analysed», *Scrip*, No 1062, 23 Dec 1985, pp20-1.

41. Marsh, P., «Prescribing all the way to the bank», *New Scientist*, 18 Nov 1989, pp50-5.

42. Brown, P., «A Caribbean banana lesson for the pharmaceutical industry», *Scrip Magazine*, No 10, Dec 1992/Jan 1993, pp3-4.

43. Schwartz, H., «The pharmaceutical companies and their critics», *International Health and*

Development, Mar/Apr 1989, pp24-7.

44. Leisinger, K.M., *Poverty, Sickness and Medicines: an unholy alliance?*, Geneva, IFPMA, 1989, p21.

45. Fresle, D., «How many drugs do we really need?», *World Health*, Mar-Apr 1992, p9.

46. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology, Edinburgh, Churchill Livingstone*, (6th edn), 1987, p307.

47. Nakajima, H., «How essential is an essential drugs policy?», *World Health*, Mar-Apr 1992, p3.

2. Лекарства и дети

Формируя привычку на всю жизнь

У младенцев и детей бывают достаточно частые, но обычно не тяжелые заболевания. Частые болезни в раннем возрасте являются частью естественного процесса, способствующего развитию иммунной системы ребёнка. Эти инфекции, проходящие обычно в слабой форме, помогают создавать иммунитет против распространенных заболеваний.

Необходимо ли детям принимать широкий спектр лекарств при этих заболеваниях? Здравый смысл подсказывает, что нет. Однако, как правило, «младенцам и детям дают слишком много лекарств» [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), не исключено, что две трети из всех используемых детьми лекарств малоценны или вообще бесполезны [2].

Потенциальную опасность ненадлежащего использования лекарств подчеркивает тот факт, что в 1983-1986 гг. 12% стационарных пациентов в мексиканской больнице Hospital Infantil страдали от неблагоприятных побочных эффектов медикаментов, которые они получили до госпитализации. [3]. В США исследование 1988 года показало, что из 6546 случаев поступлений детей в больничные отделения 2% были результатом неблагоприятного действия лекарств [4].

Одна из причин таких неблагоприятных действий кроется в непонимании, что «дети - не просто маленькие взрослые» [5]. Их организм реагирует на лекарства по-другому, чем у взрослых. К примеру, у них понижена скорость обмена веществ; в особенности у младенцев гематоэнцефалический барьер более проницаем, а печень и почки еще в стадии развития, поэтому лекарства из организма выводятся медленнее [6]. Это означает, что младенцам и детям требуется пониженная дозировка лекарств по сравнению со взрослыми. При расчете надлежащей дозировки обычно учитываются как возраст, так и вес [7].

То, как дети реагируют на конкретное лекарство, можно определить только при помощи научных исследований и опыта. Однако, большинство лекарств не имеют специально установленных доз для младенцев и детей [8]. Примерно три четверти всех лекарств на рынке США либо вообще противопоказаны детям, либо содержат строгие предосторожности в отношении их использования детьми; и девять из каждых десяти медикаментов содержат предупреждения о недопустимости использования их для младенцев и детей до 2-3 лет [9].

Некоторые типичные примеры неправильного использования лекарств у детей

- антибактериальные препараты при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей;
- противоотечные средства (средства снимающие сосудистую реакцию и отек тканей) при насморке, что сопряжено с неприемлемыми побочными эффектами;
- лекарства для лечения диареи;
- пероральные противорвотные препараты при рвоте;
- антипиретики (температуру понижающие медикаменты) при жаре;
- трициклические антидепрессанты при ночном энурезе;
- седативные средства для детей с нарушениями сна или для тех, которых сочли гиперактивными;
- спазмолитики при болях в животе;
- стимуляторы аппетита.

Источник: Rylance, G. (ed.), *Drugs for children*, Copenhagen, WHO, 1987, p.11

Противодиарейные средства и лекарства от кашля и насморка

Несмотря на эти факты, детей часто указывают в качестве подходящих кандидатов на медикаментозное лечение, особенно для использования лекарств, отпускаемых без рецепта, при поносе, кашле и насморке - состояниях, не требующих фармацевтического лечения. Продвижение на рынок такого рода лекарств для детей преследует также и отдаленную цель - способствовать созданию прибыльного рынка медикаментов в следующем поколении. Дети, которые вырастают с привычкой принимать ненужные лекарства для облегчения состояний, способных пройти сами по себе, по всей вероятности, всю свою жизнь будут много средств тратить на медикаменты [10].

Ежегодно не менее 1 миллиарда американских долларов тратятся впустую на покупку ненужных средств от поноса и лекарств от кашля и насморка для детей. По мнению ВОЗ, многие из этих препаратов бесполезны, а некоторые - потенциально опасны [11].

Ежегодно от диарейных заболеваний умирают четыре миллиона детей [12]. Пероральная регидратационная терапия плюс регулярное кормление могут предотвратить по крайней мере половину этих смертельных случаев, при затратах чуть более 50 центов на ребёнка [13]. «Противодиарейные препараты неэффективны и могут продлевать диарейное заболевание. Оно не требует специального лечения, и реальная терапевтическая цель проста: достаточный прием воды внутрь... Такие лекарства, как лоперамид (Иммодиум) и дифеноксилат, не должны использоваться детьми младше 12 лет» [14].

Другой распространенной проблемой у детей дошкольного возраста является вирусная инфекция дыхательный путей. «Большинство детских инфекций вызываются вирусами и не требуют специального лечения - то есть ребёнок выздоравливает сам по себе» [15]. Это особенно касается простуды: «неосложненные простудные заболевания, даже если они сопровождается жаром, не требуют фармакологического вмешательства» [16].

Многие препараты от насморка для детей содержат антигистамин, который может вызывать седативный эффект. На рекламе таких препаратов показан спокойно спящий ребёнок, за которым с чувством облегчения наблюдает один из родителей, обычно - мать. Прямая идея этой рекламы - любящая мать облегчила страдания своего ребёнка; ее скрытый подтекст - мать, дав своему ребенку лекарство такого рода, может сама насладиться покоем. Так как антигистамины часто обладают длительным действием, их эффект может продолжаться и в течение большей половины следующего дня, что чревато для ребёнка трудностью с контролем мышц, координацией движений и равновесием. Другой компонент многих популярных лекарств от насморка - противоотечное средство псевдоэфедрин - может вызывать нарушения сна и кошмары, особенно у детей младшего возраста [17].

Вопросы, которые следует задать родителям о лекарствах для своих детей

1. Действительно ли необходимо это лекарство? Есть ли альтернативное лечение без использования лекарств?
2. Каково название (фирменное и непатентованное) этого лекарства?
3. Как оно действует? Через какое время оно подействует? Как я узнаю, что оно эффективно? Что делать, если мне кажется, что лекарство не действует?
4. В каком количестве надо его давать? Как часто? Как долго? Надо ли давать его в особое время (например, до или после еды)?
5. Можно ли моему ребенку питаться обычной пищей? Есть ли какие-нибудь продукты питания, которые взаимодействуют с этим лекарством?
6. Можно ли одновременно давать и другие лекарства?
7. Имеются ли какие-нибудь типичные побочные эффекты? Есть ли какие-нибудь серьезные, но редко встречающиеся побочные эффекты? Что делать, если они возникнут? Перевешивает ли польза от лекарства риск его использования?
8. Если у моего ребёнка аллергия на некоторые лекарства, значит ли это, что она также возникнет и к этому лекарству?
9. Продолжать ли давать лекарство, если мой ребёнок поправится до того, как закончится рекомендованный курс лечения? Грозит ли какая-нибудь опасность, если прекратить принимать лекарство до того, как будет пройден полный курс? Что делать, если пропустить одну или несколько доз?
10. Сколько стоит это лекарство? Имеется ли более дешевая, но сопоставимая по качеству непатентованная форма?

Источник: adapted from questions prepared by Dr K. Balasubramaniam, reprodused in *Drugs Monitor* (Philippines) Vol III, No 12, Dec 1988, p. 142.

вот три важных "телохранителя",
которые сохраняют детям здоровье и защищают их от многих недугов

Источник: Werner, D.,Thuman, C. and Maxwell, J. *Where There is No Doctor: a village health care handbook* (revised edn), Palo Alto, the Hesperian Foundation, 1992, p295

Антибиотики

Антибиотики - одни из наиболее часто назначаемых лекарств для детей. В 1986 г. в США антибиотики составляли около 35% из 57,8 миллионов рецептов для детей младше трех лет [18]. Однако, антибиотики часто используются ненадлежащим образом [19]. Они не подходят для борьбы с вирусными инфекциями. А так как вирусы вызывают большинство случаев поноса и респираторных заболеваний - двух самых распространенных детских заболеваний, то при этих состояниях теоретически нет необходимости применять антибиотики. На практике же в таких случаях антибиотики широко используются. Например, исследование аптек в Бразилии выявило, что сотрудники аптек в стандартном порядке рекомендовали антибиотики для маленьких детей с острыми респираторными инфекциями [20]. При исследовании аптек в Кении обнаружился неоправданно высокий уровень использования противодиарейных средств с содержанием антибиотиков [20a].

Фирма Bristol-Meyers Squibb даёт врачам в Перу плохой совет: «Доктор... для лечения самых распространенных инфекций у вашего маленького пациента - незабываемый антибиотик, который обеспечивает вам клинический успех» (реклама антибиотика цефадроксила)

Болеутоляющие средства и лекарства от жара

В большинстве случаев боль у детей имеет острый характер и не требует лечения лекарствами; она является следствием инфекции, травмы, хирургической операции или обострения хронического заболевания. Периодически возникающие в детском возрасте боли - головная боль, спазмы в животе и боли в конечностях - редко требуют приема

лекарства, разве что их вызывает заболевание или состояние, при которых нужна фармакотерапия [21].

Жар у младенцев «как правило, появляется в результате вирусной инфекции» и обычно не требует фармакотерапии. В таких случаях лучший результат дает раздевание малыша, обдувание его струей воздуха и, если температура очень высока, - прохладные обтирания губкой [22].

Повышение температуры долгое время считалось вредным для здоровья. В результате медикаментозное снижение температуры стало стандартной процедурой, особенно для детей. Однако нет убедительных доказательств, что естественно возникающий жар причиняет вред. Наоборот, исследования ясно показали, что повышение температуры тела помогает подопытным животным выжить при инфекции, тогда как использование лекарств для профилактики жара увеличивает показатели смертности среди них. Также имеются многочисленные данные лабораторных исследований, свидетельствующие о том, что разнообразные механизмы иммунологической защиты лучше функционируют при фебрильных температурах, чем при нормальных [23].

Грэм Дьюкс [Graham Dukes], редактор ежегодника Side Effects of Drugs Annual (Побочные эффекты лекарств), отмечает, что «зачастую разумно и возможно лечить слабую пирексию [жар], не давая вообще никаких лекарств; с этой точки зрения наиболее просвещенными являются некоторые развивающиеся страны» [24].

В редакционной статье журнала Американской Академии педиатрии Pediatrics о связи аспирина с синдромом Рейе давались некоторые разумные советы по уходу за детьми: «Терапевты, лечащие больных детей, должны принимать во внимание, что терапевтические вмешательства вообще и лекарства в особенности несут присущий им потенциальный риск, который следует сопоставлять с их терапевтической ценностью. Когда речь идет о лекарствах, отпускаемых без рецепта, таких как аспирин, долг врачей также состоит в том, чтобы поделиться этими соображениями со своими пациентами» [25].

Психотропные лекарства

Родители и врачи часто считают, что другие распространенные проблемы детского возраста, такие как проблемы с поведением и нарушения сна, также являются показанием для фармакотерапии. Вызывает опасения имеющаяся тенденция к медикализации (придание обычному состоянию характера медицинской проблемы - *прим. пер.*) аспектов и разнообразных проявлений нормального роста, поведения и развития.

«Имеются ли хорошие показания для использования психотропных лекарств у детей?» - спрашивает детский психиатр Дора Блэк [Dora Black] в редакционной статье *British Medical Journal*. Ее ответ очень осторожен: «психотропные лекарства должны назначаться весьма умеренно и под наблюдением специалистов». Однако, как указывает Д.Блэк, психотропные средства нередко используются при ночном недержании мочи и бессоннице - проблемах, с которыми часто сталкиваются врачи общей практики. «Для обоих этих состояний имеются эффективные поведенческие и другие способы лечения, так что лекарства никогда не должны использоваться как средства первой очереди лечения из-за их побочных эффектов и опасности токсического эффекта при передозировке (будь она случайной или намеренной)» [26].

Похожий совет дается и в номере *Australian Prescriber*: «Плохой сон и «гиперактивность» часто неправильно лечатся с использованием лекарств. Лучшими методами будут обычные консультации, регулирование поведения и здравомыслящий подход» [27].

Стимуляторы аппетита, витамины и стимуляторы ЦНС

Многие родители имеют искаженные представления о потребностях их детей в пище. Согласно мнению ВОЗ, с ними следует проводить разъяснительную работу и убеждать: в большинстве случаев дети едят нормально. Однако страх, что ребёнок не получает достаточного питания или обеспокоенность при потере аппетита - типичном симптоме у детей, дает возможность весьма большому количеству фармацевтический фирм продвигать на рынок ряд бесполезных продуктов. Особое беспокойство вызывает продвижение лекарств для возбуждения аппетита у детей. Как указала ВОЗ, «Нет доказательств, что лекарства и микстуры, предлагаемые как стимуляторы аппетита, имеют какое-либо воздействие на аппетит. Поэтому такие препараты не должны использоваться» [28].

Витаминам действительно отводится определенное место в терапии. Тем не менее их роль ограничена. Дети, получающие сбалансированное питание, вряд ли будут страдать от гипо- и авитаминозов. Когда же авитаминоз действительно наступает, гораздо важнее рассмотреть способы долгосрочного улучшения питания, иногда с параллельным назначением краткого курса одного или двух необходимых витаминов. Использование на стандартной основе поливитаминов для детей - просто пустая трата денег. Например, в Великобритании витамины могут назначаться в рамках Национальной службы здравоохранения для лечения авитаминозов, но не в качестве добавок к обычному рациону. Все препараты поливитаминов классифицируются как «менее подходящие» для назначения [29].

Текст на упаковке стимулятора аппетита ципрогептадина, побуждающий использовать его для детей, Индия, 1989-90 гг.

Тем не менее, производители витаминов по понятным причинам нацеливают свою продукцию на детей. В некоторых случаях, например, в Азии, фармацевтические фирмы пошли на чрезвычайные шаги, стремясь, чтобы дети глотали их витаминные препараты.

В 1989 г. в одной начальной школе на Филиппинах дети принесли домой письмо от школьного врача, рецепт на одну бутылочку препарата поливитаминов - сиропа Мульти-Саностол фирмы Byk Gulden, и пробный образец этого сиропа для начала курса [30]. В январе 1990 г. в Малайзии, в детском саду Пенанга детям давали образцы поливитаминного сиропа Севен Сиз. Через несколько дней представитель фирмы, производящей эти витамины, опять пришел в детсад, чтобы организовать продажу больших бутылочек этого сиропа. Вместе с каждой купленной бутылочкой сиропа дети получали подарок - симпатичную игрушку, а школа получила денежную поддержку за то, что позволила проводить кампанию по продвижению препарата [31].

В письме филиппинского директора школы также содержался осторожный намек, что прием витаминов может улучшить интеллектуальные способности ребёнка. В 1989 г. создатели рекламы другого поливитаминого сиропа, Кидди Фарматон, пошли еще дальше. В рекламе утверждалось, что продукт швейцарской фирмы Pharmaton SA, распространителем которого являлась фирма Rhone-Poulenc, не только «содействует физическому развитию, стимулирует аппетит», но и может помочь ребенку «лучше сосредоточиться и даже улучшить результаты его тестов на IQ (коэффициент интеллектуальных способностей)». В 1992 г. в Великобритании три фирмы-изготовителя витаминов подверглись судебному преследованию и проиграли дело. Эти фирмы утверждали, что их продукты-витамины могли повышать интеллектуальные способности детей [32].

На рынок продвигают и другие вещества, якобы способные улучшить школьные оценки детей. В 1991 г. в Перу бельгийская фирма UCB рекламировала свой продукт группы пирацетама Ноотропил в качестве средства, которое поможет детям справиться с «трудностями учебы», такими как «проблемы с памятью, сложности с запоминанием, неспособность сосредоточиться, интеллектуальная утомляемость, плохие результаты обучения, возбужденное состояние и раздражимость» [33]. Не существует доказательств, что пирацетам способен совершить все указанные чудеса.

Долгосрочные последствия

Эти примеры иллюстрируют часть того «значительного давления», которое оказывают фармацевтические фирмы на родителей и медиков, чтобы те использовали их продукты. И

слишком часто в результате этого давления делается выбор в пользу «терапии, которая хуже оптимальной или выходит за рамки необходимого лечения» [34].

В 1988 г. др. Мита Пардо де Тавера [Mita Pardo de Tavera], тогдашний министр социального благосостояния и развития на Филиппинах, сказала, что ее тревожит, когда ее коллеги-медики назначают детям лекарства, которые часто бывают небезопасны, неэффективны или несущественны. «Лекарства закрепляют ориентацию на фармакотерапию; однако большинство педиатрических проблем легко предотвратить при помощи программ вакцинации, правильного питания, доступа к безопасной воде и чистой окружающей среде, и прочих факторов, которые все сводятся к одному условию: экономическое развитие и подъем... . У лекарств есть своя роль, но ее следует воспринимать в контексте; лекарства надо использовать надлежащим образом при необходимости, но не путем создания искусственного спроса» [35].

ВОЗ указывает, что ненадлежащее использование лекарств для детей имеет как немедленные, так и долгосрочные последствия. Что касается настоящего, пустая трата ресурсов и потенциальная опасность ненужных побочных реакций являются двумя сильными аргументами в пользу более тщательного подхода к назначению лекарств детям. Но повод для беспокойства также дают пока неизвестные будущие психологические и социальные последствия, которыми чревато чрезмерное и неподходящее применение лекарств в детском возрасте. «Дети могут вырасти с убеждением, что лекарства являются решением многих жизненных проблем» [36].

Рекомендации к действию

1. Работникам здравоохранения следует погодить, прежде чем назначить какое-либо лекарство для ребёнка, и спросить себя: действительно ли это лекарство необходимо, и если это так, является ли оно наименее токсичным, наиболее эффективным и приемлемым по цене.
2. Аналогичным образом, родителям следует расспросить работников здравоохранения, действительно ли при заболевании их детей необходимо лекарство (рекомендуемые вопросы приводятся во вставке на стр. 10). Прежде чем купить препарат, отпускаемый без рецепта, они должны подумать, есть ли в нем реальная необходимость или же существует альтернативное немедикаментозное решение.
3. Правительства несут ответственность за то, чтобы работникам здравоохранения и родителям был обеспечен доступ к объективной информации о правильном использовании лекарств для детей.
4. Реклама медикаментов не должна быть направлена непосредственно на детей. Правительства также должны усилить механизмы контроля за продвижением лекарств, предназначенных для педиатрических состояний. Возможно, правительства пожелают рассмотреть полный запрет рекламы медикаментов для детей; или же они могут рассмотреть механизмы дополнительных ограничений, чтобы не допустить случаев, когда для продажи лекарств эксплуатируются страхи родителей за здоровье их ребёнка.
5. Правительствам следует также проводить ревизию педиатрических медикаментов на рынке с тем, чтобы изымать опасные или неэффективные продукты.

Источники

1. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p35.
2. Rylance, G. (ed.), Drugs for children, Copenhagen, WHO, 1987, p11.
3. Phillips, M., Kumate-Rodriguez, J., Mota-Hernández, F., «Costs of treating diarrhoea in a children's hospital in Mexico City», *Bulletin of the World Health Organization*, Vol 67, No 3, 1989, pp273-280.
4. Steele, R.W. and Kearns, G.L., «Antimicrobial therapy for paediatric patients», *Pediatric Clinics of North America*, Vol 36, No 5, Oct 1989, pp1321-49.
5. Gaukroger, P.B., «Paediatric analgesia: Which drug? Which dose?», Drugs, Vol 41, No 1, 1991, pp52-9.
6. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p140.
7. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p20.
8. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p23.
9. Anon., «Paediatric products in US development», *Scrip*, No 1564, 7 Nov 1990, p24.
10. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You III?*, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, p32.
11. Anon, «$1 b wasted on useless drugs, says WHO», *Scrip*, 1633, 12 Jul 1991, p22.
12. WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p1.
13. UNICEF, *The State of the World's Children 1991*, Oxford and New York, Oxford University Press, 1990, p12.
14. Mellis, C.M., «Paediatric prescribing; when is medication needed?», *Australian Prescriber*, Vol 13, No 2, 1990, pp34-6.
15. Barry, W. and Hall, J., *Medicines for Children: the comprehensive guide*, London, Bloomsbury, 1990, px.
16. Mellis, op cit.
17. Grant, R., *Which? Medicine*, London, Consumers Association and Hodder & Stoughton, 1992, p46.
18. Levy, S., «Starting life resistance-free». *New England Journal of Medicine*, Vol 323, No 5, 2 Aug 1990, pp335-7.
19. Parish, op cit, p35.
20. Misago, C., and Fonseda, W., «Antimicrobial drugs advised in pharmacies in Brazil for

children with acute respiratory infections», *Lancet*, Vol 338, 14 Sep 1991, p702.

20a. Yudkin, J.S., «Dispensing of inappropriate medicines for diarrhoea». *Lancet*, Vol 335, 31 Mar 1990, p803.

21. Maunuksela, E-L. and Oikkola, K.T., P«ediatric pain management», *International Anesthesiology Clinics*, Vol 29, No 2, May 1991, pp37-55.

22. Mellis, op cit.

23. Kramer, M.S., Naimark, L.E., et al, «Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin», *Lancet*, Vol 337, No 8741, 9 Mar 1991, pp591-4.

24. Dukes, M.N.G., (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 11*, Amsterdam, Elsevier, 1987, p79.

25. Kauffman, R.E. and Roberts, R.J, «Aspirin use and Reye syndrome», Pediatrics, Vol 79, No 6, Jun 1987, pp1049-50.

26. Black, D., «Tsychotropic drugs for problem children: need specialist supervision», *British Medical Journal*, Vol 302, 26 Jan 1991, pp190-1.

27. Mellis, op cit.

28. Rylance, op cit, p48.

29. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, pp339-44.

30. Anon., «Children's vitamin preparations: kidding the kids and their parents», *Drug Monitor* (Philippines), Vol IV, No 8, Aug 1989, pp 109-10.

31. Zaini, J., «Pushing children's vitamins», *HAI news*, No 51, Feb 1990, p1.

32. Anon., «UK vitamin manufacturer fined over IQ claims», *Scrip*, No 1763, 20 Oct 1992, p9.

33. Lopez Linares, R. and Phang Romero, C., *Promoviendo la Salud o Los Negociosf Un análisis de la promoción farmacúutica, Chimbote, Accion para la Salud*, 1992, p8.

34. Rylance, op cit, p6

35. Pardo de Tavera, M., «Children's Drugs in the Philippines», *Drug Monitor* (Philippines), Vol III, No 12, Dec 1988, p131-2.

36. Rylance, op cit, pp11-12.

3. Женщины и лекарства

Нарушая хрупкий баланс

Женщины занимают двойственное положение в использовании и предоставлении медицинской помощи. Женщины пользуются большим объемом услуг здравоохранения и принимают больше медикаментов, чем мужчины [1]. В индивидуальном плане у женщин есть отчетливые и значительные медицинские потребности, частично связанные с репродуктивной функцией. В качестве «посредников» они являются неофициальными поставщиками медицинской помощи в семье, а также составляют большинство профессиональных медицинских работников среди населения [2].

Невзирая на то, что женщины являются как основными клиентами, так и основными поставщиками медицинской помощи, их статус редко позволяет им устанавливать приоритеты [3]. В большинстве систем медицинской помощи решающая роль в определении политики и принятии решений принадлежит мужчинам, которые последовательно не допускают женщин к постам, дающим власть [4]. Политики и руководители разрабатывают системы медицинской помощи прежде всего для удобства врачей (которые представлены преимущественно мужчинами), больниц и медицинской промышленности [5].

Модель жизненного цикла мужчины слишком часто принимается за норму. Неудивительно, что когда эту модель применяют к женщинам, большое количество естественных и нормальных процессов получают диагноз «аномальных», и в результате женщин «бомбардируют» лекарствами [6]. Фармацевтическая промышленность преследует свои интересы, помогая сохранять такое представление, и использует свои стратегии маркетинга для продвижения лекарств как средства преодоления этих «проблем» со здоровьем [7].

Воздействия лекарств на женщин

Также предметом беспокойства является некачественная информация о влиянии фармакотерапии на женщин. Предрассудки связанные с полом (родом) или гендерные предрассудки присутствуют при формировании исследовательской политики, и некоторые результаты получают необъективное отражение. Например, в исследовании более 17800 людей в Великобритании для установления возможных побочных эффектов лекарств, принимаемых при высоком кровяном давлении, только мужчинам задавался вопрос о возможном влиянии этих лекарств на их половое влечение [8].

Метаболизм лекарств у женщин происходит иначе, чем у мужчин. Частично это объясняется различиями в массе тела у мужчин и женщин, и частично - гормональными различиями [9]. Еще одной причиной может быть недостаточное или несбалансированное питание. В развивающихся странах недостаточное питание гораздо больше распространено среди женщин, чем среди мужчин; это гендерное различие формируется уже с детских лет [10].

В сообщении Главного финансового управления США от 1992 г. содержался призыв включать больше женщин в клинические испытания лекарств и более глубоко подходить к анализу потенциальных гендерных различий в области безопасности и эффективности лекарств. В последние годы только 12% лекарств, получивших разрешение на сбыт в

США, имели результаты специальных исследований в области гормональных взаимодействий или взаимодействий с оральными контрацептивными средствами. Данные по безопасности лекарств анализировались на гендерные отличия только для 54%, а эффективность по гендерному признаку - только для 43% лекарств [11].

Безопасность лекарств

За последние 3 десятиления безопасность лекарств оставалась главным фактором беспокойства для женщин. Трагедия с талидомидом в 60-ые годы со всей очевидностью показала высокий риск использования лекарств во время беременности. Ее результатом стало создание или укрепление влияния большинства основных регламентирующих организаций в индустриальных странах. Сейчас проводятся широкие испытания, чтобы выявить лекарства, способные с наибольшей вероятностью вызывать пороки развития у плода. И тем не менее, как отметила Американская медицинская ассоциация, в отношении многих - особенно новых - лекарств, не существует совсем или существует мало информации об их использовании в период беременности [12].

Вопросы о лекарствах, которые должны задавать женщины

1. Каково название (фирменное и непатентованное) этого лекарства?
2. Действительно ли это лекарство необходимо? Есть ли альтернативное, немедикаментозное лечение?
3. Как оно действует? Излечивает ли оно заболевание или только действует на симптомы? Как много времени пройдет до того, как лекарство начнет действовать? Как я узнаю, оказывает ли оно свой эффект? Что мне делать, если окажется, что оно не действует?
4. Я беременна, кормлю ребёнка грудью или планирую беременность. Следует ли мне использовать это лекарство?
5. Я пользуюсь оральными контрацептивными средствами. Повлияет ли это лекарство на их эффективность или же каким-то образом будет взаимодействовать с ними?
6. Могу ли я параллельно принимать другие лекарства? Можно ли пить алкогольные напитки? Имеются ли продукты питания, которые мне следует избегать?
7. Каковы наиболее распространенные побочные эффекты этого лекарства? Есть ли у него какие-то редко встречающиеся побочные действия? Что мне делать, если я замечу побочные действия?
8. Есть ли какая-то информация о долгосрочных эффектах использования этого лекарства?
9. Если это лекарство назначается мне для предотвращения заболевания, которое может появиться у меня позднее, имеются ли другие альтернативы, способные снизить вероятность появления у меня этого заболевания?
10. Может ли образоваться зависимость от этого лекарства?

Были также и другие трагические случаи, касавшиеся более старых лекарств, которые сейчас редко используются в индустриальных странах, но в развивающихся странах по-прежнему остаются проблемой.

Диэтилстильбестрол (ДЭС), синтетический эстрогенный препарат, использовался для профилактики выкидышей, но был признан неэффективным и небезопасным. Пренатальное использование ДЭС связывали с пороками развития репродуктивных органов как у женщин, так и у мужчин; эти пороки могли привести к проблемам в период беременности или к бесплодию. Редкий вид вагинального рака - светлоклеточная аденокарцинома - возникает у примерно 1 из каждой тысячи женщин, получавших ДЭС пренатально. Женщины, принимавшие ДЭС во время беременности, также имеют повышенный риск заболеть раком молочной железы. Сейчас эксперты выражают единое мнение, что не существует показаний для использования ДЭС или иных эстрогенных препаратов при беременности [13].

Высокие дозы эстроген-прогестагенных (ЭП) лекарств были весьма популярны во многих развивающихся странах в качестве теста на наличие беременности. Однако Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) указывает на то, что в качестве теста на беременность ЭП препараты ненадежны, и их использование при наличии беременности может привести к порокам развития [14].

Несмотря на уроки прошлого, по-прежнему есть данные, свидетельствующие, что беременные женщины принимают ненужно большое количество лекарств. Это частично может объясняться тем, что женщины не знают обо всех опасностях, которые несет в себе прием лекарств во время беременности; а частично - установленным порядком медицинской практики. В Великобритании большинство женщин, которые ложатся в больницу для рождения ребёнка, в предшествующую родам ночь получают определенный вид седативной терапии. Клинический фармаколог Джо Коллиер [Joe Collier] задает вопрос: «Для кого фактически предназначены эти лекарства - для будущей матери, ее ребёнка или для медперсонала, который хочет покоя ночью?» [15]

Медикализация жизненных ситуаций

В целом наблюдается все возрастающая тенденция медикализировать (т.е. придавать характер медицинской проблемы - *прим. пер.*) жизнь женщины. От женщин все больше ждут, что они будут обращаться к врачу, чтобы справиться с нормальными аспектами жизни, такими как контрацепция, беременность и рождение ребёнка. Даже весь период от начала менструаций до менопаузы «сейчас часто обсуждается так, будто бы это некое заболевание» [16]. Фармакотерапия предлагается для гормональных изменений, связанных с менструальным циклом, таких как предменструальный синдром. Даже менопаузу сейчас определяют как состояние недостаточности.

В целом больше женщин, чем мужчин, живут в состоянии бедности, экономической зависимости или плохих бытовых условий и низкого уровня жизни; также больше женщин обеспечивают первичный уход за детьми младшего возраста и пожилыми людьми [16a], что приводит к тяжелым перегрузкам и значительному стрессу. Хотя фактически эти проблемы требуют социальных, политических и экономических решений, не вызывает удивления тот факт, что именно на женщин в первую очередь нацелен маркетинг анксиолитиков [лекарств для снятия тревоги - *прим. пер.*] и антидепрессантов. В Великобритании на каждый рецепт транквилизатора группы бензодиазепинов, выписанный мужчинам, приходится 3 рецепта для женщин [17]. И в других странах сложилась похожая ситуация.

Одним из классических примеров, который помог закрепить использование транквилизаторов для женщин, была реклама либриума (хлордиазепоксида) фирмы Roche.

На рекламном рисунке - две руки: женская и мужская. Мужчина-врач измеряет пульс женщины. Заголовок гласит: «Каким бы ни был диагноз ... либриум» [18].

Гормоны

В 60-ых годах женщинам обещали избавление от нежелательных беременностей при условии использования ими гормональных оральных контрацептивов (ОК). В 1990-ых гг. многим из тех же самых женщин обещают избавление от последствий менопаузы, если они будут продолжать гормональный курс в ежедневных дозах. Эти гормоны связывались с целым рядом побочных эффектов, способных вызывать дискомфорт и нарушать качество жизни женщин. Но больше беспокоит предположение, что гормоны способны вызывать некоторые формы рака или другие долгосрочные отрицательные воздействия. Американский биолог описывает применение гормонов как нечто, больше похожее на эксперимент. Она говорит, что «гинеколог/акушер является медицинским эмпириком в большей степени, чем любой другой специалист; т.е. гинеколог использует гормоны в качестве терапии, потому что они дают определенный эффект, а не потому, что имеется ясное понимание их действия в организме» [19]. Безусловно, очень мало известно об их долгосрочных воздействиях.

Контрацептивные средства

Для женщин важно иметь доступ к безопасным и эффективным методам контрацепции. В одной индонезийской деревне женщины так объясняли, каким они желают видеть метод планирования семьи: «Мы бы с радостью приняли методы планирования семьи, если бы они не мешали нашей работе, не наносили бы нам необратимого вреда, или не шли бы вразрез с нашими религиозными убеждениями. Этот метод нам должна объяснить женщина, которая осмотрела бы нас, если это будет необходимо, и сохранила бы все в секрете. Этот метод также должен быть очень дешевым» [20]. Эти простые и ясно сформулированные критерии выполняются редко.

Женщины, особенно в развивающихся странах, плохо информированы о «за» и «против» контрацепции. У женщин, лишенных адекватной информации, начинают возникать подозрения, что ими манипулируют. Другая причина, по которой женщины отвергают современный спектр контрацептивных методов, состоит в том, что все эти методы создавались без учета их потребностей. Женщины, например, могут не согласиться с тем, что за небольшое увеличение эффективности стоит «платить» более частыми нарушениями менструального цикла и другими побочными эффектами. Демографы и сотрудники службы планирования семьи могут быть более категоричны, чем отдельные женщины, в своих рекомендациях избегать методов, которые могут обернуться неудачей «по вине пользователя» [21].

Менопауза и заместительная гормональная терапия

«Менопауза - не болезнь, а переходный период в жизненном цикле,» - говорит медицинский антрополог Маргарет Локк [Margaret Lock] [22]. Это время перемен в жизни женщины, и у большинства женщин оно проходит с минимальным дискомфортом и не требует медицинского вмешательства [23].

Иное мнение у фармацевтической промышленности. Она продвигает на рынок средство заместительной гормональной терапии (ЗГТ) - эстроген (часто с прогестагеном) для регулирования симптомов менопаузы. В США компания Ciba-Geigy публикует в

журналах для женщин рекламу своего трансдермального эстрогенного препарата эстрадерма с такими фразами: «Ни один мужчина в здравом уме не заинтересуется женщиной, у которой менопауза» и «оставь-ка ты лучше занятия спортом молодежи». В рекламе делается вывод: если используешь эстрадерм, «при изменении жизненного цикла совсем не обязательно менять свою жизнь». Смысл этой рекламы, как и многих других, адресованных потребителям или врачам, таков: без гормонов жизнь женщины обернется серьезными потерями. Большинство рекламных материалов акцентируют внимание на внешности и чувствах женщин, а не на медицинских эффектах лекарств [24].

Как и в случае с гормональными противозачаточными средствами, мало известно о влиянии долгосрочного использования гормонов во время и после менопаузы. У женщин, использовавших эстрогенную терапию, чаще отмечается рак эндометрия. Также вызывает сомнение польза гормональной терапии. Все это, наряду с отсутствием хороших исследований альтернативных методов, оставляет в распоряжении как медиков, так и женщин мало надежной информации для принятия решения: нужна ли терапия, и если нужна, то какая.

Продвижение лекарств

Поскольку женщины являются «проводниками» лекарств в семье и именно они решают, какие лекарства покупать [25], на них зачастую и направлены кампании по продвижению на рынок лекарств, отпускаемых без рецепта (ОБР). Большая часть лекарств ОБР предназначена для детей, но их реклама играет на чувствах родителей, особенно - матерей. Реклама витаминов, тонизирующих средств, препаратов для возбуждения аппетита, лекарств от кашля и насморка, и противодиарейных средств часто отображает женщину в роли заботливой матери, ухаживающей за ребенком, быстро идущим на поправку под действием лекарства, которое *она* ему дала. Некоторые рекламные кампании рекламируют продукты самим женщинам для достижения воплощенного в этой рекламе идеала красоты, молодости и жизнерадостности. Витамины, средства для похудения, средства ухода за кожей - все они многое обещают. Но если продукты не выполняют обещанного, и женщины мучаются, например, менструальной болью или испытывают усталость, предлагаются дополнительные решения: опять витамины, различные тонизирующие средства, а также болеутоляющие и НСПВЛ для снятия боли.

Женщина, не справляющаяся с ситуацией, в рекламе препарата Searfe пометил (дифеноксилат], PIMS, Филиппины, декабрь 1988

В одном классическом примере рекламы на Филиппинах препарата фирмы G.D. Searle драмамина (дименгидрат - препарат от укачивания при движении) была изображена домохозяйка, у которой закружилась голова, когда она подметала свой двор. В рекламном комиксе ей на помощь приходила соседка, советовавшая принять драмамин: «Отдых и драмамин. Вот все, что ей нужно». Поистине оригинальная мысль: лекарство от тошноты может помочь при усталости, вызванной домашними делами [26].

Кроме продуктов для самостоятельного лечения, имеются гормональные препараты и антидепрессанты, которые врач может назначать для решения жизненных проблем. Поскольку женщины - основные потребители лекарств, в большом количестве рассылаемых врачам материалов по продвижению лекарств рекламируются лекарства для женщин, отпускаемые только по рецепту. Во многих этих материалах, как выяснилось, подчеркиваются отрицательные стереотипы. В их числе - мысль о том, что женщины не способны справляться с жизненными проблемами, что они не очень умны, что они могут быть источником сильного раздражения для окружающих, и что их судьбу определяют их биологические признаки. Эта основная мысль фигурировала в одной ранней рекламе ЗГТ под заголовком «Что-то совсем не так».

В 1988 г. на Филиппинах фирма Searle использовала прием комикса с рисунками-рекламой для врачей, в которой продвигала свой противодиарейный препарат ломотил (дифеноксилат). На одном рисунке была изображена растерянная женщина, которая в день своей свадьбы не могла взять себя в руки. Ситуацию мог спасти только ломотил, а никак не она сама [28]. В 1992 г. в Бельгии на рекламном рисунке был показан мужчина-врач, растерявшийся под шквалом жалоб женщины-пациентки, у которой были все желудочно-кишечные симптомы, какие только можно было вообразить. Решение, предлагаемое врачу - транко-бускопан фирмы Boehringer Ingelheim - комбинированный препарат, содержащий противоспазматическое средство (бутилбромид гиосцина) и транквилизатор (оксазепам).

«Доктор! Мне так больно ...па па па... спазмы ...па па па... запор ...па па па... ох, доктор ...вздутие ...па па па... понос ...па па па... так больно ...па па па...сильное расстройство пищеварения ...па па па... боль в желудке ...па па па... и ...па па па... урчание в желудке ...па па па... кишечник как будто завязан узлом ...па па па... чувствую отечность ...па па па... боль в желудке ...па па па...»

Реклама Boehringer Ingeiheim препарата транко-бускопан, Arfsenkrant, Бельгия, сентябрь 1992 г.

В 1991 г. в Перу Sobering рекламировала свой препарат допергин (лизурид) - производное спорыньи для подавления лактации. Реклама показывала пятерых стройных женщин и описывала продукт как «наиболее сильный ингибитор пролактина в клинической практике». Фотографии женщин наталкивали на скрытую мысль: чтобы быть стройной, женщины должны прекращать грудное вскармливание; т.е. эксплуатировался стереотип, что кормление грудью может нанести вред фигуре, который мало соответствует реальности и не учитывает потенциальную пользу грудного вскармливания в масштабах общественного здравоохранения равно для матери и для ребёнка [29].

Голос большинства, который должен быть услышан

Женщины составляют большинство среди потребителей услуг медицинской помощи и среди работников здравоохранения, и поэтому должны иметь основное право голоса при определении политики здравоохранения и медицинской помощи. Местные общины, отдельные учреждения медицинской помощи и правительства стран - все должны искать пути, при помощи которых женщины могли бы играть более определяющую роль в деле

организации здравоохранения. Важным аспектом здесь является рассмотрение способов для обеспечения более рационального использования лекарств для женщин.

Рекомендации к действию

1. Необходимо больше научных исследований в области воздействия лекарств на женщин, с уделением особенного внимания их эффективности и безопасности.
2. Следует больше консультироваться с женщинами в отношении необходимых исследований в области контрацептивных средств и продуктов, предназначенных конкретно для женщин.
3. Женщины нуждаются в лучшей информации о лекарствах, особенно - об их воздействиях во время беременности и грудного вскармливания.
4. Требуется более строгие меры контроля за тем, как рекламируются лекарства для женщин, особенно - за такой рекламой, которая способствует ненужной медикализации жизни женщин, а также за рекламой психотропных препаратов, направленной на женщин.
5. Необходим контроль за тем, как в рекламе лекарств используются образы женщин.

Источники

1. Wolffers, I., Harden, A., and Janssen, J., *Marketing Fertility: Women, Menstruation and the Pharmaceutical Industry*, Amsterdam, WEMOS International Group on Women and Pharmaceuticals, 1989, p9.
2. Baile, S., «Women and health in developing countries», *OECD Observer*, No 161, Dec 1989-Jan 1990, pp18-20.
3. Ibid
4. Collier, J., *The Health Conspiracy*, London, Century Hutchinson, 1989, p6-8.
5. Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p608.
6. Rochon Ford, A., «Hormones: getting out of hand», in: McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, pp27-40.
7. Querubin, M.P. and Tan, M.L., «Old roles, new roles: women, primary health care, and pharmaceuticals in the Philippines», in: McDonnell, op cit, pp175-86.
8. Collier, op cit, pp9-10.
9. Grossman, W., «Not in my image». *New Scientist*, 27 Mar 1993, p37.
10. JacobsonJ.L., *Women's Reproductive Health: the silent emergency*, (Worldwatch Paper 102), Washington, Worldwatch Institute, 1991, pp18-20.
11. Anon., «GAO study on women in clinical trials», *Scrip*, No 1769, 10 Nov 1992, p17.

12. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p42.

13. Ibid, p701.

14. WHO, *The Effect of Female Sex Hormones on fetal Development and Infant Health*, Technical Report Series, No 657, Geneva, 1981.

15. Collier, op cit, p15.

16. Phillips, et al, op cit, pp612-3.

16a. Smyke, P., *Women and Health*, London, UN Non-Governmental Liaison Service and Zed Books, 1991, pp25-27.

17. Collier, op cit, p8.

18. Medawar, C., *Power and Dependence*, London, Social Audit, 1992, p85.

19. Biologist Ethel Sloane, quoted by Rochon Ford, op cit, pp27-40.

20. Warren, M., «Better safe than sorry», *New Internationalist*, Oct 1987, p22.

21. Ibid

22. Lock, M., «Contested meanings of the menopause», *Lancet*, Vol 337, 25 May 1991, pp1270-2.

23. National Women's Health Network, *Taking Hormones and Women's Health: Choices, Risks, Benefits*, Washington, 1989, pp 2 and 6.

24. US Congress, Office of Technology Assessment, *The Menopause, Hormone Therapy, and Women's Health*, OTA-BP-BA-88, Washington, US Government Printing Office, May 1992, p71.

25. McDonnell, op cit, p3.

26. Querubin and Tan, op cit, pp175-86

27. Rochon Ford, A., «In poor health», Healthsharing, Winter 1986, pp13-17.

28. Searle advertisement, PIMS, Dec 1988, p237.

29. Lopez Linares, and Phang Romero, C., *Promoviendo la Salud o Los Negocios? Un análisis de la promotión farmacéutica*, Chimbote, Accion para la Salud, 1992, p12.

4. Лекарства и пожилые люди

Слишком часто, слишком много, в слишком больших количествах

«Одним из самых ярких моих воспоминаний о медицинском институте в Шотландии было наше обучение основам фармакотерапии. Раз за разом в больницу поступали

пожилые люди в ужасно тяжелом состоянии. Несчастные студенты-медики, которых посылали обследовать этих дряхлых стариков, возвращались в полном недоумении, так как симптоматическая картина этих пациентов не подходила ни к одному описанию болезней в наших учебниках... Спустя несколько дней эти люди, которых привозили в больницу в таком ужасном виде, покидали ее самостоятельно вполне здоровыми. За время их пребывания произошло только одно: им отменили все их лекарства и повторно назначили только те, которые были признаны абсолютно необходимыми. Этих людей отравляло сочетанное действие и взаимодействия четырех, шести или даже девяти препаратов, которые они глотали.»

- Др. Норман Сван [Norman Swan], продюсер и ведущий программы The Health Report на радиоканале ABC в Австралии [1].

Для пожилых людей весьма характерны проблемы со здоровьем. Около 80% из них страдают одним или несколькими хроническими заболеваниями [2]. Следствие этого - весьма большой процент потребления лекарств пожилыми людьми. В США доход от продажи медикаментов пожилым для амбулаторного использования в 1988 г. был равен 4,6 миллиардов долларов, и ожидается, что к 1995 г. эта цифра достигнет 10,1 миллиарда долларов [3]. И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [4]. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [5]. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки из людей старше 65 лет выяснилось, что 70% были назначены лекарства, а 60% из выборки принимали одно или несколько назначенных лекарств за 24 часа перед интервьюированием. В среднем на одного человека приходилось 2,8 назначенных лекарств. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным» [6]. В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, а 12% принимают свыше 9 [7].

Неблагоприятные эффекты лекарств

Такое значительное потребление лекарств ведет к большому количеству неблагоприятных эффектов лекарств (НЭЛ). «Все последствия множественной фармакотерапии - возросшие расходы, НЭЛ, а также злоупотребление лекарствами или их неподходящее использование - с большей вероятностью встречаются среди пожилых, чем в любой другой возрастной группе» [8].

Исследование в Великобритании выявило, что НЭЛ были единственной или частичной причиной 10% случаев госпитализации в гериатрические отделения [9]. В Канаде подсчитали, что в одной провинции у 20% пожилых людей, поступивших в больницы неотложной помощи, имелись осложнения в результате использования лекарств, отпускаемых по рецепту [10]. Однако ведутся споры о том, есть ли прямая зависимость между этим непропорционально большим числом НЭЛ и возрастом. По мнению Фрэнка Янга [Frank Young], бывшего уполномоченного Управления США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA), скорее всего это связано с количеством лекарств, которые принимают пожилые люди [11].

В США:

1 из каждых 6 людей - в возрасте свыше 60 лет

однако они потребляют:

1 из каждых 3 транквилизаторов

1 из каждых 2 таблеток снотворного

1 из каждых 3 антидепрессантов

2 из каждых 3 гипотензивных лекарств

2 из каждых 5 желудочно-кишечных лекарств

Источник: Wolfe, S.M., Fugafe, Letal, *Worst Pills Best Pills*, Waslwglon, Public Citizen Health Research Group, 1988

Реклама НСПВП эндолака (Лодин) для пожилых, Wyeth-Ayerst, American Jornal of Medicine, авг. 1991

Хотя лекарства могут быть необходимыми и ценными как для здоровья, так и для качества жизни пожилых людей, фармацевтические фирмы в своих рекламных материалах слишком часто преуменьшают риск неблагоприятных эффектов. Например, в некоторых рекламных текстах, которые фирма Wyeth-Ayerst использовала в США в 1991 г. для введения на рынок своего нового нестероидного противовоспалительного препарата (НСПВП) Лодина (этодолака), утверждалось, что он «хорошо переносится в любом возрасте». Далее говорилось, что «у пациентов в возрасте 65 лет и старше» не имелось значительных различий в картине побочных эффектов по сравнению с населением в целом. Однако в этом же рекламном тексте мелким шрифтом приводилось стандартное замечание, что этодолак, как и другие НСПВП, может вызывать почечную недостаточноссть, и что наибольшему риску подвержены пожилые люди [12]. Заголовок со словами «хорошо переносится» также отвлекает внимание от имеющихся данных о том, что этодолак вызывает «обычный спектр токсических эффектов в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта» [13].

Как говорится в исследовании, опубликованном Департаментом здравоохранения и социального обеспечения США в 1989 г., «важным фактором в количестве неблагоприятных эффектов лекарств среди пожилых людей является то, что их врачи слишком полагаются на рекламные материалы, распространяемые фирмами-изготовителями лекарств» [14].

Согласно предложению FDA, фирмы-изготовители должны обеспечивать врачей ясной информацией, отражающей все имеющиеся данные о воздействии на пожилых людей лекарств, отпускаемых по рецепту. В тех случаях, когда для конкретного лекарства эти данные отсутствуют, изготовители должны ясно указать, что такой информации не имеется [15].

Таблица 4.1. **Лекарства, которые чаще других связывают с неблагоприятными эффектами у пожилых**

Тип лекарства	% от всех НДЛ
гипотензивные	13,1
средства для лечения паркинсонизма	13,0
кортикостероиды	12,3
психотропные	12,1
препараты наперстянки	11,5
инсулин и сахаропонижающие средства	9,2
диуретики	8,0

Примечание: цифры взяты из многоцентрового исследования случаев госпитализации гериатрических пациентов для неотложной помощи

Источник: Source: Denham, MJ., «Adverse drug reactions», *British Medical Bulletin*, Vol 46, No 1, 1990, pp53-62

Подобно тому, как трагедия с талидомидом привела к большей осторожности в назначении лекарств беременным женщинам и более тщательным проверкам для установления потенциального риска лекарств, должно было произойти серьезное событие, чтобы вызвать изменения в отношении лекарств для пожилых. Смертельные случаи среди пожилых людей, которые в начале 1980-х гг. принимали НСПВП беноксапрофен (Опрен/Орафлекс), привели к изъятию этого препарата. Что еще важнее, это привело к созданию более ясных указаний со стороны органов регламентации о необходимости использовать для оценки новых лекарств не только молодых добровольцев, но и пожилых людей, которым эти лекарства будут назначаться [16].

Изменения, влияющие на лекарственный метаболизм

Прием слишком большого количества лекарств - это лишь часть проблемы. Даже одно лекарство может оказывать более сильное воздействие на пожилых людей; это происходит вследствие ряда физических изменений, влияющих на метаболизм лекарств у пожилых. В числе этих изменений:

- пониженный кровоток и моторика желудочно-кишечного тракта, что замедляет всасывание лекарств;
- пониженный вес, меньше жидкости в организме, меньше белка в крови, что делает вероятным более высокую концентрацию многих лекарств, в особенности - тех, что растворимы в воде;
- повышенное содержание жира в организме, так что жирорастворимые лекарства имеют более низкую концентрацию;

- пониженный кровоток к печени и снижение ферментной активности в печени, что позволяет некоторым лекарствам поступать в кровяное русло в большей концентрации и дольше в нем оставаться;
- пониженная функция почек, так что лекарства не выводятся из организма так быстро; и
- меньше рецепторов и медиаторов в мозгу и центральной нервной системе, так что лекарства, воздействующие на ЦНС, могут иметь более выраженный и продолжительный эффект [17].

Поскольку существует больше риска, что лекарства будут накапливаться в организме, пожилым людям необходима «тщательная подгонка» дозировок лекарств к их конкретным потребностям, состоянию здоровья и социальным условиям. Если не обеспечить такого индивидуального назначения, последствия могут быть трагическими. Человек, сознание которого путается из-за приема транквилизаторов, может быть признан жертвой старческого слабоумия и доставлен в гериатрическое отделение, где ему будут давать дополнительно лекарства для прояснения сознания. Лекарства, применяемые для снижения кровяного давления, сокращают объем крови, поступающей к сердцу и мозгу, что опять же может стимулировать симптомы сенильных явлений и подвергнуть человека риску. Диуретики вызывают более частое опорожнение мочевого пузыря и у пожилых людей могут стимулировать недержание [18]. Пожилым людям диуретики часто назначаются в чрезмерном количестве [19].

У престарелых людей «проявление нормального старения может быть ошибочно принято за болезнь и привести к неподходящему назначению». К примеру, такие лекарства, как прохлорперазин, часто неоправданно назначаются при головокружении, вызванном возрастной утратой равновесия. Это лечение не только неэффективно, но и грозит пациенту такими серьезными побочными эффектами, как медикаментозный паркинсонизм, ортостатическая (постуральная) гипотензия и спутанность сознания [20].

Обеспечивая надлежащее использование

Несоблюдение режима приема лекарств - еще один фактор, который может привести к осложнениям в лечении и, возможно, вызвать НДЛ. Эта проблема типична для пациентов любого возраста. У пожилых людей она может стоять более остро из-за плохой памяти, плохого слуха и зрения, трудностей с открыванием флаконов и необходимости соблюдать сложные режимы дозировки [21].

Фармацевтическая промышленность часто продвигает на рынок комбинированные препараты с постоянной дозой как способ, которым можно достичь надлежащего приема лекарств пожилыми людьми. Популярные комбинации сочетают лекарства, понижающие давление, с диуретиками. Такие продукты никогда не должны быть препаратами первого выбора для лечения высокого кровяного давления. Если желаемый результат не достигается немедикаментозным лечением с использованием диеты, снижения веса, физических упражнений и снижением потребления соли, то часто бывает достаточным простой диуретик в малых дозах. Если требуется второй препарат (обычно бета-блокатор или антагонист ионов кальция), то эти два препарата должны даваться по отдельности, чтобы можно было корректировать дозы обоих до того, как будет найдено правильное соотношение. Если те дозы, которые необходимы для контроля давления крови, содержатся в комбинированном препарате, тогда можно использовать этот препарат для упрощения режима фармакотерапии [22]. «Лекарственная терапия должна точно отвечать нуждам конкретного пациента и увеличивать ее следует поэтапно, памятуя о поговорке

«тише едешь - дальше будешь», чтобы снизить вероятность побочных эффектов и сделать лечение более приемлемым» [23].

В целом, комбинированные препараты с постоянной дозой должны использоваться только тогда, когда они рациональны, хорошо изучены и улучшают либо переносимость, либо эффективность. Редкие комбинированные препараты отвечают этому стандарту [24].

Принимая решение о прекращении назначения лекарства

Сейчас уже имеются достаточные доказательства того, что длительный курс лечения не нужен многим людям, принимающим снотворные и другие психотропные средства, диуретики, дигоксин и НСПВП. Повторное назначение без критической переоценки перестало быть приемлемой практикой [25].

Психотропные средства

Пожилым людям часто назначаются психотропные средства, которые могут вызывать тяжелые побочные эффекты. В одном британском исследовании обнаружилось, что половина пожилых пациентов, поступавших в отделения больницы, принимали транквилизаторы группы бензодиазепина, назначенные их семейным врачом [26]. В США 1,5 миллиона пожилых людей принимают слабые транквилизаторы ежедневно в течение одного года или дольше, и свыше 500 тысяч пожилых ежедневно принимают таблетки снотворного в течение одного месяца или дольше. В обоих случаях нет данных, что эти препараты эффективны при непрерывном длительном использовании [27].

Транквилизаторы группы бензодиазепина

Уже давно проводилась связь между транквилизаторами группы бензодиазепина и неблагоприятными воздействиями на психомоторную деятельность, познавательные функции, внимание и память у пожилых людей [28]. «Снотворные таблетки, седативные средства или транквилизаторы в «средних» дозах могут вызвать у пожилого человека спутанность мыслей и неустойчивость при движениях; снотворное группы бензодиазепина, которое у большинства пациентов выводится в течение восьми часов, у пожилого может «зависнуть» на весь следующий день» [29].

Имеются достаточно последовательные доказательства того, что психотропные средства связаны с повышенным риском падений у пожилых людей. Было обнаружено, что особенно диазепам связан с высоким риском падений, и это побудило исследователей рекомендовать не использовать его для пожилых людей [30].

НСПВП

В британский Комитет по безопасности медикаментов ежегодно поступают сообщения об около 2500 случаев кровотечений или прободений пептической язвы, вызванных НСПВП. Обычно они регистрируются у людей старше 60 лет. При этом большинство таких людей, принимающих НСПВП, не страдает какой-либо воспалительной формой артрита, как например, ревматоидный артрит или подагра, при которых НСПВП дают определенную пользу. Свыше трех из каждых четырех людей, получающих НСПВП, - пожилого

возраста, «возраста, в котором воспалительное заболевание суставов встречается относительно редко» [31].

Хотя поначалу использование НСПВП вызывало значительный энтузиазм, неблагоприятные эффекты этих лекарств, иногда приводящие к летальному исходу у пожилых людей, стали постепенно стимулировать осторожность в их использовании:

«Все нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), в особенности с пролонгированным периодом полувыведения, для пожилых людей должны использоваться с осторожностью» [32].

«Следует по мере возможности избегать использования аспирина и других НСПВП для пациентов старшего возраста с кровотечением в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта в анамнезе» [33].

Для остеоартрита, который у пожилых встречается чаще и имеет менее выраженный воспалительный характер, НСПВП в целом обеспечивают лишь некоторое симптоматическое облегчение. Они должны использоваться «только если требуется дополнить базовое лечение, проводимое простыми анальгетиками, например, обычным парацетамолом» [34].

Антибиотики

У пожилых людей повышен риск инфекционных заболеваний [35], и смертность в результате инфекций выше, чем у взрослых людей более молодого возраста [36], что приводит к более частому использованию антибиотиков. Нормальное возрастное снижение функции почек означает, что увеличивается время, необходимое для выведения антибиотика (или другого лекарства, выводимого через почки) из организма. Следовательно, обычно пожилым требуются пониженные дозировки. Однако руководства по дозировке для большинства антибиотиков до сих пор не содержат принципа снижения дозировки для пожилых [37]. Если не снизить дозировку, появляется риск возможного накопления лекарств в организме и достижения токсического уровня. Кроме того, побочные эффекты антибиотиков могут чаще встречаться у пожилых, а взаимодействия между антибиотиками и другими лекарствами могут быть более выраженными из-за ухудшения функции печени [38].

В 1990 г. Австралийский Комитет по оценке лекарств постановил, что комбинированные препараты тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) должны содержать предупрежение о повышенном риске серьезных неблагоприятных эффектов у пожилых людей и рекомендации не использовать этот продукт в данной возрастной группе [39].

Аминогликозиды тоже, как правило, используются для пожилых с большой осторожностью, так как имеется риск пораженииия почек и потери слуха. Обе проблемы и без того уже чаще встречаются среди пожилых [40].

Лекарства и слабоумие

Учитывая, что сейчас во всем мире свыше 50 миллионов человек старше 65 лет считаются страдающими слабоумием, можно прогнозировать, что мировой рынок для «активизаторов познавательной деятельности» для лечения слабоумия к 2000 г. достигнет 1,5 млрд. долларов США [41].

Ряд «церебральных» вазодилататоров и подобных им лекарств (часто называемых ноотропными средствами) в настоящее время широко применяется для лечения нарушений умственной деятельности у пожилых людей. Учебник фармакологии Гудмена и Гилмана [Goodman and Gilman] утверждает, что «аргументы в их клинической эффективности недостаточно убедительны», чтобы использовать их для лечения слабоумия [42]. Согласно Британскому фармакологическому справочнику (БНФС), хотя и сообщалось о некотором улучшении результатов психологических тестов, «в клинической практике эти лекарства не доказали своей пользы в случаях старческого слабоумия» [43].

Тем не менее, такие продукты широко продвигаются на рынок - особенно в развивающихся странах - для целого ряда симптомов, связанных со слабоумием и старческим возрастом. Медицинское лобби за правильный маркетинг [MaLAM] регулярно обращается к фармацевтическим фирмам с призывом представить доказательства в защиту своих утверждений, относящихся к разнообразным «стимуляторам ЦНС» на рынке. На сегодняшний день промышленность не смогла представить достаточных доказательств в свою защиту [44].

С другой стороны, часто проводят связь между самими лекарствами и развитием слабоумия. Чаще всего с обратимым слабоумием связывают воздействие психотропных средств (особенно седативных и снотворных препаратов), лекарств для понижения давления, противосудорожных средств и препаратов наперстянки [45].

Осторожное назначение

Неблагоприятные эффекты, возникающие при попытке «поправить все возрастные и вызванные заболеванием расстройства с помощью «защитной брони» множественной фармакотерапии», часто являются последней каплей, за которой следует неспособность для пожилого человека продолжать относительно самостоятельную жизнь [46].

Этого можно избежать с помощью некоторых простых мер предосторожности в назначении и использовании лекарств. В контрольном списке даются некоторые идеи, которые следует учитывать людям, назначающим лекарства.

Основным принципом среди них является обязательная проверка, действительно ли лекарственное средство необходимо. «Важно в каждом случае быть уверенным, что конкретное терапевтическое состояние действительно оправдывает медикаментозное лечение для данного пациента в данное время» [47]. Лишь в редких случаях (если это вообще допустимо) следует лечить побочные эффекты одного лекарства другим [48].

Следующий принцип заключается в необходимости сократить лекарства до минимума, а дозу - до минимально возможной. «Пожилым людям следует давать как можно меньше лекарств и в минимальной эффективной для них дозировке, даже если она намного «меньше средней» [49].

«Разумной политикой» будет назначать лекарства из ограниченного круга медикаментов и детально разбираться в их действии на пожилых людей [50]. Это означает критичный подход к рекламным утверждениям, с которыми выступает фармацевтическая промышленность в отношении лекарств, направленных на целый спектр состояний у пожилых людей.

Наконец, необходимо знать, когда следует остановиться. Пожилые люди нуждаются в тщательном мониторинге, чтобы не допустить ситуации, когда они продолжают принимать лекарства без необходимости.

Назначение для пожилых - список контрольных вопросов

- *Фармакологический анамнез:* Какие еще лекарства (включая отпускаемые без рецепта) он/она принимает? Какие еще лекарства или виды терапии пробовались при этом состоянии?
- *Симптомы:* Могут ли его/ее симптомы (симптом) быть побочным эффектом принимаемого лекарства, или последствием прекращения приема лекарства?
- *Необходимость:* Действительно ли необходимо лекарство? Нет ли лучшей немедикаментозной альтернативы?
- *Взаимодействие:* Есть ли вероятность какого-либо взаимодействия с другими принимаемыми лекарствами или продуктами питания?
- *Одно прибавить/одно отменить:* Если к терапевтическому режиму добавляется еще одно лекарство, можно ли также одно отменить, чтобы не увеличивать количество принимаемых лекарств?
- *Дозировка:* Является ли доза подходящей?
- *Лекарственная форма:* Какова наилучшая лекарственная форма для облегчения использования лекарства?
- *Надлежащее использование:* Есть ли уверенность, что пациент(-ка) будет принимать лекарство в правильное время в правильных количествах? Требуется ли ему/ей дополнительная информация?
- *Отменить лекарство:* Когда следует отменить лекарство? Имеется ли хороший план дальнейшего наблюдения, чтобы проследить, является ли оно эффективным и не вызывает ли неблагоприятных эффектов?

Рекомендации к действию

1. Следует рассматривать удовлетворение особых потребностей пожилых людей в качестве важного элемента для создания информации о лекарствах как для лиц, назначающих медикаменты, так и для потребителей.
2. Лица, назначающие медикаменты, должны быть очень осторожны при выборе лекарства для лечения определенного состояния у пожилых людей: они должны убедиться, что лекарство необходимо, что используется минимальная возможная дозировка, и что лекарство хорошо переносится.
3. Пожилые люди и/или те, кто за ними ухаживает, должны задавать подробные вопросы о необходимости каждого лекарства и побуждать врачей и медицинских работников к рассмотрению немедикаментозного лечения во всех возможных случаях.
4. Правительствам и органам здравоохранения необходимо обеспечить, чтобы имелась более качественная информация для населения, врачей и фармацевтов об опасностях приема ненужных лекарств пожилыми людьми.
5. Правительствам следует тщательно следить за рекламными утверждениями, которые высказываются в отношении лекарств для пожилых людей.

Источники

1. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medictne Making You ill?*, North Ryde, Australia, Angus & Robeitson, 1989, px.
2. Zazove, P., Mehr, D. , et al, «A criterion-based review of preventive health care in the elderly: Part 2. A geriatric health maintenance program», *Journal of Family Practice*, Vol 34, No 3, 1992, pp320-47.
3. Anon., *Growing Opportunities for Geriatric Pharmaceuticals*, New York, MIRC, 1989.
4. Bird, H.A., «Antirheumatic drugs in the elderly», *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol 49, 1990, pp1022-4; Lowenthal, D.T. and Nadeau, S.E., «Drug-induced dementia», *Southern Medical Journal*, Vol 84, Suppl. 1, May 1991, pp1S-24-1S-31.
5. Cummings, D.M. and Uttech, K.M., «Antibiotics for common infections in the elderly», *Primary Care*, Vol 17, No 4, Dec 1990, pp883-903.
6. Anon., «Elderly people: their medicines and their doctors», *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 28, No 20, 1 Oct 1990, pp77-9.
7. Anon., «Drug consumption in the elderly in Italy», *Scrip*, No 1721/2, 27/29 May 1992, p4.
8. Schneider, J.K., Mion, L.C., and Frengley, J.D., «Adverse drug reactions in an elderly outpatient population», *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 49, Jan 1992, pp90-6.
9. Anon., «Problems of aging overestimated?», *Scrip*, No 1655, 27 Sep 1991, pp4-5.
10. Lexchin, J., «Adverse drug reactions», *Canadian Family Physician*, Vol 37, Jan 1991, pp109-18.
11. Anon., «Drugs and the elderly - US debate continues», *Scrip*, No 1407, 28 Apr 1989, p18.
12. Advertisement in the *American Journal of Medicine*, Vol 91, No 2, Aug 1991, ppA30-A32.
13. Dukes, M.N.G. and Beeley, L., (eds). *Side Effects of Drugs Annual* 14, Amsterdam, Elsevier, 1990, p86.
14. Anon., «Prescriptions for profit», transcript of a television documentary broadcast on the Frontline programme on 28 Mar 1989, Boston, WGBH Transcripts, p29.
15. Anon., «Drug effects in the elderly», *WHO Drug Information*, Vol 5, No 2, 1991, p61.
16. Bird, op cit.
17. Laurence, D. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, pp140-2.
18. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p32.
19. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p14.
20. Ibid.
21. Williamson, J., «Introduction», *British Medical Bulletin*, Vol 46, No 1, 1990, pp1-8.
22. Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, pp69-70.
23. Potter, J.F. and Haigh, A., «Benefits of anti-hypertensive therapy in the elderly», *British Medical Bulletin*, Vol 46, No 1, 1990, pp77-93.
24. Laurence and Bennett, op cit, p142.
25. Swift, C.G., «Prescribing for the elderly», in: Feely, J. (ed.), *New Drugs*, London, British Medical Journal, 1991, pp65-73.
26. Collier, J., *The Health Conspiracy*, London, Century Hutchinson, 1989, p15.
27. Wolfe, et al, op cit, p8.

28. Hart, P., Colenda, C.C. and Hamer, M., «Effects of buspirone and alprazolam on the cognitive performance of normal elderly subjects», *American Journal of Psychiatry*, Vol 148, No 1, Jan 1991, pp73-7.
29. Parish, op cit, p32.
30. Cumming, G., Miller, J.P., et al, «Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS Study», *Age and Ageing*, Vol 20, 1991, pp455-61 .
31. Nuki, G. and Pullar, T., «Non-steroidal analgesic and anti-inflammatory agents», in: Feely, op cit, pp330-44.
32. Bird, H.A., «Drugs and the elderly», *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol 49, 1990, pp1021-2.
33. Durnas, C. and Cusack, B.J., «Salicylate intoxication in the elderly; recognition and recommendations on how to prevent it», *Drugs & Aging*, Vol 2, No 1, 1992, pp20-34.
34. Nuki and Pullar, op cit.
35. Sirgo, M.A. and Norris, S.; «Ceftazidime in the Elderly: Appropriateness of twice-daily dosing», DICP, *The Annals of Pharma-cotherapy*, Vol 25, Mar 1991, pp284-8.
36. Yoshikawa, T.T., «Antimicrobial therapy for the elderly patient», *Journal of the American Geriatric Society*, Vol 38, No 12, Dec 1990, pp1353-72.
37. Sirgo and Norris, op cit.
38. Sanderson, P., «Antibiotics and the elderly», *The Practitioner*, Vol 234, Dec 1990, pp1064-6.
39. Anon., «Australian ADRs», *Scrip*, No 1500, 28 Mar 1990, p30.
40. Yoshikawa, op cit.
41. Moran, J., *AIzheimer's Disease: New Therapies and the World Market*, London, Financial Times Management Reports, 1991.
42. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p781.
43. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p92.
44. Mansfield, P., «Classifying improvements to drug marketing and justifications for claims of efficacy», *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, Vol 2, 1991, pp171-84.
45. Lowenthal and Nadeau, op cit .
46. Ibid.
47. Williamson, op cit.
48. Laurence and Bennett, op cit, p142.
49. Parish, op cit, p32.
50. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p14.

5. Противодиарейные препараты

Умирая от нехватки жидкости

Девятимесячный младенец страдал от рвоты и поноса. Педиатр из больницы по телефону посоветовал его матери купить аптечный пероральный регидратационный раствор и проинструктировал ее, как правильно использовать это средство. Матери также посоветовали позвонить, если состояние ребёнка ухудшится, или если он не

сможет выпить достаточное количество этой жидкости. Женщина пошла в местную аптеку, но ей не хватило денег на покупку раствора. На следующий день у ребёнка продолжалась рвота, а понос усилился. Мать продолжала кормить его молочной смесью для грудных детей и твердой пищей, но состояние ребёнка ухудшалось. На следующее утро женщина привезла ребёнка в отделение неотложной помощи при больнице. Несмотря на три дня интенсивной терапии в больнице, ребёнок умер. Эта смерть случилась в Бостоне, США [1].

Ежегодно от диарейных заболеваний умирают четыре миллиона детей [2]. По крайней мере половину этих смертей можно предотвратить с помощью простого, высокоэффективного лечения - пероральной регидратационной терапии (ПРТ), вместе с регулярным кормлением [3], что потребует чуть больше 50 центов затрат на одного ребёнка [4]. Вместо этого сотни миллионов долларов тратятся зря на так называемые противодиарейные лекарства, которые в лучшем случае неэффективны, а в худшем - опасны. По мнению Всемирной Организации Здравоохранения, "такие расходы не могут быть оправданы" [5].

Таблица 5.1. **Лекарства, которые часто вызывают понос**

- Противомикробные средства (сульфаниламиды, тетрациклины, большинство антибиотиков широкого спектра)
- Холинергические антагонисты и ингибиторы холинэстеразы
- Осмотические слабительные, т.е. средства, вызывающие увеличение объема и разжижение содержимого кишечника (сорбитол, солевые слабительные)
- Прокинетические средства, т.е. стимулирующие функции желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид, домперидон)
- Простагландины
- Стимулирующие слабительные, т.е. средства, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника

Источник: Adapted from Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th end) 1990, p924.

Диарея является одной из главных причин заболеваемости и смертности в развивающемся мире [6], где господствуют бедность, плохие санитарные условия, нехватка чистой воды и повышенный риск инфекций. Диарея также представляет собой серьезную проблему в промышленно развитом мире. Исследования в Западной Европе и Северной Америке показали, что диарея является второй из наиболее типичных причин госпитализации детей [7]. Например, в США после десятилетнего наблюдения за данными смертности по стране, центры по контролю за заболеваниями в Атланте в 1988 г. пришли к выводу, что "случаи смерти от диреи образуют серьезную и предотвратимую долю постнеонатальной смертности среди американских детей" и составляют около 10% от всех предотвратимых смертей в детском возрасте [8].

Понос возникает по многим причинам [9]. Согласно всемирной статистике, примерно в 50% всех случаев поноса возбудителями являются вирусы; они же становятся причиной примерно 40% всех смертельных случаев, которые регистрируются как смерть от диареи [10]. Чаще всего понос у младенцев и детей вызывается ротавирусом [11]. Вирусные инфекции особенно распространены в промышленных странах, тогда как в развивающихся странах может быть больше случаев поноса, вызванного бактериями, такими как *шигеллы* или *Escherichia coli* (*E.coli*), или же паразитами и различными амебами [12]. Тем не менее двухлетнее исследование детей с острой диареей, проведенное в пяти больницах в Китае, Индии, Мексике, Мьянме (бывшая Бирма) и Пакистане обнаружило, что ротавирус был наиболее частой причиной поноса на первом году жизни [13]. Понос также может возникнуть в результате медикаментозного лечения определенного типа; например, почти все антибиотики могут вызывать диарею [14]. Понос чаще встречается у младенцев, которых вскармливают искусственно, а не грудью [15]. Стресс, эмоциональное напряжение и изменения в рационе также могут вызвать приступы диареи. Корь сопровождается поносом в 20-60% случаев, и в течение шести месяцев после кори у 10 до 20% детей случается приступ поноса, которого иначе не было бы [16].

Пероральная регидратационная терапия (ПРТ): «потенциально важнейшее медицинское открытие этого столетия».

(*The Lancet*, 5 авг. 1978, стр.300)

Обычно диарейные заболевания делят на острые, продолжающиеся от нескольких часов до нескольких дней; и на затинувшиеся, продолжающиеся две недели и дольше, или состоящие из регулярно повторяющихся приступов. Большинство случаев диареи острые и проходят сами по себе, без специального лечения. Понос - это не болезнь, а симптом [17]. Проще говоря, понос - это способ, с помощью которого организм выводит инородные токсины, бактерии или другие вещества, которые расстраивают деятельность кишечника. Понос опасен тем (и это является наиболее частой причиной смерти, особенно среди младенцев и маленьких детей), что сопровождается обезвоживанием (дегидратацией) организма вследствие потери большого количества воды и солей (электролитов) [18]. "Очень много младенцев, страдающих диареей, умирают не от болезни, а от неправильного лечения - и основной причиной смерти является обезвоживание [19]."

Пероральная регидратационная терапия (ПРТ)

Лучшим долгосрочным решением проблемы было бы предотвратить диарею заранее (смотри вставку ниже). Однако если она случается, первоочередной задачей должна быть профилактика и лечение дегидратации [20]. ПРТ эффективна для предотвращения и лечения почти всех случаев дегидратации вследствие водянистого (не кровавого) поноса, включая холеру [21].

Профилактика диареи

Бедность и отсутствие основных служб могут затруднить предотвращение диареи в семьях. Однако имеются эффективные меры профилактики диареи, которые стоят недорого или вообще не требуют затрат.

Наиболее экономически эффективными профилактическими мерами вмешательства

являются следующие: содействие вскармливанию младенцев исключительно грудным молоком; улучшение практики отнимания младенцев от груди; обильное использование чистой воды; мытье рук; использование туалетов; правильное удаление экскрементов, особенно стула младенцев и детей; и вакцинация против кори.

- Вскармливать младенца в первые 4-6 месяцев жизни исключительно грудным молоком. Грудное молоко помогает защитить младенцев от диареи и других заболеваний.
- В возрасте 4-6 месяцев вводить чистый, питательный, хорошо протертый полужидкий прикорм параллельно с кормлением грудью.
- Использовать для питья самую чистую из имеющейся воды. Воду из колодцев, ручьев или рек перед использованием следует кипятить. Держать воду в чистых сосудах и не касаться руками их внутренней поверхности. Воду из сосудов черпать чистым ковшом или банкой.
- Пища должна по возможности проходить тщательную термическую обработку, и готовиться непосредственно перед едой. Ее не следует долго держать на тарелках, иначе на ней будут собираться микробы. Если прошло более двух часов со времени приготовления пищи, ее следует подогреть еще раз непосредственно перед едой.
- Всегда использовать туалет/отхожие ямы для удаления человеческих экскрементов, особенно детских (или немедленно закапывать экскременты детей).
- Мыть руки водой с мылом сразу же после посещения туалета, после подтирания ребёнка, перед приготовлением или потреблением пищи, и перед тем, как покормить ребёнка.
- Делать детям прививку против кори, так как корь часто вызывает сильный понос. Это помогает предотвратить одну из основных причин диареи, хотя общей вакцины от диареи не существует.

Источники: UNICEF, WHO and UNESCO, *Facts for Life:* A Communication Challenge, New York, UNICEF, 1989, pp47-8; Feachem, R., «Preventing diarrhoea: what are the policy options?», *Health Policy and Planning*, Vol 1, No 2, 1986, pp109-17

Исследования во всем мире показывают замечательную способность ПРТ снижать смертность от диареи. За период с 1986 по 1990 гг. в крупной больнице Натала, Южная Африка, в результате использования ПРТ на 50% сократилось число детей, поступающих в больницу, и случаи смерти детей от дегидратации вследствие диареи [22]. За первые два года после обучения медиков-педиатров использованию ПРТ и создания пункта пероральной регидратации в Центральной больнице Камузу в Лилонгве, Малави, на 50% сократилось число детей, поступивших в педиатрическое отделение с диагнозом "диарейные заболевания", и на 39% - случаи смерти детей, причиной которых считались диарейные заболевания. В тот же период времени на 32% сократились периодические расходы больницы, относимые на педиатрические диарейные заболевания [23]. В Мехико создание пункта пероральной регидратации в одной из главных детских больниц привело к снижению на 25% числа детей в возрате до пяти лет, поступавших с поносом с 1983 по 1986 гг. [24]. В крупной больнице столицы Лесото после открытия пункта пероральной регидратационной терапии число детей, поступавших с поносом, снизилось с 23% от всех поступлений детей до 13% [25]. В Египте национальная программа контроля за диареей, с широким использованием пероральной регидратационной терапии, способствовала

снижению детской смертности по крайней мере на 36% в период между 1982 и 1987 гг. [26].

Неправильное лекарство

Несмотря на не имеющую аналогов эффективность ПРТ, ее применяют не так широко, как было бы возможно. Почему? Одним из факторов безусловно является широкое распространение, продолжающиеся отпуск и назначение разнообразнейших "противодиарейных" средств на фоне их агрессивной рекламы.

Например, в Индии обзор 15000 врачей выявил, что две трети из них заявляли об использовании ПРТ в своей практике; однако 37% этих врачей утверждали, что противодиарейные препараты были "абсолютно необходимы" во всех случаях поноса, а еще 55% говорили, что эти препараты "иногда существенно важны". 40% врачей говорили, что используют антибиотики для лечения поноса, хотя большинство утверждали, что используют их только в особых случаях. Рольф Каррьере [Rolf Carriere] из ЮНИСЕФ прокомментировал эти результаты так: "использование противодиарейных средств почти всеми респондентами показывает масштаб этой проблемы, поскольку эти лекарства обычно отвлекают внимание от пероральной регидратации, и к тому же для большинства семей они являются слишком дорогими" [27]. Меньшее по масштабу исследование в одной из ведущих клинических больниц Индии обнаружило, что 92% детей, поступавших со слабой или умеренной дегидратацией, получали противодиарейный препарат, часто в комбинации с антибиотиком. Др. К. Р. Соман [C. Soman], профессор диетологии в Индии, указывает, что такая практика неудивительна, если учесть, что авторы одного из самых популярных индийских учебников - "Фармакология и терапия" - посвятили почти три страницы обсуждению различных лекарств, которые следует использовать для симптоматического лечения поноса, но не упомянули пероральную регидратацию в главе о диарее [28].

> Ребёнок, у которого понос, похож на горшок с большой дырой. Лечите ребёнка так, чтобы горшок наполнялся быстрее, чем вытекает вода. Предупреждайте понос, делая горшок более прочным. Давайте ребенку обильное питание. Если у ребёнка опять возникнет понос, начинайте лечение немедленно. Это предотвратит обезвоживание организма.
>
> Dr Mira Shiva and Aspi B. Mistry, *A Taste of Tears*, New Delhi: Voluntary Health Association of India, 1983

Соли для пероральной регидратации

Хотя рациональность замены утраченной жидкости у ребёнка с диареей не оспаривается, тем не менее ведутся дискуссии о том, как достичь этого наилучшим образом. ВОЗ и ЮНИСЕФ разработали состав солей для пероральной регидратации (СПР), в которые входят соль, сахар, питьевая сода и калий; этот порошок при смешивании с водой дает сбалансированный раствор, с помощью которого можно заменить утраченную жидкость и минеральные вещества, как и предотвратить дальнейшие потери [1]. Одна из проблем с СПР заключается в том, что они, как правило, придают слишком медицинский характер лечению обезвоживания, создают зависимость и - хотя и являются недорогими - тем не менее на их покупку требуются деньги. Дэвид Вернер [David Werner], специалист в

области общественного здравоохранения, высказывает мнение, что если научить матерей готовить соответствующие растворы в домашних условиях, то ситуация станет более «стабильной и контролируемой» и побудит полагаться на себя [2].

Одним из способов увеличить потребление жидкости детьми - давать им приготовленное дома питье на основе отвара сорго, риса, пшеницы, проса, кукурузы или картофеля, которые являются основными продуктами питания в развивающихся странах. Современные исследования показывают, что такое питье также помогают при диарее, уменьшая объем стула ребёнка, тогда как СПР не дает такого эффекта [3].

Источники:

1. WHO, *The treatment and prevention of acute diarrhoea: Practical quidelines*, Geneva, WHO, (2nd end) 1989, p18
2. Werner, D., "Egypt another approaching storm on the desert", *Newsletter from the Madre*, No 24, June 1991, p5
3. Molla, A.M., Molla, A., Nath, S.K., et al, "Food-based oral rehydration salt solution for acute childhood diarrhoea", *Lancet*, 19 Aug 1989, pp429-31; Carpenter, C.C.J., Greenough, W.B., Pierce, N.F., "Oral-rehydration therapy - the role of polymeric substrates", *New England Jornal of Medicine*, Vol 319, No 20, 17 Nov 1988, pp1346-8; WHO, "Research Findings support use of rice-based ORS", *Essential Drug Monitor*, No 10, 1990, p18; Sack, D.A., "Use of oral rehydration in acute watery diarrhoea: a practical quide", Drugs, 41:4, 1991, pp566-73

Национальные исследования, проведенные в Перу в 1984 и 1986 гг., показали, что использование противодиарейных препаратов увеличивалось. В 1984 г. 49% детей, страдающих поносом, в возрасте до года и 53% детей от одного до пяти лет получали противодиарейные препараты; тогда как в 1986 г. эти препараты получали 62% детей младше пяти лет, страдающих поносом. В этих национальных исследованиях не указывается, была ли необходимость в использовании этих средств. Однако в исследовании меньшего масштаба, проводившемся среди населения Канто Гранде (Лима), с 1984 по 1989 гг., ясно показано, что большой процент противодиарейных препаратов применялся без надобности. За время исследования использование лекарств для лечения диареи у детей до трех лет увеличилось с 19% от всех случаев до почти 60%. Хотя надлежащее использование лекарств (обычно антибиотиков в случаях шигелловой дизентерии) возросло с 3% до 32% от всех случаев диареи, к сожалению, за этот период неуместное или неправильное использование медикаментов также возросло с 16% до 28% (см. таблицу 5.2) [29]. За год от июня 1988 г. по июнь 1989 г. объем продаж ненадлежащих противодиарейных продуктов в Перу составил 2156000 долларов США. К этой цифре можно добавить еще сумму в 290 тысяч долларов: согласно оценкам, таковы были продажи антибиотика хлорамфеникола, неправильно используемого при диарее [30].

Таблица 5.2. **Случаи диареи (в %) у детей моложе 3 лет, леченных надлежащими или ненадлежащими медикаментами в Канто Гранде, Лима, Перу (1984-1989)**

	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Количество случаев	1521	2324	2424	1854	6327	5892
Общее количество (%) леченных лекарствами	18,7	28,6	38,1	34,2	33,2	59,8
Доля (в %) случаев, где, вероятно, была показана фармакотерапия	3,2	7,0	10,2	9,4	12,8	32,1
Доля (в %) случаев, где фармакотерапия не была показана или не была необходима	15,5	21,6	27,9	24,8	20,4	27,7

Источник: Cruz,H., Paredes, P., and Haak, H., *Medicamentos Inapropiados en Diarrea:* La magnitud del problema, Lima, Peru, Pan-American Health Organization, Nov 1989, p25

В 1983 и 1986 гг. дети, поступавшие с поносом в главную детскую больницу г. Мехико, примерно в половине случаев получали по крайней мере один антибиотик. Исследователи указали, что такое использование антибиотиков было "трудно оправдать" например, в 1986 г. не было случаев холеры, и лишь одному пациенту поставили диагноз "шигелловая дизентерия". По подсчетам, больница могла сэкономить 2 миллиона песо (2000 долларов США), если бы эти пациенты не получали антибиотиков [31].

Обследование в северном Иране выявило, что 90 из 100 детей, поступавших в больницу с диареей, до поступления безуспешно пытались лечить разнообразными лекарствами, включая антибиотики и средства, понижающие моторику кишечника [32].

Исследование 902 случаев диареи, которыми занимались 58 врачей в Западной Сицилии в течение 12 месяцев в 1984-85 гг. обнаружило, что хотя пероральная регидрационная терапия была широко известна и врачам общей практики, и педиатрам, в 65% всех случаев пациентов лечили антибиотиками и в 8% - лекарствами, понижающими моторику кишечника. Лишь в 9% случаев пациентов лечили одной ПРТ [33].

Обследование 75 аптек в Бангладеш, Шри Ланке и Йеменской арабской республике (по 25 аптек в каждой стране) в течение 1984 и 1985 гг. выявило, что только 21% из них рекомендовали пероральную регидратацию или консультацию с медицинским работником по поводу диареи. Вместо этого большинство аптек выдавали комбинированные антибиотики. Например, в Йемене свыше 40% отпущенных терапевтических средств содержали неомицин [34].

Обследование 13 аптек в Кении, проведенное в 1989 г., показало, что ни в одной из них не рекомендовали оральную регидратацию как первичное лечение при диарее у двухлетнего ребёнка. В одной аптеке оральная регидратация рекомендовалась в качестве лечения второй очереди. Семь аптек рекомендовали продукты, содержащие антибиотик; в составе четырех из них был неомицин. Десять из рекомендованных продуктов содержали каолин и пектин, а одно средство являлось сиропом дифеноксилата (Ломотила). Только в пяти аптеках вообще был в наличии раствор для пероральной регидратации [35].

Обследование в 1989 г. 30 аптек в одном из городов Англии выявило, что большое число из них рекомендовали ненадлежащую терапию. Обследование заключалось в том, что 10

произвольно выбранных аптек посещала научная сотрудница под видом матери, ребёнок которой страдал поносом; в остальных 20 аптеках проводились интервью с фармацевтами, которых также просили заполнить вопросник. Половина опрошенных фармацевтов и почти три четверти в инсценированных визитах рекомендовали использовать противодиарейный препарат, а не пероральную регидратацию. Беспокойство также вызвали ответы 20 аптек на вопрос о том, как следует кормить детей с диареей: половина предлагали полностью исключить молоко, и еще половина - всю пищу полностью, тогда как две трети считали, что при диарее необходимо прекратить кормление грудью [36].

Обследование в 1988 г. 63 аптек в Хартуме, Судан, выявило, что 62% фармацевтов рекомендовали использование антибиотика для лечения годовалого ребёнка с осторой диареей. Только в трех аптеках (5%) рекомендовали использовать пероральную регидратацию [37].

Насколько они эффективны?

У ВОЗ нет сомнения относительно роли противодиарейных препаратов: "В настоящее время не имеется лекарств, которые могут безопасно и эффективно прекращать диарею [38]." "Большинство лекарств против диареи либо бесполезны, либо вредны [39]."

Во многих развивающихся странах созданы правительственные программы контроля диарейных заболеваний. Эти программы в лечении опираются в первую очередь на ПРТ и для особых состояний (указанных в таблице 5.4) - на несколько противомикробных препаратов. Противодиарейные препараты не считаются полезными, и наличие их на рынке может помешать успеху программы [40].

Основными группами лекарств, используемых (зачастую неправильно) в лечении диареи, являются следующие: лекарства, понижающие моторику кишечника; противомикробные средства; адсорбенты; гидроксихинолины; препараты кишечных бактерий.

ЛЕКАРСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

Лекарства, понижающие моторику кишечника, действуют исходя из предпосылки, что данный симптом (понос) должен быть устранен. По существу, эти препараты замедляют деятельность кишечника. ВОЗ утверждает, что эти продукты не играют никакой роли в лечении диареи у детей [41], и что они "могут быть вредными, особенно для детей младше 5 лет. Они ... замедляют выведение из организма возбудителей диареи и могут продлевать болезнь. При неправильном применении для младенцев они могут быть опасными и даже привести к смерти [42]."

Два важных продукта, подпадающих под эту категорию, - это лоперамид (Имодиум) фирмы Janssen (концерн Johnson & Johnson) и дифеноксилат (Ломотил с атропином), производимый фирмой Searle.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Как видно из таблицы 5.3, в 1988-89 гг. почти половина из продававшихся в 11 регионах мира 464 противодиарейных препаратов содержала противомикробное средство. В этой торговле участвовали более 160 компаний - от небольших национальных фирм, сбывающих продукцию только в своей стране, до крупных транснациональных корпораций, таких как Abbott, Boehringer Mannheim, Boots, Bristol-Myers, Dainippon, Dumex, Fisons, Glaxo, Grьnenthal, Hoechst, Merck Sharp & Dohme, May & Baker, Nattermann, Parke-Davis/Warner Lambert, Pfizer, Rorer, Searle, SmithKline, Sterling Winthrop, Upjohn, Carter-Wallace, и Wyeth [43].

Таблица 5.3. **Противодиарейные препараты, содержащие противомикробные средства 1**

Страна/регион	**Всего противо-диарейных преп.**		**Всего содержащих противомикр. ср.**				**Всего содержащих неомицин**			
	1986	1988-9	1986		1988-9		1986		1988-9	
	Кол.	Кол.	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%
Африка	29	22	16	55,2	3	13,6	7	24,1		
Карибы	18	18	10	55,6	5	27,8	5	27,8	2	11,1
Гонконг	26	21	7	26,9	6	28,6				
Индонезия [2]	53	62	33	62,3	32	51,6	8	15,1	8	12,9
Индия	63	59	51	81,0	47	79,7	7	11,1	4	6,8
Ср. Восток	41	23	22	53,7	6	26,1	7	17,1		
Малайзия и Сингапур	29	19	13	44,8	1	5.3	6	20,7		
Мексика [1]	72	69	46	63,9	44	63,8	5	6,9	5	7,2
Филиппины	62	46	38	61,3	25	54,3				
Пакистан	56	53	36	64,3	17	32,1	6	10,7		
Таиланд	57	72	29	50,9	38	52,8	10	17,5	11	15,3
Итого	506	464	301	59,5	224	48,3	61	12,1	30	6,5

Примечания:

1. Данные по Мексике относятся к 1987 г.
2. В октябре 1991 г. правительство Индонезии аннулировало ранее выданные регистрационные сертификаты 94 противодиарейных продуктов, многие из которых содержали противомикробные средства. Дополнительная информация дается в публикации: Без авт., "Daftar 285 Obat Yang Ditarik Dari Peredaran" (Список из 285 лекарств, изъятых из обращения), Suara Pembaruan, 29 окт. 1991.

Источники: *MIMS* Africa (Nov 86 and Jul 89), *MIMS* Caribbean (Nov 86 and May 89), *HKIMS* (Hong Kong, Aug 86 and Dec 88), *IIMS* (Indonesia, June 86 and Oct 88), *MIMS India* (June 86 and Feb 88), *MIMS Middle East* (Oct 86 and Aug 89), *DIMS* (Malaysia & Singapore, June 86 and Oct 88), *Diccionario de Especialidades Farmaceuticas* (Mexico, 1986 and 1987), *PIMS* (Philippines, Aug 86 and Dec 88), *QIMP* (Pakistan, Mar-Sept 86 and Sep 88-Feb 89) and TIMS (Thailand, July 86 and Nov 88)

Более 20 лет антимикробные препараты применялись в качестве основного лечения при диарее. Сейчас, однако, существует авторитетное мнение против их использования при всех инфекционных заболеваниях, за исключением нескольких особых видов. Это объясняется тем, что противомикробные препараты могут вызывать следующие явления:

- изменять нормальное содержание бактерий в кишечнике, что может привести к грибковым инфекциям и чрезмерному росту резистентных бактерий;
- продлевать период, во время которого пациент с инфекцией может передавать ее как носитель заболевания;
- увеличивать риск рецидива;
- мешать последующему бактериологическому диагнозу [44].

Согласно ВОЗ, "Антибиотики неэффективны против большинства организмов, вызывающих диарею. Они редко помогают, и могут даже в конечном итоге ухудшить состояние некоторых людей. Их необоснованное использование может увеличить резистентность некоторых организмов-возбудителей к антибиотикам. Кроме того, антибиотики стоят дорого, так что деньги тратятся зря. Все это говорит о том, что антибиотики не должны использоваться в качестве стандартного вида лечения [45]." (Смотри таблицу 5.4 с рекомендациями по использованию конкретных антибиотиков при дизентерии и холере.)

Таблица 5.4. **Противомикробные препараты, рекомендованные ВОЗ для лечения специфических причин диареи у детей**

Причина	Антибиотик(и) выбора [1]	Альтернативы [1]
ХОЛЕРА [2], [3]	Тетрациклин 12,5 мг/кг 4 раза в день х 3 дня	Фуразолидон 1,25 мг/кг 4 раза в день х 3 дня или триметоприм (ТМП)-сульфаметоксазол (СМК) [4] ТМП 5 мг/кг и СМК 25 мг/кг (Бактрим, Бисептол, Котримаксазол) 2 раза в день х 3 дня
ШИГЕЛЛОВАЯ ДИЗЕНТЕРИЯ [2]	Триметоприм (ТМП)-сульфаметоксазол (СМК) ТМП 5 мг/кг и СМК 25 мг/кг 2 раза в день х 5 дней	Налидиксовая кислота (Невиграмон) 15 мг/кг 4 раза в день х 5 дней или ампициллин 25 мг/кг 4 раза в день х 5 дней(Бактрим, Бисептол, Котримаксазол)
АМЕБИОЗ	Метронидазол (Трихопол,	В очень тяжелых случаях:

	Флагил) 10 мг/кг 3 раза в день х 5 дней (10 дней при тяжелых формах)	дегидроэметина гидрохлорид глубокие внутримышечные инъекции, 1-1,5 мг/кг ежедневно (максимум 90 мг) вплоть до 5 дней, в зависимости от реакции
ЛЯМБЛИОЗ	Метронидазол [5] (Трихопол, Флагил) 5 мг/кг 3 раза в день х 5 дней	Хинакрин 2,5 мг/кг 3 раза в день х 5 дней

Примечания:

1. Если не указано особо, все дозы даются для перорального применения. Если лекарства не имеются в виде жидкостей для маленьких детей, возможно, потребуется приблизительно рассчитать дозы в соответствии с данной таблицей.
2. Выбор антибиотика будет зависеть от показателей резистентности к антибиотикам в данном регионе.
3. Лечение антибиотиками не является определяющим фактором успеха, но оно сокращает продолжительность заболевания и период выделения микроорганизмов в тяжелых случаях.
4. Другими альтернативами являются эритромицин и хлорамфеникол.
5. Согласно рекомендациям фирм-изготовителей, могут также использоваться тинидазол и орнидазол.

Источник: WHO, *The rational use of drugs in the managment of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p3.

С этим мнением согласны и другие специалисты. "Антибиотики играют ограниченную роль в лечении диареи [46]." В большинстве случаев "менее одной десятой пациентов с осторой диареей можно успешно лечить противомикробными препаратами" [47].

Все антибиотики, использующиеся в настоящее время для лечения диареи, имеют побочные эффекты, которые следует тщательно отслеживать. Профилактическое использование антибиотиков (в попытке предотвратить диарею) может способствовать широкому появлению и распространению резистентности противомикробных лекарств. Вероятно, при таком подходе расходы будут большими, но они могут не иметь долгосрочного эффекта. Поэтому имеющиеся факты позволяют предположить, что такой подход не будет экономически обоснованной мерой вмешательства для национальных программ контроля диарейных заболеваний [48].

Не менее 150 миллионов долларов США ежегодно тратится зря на противодиарейные средства, содержащие противомикробные препараты [49].

ГИДРОКСИХИНОЛИНЫ

Было обнаружено, что гидроксихинолины имеют определенный эффект при амебной дизентерии, однако их применение распространилось и на большинство других видов диареи. Самым известным лекарством этой группы является Энтеро-Виоформ

(клиохинол), ранее выпускавшийся фирмой Ciba-Geigy, но изъятый с мирового рынка в 1985 г.

По мнению Американской медицинской ассоциации,
"клиохинол... и йодохинол... использовались для профилактики "диареи путешественников", однако нет доказательств их эффективности... . Поскольку амебы вызывают лишь небольшую часть случаев диареи, встречающихся в поездках, нельзя оправдать безосновательное использование таких потенциально токсичных средств. В США сейчас клиохинол уже не предлагается для системного использования [50]."

Всем гидроксихинолинам присущ высокий риск неблагоприятных эффектов, и большинство экспертов едины во мнении, что следует избегать их использования, так как эти препараты и неэффективны, и опасны [51].

АДСОРБЕНТЫ

Считается, что адсорбенты прикрепляются к токсинам и различным возбудителям инфекций (как и к некоторым терапевтическим средствам) и, согласно теории, помогают в детоксикации кишечника. При диарее в качестве адсорбентов главным образом используется каолин (обычно с пектином - стабилизирующим средством), активированный уголь и аттапульгит. ВОЗ утверждает, что эти продукты "не являются полезными для лечения острой диареи" [52].

Американская медицинская ассоциация описывает как "неоправданное" использование смесей, содержащих опиаты или плохо всасываемые антибактериальные средства с такими адсорбентами, как каолин и пектин, и спазмолитиками. Она отмечает, что пациент подвергается комбинированным неблагоприятным эффектам отдельных ингредиентов, а кроме этого должен нести дополнительные расходы. Ассоциация приводит в качестве примера такие препараты, как Корректив миксчер (Beecham), Доннагель и Доннагель PG (Robins), каолин с пектином (различных фирм), Каопектат и Каопектат концентрат (Upjohn), Парепектолин (Rorer), Полимагма (Wyeth) [53].

В 1991 г. в Пакистане др. Тарик Бхутта [Tariq Bhutta], педиатр больницы Ништар в Мултане, говорил, что он "не слишком оптимистично" относится к возможности изъять с рынка некоторые из бесполезных смесей каолина и пектина. Он обращался и к фирме Abbott, и к Wyeth с просьбой прекратить сбыт их продуктов (соответственно, Катлин и Стрепомегма) в свете рекомендаций ВОЗ. Обе компании в ответ сообщили, что не собираются это делать, поскольку эти продукты разрешены правительствами многих стран [54].

ПРЕПАРАТЫ КИШЕЧНЫХ БАКТЕРИЙ

Теоретическая основа для использования лактобактерий и других препаратов кишечных бактерий заключается в том, что понос ведет к потере нормальных кишечных бактерий, и их замещение такими "дружескими" бактериями будет полезным. Однако, как указывает фармакологический справочник Мартиндейл [Martindale], "доказательства в поддержку их использования ограничены" [55].

Мимо цели

Можно сделать убедительный вывод, что огромное большинство противодиарейных препаратов на мировом рынке в лучшем случае являются ненужными, а в худшем - неэффективны и подчас опасны. Обследование 1980 г. выявило, что 85% противодиарейных средств, перечисленных в руководстве по назначению MIMS для Африки, были "нежелательными" для стран Карибского бассейна эта цифра составляла 80%; на Среднем Востоке - 82%; на Филиппинах - 73%; в Малайзии и Сингапуре - 74%; и в Индонезии - 79% [56]. К сожалению, как видно из таблицы 5.5, в последующие годы ситуация почти не улучшилась.

Таблица 5.5. **Сравнение противодиарейных препаратов в некоторых руководствах по назначению**

Источник	**Всего противо-диарейных продуктов**	**Число продуктов с неэффективным составом и/или высоким риском**				**Число продуктов с высоким риском**			**Всего: неэффективных и/или с высоким риском**	
		Адс	**Фло**	**Лоп**	**Опи**	**Нео**	**Кли**	**НРА**	No.	%
Индия (MIMS)										
июн 1985	47	21		7	10	7	6	24	39	82,9
фев 1988	62	23		11	8	4	8	30	58	93,5
Индонезия (IIMS)										
фев 1985	49	22	3	6	3	6	18	22	46	93,8
окт 1988	62*	21	3	18	13	8	19	25	62	100
Ср. Восток (MIMS)										
апр 1985	37	21	1	2	7	9	8	17	33	89,1
дек 1990	21	4		6	3			6	16	76,2
Африка (MIMS)										
май 1985	28	18	1	1	5	9	7	12	25	89,2
янв 1991	16	4		4	2			3	12	75,0
Карибы (MIMS)										
май 1985	19	12		2	5	6	4	7	18	94,7
янв 1991	14	6		5	2		2	2	13	92,9

Расшифровка символов: **Адс** = адсорбенты; **Фло** = препараты кишечных бактерий; **Лоп** = лоперамид; **Опи** = другие опиаты; **Нео** = неомицин; **Кли** = клиохинол и другие гидроксихинолины; **НРА** = другие нерекомендуемые антибактериальные средства

Примечания: Цифра в последней колонке меньше, чем сумма всех позиций, поскольку некоторые лекарства являются нерациональными комбинациями двух или более

химических компонентов.

* В октябре 1991 г. правительство Индонезии аннулировало ранее выданные регистрационные сертификаты 94 противодиарейных продуктов. Дополнительная информация дается в публикации: Без авт., "Daftar 285 Obat Yang Ditarik Dari Peredaran" (Список из 285 лекарств, изъятых из обращения), Suara Pembaruan, 29 окт. 1991.

Обследование, проведенное в 1990 г. в 12 странах Латинской Америки - Аргентине, Боливии, Бразилии, Чили, Колумбии, Коста-Рике, Эквадоре, Гватемале, Мексике, Перу, Уругвае и Венесуэле - обнаружило, что общее количество сбываемых противодиарейных препаратов составляло 351. Огромное большинство из них (78%) являлись комбинированными продуктами, содержащими от двух до девяти активных ингредиентов, а 63% содержали один или несколько антибиотиков. Лоперамид присутствовал в 15% продуктов, а 12% в своем составе имели клиохинол или другой гидроксихинолин [57].

Трудно согласовать тот факт, что свыше 80% продуктов на фармацевтическом рынке не дают эффекта в лечении острой диареи, с данными о четырех миллионах детских смертей от диареи ежегодно.

Настало время прекратить это ненужное растрачивание средств.

Рекомендации к действию

1. Правительствам и работникам здравоохранения следует разработать политику рационального управления для контроля диарейных заболеваний. В нее должно входить предоставление ясной и объективной информации, а также обучение пациентов и потребителей надлежащему лечению диареи.
2. Следует изъять с фармацевтического рынка все продукты, обозначенные как противодиарейные препараты и содержащие противомикробные средства.
3. Использование противомикробных препаратов в лечении диареи должно быть ограничено теми лекарствами и особыми показаниями, которые установила ВОЗ (смотри таблицу 5.4)
4. Следует изъять с рынка все педиатрические лекарственные продукты, содержащие средства, которые понижают моторику кишечника.
5. Следует изъять с рынка противодиарейные препараты, эффективность которых не доказана, такие как адсорбенты и препараты кишечных бактерий.
6. У всех противодиарейных препаратов на упаковке должно быть крупно и ясно написано, что основным видом лечения при диарее является ПРТ; такая же информация должна содержаться во всех информационных и рекламных материалах.

Источники

1. Meyers, A., Siegel, B., and Vinci, R., "Economic barriers to the use of Oral Rehydration Therapy: a case report", *Journal of the American Medical Association*, Vol 265, No13, 3 Apr 1991, p1724.
2. WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p1 WHO, *A manual for the treatment of diarrhoea*, (WHO/CDD/ SER/80.2 Rev.2 1990), Geneva, WHO, 1990, p1.
3. WHO/UNICEF, *Lessons learned: management of childhood diarrhoea*, paper prepared for Joint UNICEF/WHO CDD Strategy Meeting, 15 Apr 1991, p1.
4. UNICEF, *The State of the World's Children* 1991, Oxford and New York, Oxford University Press, 1990, p12 Anon., "$1 b wasted on useless drugs, says WHO", Scrip, No 1633, 12 Jul 1991, p22.
5. WHO, "Rational management of diarrhoea in children", *Essential Drugs Monitor*, No 11, 1991, p10.
6. SnydeJ.D., "Use and misuse of oral therapy for diarrhea: comparison of US practices with American Academy of Pediatrics recommendations", *Pediatrics*, Vol 87, No 1, Jan 1991, p28
   Edmundson, S.A., Edmundson, W.C., "Acute diarrhoeal disease in India and Indonesia", *Social Sciences and Medicine*, Vol 29, No 8, 1989, pp991-7
   Fujita, K., Kaku, M., Yanagase, Y., et al, "Physicochemical characteristics and flora of diarrhoeal and recovery faeces in children with acute gastroenteritis in Kenya", *Annals of Tropical Paediatrics*, Vol 10, 1990, pp339-45
   Mata, L., "How harmful is diarrhoea?", *World Health*, Apr 1986, pp5-7.
7. Balistreri, W.F., "Oral rehydration in acute infantile diarrhea", *American Journal of Medicine*, Vol 88, No 6A, 20 Jun 1990, pp30S-33S
   Conlon, C.P. and Peto, T.E.A., "Infectious diarrhoea", *International Journal of Colorectal Disease*, Vol 5, 1990, pp236-40
   Carpenter, C.C.J., Greenough, W.B., and Pierce, N.F., "Oral rehydration therapy - the role of polymeric substrates", *New England Journal of Medicine*, Vol 319, No 20, 17 Nov 1988, pp1346-8
   Fedorak, R.N., Field, M., "Antidiarrheal therapy: prospects for new agents", *Digestive Diseases and Sciences*, Vol 32, No 2, Feb 1987, pp1195-205
   Radetsky, M., "Laboratory evaluation of acute diarrhea", *Pediatric Infectious Disease*, Vol 5, No 2, Mar 1986, pp230-8
   Snyder, J.D., op cit
   Glass, I., Lew, J.F., Gangarosa, E., et al, "Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children", *Journal of Pediatrics*, Vol 118, No 4, Apr 1991, pp27-33
   Meyers, A., Siegel, B., and Vinci, R., op cit.
8. Ho, M.S., Glass, I., Pinsky, P.P., et al, "Diarrheal deaths in American children: are they preventable?", *Journal of the American Medical Association*, Vol 260, 1988, pp3281-4.
9. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p959.
10. Soriano-Brucher, H., Avendano, P., O'Ryan, M., et al, "Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study", *Pediatrics*, Vol 87, No 1, Jan 1991, pp18-27.
    Henry, F.J., Bartholomew, K., "Epidemiology and transmission of rotavirus infections and diarrhoea, in St. Lucia, West Indies", *West Indies Medical Journal*, Vol 39,1990, pp205-12.
    Ansari, S.A., Springthorpe, S., and Sattar, S.A., "Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks", *Reviews of Infectious Diseases*, 13, 1991, pp448-61.
11. Maldonado, Y.A. and Yolken, H., "Rotavirus", *Balliere's Clinical Gastroenterology*, Vol 4, No 3, Sep 1990, pp609-25.

12. Po, A.L.W., *Non-PreScription Drugs*, Oxford, Blackwell Scientific, (2nd edn) 1990, pp210-11.
Cohen, M.B., "Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States", Journal of Pediatrics, Vol 118, No 4, Apr 1991, pp34-39.
Fujita, K., Kaku, M., Yanagase, Y., et al, op cit.
Nakano, T., Binka, F.N., Atari, E.A., et al, "Survey of enteropathogenic agents in children with and without diarrhoea in Ghana", *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol 93, 1990, pp408-12.
Gorbach, S.L., "Bacterial diarrhoea and its treatment", *Lancet*, 12 Dec 1987, pp1378-1382.
13. Huilan, S., Lu, G.Z., Mathan, M.M., et al, "Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries", *Bulletin of the World Health Organization*, Vol 69, No 5, 1991, pp549-55.
14. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p924
Schorling, J.B., de Souza, M.A., and Guerrant, L., "Antibiotic use among children in an urban Brazilian slum: a risk factor for diarrhoea?", *American Journal of Public Health*, Vol 81, No 1, Jan 1991, pp99-100.
Laurence, D. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, London, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p638.
15. AHRTAG, *Preventing and Treating Diarrhoea in the Community*, undated
Popkin, B.M., Adair, L., Akin, J.S., et al, "Breast-feeding and diarrheal morbidity", *Pediatrics*, Vol 86, No 6, Dec 1990, pp874-82
Victora, C.G., Vaughan, J.P., Lombardi, C., et al, "Evidence for protection by breastfeeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil", *Lancet*, 8 Aug 1987, pp319-22.
16. Feachem, G., "Prevention better than cure", *World Health*, Apr 1986, pp18-19.
17. Rhode, J.E., "Selective Primary Health Care: Strategies for control of disease in the developing world. XV. Acute Diarrhoea", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 6, No 6, Nov-Dec 1984, pp840-54.
18. UNICEF, WHO and UNESCO, *Facts for Life: A Communication Challenge*, New York, UNICEF, 1989, p19.
19. Elarabi, I.I., "Where drugs don't help", *World Health*, Apr 1986, pp10-11.
20. Laurence, D. and Bennett, P.N., op cit at note 14, p633.
21. Santosham, M., Reid, R., "Diarrhoea management", *World Health*, Apr 1986, p8.
Claeson, M.E. and Clements, M.L., "Ridding the world of hydroxyquinolines", *British Medical Journal*, Vol 299, 26 Aug 1989, pp527-8.
22. Wittenberg, D.F., Ramji, S., Broughton, M., "Oral rehydration therapy revisited", *Lancet*, Vol 337, No 8744, 30 Mar 1991, p798-9.
23. Heymann, D.L., Mbvundula, M., Macheso, A., et al, "Oral rehydration therapy in Malawi: impact on the severity of disease and on hospital admissions, treatment practices and recurrent costs", *Bulletin of the World Health Organisation*, Vol 68, No 2, 1990, pp 193-7.
24. Phillips, M., Kumate-Rodr'guez, J., and Mota-Hernandez, F., "Costs of treating diarrhoea in a children's hospital in Mexico City", *Bulletin of the World Health Organization*, Vol 67, No 3, 1989, pp273-280.
25. Hatch, D.L., Vreuls, C., Toole, M.J., et al, "The effective case management of childhood diarrhoea with oral rehydration therapy in the Kingdom of Lesotho", *International Journal of Epidemiology*, Vol 19, No 4, 1990, pp1066-71.

26. El-Rafie, M., Hassouna, W.A., Hirschhorn, N., et al, "Effect of diarrhoeal disease control on infant and childhood mortality in Egypt: Report from the National Control of Diarrheal Diseases: Project", *Lancet*, 10 Feb 1990, pp334-8.
27. Carriere, C., "India; ORT survey", *Dialogue on Diarrhoea*, No 29, June 1987, p2.
28. Soman, C., "Oral rehydration and the medical profession", *Dialogue on Diarrhoea*, No 29, June 1987, p8.
29. Cruz, H., Paredes, P., and Haak, H., *Medicamentos Inapropiados en Diarrea: la magnitud del problema*, Lima, Peru, Pan-American Health Organisation, Nov 1989.
30. Ibid., pp41-2.
31. Phillips, M., Kumate-Rodriguez, J., and Mota-Hernández, F., op cit, pp276.
32. Bhardwa, C., "Iran: attitudes to treatment and use of antibiotics", *Dialogue on Diarrhoea*, No 33, June 1988, p2.
33. Nastasi, A., Massenti, M.F., Scarlata, G., et al, "A study on oral rehydration therapy of diarrheal disease in western Sicily", *European Journal of Epidemiology*, Vol 3, No 2, June 1987, pp151-4.
34. Tomson, G., Sterky, G., "Self-prescribing by way of pharmacies in three Asian developing countries", *Lancet*, 13 Sep 1986, pp620-1.
35. Yudkin, J.S., "Dispensing of inappropriate medicines for diarrhoea", *Lancet*, 31 Mar 1990, p803.
36. Goodburn, E., Mattosinho, S., Mongi, P., et al, "Management of childhood diarrhoea by pharmacists and parents: Is Britain lagging behind the Third World?", *British Medical Journal*, Vol 302, 23 Feb 1991, pp440-3.
37. Berih, A.A., McIntyre, L., Lynk, A.D., "Pharmacy dispensing practices for Sudanese children with diarrhoea", *Public Health*, Vol 103, 1989, pp455-8.
38. WHO, The treatment and prevention of acute diarrhoea: *Practical Guidelines*, Geneva, WHO, (2nd edn) 1989.
39. UNICEF, WHO and UNESCO, op cit at note 18, p47.
40. UNICEF, The State of the World's Children 1991, Oxford and New York, *Oxford University Press*, 1990, p12.
41. WHO, The rational use of ..., 1990, op cit, pp13 & 20.
42. WHO, 1989, op cit, p4.
43. Chetley, A., *Antibiotics: the wrong drugs for diarrhoea.* The Hague: HAI, 1987.
44. Parish, P., *Medicines: a guide for everyone*, London, Penguin, (6th edn, revised), 1989, p144.
45. WHO, 1989, op cit, p3.
46. Balistreri, W.F., "Oral rehydration in acute infantile diarrhea", *American Journal of Medicine*, Vol 88 (Suppi 6A), 20 June 1990, pp6A:30S-33S.
47. Gorbach, S.L., op cit at note 12, p1381.
48. de Zoysa, I. and Feachem, G., "Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: chemoprophylaxis", *Bulletin of the World Health Organization*, Vol 63, No 2, 1985, pp295-315.
49. Based on a world market of US $438 million (a 1983-84 figure) for all antidiarrhoeal products, derived from industry sources, and from a calculation made by an industry representative at a 1983 workshop on diarrhoea held in Frankfurt, that 34% of the total world market in antidiarrhoeals was made up of antibiotics and other antimicrobial agents.
50. AMA, 1986, op cit at note 9, p964.
51. Claeson, M.E. and Clements, M.L., op cit at note 21, pp527-8.
52. WHO, 1989, op cit, p3.
53. AMA, 1986, op cit at note 9, p971.
54. Bhutta, T.I., "Agents for diarrhoea in children", *Lancet*, 337:8746, 13 Apr 1991, p925.

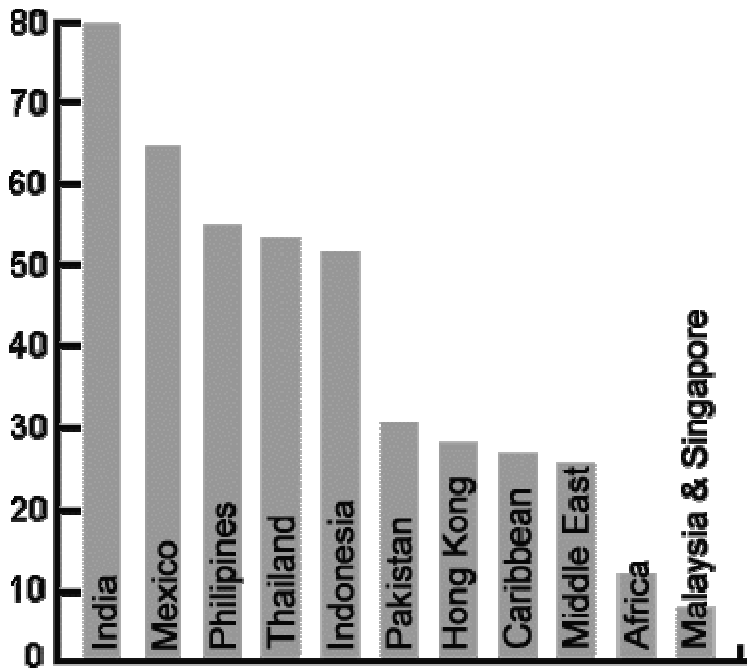
55. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1582.
56. Medawar C. and Freese, B., *Drug Diplomacy*, London, Social Audit, 1982, p51.
57. Lanza, O. and Kerkvliet, E., *Ojo con los antidiarreicos: el abuso de antidiarreicos en America Latina*, Montevideo, AIS/IOCU, 1991, pp35-40.

6. Противодиарейные препараты, содержащие антибиотики

Антибиотики и диарея: опасная комбинация

В ноябре 1990 г. британское телевидение показало два документальных фильма, вызвавших большой резонанс. Эти фильмы и согласованная международная кампания, организованная движением «Международные действия за здоровье» [HAI - Health Action International] и Медицинским лобби за правильный маркетинг [MaLAM], привели тому, что американская фирма Upjohn согласилась за 18 месяцев постепенно изъять свой противодиарейный продукт Каомицин с мирового рынка.

Рис. 6.1. **Доля (в %) противодиарейных продуктов, содержащих антибиотик (1988-89 гг.)***



* Данные по Мексике взяты из 1987 г.

Источник: Chetley, A., *A Healthy Business? World Health and the Pharmaceutica Industry*, London, Zed Books, 1990, p79.

В составе Каомицина был антибиотик неомицин, а также адсорбенты каолин и пектин. Уже в 1980 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) недвусмысленно заявляла, что неомицин "*никогда* не должен использоваться в лечении острой диареи" [1] (курсив оригинала), по причине его неэффективности в лечении острой диареи, его свойства продлевать или обострять диарею, и риском побочных эффектов, таких как нарушения слуха и функции почек [2]. Однако потребовалось 10 лет, прежде чем один из ведущих производителей препаратов, содержащих неомицин, начал изымать этот препарат с рынка. Тем не менее, официальный представитель Upjohn Джон Батлер [John Butler] утверждает, что его фирма никогда не признавала позицию ВОЗ о том, что неомицин при острой диарее может быть вредным. Вместо этого он говорит, что пероральная регидрарационная терапия "просто затмила" данный продукт. "Это решение было принято просто с учетом ситуации на рынке [3]." Еще только в 1989 г. каомицин был зарегистрирован для использования в 22 странах (включая Германию), и Upjohn упорно его защищала. Фирма утверждала, что "было бы безответственно" закрыть врачам доступ к такому продукту [4], и что она верит в эффективность продукта и считает, что благо от его использования перевешивает небольшой риск [5].

За многие годы "решения с учетом ситуации на рынке", а не решения на пользу здоровью населения создали ситуацию, когда на рынке многих стран большая доля продуктов для лечения диареи содержит антибиотики или другие противомикробные средства. Проведенный в 1989 г. обзор противодиарейных продуктов показал, что почти половина из 464 лекарств, перечисленных в руководствах по назначению в 11 регионах мира, содержали противомикробное средство [6] (смотри рис. 6.1). Исследование, проведенное в 1990 г. в 12 странах Латинской Америки - Аргентине, Боливии, Бразилии, Чили, Колумбии, Коста-Рике, Эквадоре, Гватемале, Мексике, Перу, Уругвае и Венесуэле - обнаружило, что из всех 351 противомикробного продукта на фармацевтическом рынке 63% содержали один или несколько антибиотиков [7]. В Йемене обследование 25 аптек на протяжении 1984 и 1985 гг. выявило, что неомицин содержался в свыше 40% видов лечения, назначенных при острой диарее у детей [8]. Обследования в Судане в 1988 г.,[9] в Кении в 1989 г.,[10] в Перу в 1989 г. [11], в Индии в 1986 г. [12], в Мексике между 1983 и 1986 гг. [13], на Сицилии в течение 1984 и 1985 гг. [14] и на Филиппинах в 1984 [15] выявили схожие высокие уровни неразборчивого использования противодиарейных препаратов, содержащих антибиотики.

Худший из плохих

Неразборчивое использование противомикробных лекарств способствует развитию резистентных микроорганизмов и изменяет нормальную флору кишечника, в результате чего могут возникать грибковые инфекции и наблюдаться чрезмерное образование резистентных бактерий; может возрастать риск рецидива; увеличиваться период, в который инфицированный пациент может заражать других; а также может быть затруднен последующий бактериологический диагноз [16].

Особое беспокойство вызывают продукты, содержащие неомицин, стрептомицин или дигидрострептомицин, хлорамфеникол и/или один из многих сульфаниламидных препаратов. Британский национальный фармакологический справочник, в который не входят комбинированные противодиарейные продукты с содержанием антибиотиков,

указывает, что «антибиотики и сульфаниламиды, как правило, не нужны при простом гастроэнтерите, даже если есть подозрение на его бактериальное происхождение, поскольку и без такой терапии симптомы обычно исчезают довольно быстро.... Не рекомендуется стандартное применение сульфаниламидов в лечении "диареи путешественников", так как существует риск появления сыпи и агранулоцитоза. При желудочно-кишечных инфекциях следует полностью избегать использования таких плохо всасываемых лекарств, как дигидрострептомицин, неомицин и сульфагуанидин. Они не укорачивают, а продлевают время лечения диареи» [17].

Из-за своей потенциальной токсичности анитибиотики-аминогликозиды, такие как неомицин, стрептомицин или дигидрострептомицин, в принципе должны использоваться только для лечения серьезных инфекций [18]. Стрептомицин - это антибиотик, который по-прежнему играет важную роль в лечении туберкулеза. Теоретически он потенциально активен против широкого спектра бактерий; однако проводят связь с его повсеместным использованием и ненадлежащим применением и развитием широкомасштабной резистентности к нему бактерий, вызывающих туберкулез [19]. Дигидрострептомицин используют редко, так как он с большей вероятностью, чем стрептомицин, вызывает частичную или полную потерю слуха [20].

Всемирная Организация Здравоохранения на основе тщательного анализа современной научной литературы делает вполне определенный вывод об отсутствии доказательств того, что неомицин, стрептомицин или дигидрострептомицин эффективны в лечении диареи, независимо от ее причины [21]. Наоборот, эти лекарства отвлекают внимание и ресурсы от более важных аспектов лечения диареи: регидратации, правильного питания, надлежащих антибиотиков для лечения дизентерии. По словам ВОЗ, "нельзя оправдать производство и продажу этих продуктов" [22].

Противомикробные и сульфаниламидные лекарства, встречающиеся в противодиарейных препаратах:

- бацитрацин
- хлорамфеникол
- клефамид
- колистин
- дигидрострептомицин
- дилоксанида фуроат
- фрамицетин
- фуразолидон
- метронидазол
- налидиксовая кислота
- неомицин
- нифуроксазид
- окситетрациклин
- паромомицин
- фталилсульфацетамид
- фталилсульфатиазол
- пиромидовая кислота
- полимиксин B
- полиноксилин
- салицилазосульфапиридин
- стрептомицин
- сукцинилсульфатиазол
- сульфадимидин
- сульфадиазин
- сульфагуанидин
- сульфагуанол
- сульфаметоксазол
- сульфасалазин
- сульфатиазол
- триметоприм

Хлорамфеникол (Левомицетин) - это сильный, недорогой антибиотик, который - к сожалению - получил широкую известность из-за своей способности вызывать жизнеугрожающие нарушения кроветворной функции (апластическая анемия), и "должен даваться только тогда, когда нет подходящей альтернативы, и никогда не использоваться для легких инфекций" [23]. В последнем издании учебника "Фармакологические основы терапии" Гудмана и Гилмана [Goodman and Gilman] крупным шрифтом указано, что хлорамфеникол "никогда не следует применять в неопределенных ситуациях или при заболеваниях, которые можно легко, безопасно и эффективно лечить

другими противомикробными средствами" [24]. Обычно хлорамфеникол используют при лечении брюшного тифа и паратифа, а также при менингите [25]. Поскольку препарат недорогой, поскольку его легко употреблять и поскольку при правильном использовании для серьезных состояний типа менингита риск жизнеугрожающих побочных эффектов ниже, чем риск летального исхода [26], к хлорамфениколу следует прибегать при тяжелых инфекциях, особенно - в развивающихся странах. Как говорится в одном из авторитетных учебников "Антибиотики в тропиках", "хлорамфеникол не следует давать при тривиальных инфекциях, которые можно без риска лечить менее опасными препаратами" [27].

Реклама комбинированного продукта Ломофен, содержащего фуразолидон, дифеноксилат и атропин в издании фирмы Searle «Новое в лечение диареи» [Diarrhoea Update], Индия, 1991 г.

Первый сульфаниламидный препарат поступил на рынок лекарств в середине 1930-ых гг. С тех пор было создано много сульфаниламидов, которые обычно оказывают в организме бактериостатическое действие (т.е. препятствуют размножению бактерий). Однако их широкий спектр действия стал сужаться вследствие распространения резистентности, что привело к снижению клинического использования сульфаниламидных препаратов [28]. Сульфаниламиды, которые плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте (например, сульфагуанидин, сукцинилсульфатиазол и фталилсульфатиазол) долгое время использовались в лечении диареи. При этом данные об их эффективности отсутствуют [29]. Кроме того, имеются "многочисленные и разнообразные" побочные эффекты. Общий показатель частоты неблагоприятных реакций составляет около 5% [30]. ВОЗ заключает, что поскольку отсутствует эффективность и существует озабоченность в отношении безопасности, "в лечении диареи или дизентерии не оправдано использование плохо всасывающихся сульфаниламидных препаратов или системно всасывающихся сульфаниламидов, за исключением ко-тримоксазола [комбинация сульфаметоксазола и триметоприма] [31]."

Комбинируя полезные противомикробные препараты с неэффективными ингредиентами

Для небольшого процента диарейных заболеваний, при которых требуются противомикробные препараты (таких как шигелловая дизентерия, амебная дизентерия, лямблиоз, или - как вариант - при тяжелой форме холеры), ВОЗ подготовила руководство по режимам лечения. При тяжелой форме холеры лекарством первого выбора является тетрациклин, а альтернативным вариантом будет фуразолидон или триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол). При шигелловой дизентерии лекарством выбора является котримоксазол, а альтернативными средствами - налидиксовая кислота или ампициллин. Для амебной дизентерии и лямблиоза лекарством выбора является метронидазол, а альтернативными - дигидроэметина гидрохлорид при тяжелой форме амебной дизентерии, и хинакрин - при лямблиозе [32].

Некоторые из этих лекарств часто продвигаются на рынок фирмами как средства для любого типа "бактериальной диареи" или просто для "диареи". К тому же они часто комбинируются с другими продуктами, такими как каолин, пектин, гидроксихинолины,

аттапульгит, висмут или с другими противомикробными средствами. Обследование аптек в Азии выявило, что, к примеру, в Бангладеш для лечения 11-месячного ребёнка с неспецифическим поносом намного больше половины аптек рекомендовали фуразолидон, обычно в комбинации с каолином и пектином [33].

Опять-таки, это ненужное применение антибиотиков вызвано "решениями с учетом ситуации на рынке", а не решения с учетом здоровья населения.

Большинство из других противомикробных средств, обычно включаемых в противодиарейные препараты, имеют сомнительную ценность:

- *Бацитрацин*, возможно, полезен в лечении поноса, вызванного антибиотиками, однако ванкомицин предпочтительнее [34].
- *Клефамид* является неосновным препаратом для лечения протозойных инфекций, который используется в лечении кишечного амебиоза [35].
- *Колистин* и *полимиксин* В редко используются из-за их токсического действия на печень [36]. Они не являются лекарствами первого выбора для лечения какой-либо специфической инфекции [37].
- *Диоксанида* фуроат является лекарством выбора при хроническом кишечном амебиазе, когда присутствуют только цисты[38]. Однако при других формах амебной дизентерии самым эффективным лекарством является метронидазол.
- *Фрамицетин* схож с неомицином по своей активности и использованию [39], и его применение в лечении диареи весьма сомнительно.
- *Нифуроксазид* - антисептик для инфекций мочевыводящих путей, схожий с фуразолидоном. Хотя он используется для лечения колита и диареи [40], его эффективность почти не подкреплена доказательствами.
- *Пиромидовая кислота* и *налидиксовая кислота* схожи по действию и использованию, но пиромидовая кислота менее активна [41]. Подобно налидиксовой кислоте, она в первую очередь используется при инфекциях мочевыводящего тракта, хотя не исключена вероятность ее весьма ограниченного применения в отдельных случаях бактериальной дизентерии.
- *Полиноксилин* - это дезинфицирующее средство, обладающее антибактериальным и противогрибковым действием и используемое в разных препаратах для местного лечения легких инфекций [42]. Ни в одном источнике не приводится информация о его ценности в лечении диареи.
- *Триметоприм* сам по себе сейчас редко используется при диарее, хотя он может быть полезным в некоторых случаях шигелловой дизентерии [43]. Однако, чаще встречаются назначения котримоксазола.
- *Паромомицин* используется только для лечения двух паразитарных заболеваний: гельминтозе и кишечном амебиазе [44], хотя для последнего он ни в коем случае не является безупречным средством [45]. Побочные эффекты в основном ограничиваются расстройством пищеварения и поносом [46]. Тем не менее, в августе 1986 г. фирма Warner Lambert/Parke-Davis в своей рекламе на страницах Филиппинского *Указателя медицинских специальностей* утверждала, что фирменный аналог паромицина с каолином и пектином (под названием "Хумагель") "быстро прекращает диарею". Данный продукт рекомендовался для всех "специфических и неспецифических видов инфекционной диареи, вызванных возбудителями, чувствительными к паромомицину".

В данном примере, как и в случае со многими другими противомикробными средствами, имеющими специфическое - и весьма ограниченное - применение в лечении диареи, фирмы в своих рекламных материалах попытались расширить спектр их возможного

использования. Такая практика весьма далека от целей, сформулированных в Кодексе, составленном Международной Федерацией ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов [IFPMA], где указывается, что фармацевтическая промышленность должна предлагать только такие продукты, которые "в полной мере отвечают потребностям общественного здоровья".

«Диарея путешественников»

У 20-50% людей, посещающих развивающиеся страны, развивается острая диарея, которая чаще всего проявляется в легкой форме и длится меньше недели [1]. Несколько исследований показали, что для предотвращения диареи путешественников можно с успехом использовать антибиотики [2]. Тем не менее существует консенсус о том, что вряд в таких ситуациях следует применять антибиотики. Выражаясь словами Американской медицинской ассоциации (AMA), «Хотя имеются эффективные химиопрофилактические режимы, ... противомикробные средства не рекомендуются для профилактики "диареи путешественников", поскольку риск, связанный с широким использованием этих средств, превышает пользу от предотвращения заболевания, которое обычно протекает легко и проходит само по себе. Этот риск выражается в (1) потенциальных серьезных неблагоприятных реакциях; (2) возможном развитии суперинфекций; и (3) потенциальном появлении широкомасштабной бактериальной устойчивости к используемым противомикробным средствам» [3].

Лучшая терапия состоит в том, чтобы помнить о риске и избегать возможных источников бактериального заражения в пище и питье, применять пероральную регидратацию в случае появления диареи, и незамедлительно обращаться за медицинской помощью, если диарея проявляется в тяжелой форме и сопровождается большой потерей жидкости и/или кровавыми или слизистыми выделениями.

Источники:

1. Studemeister, A., "Travel medicine for the primary care physician", *Western Jornal of Medicine*, Vol 154, Apr 1991, pp418-22
   Anon., "Preventing travellers' diarrhoea", *Lancet*, 16 July 1988, p144
2. Wistorm, J. and Norrby, R., "Antibiotic prophylaxis of travellers' diarrhoea", *Scandinavian Jornal of Infectious Diseases*, Vol 70, (Suppl.), 1990, pp111-29
   Taylor, D.N., Sanchez, J.L., Candler, W., et al, "Treatment of travelers' diarrhoea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone: a placebo-controled, randomized trial", *Annals of Internal Medicine*, Vol 114, No 9, 1 may 1991, pp731-4
   Holtz, T.H. and Nettleman, M.D., "Emporiatrics: Diarrhea in travelers", *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol 11, No 11, 1990, pp606-10
   Erisson, C.D., DuPont, H.L., Mathewson, J.J., et al, "Triatment of travelers' diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide", *Jornal of the American Medical Association*, Vol 263, No 2, 12 Jan 1990, pp257-61
3. AMA, Drug Evaluations, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th end) 1986, p1277

Прежде чем можно будет достичь улучшения в лечении диареи, рынок должен быть очищен от большого количества так называемых противодиарейных продуктов, содержащих антибиотики. За последние 10 лет HAI и многие другие группы в сети довольно успешно привлекали внимание к диарейным продуктам как к важной области, требующей перемен.

В ноябре 1986 г. в результате хорошо организованного давления группы за мир и правосудие, центр которой находится в Великобритании, итальянская фармацевтическая фирма Farmitalia Carlo Erba объявила о том, что она изымает с мирового рынка три из своих противодирейных продуктов. Эти три продукта - Квемициклина, Мебинол Комплекс и Энтеро-Пристина - имели одну общую черту: все они содержали противомикробные средства. Представитель Carlo Erba признал, что эти лекарства "устарели и уже не оправдывают себя с медицинской точки зрения" [47]. Майкл Роулинс [Michael Rawlins], профессор клинической фармакологии Ньюкаслского университета, высказался об этих продуктах таким образом: "В наши дни возмутительно даже думать о маркетинге таких лекарств для диареи" [48].

В 1984 г. самым продаваемым противодиарейным препаратом на Филиппинах был Хлоростреп фирмы Parke-Davis, представлявший собой комбинацию хлорамфеникола и стрептомицина[49]. В Индии он также был популярным продуктом. После кампаний, организованных Форумом действий в области лекарств [Drug Action Forum] в Индии, и Медицинского лобби за правильный маркетинг (MaLAM), Parke-Davis заявила в 1987 г., что "Хлоростреп прекратит свое существование в 1987 г." [50].

Переписка MaLAM с SmithKline в 1986 и 1987 гг. привлекла внимание к рекламе фирмы в Пакистане, Индонезии и Индии, целью которой было продвижение ее препаратов Фуроксона (фуразолидон, каолин и пектин) и Депендала-М (фуразолидон, метронидазол, каолин и пектин) для неспецифической диареи. Сначала SmithKline неохотно согласилась изменить свои рекламные утверждения, но в конце концов признала, что такой состав является нерациональным и впоследствии исключила каолин и пектин.

Несмотря на достигнутый успех, многое еще предстоит сделать. К примеру, 18 из 39 противодиарейных препаратов, перечисленных в *филиппинском Указателе медицинских специальностей* (январь 1991 г.), содержали антибиотик, а 11 из этих 18 были комбинированными продуктами [51]. Один из таких продуктов, Полимагма фирмы Wyeth (стрептомицин, полимиксин В, аттапульгит, пектин и гидроокись алюминия), рекламировался на Филиппинах как "противодиарейный препарат на все времена года, для всех пациентов. Доказанная эффективность против острой инфекционной диареи [52]." Впоследствии Wyeth объявила о том, что начинает всемирную кампанию за прекращение выпуска противодиарейных препаратов, содержащих антибиотики, и о том, что по ее прогнозам, к середине 1992 г. все нереализованные запасы Полимагмы исчезнут.

Учитывая такую рекламу продуктов, которые мало или совсем не отвечают нуждам общественного здоровья, давно настало время для гораздо более жестких мер. Ясно, что почти половина противодиарейных продуктов, имеющихся сейчас на рынке, может и должна быть изъята, поскольку они содержат ненужное противомикробное средство. Если фармацевтическая промышленность не готова добровольно изъять эти продукты, в таком случае правительства и регламентирующие органы могут запретить их продажу.

Рекомендации к действию

Следует немедленно убрать с рынка лекарств противодиарейные продукты, содержащие неомицин, стрептомицин/дигидрострептомицин, хлорамфеникол, или плохо всасываемые сульфаниламидные препараты.

Источники

1. WHO, *A Manual/or the Treatment of Acute Diarrhoea*, Doc No WHO/CDD/SER/80.2, Geneva, 1980, p13.
2. WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, pp31 & 33.
3. Scanlon, C., "Unsafe drugs find buyers abroad", *Detroit Free Press*, 20 May 1991, p4A.
4. Anon., "Antidiarrhoeals again under attack", *Scrip*, No 1457, 20 Oct 1989, p29.
5. Anon., "Misuse of antidiarrhoeal medicines", *Lancet*, 21 Oct 1989.
6. Chetley, A., *A Healthy Business? World Health and the Pharmaceutical Industry*, London, Zed Books, 1990, p79.
7. Lanza, O. and Kerkvliet, E., *Ojo con los antidiarreicos: el abuso de antidiarreicos en America Latina*, Montevideo, AIS/IOCU, 1991, pp35-40.
8. Tomson, G., Sterky, G., "Self-prescribing by way of pharmacies in three Asian developing countries", *Lancet*, 13 Sep 1986, pp620-1.
9. Berih, A.A., Mclntyre, L., Lynk, A.D., "Pharmacy dispensing practices for Sudanese children with diarrhoea", *Public Health*, Vol 103, 1989, pp455-8.
10. Yudkin, J.S., "Dispensing of inappropriate medicines for diarrhoea", *Lancet*, 31 Mar 1990, p803.
11. Cruz, H., Paredes, P., and Haak, H., *Medicamentos Inapropiados en Diarrea: La magnitud del problema*, Lima, Peru, Pan-American Health Organisation, Nov 1989.
12. Carnere, R.C., "India: ORT survey", *Dialogue on Diarrhoea*, No 29, June 1987, p2.
13. Phillips, M., Kumate-Rodriguez, J., and Mota-Hernández, F., "Costs of treating diarrhoea in a children's hospital in Mexico City", *Bulletin of the World Health Organization*, 67:3, 1989, pp276.
14. Nastasi, A., Massenti, M.F., Scarlata, G., et al, "A study on oral rehydration therapy of diarrheal disease in western Sicily", *European Journal of Epidemiology*, Vol 3, No 2, June 1987, pp151-4.
15. Quanico, U.T., "Antidiarrhoeals in the Philippines", *The Drug Monitor*, Vol 2, No 6, June 1987 (117 out of 194 antidiarrhoeal products were found to contain antibiotics); see also: Tan, M.L., Dying for Drugs, Manila, *Health Action Information Network*, 1988, pp85-88.
16. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p144.
17. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 21, March 1991, p36.
18. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p105.
19. WHO, 1990, op cit, pp25-6.
20. Reynolds, J.E.F., op cit, p216.
21. WHO, 1990, op cit, pp28 & 34.
22. Ibid.
23. Reynolds, J.E.F., op cit, p106.

24. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p1128.
25. Pratt, W.B. and Fekety, R., *The Antimicrobial Drugs*, Oxford, Oxford University Press, 1986, p193.
26. Pecoul, B., Varaine, F., et al, "Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis", *Lancet*, Vol 338, No 8771, 5 Oct 1991, pp862-6.
27. Enenkel, S. and Stille, W., *Antibiotics in the Tropics: antibacterial therapy with limited resources*, Berlin, Springer-Verlag, 1988, p14.
28. Reynolds, J.E.F., op cit, p108.
29. WHO, 1990, op cit, pp43-9.
30. Gilman, A.G., op cit, p1052.
31. WHO, 1990, op cit, p48.
32. Ibid., p3.
33. Tomson, G., op cit.
34. Pratt, W.B., op cit, p144.
35. Reynolds, J.E.F., op cit, p661.
36. Gilman, A.G., op cit, p1138.
37. Pratt, W.B., op cit, p255.
38. BMA, op cit, p225.
39. Reynolds, J.E.F., op cit, p234.
40. Reynolds, J.E.F., op cit, p 1595.
41. Ibid., p288.
42. Ibid., p968.

43. Salam, M.A. and Bennish, M.L., "Antimicrobial therapy for Shigellosis", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 12, Suppl 4, Mar-Apr 1991, pS336.
44. Pratt, W.B., op cit, p153.
45. Gilman, A.G., op cit, p1006.
46. Ibid.
47. O'Sullivan, J., "Pills for profit or saving lives?", *Catholic Herald*, 14 Nov 1986.
48. Ibid.
49. Quanico, U.T., "Antidiarrhoeals in the Philippines", *The Drug Monitor*, Vol 2, No 6, June 1987, p10.
50. Anon., "Parke-Davis/Warner Lambert: Oral streptomycin chloramphenicol combination", *MaLAM Newsletter*,]ua 1987.
51. Anon., "Antidiarrheals in the Philippines Ñ How safe, how effective?", *The Drug Monitor*, Vol VI, No 3, Mar 1991, p35.
52. Letter from MaLAM to Wyeth, July 1991. See: *MaLAM Newsletter*, Nov 1991.

7. Гидроксихинолины (производные 8-оксихинолина)

Всемирное изъятие ... с опозданием на 20 лет

Когда девятнадцатилетняя Миеко Хоши [Mieko Hoshi] в июне 1969 г. заболела диареей, и врачи никак не могли улучшить ее состояние, девушке в конце концов дали галогенированный гидроксихинолин под названием йодохлоргидроксихин (известный как 5-хлор-7-йод-8-оксихинолин, фирменные названия Энтерасептол и Клиохинол). Вскоре после этого у нее наступил временный паралич лицевых мышц, из-за чего она на несколько дней потеряла способность говорить. Когда эта проблема исчезла, у нее появилось чувство онемения в ногах, которое все усиливалось и распространялось по всему телу, пока не привело почти к полному параличу. В октябре 1969 г. она также потеряла зрение. К началу 1970 г. стало ясно, что Миеко - одна из 11000 жертв заболевания под названием подострая миело-оптическая невропатия (ПМОН), которая между 1955 и 1970 гг. охватила всю Японию [1].

За эти 15 лет было потрачено много времени, чтобы обнаружить причину этого заболевания. 7 августа 1970 г. японские ученые сообщили, что возможной причиной был клиохинол. Не прошло и месяца, как японское правительство запретило все 186 галогенированных гидроксихинолинов на рынке лекарств [2].

Клиохинол был активным ингредиентом в таких широко применявшихся противодиарейных препаратах, как Энтеро-Виоформ и Мексаформ, предлагаемых швейцарской фирмой Ciba-Geigy. Впервые Ciba вывела на рынок клиохинол (Энтеросептол) в 1900 г. в качестве присыпки для ран под названием Виоформ. В 1934 г. Ciba предложила его для перорального использования под названием Энтеро-Виоформ. Прошел лишь год после появления препарата на рынке лекарств, как Ciba получила сообщение от аргентинских врачей, в котором описывались те же самые побочные эффекты, что наблюдались позднее у японских пациентов. Испытания на животных в конце 1930-х гг. показали, что препарат вызывал конвульсии у кошек. причем некоторые закончились смертью. В начале 1960-х гг. Ciba-Geigy получила материалы исследований, из которых было видно, что собаки с диареей, леченные Энтеро-Виоформом, умирали в конвульсиях. В 1966 г. др. Олле Ханссон [Olle Hansson] из Швеции вместе с одним шведским офтальмологом опубликовал сообщение в *The Lancet* об атрофии зрительного нерва и слепоте, причиной которых был этот препарат. В 1972 г. жертвы препарата из Японии подали в суд на Ciba-Geigy, но лишь шесть лет спустя фирма принесла им свои извинения и выплатила значительные суммы в возмещение ущерба [3].

Однако Ciba-Geigy отказывалась признать, что лекарство опасно. В пресс-релизе 1980 г. фирма утверждала, что "не имеется неопровержимых научных доказательств того, что клиохинол (Энтеросептол) вызывает ПМОН" [4]. В пресс-релизе говорилось, что согласие возместить ущерб пациентам в Японии "не противоречит решению и в дальнейшем предлагать продукты, содержащие клиохинол. Учитывая чрезвычайную редкость побочных эффектов за пределами Японии, Ciba-Geigy считает, что в японской эпидемии ПМОН 1955-70 гг. свою роль сыграли один или более дополнительных факторов... Такие продукты, как Энтеро-Виоформ и Мексаформ безвредны и надежны, если использовать их согласно указаниям."

Медики высказывали иное мнение, чем Ciba-Geigy [5]. Клиницисты из Англии, Австралии, Швейцарии, Швеции, Дании, Нидерландов и США описывали пациентов, у которых развивались неврологические симптомы при приеме йодохлоргидроксихина, дийодогидроксихина или броксихинолина. У этих больных клинические симптомы, дозировки и продолжительность терапии были схожи с теми, которые отмечались в историях болезни японских пациентов с ПМОН [6]. Наряду с возрастающим количеством доказательств, связывающих гидроксихинолины с ПМОН, возникали сомнения в эффективности этих продуктов для лечения диареи. Один исследователь так говорит об отсутствии экспериментальных данных, свидетельствующих об эффективности использования гидроксихинолинов:

"В действительности, эти средства кажутся бесполезными при любом виде диареи, кроме амебной, и даже тогда они не являются лекарством выбора. Лекарственная токсичность с дегенерацией сетчатки оказалась высоким риском для такого неэффективного средства [7]."

Американская медицинская ассоциация утверждает следующее:

"Клиохинол (йодохлоргидроксилин\Энтеросептол) и иодохинол (дийодогидроксихин) применялись для профилактики "диареи путешественников", но доказательства их эффективности отсутствуют... Неразборчивое использование таких потенциально токсичных препаратов является неоправданным [8]."

Авторитетный фармацевтический справочник Мартиндейл [Martindale] с определенным оптимизмом отмечает, что "большинство пероральных препаратов группы галогенированных гидроксихинолинов были изъяты, после того как была установлена связь между клиохинолом и подострой миело-оптической невропатией (ПМОН)" [9].

Все фирмы непростительно медленно изымали с рынка эти опасные лекарства. Ciba-Geigy, на которую с начала 1970-х гг. оказывалось давление, в ноябре 1982 г. наконец объявила о своем намерении "свернуть" производство и продажу пероральных препаратов клиохинола в течение 3-5 лет. Фирма по-прежнему настаивала, что это решение не было связано с токсичностью лекарства, а скорее отражало новые разработки в лечении диарейных заболеваний. Др. Олле Хансон отметил, что это решение "запоздало на 15 лет" и должно было вступить в силу немедленно после его принятия [10]. В ноябре 1984 г. Ciba-Geigy объявила, что "ускорит" свою первоначальную программу и прекратит поставки этих продуктов "к концу первого квартала 1985 г." [11].

Ведущий клинический фармаколог др. Эндрю Херксхаймер [Andrew Herxheimer] из Великобритании объяснил, что поскольку клиохинол десятилетиями был таким прибыльным лекарством, то когда обнаружилось, что он вызывает катастрофические неврологические последствия, фирма оказалась перед дилеммой. "Изъятие лекарства ослабило бы ее позицию с юридической точки зрения. Вероятно, это было основной причиной проводимой фирмой политики настойчивого отрицания опасностей лекарства и продолжающихся уверений в его пользе," - сказал др. Херксхаймер. Он добавил, что объявление в 1982 г. о поэтапном изъятии "может спасти лицо фирмы, но за это придется платить еще несколькими годами неэффективного и опасного лечения. Задержка запрета клиохинола (Энтеросептола) уже стала скандальной: 12 лет прошло между большой трагедией, вызванной лекарствами, и запретом на применение этого лекарства. Зачем же добавлять еще 3-5 лет? Всем фирмам-изготовителям и распространителям гидроксихинолинов идея уже ясна: прекратить немедленно [12]."

Есть ли вообще польза?

Таблица 7.1 дает некоторое представление о большом количестве продуктов группы гидроксихинолинов, по-прежнему находившихся в 1988-89 гг. на рынке лекарств в качестве противодиарейных препаратов. Более 60 из них обнаружились в руководствах по назначению лекарств в странах Азии, Среднего Востока и Латинской Америки. Исследование, проведенное в 1990 г. в 12 странах Латинской Америки - Аргентине, Боливии, Бразилии, Чили, Колумбии, Коста-Рике, Эквадоре, Гватемале, Мексике, Перу, Уругвае и Венесуэле - выявило, что 12 % из всех 351 противодиарейных продуктов на рынке лекарств содержали клиохинол или иной гидроксихинолин [13]. Большинство продуктов в обоих исследованиях также содержали другие ингредиенты, такие как фталилсульфатиазол (Фталазол), стрептомицин, неомицин и сульфагуанидин (Сульгин), которые следует избегать при желудочно-кишечной инфекции, поскольку они могут продлевать, а не снижать время, необходимое для лечения диареи [14].

Таблица 7.1. **Гидроксихинолины, имевшиеся в 1988-89 гг. в отдельных странах. Фирменное наименование (название фирмы) - ингредиенты**

ПРОДУКТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИЛОХИНОЛ:

ИНДИЯ:

- *Aldiamycin (Alkem)* - клиохинол, стрептомицин, фталилсульфатиазол, пектин
- *Dysfur Plus (Biological E)* - клиохинол, фуразолидон, атропин

ИНДОНЕЗИЯ:*

- *Bintaform (Bintang T)*
- *Diarent (Kenrose)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, папаверин, витамины В, висмута карбонат
- *Diarent sp. (Kenrose)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, каолин, витамины В, висмута карбонат, танина альбуминат
- *Diastop (Conmed)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, каолин, папаверин, витамины В
- *Diastop cupon (Conmed)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, каолин, пектин, витамины В
- *Enterobiotic (New Interbat)* - клиохинол, неомицин, фуразолидин, каолин, пектин, папаверин
- *Enterodiastop (Combiphar)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, папаверин, витамины В
- *Enterosept (Soho)* - клиохинол
- *Enteroviosulfa (Kimia Farma)* - клиохинол, сульфагуанидин, папаверин, витамины В
- *Himaform Sulfa (Himajaya)* - клиохинол, сульфагуанидин, белладонна, папаверин, витамины В
- *Koniform (Konimex)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, папаверин, хлорфенирамин
- *Libroform (Bin. Toedjoe)* - клиохинол, сульфадимидин, белладонна, хлорохин
- *Nifural (Pharos Chemie)* - клиохинол, нифуроксазид
- *Sulfa Plus (Nellco)* - клиохинол, сульфагуанидин, папаверин, витамины В

- *Viostreptin (Bernofarm)* - клиохинол, стрептомицин, сульфагуанидин, каолин, витамины В
- *Viosulfon (Pharos Indon.)* - клиохинол, фталилсульфатиазол, витамин К, папаверин, висмута карбонат

МЕКСИКА (1987):

- *Di-Sulkin (Arlex)* - клиохинол, пектин, диметикон
- *Solfurol (Solfran)* - клиохинол, фуразолидон, каолин, пектин, гоматропина метилбромид
- *Suyodil (Farmacos Cont)* - клиохинол, каолин, пектин
- *Viotalidina (Carnot)* - клиохинол, фталилсульфатиазол
- *Yosul (Riger's)* - клиохинол, папаверин, активированный уголь
- *Yosul sp (Riger's)* - клиохинол, каолин, пектин, гоматропина метилбромид

СРЕДНИЙ ВОСТОК:

- *Entox (Wyeth)* - клиохинол, дигидрострептомицин, аттапульгит

ТАИЛАНД:

- *Chlorotracin (Chew Bros.)* - клиохинол, хлорамфеникол, фталилсульфатиазол
- *Quinoxthaline (T P Drug Lab)* - клиохинол, фталилсульфатиазол
- *Vanoform (Vana)* - клиохинол, неомицин, фталилсульфатиазол, фуразолидон, каолин, гоматропина метилбромид

ПРОДУКТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДРУГИЕ ГИДРОКСИХИНОЛИНЫ:

ИНДИЯ:

- *Amicline Plus (Griffon)* - дийодогидроксихин, окситетрациклин, хлорохин
- *Chlorambin (AFD)* - дийодогидроксихин, неомицин, каолин, пектин, белладонна
- *Chlorambin таблетки (AFD)* - дийодогидроксихин, метронидазол
- *Saril (Rallis)* - дийодогидроксихин, стрептомицин, фталилсульфатиазол, пектин, танина альбуминат

ИНДОНЕЗИЯ:*

- *Diarex таблетки (Pharmac Apex)* - дийодогидроксихин,, стрептомицин, бацитрацин, каолин, пектин, витамин К
- *Diarex суспензия (Pharmac Apex)* - дийодогидроксихин, стрептомицин, фталилсульфатиазол, каолин, натрия цитрат, витамины В
- *Quixalin (Squibb)* - галхинол

МЕКСИКА (1987):

- *Bontal (Farmacos Cont)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, активированный уголь, гоматропина метилбромид
- *Colfur (Wallace)* - дийодогидроксихин, колистин, фуразолидон, дицикломин
- *Diarim (Rimsa)* - дийодогидроксихин, фуразолидон, пектин, аттапульгит, гоматропина метилбромид
- *Dipec (Yauquimia)* - дийодогидроксихин, фуразолидон, каолин, пектин, гоматропина метилбромид
- *Entero Diyod (Serral)* - дийодогидроксихин
- *Entero Diyod Compuesto (Serral)* - дийодогидроксихин, сукцинилсульфатиазол, папаверин
- *Enterocarbin (Index)* - дийодогидроксихин, сукцинилсульфатиазол, фталилсульфатиазол, активированный уголь, гоматропина метилбромид
- *Oxibeldina таблетки (Lagesa)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, белладонна
- *Oxibeldina суспензия (Lagesa)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, гоматропина метилбромид
- *Prometac (Provit)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, гоматропина метилбромид
- *Stopen (Berman)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, каолин, пектин, гоматропина метилбромид
- *Vioftalyl (Bigaux)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, пектин
- *Vioftalyl суспензия (Bigaux)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, пектин, экстракт скополии
- *Zetaquin (Kener)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиазол, гоматропина метилбромид

ПАКИСТАН:

- *Дийодогидроксихин (Ethical)*
- *Дийодогидроксихин (PVP)*
- *Дийодогидроксихин (Sibro)*
- *Дийодогидроксихин (Unexo)*
- *Diodoquin (Searle)* - дийодогидроксихин
- *Diodoquin суспензия (Searle)* - дийодогидроксихин

ТАИЛАНД:

- *Coccila (Thai Nakorn P.)* - дийодогидроксихин, неомицин, фталилсульфатиозол, фуразолидон, каолин
- *Dia-Fucin (Greater Phar.)* - дийодогидроксихин, неомицин, фталилсульфатиозол, фуразолидон, каолин
- *Diolin (Chinta)* - дийодогидроксихин, фуразолидон, каолин, пектин, атропин
- *Disento (Nakorn Patana)* - дийодогидроксихин, неомицин, фталилсульфатиозол, фуразолидон, каолин
- *Mediocin (Medical Sup.)* - дийодогидроксихин, фталилсульфатиозол, фуразолидон
- *Neomobin (Osoth)* - дийодогидроксихин, неомицин, фталилсульфатиозол

* В октябре 1991 г. правительство Индонезии аннулировало ранее выданные регистрационные сертификаты 94 противодиарейных продуктов, многие из которых содержали противомикробные средства. Дополнительная информация дается в публикации: Без авт., "Daftar 285 Obat Yang Ditarik Dari Peredaran" (Список из 285 лекарств, изъятых из обращения), *Suara Pembaruan*, 29 окт. 1991.

Источники: *Indonesian Index of Medical Specialists* (Oct 1988); *MIMS India* (Feb 1988); *MIMS Middle East* (Dec 1989); *Diccionario de Especialidades Farmaceuticas* (Mexico, 1987); *Quick Index of Medical Preparations* (Pakistan, 1988-9); *Thailand Index of Medical Specialities* (Nov 1988)

Клиохинол и другие гидроксихинолины иногда также используются в мазях и кремах для кожи для лечения различных видов кожной сыпи. И опять - их использование вызывает сомнения. Клиохинол использовался в лечении редкой детской болезни кожи - acrodermatitis enteropathica. С 1973 г. существуют подтверждения, что эффективнее и безопаснее лечить ее солями цинка [15].

Недавние испытания в США с участием животных и людей показывают, что клиохинол, используемый в кремах для лечения опрелости у младенцев и других кожных состояний, легко всасывается в организме. В испытаниях на животных все леченные клиохинолом собаки теряли вес, становились апатичными и хуже реагировали на раздражители, а у четверых из них при обследовании обнаружилось нарушение функции печени. Одна собака погибла через 15 дней после лечения, а у другой развился паралич задних конечностей. Авторы исследования отметили, что этот паралич был идентичен тому, который описывался в сообщениях о пероральном употреблении клиохинола. Авторы делали вывод, что длительное накожное употребление этих лекарств, особенно при лечении опрелости у младенцев, может нанести вред печени [16].

Время действовать

Япония запретила все гидроксихинолины. Правительства некоторых других стран также предприняли действия в отношении этих лекарств. Клиохинол запрещен в Доминиканской республике, Гондурасе, Непале, США, Малайзии, Пакистане, Испании, Зимбабве; изъят из обращения в Италии, Норвегии, Голландии, Швеции; запрещено импортировать его в Саудовскую Аравию; и его использование ограничено в Австралии, Франции, Великобритании, Швейцарии, Замбии и на Кубе. Все производные гидроксихинолинов запрещены в Бангладеш; изъяты с рынка на Кипре, в Дании, Италии, Турции, на Филиппинах; и ограничены в Венесуэле [17].

На примере случая в Пакистане хорошо видна грозящая опасность, если гидроксихинолины не будут запрещены. После запрета правительством продуктов клиохинола в феврале 1984 г. фирма Wyeth/American Home Products с центром в США была вынуждена изъять с рынка свой продукт Энтокс, но в августе 1984 г. повторно ввела его на рынок в составе "не содержащего клиохинол" препарата. Клиохинол был заменен дийодогидроксихином. В материалах фирмы, изданных в то время, говорилось, что это "удобная, легко проглатывающаяся таблетка для большинства видов диареи" [18]. В последствии Wyeth опять изменила состав продукта, и к 1990 г. он содержал просто неэффективный адсорбент аттапульгин.

Угроза, которую гидроксихинолины по-прежнему представляют для здоровья, требует дальнейших незамедлительных действий. По словам др. Ханссона и др. Херксхаймера, уже в 1984 "всемирное изъятие всех пероральных продуктов, содержащих галогенированные гидроксихинолины, запаздывало на 10 лет [19]."

Недавно Всемирная Организация Здравоохранения высказалась о гидроксихинолинах так же жестко:

"Побочные эффекты, связанные с гидроксихинолинами, хотя и нечасты, но могут быть тяжелыми. Использование этих продуктов в лечении острой диареи и амебиоза не может быть оправдано, и следовательно, нет оснований для их дальнейшего производства и продажи" [20].

Рекомендации к действию

1. Немедленный запрет всех пероральных продуктов, содержащих галогенированные гидроксихинолины.
2. Приостановление сбыта всех кремов для кожи, содержащих галогенированные гидроксихинолины, до тех пор, пока не будет получено новых недежных данных об их нетоксичности.

Источники

1. Hansson, O., *Inside Ciba-Geigy*, Penang, International Organization of Consumers Unions, 1989, pp3-6 & 13.
2. Ibid., pp6-10.
3. Ibid., pp14-40.
4. Anon., "Round the World", *Lancet*, 14 June 1980, p1293.
5. Claeson, M.E. and Clements, M.L., "Ridding the world of hydroxyquinolines", *British Medical Journal*, Vol 299,26 Aug 1989, pp527-8.
6. Hansson, O., op cit, p44.
7. Rohde, J. E., "Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XV. Acute diarrhoea", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 6, No 6, Nov-Dec 1984, pp840-54.
8. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p964.
9. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p658.
10. Anon., "Ciba-Geigy to Õphase-out' clioquinol", *HAI News*, No 8, Dec 1982.
11. Hansson, O., op cit, p89.
12. Herxheimer, A., "Clioquinol: A slow withdrawal is not good enough", *HAI News*, No 9, Feb 1983.
13. Lanza, O. and Kerkvliet, E., *Ojo con los antidiarreicos: el abuso de antidiarreicos en América Latina*, Montevideo, AIS/IOCU, 1991, pp35-40.
14. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 21, Mar 1991, p36.
15. Anon., *Bad Information Means Bad Medicine*, London, Social Audit, 1981.
16. Greenberg, A., et al, *Citizen's petition*, submitted to the US Food and Drug Administration, on behalf of the Public Citizen Health Research Group, 24 July 1985.

17. United Nations, *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, Doc No ST/ESA/192, New York, 1987, pp29-30 & 75.
Anon., "The name of the game", *New Internationalist*, Apr 1981, p6.
Anon., "Ciba to withdraw clioquinol", *Utusan Konsumer*, Apr 1983.
Anon., "Clioquinol-free reformulated Entox now available", *Pharma News* (Karachi), 15-31 Aug 1984.
Anon., "Spain for rational drug use: 111 drugs banned", *HAI News*, No 14, Dec 1983.
Ahmad, S.R., *Bitter Facts About Drugs*, Karachi, HAI Pakistan, 1990, pp33-4.
18. Hansson, O. and Herxheimer, A., "Halogenated hydroxyquinolines: still no end", *Lancet*, 13 Oct 1984, p864.
19. Ibid.
20. WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p40.

8. Дифеноксилат

«Не безвредное лекарство» [1]

В рекламе, размещенной на Филиппинах в октябре 1990 г. неправильно интерпретируются данные научного исследования. Реклама также пытается поднять престиж лекарства, связывая его с астронавтами: "такое надежное, что даже астронавты брали его в космические полеты!". В Руководстве по назначению лекарств, отпускаемых по рецепту [The Essential Guide to Prescription Drugs (Long, J.W., New York, HarperCollins)] 1991 года издания указано, что использование

В феврале 1988 г. фирма G.D. Searle с центром в США предложила австралийским врачам, которые назначали ее противодиарейный продукт Ломотил (дифеноксилат и атропин) стать участниками лотереи, где разыгрывалась девятидневная поездка для двоих на Олимпийские Игры в Сеул (Южная Корея). Этот выигрыш, включающий билеты на самолет, проживание в гостинице и билеты на церемонию открытия и на соревнования, оценивался в 6 тысяч австралийских долларов. Президент Австралийского королевского колледжа врачей общей практики др. Эрик Фишер [Eric Fisher] по этому поводу сказал следующее:

Ломотила ведет к "отказу в допуске на выполнение полетов", и пилотам воздушного транспорта рекомендуется обращаться за консультацией к уполномоченному медицинскому инспектору авиационной службы.

> *"Реклама вроде этой не делает чести ни фармацевтической фирме, ни практикующим врачам. Колледж не может поддерживать рекламную деятельность, которая никак не учитывает стандарты лечения пациентов и мало что дает для повышения образовательного уровня медиков."*

Оказалось, что Searle нарушила Кодекс Австралийской ассоциации фирм-изготовителей фармацевтических препаратов и была вынуждена отменить такое продвижение своего препарата - уже после того, как на ее предложение откликнулись 6 тысяч врачей [2].

Один из двух самых продаваемых противодиарейных препаратов в мире, Ломотил был в группе 200 препаратов, которые в 1988 г. назначались в США чаще других [3]. Ломотил замедляет моторику кишечника так, как это делают опиаты, воздействуя на симптом, а не на причину диареи [4]. Среди других производителей продуктов, содержащих дифеноксилат, фирмы Janssen (препарат Реазек) и Cilag (Лиспафен).

В США ломотил сопровождается предупреждением, что это "не безопасное лекарство, и следует строго следовать рекомендованным дозировкам, особенно для детей" [5]. Предупреждение дается потому, что сообщалось о нескольких случаях тяжелого токсикоза центральной нервной системы при использовании нормальных терапевтических доз; а также поскольку при повторном приеме лекарств в случаях тяжелой диареи часто имеет место передозировка. Передозировка может закончиться комой или смертью. Проблемы имеются и при использовании этого препарата у детей старшего возраста. Дифеноксилат также является частой причиной случайных отравлений у детей младшего возраста [6]. В сообщении 1983 г. дифеноксилат был назван «важной причиной случайных отравлений у детей в возрасте до пяти лет (в Великобритании). Симптомы передозировки могут наступить у детей после приема всего одной таблетки» [7].

Уже в 1975 г. ясно признавалась опасность использования Ломотила для детей. "Он также может маскировать признаки обезвоживания и вызывать смертельные токсические реакции... Использование этой комбинации (дифеноксилата и атропина) для лечения диареи у детей опасно [8]." Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) указывает, что такие препараты, как дифеноксилат, "могут быть опасными, и даже вызывать смерть, если неправильно использовать их для лечения младенцев" [9].

В 1981 г., после привлечения внимания общественности к этой проблеме со стороны группы общественных интересов "Социальный Аудит" с центром в Великобритании, Searle согласилась ввести во всем мире ограничения на свой продукт и не использовать

его для детей младше двухлетнего возраста [10]. В Великобритании продукт не рекомендован для детей моложе 4 лет [11]; однако весьма авторитетные источники сходятся во мнении, что Ломотил "не следует давать детям" [12]. Например, в Австралии родителям указывают: «Не давайте этот препарат детям до 12 лет» [13].

Неэффективное лекарство?

Помимо опасности для детей, имеются серьезные сомнения в эффективности дифеноксилата. Ломотил не устраняет исходную причину диареи [14]. Например, дифеноксилат описывали как "худшее средство для лечения" инфекционной диареи, поскольку он может продлевать время, в течение которого вырабатываемые бактериями токсины остаются в кишечном тракте [15]. Токсины разрушают слизистую оболочку кишечного тракта, что в свою очередь способствует продолжению потери жидкости и усилению обезвоживания. Большинство клинических испытаний, которые проводились с участием как взрослых, так и детей, показывают, что дифеноксилат неэффективен или почти неэффективен [16]. Тем не менее Searle использует эти неутешительные данные для рекламы своего продукта. Например, в октябре 1990 г. на Филиппинах реклама Ломотила ссылалась на исследование 1987 года [17] в таких выражениях: "Ломотил обладает быстрым действием, приводящим к устранению диареи на раннем этапе лечения". Правда, в рекламе не указывалось, что хотя 80% пациентов, получавших дифеноксилат, сообщили о том, что лекарство им "значительно помогло", то же самое сказали 75% пациентов, получавших плацебо. Разница между двумя группами не была статистичеки значимой [18]. Иными словами, действие ломотила при диарее не отличалось от плацебо, что делало заголовок рекламы - "Когда поражает диарея, быстро останови ее Ломотилом" - лишь плодом воображения директора по маркетингу, а отнюдь не научно подтвержденным фактом.

- *Воспроизведенное наименование:* дифеноксилата гидрохлорид с сульфатом атропина
- *Некоторые патентованные наименования:* Ломотил (Searle); Реазек(Janssen); Лиспафен (Cilag)
- *Показания, предложенные авторитетными источниками: Симптоматическое* лечение неинфекционной острой диареи как терапия второй очереди *после* начала регидратационной терапии; использование в качестве нетрадиционного средства для *симптоматического* облегчения некоторых видов хронической диареи
- *Основное лекарство:* Не входит в Перечень ВОЗ основных лекарственных средств
- *Противопоказания, предложенные авторитетными источниками:* нарушение функции печени [20]; диарея, вызванная антибиотиками [21]; повышенная чувствительность, желтуха, непроходимость кишечника, острый язвенный колит [22]; острая инфекционная диарея [23]
- *Использование при беременности:* безопасность при беременности не установлена [24]
- *Грудное вскармливание:* лекарство поступает в молоко, лучше его не принимать [25]
- *Младенцы и дети более старшего возраста:* не давать этот препарат детям моложе 12 лет [26]; не может быть рекомендован для лечения диареи у детей [27]
- *Пожилые люди:* неблагоприятные реакции и побочные действия могут быть более частыми и тяжелыми [28]
- *Предупреждения:* Следует строго придерживаться рекомендованных дозировок.

Передозировка может вызвать тяжелое угнетение дыхания и кому, которые могут перейти в необратимое повреждение мозга и смерть. Использовать только после начала регидратационной терапии [29]. Не рекомендуется длительное использование, может вызывать привыкание [30].

- *Неблагоприятные реакции:* Частота неблагоприятных реакций относительно низкая [31], однако разнообразные побочные реакции включают: потерю чувствительности в конечностях, эйфорию, депрессию, недомогание, апатичность, спутанность сознания, седативный эффект, сонливость, головокружение, беспокойное состояние, головную боль, анафилаксию, ангионевротический отек, крапивницу, распухание десен, зуд, токсический мегаколон, паралитическую непроходимость кишечника, панкреатит, рвоту, тошноту, анорексию, неприятные ощущения в животе, гипертермию, тахикардию, задержку мочеиспускания, приливы крови к лицу, сухость кожи и слизистых оболочек [32]. Токсический мегаколон чаще встречается у тяжелобольных людей или пациентов с недостаточной массой тела [33].

После тщательного анализа самых современных научных данных ВОЗ сделала следующий вывод:

«Дифеноксилат не может быть рекомендован для лечения диареи у детей, и следовательно, нет основания для производства и продажи жидких лекарственных форм и сиропов для педиатрического использования» [19].

Рекомендации к действию

1. Все продукты, содержащие дифеноксилат, должны быть противопоказаны к применению для детей.
2. Вся информация и рекламные материалы о продуктах, содержащих дифеноксилат, должны содержать предупреждение о том, что:
    a. пероральная регидратационная терапия является первоочередным видом лечения в большинстве случаев диареи;
    b. этот продукт не должен использоваться при острой диарее;
    c. этот продукт не должен использоваться для беременных женщин и кормящих матерей; для пожилых людей; для страдающих нарушениями функции печени или желтухой; он может вызывать привыкание; и все указания в отношении дозировки должны тщательно выполняться;
    d. Этот продукт не должен использоваться для стандартного лечения воспалительных заболеваний кишечника.
3. Национальные регламентирующие органы, возможно, пожелают запретить этот продукт как несущественный при лечении диареи.

Источники

1. *Physicians' Desk Reference*, Oradell, NJ, Medical Economics Company, 44th edn, 1990, p2069.

2. The incident is described in Chetley, A., *A Healthy Business? World Health and the Pharmaceutical Industry*, London, Zed Books, 1990, pp60-1.
   The advertisements appeared in *Australian Doctor* (12Feb 1988) and *Medical Observer* (17 Mar 1988).
   Reports of the incident appeared in: Totaro, P., "Row as drug firm offers doctors prize", *Daily Telegraph* (Australia), 29 Apr 1988;
   McDonnell, D., "Drug company in offer uproar", Sun (Australia), 30 Apr 1988; "Doctors enticed to prescribe anti-diarrhoea pill' (press release), Australian Consumers" *Association*, Sydney, Apr 1988; Margo.J., "Medicine men bewitch doctors", *Sydney Morning Herald*, 14 Jan 1989.
3. Chilnick, L.D. (ed.), *The Pill Book*, New York, Bantam Books, (4th edn) 1990, p946-51.
4. Ibid., p473.
5. *Physicians' Desk Reference*, op cit at note 1, p2069.
6. WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p12.
7. Drug and Therapeutics Bulletin, "Prescribing for Acute Diarrhoea", Vol 21, No 26, 30 Dec 1983.
8. *Medical Letter*, "Lomotit for diarrhoea in children", No 25, 1975, p 104.
9. WHO, *The treatment and prevention of acute diarrhoea: Practical guidelines*, Geneva, WHO, (2nd edn) 1989, p4.
10. Medawar, C. and Freese, B., *Drug Diplomacy*, London, Social Audit, 1982.
11. ABPI, *ABPI Data Sheet Compendium 1988-89*, London, Datapharm Publications, 1988, p577
    BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 21, March 1991, p38.
12. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p144.
13. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You ill?*, North Ryde (Australia), Angus & Robertson, 1989, pp143-4.
14. Chilnick, L.D., op cit, p473.
15. Lappe, M., *When Antibiotics Fail*, Berkeley, North Atlantic Books, 1986, p154.
16. WHO, 1990, op cit, pp8-11.
17. The advertisement was in the October 1990 edition of *the Philippine Index of Medical Specialities*, p25.
    The study was: Lustman, F., et al, "Diphenocylate hydrochloride (Lomotil) in the treatment of acute diarrhoea", *British Journal of Clinical Practice*, Vol 41, No 2, Mar 1987, p648.
18. WHO, 1990, op cit, p8.
19. Ibid., p7.
20. Parish, P., op cit, p144.
21. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p253.
    Chilnick, L.D., op cit, p474.
    Griffith, H.W., *Complete Guide to Prescription & Non-prescription Drugs*, Los Angeles, The Body Press, (7th edn) 1990, p365.
    Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1088
    Physicians' Desk Reference, op cit, p2069.
22. ABPI, op cit, p577.
    Griffith, H.W., op cit, p365.
    Physicians' Desk Reference, op cit, p2069.

23. Henry, J., op cit, p253. Lappe,M., op cit, p154
Griffith, H.W., op cit, p365.
Physicians' Desk Reference, op cit, p2069.
24. ABPI, op cit at, p577.
Henry, J., op cit, p253.
25. Griffith, H.W., op cit, p365.
26. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You ill*?, North Ryde (Australia), Angus & Robertson, 1989, pp143-4.
27. WHO, 1990, op cit, p7.
28. Griffith, H.W., op cit, p365.
29. *Physicians' Desk Reference*, op cit, p2069.
30. Griffith, H.W., op cit, p365.
Reynolds, J.E.F., op cit, p1087.
31. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p965.
32. *Physicians' Desk Reference*, op cit, p2070.
Reynolds, J.E.F., op cit, p1087.
33. AMA, op cit, p965.

9. Лоперамид (Имодиум)

Не для детей

В июне 1990 г. руководители компании Johnson & Johnson с центром в США собрались в Нью-Джерси в кабинете председателя, чтобы просмотреть записанный на видеоленту документальный фильм, снятый английской телекомпанией «Йоркширское телевидение». В кабинете царила атмосфера «шока» и «ошеломленного молчания». Как сказал Френк Баркер [Frank Barker], вице-президент компании по общественным делам, «Не много программ показывают зрителям, как ребёнок умирает на глазах у оператора фильма» [1].

Шок был тем более огромным, что программа была о младенцах в Пакистане, которые принимали капли Имодиума (лоперамида) в качестве лечения диареи. Имодиум, ведущий противодиарейный препарат в мире [2], производит Janssen, дочерняя фирма компании Johnson & Johnson.

Этот препарат действует на мускулатуру кишечника и замедляет продвижение его содержимого. Однако у грудных младенцев лоперамид может вызывать паралич кишечной мышцы. В результате может наступить смерть, как это и случилось в Пакистане.

Это наблюдение было сделано уже в 1980 г. [3], и мнение, что лоперамид не следует использовать при лечении детей до двухлетнего возраста, стало стандартной

рекомендацией. В некоторых странах, например, в Великобритании, возрастной предел равен 4 годам, а в Австралии лоперамид противопоказан для детей моложе 12 лет [4].

Тем не менее, Janssen и другие фирмы продолжают выпускать лекарственные формы лоперамида для детей (капли или сироп). В конце 1989 г. за два месяца педиатрическое отделение учебной больницы в Мултане, Пакистан, зарегистрировало 19 случаев, когда в результате приема капель лоперамида производства Janssen у младенцев развился тяжелый отек брюшной полости и паралич кишечника. Восемнадцать детей были в возрасте до 7 месяцев; еще одному было 2 года. Шесть детей умерли в больнице, четверых в тяжелом состоянии забрали домой (вероятно, чтобы ребёнок умер дома), а девять поправились. Двое врачей из больницы написали фирме Janssen и просили изъять с рынка капли имодиума. Не получив ответа, они в феврале 1990 г. написали в *The Lancet* в надежде, что таким образом сумеют убедить "производителей изъять Имодиум с пакистанского рынка лекарств до того, как он убьет еще больше детей" [5].

Janssen откликнулась быстро. Фирма попросила одного из врачей, др. Т.И. Бхутта [T.I. Bhutta], прислать больше информации об этих смертельных случаях. Также было выпущено заявление, где говорилось, что будет "преждевременным" предпринимать какие-либо действия, пока не будут ясны все детали; что в информации по назначению Имодиума ясно указано: лекарство не следует использовать для детей моложе 12 месяцев; и что капли предназначаются только для отпуска по рецепту и должны использоваться только под медицинским наблюдением [6].

- *Воспроизведенное наименование:* лоперамида гидрохлорид
- *Некоторые патентованные наименования:* Имодиум, Аррет, Имозек (*Janssen*); Лопериум (*Remedica*); Ваконтил (*Medochemie*); Лопемид (*Gentili*)
- *Показания из авторитетных источников: Симптоматическое* лечение острой неинфекционной диареи как мера второй очереди после начала регидратационной терапии; использование в качестве нетрадиционного средства для симптоматического облегчения некоторых видов хронической диареи
- *Основное лекарство?:* Не входит в Перечень ВОЗ основных лекарственных средств
- *Противопоказания из авторитетных источников:* стандартное использование при язвенном колите и болезни Крона [7]; известная гиперчувствительность [8]; длительное использование [9]; "диарея путешественников" [10]; бактериальная или паразитарная инфекция стенки кишечника при наличии выраженного жара или дизентерии [11]; диарея, вызванная лечением антибиотиками [12]
- *Использование при беременности:* безопасность при беременности не установлена13
- *Грудное вскармливание:* следует избегать женщинам, кормящим грудью [14]
- *Использование для детей:* не рекомендуется при острой диарее для детей младшего возраста [15]; не рекомендуется для детей моложе 12 лет [16]
- *Пожилые люди:* использовать с осторожностью [17]
- *Особые предосторожности:* использовать с осторожностью, когда необходимо избегать запоров и при нарушении функции печени [18]; при острой диарее прекратить использование, если спустя 48 часов не наблюдается клинических улучшений [19]
- *Неблагоприятные реакции:* в целом редки: спазмы в брюшной полости [20], сыпь [21], токсический мегаколон [22], непроходимость кишечника [23], прободение

кишечной стенки при острой инфекционной диарее [24]

К марту 1990 г. ситуация в Пакистане стала совсем запутанной. Janssen утверждала, что она "добровольно изъяла" капли Имодиума с пакистанского рынка [25], и с мирового рынка [26]; Федеральное министерство здравоохранения Пакистана утверждало, что оно запретило капли Имодиума и аннулировало регистрацию всех других педиатрических препаратов, содержащих лоперамид [27]; др. Бхутта повторно написал Janssen и рассказал, что еще несколько детей поступили в больницу с отравлением Имодиумом, и призвал фирму предпринять соответсвующие действия [28]. В мае съемочной группе из "Йоркширского телевидения" удалось обнаружить капли Имодиума в продаже в шести из десяти аптек, которые они обошли [29].

К концу июня 1990 г. Роберт Гассин [Robert Gussin], вице-президент компании Johnson & Johnson по вопросам науки и технологии, в своем письме в *Lancet* говорил, что компания предпринимает "все возможное" для изъятия капель для перорального использования с пакистанского рынка. Он добавил: "Мы также изъяли капли в других развивающихся странах и приостановили их продажу во всем мире. Мы также добровольно изымаем сироп Имодиума в странах, где Всемирная Организация Здравоохранения проводит программу контроля диарейных заболеваний [30]."

В конце письма Роберт Гассин отметил, что "безопасность и эффективность Имодиума при правильном использовании не вызывает вопросов". Независимые эксперты со всего мира не разделяют его энтузиазма в отношении этого лекарства.

Лоперамид "в целом не рекомендуется" для лечения острой инфекционной диареи, "так как он может замедлить выведение вредных веществ из кишечника" [31]. Тщательный анализ, проведенный ВОЗ, выявил мало данных, свидетельствующих о пользе лекарства в лечении осторой диареи у детей [32]. Поскольку также имелись потенциальные неблагоприятные эффекты, которые "могут быть тяжелыми, когда терапия проводится без надлежащего наблюдения", ВОЗ пришла к выводу, что "лоперамиду нет места в стандартном лечении диареи у детей", и "нет основания для производства и продажи жидких лекарственных форм и сиропов для педиатрического использования" [19]. Использование лоперамида, как и многих других противодиарейных препаратов на рынке, отвлекает внимание от надлежащего лечения, которое включает в себя регидратацию и регулярное кормление пациента.

Рекомендации к действию

1. Все продукты, содержащие лоперамид, должны быть противопоказаны для использования детьми. Следует запретить все педиатрические лекарственные формы (сиропы, капли и т.д.).
2. Вся информация и рекламные материалы о продуктах, содержащих лоперамид, должны содержать предупреждение о том, что:
    a. пероральная регидратационная терапия является первоочередным видом лечения в большинстве видов диареи;
    b. следует избегать использования этого продукта при острой диарее;

    c. следует избегать использования этого продукта для беременных и кормящих грудью женщин; для пожилых людей; для страдающих нарушениями функции печени; и для пациентов, которым следует избегать запоров;
    d. этот продукт не должен использоваться для стандартного лечения воспалительных заболеваний кишечника.
3. Национальные регламентирующие органы, возможно, пожелают запретить этот продукт как неосновной при лечении диареи. По крайней мере следует запретить производство или продажу жидких лекарственных форм или сиропов для педиатерического использования.

Источники

1. Scanlon, C., "Unsafe drugs find buyers abroad", *Detroit Free Press*, 20 May 1991, p4a.
2. In Kenya in 1989, for example, Imodium was reported as being prescribed for 40% of children with diarrhoea (see: Anon., "Misuse of antidiarrhoeal medicines", *Lancet*, 21 Oct 1989, p995; Anon., "Antidiarrhoeals again under attack", *Scrip*, 1457, 20 Oct 1989, p29).
   In the UK, Janssen's two brands of loperamide, Imodium and Arret, account for half the antidiarrhoeal market (see: Anon., "Janssen's ORT product, Rapolyte, introduced in UK", *Scrip*, 1606, 10 Apr 1991, p24).
3. See data cited in: WHO, *The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children*, Geneva, WHO, 1990, p19.
4. Dukes, M.N.G. and Lunde, I., "Review of restrictive actions under the Australian drug regulatory system", *Medical Journal of Australia*, 1, 1982, pp412-16 (cited in letter from MaLAM to Janssen, July 1990).
5. Bhutta, T.I. and Tahir, K.I., "Loperamide poisoning in children", *Lancet*, 10 Feb 1990, p363.
6. Anon., "Janssen on loperamide ADRs", *Scrip*, 1491, 23 Feb 1990, p29.
7. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p965.
8. *Physicians' Desk Reference*, Oradell, NJ, Medical Economics Company, 44th edn, 1990, p1083.
9. AMA, op cit, p963.
10. Po, A.L.W., *Non-Prescription Drugs*, Oxford, Blackwell Scientific, (2nd edn) 1990, p217 Chilnick, L.D. (ed.), *The Pill Book*, New York, Bantam Books, (4th edn) 1990, p476.
11. AMA, op cit, p966.
12. Griffith, H.W., *Complete Guide to Prescription & Non-Prescription Drugs*, Los Angeles, The Body Press, (7th edn) 1990, p573.
13. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p303.
14. Black, G.J. (ed.), *Physician's 1990 Drug Handbook*, Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990, p575.
15. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 22, Sep 1991, p37.
16. Chilnick, L.D., op cit, p477.
    The Australian Drug Evaluation Committee also contraindicates loperamide for children under 12 years of age. See: Dukes, M.N.G. and Lunde, I., op cit at note 4.
17. Henry, J., op cit, p303.

18. AMA, op cit, p966.
19. *Physicians' Desk Reference*, op cit, p1083.
20. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p508.
21. BMA, op cit, p37.
22. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1094.
23. Po, A.L.W., op cit, p32.
24. AMA, op cit.
25. Advertisement: "Clarification: Imodium Drops", *Dawn* (newspaper in Karachi), 9 Jun 1990.
26. Anon., "Janssen acts on Imodium in Pakistan", *Scrip*, 1525, 22 Jun 1990, p10.
27. Anon., "Health Ministry's notice", *Dawn*, 13 Jun 1990.
28. Bhutta, T.I., "Anti-motility drugs for infants", *Lancet*, 4 Aug 1990, p314.
29. Anon., "Loperamide poisoning in children", *Lancet*, 9 Jun 1990, p1394.
30. Gussin, R.Z., "Withdrawal of loperamide drops", *Lancet*, 30 Jun 1990, pp1603-4.
31. Henry, J., op cit, p303.
32. WHO, 1990, op cit, p20.

10. Антибиотики

Кризис с антибиотиками

В сентябре 1989 г. из Шрирампура, штат Махараштра (Индия), пришло сообщение о более 500 случаев заболевания брюшным тифом. В 83% случаев бактерии, вызывавшие брюшной тиф, были устойчивы к хлорамфениколу - спасительному лекарству, которое в Индии было основным средством в лечении брюшного тифа. Почти половину пациентов составляли дети. Сообщалось о 12 смертельных случаях, жертвами трех из них стали дети. На национальной конференции Индийской педиатрической академии в июне 1990 г. были заслушаны доклады со всей страны о похожих случаях. Также прозвучало напоминание о том, что многие годы фармацевтические фирмы продвигали хлорамфеникол и комбинированные продукты со стрептомицином для лечения острой диареи. На конференции утверждалось, что в результате такого неуместного использования хлорамфеникола появилась устойчивость к нему, что и было причиной смерти больных брюшным тифом [1].

Когда впервые были созданы антибиотики, их считали "волшебными пулями", которые должны были радикально изменить лечение инфекционных заболеваний. Однако сейчас эксперты с беспокойством отмечают, что золотой век антибиотиков закончился.

Как действуют антибиотики

Антибиотики обычно описывают либо как бактерицидные (они убивают бактерии), либо как бактериостатические (они замедляют рост бактерий и позволяют иммунной системе уничтожить бактерии). Например, антибиотики группы бета-лактамов являются бактерицидными, поскольку они подавляют синтез клеточных оболочек бактерий. Без клеточных оболочек бактерии погибают. Другие антибиотики вмешиваются в химические процессы, происходящие внутри клетки, что в свою очередь ведет к смерти бактерий.

Новейший тип антибиотиков - хинолоны - действуют на фермент внутри бактерий, который обеспечивает, чтобы длинные нити ДНК могли уместиться внутри маленькой бактериальной клетки. В результате ДНК бактерий разматываются, бактерии теряют способность делиться или вырабатывать ферменты, необходимые для нормальной жизнедеятельности, и впоследствии умирают.

"Мы можем оглянуться на эру антибиотиков просто как на проходящий этап в истории медицины, как на эру, когда растрачивались огромные природные ресурсы, а микробы оказались умнее людей" [2].

"Неясно, как долго имеющиеся у нас сейчас лекарства будут полезными... В отдельных местах (особенно в больницах) у нас осталось несколько или совсем не осталось альтернатив [3]."

"Постоянное введение на рынок новых противомикробных средств, многие из которых являются ничем иным, как несущественными химическими модификациями, поставило в тупик лиц, назначающих медикаменты [4]."

Один профессор медицины и фармакологии так описал главную причину появления столь обескураживающего множества антибиотиков: "быстрое развитие бактериальной резистентности к любому соединению, получившему широкое использование " [5].

Устойчивость к антибиотикам

Специальная международная группа, изучающая устойчивость к антибиотикам, считает, что хотя антибиотики спасли и улучшили больше жизней, чем любой другой класс медикаментов, их применение "запустило в движение крупнейшее вмешательство в генетику популяции, которое когда-либо видела наша планета. Результаты этого вмешательства видны в распространении генов, устойчивых к антибиотикам, во всех популяциях бактерий в мире [6]." Это изменение, хотя и не видимое невооруженным глазом, оказало на здоровье людей такое же глубокое влияние, как и сами антибиотики [7]. Один исследователь отмечает, что "резистентность к противомикробным средствам стала глобальной проблемой, в значительной степени влияющей на здравоохранение в развитых и развивающихся странах" [8].

Некоторые бактерии от природы резистентны к отдельным антибиотикам, но часто эта устойчивость приобретается. Бактерии становятся устойчивыми, когда включают "фактор устойчивости" в свои гены, чтобы нейтрализовать действие антибиотиков. Этот фактор может быстро передаваться другим бактериям, переносясь на небольших кусочках

генетического материала, называемых плазмидами. Иногда устойчивые гены также могут упаковываться в элементы ДНК, называемые транспозонами, что позволяет им перепрыгивать с одного участка ДНК на другой. Множественная резистентность - когда бактерии устойчивы сразу к нескольким антибиотикам - также может передаваться от одного вида другому [9]. Механизмы устойчивости могут включать: изменения, происходящие внутри клетки бактерии и оказывающие влияние на восприимчивость к антибиотику; изменения в стенке клетки, которые затрудняют атаку антибиотиков; увеличение скорости, с которой антибиотик проникает в клетку или выводится из нее, что уменьшает время воздействия антибиотика и его эффективную концентрацию внутри клетки; или производство фермента, который делает антибиотик неэффективным [10]. Хотя поначалу устойчивые бактерии встречались только в городских больницах, сейчас они обнаруживаются везде. Они могут распространяться на соседние и даже отдаленные страны: микроорганизмы не признают границ. "Наши бактерии принадлежат уже не только нам. Можно сказать, что мы их сбрасываем, выделяем и другим образом распространяем в окружающую среду, где они становятся частью общей массы [11]." Это быстрое распространение означает, что все больше людей не реагируют на антибиотики, которые прежде были эффективными.

Основные группы антибиотиков

Пенициллины
включает следующие лекарства: амоксициллин, ампициллин, ампициллин с сульбактамом, бензилпенициллин, клоксациллин, коамоксиклав (амоксициллин с клавулановой кислотой), флуклоксациллин, метициллин, оксациллин, феноксиметилпенициллин.

Цефалоспорины
цефаклор, цефадроксил, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефпиром, цефсулодин, цефтазидим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефалексин, цефалотин, цефамандол, цефазолин, цефрадин.

Пенициллины и цефалоспорины - вместе с антибиотиками монобактамом и карбапенемом - вместе известны как антибиотики бета-лактамы. Другие антибиотики бета-лактамы включают: азтреонам, имипенем (который обычно применяют в комбинации с циластатином).

Аминогликозиды
амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин.

Макролиды
азитромицин, кларитромицин, эритромицин, йозамицин, рокситромицин.

Линкозамиды
клиндамицин, линкомицин.

Тетрациклины
доксициклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин.

Хинолоны
налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, эноксацин, флероксацин, норфлоксацин,

офлоксацин, пефлоксацин, темафлоксацин (изъят в 1992 г.).

Другие
хлорамфеникол, котримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол), мупироцин, тейкопланин, ванкомицин.

Примечание: Формально под термином «антибиотики» понимают только те вещества, которые вырабатываются микробами. Следовательно, такие антибактериальные или противомикробные средства, как сульфаниламиды, хинолоны и триметоприм, строго говоря, не антибиотики. Однако они включены в эту главу в рамках общего обсуждения.

Возросшее применение любого антибиотика "неизбежно" вызывает увеличение устойчивых бактерий[12]. Например, у детей, ранее принимавших антибиотики, возрастает вероятность обнаружения штаммов *Haemophilus influenzae*, устойчивой к ампициллину [13]. Однако резистентность к антибиотику возможна и реально существует у людей, ранее не подвергавшихся воздействию данного антибиотика [14].

Исследование Программы ВОЗ за надлежащую технологию медицинской помощи (НТМП) выявило корреляцию между возникновением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и практикой потребления антибиотиков. В рамках исследования проводился сбор данных об уровнях устойчивости, объеме национального потребления и распределении потребления аминогликозидов между больничными и небольничными структурами в 12 странах. Задача второго исследования заключалась в том, чтобы рассмотреть использование антибиотиков в лечении тонзиллита, которое - по мнению ВОЗ/НТПМ - по меньшей мере в 50% случаев не является надлежащим. В первом исследовании был сделан вывод о том, что "возросшая частота и распространение резистентных штаммов бактерий является результатом ненадлежащего использования антибиотиков как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Следовательно, срочно требуется предпринять сконцентрированные и решительные действия для разработки национальной и глобальной политики надлежащего применения антибиотиков [15]."

Возможной причиной драматического увеличения в Венгрии за 15-летний период с 1975 по 1989 штаммов *Streptococcus pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, было "бесконтрольное, необдуманное и частое введение пенициллина и его производных." Ученые, исследовавшие этот феномен, призвали принять политику по антибиотикам, которая включала бы в качестве одного из наиболее эффективных способов ограничение использования противомикробных средств для предотвращения дальнейшего распространения устойчивых штаммов [16].

Исследователи, рассматривающие проблемы резистентности среди штаммов *S.pneumoniae* в Испании, сделали вывод о необходимости двух существенных мер для улучшения ситуации: "тщательнейшее наблюдение за резистентностью и строгий контроль за использованием антибиотиков" [17].

На совещани рабочей группы ВОЗ в Западно-Тихоокеанском регионе обнаружилось, что бактериальная устойчивость является проблемой в Австралии, Брунее, Китае, Гонконге, Японии, Малайзии, Новой Зеландии, Папуа-Новая Гвинея, на Филиппинах, в Южной

Корее, Сингапуре и Вьетнаме. Совещание призвало к созданию в данном регионе информационной сети для мониторинга ситуации [18].

Устойчивость уносит жизни и деньги

Неспособность лечить инфекции обычным антибиотиком выбора (или любым другим лекарством) может обернуться катастрофой. Гонорея, дизентерия, пневмония, менингит и тяжелые госпитальные инфекции - у всех может быть смертельный исход.

Гонорея сейчас рассматривается как одна из главных проблем здравоохранения во всем мире. В развивающихся странах гонорея, вызванная устойчивыми штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, стала гиперэндемичной [19]. В промышленно развитых странах тоже наблюдается увеличение устойчивых штаммов [20].

Виды бактерий

Большинство бактерий состоит из одной клетки; каждая имеет защитную оболочку. Их классифицируют и распознают по свойствам их клеточных оболочек. Это обычно проявляется при помощи метода окраски, разработанного Х. Грамом в 1884 г. Грамположительные бактерии легко окрашиваются первым красителем, а грамотрицательные - не окрашиваются.

Бактерии также можно классифицировать по их форме. Кокки - круглые, бациллы имеют форму палочек, а спирохеты - спирали. Если кокки выстроены в прямую линию, их называют стрептококками; если они в виде грозди, тогда их называют стафилококками. Диплококки встречаются парами.

По другой классификации бактерии делятся на тех, которым требуется свободный кислород в воздухе - аэробов, и которым он не требуется - анаэробов. У анаэробных и аэробных бактерий во многих инфекциях общая роль. Как анаэробы, так и аэробы могут быть и грамположительными, и грамотрицательными. Анаэробные бактерии особенно часто встречаются в голове и шее, верхних духательных путях, нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, половых органах и иногда - в коже и мягких тканях. Их роль в инфекциях не всегда признается, частично по причине сложностей с подтверждением диагноза, так как необходимо собрать и перевезти образцы в "безвоздушном" контейнере, чтобы не допустить загрязнения аэробными бактериями. Несколько антибиотиков очень "широкого спектра", введенных в практику в последние годы, весьма малоактивны в отношении анаэробных патогенных микроорганизмов; это важно учитывать, когда такие средства предлагаются в качестве монотерапии при смешанных инфекциях.

Некоторые бактерии, особенно те, которые живут в кишечнике человека, играют существенную роль в его жизни. Например, некоторые из них синтезируют витамины. Неразборчивое использование антибиотиков широкого спектра действия может уничтожить эти полезные бактерии.

Источники: Styrt, B. and Grobach, S.L., «Recent developments in the understanding of the

pathogenesis adn treatment of anaerobic infections», parts one and two, *New England Jornal of Medicine*, Vol 321, No 4, 27 Jul 1989, pp240-6 and Vol 321, No 5, 3 Aug 1989, pp298-302.

Возросла устойчивость к антибиотикам, которые стандартно используются для лечения дизентерии. В целом, большинство штаммов шигеллы, обнаруженных в различных странах, в настоящее время резистентны к тетрациклину и сульфаниламидам. Сообщается о возрастающей устойчивости как к ампициллину, так и к котримоксазолу в Азии, Африке и Северной Америке; также поступают сообщения о некоторой устойчивости к налидиксовой кислоте. Ожидается, что в тех группах населения, где распространено использование налидиксовой кислоты, будет наблюдаться быстрый рост широкомасштабной устойчивости [21].

Резистентность к стандартно используемым антибиотикам является особенно тревожным фактором для детского здоровья. Более 90% инвазивных заболеваний у детей младшего возраста составляют инфекции, вызываемые *H.influenzae* типа *b* (*Hib*). В их число входят менингит и пневмония [22]. В большинстве развивающихся стран менингит ассоциируется с высоким уровнем смертности - в некоторых местах вплоть 70% [23].

Staphylococcus aureus представляет особенную угрозу для больниц, где он может инфицировать и убивать хирургических больных, которым была сделана пересадка кожи или органов; он также может вызывать пневмонию, менингит, септицемию и менее серьезные инфекции - такие как фурункулез и абсцессы. Этот микроорганизм был описан как "один из наиболее способных приспосабливаться патогенных микроорганизмов человека" [24], поскольку он может приобретать устойчивость практически ко всем имеющимся антибиотикам. В одном исследовании 106 штаммов метициллин-устойчивого *S.aureus* (*MRSA*) из 21 страны обнаружилось, что более 90% из них были резистентны также к гентамицину, тобрамицину, нетилмицину, амикацину, стрептомицину и эритромицину. Устойчивость к хинолону, ципрофлоксацину была найдена у 17%. Эти результаты были названы "озадачивающими", так как антибиотик имел новую структуру и лишь недавно был введен в клиническую практику [25].

Один эксперт отмечает, что устойчивость бактерий к антибиотикам является "большим препятствием для лечения инфекционных заболеваний, которое оборачивается не только неудачами в терапии, но и ростом расходов" [26]. Было подсчитано, что в США устойчивость к антибиотикам приводит к дополнительным ежегодным затратам на сумму в более 100 миллионов долларов [27]. Но есть и иные затраты - в человеческом выражении. Инфекции, вызываемые резистентными бактериями, чаще ведут к затяжным заболеваниям, частой и более длительной госпитализации и более высокой смертности [28].

Фармацевтическая промышленность вряд ли может утверждать, что не осознает проблему резистентности. Только в 1988 г. журнал *Scrip*, который пишет о новостях в фармацевтической промышленности, опубликовал 8 статей об устойчивости к антибиотикам [29]. В медицинских журналах большинство статей об антибиотиках по крайней мере затрагивают вопрос устойчивости. Некоторые данные обобщены в таблице 10.1.

Таблица 10.1. **Примеры сообщений о резистентности к антибиотикам**

Антибиотик	Бактерии	% резистентности	Год исследования	Место исследования
амикацин	*Ps.aeruginosa*	12	1990	Италия [20]
аминогликозиды	*Ps.aeruginosa*	0,5	н/д	Швеция [2]
аминогликозиды	*Ps.aeruginosa*	60	н/д	Франция [2]
амоксициллин	*E.coli*	60	1985-7	Гонконг [22]
амоксициллин	*H.influenzae*	24	1987-9	Атланта, США [13]
ампициллин	*H.influenzae*	12-18	н/д	Великобритания [9]
ампициллин	*H.influenzae*	20-40	н/д	США [10]
ампициллин	*H.influenzae*	24	1987-9	Атланта, США [13]
ампициллин	*H.influenzae*	31	1990	Испания [15]
ампициллин	*H.influenzae*	12-27	1990	Бельгия [15]
ампициллин	*H.influenzae*	11-13	1990	Франция [15]
ампициллин	*H.influenzae*	6	1990	Швейцария [15]
ампициллин	*Shigella*	96	1987	Судан [6]
ампициллин	*Shigella*	43	1988	Турция [7]
ампициллин	*Shigella*	33-100	1988	Нигерия [21]
ампициллин	*E.coli*	60	1985-7	Гонконг [22]
хлорамфеникол	*Shigella*	72	1987	Судан [6]
хлорамфеникол	*Shigella*	37	1988	Турция [7]
хлорамфеникол	*Shigella*	25-100	1988	Нигерия [21]
хлорамфеникол	*S.pneumoniae*	39	1986-9	Пакистан [8]
хлорамфеникол	*typhoid*	83	1989	Индия [1]
ципрофлоксацин	*S.aureus*	91	1990	Атланта, США [12]
коамоксиклав	*E.coli*	20	1985-7	Гонконг [22]
котримоксазол	*H.influenzae*	12	1987-9	Бостон, США [17]
котримоксазол	*Shigella*	53	1988	Турция [7]
котримоксазол	*Shigella*	50-100	1988	Нигерия [21]
котримоксазол	*S.pneumoniae*	31	1986-9	Пакистан [8]
котримоксазол	*E.coli*	32-35	1983-4	Финляндия [23]

эритромицин	*enterococci*	90	1990	Бостон, США [24]
гентамицин	*enterococci*	13-55	1990	США [16]
гентамицин	*Ps.aeruginosa*	31	1990	Италия [20]
налидиксовая к-та	*Shigella*	23	1988	Турция [7]
налидиксовая к-та	*Shigella*	85	1987	Бангладеш [19]
нетилмицин	*Ps.aeruginosa*	13	1990	Италия [20]
пефлоксацин	*S.aureus*	6	1985	Франция [11]
пенициллин	*N.gonorrhoeae*	14	1988	Голландия [5]
пенициллин	*N.gonorrhoeae*	20	1986	Амстердам [5]
пенициллин	*N.gonorrhoeae*	20-30	н/д	Нью-Йорк, США [4]
пенициллин	*N.gonorrhoeae*	17	1989	США [14]
пенициллин	*S.pneumoniae*	40	1988	Испания [18]
пенициллины и цефалоспорины	*N.gonorrhoeae*	30-40	н/д	Азия [3]
пенициллины и цефалоспорины	*N.gonorrhoeae*	25-50	н/д	Африка [3]
стрептомицин	*Shigella*	80	1988	Турция [7]
стрептомицин	*Shigella*	84	1987	Судан [6]
стрептомицин	*Shigella*	50-100	1988	Нигерия [21]
сульфаниламиды	*Shigella*	90	1987	Судан [6]
тетрациклин	*N.gonorrhoeae*	17	1989	США [14]
тетрациклин	*Shigella*	92	1987	Судан [6]
тетрациклин	*Shigella*	40	1988	Турция [7]
тобрамицин	*Ps.aeruginosa*	11	1990	Италия [20]
триметоприм	*Shigella*	77	1987	Судан [6]
триметоприм	*E.coli*	34-40	1983-4	Финляндия [23]

Источники:

1. Anon., "Who is responsible for these unnecessary typhoid deaths?", *ACASH News*, Dec 1990, p1.
2. Anon., "WHO/ATH on the misuse of antibiotics", *Scrip*, 1272/3, 8/13 Jan 1988, p26; O'Neill, P. and Mclntosh, S., "Bacteria resistant to antibiotics spred concern", *New Scientist*, 27 Aug 1987, p16.

3. O'Brien, T.F., et al, "Resistance of bacteria ю antibacterial agents: report of Task Force 2", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 9 (Suppl. 3), May-Jun 1987, ppS244-60.
4. Neu, I-I.C. "Antimicrobial agents: the old and the new", *American Journal of Infection Control*, Vol 17, No 5, Oct 1989, pp276-85.
5. van Klingercn, B., Dessens-Kroon, M., Verheuvel, M., "Increased tetracycline resistance in gonococci in The Netherlands", *Lancet*, 25 Nov 1989, p1278.
6. Shears, P., "The Khanoum floods and diarrhoeal diseases", *Lancet*, 27 Aug 1988, p517.
7. Ceyhan, M., Oilmen, U., Korten, V., et al, "Shigella diarrhoea and treatment", *Lancet*, 1 July 1988, pp45-6.
8. Mastro, T.D., Ghafoor, A., et al, "Antimicrobial resistance of pneumococci in children with acute lower respiratory tract infection in Pakistan", *Lancet*, 19 Jan 1991, Vol 337, No 8734, pp156-9.
9. Chapman, S.T. and Walsh, T.H., "Which Antibiotic for Surgical Nosocomial Infection?" *British Journal of Clinical Practice*, Vol 45, No 2, Summer 1991, pp141-4.
10. Vallejo, J,G., Kaplan, S.L. and Mason, E.G., Treatment of meningitis and other infections due to ampicillin-resistant *Haemophilns influenzae* type b in children", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 13. Mar-Apr 1991, pp197-200.
11. Aboukasm, A.G., Buu-Hoi, A.Y., et al, "Epidemiological sludy of *Siaphylococcus aureus* resistance to new quinolones in a university hospital", *Journal of Hospital Infection*, Vol 17, 1991, pp25-33.
12. Blumberg, H.M., Carroll, DJ. and Wachsmuth, I.K., "Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*", *Journal of Infectious Diseases*, Vol 163, Jun 1991, pp 12 79-85.
13. Jacobs Jr., N.F. and Jerris, R.C., "*Haemophilus influenzae* resistance in a community hospital", *Southern Medical Journal*, Vol 84, No 6, Jun 1991, pp730-2.
14. Handsfield, H.H., McCormack, W.M., et al, "A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea", *New England Journal of Medicine*, Vol 325, No 19, 7 Nov 1991, pp1337-41.
15. Cullmann, W. and Then, R.L., "Cefetamet: its in vitro activity and interaction with beta-laciamases and penicillin-binding proteins", *Drug Investigation*, Vot 3, No 5, 1991, pp299-307.
16. Boulangcr, J.M., Ford-Jones, E.L. and Matlow, A.G., "Enterococcal bacteremia in a pediatric institution: a four-year review", *Reviews of Infections Diseases*, Vol 13, Sep-Oct 1991, pp847-56.
17. Pelton, S.I., Teele, D.W., et al, "Trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant nontypable *Haemophilus influenzae*", *Pedialric Infectious Disease Journal*, Vol 10, No 11, Nov 1991, pp873-4.
18. Munoz, R., Coffey, T.J., et al, "Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*", *Journal of Infectious Disease*, Vol 164, Aug 1991, pp302-6.
19. Munshi, M.H., Haider, K., et al, "Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* type 1", *Lancet*, 21 Aug 1987, pp419-21.
20. Toscano, M.A., Minneci, M., et al, "New epidemiological data on resistance to nelilmicm and other aminoglycosides", *Journal of Chemotherapy*, Vol 3, No 6, 1991, pp352-6.
21. Eko, P.O. and Utsalo, S.J., "Antimicrobial resistance trends of shigellae isolates from Calabar, Nigeria", *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol 94, 1991, pp407-10.
22. French, G. and Ling, T., "Amoxycillin/clavulanic acid resistant *Escherichia coli*", *Lancet*, 26 Mar 1988, p704.
23. Huovinen, P., Pulkkinen, L., et al, "Emergence of tri met hop rim resistance in relation то drug consumption in a Finnish hospital from 1971 through 1984", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 29, No 1, Jan 1986, pp73-6.

24. Moellering, R.C., "Introduction: Revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics", *American Journal of Medicine*, Vol 91 (Suppl. 3A), 32 Sep 1991, p3A-2S.

Надлежащее и ненадлежащее использование в промышленных странах

Использование антибиотиков широко распространено в промышленно развитых странах. В Швеции между 1987 и 1988 гг. назначение антибиотиков возросло на 12% [30]. В Великобритании один из каждых шести рецептов выписывается на антибиотики [31]. В Австралии антибиотики составляют 17-20% от всех назначаемых лекарств [32], и в 1986 г. амоксициллин был самым назначаемым из всех лекарств [33]. В 1988 г. в США чаще всего назначался Амоксил (амоксициллин) фирмы Beecham [34]. В 1986 г. в США около 35% из 57,8 миллиона рецептов для детей в возрасте до трех лет были выписаны на средства против инфекций [35].

Многие данные указывают на то, что противомикробные средства часто используются ненадлежащим образом [36]. Комитет по вопросам здравоохранения и общественной политики Американского Колледжа врачей утверждает, что вплоть до 64% назначений антибиотиков в больницах являются ненужными или включают неподходящие дозировки [37]. В целом, результат нескольких исследований, проведенных в США, позволяет предположить, что 40-60% всех антибиотиков назначаются ненадлежащим образом [38]. Часто антибиотики неправильно назначают при легких инфекциях [39] или для лечения обычной простуды [40], вызванной вирусом. Обследование врачей в США показало, что 60% из них назначали антибиотики для лечения простудных заболеваний [41]. В Великобритании около трети всех стационарных пациентов получают по крайней мере один антибиотик и примерно в половине этих случаев антибиотик назначается ненадлежащим образом [42]. Канадское исследование обнаружило, что не менее трети, а возможно даже половина антибиотиков назначались в больницах ненадлежащим образом [43]. В Италии огромные объемы продаж антибиотиков в 1989 г. (1,2 млрд. долларов США) побудили Министерство здравоохранения Италии выступить с комментарием, что такое огромное потребление "к сожалению, подтверждает неразборчивое и часто неоправданное применение антибиотиков для лечения зачастую легких инфекций" [44]. В Австралии ежегодно можно было бы сэкономить более 3 миллионов австралийских долларов, если бы врачи назначали лекарства согласно рекомендациям врачебного консенсуса для лечения тонзиллита и инфекций мочевого тракта. Микробиолог др. Кен Харви [Ken Harvey] говорит, что "нынешняя ситуация, видимо, является результатом того, что непрерывное образование по вопросам терапии было оставлено на усмотрение фармацевтической промышленности" [45].

Ненадлежащее использование ограниченных антибиотиков было выявлено в 22 из 73 случаев, прослеженных в недавнем исследовании в Новой Зеландии, что обернулось дополнительными расходами на сумму 3282 новозеландских доллара (2202 доллара США). Самым распространенным недостатком было назначение антибиотиков в профилактических целях на слишком длительный срок. Другие исследования показали, что 31-66% антибиотиков используются ненадлежащим образом. По мнению профессора Джона Смита [John Smith] из университета Отаго, необходимо издать руководство по назначению антибиотиков, чтобы помочь врачам справиться с "нарастающей лавиной" новых и более дорогих антибиотиков [46].

В США "необходимость ограничить количество антибиотиков, которые врач будет использовать на стандартной основе" наглядно подтверждается списком из 92 антибактериальных препаратов в Настольном справочнике врача издания 1990 г. [47]. Примерный Перечень ВОЗ основных лекарственных средств содержит 16 антибиотиков [48].

Неправильное использование антибиотиков также увеличивает опасность побочных эффектов. Они могут быть специфичными (например, хлорамфеникол может поражать костный мозг; неомицин - почки), или вызываться повышенной чувствительностью или аллергическими реакциями. Более того, нарушение антибиотиками баланса микроорганизмов в теле человека может привести к суперинфекциям или чрезмерному росту дрожжевых клеток, грибков и бактерий. Обычно эти состояния нетяжелые, но могут перейти в серьезные или даже смертельные. Их сложно лечить, и чаще они случаются при использовании антибиотиков широкого спектра действия (эффективные против широкого разнообразия бактерий), у детей в возрасте до трех лет и у пожилых людей [49]. Большинство классов антибиотиков могут оказывать определенное неблагоприятное воздействие на оплодотворяющую способность мужской спермы [50].

В США исследование 1898 г. выявило, что 2% из 6546 поступлений детей в общие или специальные детские отделения (включая новорожденных и детей с раковыми заболеваниями) было вызвано неблагоприятными реакциями на лекарства. Среди 8 лекарств, которые чаще всего являлись причиной таких реакций, было 3 антибиотика: ампициллин, амоксициллин и котримоксазол. Исследование в 1985 г. выявило, что главными неблагоприятными реакциями на антибиотики в 4244 курсах педиатрической амбулаторной фармакотерапии были желудочно-кишечные нарушения и сыпи. В исследовании также отмечалось, что 64% педиатрических амбулаторных рецептов были на антибиотики [51].

Ненадлежащее использование в развивающихся странах

Угроза инфекций в странах третьего мира на фоне бедности, неудовлетварительного питания, плохих санитарных и жилищных условий означает, что антибиотики должны играть потенциально важную роль в улучшении медицинской помощи. В недостаточно развитых странах большая доля бюджета на медикаменты тратится на антибиотики и противопаразитарные средства. Часто на антибиотики тратится больше денег, чем на какой-либо иной класс лекарств [52].

Тем не менее, как и в промышленных странах, антибиотики эффективны только тогда, если правильно их использовать. В реальной жизни это отнюдь не так. "В развивающихся странах антибиотики в основном используются ненадлежащим образом; лекарства, отпускаемые без рецепта, используются в течение слишком короткого срока, в слишком низкой дозе или без соответствующего показания" [53].

На фармацевтическом рынке стран третьего мира имеется много противодиарейных препаратов, содержащих антибиотики (неомицин, стрептомицин, хлорамфеникол, сульфаниламиды). По мнению ВОЗ, "антибиотики не действуют на большинство организмов, вызывающих диарею. Они редко помогают, и в конечном итоге могут ухудшить состояние некоторых людей. Их неразборчивое использование может увеличить устойчивость некоторых микроорганизмов-возбудителей к антибиотикам. Кроме того, антибиотики стоят дорого, так что деньги расходуются напрасно. Поэтому антибиотики не должны использоваться в качестве стандартного средства" [54].

ТАБЛИЦА 10.2. **Удельный вес (в %) антибиотиков в общем объеме фармацевтического рынка отдельных стран**

Страна/регион	Год	Продажи антибиотиков в % от всего рынка	Общий объем продаж антибиотиков млн. долл. США
Иран	1990	31	-
Средний Восток	1989	29	71
Индонезия	1989	25	100
Филлипины	1989	23	98,9
Мексика	1990	15	300
Аргентина	1990	12	177,5

Источники: Iran: *Scrip*, 1550, 19 Sep 1990, p21; Middle East (refers to seven countries: Saudi Arabia, Jordan, the United Arab Emirates, Bahrain, Kuwait, Qatar and Oman): *Scrip*, 1499, 23 Mar 1990, p29; Indonesia: *Scrip*, 1483, 26 Jan 1990, p17; Philippines: *Scrip*, 1485, 2 Feb 1990, p20; Mexico: *Scrip*, 1598, 13 Mar 1991, p22; Argentina: *Scrip*, 1638, 31 Jul 1991, p23.

Др. Эфраин Марголис [Efrain Margolis], профессор профилактической и социальной медицины, говорит, что в Уругвае одна из причин ненужного использования антибиотиков - это влияние коммерческой рекламы. Показания, перечисленные фирмами-изготовителями, очень часто выходят за основной спектр использования конкретного антибиотика [55]. Др. Марголис отмечает ошибочное использование антибиотиков при вирусных инфекциях и указывает на "бурное" использование антибиотиков во время эпидемий гриппа. В Уругвае также имеется много комбинированных антибиотиков, несмотря на международные рекомендации, где предпочтение отдается монокомпонентным препаратам.

В странах третьего мира среди врачей распространено чрезмерное и ненадлежащее назначение антибиотиков. Например, в Нигерии исследование выявило, что ненадлежащими были 33% назначений в государственной и частной больнице [56]. Советники регионального бюро ВОЗ для стран Среднего Востока отмечают, что на Среднем Востоке чрезмерное назначение часто объясняется неточным диагнозом и отсутствием у работника здравоохранения уверенности в себе, наряду с желанием угодить пациенту [57].

Др. Абдулла Ассад [Abdulla Assad], директор фармацевтической службы в Кувейте, говорит, что стране срочно необходима ясная политика по рациональному использованию антибиотиков. Он призвал глубже изучить схемы развития резистентности к антибиотикам в Кувейте и ужесточить меры контроля за назначением и отпуском антибиотиков. Др. Ассад говорит, что сейчас врачи назначают антибиотики, не зная, устойчивы ли к ним патогенные организмы; они также назначают антибиотики в больших количествах, чем это необходимо [58].

Если допустить, что диагноз выявляет лежащую в основе заболевания бактериальную инфекцию, следует использовать "наиболее эффективное, наименее токсичное средство с самым узким спектром действия", чтобы "уменьшить проблемы, связанные с терапией широкого спектра, а именно - выбор устойчивых микроорганизмов и суперинфекцию" [59]. Однако, многие люди не обращаются к врачу и диагноз им не ставится. Они просто ссвободно покупают антибиотики, отпускаемые без рецепта. Это широкомасштабное самолечение, часто при помощи наименее эффективного средства в неправильной дозе, считается важным фактором в развитии бактериальной устойчивости в развивающихся странах [60]. Исследование в Нигерии выявило, что все 500 из обследованных членов общества и 73% из 500 студентов университета признали, что по крайней мере один раз принимали антибиотики против разнообразных симптомов без консультации с врачом [61]. В Форталезе, Бразилия, обследование аптек, обслуживающих население с низким уровнем доходов выявило, что при острых инфекциях дыхательных путей стоящие за прилавком работники стандартно рекомендовали антибиотики [62].

Антибиотики для животных

Около половины всех антибиотиков, выпускаемых в США, используются для животных с целью профилактики или лечения болезни, или при кормлении скота для стимулирования роста [63]. Фермеры уже давно знают, что антибиотики могут увеличивать вес здоровых животных без потребления большего количества корма [64]. Самые типичные стимуляторы роста - тетрациклины, которые находятся в группе наиболее сильных лекарств, провоцирующих возникновение и отбор устойчивых организмов. В 1985 г. в США свыше 90% лекарств, применяемых для животных, использовались без участия ветеринара. Распространена практика, когда работники фермы покупают антибиотики непосредственно в магазинах, где продается корм для скота, или у других поставщиков; ветеринаров вызывают лишь тогда, если после лечения животных антибиотиками возникают проблемы [65].

Клинические испытания

Чувствительность бактерий к конкретному антибиотику в лаборатории не обязательно означает, что этот антибиотик будет эффективным в клинической практике. Например, в лабораторных тестах (*in vitro*}, *Helicobacter pylori* проявляет чувствительность к большинству антибиотиков (пенициллину, ампициллину, цефалоспоринам, макролидам, хинолонам, аминогликозидам, тетрациклином и нитроимидазолам), кроме ванкомицина, триметоприма и сульфаниламидных препаратов. Однако, опыт клинического использования различных противомикробных средств принес особенно большие разочарования, особенно когда эти лекарства назначались в виде монотерапии [1]. Аналогичным образом, не все противомикробные средства, которые *in vitro* активны в отношении *Shigella*, эффективны на практике. Следовательно, "эффективность лекарства может быть оценена только в хорошо поставленных клинических испытаниях" [2].

В прошлом эффективность, определяемая в контролируемых клинических испытаниях, была единственным фактором, влиявшим на назначение антибиотиков. Однако, данные об эффективности редко подчеркиваются в сегодняшних отчетах о клинических испытаниях новых антибиотиков, по той простой причине, что анализ результатов почти всегда показывает терапевтическую эквивалентность, а не превосходство новых соединений по сравнению с уже существующими стандартными режимами [3].

Количество исследованных пациентов обычно слишком мало, чтобы показать какое-либо отличие в эффективности [4].

Один эксперт заявил, что быстро расширяющаяся группа антибиотиков бета-лактамов привела к "постоянно растущей лавине бумаг с описанием исследований, которые слишком часто бывают плохо спланированы и сомнительным образом проведены" [5].

Источники:

1. Glupczynski, Y., and Burette, A., "Drug therapy for Helicobacter pylori infection: problems and pitfalls", *American Journal of Gaslroenterology*, Vol 85, No 12, 1990, pp1545-51
2. Salam, M.A. and Bennish, M.L, "Antimicrobial therapy for shigellosis", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 13, Suppl. 4, Mar-Apr 1991, pS332
3. Steeie, R.W. and Kearns, G.L, "Antimicrobial therapy for pediatric patients", *Pediatric Clinics of North America*, Vol 36, No 5, Oct 1989, pp1321-49
4. Bergeron, M.G., "The future of new oral antibiotics including the quinolones", *Canadian Medical Association Journal*, Vol 138, 1 Jan 1988, pp35-42; Smith, G.H., "Oral cephalosporins in perspective", DICP, *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol 24, Jan 1990, pp45-51
5. Midtvedt, T., "Penicillins, cephalosporins and tetracyclines", in Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 9*, Amsterdam, Elsevier, 1985, p230

Антибиотики широко, но безуспешно использовались у животных для предотвращения инфекционной диареи, вызываемой сальмонеллами. Перенос резистентной к антибиотикам сальмонеллы от животных к людям отмечался в 38 вспышках, которые американские центры по контролю заболеваемости расследовали между 1971 и 1983 гг. [66]. Совет охраны природных ресурсов объявил в 1985 г., что в США ежегодно 300 смертей и 270000 отравлений сальмонеллами прослеживаются до исходной причины - использование тетрациклина и пенициллина в качестве стимуляторов роста у животных. В 1964 г. в Великобритании было зарегистрировано всего 4500 случаев пищевого отравления сальмонеллами; к 1983 г. эта цифра достигла 17000 [67].

В Нигерии ветеринарные медикаменты продаются и используются без особого контроля, что, возможно, породило популяцию устойчивых бактерий у животных. Присутствие остаточных антибиотиков в мясе, молоке и их продуктов представляет потенциальную опасность для людей. Употребление этих остаточных веществ в пищу вызывало кожные аллергические реакции, тошноту, рвоту, анафилактический шок и даже смерть. Термическая обработка и замораживание оказывает на эти остатки минимальных эффект. Устойчивость к антибиотикам была обнаружена у таких бактерий, вызывающих пищевые отравления, как *Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus* и *Clostridium perfringens*. Была проведена определенная эпидемиологическая связь между *S.typhimurium* у телят и пищевым отравлением у людей. По мнению представителей факультета ветеринарной медицины университета Нигерии, разумное использование антибиотиков, просвещение населения об угрозах для здоровья при необоснованном использовании лекарств в скотоводстве, и забой скота в гигиенических условиях - все это поможет снизить резистентность бактерий к лекарствам у человека и животных [68].

Четверо британских исследователей назвали "тревожными" данные, свидетельствующие о возрастании устойчивости бактерий сальмонеллы у домашней птицы к хинолонам нового поколения, используемым для лечения сальмонеллеза у людей. Ученые сказали, что "следует обдумать, давать ли животным хинолоны, такие как энрофлоксацин" [69].

Огромный рынок

Мировой рынок антибиотиков в 1991 г. составлял 15,5 миллиарда долларов США [70], и, согласно оценкам, предположительно достиг 22 миллиардов к 1993 г. [71], а к 2000 г., возможно, 40 миллиардов долларов США [72]. В США в 1989 г. более 1,1 миллиарда долларов было потрачено только на 5 новых, дорогих антибиотиков для перорального использования: ципрофлоксацин (Ципро производства фирмы Miles/Bayer), норфлоксацин (Нороксин фирмы Merck Sharp and Dohme), амоксициллин/клавуланат (Аугментин фирмы SmithKline Beecham), цефуроксим аксетил (Цефтин фирмы Glaxo) и цефаклор (Цеклор фирмы Eli Lilly). Общий рынок антибиотиков в США оценивается примерно в 6 миллиардов долларов в год [73].

Усилия фармацевтических фирм, направленные на завоевание большой доли этого огромного мирового рынка антибиотиков являются важным фактором в неправильном использовании этих лекарств.

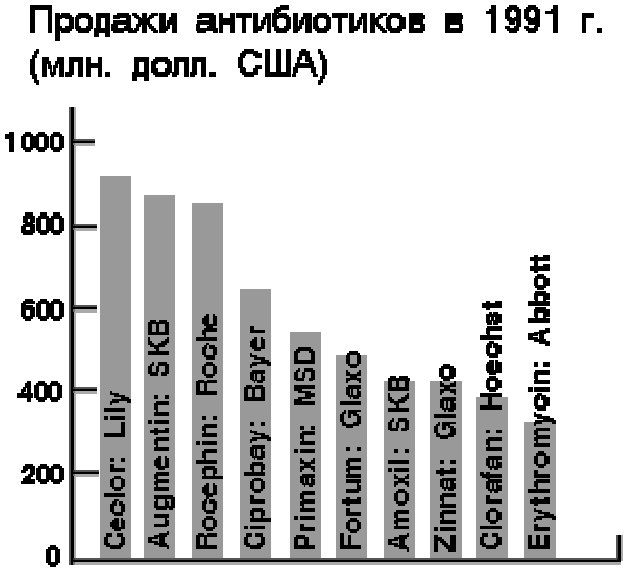
"Поскольку фармацевтическая промышленность ориентирована на прибыль, она пытается увеличить продажу антибиотиков. Это достигается либо увеличением объема (что ведет к ненужному назначению), либо увеличением в производстве удельного веса дорогих антибиотиков, которые обычно не являются лекарствами выбора. Поэтому сомнительно, чтобы в данном контексте можно было
бы достичь оптимального назначения
[74]."

Рис. 10.1

Рис. 10.2

Связь между рекламой и неправильным использованием очевидна. Например, в Северной Ирландии в 1987-88 гг. был отмечен резкий рост назначений пивампициллина после нескольких лет снижения использования; этот рост совпадал с местной кампанией по продвижению на рынок, организованной производителем [75]. Крупнейшая в США Организация по поддержанию здоровья (ОПЗ), которой руководят потребители, недавно поместила антибиотик группы хинолона ципрофлоксацин в свой фармакологический справочник, с указанием особых критериев для использования. Аналитическая группа ОПЗ, отвечающая за содержание справочника, была озабочена возможным ненадлежащим назначением лекарства "вследствие интенсивного маркетинга этого средства, который мог создать у врачей представление, что оно является самым подходящим лекарством для большинства инфекций" [76]. Один комментатор описывает это как типичный подход промышленности к рекламной деятельности: "В то время как напечатанный жирным шрифтом рекламный текст убеждает использовать их продукт "вслепую", в мелком шрифте воплощен дух консервативной практики. Эта классическая двойная идея, т.е. "используй наш продукт без раздумий" и "используй наш продукт только с большой осторожностью", типична для циркулярных документов с информацией о назначении, рассылаемых многими фармацевтическими фирмами [77].

Рис. 10.3



Источник: Anon., «8% growth for anti-infective market», *Scrip*, No 1791, 2 Feb 1993, p25.

Между июлем и декабрем 1988 г. 9 из 17 нарушений Кодекса правил Австралийской ассоциации фирм-изготовителей фармацевтических препаратов касались антибиотиков. В рекламе Кефлекса (цефалексина) фирмы Eli Lilly "содержался намек на то, что Кефлекс был первым лекарством выбора при тонзиллите, несмотря на то, что внизу мелким шрифтом это отрицалось." Реклама фирмы Wellcome ее продукта Септрин (котримоксазол) была названа "вводящей в заблуждение" в том, что касалось утверждений об устойчивости; тогда как во втором рекламном тексте не было включено предупреждение об использовании пожилыми людьми. Брошюра под названием "Котримоксазол", изданная фирмой Roche, при рассмотрении оказалась "плохо составленной и вводящей в заблуждение"; аналогично реклама бактрима (котримоксазола) и вся рекламная кампания по его продвижению была названа "несбалансированной и

вводящей в заблуждение путем скрытых намеков и опущений". Реклама фирмы Glaxo продукта Цепорекс (цефалексин) содержала научно неподтвержденные утверждения об эффективности. Реклама фирмы Beecham продукта Аугментин (амоксициллин) была признана "вводящей в заблуждение"; а еще в одной рекламе Beecham препарата Флоксапен (флуклоксациллин) употреблялись "безосновательные преувеличения" [78].

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Антибиотики группы пенициллина - возможно, самые известные из всех - включают ряд ценных антибиотиков, которые при надлежащем использовании очень эффективны. Мировой объем продаж пенициллинов в 1988 г. составил 3 миллиарда долларов США [79]. В последние годы популярность набирает амоксициллин, сходный с ампициллином. Продажи ведущего фирменного препарата Амоксила (амоксициллина) выросли с 404 миллионов в 1988 г. до 436 миллионов долларов США в 1990 г.; а продажи Аугментина (комбинации амоксициллина и клавуланата) увеличились с 427 до 793 миллионов долларов США [80].

Как ампициллин, так и амоксициллин широко назначаются при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевого тракта (таких как цистит) и других инфекциях. Часто они используются ненадлежащим образом - по неправильным показаниям, в неправильной дозировке и в течение неправильного периода времени. Зачастую они используются для заболеваний, которые лучше лечатся бензилпенициллином или пенициллином V [81].

В рекламном материале о продукте фирмы Smith Kline Эскайциллине (ампициллине), распространявшемся в 1989 г. в Бангладеш, утверждалось, что этот антибиотик действует "чрезвычайно успешно" против широкого круга инфекций. Цитировались исследования, которые, как утверждалось, показали уровень успешного лечения свыше 90% при респираторных инфекциях; 100% при цистите; 88% при брюшном тифе; 95% при гонорее; 86% при бактериальной дизентерии; и 88,4% при бактериальном энтерите. Увы, но цитируемые исследования относились соответственно к 1963, 1964, 1964, 1963, 1963 и 1967 годам - прошло уже от 22 до 25 лет. Это несколько противоречит формулировке в Кодексе фармацевтического маркетинга Международной Федерации ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA), в которой говорится, что предоставляемая фирмами информация "должна основываться на современной оценке всех имеющихся научных доказательств" [82].

Ни один препарат группы пенициллина не должен приниматься при тривиальных инфекциях или пациентами, у которых ранее была аллергическая реакция. Около 5-15% населения может быть аллергична к пенициллинам или цефалоспоринам [83].

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Родственные пенициллинам цефалоспорины являются антибиотиками широкого спектра. Они произвольно классифицируются на "поколения" - согласно дате их появления, и по спектру их деятельности, особенно против грамотрицательных бактерий. Они похожи друг на друга по своим действиям и "имеются мало абсолютных показаний для их использования" [84].

Scrip оценил мировой рынок цефалоспоринов в 1988 г. в 6,8 миллиардов долларов США [85]. Согласно сообщению Фроста и Салливана [Frost & Sullivan], объем европейского рынка цефалоспоринов в 1991 г. был равен 1,2 миллиарда долларов США [86]. Один исследователь утверждает, что в последнее время потребление цефалоспоринов "так резко возросло, что можно сравнить его с первоначальной реакцией на появление пенициллина. Устойчивые в цефалоспорину микроорганизмы, безусловно, будут продолжать процветать [87]."

Американская медицинская ассоциация [AMA] в 1980 г. заявила, что "очень активное продвижение [цефалоспоринов] и широкое терапевтическое применение непропорционально их значению в противоинфекционной терапии" [88]. Шесть лет спустя AMA высказала мнение, что хотя цефалоспорины в целом эффективны и широко используются, препараты первого и второго поколений обычно "не считаются антибиотиками первого выбора для лечения большинства инфекций, поскольку имеются равноэффективные и менее дорогие альтернативные средства". Что касается цефалоспоринов третьего поколения, "требуются дополнительные клинические исследования, чтобы показать, что они так же надежны, как уже проверенные терапевтические средства" [89]. В одном тщательном анализе делался вывод, что "опубликованные сообщения о клинических испытаниях не показали преимущества пероральных цефалоспоринов над менее дорогими альтернативными средствами в лечении большинства инфекций, при которых они показаны. Рекомендуется резервировать пероральные цефалоспорины, особенно более новые и дорогие, для терапии второй и третьей очереди, в случаях, когда амоксициллин, пенициллин V или TMP/SMX (котримоксазол) неэффективны или вызывают гиперчувствительные реакции [90]."

Поколения цефалоспоринов

ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ
Инъекционные: цефалотин, цефазолин, цефаприн
Пероральные: цефалексин, цефадроксил, цефрадин

ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ
Инъекционные: цефамандол, цефоницид, цефокситин, цефотетан, цефуроксим, цефметазол
Пероральные: цефаклор, цефуроксим, аксетил

ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ
Инъекционные: моксалактам, цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефоперазон, цефтазидим
Пероральные: цефиксим

Большинство независимых рекомендаций сводятся к тому, что цефалоспорины следует использовать "только для строго определенных показаний. Чрезмерное использование способствует появлению резистентных микроорганизмов, и качественные, дорогие лекарства расходуются напрасно [91]." Поэтому "следует хранить ограниченные запасы этих средств, цефалоспоринов третьего поколения, а их использование должно жестко контролироваться, согласно политики в области антибиотиков" [92].

Они широко используются в хирургической практике, особенно для профилактики хирургических инфекций [93]. И это несмотря на мнение о том, что "цефалоспорины играют незначительную роль в качестве первоочередной терапии при хирургических госпитальных инфекциях" [94].

Они "не обязательно являются лекарствами выбора при какой-либо педиатрической инфекции", хотя они обеспечивают полезные альтернативы лечения во многих ситуациях.

Общее правило педиатрической практики заключается в том, что "должны использоваться средства более узкого спектра и менее дорогие" [95].

AMA вторит этим словам, говоря об общем использовании цефотаксима (фирменное название - Клафоран), или других цефалоспоринов третьего поколения [96]. Она также подчеркивает, что "необходимы дополнительные клинические исследования, прежде чем можно будет дать конкретные рекомендации по использованию". Фирма Hoechst менее сдержанна в своих рекомендациях врачам в Таиланде использовать Клафоран, "когда вы должны быть правы с самого начала" [97]. Клафоран был ведущим лекарством Hoechst в 1984 г. с объемом продаж в 223 миллиона долларов США, что составляло около 10% общего оборота фирмы от продажи фармацевтических препаратов [98], и остался самым продаваемым лекарством фирмы с уровнем продаж в 400 миллионов долларов США в 1990 г. [99] и 8,5% общего фармацевтического оборота.

Реклама Glaxo в 1990 г. ее продукта Фортум (цефлазидим) в Пакистане была драматичной по своему обращению: "Нет времени для попытки, нет места для ошибки. Не делайте ошибок при серьезных инфекциях... Фортум действует хорошо - с самого начала." На заднем фоне рекламы был повторяющийся список 16 бактерий, в отношении которых лекарство было активно; однако повторяющиеся названия бактерий создавали впечатление, что этот антибиотик имел практически беспредельный спектр действия [100].

Реклама Glaxo Цепорекса (цефалексина) в QIMP, Пакистан, 1988-89 гг.

Другая реклама Glaxo в этом же издании подкрепляет идею о широком охвате и применении ее продукта Цепорекса (антибиотика цефалексина). В этой рекламе показаны соединенные руки младенца и старого человека, а заголовок гласит: "С ранних дней до осенних лет, антибиотик на все времена года - Цепорекс [101]." При таком продвижении неудивительно, что в медицинской литературе появляются заявления о том, что "цефалексин, безусловно, используется чрезмерно" [102].

Идея, которую пытаются донести эти фирмы, заключается в следующем: не ждите результатов лабораторных анализов на чувствительность. Продвижение такого рода поощряет то, что было определено как "закручивающийся в спираль эмпиризм" в медицине. Однако, как указывает врач в медицинском колледже Robert Wood Johnson в Нью-Джерси, США, "если врач не начинает срочную терапию антибиотиками у фебрильного, но устойчивого иммунокомпетентного пациента без опознаваемой инфекции, это почти никогда не является серьезной ошибкой, даже в присутствии скрытой бактериальной инфекции" [103].

ХИНОЛОНЫ

Хинлолоны (или фторохинолоны) занимают место среди новейших синтезированных антибиотиков, хотя первый синтезированный хинолон - налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм) - существует уже много лет. Налидиксовая кислота используется при лечении некоторых инфекций мочевыводящих путей и шигелловой дизентерии, несмотря на ее часто встречающиеся побочные эффекты и легкость, с которой развивается устойчивость к ней [104].

В 1990 г. хинолоны составляли примерно 15% всемирного рынка антибиотиков [105]. Согласно *Frost & Sullivan* [106], в 1991 г. их продажи в Европе оставляли 600 миллионов долларов США. По данным клиницистов США, ежедневно американцы тратят 700000 долларов на ципрофлоксацин. В 1989 г. ципрофлоксацин был четвертым среди самых назначаемых антибиотиков в США, с более 5 миллионами рецептов на общую сумму в 248 миллионов долларов. "Ошеломляющая популярность" ципрофлоксацина частично объясняется мощным маркетингом. В первые шесть месяцев 1988 г. ципрофлоксацин был вторым наиболее рекламируемым продуктом в медицинских журналах в США [107].

Продвижение ципрофлоксацина также нашло значительное отражение в журналах и руководствах по назначению в развивающихся странах. Не все рекламные материалы отвечали наилучшим интересам здоровья населения. Когда фирма Bayer на Филиппинах начала продвигать свой продукт Ципробей (ципрофлоксацин), она опубликовала рекламу, где утверждалось, что "Ципробей одинаково эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [108]." Однако, лабораторные тесты показали, что активность ципрофлоксацина в отношении грамположительных бактерий была слабее. Позднее Bayer признала, что реклама была неточной и обещала прекратить ее использование. Тем не менее, фирма отказалась разослать врачам письма с разъяснением этой ошибки.

Реклама Ципробея (ципрофлоксацина) в TIMS, Thailand, 1988 г.

С течением лет рекламная деятельность очень изменилась. Например, в тексте на двух страницах, рекламирующем Ципробей в Таиланде, говорилось: "Неизвестные патогены, смешанные инфекции, проблемные микроорганизмы... Ципробей проникает прямо в очаг инфекции." Заголовок содержал еще одну идею: "Выдающаяся бактерицидная активность широкого спектра", а перечень показаний был похож на "кто

есть кто" эпидемиологии: "Инфекции дыхательных путей, среднего уха, носовых пазух, глаз, почек и мочевых путей, половых органов (включая гонорею), брюшной полости (напр., бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит), кожных и мягких тканей, костей и суставов; кроме того, септицемия, инфекции у пациентов с пониженными защитными силами организма, селективная деконтаминация кишечника [109]." К 1991 г. рекламные тексты в африканских журналах были еще более упрощены под всеобъемлющим заголовком: "Антибиотическое лечение бактериальных инфекций", а перечень показаний остался прежним, за исключением добавленнной в скобках фразы "(вызываемых чувствительными микроорганизмами)" после слова "инфекции" [110]. Реклама успешно действует: в 1990 г. объем мировых продаж Ципробая (ципрофлоксацина) достиг 800 миллионов долларов США [111].

Эффективность норфлоксацина была доказана в инфекциях мочевых путей, включая гонококковые инфекции. Однако, концентрации этого лекарства вне мочеполового тракта обычно намного ниже значений, необходимых для успешного лечения системных инфекций [112]. Кроме этого, хинолоны неактивны в отношении *Chlamydia trachomatis*, которая часто сопровождает другие болезни, передающиеся половым путем; следовательно, хинолоны не могут применяться как монолекарственная терапия при уретрите [113]. Авторы одного недавнего обзора сказали, что "мы не считаем, что они являются окончательным средством выбора для какой бы то ни было специфичной инфекции" [114].

В 1988 г. реклама продукта фирмы Ranbaxy Норбактина-400 (норфлоксацина) в Индии включала обнадеживающее - но ложное - утверждение: "развитие резистентности - неизвестно" [115]. Профессор медицины и фармакологии подчеркивает, что «При правильном использовании фторохинолоны могут быть эффективными в течение многих лет. Если же они используются неправильно среди населения, в домах для престарелых и в больницах, то возможен быстрый отбор резистентных изолятов.... Резистентность к одному из новых фторохинолонов вызывает резистентность ко всем лекарствам этой группы, включая и те, которые еще находятся в первой фазе исследования» [116].

К 1989 г. в Канаде были обнаружены пенициллин-устойчивые штаммы Neisseria gonorrhoeae, которые были также резистентны к норфлоксацину. Источники этих инфекций были прослежены до сексуальных контактов на Филиппинах и Таиланде. В других сообщениях между 1988 и 1990 гг. также были выявлены изоляты *N.gonorrhoeae*, устойчивые к хинолону, на Филиппинах, в Великобритании и Испании [117].

В больнице университета Уппсала, Швеция, начиная с 1986 г. все взрослые пациенты, которым делалась пересадка костного мозга, перорально получают антибиотик группы хинолона, ципрофлоксацин, в качестве профилактики бактериальной инфекции. С 1987 г. увеличивается число штаммов *S.aureus*, устойчивых к ципрофлоксацину. К 1989 г. у почти половины таких пациентов обнаружили резистентные штаммы, несмотря на защитные изоляционные меры [118].

В последнее время исследования в нескольких странах подтвердили возрастающие показатели резистентности к хинолонам среди штаммов *S.aureus* [119]. В течение трехмесячного периода в 1989 г. исследователи в больнице Пенсильвании, США, выявили 83 отдельные бактериальные инфекции, резистентные к ципрофлоксацину. Они проследили 77 из них к пациентам из одного дома для престарелых, где ципрофлоксацин "широко назначался" [120]. В Питтсбурге, США, в медицинском центре, где в ципрофлоксацин был введен в практику в январе 1988 г., микробиологические отчеты показывали рост резистентности во второй половине 1989 г. Шестимесячное

исследование, начавшееся в ноябре 1989 г., пришло к выводу, что предыдущее использование антибиотика группы хинолонов "было единственным наиболее значительным риском" для развития резистентности к ципрофлоксацину [121].

Маловероятно, что какой-то из хинолонов когда-нибудь будет разрешен для использования у детей, так как исследования на животных показали поражения хряща после введения этих лекарств. Также сообщалось об обратимом поражении костей у подростков, получавших ципрофлоксацин во время лечения муковисцидоза [122]. Следует избегать хинолоны при беременности [123].

ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ И ЛИНКОМИЦИНОВ

Антибиотики-макролиды, такие как эритромицин, полезны в лечении тканевых инфекций, вызываемых бактериями, устойчивыми к природным пенициллинам, или при инфекциях у пациентов, у которых аллергия к пенициллинам. Однако бактерии быстро вырабатывают устойчивость к эритромицину. Интенсивное клиническое использование эритромицина привело к быстрому возникновению устойчивости в определенных клинических условиях (особенно у стафилококков, стрептококков группы А и энтерококков). Например, в одной больнице, где эритромицин использовался как единственный препарат для лечениянепициллин-устойчивого *S.aureus*, всего лишь после пяти месяцев использования обнаружилась резистентность на уровне 70%. Резистентность к эритромицину среди стрептококков группы А значительно возросла в Японии, Европе и в других местах [124].

Эритромицин часто вызывает диспептические побочные эффекты: тошноту, рвоту и понос. Они обусловлены дозой, а кроме того часто встречаются при использовании энтеросолюбильных таблеток лекарства [125]. "Не имеется достаточных данных по взрослым пациентам для утверждения, что какая-либо лекарственная форма эритромицина вызывает меньше диспептических побочных эффектов [126]." Когда Parke-Davis рекламировал свой продукт Эрик (энтеросолюбильный эритромицин) в Малайзии и Сингапуре, одна из выделенных строчек в тексте гласила: "пониженный потенциал диспептического расстройства" [127].

Согласно Британскому национальному фармакологическому справочнику (БНФС), клиндамицин и линкомицин "имеют лишь ограниченное применение из-за их серьезных побочных эффектов" [128]. Однако часто, несмотря на ясные предупреждения, они используются неподходящим образом.

AMA говорит, что линкомицин "не обладает терапевтическими преимуществами по сравнению с клиндамицином. Вследствие этого он морально устарел" [129]. Это "устаревшее" лекарство в 1988 г. предлагалось фирмой Upjohn на Филиппинах для "легких" и "тяжелых" инфекций [130]. Реклама фирменного продукта Upjohn Далацина С (клиндамицина) предлагала это лекарство при "грамположительных инфекциях, с которыми вы сталкиваетесь чаще всего: тонзиллит, фарингит, воспаление среднего уха, синусит, бронхит, пневмония, абсцессы, инфекционные заболевания кожи и мягких тканей" [131].

СТРЕПТОМИЦИН И ДРУГИЕ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Мировой объем продаж аминогликозидов в 1988 г. достиг 620 миллионов долларов США [132]. Лекарства этой категории включают гентамицин, амикацин, фрамицетин, канамицин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, сизомицин и тобрамицин. Они имеют широкий спектр действия, но по причине устойчивости и тяжелых побочных эффектов их польза ограничена. Они могут вызывать глухоту, поражать почки и вызывать мышечную

слабость и затруднение дыхания, особенно при использовании в высоких дозах или в течение длительного времени. Их следует давать с осторожностью людям старше среднего возраста и пациентам, у которых проблемы с почками. Они могут вызывать тяжелые аллергические реакции. Их не следует использовать при беременности [133]. В Китае потеря слуха, вызванная аминогликозидами, является одной из главных причин глухоты [134]. Многоцентровое исследование в США выявило, что в среднем дополнительные расходы на каждого пациента, у которого аминогликозиды вызвали поражения почек, составляли 2500 долларов [135].

AMA говорит, что "не имеется данных, которые убедительно показывали бы различия в нефротоксичности (поражении почек)", но добавляет, что существуют некоторые доказательства, что тобрамицин, вероятно, менее нефротоксичен, чем гентамицин [136]. Более современные данные подтверждают вероятное место гентамицина как наиболее потенциально токсичного аминогликозида, за которым следуют обрамицин, амикацин и нетилмицин [137]. Недавние исследования также наводят на мысль, что аминогликозиды могут быть весьма эффективными, если вводятся в организм в виде одноразовой ежедневной дозы, и что такой режим может быть менее токсичным [138].

Стрептомицин, согласно БНФС, "сейчас практически полностью резервируется для туберкулеза" [139]. В Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств это является его единственным показанием [140]. Неомицин слишком токсичен для инъекций [141], или для системного использования [142]. Его можно использовать для деконтаминации кишечника перед операцией. В основном он используется в виде примочек для кожи, глаз и ушей, однако может возникать гиперчувствительность к нему.

Стрептомицин и неомицин часто включаются в противодиарейные препараты. Однако, их "следует полностью избегать в желудочно-кишечных инфекциях. Они удлиняют, а не сокращают время, необходимое для лечения диареи, так как вызывают замаскированную бактериальную диарею, состояние бактерионосительства или псевдомембранозный колит [143]." Неомицин также вызывает понос [144].

В целом, вся эта группа лекарств считается полезной в лечении серьезных инфекций, устойчивых к пенициллину. Два наиболее полезных лекарства - это гентамицин и тобрамицин, тогда как амикацин резервируют для инфекций, резистентных к гентамицину и тобрамицину [145].

ХЛОРАМФЕНИКОЛ (ЛЕВОМИЦЕТИН)

"Токсические эффекты" хлорамфеникола, "хотя и нечасты, перевесили его пользу" [146]. БНФС утверждает: "Хлорамфеникол - это сильный, потенциально токсичный антибиотик широкого спектра, который следует резервировать для лечения жизнеугрожающих инфекций [147]." Это ценное средство для лечения брюшного тифа и менингита определенного типа. Однако его чрезмерное назначение широко распространено, и его неразборчивое использование привело ко многим случаям смертельного исхода вследствие повреждения костного мозга, которых можно было избежать [148].

Уже в 1973 г. Управление США по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами [FDA] потребовало, чтобы реклама хлорамфеникола и листовки-вкладыши содержали хорошо заметное предупреждение о возможных тяжелых и летальных побочных эффектах этого лекарства [149]. Тем не менее, 10 лет спустя 49% всех назначений хлорамфеникола относились к состояниям, при которых это лекарство не было показано, например, при

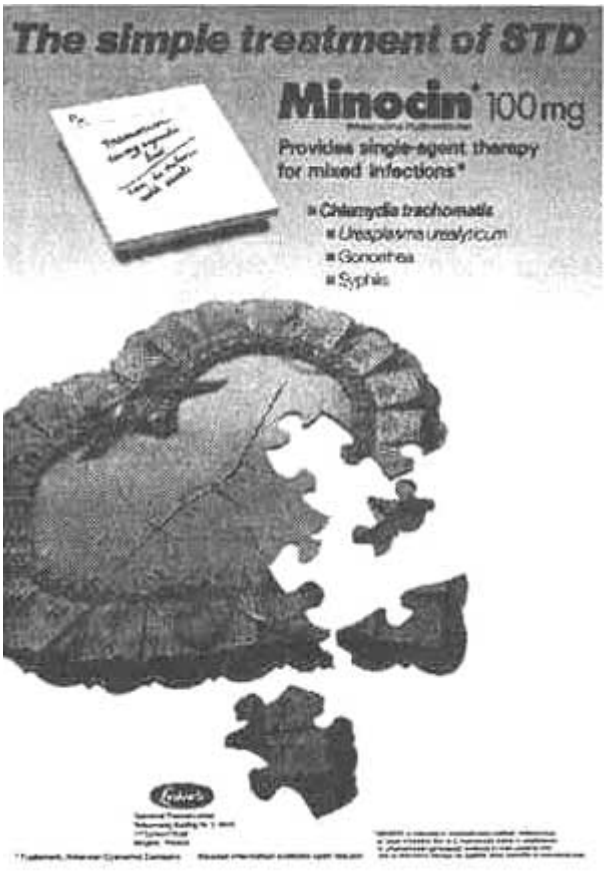
тонзиллите или для профилактики послеоперационной инфекции [150]. Заметные предупреждения не смогли предотвратить ненадлежащее использование.

В других странах информация фирм-изготовителей часто вводит в заблуждение и является недостаточной. Излишнее продвижение и недостаток адекватной информации об опасностях использования хлорамфеникола приводит к его ненадлежащему использованию. В 1988 г. на Филиппинах фирма Farmitalia Carlo Erba рекламировала свой продукт Кемицетин (хлорамфеникол) для "широкого спектра терапевтических потребностей". Среди показаний для применения продукта назывались "энтероинфекции... респираторные инфекции, инфекции мочевых путей" [151].

Хлорамфеникол стоит недорого, его легко применять, и при правильном использовании для лечения такого серьезного состояния, как менингит, риск летальных побочных явлений относительно низок по сравнению с риском умереть от болезни [152]. Поэтому хлорамфеникол следует резервировать для использования при тяжелых инфекциях, особенно в развивающихся странах. Как написано в авторитетном учебнике "Антибиотики в тропиках", "хлорамфеникол не следует давать в тривиальных инфекциях, которые можно безопасно лечить менее рискованными средствами" [153].

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины - это антибиотики широкого спектра действия, которые стали менее полезными в результате увеличения бактериальной устойчивости [154]. Сейчас их используют гораздо меньше, чем ранее, по крайней мере в промышленно развитых странах. Их использование включает лечение хронического бронхита, некоторые нетипичные случаи пневмонии и угри. У маленьких детей тетрациклины вызывают изменение окраски зубов и увеличивают риск кариеса. Они также откладываются в костном скелете, и во время лечения тетрациклином прекращается рост костной ткани. Поэтому их не следует давать детям до 7 лет (по другим мнениям, до 8 или 12 лет) и беременным женщинам [155].



Реклама Миноцина (миноциклина), TIMS, Таиланд, 1988 г.

В 1986 г. фирма Lederle рекламировала свой препарат Миноцин (миноциклин) в Малайзии и Сингапуре, "для растущей самыми быстрыми темпами в мире болезни, передающейся половым путем". В рекламе утверждалось, что Миноцин "практически безопасен. До сих пор не сообщалось о токсических реакциях [156]." Однако, исследование 1977 года выявило, что "пациенты, получающие миноциклин, могут испытывать вестибулярную токсичность, проявляющуюся в виде головокружения, атаксии, тошноты и рвоты. Симптомы появляются вскоре после начальной дозы и обычно исчезают в пределах 24-48 часов после прекращения приема лекарства. Частота этого побочного эффекта прямо связана с дозой,

и отмечется он чаще у женщин, чем у мужчин [157]." Реклама в Таиланде в 1988 г. описывала это лекарство как "простое лечение БППП", и особенно подчеркивала его пользу в лечении *Chlamydia trachomatis* [158]. Сейчас рекомендации по использованию миноциклина более ограниченны, поскольку оно связывается со "значительным головокружением" [159]. Тем не менее, реклама в январе 1990 г. на страницах журнала Medecine d'Afrique Noire в Центральноафриканской Республике утверждала, что миноциклин фирмы Lederle был "средством для лечения БППП бактериального происхождения" и что он "предотвращает бесплодие" [160].

КОТРИМОКСАЗОЛ (ТРИМЕТОПРИМ И СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ)

Хотя котримоксазол является полезным лекарственным продуктом, данные позволяют предположить, что "часто можно использовать один триметоприм с результатами, равными эффективности комбинированного средства, и, возможно, с меньшей токсичностью" [161].

Однако в развивающихся странах резистентность к триметоприму стала крупной проблемой [162]. Согласно ВОЗ, резистентность к триметоприму представляет собой особенную проблему, поскольку нет другого перорального лекарства для его замены, которое было бы так же эффективно и дешево [163]. Эта проблема существует и в развитых странах. Во многих европейских странах за 1970-е и 1980-е годы резистентность к триметоприму среди бактерий мочевыводящих путей, таких как E. coli, возросла с менее 10% до 30-40% [164].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибиотики, которые даются одновременно, могут быть полезны в очень специфических ситуациях (например, как часть комбинированного лечения при туберкулезе), несмотря на то, что применение двух или более антибиотиков в одно и то же время повышает риск побочных эффектов [165]. Комбинированные антибиотики с постоянной дозой (кроме котримоксазола) имеют немного показаний. Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств содержит только два таких средства (котримоксазол и тиацетазон с изониазидом) [166]. В начале 1960-х гг. наблюдалось изобилие комбинированных антибиотиков; однако органы регламентации, такие как FDA США начали их изъятие, поскольку не было достаточных доказательств их эффективности и безопасности. Позднее, после достаточно качественных проверок были выявлены некоторые антибиотики, имеющие, по всей вероятности, синергистический эффект [167]. Главными среди них являются комбинированные препараты, состоящие из антибиотика класса бета-лактамов и лекарства, подавляющего действия бактериальных ферментов (бета-лактамаз), которые нейтрализуют действие антибиотика. Два таких ингибитора бета-лактамазы - клавулановая кислота и сульбактам - в настоящее время часто встречаются в комбинированных препаратах с постоянной дозой сочетанно с амоксициллином, тикарциллином или ампициллином. Однако даже новые комбинированные продукты не свободны от проблем резистентности [168].

Улучшая назначение антибиотиков

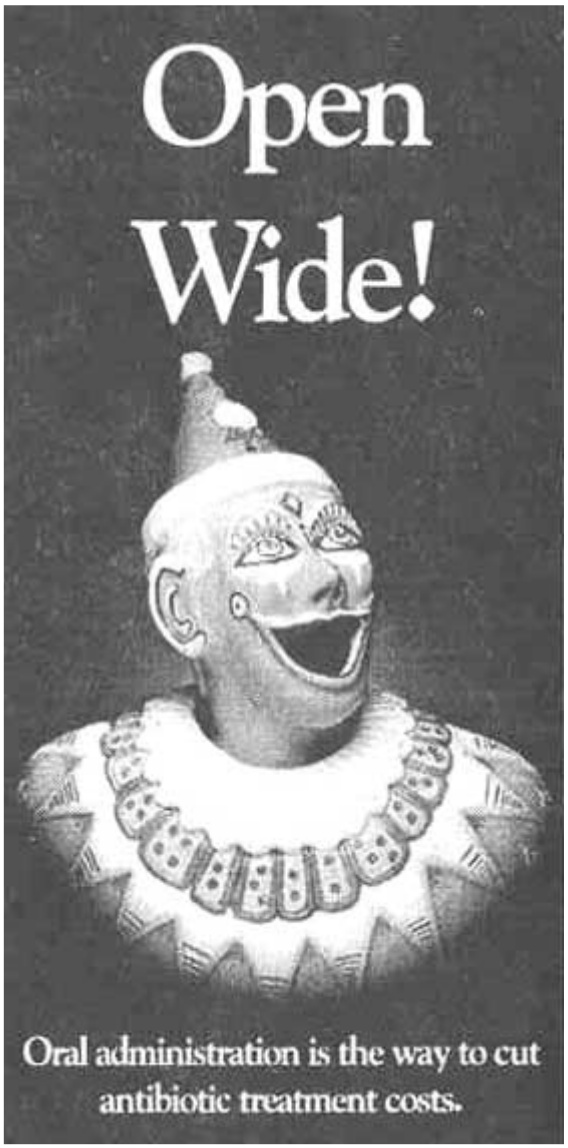
В 1978 г. в Австралии вышла в свет маленькая брошюра "Руководство по антибиотикам", которая с тех пор регулярно обновляется. В ней приводятся руководящие принципы по

медиков. В одной больнице образовательная кампания для популяризации этой брошюры, и ее рекомендации привели к увеличению "надлежащего лечения антибиотиками" с 52% до 70% за период с 1978 по 1982 гг. Две следующие кампании в 12 больницах, проведенные в 1985 и 1986 гг., вызвали аналогичные улучшения в лечении. После вычета суммы затрат на проведение кампаний обнаружилось, что удалось сэкономить значительные средства. Образовательная кампания включала лекцию "академического" представителя, рассылку по почте рекламного материала, содействующего рациональному назначению, плакаты в помещениях больниц, лекции и юмористический видеофильм [1].

В медицинской амбулатории Небраски, США, для улучшения назначения антибиотиков было создано всестороннее руководство по назначению антибиотиков с данными о чувствительности, которое отражало местные условия. Реакция на него врачей была в целом благоприятной, и эта схема распространилась и по другим больницам в Небраске. Врачи попросили также создать отдельные схемы лечения для амбулаторных пациентов и детей [2].

В Йоркшире, Великобритания, в районной больнице общего типа назначения антибиотиков для профилактики хирургических инфекций менялись каждые полгода, с приходом каждой новой группы молодых врачей. Обследование выявило, что лишь 17% назначений было надлежащими. После введения в практику формального руководства надлежащее назначение улучшилось до 60% случаев. Была также достигнута значительная экономия средств [3].

На Фиджи учебная программа для персонала всех амбулаторий и пунктов первой помощи помогла почти на 50% снизить ненадлежащее использование антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций. До начала учебных курсов в 1988 г. антибиотики неправильно назначались для лечения кашля и насморка в 43% случаев. После обучения только 24% пациентов с кашлем и насморком получали антибиотики [4].



Плакат, использовавшийся в австралийской кампании за улучшение назначении антибиотиков.

Некоторые уроки для лиц, определяющих политику, и администраторов позволяет извлечь опыт больницы на 600 койко-мест в Северной Каролине, США, где была отменена политика ограничения антибиотиков. Было решено, что политика ограничения требовала слишком много усилий и средств. Однако ее отмена привела к увеличению числа терапевтических курсов до 158% (с 413 во

время шестимесячного периода ограничения до 1064 за шесть месяцев после отмены ограничений). Расходы на антибиотики выросли на 103%, с 154542 до 313905 долларов. Также увеличилось ненадлежащее использование по крайней мере одного из антибиотиков. Исследователи, изучающие перемены в политике, рекомендовали другим больницам, что план отмены существующих ограничений на антибиотики "следует осторожно взвесить, так как этот шаг может серьезно повлиять на затраты на противомикробные средства и на качество медицинской помощи" [5].

Источники:

1. Landgren, F.T., Harvey, K.J., et al, "Changing antibiotic prescribing by educational marketing", *Medical Journal of Australia*, Vo] 149, 5-19 Dec 1988, pp595-9.
2. Snyder, L.L., Clyne, K.E. and Wagner, J.C., "Antibiotic sensitivity and the prescribing information sheet: assisting the prescribing physician", *American Journal of Infection Control*, Vol 18, No 6, Dec 1990, pp399-404.
3. Dobrzanski, S., Lawley, D.I., et al, "The impact of guidelines on peri-operative antibiotic administration", *Journal or Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol 16, 1991, pp 19-24.
4. Anon., "Towards a more rational use of antibiotics in acute respiratory infections in children", *Essential Drugs Monitor*, No 9, 1990, p5.
5. Himmeiberg, C.J., Pleasants, R.A., et al, "Use of antimicrobial drugs in adults before and after removal of a restriction policy", *American Journal ol Hospital Pharmacy*, Vol 48, Jun 1991, pp 1220-7.

Во многих странах обнаруживается изобилие ненадлежащих антибиотических комбинаций. По словам др. Эдмундо Ферраза [Edmundo Ferraz], президента Бразильской ассоциации по контролю за госпитальными инфекциями, 390 из 795 антибиотиков на бразильском рынке должны быть изъяты, так как являются "неподходящими" комбинациями, которые могут "нанести серьезный вред здоровью". В материалах, поданных в качестве доказательства министру здравоохранения Бразилии, он говорит, что резистентность к антибактериальным средствам в Бразилии стала реальной проблемой из-за ненадлежащего использования этих лекарств [169].

Политика на будущее

Распространено мнение, что единственным способом в борьбе с увеличивающейся резистентностью к антибиотикам является создание новых, более эффективных лекарств. Гонка за "чудо-лекарством", способным победить "супермикроба" уводит от реальности. Реальное решение состоит в том, чтобы устранить ненадлежащее использование. Как заключили авторы одного исследования, "вместо того, чтобы пытаться победить или предвосхитить резистентность назначением еще одного лекарства, задачей должна заключаться в предотвращении резистентности путем ограничения назначений антибиотиков" [170].

Безусловно, наличие большего количества новых лекарств не изменит практику их применения. Фактически, как указал один комментатор,

> "Новые средства должны резервироваться для специфических показаний - например, инфекций, вызванных организмами, которые устойчивы к стандартным лекарствам; или для инфекций, где превосходство нового препарата над более ранними было доказано в сравнительном клиническом испытании" [171].

Комитет экспертов ВОЗ предложил создать в дополнение к Перечню основных лекарственных средств (в который входит 16 антибиотиков) "резервный список" антибиотиков, в который могли бы войти некоторые из цефалоспоринов третьего поколения, хинолоны и ванкомицин. Эти антибиотики, хотя и эффективны в отношении широкого круга инфекций, непригодны для неограниченного использования либо потому, что необходимо снизить риск создания резистентности к ним, либо из-за из высокой стоимости [172].

Вопрос стоимости, безусловно, должен учитываться. Ни в одной области медицины ценовые различия не являются настолько выраженными, как среди антибиотиков. Например, амоксициллин, коамоксиклав, котримоксазол, эритромицин, цефаклор и тетрациклин являются стандартными антибиотиками выбора для амбулаторного лечения негоспительных инфекций верхних дыхательных путей. Ни один из этих антибиотиков явно не превосходит других для начальной стадии лечения; однако, коамоксиклав и цефаклор стоят по крайней мере в три раза больше, чем другие (в США) и безусловно должны резервироваться для особых ситуаций или резистентных организмов [173]. Исследование в Канаде выявило, что, как правило, большинство новых лекарств в 2-4 раза дороже, чем антибиотики, которые имеются на рынке уже несколько лет [174].

Если не установить контроль, в будущем нам угрожает несколько опасностей. В сентябре 1984 г. Национальный институт здравоохранения США [NIH] и ВОЗ организовали крупную конференцию, чтобы рассмотреть на эту проблему глубже, чем когда-либо раньше. Эта конференция представляла угрозу для фармацевтической промышленности. Она была

> "... эффективно сорвана фармацевтической промышленностью, и в результате получилось нечто немногим большее, чем "жалкий призыв к дальнейшим исследованиям"... Мы все должны более внимательно следить за фармацевтическими фирмами. Если фирма сбывает устаревшие противомикробные средства в развивающихся странах или ведет политику, способствующую развитию резистентности к новейшим лекарствам, медики и регламентирующие органы в других странах должны просто спросить: Почему? Сбыт противомикробных лекарств - это не просто вопрос денег; это также и вопрос этики... Мы должны сказать нашим друзьям в фармацевтических фирмах, что некоторые их продукты нам действительно необходимы, но мы, безусловно, не всегда согласны с их политикой. Можно ожидать, что более умные фирмы поймут намек о том, как себя вести; если же какая-то фирма этого не сделает, то ее продукты надо будет изъять с рынка. Вопрос о глобальном увеличении резистентности слишком серьезен, чтобы осложнять его беспокойством о свободе и прибыли" [175].

Промышленность. после того, как она помогла превратить группу спасающих жизнь продуктов в группу потенциально жизнеугрожающих, в настоящее время пытается препятствовать масштабным усилиям по спасению ситуации. Резистентность фармацевтической промышленности к переменам так же опасна, как резистентность бактерий к антибиотикам.

В недавном обзоре, напечатанном в *The New England Journal of Medicine* указывается, что

> «если нынешняя практика сохранится, наблюдавшиеся в последнее десятилетие тенденции будут продолжаться и в следующем столетии. Развивающиеся страны и больницы будут питательной почвой и хранилищем для развития и сохранения резистентных генов и полирезистентных штаммов, которые будут мешать сегодняшней и будущей химиотерапии. Есть два главных повода для беспокойства. Во-первых, патогенные микробы в нормальном организме приобретут критическую добавку генов резистентности и вирулентности, что приведет к их широкому распространению и серьезным инфекциям среди населения. Во-вторых, бактерии, резистентные ко всякой имеющейся химиотерапии станут преобладающими нозокомиальными (внутрибольничными) патогенными организмами» [176].

Несколько ведущих экспертов в области инфекционного контроля постоянно убеждают в необходимости ответственного, рационального использования антибиотиков.

> "Химики фармацевтических фирм пока еще опережают бактерии на один скачок. Как долго это будет продолжаться - зависит не только от изобретательности химиков, но - что гораздо более важно - от консервативного подхода клиницистов к противомикробной терапии" [177].

> "Мы никогда не были впереди больше, чем на один шаг, и сейчас кажется, что есть опасность потерять этот отрыв. Поэтому мы должны напрячь все силы, чтобы использовать антибиотики ответственным образом" [178].

> "Снижение использования антибиотиков в конце концов уменьшит пул генов резистентности и ... улучшение гигиены сократит потребность в антибиотиках и передачу бактерий при тесном контакте. Тем, кто назначают и используют антибиотики, необходимо воспитать в себе больше уважения к их долгосрочным экологическим эффектам" [179].

"Использовать антибиотики надлежащим образом: это означает использовать антибиотик по возможности самого узкого спектра действия, ограничить дозу и продолжительность лечения оптимальным минимумом, быть особенно осторожным при назначении профилактических антибиотиков, и участвовать в создании и выполнении согласованной Политики в области антибиотиков" [180].

Рекомендации к действию

1. Следует строго ограничить такие антибиотики, как хлорамфеникоп или применяемый во внутрь неомицин, обладающие потенциальным серьезным риском, но имеющие одно или два полезных показания. Везде, где только возможно, следует изъять их с общего рынка лекарств; они должны назначаться специалистами, осведомленными об их потенциальном риске.
2. Следует запретить комбинированные препараты антибиотиков (кроме таких, как котримоксазол, или если в их состав входят такие вещества, как клавуланат или сульбактум).
3. Правительствам всех стран следует разработать политику в области антибиотиков как часть национальной лекарственной политики. Эта политика должна включать:
    a. ограниченный список антибиотиков, с некоторыми резервными лекарствами для использования в борьбе с микроорганизмами, устойчивыми к антибиотикам первой очереди;
    b. регулярно пересматриваемые руководства по терапии;

    c. исследования применения лекарств для мониторинга использования антибиотиков и, где это необходимо, введение учебных программ для поощрения рационального использования антибиотиков.
4. Информация о продукте должна содержать ясное предупреждение о проблемах резистентности и необходимости тщательной диагностики и избирательного использования.
5. Правительства могут пожелать рассмотреть вопрос о введении запретов, или других мер контроля, на рекламу антибиотиков, так как информация в рекламных материалах фирм-изготовителей часто оказывалась причиной неправильной практики назначения.
6. Органам здравоохранения следует ввести курсы повышения квалификации и другие независимые методы обмена информацией об антибиотиках для работников здравоохранения. Одна из самых важных идей для передачи состоит в том, что новые антибиотики следует использовать осторожно и часто держать в резерве для лечения серьезных инфекций, которые оказываются устойчивыми к другим антибиотикам.

Источники

1. Anon., "Who is responsible for these unnecessary typhoid deaths?", *ACASH News*, Dec 1990, p1.
2. Australian microbiologist Dr Ken Harvey, quoted in: de Bruxelles, S. and Ferriman, A., "Deadly "super bug" spreads through wards" *Observe* (London), 31 Aug 1986.
3. Murray, B.E., "New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas", *Journal of Infectious Diseases*, Vol 163, Jun 1991, pp1185-94.
4. Geddes, A.M., "Antibiotic therapy - a resume", *Lancet*, 6 Feb 1988, pp286-9.
5. Neu, H.C., "Antimicrobial agents: the old and the new", *American Journal of Infection Control*, Vol 17, No 5, Oct 1989, pp276-85.
6. O'Brien, T.F., et al, "Resistance of bacteria to antibacterial agents: report of Task Force 2" *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 9 (Suppl. 3), May-Jun 1987, ppS244-60.
7. Lester, S.C., Pla, M.dP., et al, "The carriage of Escherichia coli resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China", *Neva England Journal of Medicine*, Vol 323, No 5, 2 Aug 1990, p285-9.
8. de Groot, R., *Antibiotic Resistance in Haemophilus influenzas*, Rotterdam, Erasmus University, 1991, p13.
9. Jacoby, G.A. and Archer, G.L., "New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents", *New England Journal of Medicine*, Vol 324, No 9, 28 Feb 1991, pp601-12; Halliday, J., *Antibiotics: The Comprehensive Guide*, London, Bloomsbury, 1990, pxviii; de Groot, op cit, pp24-7.
10. Jacoby and Archer, op cit, pp601-12;
    Halliday, op cit, pxviii; Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p124.
11. Levy, S.B., "Starting life resistance-free", *New England Journal of Medicine*, Vol 323, No 5, 2 Aug 1990, pp335-7.
12. O'Sullivan, N. and Wise, R., "Macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics", *Current Opinion in Infectious Diseases*, Vol 3, 1990, pp743-50; de Groot, R., op cit, p20.
13. Reed, B.D., Huck, W. and Zazove, P., "Treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with cefaclor or penicillin: efficacy and interaction with beta-lactamase-

producing organisms in the pharynx", *Journal of Family Practice*, Vol 32, No 2,1991, pp138-44.
14. Hamilton-Miller, J.M.T., "The emergence of antibiotic resistance: myths and facts in clinical practice", *Intensive Care Medicine*,Vol 16 (Suppl. 3), 1990, ppS206-11.
15. Anon., "WHO/ATH on the misuse of antibiotics", *Scrip*, No 1272/3, 8/13 Jan 1988, p26; O'Neill, P. and Mclntosh, S., "Bacteria resistant to antibiotics spread concern", *New Scientist*, 27 Aug 1987, p16.
16. Marton, A., Gulyas, M., et al, "Extremely High Incidence of Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of Streptococcus pneumoniae in Hungary", *Journal of Infectious Diseases*, 163, 3, Mar 1991, 542-8.
17. Fenoll, A., Bourgon, C.M., et al, "Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 13, No 1, Jan-Feb 1991, 56-60.
18. Anon., "WHO on multiresistant bacteria", *Scrip*, No 1290, 11 Mar 1988, p20.
19. Barnes, R.C., Holraes, K.K., "Epidemiology of gonorrhea: current perspectives", *Epidemiology Review*, Vol 6, 1984, pp1-30.
20. Czachor, J.S. and Gleckman, R.A., "Third-generation cephalosporins: a plea to save them for specific infections", *Postgraduate Medicine*, Vol 85, No 4, Mar 1989, pp169-176; van Klingeren, B., Dessens-Kroon, M., Verheuvel, M., "Increased tetracycline resistance in gonococci in The Netherlands", *Lancet*, 25 Nov 1989, p1278.
21. Salam, M.A. and Bennish, M.L., "Antimicrobial therapy for shigellosis", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 13, Suppl. 4, Mar-Apr 1991, pS336.
22. de Groot, op cit, pp46-7.
23. Pecoul, B., Varaine, F., et al, "Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis", *Lancet*, Vol 338, No 8771, 5 Oct 1991, pp862-6.
24. Brumfitt, W. and Hamilton-Miller, J., "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 18, 4 May 1989, pp1188-96.
25. Maple, P.A.C., Hamilton-Miller, J.M.T. and Brumfitt, W., "World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus", *Lancet*, 11 Mar 1989, pp537-40.
26. Levy, op cit, pp335-7.
27. Jacoby and Archer, op cit, pp601-12.
28. de Groot, op cit, p19.
29. Anon., "Antibiotic usage in Uruguay", *Scrip*, No 1276, 22 Jan 1988, p24;
Anon., "Importance of training in EDP", *Scrip*, No 1355, 26 Oct 1988, p20;
Anon., "Kuwait's antibiotic consumption", *Scrip*, No 1335, 17 Aug 1988, p21;
Anon., "Misuse of antibiotics in Pakistan", *Scrip*, No 1339, 31 Aug 1988, p21;
Anon., "Inappropriate use of antibiotics in New Zealand", *Scrip*, No 1313, 1 Jun 1988, p20;
Anon., "Combination antibiotics questioned in Brazil", *Scrip*, No 1296, 1 Apr 1988, p18;
Anon., *Scrip*, No 1272/3, 8/13 Jan 1988, op cit, p26;
Anon., *Scrip*, No 1290, 11 Mar 1988, op cit, p20.
30. Anon., "Swedish antibiotic use in 1988", *Scrip*, No 1479, 12 Jan 1990, p8.
31. Henry, op cit, p124.
32. Harvey, K., "Antibiotic use in Australia", *Australian Prescriber*, Vol II No 4,1988, pp74-7.
33. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You ill?*, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, p12.
34. Chilnick, L.D. (ed.), *The Pill Book*, New York, Bantam Books, (4th edn) 1990, p946.
35. Levy, op cit, pp335-7.

36. Kunin, C.M., "The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents", *Journal of Infectious Diseases*, Vol 151, No 3, Mar 1985, pp388-98.
37. Black, G.J. (ed.), *Physician's 1990 Drug Handbook*, Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990, px.
38. Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, p343.
39. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p284.
40. Frieden, T.R. and Mangi, RJ., "Inappropriate use of oral ciprofloxacin", *Journal of the American Medical Association*, Vol 264, No 11, 19 Sep 1990, pp 1438-40.
41. O'Neill and Mclntosh, op cit, p16.
42. Hamilton-Miller, op cit, ppS206-11.
43. Lexchin, J., "Doctors and detailers: therapeutic education or pharmaceutical promotion?", *International Journal of Health Services*, Vol 19, No 4,1989, p675.
44. Anon., "Indiscriminate&qout; antibiotic use in Italy", *Scrip*, No 1616, 15 May 1991, p8.
45. Harvey, 1988, op cit, pp74-7.
46. Anon., *Scrip*, No 1313, 1 Jun 1988, op cit, p20.
47. Jones, R.N., "Role of new cephamycins in the management of obstetric and gynecologic infections", *Journal of Reproductive Medicine*, Vol 35, No 11, (suppl.) Nov 1990, pp1070-7.
48. WHO, *The Use of Essential Drugs*, (Technical Report Series No 770), Geneva, WHO, 1988, pp33-4. (The figure excludes drugs for parasitic infections, for leprosy and for tuberculosis.).
49. Parish, op cit, p283.
50. Schlegel, P.N., Chang, T.S.K. and Marshall, F.F., "Antibiotics: potential hazards to male fertility", *Fertility and Sterility*, Vol 55, No 2, Feb 1991, pp235-42.
51. Steele, R.W. and Kearns, G.L., "Antimicrobial therapy for pediatric patients", *Pediatric Clinics of North America*, Vol 36, No 5, Oct 1989, pp1321-49.
52. Schorling, J.B., de Souza, M.A. and Guerrant, R.L., "Patterns of antibiotic use among children in an urban Brazilian slum", *International Journal of Epidemiology*, Vol 19, No 4, 1991, pp293-9.
53. Salam and Bennish, op cit, pS335.
54. WHO, *The treatment and prevention of acute diarrhoea: Practical guidelines*, Geneva, WHO, (2nd edn) 1989, p3.
55. Anon., *Scrip*, No 1276, 22 Jan 1988, op cit, p24.
56. Obaseiki-Ebor, E.E., AkereleJ.O. and Ebea, P.O., "A survey of antibiotic outpatient prescribing and antibiotic self-medication", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1987, pp759-63.
57. Anon., *Scrip*, No 1355, 26 Oct 1988, op cit, p20.
58. Anon., *Scrip*, No 1335, 17 Aug 1988, op cit, p21.
59. Antibiotic Guidelines Sub-Committee, Health Dept of Victoria; Antibiotic Guidelines (5th edn), Toorak, Victorian Medical Postgraduate Foundation, 1987, p11.
60. Enenkel, S. and Stille, W., *Antibiotics in the Tropics: antibacterial therapy with limited resources*, Berlin, Springer-Verlag, 1988, p34.
61. Obaseiki-Ebor, et al, op cit, pp759-63.
62. Misago, C. and Fonseca, W., "Antimicrobial drugs advised in pharmacies in Brazil for children with acute respiratory infections", *Lancet*, Vol 338, No 8768, 14 Sep 1991, p702.
63. Pratt, W.B. and Fekety, R., *The Antimicrobial Drugs*, Oxford, Oxford University Press, 1986, p14.
64. Erlichman, J., *Gluttons for Punishment*, London, Penguin, 1986, p44.

65. Spika, J.S., Blake, P.A. and Cohen, M.L., "Chloramphenicol-resistant Salmonella newport traced through hamburger to dairy farms", *New England Journal of Medicine*, 3 Sep 1987, p632;
Ryan, C.P. and Steele, J.H., "Chloramphenicol-resistant Salmonella newport traced through hamburger to dairy farms", *New England Journal of Medicine*, 3 Sep 1987,p632.
66. de Groot, op cit, pp20-1.
67. Erlichman, op cit, pp58 and 47.
68. Okolo, M.I., "Bacterial drug resistance in meat animals: a review", *Int J Zoonoses*, Vol 13, No 3, Sep 1986, pp143-52.
69. Piddock, L.J.V., Wray, C., et al; "Quinolone resistance in Salmonella spp: veterinary pointers", *Lancet*, 14 Jul 1990, p125.
70. Anon., "8% growth for anti-infective market", *Scrip*, No 1791, 2 Feb 1993, p25.
71. Scrip's 1991 Antibacterial Report, London, PJB Publications, 1991 (One source estimates that the market will be worth more than $25 billion by 1995; see: Anon., "Searle launches Maxaquin in Mexico", *Scrip*, No 1598, 13 Mar 1991, p22.
72. Geddes, op cit, pp286-9; Liss, R.H. and Batchelor, F.R., "Economic evaluations of antibiotic use and resistance - a perspective: report of Task Force 6", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 9 (Suppl. 3), May-Jun 1987, ppS297-312.
73. Frieden and Mangi, op cit, pp1438-40; also reported in: Anon., "Overuse ofciprofloxacin in US?", *Scrip*, No 1558, 17 Oct 1990, p26.
74. Hemminki, E., "Adverse reactions to antibiotic drugs: the present scope of the problem in outpatient care and possibilities for improvement", *International Journal of Health Services*, Vol 11, No 2, 1981, pp283-301.
75. Wyatt, T.O., Passmore, C.M., et al, "Antibiotic prescribing: the need for a policy in general practice", *British Medical Journal*, Vol 300, 17 Feb 1990, pp441-4.
76. Carlson, J.A., "Antimicrobial formulary management: meeting the challenge in a health maintenance organization", *Pharmacotherapy*, Vol 11, No 1 (suppl.), 1991, pp32S-35S.
77. Lappe, M., *When Antibiotics Fail*, Berkeley, Calif., North Atlantic Books, 1986, p96.
78. Anon., "Drug promotional problems", *Medical Journal of Australia*, Vol 150, 17 Apr 1989, p463.
79. Scrip's 1990AntibacterialReport,London, PJS Publications, 1990.
80. Anon., "Top 20 branded products of 1988", *Scrip*, No 1481, 19 Jan 1990, p24 (based on estimates reported in Flemings Research's Pharmaceutical Products Worldwide);
Anon., "Ten "key" drugs to boost SB", *Scrip*, No 1614/15, 8 & 10 May 1991, p10.
81. Parish, op cit, p286.
82. IFPMA, *IFPMA Code of Pharmaceutical Marketing Practices*, *Geneva*, IFPMA, 1989, p6.
83. Liu, H.H., "Antibiotics and infectious diseases". *Primary Care*, Vol 17, No 4, Dec 1990, pp745-74.
84. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 22, Sep 1991, p196.
85. *Scrip's 1990 Antibacterial Report*, op cit.
86. Anon., "European antibiotic mkt projections", *Scrip*, No 1591, 15 Feb 1991, p6 (citing a 1991 Frost & Sullivan report, The European market for antibiotic products).
87. Gentry, L.O., "Newer concepts in antimicrobial therapy", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No 261, Dec 1990, pp23-6.
88. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (4th edn) 1980, p1230.
89. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p1344.
90. Smith, G.H., "Oral cephalosporins in perspective", DICP, *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol 24, Jan 1990, pp45-51.
91. Czachor and Gleckman, op cit, pp169-176.
92. Antibiotic Guidelines Sub-Committee, op cit, p15.

93. Karam, G.H., Saunders, C.V., and Aldridge, K.E., "Role of newer antimicrobial agents in the treatment of mixed aerobic and anaerobic infections", *Surgery*, *Gynecology & Obstetrics*, (suppl. to vol 172) 1991, pp57-64.
94. Chapman, S.T. and Walsh, T.H., "Which Antibiotic for Surgical Nosocomial Infection?" *British Journal of Clinical Practice*, Vol 45, No 2, Summer 1991, pp141-4.
95. Rodriguez, WJ. and Wiedermann, B.L., "Progress in antibacterial therapy: cephalosporins and quinolones", *Advances in Pediatric Infectious Diseases*,, Vol 4, 1989, pp183-210.
96. AMA, 1986, op cit, p1369.
97. Advertisement in *Thailand Index of Medical Specialities*, Vol 17, No 3, Nov 1988, facing p212.
98. Anon., "Hoechst pharma analysed", *Scrip*, 25 Nov 1985, p7.
99. Anon., "Hoechst's 1990 pharma sales up 2%", *Scrip*, No 1619, 24 May 1991, p10.
100. Advertisement in Quereshi, A.H. (ed.), *Quick Index of Medical Preparations*, Nos 1 & 2, Mar-Aug 1990, facing p2A.
101. Ibid, facing p93.
102. Neu, op cit, pp276-85.
103. DiNubile. MJ., "Antibiotics: the antipyretics of choice?", *American Journal of Medicine*, Vol 89, Dec 1990, pp787-8.
104. Liu, op cit, pp745-74.
105. Anon., *Scrip*, No 1598,13 Mar 1991, op cit, p22.
106. Anon., *Scrip*, No 1591, 15 Feb 1991, op cit, p6.
107. Frieden and Mangi, op cit, pp1438-40; reported in: Anon., *Scrip*, No 1558, 17 Oct 1990, op cit, p26; and in: Anon., "Quinolones: costs and benefits", *Drug Monitor* (Philippines), Vol VI, No. 4, Apr 1991, p42.
108. Tan, M.L., Dying for Drugs: Pill power and politics in the Philippines, Manila, *Health Action Information Network*, 1988, pp142-3.
109. Advertisement in Thailand Index of Medical Specialities, op cit, facing p234.
110. Advertisement in MIMS Africa, Vol 31, No 4, Jul 1991, p73.
111. Anon., "Top 50 branded products worldwide", *Scrip*, Review issue 1990, p21 (based on Barclay de Zoete Wedd's Pharmaceutical Industry Perspectives).
112. Steele and Kearns, pp1321-49.
113. Rodriguez and Wiedermann, op cit, pp183-210.
114. Hooper, D.C. and Wolfson, J.S., "Fluoroqumolone antimicrobial agents", *Neva England Journal of Medicine*, Vol 324, No 6, 7 Feb 1991, pp384-94.
115. Advertisement in MIMS India, Vol 8, No 2, Feb 1988, p83.
116. Neu, op cit, pp276-85.
117. Yeung, K.H. and Dillon, J.R., "Norfloxacin resistant Neisseria gonorrhoeae in North America", *Lancet*, Vol 336, No 8717, 22 Sep 1990, p759;
Jephcott, A.E. and Turner, A., "Ciprofloxacin resistance in gonococci", *Lancet*, Vol 335, No 8682, 20 Jan 1990, p165.
118. Hedin, G. and Hambraeus, A., "Multiply antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis in patients, staff and environment - a one-week survey in a bone marrow transplant unit", *Journal of Hospital Infection*, Vol 17, 1991, pp95-106.
119. Trucksis, M., Hooper, D.C. and Wolfson, J.S., "Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert", *Annals of Internal Medicine*, Vol 114, No 5, 1 Mar 1991, pp424-6.
120. Anon., "Emerging ciprofloxacin resistance", *Scrip*, No 1566, 14 Nov 1990, p28.
121. Muder, R.R., Brennen, C., et al, "Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veterans Affairs medical center", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol 35, No 2, Feb 1991, pp256-8.

122. Steele and Kearns, op cit, pp1321-49.
123. Liu, op cit, pp745-74.
124. Moellering, R.C., "Introduction: Revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics", *American Journal of Medicine*, Vol 91 (Suppl. 3A), 12 Sep 1991, p3A-2S.
125. Rodnick, J.E. and Gude, J.K., "Diagnosis and antibiotic treatment of community-acquired pneumonia", *Western Journal of Medicine*, Vol 154, Apr 1991, pp405-9.
126. Hampson, N.B., Woolf, R.A. and Springmeyer, S.C., "Oral antibiotics for pneumonia", *Clinics in Chest Medicine*, Vol 12, No 2, Jun 1991, pp395-407.
127. Advertisement in Drug Index for Malaysia & Singapore, Vol 15, No 2, Jun 1986, facing p16.
128. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p205.
129. AMA, 1986, op cit, p1405.
130. Advertisement and product listing in *Philippine Index of Medical Specialities*, Vol 17, No 3, Dec 1988, pp217-18.
131. Ibid, p216 .
132. *Scrip's 1990 Antibacterial Report*, op cit.
133. Parish, op cit, pp290-1.
134. Hu, D.-N., Qiu, W.-Q., et al, "Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance", *Journal of Medical Genetics*, Vol 28, 1991, pp79-83.
135. Wilson, S.E., "Aminoglycosides: assessing the potential for nephrotoxicity", Surgery, *Gynecology & Obstetrics*, Vol 171 (Suppl.), 1990, pp24-30.
136. AMA, 1986, op cit, p1434.
137. Steele and Kearns, op cit, pp1321-49 .
138. Neu, op cit, pp276-85; Bergogne-Berezin, E., "Current trends and new perspectives in antibiotic therapy", *Journal of Chemotherapy*, Vol 1, No 5,1989, pp285-92.
139. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p202.
140. WHO, 1988, op cit, p35.
141. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p203.
142. Parish, op cit, p291.
143. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p36.
144. AMA, 1986, op cit, p1446.
145. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989; BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit; AMA, 1986, op cit.
146. Cawson, R. and Spector, R., *Drugs and Medicines: a consumers' guide*, Oxford, Oxford University Press, 1990, p37.
147. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p206.
148. Parish, op cit, p292.
149. Dunne, M., et al, "Indications and warnings about chloramphenicol", *Lancet*, 6 Oct 1973, pp781-3.
150. Wolfe, et al, op cit, p343.
151. Advertisement and product listing in Philippine Index of Medical Specialities, Vol 17, No 3, Dec 1988, p175.
152. Pecoul, et al, op cit, pp862-6.
153. Enenkel and Stille, op cit, p14.
154. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p200.
155. Parish, op cit, p290.
156. Advertisement in Drug Index for Malaysia and Singapore, Vol 15, No2, Jun 1986, facing p189.

157. A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p1122 (quoting a 1977 study by Fanning, W.L., et al, "Side effects of minocycline: a double-blind study", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol 11, 1977, pp712-17).
158. Advertisement in Thailand Index of Medical Specialities, Vol 17, No 3, Nov 1988, facing p230.
159. Liu, op cit, pp745-74.
160. Letter from MaLAM to Lederle Laboratories, Feb 1991.
161. Hollister, L.E. (ed.), *1988 Year Book of Drug Therapy*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988, p191.
162. de Groot, op cit, pp35-7, 53-4.
163. WHO, *The World Drug Situation*, Geneva, WHO, 1988, p19.
164. de Groot, op cit, pp35-6.
165. Pauly, D.J., Musa, D.M., et al, "Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy", *Pharmacotherapy*, Vol 10, No 6, 1990 pp378-82.
166. WHO, 1988, op cit.
167. Steele and Kearns, op cit, pp1321-49.
168. French, G. and Ling, T., "Amoxycillin/clavulanic acid resistant Escherichia coli", *Lancet*, 26 Mar 1988, p704.
169. Anon., *Scrip*, No 1296, 1 Apr 1988, op cit, p18.
170. Wyatt, et at, op cit, pp441-4.
171. Geddes, op cit, pp286-9.
172. Anon., "WHO proposes Oreserve antibiotics", *Scrip*, No 1493, 2 Mar 1990, p28.
173. Friedman, R.B. and Katt,J.A., "Cost-benefit issues in the practice of internal medicine", *Archives of Internal Medicine*, Vol 151, Jun 1991, pp1165-8.
174. Bergeron, M.G., "The future of new oral antibiotics including the quinolones", *Canadian Medical Association Journal*, Vol 138, 1 Jan 1988, pp35-42.
175. Midtvedt, T., "Increasing worldwide microbial resistance: a worldwide responsibility for all, including the pharmaceutical industry and the World Health Organisation", in Dukes, M.N.G. and Beeley, L. (eds), *Side Effects of Drugs Annual 12*, Amsterdam, Elsevier, 1988, pp206-8.
176. Jacoby and Archer, op cit, pp601-12.
177. Wise, R., "Antimicrobial agents: a widening choice", *Lancet*, 28 Nov 1987, pp1251-4.
178. Hamilton-Miller, op cit, ppS206-11.
179. Levy, op cit, pp335-7 .
180. Hamihpn-Mlller, op cit, ppS206-11.

11. Анальгетики

Убивая боль

Правда или ложь? «Нельзя купить более сильное болеутоляющее средство без рецепта» - Сверхактивный Тайленол. «Тайленол снимает боль без раздражения желудка, которое можно получить от аспирина или Адвила». Анацин-3 «рекомендовался свыше 5 миллионов раз от головной боли и от боли других видов». Буферин «поступает в кровоток в два раза быстрее». По мнению американского окружного судьи в Манхеттене Уильяма К. Коннера [William C. Conner], все эти утверждения лживы или вводят в заблуждение. После двухлетнего судебного разбирательства иска и встречного иска фирм Johnson & Johnson и American Home Products, которые боролись за первенство на американском рынке болеутоляющих средств ОБР (отпускаемых без рецепта) общей стоимостью в 1,8 миллиарда долларов, в решение судьи на 65 страницах вошел такой комментарий: «Малые народы боролись за самое свое выживание с меньшими ресурсами и изобретательностью, чем эти противники использовали в своей эпической борьбе за коммерческое первенство на рынке анальгетиков ОБР» [1].

Боль является одним из самых распространенных симптомов и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью [2]. Поэтому неудивительно, что анальгетики (болеутоляющие средства) представляют собой одну из наиболее используемых категорий лекарств [3]. В 1981 г. около 9% всех рецептов в США были выписаны на анальгетики и связанные с ними медикаментозные средства [4]. В Великобритании в 1989 г. продажи анальгетиков составляли 20% от всего рынка ОБР лекарств [5]. Рынок США болеутоляющих продуктов, который включает лекарства, отпускаемые по рецепту; ОБР лекарства; приспособления и альтернативные средства; в 1988 г. оценивался в 5 миллиардов долларов и, по прогнозам, к 1995 г. должен был превысить 7,8 миллиардов, из которых примерно 4,04 миллиарда будут составлять лекарства по рецепту, и 3,61 миллиард будут потрачены на продукты ОБР [6]. Ожидается, что к 1995 г. европейский рынок болеутоляющих продуктов всех видов достигнет 7 миллиардов долларов США [7].

В теле человека находятся тысячи нервных окончаний, очень чувствительных к боли, которые разбросаны по разным тканям. Когда ткань повреждается в результате травмы или инфекции, образуются химические вещества под названием простагландины. Эти простагландины действуют на нервные окончания так, что по нервам в головной мозг поступает сигнал, и нашей реакцией является чувство боли - "неприятные физические и эмоциональные ощущения" [8].

Боль - это не просто ощущение. Это сложное явление или синдром, где чувство, фактически называемое болью, является лишь одним его компонентом. В боль входят 4 основные компонента: ноцицепция (воздействие местного повреждения или травмы на нервные окончания, или ноцицепторы); ощущение боли, которое является психологическим состоянием; страдание как последствие боли (которое обычно проявляется как тревога в случае острой боли и как депрессия - если боль хроническая); и болевое поведение (выражение лица, беспокойное состояние, стремление уединиться или быть в компании, прием лекарства и т.д.) [9]. По крайней мере частично боль - это приобретенная ответная реакция [10].

Исследования на животных показали, что боль и стресс могут подавлять функцию иммунной системы и усиливать рост опухоли. Один из ведущих экспертов в области боли др. Роналд Мелзак [Ronald Melzack] ясно выразил эту мысль в своем обращении к

коллегам на Пятом Всемирном конгрессе по боли: "Боль может ... иметь большое влияние на смертность и заболеваемость... Она может означать разницу между жизнью и смертью" [11].

Обычно боль описывают как *острую* или *хроническую*; разница заключается в ее продолжительности. Например, хроническую боль обычно определяют как боль, которая продолжается дольше, чем ожидаемое нормальное время выздоровления [12]; а острой болью называют ту, окончание которой можно прогнозировать [13]. По крайней мере у детей было предложено делить боль на три категории: острая боль, раковая боль и хроническая незлокачественная боль [14]. В основном боль у детей бывает острой и проходит без лечения. Периодически возникающие в детстве боли - головные боли, спазмы в животе и боль в конечностях - редко требуют фармакотерапии, разве что существует какая-то органическая причина [15].

Хроническая боль является одной из самых дорогостоящих проблем современного здравоохранения в промышленно развитых странах. Согласно подсчетам, в этих странах она поражает 25-30% населения [16]. В США боль ежегодно требует общих затрат в почти 90 миллиардов долларов [17].

Лечение боли

Хотя острую боль часто можно преодолеть относительно простым способом, справиться с хронической болью гораздо сложнее, и здесь все больше и больше приходится опираться на многодисциплинарный подход, который включает широкий круг методов лечения и поддерживающих механизмов [18].

Лучший способ купирования острой боли - попытаться устранить ее причину. Болеутоляющее следует давать только тогда, когда причину боли устранить нельзя [19]. Одним из аргументов в пользу этого является то, что анальгетики не устраняют причину боли, они просто понижают ответную реакцию на боль. Однако снятие боли не обязательно зависит от использования анальгетиков. Холодная вода в месте ожога может облегчить боль; тепло или массаж могут снять мышечную боль; щелочная смесь может облегчить боль от пептической язвы. Недавно появились данные клинических исследований, позволяющих предположить, что акупунктура или элекростимуляция нерва через кожу (чрескожное воздействие) может облегчать некоторые виды боли [20]. Важно также помнить исследование Генри К. Бичера [Henry K. Beecher] в 1955 г., которое обнаружило, что 35% людей, страдающих от разнообразных болезненных состояний, испытывали облегчение после того, как им давали плацебо [21].

Таблица 11.1.
Объемы продаж и прогнозы (в миллионах долларов США) для болеутоляющих продуктов на некоторых рынках (1988-1995)

	1988	**1989**	**1995**
Соединенные Штаты Америки			
Всего [1]	5000		7800
ОБР [2]		2500	3610

По рецепту [3]		4040
Европейское Сообщество [4]		
Всего		7000
противовоспалительные/жаропонижающие анальгетики	5700	
местные анестетики		587
наркотические анальгетики		500
гомеопатические средства		104
болеутоляющие приспособления	19	
Германия		
Всего		2067
ОБР [5]	306	
Великобритания		
Всего		817
ОБР [5]	215	
Италия		
Всего		1231
ОБР [5]	131	
Франция		
Всего		1780
ОБР [5]	71	
Испания		
Всего		405
Бенилюкс		
Всего		374

Примечания и источники:

1. Эти цифры относятся ко всему объему болеутоляющих продуктов, который включает лекарства, отпускаемые по рецепту; лекарства, отпускаемые без рецепта (ОБР), приспособления и альтернативные виды лечения. Из доклада "Ускоренный рост объема рынков болеутоляющих средств: прогнозы по фармацевтическим препаратам, приспособлениям и альтернативным видам лечения", изданного Market Intelligence Research Company (MIRC). Приводится из "New publications", *Scrip*, N 1483, 26 янв. 1990, стр. 4
2. Цифра по ОБР-лекарствам за 1989 г. взята из доклада Euromonitor "Анальгетики - международный рынок 1991, приводится из "OTC analgesic trend "static"", *Scrip*, N

1587, 1 февр. 1991, стр. 27; Цифра ОБР за 1995 г. из уже упомянутого доклада MIRC.
3. Количество анальгетиков, отпускаемых по рецепту, приводится из уже упомянутого доклада MIRC.
4. Все цифры за 1995 г., относящиеся к Европейскому Сообществу и его государствам-членам, взяты из отчета Frost and Sullivan "Европейский рынок болеутоляющих продуктов - фармацевтические препараты, болеутоляющие приспособления и альтернативные средства". Приводится из "European pain relief market set to rise", *Scrip*, N 1587, 1 февр. 1991, стр. 27.
5. Все цифры за 1989 г. по доле рынка ОБР в разных странах взяты из упомянутого выше отчета Euromonitor.

Однако создается впечатление, что во многих случаях происходит ненадлежащее назначение болеутоляющих средств. В Италии в одном исследовании 500 пациентов с головной болью обнаружилось, что назначенное врачами лечение "широко различалось; казалось, не было строго взаимосвязано с подвидом боли (напр., мигрень, мышечный спазм) и не отражало рекомендаций в научной литературе по результатам контролируемых испытаний. Использовалось очень большое количество лекарств (76 различных лекарств), часто в комбинированном виде, и некоторые из них почти или совсем не имели рационального обоснования для использования при показании - головная боль" [22].

Один врач отмечает, что большинство анальгетиков на рынке являются просто "модными или удобными альтернативными средствами. Понимание этого помогает уберечься от "кенгуриных скачков" от анальгетика к анальгетику в отчаянном поиске такого лекарства, которое больше подойдет пациенту" [23].

Типы анальгетиков

Международно принятой классификации анальгетиков не существует. Некоторые учебники классифицируют их по эффективности в купировании либо слабой, либо сильной боли. Другие делят их согласно месту, на которое они воздействуют - либо на очаг боли, либо на мозг. Болеутоляющие, которые действуют в очаге боли, блокируют вырабатывание простагландинов, что в свою очередь препятствует стимуляции нервных окончаний, так что сигнал боли не поступает в мозг; те же, что воздейтвуют на мозг, блокируют передачу сигналов боли между клетками мозга и тем самым препятствуют ощущению боли [24]. Еще одним подходом является деление на *наркотические*, или *опиодные*, анальгетики (природные или синтезированные, действие которых подобно действию морфина) и *ненаркотические*, или *неопиодные*, анальгетики (например, аспирин). Наркотические анальгетики могут вызывать лекарственную зависимость. Они часто и эффективно используются для снятия сильной боли, особенно во внутренних органах, но также и в других частях организма. Неопиоидные анальгетики используются для облегчения кожной, мышечной, зубной боли, боли в суставах и костях [25]. Еще одна классификация делит болеутоляющие на те, которые просто снимают боль и жар (антипиретики), и те, которые устраняют боль, жар и помогают уменьшить воспаление [26]. Последние обычно называются нестероидными противовоспалительными препаратами (НСПВП), или же аспириноподобными лекарствами (поскольку первым представителем НСПВП был аспирин) [27].

Наркотические анальгетики в большинстве стран, как правило, подлежат строгому контролю, и резервируются для использования в случаях сильной боли, например, после хирургической операции или для раковых больных в терминальной стадии. В отношении ненаркотических анальгетиков действует меньше ограничений. В большинстве стран на рынке имеются десятки таких лекарств.

Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств содержит 4 ненаркотических анальгетиков/антипиретиков/НСПВП, а именно:

- *ацетилсалициловую кислоту* (аспирин) - которая обладает и анальгезирующим, и жаропонижающим свойствами;
- *парацетамол* - анальгетик без значительных противовоспалительных свойств;
- *ибупрофен* - противовоспалительный препарат, который также эффективен как болеутоляющее; и
- *индометацин* - противовоспалительное лекарство с болеутоляющими свойствами.

Распространенные анальгетики

Опиоидные, или наркотические, анальгетики

морфин
кодеин
декстропропоксифен
пентазоцин
трамадол

Ненаркотические анальгетики/антипиретики

аспирин*
парацетамол (ацетаминофен)
дипирон (метамизол)
глафенин
фенацетин
пропифеназон

Противовоспалительные препараты (НСПВП)

аспирин
ибупрофен
индометацин
мефенамовая кислота
диклофенак
кетопрофен
кеторолак
этодолак
напроксен
пироксикам
тиапрофеновая кислота

Ибупрофен и индометацин включены сюда как представители терапевтической группы, и в зависимости от стоимости и наличия можно заменять их другими лекарствами этой же группы [28]. Вместо ибупрофена такими лекарствами могут быть другие производные пропионовой кислоты - напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, фенбуфен, пирпрофен, оксапрозин, индопрофен или тиапрофеновая кислота; а вместо индометацина - сулиндак.

* Примечание: аспирин относится и к ненаркотическим анальгетикам, и к противовоспалительным препаратам

Опубликованный в 1986 г. обзор движения "Международные действия за здоровья" [HAI] выявил, что в 1985 г. на рынке лекарств в Африке, Индонезии, Индии, Среднего Востока и стран Карибского бассейна не должны были использоваться три четверти анальгетиков - либо поскольку они содержали потенциально опасные ингредиенты, являлись нерациональными или неэффективными комбинациями, или просто были неоправданно дорогими по сравнению с равноэффективными альтернативными средствами на рынке [29].

Обзор лекарств производства германских фирм, которые в 1988 г. предлагались на фармацевтическом рынке в 7 регионах мира (Африка, Бразилия, Центральная Америка, Колумбия, Индия, Мексика, Филиппины) обнаружил, что 77% из 81 анальгетика были "ненадлежащими" [30]. Лекарства классифицировались как ненадлежащие по следующим критериям: если они являлись нерациональными комбинациями, отсутствовали данные об эффективности, имелись более безопасные альтернативные средства, использовались неподходящие лекарственные формы, или содержание активного ингредиента было недостаточным.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ

Одним из способов, при помощи которого фирмы пытаются сделать анальгетики собственного производства отличными от продуктов конкурентов, - это добавить дополнительные ингредиенты и создать комбинированный препарат. В число популярных продуктов входят:

- аспирин и/или парацетамол с кодеином
- парацетамол или аспирин с декстропропоксифеном
- аспирин и/или парацетамол с кофеином
- парацетамол с пентазоцином
- аспирин или парацетамол с витаминами
- аспирин и/или парацетамол с фенацетином
- аспирин или парацетамол с производным пиразолона
- аспирин или парацетамол с барбитуратом.

Как показано в таблице 11.2, обзор руководств по назначению образца 1988 г. из 13 регионов мира выявил, что чуть менее 40% анальгетиков были комбинированными продуктами. К 1990 г. руководства по назначению лекарств в Африке, Карибском бассейне, на Среднем Востоке и в Пакистане показывали, что треть анальгетиков в этих регионах были комбинированными продуктами. И это несмотря на годами высказываемые рекомендации независимых экспертов, что использование комбинированных продуктов не обеспечивает реального преимущества, может приносить вред и безусловно является

более дорогостоящим. Как говорится в одном учебнике клинической фармакологии, "накапливается все больше доказательств того, что анальгезирующие смеси могут с большей вероятностью вызывать повреждения почек, чем лекарства с одним ингредиентом [31]."

Таблица 11.2. **Сравнение анальгетиков на рынках некоторых стран (1987-1990)**

Страна/регион	Год	Всего аналь-гетиков	Количество и % лекарств, содержащих									
			дипирон		другие пиразолоны		барбитураты		витамины		комбинации	
			Колич.	%	Колич.	%	Колич.	%	Колич.	%	Колич.	%
Африка	1988	126	21	17	11	9	9	7	1	1	50	40
Бразилия	1987-8	261	155	60	3	1	1	<1	34	13	135	52
Карибы	1988	68	12	18	0		0		0		28	41
Гонконг	1988	80	5	6	5	6	1	1	3	4	27	34
Индия	1988	73	18	25	3	4	2	3	0		48	66
Индонезия	1988	176	63	36	8	5	3	2	43	24	72	41
Малайзия и Сингапур	1988	116	0		4	3	0		7	6	28	24
Мексика	1987	153	92	60	5	3	0		13	9	68	44
Средний Восток	1988	146	24	16	12	8	9	6	4	3	57	39
Пакистан	1987	205	26	13	4	2	4	2	3	2	60	29
Филиппины	1988	179	6	3	1	1	0		1	1	17	10
Южная Африка	1988	135	8	6	2	2	5	4	2	2	98	73
Таиланд	1988	133	28	21	3	2	0		2	2	28	21
Итого	**1988**	**1851**	**458**	**25**	**61**	**3**	**34**	**2**	**113**	**6**	**716**	**39**
Африка	1989	121	18	15	9	7	1	1	2	2	42	35
Карибы	1989	66	12	18	6	9	0		0		26	39
Средний Восток	1989	143	21	15	10	7	1	1	4	3	50	35
Пакистан	1988-9	177	21	12	2	1	1	1	3	2	49	28
Итого	**1989**	**507**	**72**	**14**	**27**	**5**	**3**	**1**	**9**	**2**	**167**	**33**
Африка	1990	115	18	16	9	8	1	1	2	2	41	36
Карибы	1990	66	12	18	6	9	0		0		26	39

Средний Восток	1990	141	21	15	10	7	1	1	5	4	52	37
Пакистан	1990	186	21	11	2	1	1	1	3	2	50	27
Итого	**1990**	**508**	**72**	**14**	**27**	**5**	**3**	**1**	**10**	**2**	**169**	**33**
Общий итог	**1988-90**	**2866**	**602**	**21**	**115**	**4**	**40**	**1**	**132**	**5**	**1052**	**37**

Источники: Africa: *MIMS Africa*: May 1988, July 1989, July 1990; Brazil: *DEF* 1987-88; Caribbean: *MIMS Caribbean* May 1988, Nov 1989, July 1990; Hong Kong: *HKIMS* April 1988; India: *MIMS India* Feb 1988; Indonesia: *IIMS* Feb 1988; Malaysia & Singapore: *DIMS* Feb 1988; Middle East: *MIMS Middle East* Apr 1988, Dec 1989, Jun 1990; Mexico: *DEF* 1987; Pakistan: *QIMP*: 1987, 1988-89, 1990; Philippines: *PIMS*: April 1988; South Africa: *MIMS* May 1988; Thailand: *TIMS* March 1988.

Американская медицинская ассоциация заявляет, что хотя смеси анальгетиков или комбинации анальгетиков с лекарствами других классов находятся среди наиболее широко используемых фармацевтических продуктов, "было поставлено относительно немного хорошо контролируемых исследований, чтобы установить их сравнительную эффективность [32]." С этим мнением согласна и Британская медицинская ассоциация: "Имеется мало доказательств, что препараты, содержащие более одного анальгетика, более эффективны, чем монокомпонентный препарат. Комбинированный препарат может также комбинировать побочные эффекты лекарств обоих классов. По эти причинам обычно рекомендуется использовать препарат с одним ингредиентом [33]."

Согласно *Британскому национальному фармакологическому справочнику*, "Не рекомендуются комбинированные анальгезирующие препараты, содержащие, например, аспирин, парацетамол и кодеин. Предпочтение должно отдаваться назначению препаратов с одним ингредиентом, так как комбинации препаратов редко обладают реальным преимуществом и осложняют лечение при передозировке [34]." Следовательно, хотя сочетание, например, аспирина или парацетамола с таким наркотическим болеутоляющим, как кодеин, может считаться рациональным в лечении некоторых типов боли от умеренной до сильной, "рекомендуется в большинстве случаев... назначать два этих средства раздельно с тем, чтобы можно было индивидуально отрегулировать дозу [35]." В 1991 г. IKS, швейцарский орган регламентации, объявил, что все комбинации анальгетиков с кодеином должны отпускаться только по рецепту. IKS заявил, что те фирмы, которые желают продолжать сбывать эти продукты как препараты ОБР, могут это делать, если исключат из их состава кодеин и подадут заявку на изменение своего продукта. IKS обещал рассматривать эти заявки без каких-либо дополнительных вопросов, если в состав измененного препарата вместо кодеина не будет включен какой-то иной ингредиент [36].

Некоторые специфические комбинации критикуются особенно резко. "Не должно поощряться" использование декстропропоксифена в сочетании либо с аспирином, либо с парацетамолом [37]. Это объясняется тем, что "комбинации декстропропоксифена с парацетамолом или с аспирином при передозировке могут быть более опасными, чем аспирин или парацетамол сами по себе [38]." Передозировка декстропропоксифена может привести к угнетению дыхания, особенно в сочетании с алкоголем; после чего быстро наступает сердечная недостаточность и смерть [39]. Трагично, но именно поэтому данное лекарство стало популярным и эффективным способом самоубийства. Повсеместное

наличие анальгетиков, содержащих декстропропоксифен (как это следует из таблицы 11.3), вызывает определенную озабоченность.

Таблица 11.3.
Анальгетики с содержанием декстропропоксифена на некоторых рынках лекарств

Фирма	Фирменное название	Другие ингред.	Страны/регионы, где имеется продукт
Darrow	Альгафан	Pa	BR
Darrow	Альгафан комп.	Dc	BR
Boeh.Mann.	Альгафан	Pa	AF88; CA88,89,90; ME88,89,90
Concept	Анадекс	Dp	IN
Arcana	Апа	Pa	HK
Fawns&McAllan	Кападекс	Pa	HK
Roussel	Корбутил	Pa	IN
SKF	Дапризал-П	As	IN
Lilly	Дарвоцет-Н	Pa	AF88,89,90; CA88,89,90; ME88,89,90
PCW	Депрогезик	Cf,Pa	PK87,89,90
Remedica	Дестирол	Pa	AF88,89,90; CA88,89,90; ME88,89,90
Jean-Marie	Декстропропоксифен	Ld	HK
Wilson's	Диагезик	Pa	PK87,89,90
Diba	Дибагезик	As	MX
Lilly	Дистальгезик	Pa	AF88,89,90; CA88; ME88,89,90; SA
Lilly	Дологезик-32	Pa	HK,MS,PH
Pharmador	Долорин	Cf,Co,Pa	SA
Al-Hikma	Долостоп	Pa	AF88,89,90; CA88; ME88,89,90
Al-Hikma	Долостоп-форте	Pa	AF88,89,90; CA88; ME88,89,90
Lilly	Долоксен комп.	As,Cf	AF88,89,90; CA88,89,90; HK; ME88,89,90; PH; SA; TH
Lilly	Долоксен-А	As	BR
Nordmark	Доло-неуротрат	Vi	MS
Synco	Долпоцетмол	Pa	HK

Covan	Доксифен	Pa	SA
Silanes	Эспазмо-квал	Dp,Dc	MX
Continentales	Фардолина комп.	Dp	MX
Lepetit	Фемидол	As,Cp,Pa,Cf	AF88,89; ME88,89,90
Mer-Nat.	Лентогезик	Pi,Gt	SA
Medochemie	Медонол	Pa	AF88,89,90; CA88,89,90; ME88,89,90
DuPont	Нео-перкодан	Pa	MX
Cipla	Норгезик	Pa	IN
Pharmador	Папрокс	Pa	SA
Protea	Парадекс	Pa	MS
JagsonPal	Парвон/(-H)	Dz,Pa	IN
JagsonPal	Парвон-/П	Pa	IN
JagsonPal	Парвон-спаз	Di,Dz,Pa	IN
Wockhardt	Проксивон	Pa	IN
Silanes	Кваль	Pa	MX
Wockhardt	Спазмо-проксивон	Dc,Pa	IN
Ranbaxy	Судгинол	Pa	IN
Restan	Сунап-форте	Cf,Dh,Pa	SA
Wallace	Валагезик	Dz,Pa	IN
Wyeth	Вайгезик	Pa	IN

Расшифровка символов и источники:

As=аспирин; **Cf**=кафеин; **Co**=кодеин; **Cp**=хлорфенирамин; **Dc**=дицикломин; **Dh**=дифенгидрамин; **Di**=дипипанон; **Dp**=дипирон; **Dz**=диазепам; **Gt**=глютамин; **Ld**=лидокаин; **Pa**=парацетамол; **Pi**=пемолин; **Vi**=витамины.

AF=АФРИКА: *MIMS Africa*: May 1988, July 1989, July 1990; **BR**=БРАЗИЛИЯ: DEF: 1987-88; **CA**=КАРИБЫ: *MIMS Caribbean*: May 1988, November 1989, July 1990; **HK**=ГОНКОНГ: HKIMS: April 1988; **IN**=INDIA: *MIMS India*: Feb 1988; **MS**=МАЛАЙЗИЯ И СИНГАПУР: DIMS: Feb 1988; **ME**=СРЕДНИЙ ВОСТОК: *MIMS Middle East*: April 1988, December 1989, June 1990; **MX**=МЕКСИКА: DEF: 1987; **PK**=ПАКИСТАН: QIMP: 1987, 1988-89, 1990; **PH**=ФИЛИППИНЫ: PIMS: April 1988; **SA**=ЮЖНАЯ АФРИКА: *MIMS*: May 1988; **TH**=ТАИЛАНД: TIMS: March 1988.

Включение кофеина в состав обезболивающих средств "не увеличивает ни анальгезирующий, ни противовоспалительный эффект препарата, и не исключено, что он

может усилить раздражение желудка, вызванное аспирином" [40]. В большинстве случаев количество кофеина в таких комбинированных продуктах недостаточно, чтобы усилить анальгезирующий эффект парацетамола или аспирина [41]. По всей вероятности, в чашке чая или кофе содержится больше кофеина [42]. В *Фармакологических основах терапии Гудмана и Гилмана* отмечается, что "мало данных свидетельствуют об его эффективности для этой цели" [43]. В одном недавнем (апрель 1991 г.) исследовании указывается, что "До сих пор, насколько нам известно, ни одно опубликованное исследование с определенностью не установило роль кофеина как вспомогательного средства в анальгетике [44]." В самом исследовании предлагались некоторые ограниченные данные, свидетельствующие, что кофеин был полезен как вспомогательное средство в анальгетике, по крайней мере при боли от воспаленного горла, в течение двух часов. Другие недавние исследования не обнаружили значимых отличий между парацетамолом с кофеином и одним парацетамолом при головной боли [45], или между аспирином с кофеином и просто аспирином при умеренной послеоперационной оральной боли [46]. Одно исследование в Германии выявило, что имеется убедительная связь между заболеванием почек и регулярным использованием комбинированных продуктов парацетамола и аспирина, особенно если они принимаются вместе с кофеином [47].

Нерациональна комбинация парацетамола с пентазоцином. При пероральном употреблении пентазоцин проявляет "относительно слабую и непрогнозируемую анальгезическую активность". В отношении других анальгетиков был сделан вывод, что как при острой, так и при хронической боли они равно или более эффективны, и дают меньше побочных эффектов, чем пентазоцин [48].

Барбитураты сегодня имеют очень ограниченное самостоятельное клиническое применение, и в целом их следует избегать из-за проблем с зависимостью и возможных серьезных, часто смертельных, явлений абстиненции [49]. Их сочетанное использование с анальгетиками совершенно неоправдано.

Некоторые страны предприняли шаги по изъятию комбинированных анальгетиков. В Бангладеш запретили анальгетики в сочетании со спиртом, железом или витаминами. В Турции были изъяты с рынка анальгетики в комбинации с барбитуратами. Негативное отношение к анальгетикам в сочетании с витаминами как к нерациональной комбинации было высказано на Филиппинах, а в Индии производство, продажа и импорт этих препаратов были запрещены [50].

АСПИРИН

Большинство экспертов едины во мнении, что для лечения простой, периодически повторяющейся боли - зубной, головной, иногда эпизодической боли в спине - аспирин является "анальгетиком выбора" [51]. В *Учебнике по боли* написано: "В плане эффективности трудно создать что-то лучшее, чем аспирин. Ни одно из современных лекарств... не проявило существенных отличий в лучшую сторону [52]." Аспирин настолько популярен, что только в США ежегодно принимается более 40 миллиардов таблеток аспирина [53].

У аспирина есть свои недостатки. Его, вероятно, не следует принимать людям с неконтролируемым высоким кровяным давлением, или при нарушении свертываемости крови. Также не следует использовать аспирин людям, у которых астма, язвы или чувствительный желудок, или же аллергия на аспириноподобные лекарства [54]. Аспирин не рекомендуется детям до 12 лет, так как есть связь между его использованием и развитием синдрома Рейе - серьезного, потенциально смертельного заболевания у детей с вирусными инфекциями [55]. Главный хирург США в 1982 г. предупредил о недопустимости применения аспирина или других салицилатов для детей, болеющих ветряной оспой или гриппом; в 1986 г. подобные предупреждения были опубликованы в Великобритании, и все лекарственные формы аспирина для детей были изъяты с рынка [56]. В Перу в 1990 г. имелось не менее 5 специальных педиатрических продуктов против гриппа, содержащих аспирин [57]. В марте 1990 г. австралийская фирма Nicholas в Восточной Африке рекламировала свой фирменный аналог аспирина таблетки Аспро даже для годовалых детей "от головной, зубной, ушной боли, жара, простуды и гриппа" [58].

Аспирин: чтобы не болела голова о сердечной боли

В конце января 1988 г. акции фирмы Reckitt and Colman на Лондонской бирже стали резко расти в цене; на другом берегу Атлантического океана такой же бум наблюдался с акциями Sterling и Bristol Myers. Все три фирмы являются крупными производителями аспирина. Все три пожинали плоды удивительного объявления в *New England Journal of Medicine*, где говорилось, что если принимать таблетку аспирина через день, то для здорового человека это может снизить риск приступов стенокардии примерно на 50%. Это утверждение основывалось на предварительных результатах исследования 22000 врачей-мужчин в США, половина из которых принимала аспирин, а другая половина - плацебо. Исследователи остановили испытание на два года раньше запланированного срока, чтобы опубликовать результаты и "помочь спасти жизни". Неудивительно, что эта новость была вынесена в заголовки мировой печати. Например, журнал Newsweek напечатал статью об результатах исследования на своей обложке. Поначалу выражалось некоторое беспокойство о том, что информация была обнародована без привлечения внимания к факту, что хотя вероятность приступов стенокардии может сократиться, из-за свойства аспирина разжижать кровь могут возрасти геморрагические приступы (кровотечения). (Это свойство означает, что аспирин является ценным средством в лечении приступов, вызываемых кровяными тромбами; согласно данным, он снижает риск повторного приступа примерно на 25-30%). Управление США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами попросило фирмы-изготовители аспирина подождать с утверждениями о том, что этот препарат предотвращает приступы стенокардии. Окончательный доклад об исследовании врачей был опубликован в *New England Journal of Medicine* в июле 1989 г. В целом было отмечено снижение риска приступов стенокардии на 44%; однако это снижение со всей очевидностью отмечалось лишь у мужчин в возрасте 50 лет и старше; к тому же исследование не выявило значительного снижения опасности летального исхода, обусловленного всеми сердечно-сосудистыми факторами. Другое исследование - второе международное исследование

выживаемости после инфаркта [ISIS-2], в котором в 16 странах наблюдались 17000 пациентов, только что перенесших инфаркт и леченных либо аспирином, либо тромболитическим лекарством под названием стрептокиназа, либо обоими этими лекарствами, либо плацебо. Исследователи обнаружили, что одна таблетка аспирина ежедневно в течение месяца снижала риск смертельного исхода на 23%, стрептокиназа сама по себе - на 25%, а оба препарата вместе - по крайней мере на 34%. Эмпирическое исследование почти 88000 медсестер в США, о котором сообщалось в 1988 г., выявило некоторые доказательства, что регулярное использование аспирина может быть связано с пониженным риском приступов стенокардии; однако не удалось установить, имелось ли значимое снижение риска смертельного исхода при сердечно-сосудистом заболевании.

Исследования по использованию аспирина в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний продолжаются. Учитывая детально описанные неблагоприятные эффекты аспирина, его использование без медицинского наблюдения в попытке предотвратить приступы стенокардии является неразумным и может привести к осложнениям.

Источники: Sources: Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group, "Preliminary report: Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study", *New England Journal of Medicine*, Vol 318, No 4, 28 Jan 1988, pp262-4; Relman, A.S., "Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction&qout;, *New England Journal of Medicine*, Vol 318, No 4, 28 Jan 1988, pp245-6; Steering Committee of the Physicians' Health Study' Health Study Research Group/Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study', *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 3, 20 Jul 1989, pp129-35; Fuster, V., Cohen, M. and Halperin, J., "Aspirin in the prevention of coronary disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 3, 20 Jul 1989, pp183-5; ISIS-2 Collaborative Group, "Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2", *Lancet*, No 8607, 13 Aug 1988, pp. 349-60; Hershey, LA., "Stroke prevention in women: role of aspirin versus ticlopidine", *American Journal of Medicine*, Vol 91, No 3, Sep 1991, pp288-92; Leppard, D., "Aspirin: a headache for science", *The Sunday Times* (London), 31 Jan 1988, pA10; Clark, M., "What you should know about heart attacks", *Newsweek*, 8 Feb 1988, pp42-6; Kingman, S., "Will an aspirin a day keep the doctor away?", *New Scientist*, 11 Feb 1988, p26; Anon., "FDA checks aspirin claims", New Scientisti, 10 Mar 1988; Anon., "Aspirin cuts deaths after heart attacks", *New Scientist*, 7 Apr 1988, p22; Anon., "Aspirin prevents first Ml in women?", *Scrip*, No 1639, 2 Aug 1991, p25; Graedon, J. and Graedon, T., Graedon's *Best Medicine: from herbal remedies to high-tech Rx breakthrough*, New York, Bantam Books, 1991, p79.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Если не рекомендуется использовать аспирин, следующим лекарством выбора будет парацетамол (также известный во многих странах как ацетаминофен, Панадол, Тайленол), "вероятно, чуть менее эффективное", но "очень хорошо переносимое альтернативное лекарство" [59]. Парацетамол действует "менее раздражающе на желудок" [60]. Однако регулярное и продолжительное использование парацетамола может привести к поражению печени и почек, а передозировка может вызвать серьезное поражение печени, иногда приводящее к смерти [61]. В США за десятилетний период с 1976 по 1985 гг. были

получены сообщения о более 11000 случаев возможной подозреваемой передозировки парацетамола [62]. По оценкам, отравление парацетамолом составляет 5% от общего числа лекарственных отравлений в США и Великобритании [63]. В 1986 г. 200 людей в Великобритании приняли чрезмерную дозу парацетамола [64]. Достаточно лишь 20-30 таблеток (10-15 г) парацетамола, чтобы вызвать потенциально смертельное поражение печени [65].

Лучшим советом будет использовать парацетамол - или любой другой анальгетик - в умеренных количествах. Двое ученых, исследовавших возможный риск поражения почек при использовании парацетамола, пришли к выводу, что "наивно думать, что это или любое другое лекарство безопасно при всех обстоятельствах, при любом использовании и для всех пациентов. По-видимому, разумно не поощрять ненужное каждодневное использование ацетаминофена [66]."

Врач в Университете Вандербильта советует, что "осторожность в использовании ацетаминофена в определенных ситуациях будет, очевидно, разумной. Следует избегать его использования для пациентов с активными процессами в печени и свести до минимума - для тех людей, которые регулярно потребляют алкоголь" [67].

Анальгетики и алкоголь: плохая смесь

В 1991 г. на испанском телевидении показывали рекламный сюжет, где супружеская пара возвращалась домой после вечеринки. Один из них жалуется на головную боль, другая - на расстройство желудка; оба принимают Алка-зельцер - быстрорастворимый препарат, содержащий аспирин, фосфат кальция, бикарбонат натрия и лимонную кислоту. Похожую рекламу показывали в Великобритании; а в США на упаковке препаратов Алка-зельцер есть надпись, которая гласит об их пользе при "расстроенном желудке с головной болью, вызванных излишествами". В 1991 г. в городе Барранкилья, Колумбия, пакетики Алка-зельцер входили в содержимое мини-бара в самом престижном пятизвездном отеле; причем каждый вечер для гостей отеля на подушке оставляли дополнительно пакетик с двумя таблетками Аспирина (фирменного быстрорастворимого аспирина Bayer). Надпись на пакетике Аспирина гласила: "спите спокойно без боли... с Аспирином, не раздражающей ваш желудок." ["Buenas noches sin dolor... con Aspirina, quй no irritata su estymago!"]

Как указывает Ален По [Alain Po], "распространенная практика использования аспирина для снятия похмелья должна быть поставлена под сомнение". Аспирин бесспорно раздражает желудок, вызывает желудочное кровотечение и боль, и может быть причиной язвы. Этот же эффект оказывает алкоголь; и оба они вместе просто увеличивают этот риск.

Использование парацетамола также чревато риском. Британская медицинская ассоциация утверждает, что "большие дозы парацетамола могут быть токсическими, если вы регулярно употребляете алкоголь даже в умеренных дозах". Имеются также данные, согласно которым алкоголь может увеличивать вероятность поражения печени и при использовании меньших доз парацетамола.

Ибупрофен также не является препаратом, который можно сочетать с алкоголем. В отличие от аспирина, ибупрофен редко вызывает кровотечение в желудке; однако так же, как и с аспирином, алкоголь увеличивает риск желудочных расстройств от применения

ибупрофена.

Источники: Po, A.L.W., *Non-Prescription Drugs*, (2nd edn), Oxford, Blackwell Scientific, 1990, pp520; Figueras, A., Juan, J., et al, "Misuse of aspirin for abdominal discomfort", *Lancet*, Vol 338, No 8765, 24 Aug 1991, pp506-7; Diamond, J., "They'll never swallow that", *Sunday Times Magazine*, 17 May 1987, pp82-4; Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London. Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, pp195, 286, 332.

ИБУПРОФЕН

Такие НСПВП, как ибупрофен, как правило, стоят дороже, чем аспирин или парацетамол, и совсем не обязательно более эффективны. Однако, в ограниченном количестве исследований было установлено, что ибупрофен по крайней мере так же эффективен или более эффективен, чем аспирин. Значительным преимуществом ибупрофена является то, что для него характерна низкая частота побочных эффектов и он, как правило, переносится лучше, чем аспирин [68]. Однако, его не рекомендуется использовать беременным или кормящим грудью женщинам [69]. FDA США требует, чтобы маркировка таблеток ибупрофена в 200мг содержала предупреждение о том, что "особенно важно не использовать ибупрофен в течение последних трех месяцев беременности, за исключением случаев, когда врач его назначает специально, потому что он может повредить неродившемуся ребенку или вызвать осложнения при родах [70]." Ибупрофен не рекомендуется детям в возрасте до 1 года [71].

Комбинированный препарат, который помогает при передозировке парацетамола

В 1975 г. др. Андре Маклин [Andre McLean], профессор токсикологии университетской больницы в Лондоне, предложил добавлять к таблеткам парацетамола метионин - препарат, который служит антидотом при передозировке парацетамола. Одна из причин этого сочетания заключалась в том, что если антидот не дать в течение 10-12 часов, он не окажет эффекта. Британская группа по технологиям и фирма Sterling Winthrop (один из главных производителей парацетамола) совместно разработали такой продукт (Паметон), который получил лицензию в Великобритании в 1983 г. и поступил в неограниченную продажу в 1986 г. Одним недостатком Паметона является его высокая цена: в 1991 г. таблетка, содержащая 500 мг парацетамола плюс 250 мг метионина стоила примерно в 9 раз больше, чем 500 мг таблетка непатентованного парацетамола. Тем не менее, Паметон как в финансовом, так и в человеческом плане значительно дешевле, если сравнить его с дополнительным лечением в случае передозировки парацетамола.

Когда в 1986 г. этот продукт поступил на рынок, Sterling Winthrop почти не освещала это событие. Представитель фирмы Деннис Бойлз [Dennis Boyles] признал, что они были достаточно скрытными в отношении нового лекарства. Он сказал репортеру *Sunday Times*: "Вероятно, нам следовало бы больше его популяризовать, и весьма разумно было бы иметь эту вещь в доме, где нет детей." Один британский фармацевт предположил, что причина такой скромности фирмы заключалась в том, что реклама этого средства могла бы внушить людям мысль о том, что парацетамол небезопасен, а это несомненно повлияло бы на большие продажи фирмой анальгетиков с содержанием парацетамола,

таких как Панадол.

Если передозировка парацетамола действительно произошла, обычное лечение (в пределах 10-12 часов) проводят таблетками метионина, или в пределах 15-16 часов - ацетилцистеином внутривенно или жидким ацетилцистеином, или таблетками - там, где они имеются.

Источники: BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 22, Sep 1991, p18; Diamond, J., "They'll never swallow that", *Sunday Times Magazine*, 17 May 1987, pp82-4; "Cold shoulder for "safe" paracetamol", *New Scientist*, 18 Dec 1986; McLean, A.E.M., "Why do patients still die from paracetamol poisoning?", *British Medical Journal*, Vol 293, 1 Nov 1986, p1172; Oilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p658; Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual II*, Amsterdam, Elsevier, 1987, pp80-1.

ТРАМАДОЛ

Трамадол впервые появился в Германии в 1977 г.; его выпустила германская фирма Grunenthal. Это наркотический анальгетик, который, по-видимому, способен вызывать зависимость с меньшей вероятностью, чем морфий, и в меньшей степени угнетать дыхание и оказывать седативный эффект, чем другие опиоидные лекарства [72]. Данный продукт имеется на рынке лекарств в Японии, нескольких странах Азии и Латинской Америки; поданы заявки на получение лицензии в нескольких европейских странах [73]. Однако пока слишком мало клинических данных, чтобы определить роль этого лекарства в снятии боли.

ГЛАФЕНИН

Глафенин - это еще один анальгетик, широко распространенный во многих развивающихся странах, который также предлагает германская фирма Hoechst или ее французская дочерняя фирма Roussel. В 1984 г. в мире было продано этого лекарства примерно на 30 миллионов долларов США, что позволило ему занять место в первой десятке продуктов Hoechst. В 1986 г. во Франции он был самым продаваемым анальгетиком, отпускаемым по рецепту [74]. К 1990 г. объем продаж во Франции достиг примерно 4,2 миллионов упаковок; этот продукт имелся на рынке в более чем 70 странах всего мира [75]. Тем не менее, в международной научной литературе немного информации об эффективности этого продукта по сравнению с другими анальгетиками.

Таблица 11.4. **Анальгетики с содержанием глафенина на некоторых рынках лекарств**

Фирма	**Фирменное название**	**Другие ингред.**	**Страны/регионы, где имеется продукт**
Roussel	Адалгур*	Th,Mp	AF88,89,90; CA88,89,90; ME88,89,90
Biomedis	Блофенин		ID

Pyridam	Цитофен		ID
Meprofarm	Фенал		ID
Terramedic	Фланин		PH
Unilab	Глафенин		PH
Siam B.	Глафин		TH
United Amer.	Глафин		PH
Pharos	Глафен		ID
Roussel/Hoechst	Глифанан*		AF88,89,90; BR; CA88;89,90; ID; MS; ME88,89,90; PH; TH
Sarsa/Hoechst	Глифарелакс*	Th	BR
Pyridam	Нейро-цитофен	Vi	ID
Biomedis	Ревалан		PH
Biomedis	Скелан-форте	Cs,Pk	PH

* изъяты, май 1992

Расшифровка символов и источники:

Cs=каризопродол; **Mp**=мепробамат; **Pk**=фенилбутазон; **Th**=тиоколхикозид; **Vi**=витамины.

AF=АФРИКА: *MIMS Africa*: May 1988, July 1989, July 1990; **BR**=БРАЗИЛИЯ: DEF: 1987-88; **CA**=КАРИБЫ: *MIMS Caribbean*: May 1988, November 1989, July 1990; **ID**=ИНДОНЕЗИЯ: IIMS: Feb 1988; **MS**=МАЛАЙЗИЯ И СИНГАПУР: DIMS: Feb 1988; **ME**=СРЕДНИЙ ВОСТОК: *MIMS Middle East*: April 1988, December 1989, June 1990; **PH**=ФИЛИППИНЫ: PIMS: April 1988; **TH**=ТАИЛАНД: TIMS: March 1988.

Эта реклама в 1988 г. на Филиппинах подчеркивает "чрезвычайно хорошую переносимость" Глифанана. В 1992 г. лекарство было изъято во всем мире из соображений безопасности - соображений, которые были очевидны в течение более 10 лет.

Однако, он действительно регулярно упоминается в сообщениях о побочных эффектах. Во Франции по частоте лекарственно-зависимого поражения почек его опережает только фенацетин [76]. Поражение печени также "периодически наблюдается у пациентов, принимающих глафенин", причем для него характерны высокий уровень развития желтухи и смертности [77]. В 1980, 1981 и 1982 гг. во Франции глафенин фигурировал в большем количестве сообщений о неблагоприятных действиях лекарства (НДЛ), чем какой-либо другой препарат; между 1 апреля 1980 г. и 31 октября 1982 г. французские надзорные органы получили 734 сообщения о реакциях, предположительно вызванных глафенином [78]. В Нидерландах со времени его регистрации в 1967 г. глафенин чаще других назывался в качестве причины лекарственно-зависимой анафилаксии (аллергической реакции, способной вызвать смертельный шок); например, в 1980-84 гг. в Нидерландский Центр мониторинга неблагоприятных действий лекарств поступило 121 сообщение об анафилактической реакции на глафенин [79]. Считается, что в мире глафенин был причиной 14 смертельных случаев [80].

Основываясь главным образом на информации из Нидерландов, Федеральное управление здравоохранения Германии в начале 1980 г. занялось детальным рассмотрением этого лекарства. Прежде чем этот процесс зашел слишком далеко, Hoechst в 1983 г. без лишнего шума изъяла глафенин с германского рынка. В штаб-квартире Hoechst уверяли, что изъятие глафенина было чисто маркетинговым решением [81].

В 1985 г. Hoechst/Roussel в рекламе на страницах *East African Medical Journal* продвигала свой аналог глафенина Гилфанан как "анальгетик будущего". В 1990 г. на Филиппинах фирма рекламировала глафенин как лекарство с "чрезвычайно хорошей переносимостью" [82].

1 января 1991 г. Roussel изъяла глафенин с рынка Бельгии по просьбе бельгийского государственного секретаря здравоохранения Роже Дезизе [Roger Dйlizйe]. Г-н Дезизе сказал, что причиной изъятия были неблагоприятные эффекты лекарства, в том числе в Бельгии два смертельных случая у пациентов, которые принимали препарат без консультаций с врачом [83]. В начале 1992 г. Европейский Комитет по патентованным медицинским продуктам (CPMP) рекомендовал отозвать разрешения на сбыт глафенина из-за высокого риска наступления анафилактического шока [84]. В последствии разрешения были отозваны или временно приостановлены в Испании, Франции, Нидерландах, Италии и Португалии,[85] и в мае 1992 г. Roussel объявила о всемирном изъятии своего продукта, хотя другие фирмы, возможно, производят его до сих пор [86].

ФЕНАЦЕТИН

Фенацетин впервые стал применяться в терапии в 1887 г., и по структуре он очень похож на парацетамол, который является метаболитом фенацетина. Неудивительно, что этот препарат обладает анальгезирующим эффектом, похожим на парацетамол, но в настоящее время он повсеместно признан слишком токсичным для регулярного использования.

Также обнаружено, что он является канцерогеном, и существует убедительная связь между его продолжительным использованием и высокой частотой почечных заболеваний и анемии [87].

Крупное двадцатилетнее эпидемиологическое исследование злоупотребления анальгетиками, проведенное в Швейцарии, обнаружило, что регулярное использование фенацетина повышало риск гипертонии и повышало риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, рака или почечных заболеваний. Исследование зарегистрировало 74 случаев смерти среди 623 женщин, использовавших фенацетин, по сравнению со всего 27 смертями в совместимой контрольной группе, что означает показатель относительного риска в 2,2. Анализ относительного риска смертельного исхода в результате почечного заболевания дал цифру 16,1 [88].

Менее достоверное исследование в США по методу "случай-контроль", в котором изучались 554 взрослых с недавно диагностированной болезнью почек, выявило, что ежедневно использовавшие какой-либо анальгетик (фенацетин, парацетамол или аспирин) подвергались в два раза большему риску заболевания почек, чем те, кто использовал анальгетики изредка. Самый высокий риск развития почечного заболевания был у тех, кто принимал фенацетин каждый день (соотношение 1 к 5,11), хотя риск сохранялся и при ежедневном использовании парацетамола (соотношение 1 к 3,21) [89].

Таблица 11.5. **Анальгетики с содержанием фенацетина на некоторых рынках лекарств**

Фирма	**Фирменное название**	**Другие ингред.**	**Страны/регионы, где имеется продукт**
Teuto	Анальгин	As,Cf,Bt	BR
PPP	Аспагин	As	PK87
Vernleigh	Кодаспазол	As,Co	SA
Vernleigh	Контрадол	As,Co,Cf,Pb,Pl	SA
Pfizer	Корибан	As,Cf,Cp,Pf,Vi	PK87,89,90
AFD	Малдрин	Bb,Pc	PK87
Riker	Норгезик-форте	As,Cf,Or	CA88,89,90
Vernleigh	Трикодеин	As,Co	SA

Расшифровка символов и источники:

As=аспирин; **Bb**=бутобарбитон; **Bt**=буталбитала бутилбромид; **Cf**=кафеин; **Co**=кодеин; **Cp**=хлорфенирамин; **Or**=орфенадрин; **Pb**=фенобарбитон; **Pc**=фенилсемикарбазид; **Pf**=фенилпропаноламин; **Pl**=фенолфталеин; **Vi**=витамины.

BR=БРАЗИЛИЯ: DEF: 1987-88; **CA**=КАРИБЫ: *MIMS Caribbean*: May 1988, November 1989, July 1990; **PK**=ПАКИСТАН: *QIMP*: 1987, 1988-89, 1990; **SA**=ЮЖНАЯ АФРИКА: *MIMS*: May 1988.

Редакционная статья в *New England Journal of Medicine* с комментариями швейцарского исследования указала на то, какие последствия для здоровья населения будет иметь дальнейшее нахождение фенацетина на рынке. В статье говорилось, что "рекомендуется убрать фенацетин, как в виде самостоятельного препарата, так и в виде компонента комбинированного средства, в странах, в которых использование этого лекарства по-прежнему разрешено" [90].

Совет FDA США уже в 1977 г. постановил, что фенацетин "небезопасен для использования как ОБР-лекарство по причине высокого потенциала для злоупотребления, высокого риска для почек и отсутствия компенсирующих эти риски преимуществ данного препарата". Совет также предложил, что он "должен быть удален из комбинированных анальгетических препаратов" [91]. В 1983 г. он был изъят в США и запрещен для экспорта [92].

Фенацетин также был запрещен или изъят в Канаде, Чили, на Кипре, в Дании, Египте, Финляндии, Германии, Индии, Израиле, Италии, Японии, Малайзии, Маврикие, Непале, Нидерландах, Новой Зеландии, Нигерии, Норвегии, на Филиппинах, в Руанде, Саудовской Аравии, Суринаме, Швеции, Таиланде, Турции, Великобритании и Йемене [93].

Несмотря на эти регламентирующие действия, по-прежнему обнаруживаются некоторые анальгетики, содержащие фенацетин. Как показано в таблице 11.5, продукты с содержанием фенацетина находились на рынке в странах Карибского бассейна и Пакистана в 1988, 1989 и 1990 гг.; и в Бразилии и Южной Африке - в 1988 г.

ПИРАЗОЛОНЫ

Пиразолоны также берут свое начало в конце XIX века. Большинство из них сейчас уже исчезло с рынка вследствие их потенциальной способности вызывать агранулоцитоз (жизнеугрожающее состояние, при котором количество белых кровяных клеток уменьшается, что делает человека уязвимым для многих заболеваний) [94]. Однако несколько продуктов еще остались; среди них фенилбутазон, пропифеназон и дипирон, а также появившийся позднее апазон.

Вначале фенилбутазон обычно резервировали для купирования боли при артритах особого типа (см. главу «НСПВП»). Новое лекарство апазон сейчас тоже пытаются использовать при некоторых формах артрита. Пропифеназон и дипирон (Анальгин) - средства, наиболее часто встречающиеся в анальгетиках; из них двоих более популярен дипирон.

Для германской фирмы Hoechst, основного производителя дипирона (Анальгина), этот продукт имеет очень важное значение. В 1987 г. два продукта дипирона фирмы Hoechst - Новалгин и Баралгин - обеспечивали более 5% от всего объема мировых продаж фирмы [95]. В 1991 г. продажи одного только Новалгина в мире достигли 125 миллионов долларов США, что составляло 2,3% общих продаж фирмы [96]. Как показано в таблице 11.2, дипирон встречался в 25% анальгетиков на рынке в 13 областях мира; а в 1990 г. в Африке, Карибском бассейне, на Среднем Востоке и в Пакистане каждый седьмой анальгетик содержал дипирон.

Использование дипирона или другого препарата группы пиразолонов в лечении острой боли малообосновано или вообще неоправдано. Согласно руководству по медикаментам *Мартиндейл*, из-за риска агранулоцитоза использование дипирона "оправдано только в

серьезных или жизнеугрожающих ситуациях, где альтернативного анальгетика не имеется, или он не подходит" [97]. Авторитетный учебник клинической фармакологии отмечает, что дипирон "печально известен" как причина агранулоцитоза и "вообще не должен использоваться, поскольку имеются адекватные заменители" [98].

Еще одной проблемой дипирона является его способность вызывать анафилактический шок (серьезную, распространенную аллергическую реакцию). Эта проблема до последнего времени недооценивалась. Согласно германскому учебнику фармакологии, риск вызванного дипироном шока при пероральном применении равен 1 к 50000, а для инъекций может достигать 1 к 5000 [99].

Уже в 1973 г. в издании Американской медицинской ассоциации *Оценки лекарств [Drug Evaluations]* говорилось, что "нельзя оправдать использование дипирона в качестве анальгетика общего действия, средства при артрите или стандартного жаропонижающего" [100]. В издании 1977 г. это лекарство было названо "устаревшим в США" [101], и в последующих изданиях о нем вообще не упоминалось. FDA США изъяла его с рынка и запретила его экспорт в 1977 г.[102].

Понемногу и в других странах предпринимаются действия, чтобы убрать дипирон и другие пиразолоны с рынка. В Федеративной Республике Германии в 1982 г. были изъяты из продажи восемьдесят анальгезических препаратов, содержащих пиразолон в комбинации с другим активным соединением (однако некоторым продуктам, содержащим дипирон в чистом виде или сочетанно, было разрешено остаться); в Израиле в 1983 г. были изъяты с рынка все комбинированные продукты, содержащие дипирон; в Мексике запрещены сочетания пиразолона с антигистаминами, сосудосуживающими средствами, противоотечными препаратами, мышечными релаксантами или витаминами; несколько комбинированные продуктов, содержащих пиразолоны, не рекомендуются на Филиппинах [103].

Дипирон запрещено импортировать в Австралию и Сингапур; он изъят или запрещен в Дании, Норвегии и Швеции; строго ограничен в Бангладеш, Египте, Германии, Греции, Израиле, Италии, Перу, на Филиппинах и в Венесуэле; в Мексике он не разрешен для использования в педиатрической практике [104].

Пропифеназон был запрещен или изъят в Ирландии и Турции [105]. Все пиразолоны строго ограничены в Германии, Греции, Японии и Саудовской Аравии [106].

Время действовать

Ненадлежащее использование анальгетиков может вызывать серьезные и иногда летальные побочные эффекты. Проблемой во всем мире является почечные заболевания или почечная недостаточность, вызванные анальгетиками. Там, где проводились хорошо поставленные исследования, можно было провести связь между значительной частью пациентов, которым была заменена почка или которые находились на диализе, и использованием анальгетиков. В 1987 г. в Австралии эта цифра составляла 13%; в 1986 г. в Германии она была равна 16.8%; в 1988 г. в Бельгии - 18% [107]. Будет серьезной ошибкой считать, что продукт "безопасен" только потому, что он отпускается без рецепта.

Дело еще более осложняет озадачивающая масса анальгетиков на рынке многих стран; причем все они рекламируются как более эффективные, более быстродействующие, или более безопасные в купировании боли. Как уже отмечалось, для многих из них эти утверждения научно не подтверждаются. В отношении некоторых продуктов данные ясно

говорят о том, что риск перевешивает любую предполагаемую пользу. Настало время рационализировать подход к лечению боли.

Рекомендации к действию

1. Все анальгетики следует ограничить препаратами с одним ингредиентом (за исключением буферного аспирина, или комбинации парацетамола с антидотом метонином).
2. Все анальгетики, содержащие декстропропоксифен, глафенин, фенацетин или производные пиразолона, должны быть немедленно изъяты с рынка.
3. У всех анальгетиков на упаковке должно указываться воспроизведенное (непатентованное) наименование продукта, а также максимальные пределы дозировки, особенно в случае с парацетамолом.

Источники

1. McLeod, D.C., "An analgesic for non-prescription pain reliever promotions", *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, Vol 22, Jun 1988, p503.
2. Grichnik, K.P. and Ferrante, P.M., "The difference between acute and chronic pain", *Mount Sinai Journal of Medicine*, Vol 58, No 3, May 1991, pp217-20.
3. Holland, A.J.A., Jackson, S.H.D. and Turner, P., "A survey of analgesic drug utilization within and between clinical units in a health district", *International Journal of Clinical Pharmacology*, Therapy and Toxicology, Vol 26, No 9, 1988, pp465-7.
4. Greenwald, H.P., "Interethnic differences in pain perception", *Pain*, Vol 44, 1991, pp157-63.
5. Po, A.L.W., *Non-Prescription Drugs*, Oxford, Blackwell Scientific, (2nd edn) 1990, p9.
6. According to a 1989 report, *Accelerated Growth in Pain Management Markets: Forecasts of Pharmaceuticals, Devices and Alternative Treatments*, by the Market Intelligence Research Company, reported in: Anon., "New Publications", *Scrip*, No 1483, 26 Jan 1990, p4.
7. According to a 1991 Frost and Sullivan report, The European Market for Pain Management Products - Pharmaceutical: Pain Control Devices & Alternative Medicines, reported in: Anon., "European pain relief market set to rise", *Scrip*, No 1587, 1 Feb 1991, p27.
8. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, Edinburg, Churhill Livingstone, (6^{th} edn), 1987, p301.
9. Ibid, p302.
10. Acs, G. and Drazner, E., "The incidence of postoperative pain and analgesic usage in children", *Journal of Dentistry for Children*, Jan-Feb 1992, pp48-52.
11. Liebeskind, J.C., "Pain can kill". Pain, Vol 44, 1991, pp3-4.
12. Grichnik and Ferrante, op cit, pp217-20.
13. Laurence and Bennett, op cit, p303.
14. Gaukroger, P.B., "Paediatric analgesia: Which drug? Which dose?", *Drugs*, Vol 41, No 1, 1991, pp52-9.

15. Maunuksela, E-L. and Oikkola, K.T., "Pediatnc pain management" *International Anesthesiology Clinics*, Vol 29, No 2, May 1991, pp37-55 (However, pain resulting from chronic diseases or surgery does demand sensitive and often prophylactic therapy as children typically do not request analgesics as adults do.).
16. Grichnik and Ferrante, op cit, pp217-20.
17. Lebovits, A.H., "Chronic pain: the multidisciplinary approach", *International Anesthesiology Clinics*, Vol 29, No 1, 1991, pp1-7.
18. Ibid; Turk, D.C. and Rudy, T.E., "Neglected topics in the treatment of chronic pain patients - relapse, non-compliance, and adherence enhancement", *Pain*, Vol 44, 1991, pp5-28.
19. Parish, P., Medicines: A Guide for Everybody, (6th edn, revised), London, Penguin, 1989, p187.
20. Katz, J. and Melzack, R., "Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces phantom limb pain", *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol 6, No 2, Feb 1991, pp73-83.
21. Beecher, H.K., "The powerful placebo", *Journal of the American Medical Association*, Vol 159, 1955, pp1602-6.
22. Scarani, G., Beghi, E. and Tognoni, G., "Pharmacological treatment of a primary headache: analysis of current practice from a drug utilization study", *Headache*, Vol 27, Jun 1987, pp345-50.
23. Laurence and Bennett, op cit, p307.
24. Henry, J.(ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley (2nd edn) 1991, p77.
25. Parish, op cit, p188.
26. Wall, P.D. and Melzack R., (eds), *Textbook of Pain*, London, Churchill Livingstone, 1984, p505.
27. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p638.
28. WHO, "WHO Model List: revised in November 1991", *WHO Drug Information*, Vol 5, No 4, 1991, p182.
29. Chetley, A. and Gilbert, D., *Problem Drugs*, The Hague/Penang, Health Action International, 1986.
30. Hartog, R. and Schulte-Sasse, H., *German and Swiss drug supplies to the Third World*, Amsterdam/Zurich/Lausanne/Bielefeld, HAI-Europe/Berne Declaration Group/ BUKO Pharma-Kampagne, 1990, p32.
31. Gillies, H.C., Rogers, H.J., Spector, R.G. and Trounce, J.R., *A Textbook of Clinical Pharmacology*, (2nd edn), London, Hodder and Stoughton, 1986, p308.
32. AMA, Drug Evaluations, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p76.
33. Henry, op cit, p77.
34. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 22, Sep 1991, p161.
35. Analgesic Guidelines Sub-Committee, Victorian Drug Usage Advisory Committee, Analgesic Guidelines, (1s1 edn), Toorak, Victorian Medical Postgraduate Foundation, 1988, p22.
36. Anon., "New Swiss analgesic prescribing rules", *Scrip*, No 1607, 12 Apr 1991, p9.
37. Analgesic Guidelines Sub-Committee, op cit, p192.
38. Parish, op cit, p192.
39. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p18.
40. Ibid, p161.
41. Laurence and Bennett, op cit, p307.
42. Po, op cit, p535.

43. Gilman, et al, p629.
44. Schachtel, B.P., Fillingim, J.M., et al, "Caffeine as an analgetic adjuvant: a doubleblind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat", *Archives of Internal Medicine*, Vol 151, Apr 1991, pp733-7.
45. Ward, N., Whitney, C., Avery, D. and Dunner, D., "The analgesic effects of caffeine in headache", *Pain*, Vol 44, 1991, pp151-5.
46. Forbes, J.A., Jones, K.F., et al, "Evaluation of aspirin, caffeine, and their combination in postoperative oral surgery pain", *Pharmacotherapy*, Vol 10, No 6, 1990, pp387-93.
47. Bennett, W.M. and DeBroe, M.E. "Analgesic nephropathy - a preventable disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 19, 11 May 1989, pp1269-71.
48. Hoskin, P.J. an Hanks, G.W., "Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states", *Drugs*, Vol 41, No 3, 1991, pp326-44.
49. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p132.
50. United Nations, *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, Doc No ST/ESA/192, New York, 1987, pp105, 107, 118.
51. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, p159.
52. Wall and Melzack, op cit, p507.
53. Jones, M.P. and Schubert, M.L., "What do you recommend for prophylaxis in an elderly woman with arthritis requiring NSAIDs for control?", *American Journal of Gastroenterology*, Vol 86, No 3, 1991, pp264-6.
54. Graedon,J. and Graedon, T., *Graedon's Best Medicine: from herbal remedies to high-tech Rx breakthrough*, New York, Bantam Books, 1991, p79.
55. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p159.
56. Lesser, F., "Aspirin: the slow gestation of a warning", *New Scientist*, 19 Jun 1986, p23.
57. Lopez, R. and Kroeger, A. (eds), *Morbilidad y Medicamentos en Peru y Bolivia*, Lima/ Heidelberg/Chimbote, Universidad Peruana Cayetano Heredia/Universidad de Heidelberg/Accion para la Salud, 1990, p146.
58. MaLAM letter to Nicholas, March 1990.
59. Wall and Melzack (eds), op cit, p507.
60. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p159.
61. Parish, op cit, p195.
62. Nelson, S.D., "Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen", *Seminars in Liver Disease*, Vol 10, No 4, 1990, pp267-78.
63. Levy, M., "Adverse reactions to over-the-counter analgesics: an epidemiological evaluation", *Agents Actions Supplement*, Vol 25, 1988, pp21-31.
64. Diamond, J., "They'll never swallow that", *Sunday Times Magazine*, 17 May 1987, pp824.
65. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p18.
66. Sandier, D.P. and Weinberg, C.R., "Analgesic use and chronic renal disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 16, 19 Oct 1989, pp1126-7.
67. Burk, R.F., "N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 21, 25 May 1989, p1418.
68. AMA, op cit, p75.
69. Gilman, et al, op cit, pp665-6.
70. Physicians' Desk Reference, Oradell, N.J., Medical Economics Company, 44th edn, 1990, p2293.
71. Anon., "Junifen suspension-ibuprofen for febrile children", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 29, No 3, 4 Feb 1991, pp11-12.
72. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1321.

73. Anon., "Grunenthal pursues tramadol", *Scrip*, No 1509, 27 Apr 1990, p34.
74. Offerhaus, L., "Glafenine: Kiespijn of kiespijn?" (Glafenine: toothache or toothache?), *Nederlands Tijdschr Geneeskd*, Vol 132, No 40, 1988, pp1853-57.
75. Anon., "Glafenine withdrawn in Belgium", *Scrip*, No 1581, 11 Jan 1991, p34. In 1991, glafenine was marketed in 78 countries, according to an article in *The Lancet* (Vol 339, 8 Feb 1992, p357).
76. Offerhaus, op cit, pp1853-57.
77. Dukes, M.N.G. and Beeley, L. (eds), Side Effects of Drugs Annual 12, Amsterdam, Elsevier, 1988, p90.
78. Offerhaus, op cit, pp1853-57.
79. Stricker B.H.Ch., de Groot, R.R.M. and Wilson, J.H.P., "Anaphylaxis to glafenine", *Lancet*, Vol 336, No 8720, 13 Oct 1990, pp943-4.
80. Herxheimer, A., "Belgium: Withdrawal of glafenine", *Lancet*, Vol 337, No 8733, 12 January 1191, p102.
81. BUKO Pharma-Kampegne, *Hoechst: A Cause of Illness?*, Bielefeld, BUKO Pharma-Kampange, 1987, pp21-2
82. MaLAM letter to Roussel, June 1990.
83. Anon., *Scrip*, No 1581, op cit, p34.
84. Anon., "Glafenine withdrawal recommended", *Scrip*, No 1685, 22 Jan 1992, p23.
85. Anon., "Withdrawal of glafenine", *Lancet*, Vol 339, No 8789, 8 Feb 1992, p357.
86. Anon., "Glafenine: voluntary withdrawal", *WHO Drug Information*, Vol 6, No 2, 1992, p57.
87. Sanberg, P. and Krema, R.M.T., *Over-the-counter Drugs: harmless or hazardous?*, London, Burke Publishing, 1988, p49.
88. Dubach, U.C., Rosner, B. and Stunner, T., "An epidemiological study of abuse of analgesic drugs: effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987)", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 19,11 May 1989, pp155-60.
89. Sandier, D.P., Smith, J.C., et al, "Analgesic use and chronic renal disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 19, 11 May 1989, pp1238-43.
90. Stolley, P.D., "The risks of phenacetin use", *New England Journal of Medicine*, Vol 324, No 3, 17 Jan 1991, pp191-3.
91. Graedon.J., *The People's Pharmacy-2*, New York, Avon Books, 1980, p41.
92. United Nations, op cit, p77.
93. Ibid, pp76-8; Anon., "FRG voluntary phenacetin withrawals", *Scrip*, No 1081, 3 Mar 1986, p3; Consumers' Association of Penang, *Drugs and the Third World: Phenacetin risks, benefits and marketing in Malaysia*, Penang, CAP, 1986, p4.
94. Gilman, et all, op cit, pp654-5.
95. Anon., "Hoechst in 1987 and 1988", *Scrip*, 23 Mar 1988, p14.
96. Anon., "Good growth for Hoechst Pharma", *Scrip*, No 1702, 20 Mar 1992, pp8-9.
97. Reynolds, op cit, p15.
98. Laurence and Bennett, op cit, p168.
99. Fuellgraff, G. and Palm, D. (eds), *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie*, (6th edn), Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1986, p194.
100. AMA, *Drug Evaluations*, (2nd edn), Chicago, 1973, pp262-7.
101. AMA Drug Evaluations, (3rd edn), Chicago, 1977, p341.
102. United Nations, op cit, p62.
103. United Nations, op cit, p115.
104. United Nations, op cit, pp62-3.
105. United Nations, op cit, p89.
106. United Nations, op cit, p90.
107. Bennett and DeBroe, op cit, pp.1269-71.

12. Дипирон

Никому не нужное лекарство

В 1987 г. консультант по медицинским вопросам филиала фирмы Hoechst в Таиланде др. Китима Ютхавонг [Kitima Yuthavong] утверждал, что Баралган (продукт, содержащий дипирон) «очень эффективно устраняет боль. Пациент, скрючившийся от боли в результате кишечной колики, после приема этого лекарства чувствует себя другим человеком» [1].

В 1987 г. в Голландии молодая женщина чуть не умерла после того, как ей дали Баралгин (фирменное название аналогичного продукта Hoechst в Европе) при неясных симптомах в области живота [2]. *За период с июля 1981 г. по июль 1986 г. в Германии, где находится центр фирмы Hoechst, 94 человека умерли после того, как приняли лекарства, содержащие дипирон. Причиной смерти в 46 случаях был агранулоцитоз (утрата большого количества белых кровяных клеток в результате поражения костного мозга), а в 39 случаях - анафилактический шок - тяжелая аллергическая реакция [3].*

Эти случаи побудили германский орган регламентации лекарств поместить все продукты дипирона в группу препаратов, отпускаемых только по рецепту, и ограничить их показания сильной болью в результате хирургической операции или травмы, коликами или болью вследствие опухоли. Были изъяты все комбинированные лекарства, содержащие дипирон, кроме комбинированных продуктов, содержащих спазмолитическое средство (подобно Баралгану/Баралгину), использование которых были временно приостановлено до решения суда по иску, возбужденному другим производителем [4]. В начале 1987 г. Hoechst "добровольно" изъяла Баралгин с германского рынка.

Дипирон - это анальгетик (болеутоляющее) с противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Он является производным сульфонатом натрия амидопирина или аминопирина, и как пропифеназол и фенилбутазон, принадлежит к группе химических производных пиразолона. Это лекарство впервые было представлено германской фирмой Hoechst в 1922 г. Дипирон известен под многими другими названиями: анальгин, анальгинум, метамизол, аминапирин-сульфонат натрия, норамидопиринметансульфонат-натрий, сульпирин, метампирон, новамидазофен, натриум новаминсульфоникум, норамидазофен и нораминофеназон.

Плохое здоровье - хороший бизнес

Тем не менее, во многих странах дипирон по-прежнему остается популярным и прибыльным болеутоляющим средством. В 1987 г. два продукта дипирона Hoechst - Новалгин и Баралгин - принесли фирме более 190 миллионов долларов США, то есть чуть более 5% от ее мировых продаж медикаментов [5]. В 1991 г. один лишь Новалгин обеспечил 2,3% от общих продаж фирмы, и с общим объемом реализации в сумме около 125 миллионов долларов США был шестым самым популярным лекарством производства Hoechst [6]. В 1989 г. Новалгин и Баралгин с объемом продаж 4,3 миллиона долларов

США составляли почти 25% от общих продаж Hoechst в Пакистане [7]. В 1990 г. Баралгин был шестым самым продаваемым фирменным препаратом в Индии на публичном рынке лекарств (в него не входят продажи больницам или государственным амбулаторным центрам) - его продажи достигли 5,2 миллиона долларов США [8]. В 1990 г. на Филиппинах Баралгин составлял более трети от общих продаж Hoechst [9]. В 1991 г. в Боливии препарат Новалгина был самым известным и самым широко используемым анальгетиком. Он предлагался без рецепта и продавался даже на уличных рынках [10].

Другие пиразолоны

Подобно дипирону, другие производные пиразолона также ассоциируются с непредсказуемыми аллергическими реакциями или с жизнеугрожающими нарушениями кроветворения.

амидопирин: "Риск агранулоцитоза у пациентов, принимающих аспирин, достаточно велик, чтобы сделать это лекарство непригодным для использования. Начало агранулоцитоза может быть внезапным и непредсказуемым" [1].

феназон (антипирин): "сейчас используется только как маркер лекарственно-метаболической деятельности печени"; даже при таком ограниченном применении могут случаться аллергические реакции [2].

пропифеназон: сообщалось об анафилактическом шоке при использовании этого лекарства [3].

фенилбутазон: используется главным образом в лечении некоторых видов артрита (см. главу «НСПВП»); "плохо переносится некоторыми пациентами", было несколько смертельных случаев в результате апластической анемии и агранулоцитоза [4].

Источники:

1. Reynolds, J.E.F. (ed.), Martindde: The Extra Pharmacopoeia, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p3
2. Dukes, M.N.G. and Beeley, L, (eds), Side Effects of Drugs Annual 14, Amsterdam, Elsevier, 1990, p92
3. Dukes, M.N.G. and Beeley, L, (eds). Side Effects of Drugs Annual 12, Amsterdam, Elsevier. 1988, p83
4. Gilman, A.G., Roll, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p654

Многие фирмы производят анальгетики, содержащие дипирон или другие производные пиразолона. Как видно из таблицы 12.1, в 1990 г. почти каждый пятый анальгетик на рынке лекарств в странах Африки, Карибского бассейна, Среднего Востока и в Пакистане содержал дипирон или другое производное пиразолона. В 1989 г. дипирон был самым широко используемым анальгетиком в Болгарии [11]. В Южной Корее в 1989 г. 33

компании предлагали 42 фирменных аналогов дипирона [12]. В Югославии в 1990 г. дипирон был вторым лекарством по объему использования [13].

Табл. 12.1. **Число и процентная доля анальгетиков, содержащих пиразолон (1990 г.)**

Страна/регион	Число анальгетиков	Число и % лекарств, содержащих:			
		дипирон		другие пиразолоны	
		число	%	число	%
Африка	115	18	16	9	8
Карибы	66	12	18	6	9
Средний Восток	141	21	15	10	7
Пакистан	186	21	11	2	1
Всего	**508**	**72**	**14**	**27**	**5**

Источники: Africa: *MIMS Africa*, July 1990; Caribbean: *MIMS Caribbean*, July 1990; Middle East: *MIMS Middle East*, Jun 1990; Pakistan: QIMP 1990

Трудно объяснить продолжающуюся популярность дипирона и других пиразолонов в свете фактов, свидетельствующих о риске агранулоцитоза и анафилактического шока. Авторитетный учебник клинической фармакологии указывает, что дипирон "печально известен" как причина агранулоцитоза и "вообще не должен использоваться, поскольку имеются адекватные заменители" [14]. Германский учебник клинической фармакологии объясняет, что риск вызванного дипироном шока при пероральном применении равен 1 к 50000, а для инъекций может достигать 1 к 5000 [15].

В 1980 г. в ежегодном издании *Side Effects of Drugs Annual* ["Побочные эффекты лекарств"] был сделан вывод, что "поскольку имеются эффективные, менее опасные альтернативные лекарства, нет оснований для дальнейшего использования аминопирина и дипирона" [16]. Уже в 1973 г. в издании Американской медицинской ассоциации *Оценки лекарств [Drug Evaluations]* говорилось, что "нельзя оправдать использование дипирона в качестве анальгетика общего действия, средства при артрите или стандартного жаропонижающего" [17]. В издании 1977 г. это лекарство было названо "устаревшим в США" [18], и в последующих изданиях о нем вообще не упоминалось.

Тем не менее, многие фирмы, включая Hoechst, утверждают, что дипирон является безопасным и эффективным продуктом. По мнению др. Р. Тиммерса [R. Timmers], руководителя отдела медицинских вопросов фирмы Hoechst, дипирон имеет "выдающиеся гарантии безопасности" и "за более чем 60 лет доказал, что является эффективным и в то же время чрезвычайно хорошо переносимым анальгезическим веществом" [19].

«Бостонское исследование»

Стремясь разрешить споры вокруг случаев агранулоцитоза, вызванного дипироном, в 1978 г. отдел лекарственной эпидемиологии Бостонского университета поставил Международное исследование агранулоцитоза и апластической анемии [IAAAS], которое частично финансировала Hoechst. это «Бостонское исследование» ставило целью собрать все данные о пациентах с агранулоцитозом и апластической анемией, которые поступили в больницу с этими состояниями или у которых они развились во время пребывания в больнице, в восьми местах: Израиле, Барселоне, Ульме, Западном Берлине, Милане. Будапеште, Софии и Стокгольме/Упсале - с общим населением 22,3 миллиона человек. Попытки собрать данные в Бразилии и Индонезии пришлось оставить, так как невозможно было обеспечить надежность данных. И всех мест только пять - Израиль, Барселона, Ульм, Западный Берлин и Будапешт - использовались для подсчета случаев агранулоцитоза, вызванного дипироном. Результаты исследования удивили [20] и спровоцировали еще более горячие споры [21].

В трех местах - Ульме, Берлине и Барселоне - риск агранулоцитоза при использовании дипирона был в 23,7 раз выше, чем без применения этого лекарства. Однако в Израиле и Будапеште относительный риск не превышал единицы - такое отклонение авторы исследования не смогли объяснить. Тем не менее, исходя из немецких и испанских данных, они вычислили "избыточный риск" (или абсолютный риск) от использования дипирона, как равный не более 1,1 случаю на миллион пользователей в неделю. Как впоследствии указал *The Lancet*,

«Не было дано объяснения расчетов, лежащих в основе этой цифры. Этот своеобразный знаменатель трудно применить к реальной жизни. Риск развития заболевания в течение одного года может быть вплоть до 50 раз больше. Более ясным показателем было бы количество случаев на миллион установленных суточных доз, или на 100000 проданных упаковок» [22].

Несмотря на противоречивые результаты в отношении риска, приписываемого дипирону, исследование было полезным, так как безусловно установило, что дипирон может вызывать агранулоцитоз; что в странах-участницах исследования дипирон был причиной примерно четвертой части всех случаях агранулоцитоза вследствие приема лекарств; и что в некоторых географических областях пациенты, которые принимали дипирон в неделю, предшествующую исследованию, подвергались в 20-30 раз большему риску развития агранулоцитоза, чем те, кто не использовал дипирон [23]. Бостонское исследование не рассматривало другой серьезный неблагоприятный эффект, связываемый с дипироном, - анафилактический шок.

Ложное толкование

Hoechst провозгласил, что риск вызываемого дипироном агранулоцитоза был доказательно установлен как "чрезвычайно низкий", и что основная "проблема" с дипироном за период свыше 40 лет теперь была "решена". Директор Hoechst по маркетингу др. Ханс-Гюнтер Григолайт [Hans-Gunther Grigoleit] объявил, что "учитывая улучшившуюся ситуацию с риском/пользой дипирона, нет необходимости изменять юридический статус дипирона в сторону больших ограничений" [24]. *The Side Effects of Drugs Annual* охарактеризовал такое толкование со стороны как "вводящее в заблуждение" и указал, что с учетом реального объема использования этого лекарства ежегодно может случаться свыше 7000 случаев агранулоцитоза, вызванного дипироном [25]. Учитывая, что IAAAS оперировало показателями смертности, характерными для промышленно развитых стран; а также то, что предыдущие оценки уровня смертности от агранулоцитоза в развивающихся странах достигали 73%;[26] и что основными рынками для продуктов

дипирона в настоящее время являются развивающиеся страны из-за ограничений на продажу или прямых запретов в промышленно развитых странах, логично предположить, что ежегодно дипирон может быть причиной не менее 2000 случаев смерти во всем мире [27].

Германский орган регламентации лекарственных средств - BGA - также счел толкование результатов Бостонского исследования со стороны Hoechst неприемлемым. На слушании, проводившемся в сентябре 1986 г., приглашенные BGA эпидемиологи подвергли сомнению статистические методы, использованные в исследовании. На слушании также отмечалось "относительная бедность данных по базовой фармакологии и фармакокинетике дипирона, и отсутствие знаний об иммунологических механизмах, лежащих в основе неблагоприятных реакций, а также о способах выявления людей в группе риска. Не проводилось адекватных исследований, где сравнивалась бы терапевтическая эффективность дипирона и альтернативных препаратов [28]." Помимо введения уже упомянутых ограничений, BGA постановил, что использование дипирона для других видов сильной боли, таких как зубная боль или мигрень, или при сильном жаре, должно рассматриваться как "как последнее средство, когда противопоказаны другие анальгетики" [29]. В феврале 1990 г. BGA издал приказ, запрещающий все комбинированные продукты, содержащие дипирон, и еще раз высказал свое мнение о том, что монокомпонентные препараты дипирона являются последним прибежищем в терапии и в первую очередь предназначены для боли, вызванной раковыми заболеваниями.

Hoechst в конце 1980-х рекламирует в Таиланде «выдающиеся гарантии безопасности» дипирона

Чрезмерная реклама

В большинстве стран мира дипиронсодержащие продукты рекламируются не как последнее средство терапии, а для любого симптома - от головной боли до боли при менструации.

В Африке [30] и Карибском бассейне [31] в 1991 г., и на Среднем Востоке [32] в 1990 г. Баралган/Баралгин рекомендовался Hoechst для всех видов "спазматических и коликообразных болей"; а в отношении использования лекарства для детей давалась противоречивая информация.

Инъекции не рекомендовались для детей моложе 6 лет, хотя говорилось, что в целом дипирон противопоказан детям в возрасте до 15 лет. Новалгин фирмы Hoechst рекомендовался при ревматической боли, "головной и зубной боли, после травм и операций, спазмов в желудочно-кишечном отделе, желчевыводящих путях, почках и нижнем отделе мочевого тракта", и для "понижения высокой температуры" при болезнях, сопровождающихся жаром. Ридол фирмы Medimpex в 1990 г. рекламировался на Среднем Востоке как средство от "боли и спазмов" желудочно-кишечного или мочевого тракта. В 1992 г. в Коста-Рике листовка-вкладыш препарата фирмы E. Merck Синтаверина (содержащего дипирон и спазмолитик прамиверин) содержала показания для всех видов "спазмов и колик", включая и те, которые вызывались такими состояниями, как "пептическая язва", "цистит" или "дисменорея" (менструальная боль).

Показания такого рода фигурировали в обзоре 1986 г. [33], в котором анализировались утверждения, связанные со сбытом за период с 1983 по 1985 гг. Схожие утверждения были также обнаружены в Азии, Африке и Латинской Америке между 1987 и 1989 гг. [34]. При таком безответственном чрезмерном продвижении на рынок не удивительно, что дипиронсодержащие продукты приобрели столь высокую популярность в некоторых странах, где их часто отпускают без рецепта. Однако дипирон не имеет преимуществ по сравнению с менее опасными анальгетиками, в настоящее время имеющимися на рынке. При простой боли аналогичный эффект оказывают аспирин, парацетамол или ибупрофен. При умеренной боли полезен кодеин. Для сильной боли, такой как при раковых заболеваниях или после операции, стандартно рекомендуется использовать сильный наркотический анальгетик, такой как морфин, метадон или оксикодон [35].

Продукты, содержащие пропифеназон

Другим основным производным пиразолона, встречающимся сегодня в болеутоляющих средствах, является пропифеназон. Его главные производители - три швейцарские фирмы: Ciba-Geigy, Sandoz и Hoffman-La Roche. Подобно дипирону, продукты пропифеназона обычно рекламируются для болей широкого спектра, как видно из следующей таблицы.

Фирма	Фирменный продукт	Показания (частичные)
Ciba-Geigy [1]	Сибалгин	головная боль, зубная боль, жар
Ciba-Geigy [1]	Спазмо-сибалгин	болезненные спазматические состояния, дисменорея
Roche [2]	Саридон	боль, головная боль, зубная боль, менструальная боль, грипп, жар

Sandoz [2]	Опталидон	головная боль, зубная боль, дисменорея

Примечания:

1. Африка и Карибский бассейн в 1991 г. и Средний Восток в 1990 г.
2. Африка в 1991 г. и Средний Восток в 1990 г.

Источники: Africa: *MIMS Africa* July 1991; Caribbean: *MIMS Caribbean* Jan 1991; Middle East: *MIMS Middle East* June 1990.

Вопреки утверждениям Hoechst, Бостонское исследование не устранило сомнений в безопасности дипирона. Наоборот, оно просто подтвердило, что дипирон - это лекарство, которому уже нет места в современной медицине.

Управление США по контролю за пишевыми и лекарственными продуктами, которое в 1977 г. отозвало разрешение на дипирон из-за его связи с агранулоцитозом и поскольку имелись "альтернативные лекарственные продукты и немедикаментозные виды лечения с меньшим потенциальным риском", заявило в 1988 г., что его позиция по дипирону "не изменилась" [36].

В 1987 г. Уильям Дженкинс [William Jenkins], бывший тогда главным медицинским сотрудником в Департаменте здравоохранения Великобритании, высказался так: "Мои личные взгляды совпадают с теми, что выражены в *Мартиндейле*, 28-ом издании *The Extra Pharmacopoeia* [37]. Хотя споры о фактической частоте серьезных и смертельных неблагоприятных реакций на амидопирин и дипирон продолжаются, я нахожу, что частота [таких реакций] неприемлема [38]."

В редакционной статье *The Lancet* 1986 года прозвучал вывод, что результаты Бостонского исследования "подкрепляют аргументы в пользу удаления дипирона с рынка и использования вместо него парацетамола или аспирина там, где это возможно" [39].

Пытаясь сохранить рынок

С 1986 г. Hoechst и многие другие фирмы пытаются убедить медиков и фармацевтов, а также органы регламентации лекарств, особенно в развивающихся странах, что дипирон - "безопасное" лекарство.

В Таиланде управляющий Hoechst Пхорнвит Пхачаринтанакул [Phornvit Phacharintanakul] сказал, что по мнению фирмы, Баралган "в научном и практическом смысле не будет представлять проблем для пользователей" [40]. Для подкрепления этой идеи др. Р. Тиммерс, руководитель отдела медицинских вопросов фирмы Hoechst, несколько раз посетил Таиланд и объехал медицинские учебные заведения с выступлениями о Бостонском исследовании. В своих речах он утверждал, что дипирон так же "безопасен, как аспирин". В то же время Hoechst распространял отчеты о Бостонском исследовании, где акценты были аккуратно смещены так, чтобы привлечь внимание к более благоприятным для фирмы выводам [41].

Аналогичным образом др. Эрхард Гролл [Erhard Groll] из фирмы E. Merck заявлял, что решение следует принимать, исходя из ситуации в конкретной стране:

"Например, обнаружилось, что лекарство, прошедшее клинические испытания и продававшееся в Германии, вызвало несколько смертельных случаев после того, как его принимали десятки тысяч потребителей. В результате его изъяли с рынка. Но если это же лекарство может спасти жизнь тысячам людей в развивающейся стране, то будет ли аморальным экспортировать его в эту страну?" [42]

Тем не менее, как было видно из упомянутых выше показаний, дипирон не рекламируют для жизнеугрожающих заболеваний. Люди, как правило, не умирают от головной боли или от боли при менструации. Эта мысль была выделена Комиссией по медикаментам при Германской медицинской ассоциации:

"Почечная или желчная колика никого не убивает. По этой причине... даже небольшой риск жизнеугрожающего состояния... является неприемлемо высокой ценой для купирования боли, особенно если нельзя утверждать, что не имеется альтернативных средств" [43].

Дипирон был запрещен или строго ограничен в Австралии, Бангладеш, Канаде, Дании, Египте, на Фиджи, в Германии, Греции, Ирландии, Израиле, Италии, Японии, Малайзии, Новой Зеландии, Норвегии, на Филиппинах, в Саудовской Аравии, Сингапуре, Швеции, Великобритании, США и Венесуэле; а комбинированные продукты с содержанием дипирона были запрещены в Пакистане [44].

Дополнительная информация дается в главах:

- Анальгетики
- Нестероидные пртивовоспалительные препараты

Рекомендации к действию

Настало время изъять дипирон и другие производные пиразолона из продажи во всем мире. Дипирон - не безопасное лекарство. Он не является основным лекарством. Он не обладает значительной терапевтической пользой в противовес риску его использования. Поэтому следует направить все действия на немедленный запрет дипирона и других анальгетиков группы пиразолона.

Источники

1. Khanthong, T., "Hoechst asserts its drug not harmgul", *The Nation*, 22 Oct 1987, p19.
2. Zijlmans,J.M., Class, F.H.J. and Overbosch, D., "Baralgin, pijn of-penie?", *Ned Tijdschr Geneeskd*, Vol 131, 1987, pp500-1.
3. BUKO Pharma Kampagne, *Hoechst, A Cause of Illness? The Pharmabusiness in the Third World*, Germany, May 1986, p19.
4. Anon., "Federal Health Office decides on dipyrone", *Lancet*, 20-27 Dec 1986, pp1450-1; Anon., "BGA's metamizole comb suspension", *Scrip*, No 1208/9, 27-29 May 1987, p6.

5. Anon., "Hoechst in 1987 and 1988", *Scrip*, No 1293,23 Mar 1988, p14.
6. Anon., "Good growth for Hoechst Pharma", *Scrip*, No 1702, 20 Mar 1992, pp8-9.
7. Ahmad, S.R., *Bitter Facts About Drugs*, Karachi, HAI-Pakistan, 1990, p9.
8. Anon., "Indian branded drug sales", *Scrip*, No 1650, 11 Sep 1991, p19.
9. Anon., "German and Swiss companies' drug supplies to the Third World: how rational?", *Drug Monitor*, Vol V, No 11, Now 1990, p141.
10. Personal communication from O.Lanza, LaPaz, 1 Sep 1992.
11. Vlahov, V. and Bacracheva, N., "Agranulocytosis and dipyrone", *Lancet*, No 8673, 18 Nov 1989, p1215.
12. Anon., "S Korean consumers highlight banned drugs", *Scrip*, No 1457, 20 Oct 1989, p23.
13. Anon., "Top drugs in Yugoslavia", *Scrip*, No 1665, 1 Nov 1991, p22.
14. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, (6th edn), Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, p168.
15. Fuellgraff, G. and Palm, D. (eds), *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie*, (6th edn), Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1986, p194.
16. Dukes, M.N.G., (ed), *Side Effects of Drugs Annual 4*, Amsterdam, Elsevier, 1980, pp634.
17. AMA, *Drug Evaluations*, (2nd edn), Chicago, 1973, pp262-7.
18. AMA, *Drug Evaluations*, (3rd edn), Chicago, 1977, p341.
19. Letter from Hoechst to the Medical Lobby for Appropriate Marketing, 21 Sept 1984.
20. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, "Risks of agranulocytosis relation to drug use with special reference to analgesics", *Journal of the American Medical Association*, 256, 3 Oct 1986, pp1749-57.
21. See for example: Faich, G.A., "Analgesic use and pharmacoepidemiology", *Journal of the American Medical Association*, Vol 256, No 13, 3 Oct 1986, p1788;
van Dijke, C.P.H., "Analgesic use, agranulocytosis, and aplastic anemia", *Journal of the American Medical Association*, Vol 257, No 19, 15 May 1987, p2590 (letter). Additional letters in the same issue and with the same heading were from: Feldman, U., et al; Kumana, C., and a reply from Levy, M., et al.;
Anon., "Analgesics, agranulocytosis and aplastic anaemia: a major case-control study", *Lancet*, 18 Oct 1986, pp899-900;
Levy, M. and Shapiro, S., "Stafety of dipyrone", *Lancet*, 1 Nov 1986, pp1033-4;
Doll, R., Lunde, P.K.M. and Moeschlin, S., "Analgesics, agranulocytosis and aplastic anaemia", *Lancet*, 10 Jan 1987, p101;
del Favero, A., "Analgesic use and risks of agranulocytosis and aplastic anemia", in: Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 11*, Amsterdam, Elsevier, 1987, pp89-91;
Offerhaus, L., "Metamizol: een honderdjarige treurnis" (Dipyrone: the sadness of a centenary), *Ned Tijdschr Geneeskd*, Vol 131, No 12, 1987, pp479-81;
Levy, M., and Shapiro, S., reply to Offerhaus, *Ned Tijdschr Geneeskd*, Vol 131, No 38, 1987, pp1680-1;
Offerhaus, L., rejoinder to Levy and Shapiro, *Ned Tijdschr Geneeskd*, Vol 131, No 38, 1987, pp1681-3.
22. Anon., *Lancet*, 18 Oct 1986, op cit, pp899-900.
23. del Favero, op cit, p91.
24. Anon., "Hoechst, dipyrone and agranulocytosis - the ISAAA study", *Scrip*, No 1128, 13 Aug 1986, p22.
25. Dukes, 1987, op cit, p9126
26. Herxheimer, A. and Yudkin, J.S., "Agranulocytosis and pyrazolone analgesics" (letter), *Lancet*, 31 Mar 1984, p730.
27. Calculated by assuming at least 50% of consumption of fatality rate results in some 1750 deaths, plus another 350 deaths in industrialised countries. If anything, that figure is liable to be an underestimate, given the difficulty (as the IAAAS itself demonstrated) of

collecting reliable epidemiological data in developing country settings on the incidence of dipyrone-induced agranulocytosis.
28. Anon., "Dipyrone: Hearing by the German Drug Authority", *Lancet*, 27 Sep 1986, p737.
29. Anon., "Federal Health Office decides on dipyrone", *Lancet*, 20/27 Dec 1986, p1450.
30. *MIMS Africa*, Vol 31, No 4, July 1991.
31. *MIMS Caribbean*, Vol 21, No 1, Jan 1991.
32. *MIMS Middle East*, Vol 21, No 3, June 1990.
33. Chetley, A. and Gilbert, D., *Problem Drugs*, The Hague/Penang, HAI, 1986.
34. BUKO, *Dipyrone: a drug no one needs*, 1989, Bielefeld/Amsterdam, BUKO Pharma Campaign/HAI, pp11-12.
35. Analgesic Guidelines Sub-Committee, Victorian Drug Usage Advisory Committee, *Analgesic Guidelines*, (1st edn), Toorak, Victorian Medical Postgraduate Foundation, 1988, pp32-3.
36. Letter from Diane F. Walker, Consumer Safety Officer at the FDA to the Thai Drug Study Group, 21 March 1988, reproduced in: *Junkyard Thailand-Dumping of drugs and double standards in drug information: the case of dipyrane*, Bangkok, Drug Information for Action Centre, 1988, pp40-1.
37. Martindale states, on page 251, that the use of dipyrone "is justified only in serious or life-threatening situations where no alternative antipyretic is available or suitable."
38. Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine*, Stanford, Stanford University Press, 1992, p96, quoting a letter from Jenkins to the Chairperson of the Thai Study Group.
39. Anon., *Lancet*, 18 Oct 1986, op cit.
40. Khanthong, T., "Hoechst asserts its drug not harmful", *The Nation* (Thailand), 22 Oct 1987, p19.
41. *Junkyard Thailand*, 1988, op cit; BUKO, Pharma-Brief, "Wie werden Medikamente in der Dritten Wel vermarktet? Zum Beispiel: Baralgan in Thailand", April 1988, pp2-3.
42. Anon., "Germans prefer "soft-sell" in patent protection issue", *Bangkok Post*, 3 Dec 1987.
43. Rummel, W., "Metamizol: Kommentar zu Berichten liber lebensbedrohliche Kreislaufer-krankungen" (Dipyrone: commentary on reports of life-threatening circulatory disorders), - *Deutschen Arzteblatt*, Vol 84 (B), No 50, 10 Dec 1987, pp2408-11.
44. *United Nations, Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, ST/ESA/ 192, NewYork, 1987, pp62-3; Anon., *Scrip*, No 1128, 1986, op cit; Anon., "Fiji bans import of certain products", *Scrip*, No 1529, 6 July 1990, p22; Balasubramaniam, op cit, p4; Anon., "Health ministry bans dipyrone combinations", *Lancet*, 17 Oct 1987, p905.

13. Нестероидные противовоспалительные препараты [1]

Новые замаскированные виды аспирина

«Ценность НСПВП для симптоматического лечения преувеличена, тем не менее их продолжают назначать в больших количествах.... Эмпирические данные позволяют предположить, что большую группу пациентов, длительное время принимающих НСПВП, можно безопасно перевести на простые анальгетики, не ставя под угрозу их лечение... Тем самым будет не только обеспечена реальная экономия для бюджета здравоохранения вследствие использования более дешевых лекарств, но и значительное снижение смертности и заболеваемости в результате побочных эффектов НСПВП» [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) являются обезболивающими, или анальгетиками. Их действие основано на блокировании производства химических веществ под названием простагландины, которые выделяются в месте любого повреждения ткани. Простагландины стимулируют нервные окончания для передачи в мозг сигнала, который воспринимается как боль. Считается, что они также играют важную роль в развитии воспаления в месте поражения ткани. Таким образом НСПВП могут и блокировать чувство боли, и уменьшить воспаление. Их стандартно назначают при боли в спине, менструальной боли, головной боли, слабой послеоперационной боли, при подагре и при болях, вызванных растяжениями. Но чаще всего их применяют в лечении ревматоидного артрита, остеоартрита и других ревматических состояний [3].

Артрит может вызывать боль и калечить. Хотя есть много разновидностей артрита, двумя основными категориями являются ревматоидный артрит и остеоартрит (заболевание, которое в СССР классифицировалось как остеохондроз). Ревматоидный артрит поражает 1% взрослого населения во всем мире [4]. Остеоартрит встречается чаще - им страдает около 15% населения [5]. В США у 80% населения к 65 годам наблюдаются некоторые признаки остеоартрита [6]. В Великобритании не менее 45% людей старше 65 лет имеют симптомы артрита. Он становится причиной примерно каждой третьей консультации с врачом [7].

Симптомы ревматоидного артрита почти всегда включают воспаление. При остеоартрите воспаление иногда может не присутствовать или быть очень слабым. По этой причине остеоартрит иногда называют остеоартрозом, чтобы подчеркнуть, что это болезнь суставов, а не воспаление. Ни для одного, ни для другого состояния НСПВП не приносят исцеления [8].

Виды НСПВП

Салицилаты

- аспирин
- дифлунизал

Производные пропионовой кислоты

- беноксапрофен*
- фенбуфен
- фенопрофен
- флурбипрофен

Производные уксусной кислоты

- диклофенак
- этодолак
- индометацин
- сулиндак
- толметин

Бутазоны

- азапропазон

- ибупрофен
- кетопрофен
- набуметон
- напроксен
- пирпрофен
- тиапрофеновая кислота

Оксикамы

- пироксикам
- теноксикам

- оксифенбутазон
- фенилбутазон

Сульфонанилиды

- нимесулид

Другие

- мефенамовая кислота

* изъят фирмой-изготовителем по соображениям безопасности

Не существует хорошо поставленных контролируемых исследований, которые продемонстрировали бы, что в лечении симптомов остеоартрита НСПВП лучше, чем простые анальгетики, такие как парацетамол [9]. Хотя эффективность НСПВП не ставится под сомнение, их превосходство над "чистыми" анальгетиками - просто "вопрос медицинских взглядов", а не научно доказанный факт. В большинстве исследований НСПВП они сравниваются друг с другом или с плацебо. Несколько качественных исследований, в которых сравнивались НСПВП и анальгетики, смогли показать, что лечение НСПВП для купирования боли в суставах вследствие остеоартрита лишь ненамного лучше или эквивалентно лечению "чистыми" анальгетиками [10].

Большую часть этого столетия аспирин считался лекарством выбора в лечении симптомов ревматоидного артрита и похожих состояний. Основной недостаток аспирина состоит в том, что для достижения достаточного противовоспалительного действия его необходимо давать регулярно в довольно высоких дозах. При такой дозировке аспирин вызывает различные неблагоприятные эффекты, например, расстройство желудка, желудочное кровотечение и шум в ушах. Эти эффекты можно уменьшить, принимая аспирин после еды и/или принимая буферный аспирин [11].

Какое лекарство выбрать?

Неблагоприятные эффекты аспирина представляют особую проблему для пожилых людей, которые с большей вероятностью могут заболеть артритом [12]. В стремлении обеспечить альтернативное лечение с меньшими побочными эффектами, в 1970-х гг. стали появляться лекарства новой волны. Вскоре на рынке уже имелась ослепляющая и смущающая своим разнообразием масса ПСПВП.

Таблица 13.1. **Цены НСПВП в Великобритании в 1992 г.**

Воспроизведенное наименование	Фирменное название	Максимальная суточная доза	Цена/28 дней (в фунтах стерл.)
Анальгетики			

парацетамол	воспроизв.	4 г	0.90
аспирин	воспроизв.	4 г	1,64
ибупрофен	воспроизв.	2,4 г	4,37
буферный аспирин	Палаприн	4 г	5,60
НСПВП			
фенилбутазон	Бутакот	300 мг	1,68
индометацин	воспроизв.	200 мг	3,08
аспирин	воспроизв.	8 г	3,28
ибупрофен	воспроизв.	2,4 г	7,62
кетопрофен	воспроизв.	200 мг	8,09
кетопрофен	Орудис	200 мг	8,09
пироксикам	воспроизв.	20 мг	8,12
пироксикам	Фелден	20 мг	8,87
индометацин	Иноцид	200 мг	9,97
буферный аспирин	Палаприн	8 г	11,20
сулиндак	Клинорил	400 мг	11,51
напроксен	воспроизв.	1,25 г	11,55
мефенамовая к-та	воспроизв.	1,5 г	11,59
мефенамовая к-та	Понстан	1,5 г	11,59
азапропазон	Ревмокс	900 мг	14,15
тиапрофеновая к-та	воспроизв.	600 мг	15,13
дифлунисал	воспроизв.	1,5 г	15,16
диклофенак	Вольтарол	150 мг	15,32
диклофенак	воспроизв.	150 мг	15,33
флурибпрофен	Фробен	300 мг	15,46
набуметон	Релифлекс	1 г	15,68
тиапрофеновая к-та	Сургам	600 мг	15,89
теноксикам	Мобифлекс	20 мг	16,52
этодолак	Лодин	600 мг	17,14
напроксен	Напросин	1,25 г	17,50
фенбуфен	Ледерфен	900 мг	19,61
фенопрофен	Фенопрон	3 г	21,98
толметин	Толектин	1,8 г	44,72

Примечание:
аспирин и ибупрофен входят как в группу анальгетиков, так и в группу НСПВП, поскольку они широко используются в качестве простых болеутоляющих (в низких дозах) и в качестве противовоспалительных препаратов (в более высоких дозах).

Источник: *British National Formulary*, No 23, Mar 1992.

При таком количестве лекарств врачам трудно разобраться, какое из них самое лучшее. Составленный Всемирной Организацией Здравоохранения Перечень основных лекарственных средств для использования в качестве противовоспилительных лекарств рекомендует ацетилсалициловую кислоту (аспирин), ибупрофен и индометацин. Ибупрофен и индометацин включены как примеры терапевтической группы, и могут замещаться другими лекарствами из той же группы, в зависимости от стоимости и наличия [13]. Это означает, что всего можно рассматривать около 15 НСПВП.

В решении, какое лекарство использовать, могут помочь пять факторов: эффективность, безопасность, индивидуальная реакция на лекарство, удобство и стоимость.

СТОИМОСТЬ

Большинство более новых лекарств на рынке стоят значительно дороже, чем более ранние, лучше известные лекарства. Выяснилось, что использование одного НСПВП в США обходилось в месяц от 2 до 8 раз дороже, чем использование простого воспроизведенного анальгетика, как парацетамол, или ибупрофена в анальгезической дозе. Если НСПВП давался вместе с мизопростолом для снижения риска язвы желудка, вызванной НСПВП, то стоимость была по крайней мере в 9 раз выше, чем стоимость курса лечения простым анальгетиком [14]. Таблица 13.1 показывает аналогичное сравнение продуктов в Великобритании. Использовать простой анальгетик гораздо более экономически выгодно; с другой стороны, аспирин или ибупрофен в дозе НСПВП или недорогой НСПВП индометацин стоят в 6-14 раз меньше, чем самые дорогие НСПВП.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эксперты в разных странах едины во мнении, что "различия в эффективности оказались относительно небольшими" [15]. Обзоры 179 клинических испытаний различных НСПВП при остеоартрите и более 400 испытаний при ревматоидном артрите не продемонстрировали значительных различий в эффективности, как и не дали оснований ранжировать эти лекарства по степени их эффективноти [16]. В другом обзоре 196 клинических испытаний, в которых исследовалось действие НСПВП при ревматоидном артрите, были выявлены более 70 различных переменных эффективности, что практически не позволяет делать сравнения [17]. Хотя количество НСПВП увеличилось, ни один из новых НСПВП не был доказательно признан более эффективным, чем аспирин [18].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Если лекарства имеют примерно эквивалентную эффективность, то фактором для правильного выбора могла бы стать их относительная безопасность. Но опять-таки, за

несколькими исключениями, выбора практически нет. "Представляется, что нет значительных различий между этими лекарствами в том, что касается частоты серьезных побочных эффектов; возможно, исключением является ибупрофен в низких дозах" [19].

Таблицы 13.2 и 13.3 показывают два способа рассмотрения относительной безопасности НСПВП. Аналогичные результаты были получены после исследования в течение свыше 15 лет неблагоприятных реакций на НСПВП у пациентов в Дании [20]. В результате недавней попытки ученых США создать "указатель токсичности" НСПВП, аспирин и ибупрофен были признаны представителями наименее токсичных, а индометацин, толметин, меклофенамат и кетопрофен - наиболее токсичных препаратов. Однако, значимые различия отмечаются только между первыми тремя и последними тремя лекарствами [21].

Таблица 13.2.
Неблагоприятные реакции лекарств в течение первых пяти лет сбыта в Великобритании

Лекарство	**Серьезные неблагоприятные реакции (на миллион назначений)**		**Смерть**
	Всего	**Ж/К**	
Индометацин	н/д	н/д	3,3
Ибупрофен	13,2	6,6	0,7
Флурбипрофен	35,8	27,4	3,3
Кетопрофен	38,6	33,2	1,6
Диклофенак	39,4	20,9	3,1
Напроксен	41,1	32,8	5,6
Фенопрофен	43,7	32,3	6,6
Дифлунисал	47,2	33,5	3,5
Сулиндак	54,3	23,9	5,1
Фенбуфен	55,3	28,4	3,6
Толметин	66,7	41,7	0,0
Пироксикам	68,1	58,7	6,2
Тиапрофеновая к-та*	80,0	75,0	10,0
Азапропазон	87,9	67,0	9,9

* данные основаны на периоде сбыта меньше 5 лет

Источники: *Scrip*, Nos 1102 and 1252, 14 May 1986 and 28 Oct 1987, p25 and 26; Cohen, P., "Non-steroidal Anti-inflammatory drugs and serious gastrintestinal adverse reactions", *British Medical Jornal*, Vol 293, 5 Jul 1986, p51.

Таблица 13.3.
Сравнение смертельных случаев, связанных с НСПВП, в Великобритании и США

Лекарство	Накопленные рецепты* (х 1 миллион)		Смертельные случаи (предположительно) на миллион рецептов	
	UK	USA	UK	USA
Фенилбутазон	58,2	60,0	7,6	3,8
Индометацин	57,8	51,3	4,9	2,2
Пироксикам	5,6	6,1	4,3	5,1
Сулиндак	2,0	20,6	4,0	3,8
Напроксен	12,0	23,6	3,9	2,4
Диклофенак	3,2	-	1,9	-
Ибупрофен	33,0	52,3	1,8	1,3

* Накопленные рецепты с 1964 г. (Великобритания), 1969 г. (США) или с даты введения на рынок.

Источник: Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 9*, Amsterdam, Elsevier, 1985, p87.

Что касается всей группы лекарств, то "НСПВП являются одной из самых типичных причин неблагоприятных реакций, о который сообщается органам регламентации лекарств" [22]. В Великобритании НСПВП составляют 5% от всех назначаемых лекарств, однако они являются причиной 25% всех неблагоприятных эффектов лекарств, о которых сообщается в Комитет по безопасности медикаментов [23]. По оценкам, в Великобритании 3000-4000 смертельных случаев ежегодно обусловлены неблагоприятными эффектами НСПВП [24]. В США использование НСПВП ежегодно приводит к более 70000 госпитализаций и 7000 смертельных случаев [25]. Токсические эффекты НСПВП часто ограничивают их пользу для пожилых людей [26].

Для НСПВП типичны три основных типа побочных эффектов: желудочно-кишечные проблемы, включая язву желудка (смотри вставку на следующей странице); почечная недостаточность после длительного применения; и нарушение познавательной функции, включая забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонницу, паранойю и депрессию [27]. Более редким побочным эффектом является поражение печени, иногда тяжелое [28].

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Важной чертой этих продуктов, по-видимому, является реакция индивидуальная реакция пациента. "Возможны значительные вариации в реакции людей на различные

аспириноподобные лекарства, даже если последние - близкие по структуре соединения одного класса химических веществ [29]." Поэтому необходимо иметь разумное количество продуктов для выбора, но их не должно быть много. Исследование в Голландии обнаружило, что достаточно небольшого числа НСПВП, чтобы удовлетворить потребности страдающих ревматоидным артритом [30]. Вполне может быть достаточным небольшое количество специально отобранных лекарств, как это рекомендует ВОЗ.

Прибыльный рынок

НСПВП обеспечивают хороший бизнес. Очевидной причиной усилий по разработке НСПВП является объем потенциального рынка для этих продуктов. НСПВП являются наиболее широко назначаемой группой лекарств во всем мире [31]. Ежедневно свыше 30 миллионов людей в мире принимают какой-либо НСПВП, из них 40% - в возрасте старше 60 лет [32]. В Австралии ежегодно выписывают более 11 миллионов рецептов на НСПВП [33], что составляет 7% от всех рецептов [34]. В Великобритании НСПВП составляют 10% от всей годовой расходной части бюджета Национальной службы здравоохранения на фармацевтические препараты [35], и ежегодно реализуются около 23 миллионов рецептов на НСПВП [36]. В США существует вероятность, что ежегодно каждому седьмому могут назначить лечение НСПВП [37]; тогда как 13 миллионов из 37 миллионов пациентов с артритом принимают НСПВП в качестве курса лечения хронических состояний [38]. В США удельный вес НСПВП на рынке лекарств, отпускаемых по рецепту, составляет более 4%: ежегодно выписываются более 100 миллионов рецептов на НСПВП; и эти цифры не включают продукты аспирина и ибупрофена, отпускаемые без рецепта [39]. Ежегодно жители США принимают более 40 миллиардов таблеток аспирина [40].

НСПВП и язвы

Неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты являются самой распространенной проблемой НСПВП. Люди, принимающие НСПВП, подвергаются в три раза большему относительному риску развития серьезных неблагоприятных желудочно-кишечных реакций. Пациенты старше 60 лет, по-видимому, находятся в группе самого высокого риска [1]. Около 7 из каждых 10 человек, использующих НСПВП, подвержены воспалительным процессам в тонком кишечнике [2], а каждый третий страдает растройством пищеварения (диспепсией) [3]. Однако самая большая проблема отражена в редакционной статье журнала *Gastroenterology*: "Ульцерация вследствие приема лекарств представляет собой большой риск для здоровья населения, поскольку использование аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) продолжает возрастать. Частично этот факт отражает чрезмерное назначение со стороны врачей" [4]. Раньше или позже от 1/10 до 1/5 всех людей, использующих НСПВП, будут страдать от язвы [5]. В США затраты на лечение желудочно-кишечных осложнений, вызванных НСПВП, оцениваются суммой в 4 миллиарда долларов в год [6].

Лечение язв, связанных с НСПВП, открыло новый сегмент рынка для ведущих противоязвенных препаратов в мире, блокаторов H2-рецепторов (таких как ранитидин и циметидин), и нового ингибитора протонового насоса - омепразола. Традиционные противоязвенные препараты были наиболее успешными в лечении язвы двенадцатиперстной кишки, которая встречается реже, чем язва желудка.6 Имеются некоторые ограниченные данные, позволяющие предположить, что аналог

простагландина мизопростол может быть эффективным в лечении и профилактике как язвы желудка, так и язвы двенадцатиперстной кишки [7]. Однако и сам мизопростол может вызывать неблагоприятные эффекты. Сообщается, что у 25 до 40% использующих его людей возникает диарея, в зависимости от дозы. Др. Шерин Гэбриэл [Sherine Gabriel] из отдела ревматологии клиники Майо отмечает, что "диареи следует опасаться у пациентов-инвалидов с артритом и ограниченными возможностями самостоятельного ухода", что безусловно ухудшает качество жизни тех, у кого она возникает [8].

Мизопростол выпускает фирма Searle, поэтому неудивительно, что выступавшие на пресс-конференции в октябре 1991 г. в Великобритании, спонсором которой была Searle, говорили, что "мизопростол следует давать всем получающим НСПВП пациентам с высоким риском ульцерогенных осложнений, особенно пожилым". Согласно подсчетам, эта группа высокого риска составит треть всех использующих НСПВП [9].

Другие комментаторы сомневаются в разумности такого подхода в лечении язв, обусловленных НСПВП, или "гастропатией НСПВП", как все чаще называют это явление. Др. Дж. Лейси Смит [J. Lacey Smith], американский гастроэнтеролог, называет этот термин "маскировкой". Он утверждает, что в действительности его следовало бы называть "токсичность, или отравление НСПВП. Этот термин не является научным, поскольку первый принцип лечения токсичных явлений состоит в удалении или сокращении причинного вещества, а не в навязывании еще одного лекарства бедному отравленному пациенту, особенно если мы не знаем, поможет ли предлагаемое противоядие" [10].

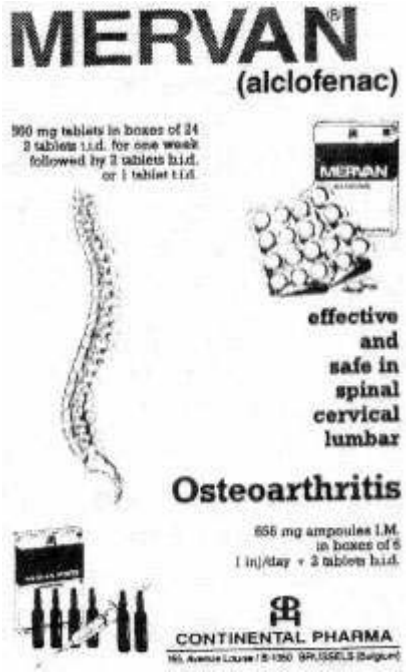
Источники:

1. Gabriel, S.E., Jaakkimainen, L. and Bombardier, C., "Risk for serious gastrointestinal complications related to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis", *Annals of Internal Medicine*, Vol 115, No 10, 15 Nov 1991, pp.787-96
2. Rooney, P.J. and Bjarnason, I., "NSAID gastropathy - not just a pain in the gut!", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 6, 1991, pp.796-7
3. Bush, T.M., Sholtzhauer, T.L., and Imai, K., "Non-steroidal anti-inflammatory drugs: proposed guidelines for monitoring toxicity", *Western Journal of Medicine*, Vol 155, Jul 1991, pp. 39-42
4. Tatley, N.J., "Chronic peptic ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs: more to be said about NSAIDs?", *Gastroenterology*, Vol 102, No 3, Mar 1992, pp.1074-7
5. Nuki, G., "Pain control and the use of non-steroidal analgesic anti-inflammatory drugs", *British Medical Bulletin*, Vol 46, No 1, 1990, pp.262-78
6. Day, R., and Henry, D., "Do anti-ulcer drugs prevent gastrointestinal dames from NSAIDs?", *Australian Presenter*, Vol 14, No 3, 1991, pp.42-3
7. Scheiman, J.M., "Pathogenesis of gastroduodenal injury due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: implications for prevention and therapy", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 21, No 4, Feb 1992, pp.201-10;
   Hayllar, J., Macpherson, A. and Bjarnason, I., "Gastroprotection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): rationale and clinical implications", *Drug Safety*, Vol 7, No 2, 1992, pp. 86-105
8. Gabriel, S.E. "Is misoprostol prophylaxis indicated for NSAID induced adverse gastrointestinal events? An epidemiologic opinion", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 7, 19911, pp.958-61

9. Anon., "Cytotec best in NSAI ulcer prophylaxis", *Scrip*, No 1664, 30 Oct 1991, p.26
10. Lacey Smith, J., "What do you recommend for prophylaxis in an elderly woman with arthritis requiring NSAIDs for control?", *American Journal of Gastroenterology*, Vol 86, No 3, 1991, p.266

Мировой рынок продуктов, используемых в лечении артрита, в 1991 г. оценивался в более чем 6,7 миллиардов долларов США, т.е. около 4% всего мирового рынка фармацевтических средств. Более 90% продаж составляют НСПВП, что позволяет оценить мировой рынок НСПВП в сумму свыше 6 миллиардов долларов США. Крупнейшими географическими областями рынка являются Западная Европа (27%), США (24,5%), Япония (19%) и Восточная Европа (10%) [41]. Ожидается, что к 1995 г. рынок рецептурных НСПВП в США достигнет 2,4 миллиарда долларов [42]. В 1989 г. в Великобритании было продано НСПВП, отпускаемых по рецепту, на сумму свыше 219 функтов стерлингов (395 миллионов долларов США) [43].

Несколько отдельных продуктов стали настоящей золотой жилой для производящих их фирм. Вольтарен, продукт диклофенака фирмы Ciba-Geigy, в 1991 г. принес ей почти 1,2 миллиарда долларов США [44]; а напроксен фирмы Syntex под названием Напросин в 1993 г., по прогнозам, достигнет отметки в 1 миллиард долларов США [45]; его продажи в 1991 г. уже превысили 950 миллионов долларов. Еще одним сверхприбыльным продуктом является Фельден (пироксикам фирмы Pfizer), продажи которого в 1991 г. достигли 680 миллионов долларов США [46].



Continental Pharma рекламировала алклофенак как «эффективный и безопасный» (MIMS Middle East, дек. 1988) несмотря на то, что препарат уже был изъят в Великобритании, Италии, Новой Зеландии и Дании.

Ненужный риск

В конкурентной борьбе, с целью захватить долю этого прибыльного рынка, некоторые производители в рекламной лихорадке выпустили много новых лекарств, только для того, чтобы быстро изъять их, когда обнаружилась высокая частота серьезных побочных эффектов. Одним из таких наиболее печально известных продуктов был беноксапрофен, который Eli Lilly продавала как Орафлекс или Опрен. Вставка на следующей странице повествует о причинах изъятия этого препарата. Еще не закончена история с бутазонами, особенно опасной группой НСПВП. В тексте разъясняется, почему необходимо действовать более активно для устранения риска, который несут эти лекарства. В рамке перечислены некоторые другие лекарства, которые были изъяты в 1980-е гг.

Беноксапрофен

Когда в 1980 г. Опрен (беноксапрофен) был выпущен на рынок, сотрудник Eli Lilly др.

Уильям Доусон [William Dawson] описывал его как "самый значительный шаг вперед в лечении артритных состояний после аспирина"; и некоторые ревматологи согласились с этим утверждением. Однако агрессивное продвижение лекарства как особо безопасного и последовавшее за этим его чрезмерное назначение означало, что воздействию этого препарата подвергалось слишком много пациентов в группе риска. В рекламных текстах фирма утверждала, что "в целом профиль побочных эффектов очень впечатляет, ибо они по характеру, как правило, легкие и скоротечные [1]." Спустя всего лишь два года после появления препарата на рынке фирма изъяла Опрен во всем мире по причине высокой частоты побочных эффектов, включая смертельные случаи. Только в Великобритании, согласно сообщениям, не менее 100 людей умерло и почти 4000 пострадали от побочных эффектов - главным образом поражения кожи и желудочно-кишечных расстройств. Более 1400 пострадавших подали на Lilly в суд, обвиняя ее в преступной небрежности [2]. К концу 1987 г. Lilly предложила истцам 2,3 миллиона фунтов (около 1800 фунтов каждому), чтобы урегулировать дело без судебного рассмотрения [3]. Все истцы, за исключением 28 человек, приняли компенсацию, хотя сумма была в 10-20 раз меньше, чем предложенная пострадавшим в США [4].

Источники:

1. Opren Action Commitee, *Briefing on Benoxaprofen* (Opren), July 1985
2. Eriichman, J., "First offers to Opren victims", *Guardian*, 3 Jul 1987, p3
3. Lesser, F., "Drugs companies flinch at Opren settlement", *New Scientist*, 14 Jan 1998
4. Ferriman, A., "Drug victim Wilma's "no" to handout", *Observer*, 14 Feb 1988

Однако в развивающихся странах фирмы иногда медлят с изъятием этих продуктов. В июле 1991 г. Wyeth продавала свой продукт Арлеф (производное флуфенамовой кислоты) в Африке, хотя в 1984 г. продукты флуфенамовой кислоты были изъяты с рынка Великобритании из соображений безопасности. Индийская фирма продавала Фламокс (комбинированный продукт парацетамола и оксифенбутазона) в странах Среднего Востока в декабре 1990 г., несмотря на то, что к концу 1984 г. оксифенбутазон был запрещен в таких странах, как Норвегия и Великобритания. Бельгийская фирма Continental Pharma в 1990 г. в Пакистане предлагала Неостон-форте, комбинированный продукт, в составе которого был алклофенак. Алклофенак был изъят в 1979 г. в Великобритании, Италии и Новой Зеландии; а в 1984 г. - в Дании. В 1987 г. Пакистан принял решение отозвать разрешение на импорт алклофенака. Однако, поскольку на продажу этого лекарства не было ограничений, было разрешено оставить этот продукт на рынке до того, как "истощатся его запасы" [47].

В целом, из 460 НСПВП, имевшихся на рынке развивающихся стран в 1990-1991 гг., 165 (36%) должны быть изъяты вследствие плохих отзывов об их безопасности, отсутствия у них значительного терапевтического преимущества по сравнению с более безопасными препаратами, и - в большинстве случаев - по причине их значительно более высокой стоимости (см. таблицу 13.4).

Таблица 13.4. **НСПВП на рынке в некоторых регионах (1990-91 гг.)**

Описание	Страна/Регион									
	Пакистан		Ср. Восток		Африка		Карибы		ВСЕГО	
	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%
Кол. продуктов	108		150		119		83		460	
В Перечне ВОЗ осн. лекарств	63	58,3	94	62,7	81	68,1	57	68,7	295	64,1
Бутазоны	17	15,7	7	4,7	4	3,4	6	7,2	34	7,4
Запрещенные/изъятые в другом регионе	2	1,9	3	2,0	2	1,7	7	1,5		
Не рекомендованные*	45	41,7	56	37,3	38	31,9	26	31,3	165	35,9

* Причины, по котором продукт не рекомендуется, - плохие данные безопасности, или нет преимущества по сравнению с более безопасными продуктами, или более высокая стоимость.

Источники: *QIMP*, Mar-Aug 1990, Pakistan; *MIMS Middle East*, Dec 1990; *MIMS Africa*, Jul 1991; *MIMS Caribbean*, Jan 1991.

Продвигая ложные утверждения

Так как трудно выявить научно обоснованные различия среди различных НСПВП, часто это оставляют на усмотрение сотрудников отдела маркетинга, имеющих хорошие творческие способности. Тем не менее, иногда такое творчество может обернуться некоторыми проблемами, как обнаружила ценой горького опыта Roussel (дочерняя фирма компании Hoechst). Когда в апреле 1982 г. Roussel выпустила на рынок Великобритании свое производное тиапрофеновой кислоты Сургам, она использовала девиз "сила с защитой", утверждая, что ее продукт купирует боль в суставах, в то же время щадяще действуя на желудок. Это утверждение не подтверждалось никакими данными, и Департамент здравоохранения пошел на беспрецедентный шаг и выдвинул обвинение против фирмы и ее медицинского директора за вводящее в заблуждение продвижение на рынок, что противоречит британскому Закону о медикаментах 1968 года. Суд, закончившийся в 1987 г., оштрафовал медицинского директора на 1000, а фирму - на 20000 фунтов стерлингов; причем фирму также обязали частично покрыть судебные издержки [48].

Бутазоны: время устроить им похороны

Когда в 1949 г. в клиническую практику был введен фенилбутазон, на рынке было мало других лекарств, которые можно было использовать в лечении артрита. Его главный производитель, фирма Ciba-Geigy, в 1960 г. также представила родственный ему препарат оксифенбутазон. В начале 1980-ых гг. оба эти лекарства вместе составляли более 3,5% всего оборота фармацевтических препаратов Ciba-Geigy [1].

Фенилбутазон и оксифенбутазон были названы "токсичными и опасными", с длинным списком потенциальных побочных действий [2]. Кроме обычных рисков, которые может нести любой НСПВП, бутазоны обладают особенно большой вероятностью вызывать летальные нарушения кроветворения, такие как апластическая анемия и агранулоцитоз. Что касается более новых бутазонов, фепразон по химической структуре близок к фенилбутазону, и оказывает сходные неблагоприятные эффекты. Азапропазон отличается от фенилбутазона в большей степени и, похоже, менее токсичен; нарушения функции кроветворения случаются реже, но кожные высыпания и диспептические расстройства являются распространенными реакциями.

В начале 1980-ых гг. в меморандуме Ciba-Geigy открылось, что между 1952 и 1981 гг. фенилбутазон был причиной не менее 777 смертельных случаев, а оксифенбутазон привел к 405 случаям смерти между 1960 и 1982 гг [3]. По оценке др. Сиднея Вольфа [Sidney Wolfe] из "Гражданской группы для исследований вопросов здравоохранения" США [US Public Citizen Health Research Group], скорее всего, это количество во всем мире превышает 10000, хотя реальные цифры смертельных исходов, возможно, никогда не удастся узнать [4].

Шведский педиатр-невропатолог др. Олле Ханссон [Olle Hansson] предал гласности меморандум Ciba-Geigy, копию которого он получил от некоего лица, работающего в фирме. Реакция возмущенной общественности вынудила Ciba-Geigy в апреле 1985 г. объявить, что к концу сентября 1985 г. все ее продукты оксифенбутазона будут повсеместно изъяты и показания для бутазолидина (фенилбутазона) будут ограничены до "лекарства второго выбора" в лечении анкилозирующего спондилита в активной стадии; острого подагрического артрита; ревматоидного артрита в активной стадии; острых приступов остеоартрита.

В Великобритании фенилбутазон ограничен еще более жестко: он показан исключительно как препарат второй очереди для лечения анкилозирующего спондилита (артрита позвоночника) специалистами в больницах []5. Гудман и Гилман в своем учебнике фармакологии дают такое краткое обобщение роли фенилбутазона: "в настоящее время фенилбутазон не считается лекарством выбора ни для какого состояния" [6].

ДРУГИЕ ФИРМЫ И ДРУГИЕ БУТАЗОНЫ

Хотя Ciba-Geigy лидирует по этой группе продуктов, на рынке имеются препараты бутазона многих других фирм. Как видно из таблицы 13.4, на рынке в четырех регионах мира более 7% лекарств содержат бутазоны. Исследование, проведенное в 1987-88 гг., обнаружило 21 продукт оксифенбутазона в продаже в странах Азии, Африки, Среднего Востока и Латинской Америки [7].

Аспирин и другие НСПВП по эффективности равны фенилбутазону и гораздо безопаснее [8]. Как указал клинический фармаколог Эндрю Херксхаймер [Andrew Herxheimer], бутазоны пережили свою пользу и "следует организовать им достойные похороны" [9]. То есть все они должны быть запрещены. Маловероятно, что ограничения на показания возымеют действие, если лекарства имеются в общей практике или в аптеках. Данные из США свидетельствуют о том, что спустя 4 года после того, как Ciba-Geigy убрала остеоартрит и тромбофлебит из показаний для фенилбутазона, по этим показаниям было выписано 392000 рецептов (17% из общего количества). Выступая на слушании в Управлении США по контролю за пишевыми и лекарственными продуктами, Др. Сидней

Вольф сказал: "Интенсивная реклама для лечения разных видов воспалений "зациклила" многих врачей на назначении по этим разнообразным показаниям... Данные показывают, что последние изменения в маркировке не удержали врачей от назначения этих лекарств для использования вопреки рекомендациям; как и для возрастных групп или сроков лечения, в отношении которых предупреждала этикетка" [10].

Источники:

1. Hansson, 0., *Inside Ciba-Geigy*, Penang, International Organization of Consumers Unions, 1989, p114
2. Chilnick, L.D. (ed.), *The Pill Book*, New York, Bantam Books, (4th edn) 1990, p699
3. Dukes, M.N.G. (ed.), *Side Effects of Drugs Annual 9*, Amsterdam, Elsevier, 1985, p87
4. Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine: the presciption drug industry in the Third World*, Stanford, Stanford University Press, 1992, p16
5. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p349
6. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p655
7. Silverman, et.al, op cit, p18
8. Wolfe, S.M., Fugate, L, et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, p213
9. Sliverman, et al, op cit, p18
10. Statement of Sidney M Wolfe, Director, Public Citizen's Health Research Group, before the US FDA Hearing on Petition for Imminent Hazard Ban of Phenylbutazone (Butazolidin) and Oxyphenbutazone (Tanderil), 31 Jan 1984, pp10-11

Однако факты говорят о том, что Roussel продолжает свою практику преувеличенной характеристики Сургама. Одним из последних высказываний была фраза, что Сургам "полезен для хряща", упомянутая в рекламе на страницах декабрьского издания 1990 г. *MIMS Middle East*; и что он "щадит хрящ", согласно рекламным текстам в издании *QIMP* в Пакистане 1990 г. за март-август. Однако нет клинических доказательств, которые подтверждали бы, что какой-либо представитель НСПВП оказывает благоприятный действие в профилактике хрящевых поражений или восстанавливает хрящевую ткань. В действительности выдвигалось предположение, что НСПВП фактически могут ускорить поражение хряща [49]. В 1991 г. редакционная статья в The Lancet привлекла внимание к данным о медико-биологических свойствах Сургама, которые Roussel распространяла в Великобритании и где отмечалось, что лабораторные эксперименты позволяли предположить "нейтральный или, возможно, благоприятный эффект тиапрофеновой кислоты на суставный хрящ". Далее следовало, что "клиническое значение этих данных неизвестно, но ведутся дальнейшие исследования". В комментарии The Lancet отмечено, что "слова подобраны разумно, но тем не менее, исходя из них можно вообразить, что это лекарство - нечто большее, чем просто еще один НСПВП." Комментарий о разумности нельзя отнести к рекламным утверждениям Roussel в развивающихся странах. Совет *The Lancet* своим читателям заключался в том, что "было бы неразумно основывать свой выбор НСПВП на каком-то предполагаемом щадящем действии на хрящ" [50], и этот совет применим к любому месту и ситуации.

Время действовать

Roussel рекламирует сургам с его «пользой для хрящей»
MIMS Middle East, авг. 1990

Как видно из данной главы, рынок НСПВП "засорен" десятками очень похожих лекарств. По химическому строению они могут слегка отличаться, но их терапевтические действия почти одинаковы. Их нежелательные воздействия в целом также схожи. Исследования и разработки последних 20 лет не привели к каким-то "революционным" открытиям в лечении, несмотря на появление большого количества лекарств. Можно даже сказать, что единственным результатом было изобретение более дорогого способа вызывать желудочно-кишечные расстройства, язву, раздражающие кожные сыпи и другие аллергические состояния у пациентов, и так уже страдающих от жестокой боли. Наряду с потоком новых продуктов отмечается также безосновательная задержка на рынке более ранних продуктов типа бутазонов, опасность которых не вызывает сомнений.

На ветер выбрасываются миллионы. Умерли тысячи людей. Ненужным страданиям было подвергнуто неизвестное количество пациентов. Настало время ввести более рациональный подход в лечение артрита.

НСПВП, изъятые в промышленно развитых странах

- алклофенак
- беноксапрофен (Опрен/Орафлекс)
- фенклофенак (Фленак)
- фепразон (Метразон)
- флуфенамовая кислота (Арлеф)
- индометацин (препараты пролонгированного действия: Осмозин, Осмогит, Амуно Гитс)
- индопрофен (Флозинт)
- изоксикам (Максикам)
- оксифенбутазон (Тандакот, Тандерил)
- супрофен (Супрол)
- суксибузон
- зомепирак (Зомакс)

В то время, как для использования при артрите все шире рекомендуются анальгетики, многие фирмы поощряют использование НСПВП вместо анальгетиков для купирования простой боли. Для этого могут быть определенные причины, особенно если замещаются опиоидные или наркотические анальгетики, и если НСПВП используется только в течение короткого срока. Например, The Lancet предполагает, что возможным показанием для НСПВП может быть купирование послеоперационной боли [51]. Однако замена простых анальгетиков на НСПВП в лечении острых болевых состояний, таких как головная или менструальная боль, вряд ли будет разумным или экономически эффективным решением. "Эти сильные лекарства с признанными опасными побочными эффектами должны быть ограничены в их назначении и использоваться с осторожностью для тривиальных симптомов, проходящих сами по себе" [52]. Это особенно важно учитывать сейчас, так как все больше и больше НСПВП

появляются на рынке многих стран как лекарства, для отпуска которых не требуется рецепт [53].

Вопросы, которые следует задать перед назначением/получением НСПВП

Врач

1. Действительно ли требуется это лекарство?
2. Не следует ли снизить дозу?
3. Не грозит ли пациенту риск лекарственного взаимодействия и нельзя ли сократить количество лекарств?
4. Является ли этот препарат НСПВП высокого риска?
5. Входит ли пациент в группу высокого риска и нет ли у него/нее еще какого-либо заболевания, которое несет для него/нее риск?
6. Будет ли пациент принимать назначенное лекарство, и каковы будут последствия, если он/она не будет этого делать?

Пациент

1. Нужно ли мне это лекарство? Почему? Это от боли, воспаления, или от того и другого вместе?
2. Могу ли я принимать меньшую дозу? Безопасно ли принимать его в большей дозе? Как долго мне надо его принимать?
3. Будет ли это лекарство взаимодействовать с другими медикаментами, которые я принимаю? С пищей? Алкоголем?
4. Каковы неблагоприятные эффекты этого лекарства? Нет ли более безопасного лекарства? Нет ли немедикаментозной терапии, которая могла бы помочь?
5. Не повлияет ли это лекарство на какую-то болезнь, которой я страдаю? Есть ли что-то, в отношении чего я должен быть особенно осторожен?
6. Что, если мне не понравятся воздействия этого лекарства: могу ли я прекратить его принимать? Что, если я забуду принять одну или две таблетки: повлияет ли это на лечение?

Источник: вопросы врача из:Nuki, G., "Pain control and the use of non-steroidal analgesic antiinflammatory drugs", *British Medical Bulletin*, Vol 46, No 1, 1990, pp262-78.

При остеоартрите, если необходимо лекарство, первым выбором должен быть простой анальгетик, такой как парацетамол. При ревматоидном артрите, где НСПВП могут иметь определенную дополнительную пользу, в первую очередь должен применяться ибупрофен. Если НСПВП вообще применяются при остеоартрите, их следует назначать только на короткий срок, чтобы свести к минимуму риск серьезных побочных эффектов у пожилых людей, как это рекомендует Национальный консультативный совет по лекарствам в Ирландии [54], и Департамент здравоохранения Австралии [55].

Редакционная статья в журнале Gastroenterology выражает ясное мнение, что "пока не найдены нетоксичные альтернативные средства, НСПВП должны назначаться только в случаях абсолютной необходимости, и при этом только в минимальных эффективных дозах. Следует по возможности использовать для замещения другие лекарства (напр.,

ацетаминофен [парацетамол]), в особенности потому, что НСПВП как в анальгетических, так и в противовоспалительных дозах могут не иметь преимущества перед ацетаминофеном в краткосрочном симптоматическом лечении остеоартрита [56]."

Двое врачей в письменном обращении в *the New England Journal of Medicine* высказывают мнение, что фирмы-изготовители несут этическую ответственность "за проявление осторожности в маркетинге и постоянное наблюдение" за НСПВП, так как вполне вероятно, что пациенты будут использовать эти лекарства ежедневно в течение длительных периодов [57].

Беспокойство также вызывает модная привычка назначать НСПВП вместе с мизопростолом, чтобы свести до минимума самый серьезный риск, ассоциирующийся с НСПВП (язвы). Источником проблемы является применение лекарства; добавлять для борьбы с этой проблемой еще одно лекарство, со своими собственными неблагоприятными эффектами, - значит действовать по меньшей мере неуклюже и укреплять теорию о "пилюли для каждой хвори".

Рекомендации к действию

1. Маркетинг любого нового НСПВП следует ограничить таким образом, чтобы на первом этапе лекарство принимало тщательно контролируемое количество пациентов и чтобы можно было установить его профиль неблагоприятных реакций. Наряду с этим должна иметься адекватная независимая система для мониторинга неблагоприятных действий лекарств, к сожалению, отсутствующая во многих странах. Следовательно, правительства и органы здравоохранения должны предпринять шаги для создания таких систем.
2. Следует немедленно запретить все бутазоны на всех рынках, так как имеются равноэффективные и более безопасные лекарства.
3. Органы регламентации, министерства здравоохранения и независимые структуры информации о лекарствах должны срочно рассмотреть профили безопасности всех НСПВП на рынке, с целью ограничить количество препаратов десятью, которые имеют лучшие характеристики безопасности наряду с эффективностью и низкой стоимостью.
4. Продукты, изъятые по соображениям безопасности в одной стране, должны быть изъяты во всех странах.

Источники

1. Balme, H.W., "NSAIDs", (letter to the ed.), *Lancet*, 4 Feb 1984.
2. Dieppe, P.A., Frankel, S.J. and Toth, B., "Is research into the treatment of osteoarthritis with non-steroidal anti-inflammatory drugs misdirected?", *Lancet*, Vol 341, 6 Feb 1993, pp353-4.
3. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, pp77 and 112.
4. Markenson, J.A., "Worldwide trends in the socioeconoraic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis", *Seminar in Arthritis and Rheumatism*, Vol 21, No 2

(Suppl. 1), Oct 1991,
pp4-12.
5. Ghosh, P. and Brooks, P., "Chondroprotection - exploring the concept", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 2, 1991, pp161-6.
6. Bradley, J.D., Brandt, K.D., et al, "Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthntis of the knee", *New England Journal of Medicine*, Vol 325, No 2, 11 Jul 1991, pp87-91.
7. Nuki, G., "Pain control and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs", *British Medical Publication*, Vol 46, No 1, 1990, pp262-78.
8. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p197.
9. Brandt, K.D., "The mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Journal of Rheumatology*, (Suppl. 27) Vol 18, 1991, pp120-1.
10. Mazzuca, S.A., Brandt, K.D., et al, "The therapeutic approaches of community based primary care practitioners to osteoarthritis of the hip in an elderly patient", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 10, 1991, pp1593-600.
11. Parish, op cit, p197.
12. Calkins, E., "Arthritis in the elderly", *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, Vol 40, No 3, 1991, pp1-9.
13. WHO, The Use of Essential Drugs, Fifth report of the WHO Expert Committee (Technical Report Series No 825), Geneva, WHO, 1992, p22.
14. Mazzuca, et al, op cit.
15. Fries, J.F., Williams, C.A. and Bloch, D.A., "The relative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Arthritis and Rheumatism*, Vol 34, No 11, Nov 1991, pp1353-60.
16. Champion, G.D., "Therapeutic usage of the non-steroidal anti-steroidal anti-inflammatory drugs", *Medical Journal of Australia*, Vol 149, 15 Aug 1988, pp203-13
17. Gotzsche, P.C., "Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 130 placebo controlled NSAID trials", *Journal of Clinical Epidemiology*, Vol 43, No 12, 1990, pp1313-18.
18. Durnas, C. and Cusack, B.J., "Salicylate intoxication in the elderly: recognition and recommendations on how to prevent it", *Drugs & Aging*, Vol 2, No 1, 1992, pp20-34.
19. Brooks, P.M., "Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs", *Medical Journal of Australia*, Vol 148, 7 Mar 1988, pp248-51.
20. Anon., "15 years of NSAIs in Denmark", *Scrip*, No 1083, 10 Mar 1986, p4.
21. Fries, et al, op cit.
22. Brooks, P.M., "Clinical management of rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol 341,30 Jan 1993, pp286-90.
23. Anon., "Need for NSAI guidelines", *Scrip*, No 1741, 5 Aug 1992, p22.
24. Hayllar, J., Macpherson, A. and Bjarnason, I. "Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): rationale and clinical implications" *Drug Safety*, Vol 7, No 2. 1992, pp86-105.
25. Scheiman, J.M., "Pathogenesis of gastroduodenal injury due to nonsteroidal anti-inflemmatory drugs: implications for prevention and therapy", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 21, No 4, Fab 1992, pp201-10.
26. Calkins, op cit.
27. Ibid.
28. Gay, G.R., "Another side effect of NSAIDs", *Journal of the American Medical Association*, Vol 264, No 20, 28 Nov 1990, pp2677-8.
29. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p643.

30. Wijnands, M., van Riel, P., et al, "Longterm treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis: a prospective drug survival study", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 2, 1991, pp184-7.
31. Anon., "Misoprostol for co-prescription with NSAIDs", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 28, No 7, 2 Apr 1990, pp25-6.
32. Zeidler, H., "Epidemiology of NSAID -induced gastropathy", *Clinical Rheumatology*, Vol 10, No 4, 1991, pp369-73.
33. Day, R., and Henry, D., "Do anti-ulcer drugs prevent gastrointestinal damage from NSAIDs?", *Australian Prescriber*, Vol 14, No 3, 1991, pp42-3.
34. Champion, op cit.
35. Anon., "UK arthritis costs estimated", *Scrip*, No 1708, 10 Apr 1992, p5.
36. Anon., "Misoprostol for co-prescription with NSAIDs", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 28, No 7, 2 Apr 1990, pp25-6.
37. Brooks, 1988, op cit.
38. Agrawal, N., "Risk factors for gastrointestinal ulcers caused bu nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)", *Journal of Family Practice*, Vol 32, No 6, 1991, pp619-24.
39. Hoppmann, R.A., Peden, J.G., and Ober, S.K., "Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction", *Archives of Internal Medicine*, Vol 151, Jul 1991, pp1309-13.
40. Jones, M.P. and Schubert, M.L., "What do you recommend for prophylaxis in an elderly woman with arthritis requiring NSAIDs for control?", *American Journal of Gastroenteirology*, Vol 86, No 3, 1991, pp264-6.
41. Anon., *The European Market for Arthritis Treatment Products*, London, Frost & Sullivan, 1991.
42. Anon., *The US Market for Prescription Anti-inflammatory Agents*, New York, Frost & Sullivan, 1991, cited in; Anon., "US anti-inflammatory market $4 billion in 1995?", *Scrip*, No 1632, 10 Jul 1991, p18.
43. Anon., *Scrip*, No 1708, op cit, p5.
44. Anon., "Top 25 products in 1991", *Scrip*, No 1717, 13 May 1992, p28 (based on UBS Philips & Drew's Global Pharmaceutical Review).
45. Anon., "$270 million US sales for Ticlid?", *Scrip*, No 1586, 30 Jan 1991, p21.
46. Anon., *Scrip*, No 1717, op cit, p28.
47. Ahmad, S.R., *Bitter Facts About Drugs*, Karachi, HAI-Pakistan, 1990, pp233-4.
48. Dyer, C., "The penalties of issuing misleading advertisements", *British Medical Journal*, Vol 294, 14 Feb 1987, pp426-7.
49. Brandt, op cit; Rashad, S., Revell, P., et al, "Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthntis", *Lancet*, No 8662, 2 Sep 1989, pp519-522.
50. Anon., "Chondroprotection", *Lancet*, Vol 337, 30 Mar 1991, pp769-70.
51. Anon., "Postoperative pain relief and non-opioid analgesics", *Lancet*, Vol 337, 2 Mar 1991, pp524-6.
52. Gay, op cit.
53. Bennett, W.M. and DeBroe, M.E., "Analgesic nephropathy - a preventable renal disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 19, 11 May 1989, pp1269-71.
54. Anon., "Nonsteroidal anti-inflammatory agents: hazards of long-term use", *WHO Drug Information*, Vol 5, No 1, 1991, p11.
55. Anon., "NSAI restrictions on Australian PBS", *Scrip*, No 1790, 29 Jan 1993, p18.
56. Talley, N.J., "Chronic peptic ulceration and more to be said about NSAIDs?", *Gastroenterology*, Vol 102, No 3, Mar 1992, pp1074-7.
57. Bennett and DeBroe, op cit.

14. Лекарства от кашля и насморка

Бойко торгуя плацебо

Ежегодно миллионы людей во всем мире заболевают "обычной простудой". Ее симптомы хорошо известны: воспаленное горло, заложенный или "сопливый" нос, чихание, возможен небольшой жар, боли, иногда даже раздражающий кашель.

Причина тоже хорошо известна - один из более чем 200 различных штаммов, относящихся к шести семействам вирусов. От 30 до 50% простудных заболеваний вызваны риновирусами, а на коронавирусы приходится примерно от 15 до 20% от их общего количества. Респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, парагриппа и аденовирусы вызывают большинство остальных простудных заболеваний [1].

Хотя обычная простуда обычно протекает в легкой форме и проходит в течение определенного срока без лечения [2], простуды вместе с гриппом и прочими острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в 1982 г. составили 48% всех кратковременных (острых) заболеваний в США [3]. В США более трех миллионов человек в год заболевают воспалением легких, 500000 из них требуется госпитализация [4]. В целом, в промышленно развитых странах количество острых респираторных заболеваний составляет 25 - 50% от общего количества случаев обращения к врачу. Примерно одна третья часть пациентов жалуется на общую простуду, одна треть имеет симптомы фарингита, ларингита или тонзиллита, а остальные болеют бронхитом, пневмонией или гриппом [5].

В 1989 г. в сельских районах Китая респираторные заболевания стали причиной 25% всех смертельных случаев. В Африке ОРИ являются ведущей причиной заболеваемости и основной причиной обращения детей за медицинской помощью. В Африке примерно 20-40% детей, которые обращаются за амбулаторным лечением, болеют ОРИ; эти же заболевания являются причиной не менее одной трети случаев госпитализации [7]. В глобальном масштабе, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) подсчитала, что не менее 4 миллионов детей в возрасте до пяти лет ежегодно умирают от заболеваний, связанных с ОРВИ - главным образом от пневмонии. Это составляет 10000 смертей ежедневно; две трети из этих детей умирают в возрасте до одного года [8].

Отсутствие эффекта и бесполезная трата денег

Средств профилактики и лечения обычной простуды не существует [9]. Однако еще в 1933 г. Х.С. Дил [H.S. Diehl] писал в *the Journal of the American Medical Association*, что 35% пациентов, страдающих простудой, после использования плацебо (лактозы) сообщили о результатах его положительного воздействия. На основании данного факта он заключает: "можно убедить людей в том, что практически любой препарат имеет ценность для профилактики или лечения простуды" [10]. В течение многих лет фармацевтическая промышленность достигла успехов именно в этой деятельности, в результате чего ежегодно расходуются огромные суммы в попытке лечить то, что не нуждается в лечении.

В 1985 г. заголовок рекламы средств от простуды, предназначенной для австралийских фармацевтов, не оставлял никаких сомнений относительно намерений фирмы: "Как превратить нездорового клиента в источник здоровой прибыли". Далее шел следующий текст: "Ничто не сравнится с ветреной и холодной зимой, несущей в вашу сторону

живительную прибыль. Особенно если у вас хороший запас продукции фирмы Robins - настоящей золотой жилы [11]." Противоречивые и зачастую смешные утверждения в рекламной продукции для лекарств от кашля приводятся во врезке «Противоречивые утверждения».

Противоречивые утверждения

Фирмы готовы говорить врачам что угодно, лишь бы обеспечить продажу лекарств от кашля. Как показывают следующие примеры, в некоторых случаях та же самая фирма использует совершенно разные аргументы - в том числе такие, которые показывают в невыгодном свете некоторые из ее собственных продуктов.

В марте 1988 г. в Таиланде фирма Parke-Davis поместила в медицинском журнале *Clinic* рекламу для продвижения на рынок своего "нового" лекарства от кашля Бенадрил CD, в тексте которой подчеркивалось, что ингредиент нового препарата - кодеин - является "одним из наиболее эффективных средств против кашля". В мае 1987 г. в другом журнале Таиланда - *Siriraj Hospital Gazette* - Parke-Davis публикует рекламу своего продукта Бенадрил Экспекторант (без содержания кодеина), в которой утверждалось, что продукт "так же эффективен, как кодеин", однако "не дает осложнений, которые могут возникнуть при применении кодеина". Выпуск "нового" продукта, содержащего кодеин, имел мало общего с улучшением медицинской помощи.

В Пакистане в 1989 г. фирма Sandoz распространяла среди врачей листовки, рекламирующие сироп Триаминик (который содержит два антигистамина - фенирамин и мепирамин, а также противоотечный препарат для носа фенилпропаноламин). В листовках утверждалось, что "сбалансированный состав" и "отсутствие ненужных ингредиентов" приводит к "отсутствию нежелательных побочных эффектов". В других странах листовки с информацией об этом продукте заверяли, что он "снижает до минимума побочные эффекты", и что он свободен от "ненужных побочных эффектов". В это же время врачам также направлялись брошюры, рекламирующие Триаминик-Е как "единственное безопасное, эффективное и наиболее широко применяемое отхаркивающее средство". В качестве одного из преимуществ приводился аргумент о том, что препарат содержит только фенилпропаноламин и средство гуаифенезин с предполагаемым противоотхаркивающим действием, и тем самым не возникает побочных эффектов от антигистаминных препаратов; и кроме того, "пациент избавляется от побочных эффектов, [неизбежных при] шоковой терапии". В 1990 г. в рекламных материалах о продукте Триаминик-DM (фенилпропаноламин и декстрометорфан) в руководстве по назначению QUIMP также акцентировались преимущества препарата, не содержащего антигистамин, и он характеризовался как "супрессант кашля без седативного действия". Что касается всех трех продуктов, то лучшим способом избежать их побочных действий будет отказаться от их использования.

В апреле 1990 г. в рекламе продукта фирмы Boehringer Ingelheim Силомат (клобутинол) в *MIMS Middle East* подчеркивалось, что в тех редких случаях, когда необходимо использовать супрессант кашля, предпочтительнее будет "простой препарат с содержанием одного активного вещества". Далее в тексте рекламы указывалось: "Проблема состоит в том, что в наше время многие средства от кашля содержат также один или более дополнительных компонентов, таких как кофеин, антигистамины, анальгетики, противоотечные, антихолинергические, отхаркивающие средства и даже витамины - так называемый "коктейль от кашля". Большинство из них либо являются

неэффективными средствами, либо содержат ненужные комбинации веществ, которые могут представлять опасность". Это хорошая рекомендация. Если следовать ей, то можно было бы успешно изъять с рынка большинство лекарств от кашля - включая собственный продукт компании Boehringer Ingelheim Абиадан, который указан в том же издании руководства по назначению лекарственных препаратов по Ближнему Востоку. Абиадан содержит орципреналин, бромгексин и доксиламин - симпатомиметик (противоотечное средство), муколитик и антигистамин.

В 1990 г. мировой рынок препаратов от кашля и насморка, отпускаемых без рецепта (ОБР), составлял не менее 7,3 миллиардов долларов США. К 2000 г., по подсчетам специалистов, эта цифра может превысить 9,5 миллиардов долларов США [12]. В 1988 г. рынок лекарств от кашля и насморка в США составлял 5,5 миллардов долларов (35% из них отпускались только по рецепту). По прогнозам спецалистов рыночного анализа компании Фрост и Салливан [Frost and Sullivan], к 1993 г. объем продаж данных лекарств возрастет до 7,8 миллиардов долларов США (из них 40% препаратов, отпускаемых только по рецепту) [13]. Всего лишь за первое полугодие 1987 г. жители столицы Филиппин Манилы истратили примерно 3,1 миллионов долларов США на микстуры от кашля [14]. В Великобритании на долю медикаментов от кашля и насморка приходится до 25% от общего рынка ОБР лекарств [15]; в 1991 г. на лекарства ОБР от кашля и насморка было затрачено около 152 миллионов фунтов стерлингов (275 миллионов долларов США) [16]. В Германии в 1991 г. на покупку лекарств от кашля и насморка для самостоятельного лечения было потрачено 875 миллионов марок (547 миллионов долларов США) [17].

Опустошая карманы, чтобы очистить нос

Одним из наименее эффективных ингредиентов лекарственных средств от насморка является препараты группы антигистаминов, который обычно включается в состав препаратов на основании ошибочного представления, что он поможет осушить "сопливый" нос и тем самым облегчит дыхание. Несмотря на то, что антигистамины являются эффективными средствами при рините (воспалении слизистой оболочки носа), вызванном аллергическими реакциями, многочисленные исследования применения антигистаминов (в том числе новейших так называемых неседативных антигистаминов) в лечении обыкновенной простуды не дали убедительных результатов [18]. Др. Лесли Хенделес [Leslie Hendeles], профессор фармации и педиатрии в университете Флориды указывает, что "поскольку антигистамины могут потенциально оказывать неблагоприятное воздействие, риск, связанный с их применением, перевешивает их ничтожный положительный эффект. По моему мнению, данные лекарства необходимо исключить из числа медикаментов ОБР, рекламируемых для лечения симптомов кашля и насморка" [19].

Использование антибиотиков в лечении острых респираторных инфекций

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются основной причиной для применения в общей медицинской практике антибиотиков для пациентов всех возрастов [1]. Обзор аптек города Форталеза (Бразилия), предназначенных для жителей с низкими доходами, выявил, что для лечения респираторных инфекций стандартно рекомендовались антибиотики [2]. Однако в 95% случаев острые инфекции верхних

дыхательных путей вызываются небактериальными возбудителями [3]. Согласно Американской медицинской ассоциации (AMA), "доказано, что стандартное применение антибактериальных препаратов пациентами с простудными заболеваниями является совершенно бесполезным лечением" [4]. Только в случаях, когда симптомы не ослабевают в течение одной-двух недель, имеется некоторая вероятность присутствия вторичной бактериальной инфекции пазух носа, ушей, бронхиальных путей или легких. В таком случае для определения необходимости лечения пенициллином, ампициллином, амоксициллином, котримоксазолом или эритромицином следует провести соответствующие диагностические исследования.

Ненадлежащее лечение ОРИ антибиотиками в развивающихся странах ведет к напрасной трате ресурсов службы здравоохранения и может привести к увеличению количества бактерий, устойчивых к действию лекарств [5]. По мнению ВОЗ, в большинстве случаев ОРИ "в антибиотиках нет необходимости" [6]. При возникновении кашля и затрудненного дыхания у детей младше пяти лет учащенное дыхание и втяжение грудной клетки помогут выявить детей с пневмонией, при которой требуется лечение антибиотиками. Учащенное дыхание определяется как частота дыханий более 60 в минуту у детей до двух месяцев, более 50 в минуту - у детей от двух месяцев до одного года, и более 40 в минуту - у детей от одного года до пяти лет. Дети, у которых наблюдается втяжение межреберных промежутков или другие опасные признаки тяжелых заболеваний (неспособность пить; неестественная сонливость или трудности с пробуждением; судороги; резкие звуки, издаваемые спокойным ребенком при вдохе (стридор), или тяжелая форма белково-калорийной недостаточности), должны направляться для лечения в больницы. Если у детей возникает кашель без упомянутых симптомов, признаки острого воспаления среднего уха или подозрение на стрептококковую инфекцию горла, это значит, что у них простой кашель или простуда, и что за ними можно ухаживать в домашних условиях без применения антибиотиков или каких-либо лекарств промышленного производства [7]. К примеру, в Индонезии детей с ОРИ в легкой форме лечили либо ампициллином, либо плацебо. Исследователи установили, что у детей, которым давали ампициллин, выздоровление наступало не быстрее, чем у остальных [5].

Для лечения кашля у детей были разработаны четыре простых правила: [8]

1. Большинство детей с кашлем не нуждаются в антибиотиках.
2. Если у ребёнка имеется кашель и учащенное дыхание, рекомендуется пероральное применение котримоксазола или амоксициллина, или внутримышечные инъекции инъекции прокаиновой соли пенициллина.
3. Если присутствует кашель и втяжение межреберных промежутков, ребёнка следует направить в больницу и внутримышечно вводить бензилпенициллин (с гентамицином, если ребенку еще нет двух месяцев).
4. При наличии кашля и цианоза (синюшного оттенка кожи вследствие недостатка кислорода в крови), или если ребёнок не может пить, его необходимо доставить в больницу и провести курс инъекций хлорамфеникола (или бензилпенициллина с гентамицином, если ребёнок не достиг двухмесячного возраста).

Исследование в Непале установило, что даже при отсутствии специализированных учреждений медицинской помощи, удавалось обучить деревенских фельдшеров и полуграмотных родителей распознавать и лечить пневмонию с помощью двух пероральных антибиотиков - первоначально котримоксазолом, и, если улучшения не последует, - хлорамфениколом. Через три года смертность по причине пневмонии

снизилась на 30% [9]. Анализ результатов девяти исследований (одно из которых проводилось в Непале) показал снижение детской смертности от пневмонии на 26 - 35% [10].

Согласно ВОЗ, лучшее понимание правильных способов применения антибиотиков при лечении бактериальной пневмонии привело к предупреждению случаев детской смертности. В некоторых странах это также способствовало уменьшению случаев ненадлежащего использования антибиотиков для лечения других форм ОРИ [11].

Источники:

1. Bergogne-Berezin, E.; "Continuous activity of ttgnificant antibiotics", *Clinical Therapeutics*, Vol 13, No 1, 1991, pp181-8.
2. Misago, C. and Fonseca, W., "Antimicrobial drugs advised in pharmacies in Brazil for children with acute respiratory infections", *Lancet*, Vol 338, No 8768, 14 Sep 1991, p702.
3. Lode, H., "Respiratory tract infections: when is antibiotic therapy indicated?", *Clinical Therapeutics*, Vol 13, No 1, Jan-Feb 1991, pp149-156.
4. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Sounders Co., (6th edn) 1986, p376.
5. Sutrisna, B., Frerichs, R.R. and Reingold, A.L, "Randomised, controlled trial of effectiveness of ampicillin in mild acute respiratory infections in Indonesian children", *Lancet*, Vol 338, No 8765, 24 Aug 1991, pp471-4.
6. Chetley, A., *Peddling Placebos: An analysis of cough and cold remedies*, Amsterdam, HAI, 1990, p1.
7. WHO, *Acute respiratory infections in children: Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers*, (WHO/ARI/ 90.5), Geneva, WHO, 1990.
8. Anon., Childhood Pneumonia: strategies to meet the challenge, (Proceedings of the First International Consultation on the Control of Acute Respiratory Infections, 1991), London, AHRTAG, 1992.
9. Pandey, M.R., Daulaire, N.M.P., et al, "Reduction in total under-five mortality in western Nepal through community-based antimicrobial treatment of pneumonia", *Lancet*, Vol 338, 19 Oct 1991, pp993-7.
10. Sazawal, S., and Black, R.E., "Meta-anafysis of intervention trials on case-management of pneumonia in community settings", *Lancet*, Vol 340, 29 Aug 1992, pp528-33.
11. Gove, S., Pio, A., et al, "WHO guidelines on detecting pneumonia in children", *Lancet*, Vot 338, 7 Dec 1991, p1453;
    Anon., "Towards a more rational use of antibiotics in acute respiratory infections in children", *Essential Drugs Monitor*, No 9, 1990, p5.

В большинстве авторитетных источников признается факт "отсуствия доказательств" того, что антигистамины "приносят даже минимальную пользу" в лечении ринита, вызванного простудой [20]. В одном из учебников по фармакологии подчеркивается, что несмотря на их возможное слабое действие при насморке, "этот высушивающий эффект может принести больше вреда, чем пользы"; а седативное действие препарата может также иметь неблагоприятные последствия [21]. Имеются также основания считать, что

новые неседативные антигистамины могут являться причиной нарушения сердечного ритма, которое иногда приводило к смертельному исходу [22].

Если бы антигистамины применялись рационально, то есть для лечения аллергических ринитов, можно было бы ожидать увеличения объема продаж в периоды обострения сенной лихорадки. В таких странах, как Великобритания, этот период, по всей вероятности, длится с июня по сентябрь. Однако, исследование по назначению антигистаминных препаратов в четырех социально-экономических районах Ливерпуля (Великобритания), проводившееся в течение одного года, обнаружило, что использование антигистаминов достигало пика в январе и снижалось до минимума в период с июня по сентябрь [23]. Учитывая большое количество лекарств от кашля и насморка, содержащих антигистамины, можно с большой долей вероятности предположить, что аналогичная картина существует и в других странах.

Популярными компонентами лекарственных средств от кашля и насморка являются также противоотечные средства для носа - обычно симпатомиметики (лекарства, имитирующие раздражение симпатической нервной системы). Однако большинство средств, облегчающих носовое дыхание, могут вызывать осложнения. Противоотечные аэрозоли, капли и ингаляционные средства для носа могут оказывать действие в течение короткого времени. Но при этом они могут привести к "обратному эффекту", то есть после их применения может опять возникнуть еще более сильный отек слизистой оболочки носа. Такие лекарства могут продлевать заболевание, и их регулярное применение может нанести вред слизистой оболочке носа. По мнению Британской медицинской ассоциации (БМА), "в большинстве случаев обычного насморка нет необходимости в лечении противоотечными средствами" [25]. Если же противоотечный препарат является необходимой мерой, в течение одного-двух дней могут применяться аэрозоли, капли и ингаляционные средства с содержанием оксиметазолина или ксилометазолина; кроме того, можно применять также простую поваренную соль в виде водного раствора (0,9%), который "эффективен, дешев и может использоваться для лечения детей младшего возраста".

Антигистаминные препараты, используемые в качестве средств от кашля и простуды

- азатадин
- бамипина лактат
- бромофенирамин
- хлорофенирамин
- клемастин
- клемизол
- циннаризин
- карбиноксамин
- доксиламин
- дифенгидрамин
- дифенилпиралин
- изотипендил
- мебгидролина нападизилат
- мепирамин
- оксомемазин
- фениндамин
- фенирамин
- пимитиксин
- прометазин
- фенилтолоксамин
- терфенадин
- тенилдиамин
- трипеленнамин
- трипролидин
- тримепразин

Многие препараты от насморка содержат противоотечные средства в форме таблеток или сиропа, поскольку считается, что в таком виде их более удобно принимать. Однако почти нет данных, свидетельствующих об их эффективности. Как отмечается в Британском национальном фармакологическом справочнике (БНФС), пероральные противоотечные препараты, облегчающие носовое дыхание, "имеют сомнительную ценность" [27]. Кроме того, "противоотечные препараты для носа, принимаемые перорально, ... вызывают сужение других кровеносных сосудов организма и

повышают кровяное давление... Лучше всего избегать их применения [28]." Они также могут вызвать неблагоприятные изменения в поведении детей младшего возраста. Двое врачей в США, которые сообщили о двух случаях таких изменений в поведении в 1987 году, отмечали, что такой опыт заставил их "усомниться в стандартном использовании противоотечных препаратов ОБР при лечении инфекций верхних дыхательных путей у детей" [29].

Трудно проглотить

Для многих людей больное горло является первым признаком начавшейся простуды. Такое раздражение горла вызвано вирусной инфекцией. Не существует "убедительных доказательств" того, что антисептические пастилки от кашля, аэрозоли или аптечные смеси для полоскания горла приносят какую-либо пользу [30]. Многие аэрозоли и пастилки содержат местный анестетик, который может облегчить боль, но при этом может вызвать раздражение горла; это только усилит боль после того, как прекратится действие анестетика. В 1989 г. в Великобритании было продано около двух миллионов баллончиков аэрозоля для горла Хлорасептик. Однако проводилась связь между этим средством и опуханием горла и гортани, которое могло вызвать затруднение дыхания (в одном случае это привело к смертельному исходу), и поэтому в 1990 г. появилось противопоказание для использование этого препарата для детей до шести лет [31].

Пероральные противоотечные средства для носа

Наиболее широко применяемыми противоотечными средствами для носа являются эфедрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин и псевдоэфедрин. Как все симпатомиметики, их не следует принимать людям, страдающим гипертонией, гипертиреозом, коронарной болезнью сердца, или диабетом, а также больным, принимающим ингибиторы моноаминооксидазы (используемые в качестве антидепрессантов) [1].

Эфедрин
Вследствие своего стимулирующего действия, эфедрин обычно не следует принимать после 4 часов дня. Он противопоказан женщинам, кормящим грудью. Его безопасность в период беременности не установлена, и обычно он не назначается людям старше 60 лет [2], [3].

Фенилэфрин
Фенилэфрин обычно не назначается при беременности, поскольку он может вызывать пороки сердца у нерожденного ребёнка. Обычно он не рекомендуется для младенцев, и его неблагоприятные действия чаще всего наблюдаются у людей старше 60 лет [3].

Фенилпропаноламин
Фенилпропаноламин не рекомендуется детям до восьми лет, его безопасность при беременности не установлена, неблагоприятное воздействие препарата наиболее вероятно у людей старше 60 лет. В принципе, проводилась связь между этим препаратом и серьезным токсическим эффектом [3], [4], [5].

Псевдоэфедрин
Применение псевдоэфедрина связывалось с редкими случаями возникновения

визуальных галлюцинаций у детей [2].

Источники:

1. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British Naffonal Fomulary*, London, BMA and the Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p130
2. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, pp1462 and 1478
3. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, pp265, 340 and 341
4. Lowenstein, S.R. & Parrino, T.A., "Management of the Common Cold", *Advances in Infernal Medicine*, 32, 1987, p219
5. Oreon, J. & Bassow, L., "Over-the-Counter Cough Formulas", *Clinical Pediatrics*, June 1987, p287

Некоторые пастилки "от кашля" содержат смягчающие вещества, например мед, лакрицу или глицерин, которые могут оказывать действие на поверхности горла. Они также могут иметь в своем составе компоненты с приятным запахом и вкусом, например, мяту перечную, эвкалипт, корицу, лимон, гвоздику или анис. "Основное эффект этих препаратов заключается в том, что их запах и вкус могут помочь вам почувствовать себя лучше. Они могут увеличивать выделение слюны, которая оказывает смягчающее действие и омывает воспаленные поверхности горла... Еще более нерациональными являются лекарства от кашля, содержащие те же компоненты в жидкой форме, поскольку они проглатываются, попадая прямо в желудок, и могут оказывать местное воздействие на горло в течение лишь доли секунды" [32].

Кашель - медикаменты или мифы?

В Австралии кашель - наиболее распространенный единичный симптом, побуждающий пациентов обращаться к врачу; он является причиной более 10% всех посещений [33]. Кашель в целом является полезным рефлексом, который помогает избавиться от инородных тел, попавших в организм при дыхании, или очистить дыхательные пути от мокроты [34]. Такой кашель называется "продуктивным". Сухой и раздражающий кашель не оказывает положительного действия и называется "непродуктивным". В большинстве случаев острого кашля не требуется никаких лекарств, за исключением случаев, когда имеются более серьезные симптомы заболеваний нижних дыхательных путей [35].

Однако вокруг различных типов лекарственных препаратов от кашля образовалась целая мифология. Существует всего два типа лекарств: отхаркивающие средства, или муколитики, которые облегчают выделение мокроты; и супрессанты, предполагаемое назначение которых - подавлять кашлевой рефлекс.

Большинство отхаркивающих средств действуют путем раздражения рецепторов желудка, что в свою очередь вызывает рефлекторную стимуляцию нервов, которые подходят к железам в бронхах. Считается, что это приводит к усилению секреции бронхиальных желез, в результате чего мокрота становится более водянистой и легче откашливается.

Однако большинство этих лекарств в дозах достаточно высоких, чтобы усилить секрецию, могут вызывать тошноту и даже рвоту [36]. Согласно БНФС "нет доказательств, что какое-либо лекарство может значительно облегчить отхаркивание" [37]. По этой причине отхаркивающие препараты были названы "дорогостоящим мифом" [38]. Рациональной основы для их применения не существует [39].

По сообщениям, муколитики - такие как ацетилцистеин, карбоцистеин и метилцистеин, как и другие ферменты, способны "переваривать" мокроту в лабораторных условиях, однако их действие в реальных жизненных ситуациях было неоднозначным. "Только у незначительного числа пациентов ... были отмечены признаки значительного улучшения в результате приема этих средств [40]."

Большинство экспертов едины во мнении, что супрессант кашля может применяться лишь в очень немногих случаях. Согласно БНФС:

"При назначении супрессантов кашля их недостатки крайне редко компенсируются положительными эффектами лечения. Данные средства полезны только в отдельных случаях, например, при нарушениях сна в результате сухого кашля. Супрессанты кашля способны вызывать задержку отделения мокроты, что может оказать неблагоприятное действие на пациентов с хроническим бронхитом и бронхоэктазом. Хотя их типично используют при острых бронхитах и пневмонии, эти препараты могут причинять вред; и такие состояния лучше всего лечить незамедлительным введением антибактериальных средств. Супрессанты кашля, такие как кодеин, декстрометорфан и фолкодин редко бывают достаточно сильнодействующими, чтобы вызвать необходимый эффект; и все они имеют тенденцию вызывать запоры. Использование супрессантов кашля, содержащих кодеин или схожие опиоидные анальгетики, как правило, не рекомендуется для детей; их вообще не следует давать детям до одного года [41]."

Исследование, проведенное в Финляндии в 1991 г., обнаружило, что наиболее распространенной причиной кашля является острая респираторная вирусная инфекция. Данный тип кашля обычно является непродолжительным и прекращается без специального лечения. Авторы исследования пришли к выводу о недопустимости стандартного использования супрессантов кашля в лечении вирусной инфекции у детей [42].

По данным АМА, "сообщения об эффективности применения различных противокашлевых средств [супрессантов кашля] часто содержат противоречивые выводы вследствие сложности оценки их результатов". Препаратом, который действительно эффективен, если давать его в надлежащей дозировке, является кодеин; хотя он может вызывать запоры и также, в крайне редких случаях, привести у некоторых пациентов к лекарственной зависимости аналогично морфину. АМА описывает данный препарат как "наиболее эффективное противокашлевое средство в лечении острого и хронического кашля, вызванного широким спектром заболеваний" [43]. Этот препарат является единственным средством от кашля, внесенным в примерный Перечень ВОЗ основных лекарственных средств [44].

Однако в Перечне ВОЗ указывается, что кодеин должен рассматриваться в качестве примера терапевтической группы лекарств, и вместо него может применяться аналогичное средство, например декстрометорфан. АМА характеризует декстрометорфан как "наиболее безопасный из всех противокашлевых препаратов", и "такой же эффективный, как кодеин, за исключением тяжелых случаев острого кашля" [45].

Комбинированный вред

Одним из наиболее нерациональных типов продуктов, имеющихся на рынке, является сочетание ингредиентов, которые должны оказывать отхаркивающее (муколитическое) действие, с теми, которые действуют как супрессанты кашля. Подавляющее большинство лекарств, реализуемых как средства от кашля и простуды, являются комбинированными препаратами. По мнению БНФС [46]: "Комбинированным препаратам от кашля нет места в лечении респираторных нарушений... Данные препараты необходимо *подвергнуть решительной критике* не только как бесполезные, но и как источник получения пациентом ненадлежащих лекарств."

Управление США по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) пришло к выводу о том, что не существует значительной целевой группы пациентов, которые могли бы получить пользу от комбинированных продуктов, содержащих более трех фармакологических групп [47]. Аналогичного мнения придерживается АМА, заявляя, что при необходимости применения комбинированных лекарств они должны соответствовать следующим критериям:

1. Лекарство должно содержать не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп, и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы.
2. Каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению, для которого используется данный продукт.
3. Продукт должен использоваться только в случае присутствия нескольких симптомов одновременно.
4. Продукт должен терапевтически соответствовать типу и тяжести симптомов, которые необходимо излечить.
5. Должны учитываться возможные неблагоприятные реакции компонентов

Ингредиенты, используемые в качестве «отхаркивающих средств»:

- ацетаты
- уксусная кислота
- хлорид аммония
- бензойные соединения
- бикарбонаты
- креозот
- эвкалипт
- гуаифенезин (глицерина гуаиколат)
- ипекакуана
- ментол
- мята
- иодид калия
- бензоат натрия
- морской лук
- бальзамовое дерево

Далее в комментариях АМА говорится: "многие из комбинированных препаратов, пользующихся популярностью у неспециалистов и врачей для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, не отвечают данным критериям" [48].

Комментарий АМА значительно преуменьшает серьезность ситуации. Обзор руководств по назначению из 12 регионов мира, проведенный в конце 1987 г. и в 1988 г., выявил, что намного больше одной трети из общего числа в 2198 препаратов от кашля и насморка содержали более трех ингредиентов. Ошеломляющее количество - 86% - из перечисленных продуктов содержали ингредиенты, которые независимые источники определяют как неэффективные для лечения кашля и насморка. И в довершение всего, 55% продуктов имели в своем составе компоненты, способные вызывать вредные побочные реакции [49]. И эта ситуация не меняется к лучшему. В 1990 и 1991 гг. обзор

руководств по назначению в четырех регионах дал аналогичные результаты, приведенные на следующей странице (смотри таблицу 14.1).

Таблица 14.1.
Препараты от кашля и простуды с бесполезными и потенциально опасными ингредиентами в некоторых регионах мира (1990 - 1991 гг.)

Страна/регион	Количество препаратов	Количество препаратов с опасными ингредиентами		Количество препаратов с неэффективными ингредиентами		Количество препаратов, имеющих более трех ингредиентов	
		Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%
Африка (июль 1991)	97	51	52,6	83	85,6	27	27,8
Карибы (январь 1991)	68	46	67,6	59	86,8	20	29,4
Ближний Восток (декабрь 1990)	155	76	49,0	131	84,5	41	26,5
Пакистан (март-август 1990)	123	88	71,5	111	90,2	69	56,1
Всего по регионам	443	261	58,9	384	86,7	157	35,4

Источники: *Africa MIMS*; *Middle East MIMS*; Qimp (Quick Index of Medical Preparations) Pakistan

Если посмотреть на масштабы данной проблемы в перспективном плане, то в большинстве случаев продукты, перечисленные в коммерческих руководствах по назначению, представляют лишь малую долю лекарств, которые - по всей вероятности - имеются в продаже в любой стране. Как отметил один индийский исследователь, в *Ежемесячном указателе медицинских специальностей* приводится не более чем 6% из примерно 30000 наименований всех лекарств, имеющихся на индийском рынке. Он также отметил, что "самые опасные и просто преступные лекарства по большей части исключены, хотя и не полностью" из списков руководства по назначению [50].

Надо отметить, что в данных обзорах не проводился анализ продуктов, имеющихся на рынках промышленно развитых стран. Рынок в развивающихся странах является более явным показателем нерациональных видов лечения; тем не менее, данная проблема не ограничивается только этими рынками. В Великобритании *Британский национальный фармакологический справочник* 1992 г. перечисляет 60 препаратов от кашля или противоотечных средств для носа. 50 из них (83%) снабжены формулировкой: "менее подходящее для назначения" [51]. Французское руководство по лекарствам, отпускаемым без рецепта, опубликованное в 1992 г., указывает, что из 276 лекарств от кашля "только для дюжины должно быть место в шкафчике для лекарств" [52]. Возможно, что даже это количество является слишком щедрой оценкой.

Лечение кашля и простуды

Большинству людей для лечения простуды вообще не нужны лекарства. Болезнь развивается и заканчивается в срок, который может длиться от 4 до 14 дней. На ранних стадиях развития инфекции помогает отдых и большое количество теплой жидкости. Парацетамол, принимаемый в умеренных дозах, может облегчить боль и снять жар (хотя незначительная температура является обычной защитной реакцией организма против инфекции).

Когда нос заложен, помогает высмаркивание или простое осторожное очищение ноздрей.

При воспалении горла сосание или жевание стимулируют выработку слюны, что, в свою очередь, снижает раздражение. Такое же действие оказывает любая теплая жидкость. Полоскание горла теплой водой с солью поможет уменьшить воспаление горла, а смягчить раздражение помогает также теплая вода с лимонным соком и медом.

При возникновении кашля с мокротой не следует применять супрессантов кашеля. Опять же помогает теплое питье. При сухом кашле без мокроты помогает, основное средство заключается в смазывании горла. Супрессанты кашля не следует давать детям; у взрослых при возникновении сильного кашля или нарушениях сна по причине кашля иногда может помочь супрессант, например, декстрометорфан.

При проявлении симптомов пневмонии - учащенного дыхания или втяжения грудной клетки - требуется врачебная помощь и использование необходимого антибиотика (см. вставку).

Работники здравоохранения должны предпринимать все усилия, чтобы через улучшение уровня знаний по охране здоровья не поощрялось использование лекарств при лечении простого кашля или простуды; если же пациент настаивает на применении средства от кашля, медицинские работники могут порекомендовать взрослым приготовить безопасное, смягчающее кашель средство в домашних условиях для себя или для маленького ребёнка.

В редакционной статье *ARI News* дается обобщение сложившейся ситуации:

> "В то время как миллионы детей ежегодно умирают от заболеваний ОРИ в тяжелой форме из-за отсутствия спасительного лечения, еще большему числу детей с ОРИ в легкой форме назначают чрезмерное количество бесполезных, потенциально опасных лекарств. В большинстве случаев ОРИ в легкой форме улучшение наступает и без необходимости медикаментозного лечения. В настоящее время производится большое разнообразие препаратов, которые рекламируются в качестве решения проблемы ОРИ... Эти препараты не только могут создать у родителей ложное чувство, что их больной ребёнок находится в безопасности; но и могут потребовать непомерных расходов из бюджета семьи, которыми можно было бы распорядиться с большей пользой.

Изобилие неэффективных лекарств на рынке мешает проведению надлежащего лечения. На международной конференции по ОРИ, которая состоялась в 1991 г., было отмечено, что "крупные правительственные ассигнования и затраты личных средств идут на

неэффективные и потенциально вредные средства для лечения, в то время как в наличии нет антибиотиков, жизненно важных для лечения пневмонии" [54]. С другой стороны, участники конференции подчеркнули, что данную проблему можно решить: "Если можно убедить родителей при помощи неточной информации использовать неэффективные лекарства, то вполне возможно вызвать в них интерес точной информацией и недорогими видами лечения, которые действительно способны защитить жизнь их детей" [55].

Рекомендации к действию

1. Правительствам следует провести полную ревизию препаратов от кашля и насморка на рынке - как имеющихся в свободной продаже, так и рецептурных средств, с целью устранить те продукты, которые содержат потенциально вредные ингредиенты, или те, которые имеют в своем составе более трех ингредиентов; а также устранить те продукты, которые содержат неэффективные ингредиенты.
2. Правительствам, органам здравоохранения и профессиональным ассоциациям врачей, фармацевтов и медсестер следует подготовить точную информацию для работников здравоохранения и широких слоев населения, разъясняя им, что не существует такого понятия, как средство от простуды, и что наиболее эффективными способами лечения при таких симптомах являются отдых, теплая жидкость в больших количествах и в редких случаях парацетамол для облегчения боли.

Источники

1. Sperber, S.J. and Hayden, F.G., "Chemotherapy of Rhinovirus Colds", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol 32, No 4, April 1988, pp409-19.
2. AMA, *Drug Evaluations*, (6th edn), Philadelphia, W.B. Saunders, 1986, p376.
3. Lowenstein, S.R. and Parrino, T.A., "Management of the Common Cold", *Advances in Internal Medicine*, Vol 32, 1987, pp207-34.
4. Hampson, N.B., Woolf, R.A. and Springmeyer, S.C., "Oral antibiotics for pneumonia", *Clinics in Chest Medicine*, Vol 12, No 2, Jun 1991, pp395-407.
5. Lode, H., "Respiratory tract infections: when is antibiotic therapy indicated?", *Clinical Therapeutics*, Vol 13, No 1, Jan-Feb 1991, pp149-156.
6. Anon., "Respiratory disease main cause of mortality in China", *Scrip*, No 1550, 19 Sep 1990, p22.
7. von Schirnding, Y.E.R., Yach, D. and Klein, M., "Acute respiratory infections as an important cause of childhood deaths in South Africa", *South African Medical Journal*, Vo1 80, 20 Jul 1991, pp79-82.
8. Anon., *Childhood Pneumonia: strategies to meet the challenge*, (Proceedings of the First International Consultation on the Control of Acute Respiratory Infections, 1991), London, AHRTAG, 1992, p1.
9. AMA, op cit, p376.
10. Sperber and Hayden, op cit, p410.
11. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You Ill*?, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, p29.

12. Anon., "30% growth for OTC market", *Scrip*, No 1686, 24 Jan 1992, p19 (These figures refer to sales in the world's 15 largest markets.).
13. Anon., *OTC & Prescription Cough & Cold Products Market in the US*, New York, Frost and Sullivan, 1989; cited in: Anon., "US growth predicted for cold products", *Scrip*, No 1453, 6 Oct 1989, p19.
14. Tan, M.L., Dying for Drugs, Quezon City, *Health Action Information Network*, 1988, p89.
15. Po, A.L.W., *Non-Prescription Drugs*, (2nd edn), Oxford, Blackwell Scientific, 1990, p9.
16. Anon., "UK OTC market worth L438 million in 1991", *Scrip*, No 1756, 25 Sep 1992, p3.
17. Anon., "Self-medication products in Germany", *Scrip*, No 1773, 24 Nov 1992, p4.
18. Berkowitz, R.R. and Tinkelman, D.G., "Evaluation of oral terfenadine for treatment of the common cold", *Annals of Allergy*, Vol 67, Dec 1991, pp593-7.
19. Ahmad, S.R., "USA: Antihistammes in cold remedies", *Lancet*, Vol 339, 25 Apr 1992, p1045.
20. Parish, P., Medicines: A Guide for Everybody, (6th edn, revised), London, Penguin, 1989, p101; Sperber, op cit, p414; AMA, op cit, p317; Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The extra pharmacopoeia*, (29th edn), London, The Pharmaceutical Press, 1989, p444.
21. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p587.
22. Anon., "CSM on terfenadine/astemizole ADRs", *Scrip*, No 1777, 8 Dec 1992, p26.
23. Chan, K. and Chan, G., "A study of prescribed Hl-antihistamine preparations over a period of 12 months in community pharmacy", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol 12, 1987, pp1-9.
24. Parish, op cit, p100.
25. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p89.
26. Rylance, G. (ed.), Drugs for children, Copenhagen, WHO, 1987, p59.
27. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and the Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p130.
28. Parish, op cit, pp100-1.
29. Orson, J. and Bassow, L., "Over-the-counter cough formulas", *Clinical Pediatrics*, Vol 26, No 6, June 1987, p287.
30. Parish, op cit, p108; BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p385.
31. Anon., "Chloraseptic throat spray ADR warning", *Scrip*, No 1524, 20 Jun 1990, p31.
32. Parish, op cit, pp104-5.
33. Harris, M.F. and Fisher, R.R., "Management of acute lower respiratory infections", *Medical Journal af Australia*, Vol 155, 21 Oct 1991, pp538-46.
34. Parish, op cit, p103.
35. Phelan, P., "How the experts manage mild ARI", *ARI News*, No 8, Aug 1987, p2.
36. Parish, op cit, p103.
37. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p129.
38. Parish, op cit, p104.
39. Lowenstein and Parrino, op cit, p221.
40. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p127.
41. Ibid, p128.
42. Korppi, M., Laurikainen, K., et al, "Antitussives in the treatment of acute transient cough in children", *Acta Paediatrica Scandinavica*, Vol 80, 1991, pp969-71.
43. AMA, op cit, pp374-5.

44. WHO, *The Use of Essential Drugs: fourth report of the WHO expert committee*, (Technical Report Series No 796), Geneva, WHO, 1990.
45. AMA, op cit, pp374-5.
46. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p129.
47. Lowenstein and Parrino, op cit, p218.
48. AMA, op cit, p385.
49. Chetley, A., *Peddling Placebos: An analysis of cough and cold remedies*, Amsterdam, HAI, 1990, p5.
50. Sundararaman, T., "Essential Vs. Irrational Drugs", in *A Decade After Hathi Committee*, (Ekbal, B., ed.), Sivakashi, India, Kerala Sastra Sahitya Parishat, 1988, p199.
51. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, pp1128-31.
52. Anon., "New guide to OTC medicines in France", *Scrip*, No 1715/16, 6/8 May 1992, p8.
53. ARI News, No 8, 1987, p1.
54. Anon., *Childhood Pneumonia...*, op cit, p12.
55. Ibid.

15. Стимуляторы роста

Подавляя симптомы плохого питания

Недостаточное и/или несбалансированное питание в наше время является повседневной реальностью для не менее одного миллиарда людей - примерно одной пятой части населения мира. По статистическим данным Всемирного Банка, женщины и дети составляют 80% от общего количества плохо питающихся людей. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), более 500 млн. детей в развивающихся странах страдают от неудовлетворительного питания [2]. Ежегодно не менее 8,5 миллионов случаев смерти у детей в возрасте до пяти лет могут быть связаны с неудовлетворительным питанием. Еще миллионы детей живут на грани голодной смерти [3].

Если питание не улучшается, выжившие дети могут по всей вероятности остаться инвалидами, как в физическом, так и в умственном развитии. "Недостаточное питание нарушает физическое и умственное развитие детей, а также способность работать и зарабатывать у взрослых. Поэтому оно является как причиной, так и следствием бедности" [4].

Эта бессмысленное уничтожение человеческого потенциала начинается с самого раннего периода жизни, иногда еще до рождения. Неудовлетворительное питание матери во время беременности и грудного вскармливания является одним из факторов, связываемых с неспособностью детей нормально расти (остановка роста) [5]. Слабое умственное развитие детей, страдающих задержкой роста, по крайней мере частично объясняется неудовлетворительным питанием [6]. Поскольку мозг человека на 80% развивается до его рождения и в течение первых двух лет жизни, неудовлетворительное питание матери в течение (или перед наступлением) беременности, или ребёнка - после рождения - может повредить развитию его мозга [7].

Одна треть детей в развивающихся странах при рождении весит менее 2500 граммов. Профилактика низкого веса новорожденного путем улучшения рациона питания женщин и девушек, и обеспечения большего количества пищи и отдыха во время беременности уменьшит риск, который несет плохое питание [8]. Младенцы с малым весом при рождении скорее всего будут медленнее развиваться и чаще болеть. Вероятность умереть в течение первого года жизни у них будет в четыре раза выше, чем у детей с нормальным весом [9].

Плохое питание и болезни

Плохое питание вместе с заболеваниями усугублает состояние пре заболеваниях, в особенности у детей [10]. Плохое питание снижает сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям. Таким образом, ребёнок с большей вероятностью может заболеть инфекционным заболеванием; к тому же инфекция протекает в более длительные сроки, в более тяжелой форме и дает больше осложнений. Но кроме этого, *все* инфекции оказывают влияние на питание. Инфекции могут ухудшить способность организма усваивать питательные вещества. Они могут вызывать отторжение пищи посредством рвоты и выводить питательные вещества из организма при диарее. Инфекции могут вынудить матерей прекратить кормление грудью, пока у ребёнка понос. Любое из этих неблагоприятных проявлений инфекции или все они вместе могут привести к замедлению развития ребёнка и нарушению у него аппетита [11].

Для каждого ребёнка наиболее важным отдельным показателем здоровья является его рост. Если ребёнок регулярно с каждым месяцем набирает вес, вряд ли у него имеются серьезные проблемы со здоровьем [12].

Потеря аппетита - обычный симптом заболевания. Крайне важно побуждать больных детей принимать пищу и питье регулярно, в небольших количествах. Даже когда маленькие дети (до трех лет) здоровы, они должны принимать высококалорийную пищу небольшими порциями пять - шесть раз в день, по причине малых размеров желудка [13].

Мимо цели

Клаус Ляйзингер [Klaus Leisinger], руководитель отдела международных отношений фирмы Ciba-Geigy, подчеркивает, что "не существует конкретных профилактических мер для болезней, возникающих по причине бедности" [14]. Однако это не останавливает фармацевтическую промышленность от продвижения большого количества разнообразных продуктов с целью, которую можно назвать "подавлением симптомов", т.е. целью является воздействие на симптомы, а не на лечение лежащих в их основе причин [15]. Симптомы неудовлетворительного питания легко распознать: плохой рост, потеря аппетита, нарушенное умственное развитие, усталость и быстрая утомляемость. Продукты - стимуляторы аппетита, анаболические стероиды, стимуляторы ЦНС и витамины - при таких состояниях почти всегда являются неуместными, а в некоторых случаях и вредными средствами, а кроме того, вынуждают тратить зря и без того скудные ресурсы.

Необходимо подвергнуть строжайшей критике использование этих медикаментов для "лечения" состояний, вызванных плохим питанием. По мнению одного исследователя, изучавшего рекламу анаболических стероидов, "в странах, где плохое питание и/или инфекции неизменно являются причиной плохого развития детей, продвижение на рынок лекарства, которое откровенно эксплуатирует беспокойство родителей за своих детей,

утверждая, что оно помогает набрать детям вес, - из всех примеров опасного продвижения на рынок этот достоен самого большого порицания" [16].

Специалист первичной медико-санитарной помощи Джон Макдональд [John MacDonald] так объясняет последовательность событий и эксплуатацию чувств, которые приводят к неэффективному использованию лекарств при состояниях, вызванных плохим питанием:

> "Бедные, голодные люди, страдающие от болезней нищеты и от неблагополучной ситуации в целом, нередко верят, что они должны потратить свои скудные средства на лекарства в зачастую отчаянной попытке поддержать жизнь в своих детях. Если кого и следует в этом винить, то не мать больного ребёнка, а тех людей, которые используют ее бедность для собственного обогащения. Также нельзя не укорить тех работников здравоохранения, которые не желают менять сложившуюся систему медицинской помощи с ее основным акцентом на использование лекарств, поскольку данная ситуация служит их интересам" [17].

В конечном итоге, проблемы плохого питания и голода могут быть решены только путем улучшения социальных и экономических условий малообеспеченной части населения мира. По результатам исследования Всемирного Банка, "многие люди недоедают, несмотря на то, что пищевые продукты имеются в количестве, достаточном для всех. И проблема - не в неспособности пищевой промышленности производить достаточно продуктов питания, и уж совсем не в сельскохозяйственных технологиях. Проблема - в неспособности предоставить всем людям возможность получить достаточно пищи. Именно это является крайне трудной задачей для государств с низкими доходами населения" [18].

Алан Берг [Alan Berg], консультант Всемирного Банка по вопросам продовольствия, подчеркивает, что "самые бедные не могут ждать. Необходимы в том числе и прямые действия для решения проблемы плохого питания. Правительства, которые намерены предпринять эти действия, уже сейчас располагают эффективными и доступными в финансовом отношении мерами для их осуществления" [19].

Некоторые меры вмешательства, воздействующие на взаимосвязанные причины и следствия нищеты и плохого питания, включают в себя профилактику кори, туберкулеза и коклюша; поощрение грудного вскармливания; лечение пневмонии и диареи на ранних стадиях; снижение проблемы недостаточного питания при беременности. Др. Эдгар Мос [Edgar Mohs], бывший министр здравоохранения Коста-Рики, поясняет, какой опыт приобрела его страна в данной области:

> "В прошлом мы считали, что нехватка пищи была основной причиной заболеваний и неудовлетворительного питания. Сейчас мы стали признавать, что оптимизация интервалов между родами, грудное вскармливание и контроль инфекционных заболеваний являются основными средствами для их искоренения" [20].

По данным ЮНИСЕФ, в нескольких регионах мира неудовлетворительное питание среди детей в принципе можно сократить вдвое при затратах в размере всего лишь 10 долларов США на одного ребёнка в год [21]. Парадоксально, но стоимость одного курса пизотифена - стимулятора аппетита производства фирмы Sandoz, также составляет примерно 10 долларов [22].

Стимуляторы аппетита - больше вреда, чем пользы

> "Не могу вспомнить *ни одного* конкретного случая, когда я считал бы необходимым назначение средства, возбуждающего аппетит. Более того, существующая в развивающихся странах (где я провел 20 лет) практика неоправдонного использования стимуляторов аппетита, обладающих сильными и потенциально опасными фармакологическими свойствами, для детей, чья неспособность к нормальному развитию обычно коренится в недостаточном питании и часто вызвана обусловленными им болезнями, такими как туберкулез, - такая практика, на мой взгляд, *противопоказана* и, по всей вероятности, неэтична" - *Профессор тропической педиатрии* [23].

В 1985 г. британская организация "Социальный аудит" начала международную кампанию за прекращение неэтичного распространения стимуляторов аппетита для голодных детей в развивающихся странах. В то время директор "Социального аудита" Чарльз Медавар [Charles Medawar], характеризовал стимуляторы аппетита как "совершенно неуместные" и "пустую трату денег" [24].

ПРОДВИЖЕНИЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

Два ведущих продукта - Мозегор (пизотифен) производства Sandoz и Периактин (ципрогептадин) производства Merck Sharp & Dohme (MSD) имеют одну общую черту: оба средства увеличивают аппетит и способствуют увеличению веса у некоторых пациентов - в качестве побочного действия. Ципрогептадин - это антигистаминный препарат, который может применяться для лечения аллергических реакций, таких как зуд и кожная сыпь. Пизотифен также является антигистамином, однако используется в основном для профилактики и лечения мигрени или головных болей церебрально-сосудистой этиологии.

Ципрогептадин может первоначально привести к некоторому увеличению аппетита и увеличению веса, однако такой эффект будет непродолжительным. По мнению Американской медицинской ассоциации (AMA), "хотя результаты нескольких исследований позволяют предположить, что ципрогептадин стимулирует рост и увеличение веса у детей, данное действие является непоследовательным, недолгим и быстро обратимым после прекращения приема препарата" [25].

Британская медицинская ассоциация описывает увеличение веса в результате стимуляции аппетита как "основной недостаток продолжительного применения пизотифена" [26].

Оба лекарства также имеют нежелательные побочные действия, самым распространенным из которых является сонливость, которая "может вызывать неудобства" при использовании пизотифена. К другим побочным действиям обоих лекарств относятся: неспособность сконцентрировать внимание, головокружение, гипотензия, слабость, тошнота, рвота, понос, запоры, головная боль, нечеткое зрения, раздражительность, кошмары, потеря аппетита, сухость во рту, ощущение стеснения в груди и слабость рук [27].

Неподтвержденная эффективность и широкий спектр возможных побочных действий при применении вызывают сомнения в пользе обоих лекарств. Как указано в авторитетном учебнике клинической фармакологии, "в целом, возбуждение аппетита при помощи лекарств малоэффективно или вообще бесполезно" [28].

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИНЫ

Потеря аппетита (анорексия) у детей может быть временной и не требовать никакого лечения. Когда потеря аппетита становится серьезной, необходимо определить и излечить причину явления - того, что привело к потере аппетита. У детей это могут быть плохое питание, инфекции, эмоциональная неудовлетворенность, плохое усвоение питательных веществ, сердечная недостаточность, нарушения деятельности почек/ЦНС/эндокринной системы, хроническое воспаление, генетические заболевания и злокачественные опухоли. У людей взрослого и пожилого возраста анорексия и потеря веса могут быть вызваны любым из столь же длинного списка медицинских состояний.

В экстремальных случаях неудовлетворительного питания или нервной анорексии использование стимуляторов аппетита может быть опасным. Потерю аппетита вследствие недостатка продуктов питания необходимо лечить путем постепенного увеличения количества пищи [29].

В заключение профессор фармакологии отмечает: "Я не верю, что в медицинской практике стимуляторы аппетита типа ципрогептадина или пизотифена играют какую-то роль, будь то в развитых странах или странах третьего мира" [30].

ДВОЙНЫЕ СТАНДАРТЫ

В США в 1971 г., в издании *Medical Letter* отмечалось, что

> "в обширных рекламных публикациях о ципрогептадине на страницах современных медицинских журналов изображен симпатичный ребёнок, поглощающий большие количества пищи, что вызывает явный восторг его заботливой матери. Данная реклама, вероятно, будет способствовать широкому применению ципрогептадина в педиатрической практике... Хотя ципрогептадин и стимулирует аппетит у некоторых детей, консультаты *Medical Letter* считают, что продвижение на рынок этого препарата в качестве стимулятора аппетита принесет больше вреда, чем пользы" [31].

В том же году управление США по надзору за пищевыми и лекарственными средствами (FDA) признало данные об использовании ципрогептадина в качестве средства для возбуждения аппетита недостаточными, и фирма MSD прекратила рекламировать его в США для данного показания. БНФС "не рекомендует" этот препарат в качестве стимулятора аппетита [32].

Однако, в 1991 г. Периактин еще приводился в *MIMS Africa* в качестве "стимулятора аппетита для случаев, когда, по мнению врача, желательно усиленное питание, и имеется необходимый состав продуктов в рационе" [33]. MSD в 1986 г. заявила организации "Социальный аудит" о том, что прекращает продвижение на рынок ципрогептадина в качестве стимулятора аппетита. Тем не менее, компания не изменила свое мнение о том, что возбуждение аппетита является "общепризнанным и медицински оправданным" показанием к применению [34].

В ноябре 1993 г. MSD наконец объявила о всемирном изъятии показания "возбуждение аппетита" из всех препаратов ципрогептадина в течение 1994 г. Фирма также выразила согласие изъять все комбинированные препараты ципрогептадина и витаминов - продуктов, наиболее часто используемых для стимуляции аппетита.

В 1985 г. фирма Sandoz сообщила организации "Социальный аудит", что она изымает все рекламные материалы препарата Мозегор (пизотифен) и пересмотрит их содержание на

уровне руководства компании. Когда новый материал появился в ряде стран (например, в 1987 г. в Пакистане), он содержал очень мало изменений. В материале по продвижению препарата просто подчеркивалось, что "потеря аппетита может быть симптомом многих клинических и хирургических состояний", и пизотифен предлагался в качестве средства, которое поможет при их терапии.

В 1991 г. на Филиппинах пизотифен все еще рекламировался в качестве стимулятора аппетита [35]. В 1991 г. в Пакистане стимуляторы аппетита были четвертой по величине группой лекарств. Свои продукты продавали MSD и Sandoz, как и другие фирмы, включая High Noon Labs со своим препаратом ципрогептадина - Трес-орикс форте. После дискуссий с педиатром Т.И.Бхутта [T.I.Bhutta] фирма High Noon согласилась изъять свой продукт. Однако в конце 1992 г. он все еще оставался на рынке. Фирма Sandoz согласилась изъять Мозегор-V (пизотифен и витамины) и в очередной раз внести изменения в информацию о продукте Мозегор [36].

ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ

Традиционным лечением при потере аппетита являются средства, содержащие простые и ароматические горечи, например, щелочная микстура горечавки. В *Британском национальном фармакологическом справочнике* отмечается, что "все они действуют на основе внушения" [37].

Иногда эти средства включают витамины, например, некоторые фирменные комбинированные препараты пизотифена и ципрогептадина. Витамины не добавляют данным продуктам полезных свойств, несмотря на уверения в обратном. Аналогично этому, многие препараты поливитаминов часто в качестве одного из показаний включают "потерю аппетита", а также прочие связанные с этим состояния, например слабость, усталость и физическое или психическое напряжение. Однако их применение при данных симптомах не подтверждается ни одним убедительным научным доказательством. В некоторых случаях в состав препаратов ципрогептадина входят также и другие питательные вещества, например, аминокислоты. В 1989 г. в Индии фирма Wallace Pharmaceuticals рекламировала свой сироп Ципровал, содержащий ципрогептадин и лизин (аминокислоту) в качестве продукта, который "укрепляет аппетит, увеличивает питательную ценность продуктов и помогает детям набрать вес" [38].

Препараты, возбуждающие аппетит, - это больше, чем просто бесполезная трата ресурсов. В публикации ВОЗ указывается, что "данные препараты не должны применяться" [39]. Они наносят вред, отвлекая внимание от истинных причин плохого роста и развития, и подменяют их убеждением, что лекарство является решением проблемы.

Анаболические стероиды: никакой пользы?

Анаболические стероиды также часто (и неверно) рекламируются в качестве стимуляторов аппетита. Голландская фирма Organon контролирует как минимум половину мирового рынка анаболических стероидов - синтетических производных мужского полового гормона тестостерона. Основными анаболическими стероидами являются следующие: этилэстренол, метандиенон, нандролон, оксиметолон и станозолол.

Тестостерон оказывает как андрогенное действие - стимулирует развитие мужских половых органов и мужских вторичных половых признаков (таких как рост бороды и понижение тембра голоса), так и анаболическое действие, стимулируя синтез белка и рост тканей организма, таких как мышцы, кости и кровь.

Первоначально андрогенные стероиды применялись при нарушении функций яичек (гипогонадизм). Поскольку выяснилось. что андрогенные стероиды оказывали существенное воздействие на мышечную массу и вес тела при их использовании мужчинами, страдающими гипогонадизмом, прозвучало предположение, что они могли бы вызвать рост мышц сверх нормы. Данное допущение основывалось на убеждении, что анаболические и андрогенные действия не связаны друг с другом, и поэтому были предприняты усилия по созданию чистых анаболических стероидов, которые не оказывали бы андрогенного действия. Однако "все анаболические гормоны, на сегодняшний день прошедшие испытания, также являются андрогенными" [40].

Использование анаболических стероидов детьми может фактически препятствовать их росту [41]. По заявлению AMA, "анаболические стероиды не должны использоваться для стимулирования роста у детей", поскольку они могут привести к прекращению роста костей в более раннем возрасте, чем это происходит при нормальном развитии [42].

В 1983 г. голландская группа WEMOS (Рабочая группа по вопросам здоровья и развития) подала жалобу в Ассоциацию голландских фирм-изготовителей фармацевтических препаратов [NEFARMA] по поводу рекламы анаболических стероидов фирмы Organon в развивающихся странах. WEMOS указала, что Organon продвигала свои анаболические стероиды для "возбуждения аппетита", "улучшения нормального роста" и "увеличения массы тела" у детей. В одной рекламе из Индии говорилось о том, что детям, которые использовали данный продукт, предлагалась "жизнь, полная веселья и проказ".

В январе 1984 г. NEFARMA постановила, что "Organon не подходила с достаточной требовательностью" к своей маркетинговой деятельности. NEFARMA отметила "значительные различия" между информацией о продукте в Нидерландах и той, которая использовалась в развивающихся странах, отметив, что "это может подвергнуть риску тех, кто пользуется данным продуктом, в особенности - детей". Organon приняла к сведению заключение NEFARMA и объявила, что "были приняты меры по исправлению ситуации " [43].

МЕДЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Однако фирма Organon iaaeeea n изменениями. В 1987 г. WEMOS проводила исследование и обнаружила факты того, что фирма по-прежнему рекламировала анаболические стероиды для детей, а также для большого количества сомнительных показаний у взрослых [44]. Обзор 23 руководств по назначению показал, что в среднем пять показаний не имели научного обоснования (пределы: от 2 до 14). Из 26 листовок-вкладышей с информацией о трех препаратах, распространяемых в 14 странах, также обнаружилось в среднем пять показаний, которые не были научно обоснованы (пределы: от 1 до 8). Согласно ответу фирмы Organon, она делала все возможное, чтобы информация во всех руководствах по назначению и информация о продукте соответствовала их собственному руководству по использованию анаболических стероидов (которое также содержало шесть показаний, не подтвержденных научными данными).

МАЛОВЕРОЯТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

К случаям наименее вероятного применения препаратов относятся процесс выздоровления, остеопороз, рак молочной железы и контроль почечной недостаточности. Было установлено, что анаболические стероиды "неэффективны" для накопления белка в организме в период выздоровления после хирургического вмешательства или тяжелых несчастных случаев, а также для лечения пациентов, страдающих хроническим

истощением [45]. Диетическое питание, обогащенное белком, более эффективно для обеспечения деятельности собственных внутренних механизмов в организме, контролирующих накопление необходимого количества белка [46]. Побочный эффект вирилизации и недостаточные данные об эффективности "анаболиков" исключает их применение при лечении остеопороза у женщин в постклимактерический период [47].

В учебнике фармакологии Гудмана и Гилмана отмечается, что "андрогенные стероиды не играют решающую роль при лечении карциномы молочной железы", и что они "не имеют почти никакой ценности в профилактике накопления азота при хронической почечной недостаточности; в лучшем случае они вызывают временное улучшение азотного баланса, что представляет собой сомнительную ценность. При острой почечной недостаточности ... пациенты обходятся и без андрогенной терапии." Авторы добавляют, что "в лечении малокровия при почечной недостаточности андрогенные препараты играют незначительную роль ... Неясно, перевешивает ли польза от такого лечения его потенциальное неблагоприятное воздействие" [48].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Неблагоприятные действия при применении анаболических стероидов могут быть очень серьезными. Кроме уже упомянутых побочных эффектов - проблемы маскулинизации у женщин и задержка роста у детей - анаболические стероиды могут вызывать феминизирующие побочные эффекты у мужчин. Причины данных явлений еще недостаточно изучены, однако их действие наиболее тяжело проявляется у детей [49].

Анаболические стероиды связывают с "длинным списком потенциально токсических действий". В особенности, они могут вызвать доброкачественные и злокачественные опухоли печени; и редкое, но опасное состояние под названием пурпура, которое приводит к кровоизлияниям в печени [50]. Эти и другие поражения печени с наибольшей вероятностью могут произойти в случае применения 17-альфа-алкилированных стероидов, таких как этилэстренол, оксиметолон, метандиенон, даназол и станозолол. В настоящее время эксперты едины во мнении о том, что потенциальная возможность для развития настолько серьезных побочных эффектов означает, что использования данных стероидов следует избегать "почти при всех обстоятельствах за возможным исключением случаев наследственного ангионевротического отека" (редкое аллергическое заболевание, вызывающее опухание кожи и сильный зуд), или для лечения по жизненным показаниям, например, при апластической анемии [51].

Даназол также широко применяется в лечении эндометриоза - состояния, при котором ткань, выстилающая матку, обнаруживается в других местах тазовой полости. Однако он может не оказать никакого воздействия у женщин с легкой формой эндометриоза; после лечения возможен рецидив эндометриоза; и данное средство "значительно дороже", чем терапевтически эквивалентные курсы лечения другими средствами [51a].

Не сообщалось о каком-либо воздействии на печень сложных эфиров тестостерона в форме инъекций. Таким образом, во всех случаях, где обоснованно показано применение андрогенной терапии, "сложные эфиры тестостерона являются предпочтительными средствами" [52].

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ И СПОРТИВНЫЕ УСПЕХИ

Массовое, хотя, как правило, незаконное применение анаболических стероидов наблюдается среди спортсменов для улучшения спортивных достижений. В обстановке

жесткой конкуренции, например, среди учеников старших классов школы в США, где спортивные успехи могут означать возможность получить стипендию для обучения в университете, статистика говорит о том, что примерно 7% старшеклассников мужского пола к последнему году обучения уже принимают анаболические стероиды; а две трети из этой группы начинают использовать их до 16 лет [53]. Однако "хорошо контролируемые исследования влияния андрогенных стероидов на силу и спортивные результаты у применявших их спортсменов дали неубедительные результаты" [54]. По заявлению AMA, данное использование анаболических стероидов "противоречит этическим принципам спортивных состязаний и осуждается." AMA добавляет, что их использование является не только "тривиальным показанием в медицинском смысле", но и способно вызвать неблагоприятные действия [55].

ОГРАНИЧЕННЫЙ РЫНОК

Исследование, проведенное в 1988 г., показало, что многие производители "анаболиков" уже осознают необходимость включать больше предупреждений о недопустимости применения их продуктов для детей и рекомендовать не использовать их спортсменам [56]. Однако в 1990 и 1991 гг. фирмы по-прежнему рекламировали анаболические стероиды для различных необоснованных показаний, таких как остеопороз, астения, старческие изменения, заболевания почек, мышечная дистрофия, а также при выздоровлении [57]. Учитывая это, можно говорить о принятии более строгих мер. Научные данные позволяют предположить, что многие из анаболических стероидов, имеющихся в настоящее время на рынке, вообще бесполезны - в особенности препараты, которые способны вызывать поражения печени. Остальным средствам в терапии отводится крайне незначительная роль.

Рекомендации к действию

Продолжающаяся напрасная трата ресурсов на неэффективные и неподходящие лекарства не является решением проблемы плохого питания. Ее решение скорее всего обеспечат усилия для достижения следующих целей:

1. сосредоточить имеющиеся ресурсы на укреплении инфраструктуры первичной медико-санитарной помощи, включая снабжение основными лекарственными средствами и вакцинами для лечения распространенных инфекций, которые обостряют проблему плохого питания, или становятся гораздо более опасными при плохом питании;
2. отказаться от бесполезных расходов на лекарственные средства, которые в лучшем случае действуют только на симптомы неудовлетворительного питания, а в худшем случае являются неэффективными или опасными;
3. ввести лицензионные ограничения и меры контроля за продвижением на рынок таких продуктов, как стимуляторы аппетита, стимуляторы ЦНС, анаболические стероиды и препараты витаминов. Они должны включать:
    - запрет на все анаболические стероиды, которые потенциально могут вызывать серьезные поражения печени, за исключением станозолола и даназола, которые необходимо исключить из общего рынка лекарственных средств и строго ограничить их использование специалистами в условиях стационара для таких показаний, как наследственный ангионевротический отек, апластическая анемия или эндометриоз в тяжелой форме;
    - ограничение использования остальных анаболических стероидов (например, нандролона) применением исключительно специалистами в условиях

стационара в качестве экспериментального препарата для лечения стойкой анемии;

- прекращение всех видов продвижения на рынок стимуляторов аппетита и их изъятие с общего рынка лекарственных средств.

Источники

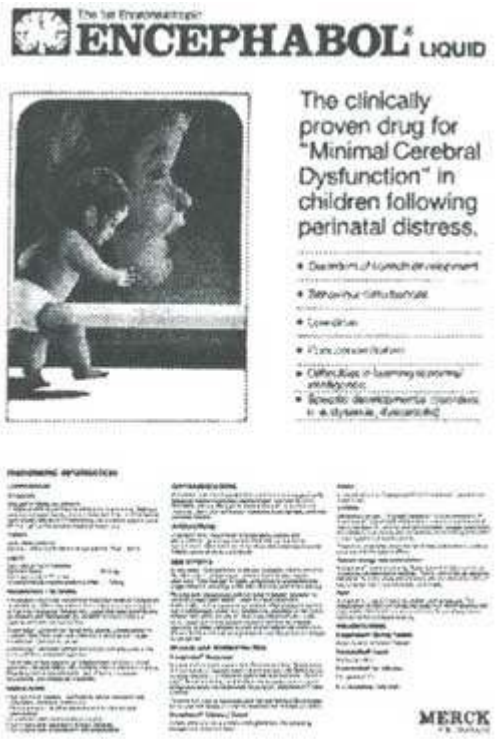
1. Seitz, J.L.,*The Politics of Development*, New York, Basil Blackwell, 1988, p47.
2. Latham, M.C., "Protein-energy malnutrition - its epidemiology and control", *JEPTO*, Vol 10, No 4-5, Jul-Oct 1990, pp168-180.
3. Anon., "The backdrop of poverty, disease and debt", *New Scientist*, 17 Feb 1990, p41.
4. UNICEF, The State of the World's Children 1990, Oxford and New York, *Oxford University Press*, 1989, p27.
5. Kusin, J.A., Kardjati, S., et al, "Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth", *Lancet*, Vol 340, 12 Sep 1992, pp623-6.
6. Grantham-McGregor, S.M., Powell, C.A., et al, "Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican study", *Lancet*, Vol 338, 6 Jul 1991, pp1-5.
7. Seitz, op cit, p52.
8. UNICEF, The State of the World's Children 1991, Oxford and New York, *Oxford University Press*, 1990, p10.
9. UNICEF, WHO and UNESCO, *Facts for Life: A Communication Challenge*, New York, UNICEF, 1989, p5.
10. Macdonald, J.J., *Primary Health Care: medicine in its place*, London, Earthscan, 1993, p21.
11. Pryer, J. and Crook, N., Oxford, Oxfam, 1988, p11.
12. UNICEF, 1989, op cit, p31.
13. UNICEF, WHO and UNESCO, op cit, pp28-9.
14. Leisinger, K.M., Poverty, *Sickness and Medicines: an unholy alliance?*, Geneva, IFPMA, 1989, p23.
15. Kennedy, I., *The Unmasking of Medicine*, London, Paladin, 1983, p23.
16. Muller, M., *The Health of Nations*, London, Faber & Faber, 1982, p35.
17. Macdonald, op cit, p46.
18. Cited in: McKeown, T., "The road to health", *World Health Forum*, Vol 10, No 3/4,1989, pp408-16.
19. UNICEF, 1989, op cit, p29.
20. UNICEF, The State of the World's Children, 1989, Oxford and New York, *Oxford University Press*, 1988, p46.
21. UNICEF, 1990, op cit, p10.
22. Medawar, C. and Gilbert, D., *Double Standards*, London/The Hague, Social Audit/IOCU, 1985.
23. Daniel, T., *Appetite Stimulants for Children in Developing Countries? Experts say DON'T!*, London, Social Audit, 1986, p2.
24. Social Audit, press release, *Social Audit Calls For Withdrawal of Appetite Stimulants*, London, 24 June 1985.
25. AMA, *Drug Evaluations*, Chicago, (5th edn) 1983, p1478.
26. Henry, J.(ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p346.

27. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, pp443, 451, 458-9.
28. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p365.
29. Medawar and Gilbert, op cit, p2.
30. Daniel, op cit, p2.
31. Anon., "Cyproheptadine (Periactin)", *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, Vol 5, No 3, 5 Mar 1971.
32. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London, *BMA and The Pharmaceutical Press*, No 23, Mar 1992, p122.
33. *MIMS Africa*, Jul 1991, p106.
34. Anon., "Merck & Co stops promoting Periactin", *Scrip*, No 1101, 12 May 1986, p7.
35. Quijano, R., "Vitamins, tonics and appetite stimulants", *The Drug Monitor*, Vol VI, No 8/9, Aug/Sep 1991, pp74-7.
36. Anon., "Appetite stimulant withdrawn", *HAI News*, No 61, Oct 1991, p3;Anon., *HAI International Meeting Report*, Amsterdam, HAI-Europe, 1993, p11.
37. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p344.
38. CIMS, Sep-Dec 1989, p12.
39. Rylance, G. (ed.), *Drugs for children*, Copenhagen, WHO, 1987, p48.
40. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, pp1423-7.
41. Ibid.
42. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, pp680-1, 699.
43. IFPMA, *IFPMA Code of Pharmaceutical Marketing Practice: Status Report March 1984*, Geneva, EFPMA, Apr 1984, p3.
44. WEMOS, *Organon and anabolic steroids*, Amsterdam, 1987, p6.
45. Gilman, et al, op cit.
46. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p226.
47. AMA, 1986, op cit, pp680-1, 699.
48. Gilman, et al, op cit.
49. Ibid.
50. Dukes, M.N.G. and Beeley, L., (eds), *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam, Elsevier, 1990, p360.
51. Gilman, et al, op cit; Dukes and Beeley, op cit 51a. AMA, op cit., pp 741-2 and 74708..
52. Gilman, et al, op cit.
53. Geddes, J.A., "Anabolic steroids and the athlete", *Canadian Family Physician*, Vol 37, Apr 1991, pp979-83.
54. Gilman, et al, op cit.
55. AMA, 1986, op cit, pp680-1, 699.
56. Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine: the prescription drug industry in the Third World*, Stanford, Stanford University Press, 1992, pp39-40, 313, 315.
57. See: *MIMS Africa*, Jan 1991, p140; or MIMS Middle East, Dec 1990, p140, for example.

16. Стимуляторы ЦНС

Лекарства в поисках болезни

В рекламе лекарств, предназначенных для лечения "нарушений деятельности головного мозга", выделяются две категории людей: дети, которые не способны сосредоточить внимание, гиперактивны, и плохо успевают в школе; а также пожилые люди, страдающие провалами памяти, слабоумием, депрессией. В обоих случаях рекламные утверждения о лекарствах, предназначенных для лечения этих состояний, распространяют сферу их применения далеко за допустимые пределы. Это не остановило третью группу людей - учащихся всех возрастов, которым необходима концентрация внимания, а также возрастающее количество молодых бизнесменов, от обращения к лекарственным средствам в надежде, что они улучшат их способности сосредоточиваться и запоминать.



Merck рекламирует Энцефабол в Пакистане, май 1989 г.

Гидергин для пожилых: в QIMP, Пакистан, 1990 г.

От колыбели до могилы

Германская фирма E. Merck в 1989 г. рекламировала свой "стимулятор ЦНС" Энцефабол (пиритинол) в Пакистане как "прошедшее клинические испытания лекарство при "минимальной церебральной дисфункции" у детей после перенесенного перинатального дистресса". На иллюстрации в рекламном буклете был изображен малыш, делающий свои первые шаги. Аналогичная реклама в Шри-Ланке в 1991 г. призывала применять данный препарат для новорожденных.

«В таком случае...» фирма Roussel делает сомнительные заявления в отношении Таргифора (аргинина аспартат) в Ars Curandi, Бразилия, окт. 1988 г.

В 1990 г. в Пакистане швейцарская фирма Sandoz продавала свой "стимулятор ЦНС" Гидергин (кодергокрина мезилат) как средство для улучшения у пожилых людей состояний "головокружения, забывчивости и неспособности сосредоточиться". Рекламный лозунг в руководстве по назначению препарата гласил: "Вдохнуть жизнь в их жизнь". На рекламной иллюстрации изображалась группа пожилых людей, которые явно наслаждались жизнью.

В 1991 г. в Уругвае французская фирма Roussel (дочерняя компания германской фирмы Hoechst) опубликовала в газете рекламу, в которой утверждала, что ее "стимулятор ЦНС" Таргифор (аргинина аспартат) поможет студентам сдать экзамены, так как он "улучшает концентрацию внимания и повышает умственные способности [1]." В Бразилии в 1988 г. реклама Таргифора Roussel для врачей также рекомендовала его в качестве средства от "умственного утомления", но добавляла еще более сомнительное утверждение о его способности помочь при "сексуальной усталости".

Данные примеры иллюстрируют широкий диапазон потенциальных рынков продаж для фирм, предлагающих "стимуляторы ЦНС" или "активизаторы познавательной деятельности". Согласно подсчетам, к 1994 г. объем продаж данных средств только на рынке США составит более 20 миллионов долларов [2].

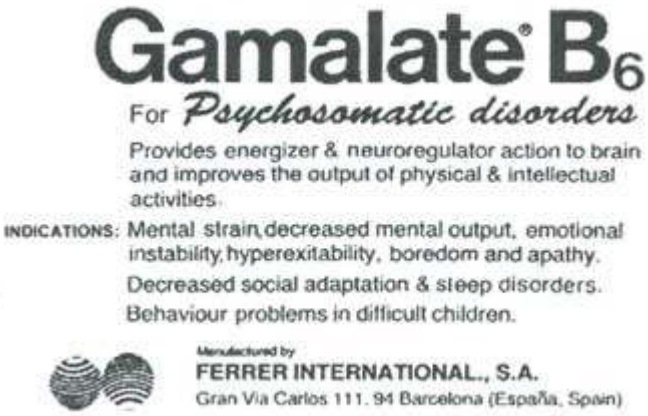
Во всем мире разрабатывается более 160 видов "активизаторов познавательной деятельности". Профессор Иан Хиндмарч [Ian Hindmarch] из научного отдела психофармакологии человека в университете Суррей, Великобритания, называет усилия фармацевтической промышленности, стремящейся выпустить на рынок большое количество лекарств для стареющих людей, ничем иным, как просто способом "печатания денег" [3]. Учитывая, что по оценкам, более 50 миллионов человек в мире старше 65 лет страдают слабоумием, аналитики предсказывают, что мировой рынок лекарств для лечения слабоумия - "активизаторов познавательной деятельности" - составит к 2000 г. более 1,5 миллиардов долларов США [4].

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью

Однако, как показывают усилия фирмы E.Merck в организации продаж Энцефабола, целевой группой для "активизаторов познавательной деятельности" часто являются дети, хотя основная заслуга в создании рынка для этого не очень хорошо изученного медицинского состояния принадлежит другой фирме - Ciba-Geigy.

В 1961 г. фирма Ciba-Geigy предложила использовать один из своих аналогов амфетамина - Риталин (метилфенидат) для лечения фукциональных нарушений поведения у детей. Средство было первоначально отклонено управлением США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA), но затем было одобрено для такого показания в 1963 г. В том же году в США была сформирована рабочая группа для определения симптомов у ранее неизвестного пациента - ребёнка с минимальной церебральной дисфункцией (МЦД). К 1966 г. данная группа сумела дать определение, которое включало в себя 99 симптомов, способных вызывать проблемы в познавательной деятельности, в диапазоне от пониженной до повышенной активности. Руководитель группы др. С. Клементс [S. Clements] впоследствии работал в качестве консультанта компании Ciba-Geigy и составил пособие Ciba-Geigy по МЦД для врачей [5]. Эта работа подкреплялась сосредоточенными усилиями по продаже лекарства и "продвижения" болезни. В отчете по продажам 1971 г. году торговым представителям было указано, что их "изобретательность" в продвижении синдрома и продукта давала хорошие результаты, поскольку сами врачи начали рассуждать об отклонениях поведения [6]. К 1975 г. примерно одному миллиону детей в США был поставлен диагноз МЦД. Из данного количества 515000 детей лечили лекарствами; 265000 из них принимали Риталин [7].

В 1980 г. авторы *Справочника по диагностике и статистике психических расстройств* (DSM-III) Американской психиатрической ассоциации предложили заменить термин "минимальная церебральная дисфункция" на "синдром дефицита внимания с гиперактивностью, синдром дефицита внимания без гиперактивности и синдром дефицита внимания остаточного типа (гиперактивность уже не присутствует, однако сохраняется дефицит внимания и импульсивность) [8]." В результате за этим явлением закрепился термин "синдром дефицита внимания с гиперактивностью" [attention deficit disorder with hyperactivity - ADDH]. Предполагают, что примерно 3-6% детей школьного возраста в США в настоящее время принимают лекарства от данного синдрома [9], несмотря на некоторые сомнения в том, является ли это явление болезнью как таковой, и если это так, необходимо ли в таком случае медикаментозное лечение.



Лекарство от скуки и эмоциональной неуравновешенности (помимо прочего): Гамалат B6, в QIMP, Пакистан, 1990 г.

Хотя некоторые препараты, например, метилфенидат, могут первоначально улучшить кратковременную память у некоторых детей, "не имеется никаких данных, убедительно показывающих, что познавательная деятельность у них улучшилась на длительное время. Дальнейшие исследования показывают, что у этих детей могут сохраняться трудности в учебе, проявляться отклонения в поведении, и для них может быть характерно плохо развитое чувство собственного достоинства в подростковом и даже во взрослом возрасте [10]." В целом для 70-80% детей, у которых были признаки ADDH, по-прежнему характерны существенные проблемы и в подростковом возрасте [11]. Хотя лечение аналогами амфетамина может привести к клиническому улучшению, оно, по всей видимости, не влияет на избирательное внимание. Это дает основания считать, что

применение одних только психостимуляторов недостаточно [12]. Поскольку ADDH предполагает наличие многих факторов, "маловероятно, что будет найдено "средство для излечения" или даже способ предотвращения данного синдрома" [13].

В любом случае, применение метилфенидата не рекомендуется Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), по крайней мере - в общей практике, "по причине его частых и тяжелых неблагоприятных эффектов". Они включают потерю аппетита, потерю веса, замедление роста, плаксивость, раздражительность, бессонницу и изменения личности, такие как потерю ориентации, проявление агрессии и параноидальный психоз [14]. Предполагается, что метилфенидат должен, наоборот, вызывать улучшения при некоторых из данных состояний.

Отсутствие научных доказательств

Если еще ведутся дискуссии по поводу целесообразности применения метилфенидата или прочих аналогов амфетамина для детей с нарушениями познавательной деятельности и поведения, то вопрос об Энцефаболе (пиритиноле) производства фирмы E.Merck не должен вызывать споров. Пиритинол является производным витамина B6 и схож с ним по химическому составу, хотя исследования на животных показали, что он не оказывает действия, подобного витамину B6. По мнению фирмы E.Merck, пиритинол улучшает кровоснабжение мозга, а также изменяет метаболизм нервных клеток, улучшая тем самым потребление кислорода и глюкозы [15]. Однако, несмотря на все заявления E. Merck и наличие препарата на рынке в течение примерно 30 лет, он не упоминается в авторитетных трудах по фармакологии и терапии, например в учебнике Гудмана и Гилмана *Фармакологические основы терапии*, или в издании *Оценки лекарственных средств* AMA. ВОЗ подчеркивает, что эффективность пиритинола "не получила отражения" [16]. В 1988 году Медицинское лобби за правильный маркетинг (MaLAM) не смогло найти ни одного отчета о клинических испытаниях эффективности пиритинола "для какого-нибудь показания" [17].

Британский врач, имеющий солидный опыт работы в развивающихся странах, написал в *The Lancet*: "Научные свидетельства эффективности данного лекарства отсутствуют. я видел, как в Сирии, Индии, на Шри-Ланке, в Малайзии, Сингапуре и Индонезии его назначают детям с различными нарушениями, включая церебральный паралич, отставание в умственном развитии, эпилепсию, и нарушения познавательной деятельности и отклониния в поведении [18]." В недавно опубликованном обзоре руководств по назначению лекарственных средств за 1988 г. Энцефабол и другие продукты пиритинола рекламируются для использования для детей в Индии, Индонезии, Таиланде, Малайзии, Сингапуре, на Филиппинах, в Мексике и Венесуэле [19].

«Церебральные» вазодилататоры

Фирма Merck также рекламирует пиритинол для лечения старческого слабоумия, делая акцент на его предполагаемый эффект вследствие увеличения притока крови к головному мозгу. Данный агрумент основывается на устаревших теориях, согласно которым старческое слабоумие наступает из-за недостаточного притока крови к мозгу. Несмотря на то, что несостоятельность данного объяснения была доказана, оно явилось причиной появления многочисленных вазодилататоров и подобных им лекарств (часто именуемых ноотропными средствами), которые до сих пор широко используются для лечения церебрально-сосудистой недостаточности у пожилых людей. К числу данных продуктов относятся такие препараты, как производные никотиновой кислоты, ницерголин,

оксpентифиллин, тимоксамин, кодергокрина мезилат, пирацетам, буфломедил, циннаризин, флунаризин и антагонист кальция - нимодипин. Как отмечает один из экспертов,

> "ни одно лекарство не оказывает специального воздействия на кровеносные сосуды, которые подходят к головному мозгу. В клинической практике используются вазодилататоры общего действия. Их эффективность в лечении нарушений, вызванных изменениями в сосудах, снабжающих кровью мозг, хотя и оказывает определенное положительное воздействие у некоторых пациентов, никогда не получала ясной оценки по причине сложности ее проведения. Более того, использование таких лекарств несет определенный риск - падение кровяного давления и перераспределение кровоснабжения от тех участков организма, которым может потребоваться больше кислорода в результате уже уменьшенной подачи крови" [20].

В учебнике фармакологии Гудмана и Гилмана указано, что в лечении слабоумия "аргументы в клинической эффективности [этих продуктов] не производят впечатления" [21]. Согласно Британскому национальному фармакологическому справочнику (БНФС), "утверждается, что данные лекарства улучшают деятельность мозга. Имеются сообщения о некоторых улучшениях в выполнении психологических тестов, однако в клинической практике лечения старческого слабоумия существенного эффекта не отмечалось [22]."

Тем не менее, данные продукты широко рекламируются, особенно в развивающихся странах, при ряде симптомов, связанных со слабоумием и пожилым возрастом. Др. Дж.Л.Т. Берли [J.L.T.Birley], британский врач, пишет в журнале *The Lancet* о шоке, который он испытал, прочитав вводящий в заблуждение рекламный текст о "стимуляторах ЦНС", когда в конце 1988 г. участвовал в конференции, проходившей в Пакистане. Фирма Abbot с центром в США утверждала, что ее продукт Лофтил (буфломедил) "облегчает симптомы ухудшения умственной деятельности, изменения личности и потери памяти"; тогда как ницерголин производства Farmitalia Carlo Erba был показан при "расстройствах памяти, пониженной концентрации внимания, подавленном состоянии, некоммуникабельности, нежелании за собой ухаживать, астении (слабости), анорексии (потери аппетита) и головокружении [23]."

Медицинское лобби за правильный маркетинг (MaLAM) регулярно обращалось к фармацевтическим фирмам с предложением обосновать утверждения, высказываемые ими в отношении разнообразных "стимуляторов ЦНС", имеющихся на рынке (см. таблицу 16.1). До сих пор промышленность не смогла представить достаточно доказательств в свою защиту. В тех случаях, когда компании давали ответ MaLAM, качество исследований, которые они использовали для обоснования своих утверждений, в целом было низким [24].

Таблица 16.1.
Претензии, высказанные Медицинским лобби за правильный маркетинг (MaLAM) по поводу продвижения на рынок стимуляторов ЦНС (1986-1991 гг.)

Компания, фирменное и воспроизведенное наименование	**Действие/показания**

Abbott, Лофтил, буфломедил	"улучшение памяти и концентрации внимания, улучшенная способность к логическим умозаключениям, улучшенный сон, лучшая адаптация к окружающей обстановке", Пакистан, конец 1988 г.[1]
Bayer, Нимотоп, нимодипин	"одобрено FDA", "изменения функции головного мозгаЕ например, пониженная способность концентрировать внимание, ухудшение памяти, депрессия, страх, отсутствие инициативы, социальная самоизоляция, головокружение", Панама, ноябрь 1991 г.[2]
Carlo Erba, Сермион, ницерголин	"симптомы хронической церебральной недостаточности", Индонезия, июнь 1988 г.; "хроническая церебральная недостаточность, старческое и предстарческое слабоумие", Филиппины, апрель 1983 г.[3]
Hoechst, Трентал, окспентифиллин	"предотвращение повторяющихся ишемических приступов ... улучшение познавательной и мыслительной функции", Индонезия, июнь 1994 г.[4]
Janssen, Сибелиум, флунаризин	"неспособность концентрировать внимание, спутанность сознания, расстройство памяти, раздражительность", "безопасен", Гонконг, декабрь 1985 г.[5]
Roussel, Таргифор, аргинина аспартат	"комплексное лечение при утомляемости и стрессе ... для ... пожилых людей ... увеличивает сосредоточенность внимания ... улучшает интеллектуальную деятельность", Уругвай, 1991 г.[6]
Sandoz, Гидергин, кодергокрин	"впечатляющее улучшение симптомов церебральной недостаточности", Пакистан, 1986 г.; "симптомы ухудшения работы сознания (спутанность сознания, головокружение, провалы в памяти)", Филиппины, 1986 г.[7]

Источники: Letters from MaLAM to the companies - 1) to abbott, Jul 1989; 2) to Bayer, Sep 1992; 3) to Farmitalia Carlo Erba, Aug 1988; 4) to Hoechst, Nov 1990; 5) to Janssen, Sep 1987; 60 to Roussel, Mar 1991; 7) to Sandoz, Feb 1987.

Милтон Силверман [Milton Silverman] и его коллеги собрали досье с большим количеством схожих утверждений в отношении продуктов, содержащих пирацетам, бенциклан, буфломедил, циннаризин, кодергокрин, флунаризин, окспентифиллин (пентоксифиллин), и пиритинол, которые высказывались в течение 1987-88 гг. при продвижении этих препаратов в Африке, Бразилии, странах Карибского бассейна, Центральной Америке, Колумбии, Эквадоре, Индии, Индонезии, Малайзии, Мексике, на Ближнем Востоке, в Перу, на Филиппинах, в Сингапуре, Таиланде и Венесуэле [25].

Два из данных продуктов заслуживают дополнительных комментариев - флунаризин и эрголоидные мезилаты, такие как кодергокрин. Флунаризин показателен как пример необходимой осторожности с лекарствами данного типа по причине их потенциального риска; а на примере кодергокрина ясно видно, что эффективность данных лекарств трудно доказать, и следует принимать заявления фирмы-производителя с большой долей скептицизма.

ФЛУНАРИЗИН

Когда MaLAM провела поиск в медицинских источниках, она не смогла обнаружить "никаких убедительных данных применения флунаризина для каких-либо показаний. Очевидно, флунаризин является как бесполезным, так и вредным средством. Новые данные свидетельствуют о том, что он вызывает паркинсонизм и депрессию [26]." В 1991 г. обеспокоенность отсутствием эффективности флунаризина и его потенциальной способностью вызывать серьезные побочные эффекты побудила германский орган регламентации лекарственных средств (BGA) ограничить показания для использования данного продукта только случаями вестибулярного головокружения. BGA заявил, что не проводилось "исследований с применением методов, позволяющих адекватно измерить действие флунаризина на церебральный кровоток. Имеющиеся данные клинических исследований не дают достаточных доказательств эффективности флунаризина при лечении нарушений периферийного сосудистого кровотока [27]." Комитет ЕС по патентованным медицинским продуктам (CPMP) в 1991 г. также призвал к жестким ограничениям на показания лекарства, ограничив его использование профилактикой стойкой мигрени и функциональным вестибулярным головокружением. По заявлению CPMP, "Все прочие показания необходимо отменить". CPMP указал, что даже для данных показаний по-прежнему имеется необходимость проведения широких клинических исследований двойным слепым методом "с целью научного подтверждения соотношения факторов пользы и риска" данного лекарства. CPMP также предложил дополнить информацию по лекарству "специальным предупреждением" с указанием, что препарат "может вызывать экстрапирамидальные и депрессивные симптомы и проявлять симптомы паркинсонизма, в особенности у предрасположенных пациентов, таких как пожилые люди. Поэтому этой группе пациентов следует использовать его с осторожностью." [28]

ЭРГОЛОИДНЫЕ МЕЗИЛАТЫ

Сообщалось, что эрголоидные мезилаты, такие как Деаприл-СТ, Гидергин и Геримал при проведении контролируемых клинических испытаний показали незначительное улучшения при спутанности сознания, подавленном настроении, головокружении, некоммуникабельном поведении и нежелании о себе заботиться. Однако AMA также отмечает, что "трудно предсказать, кому из пациентов они будут полезны" [29]. Этот вывод не остановил фирму Sandoz, которая в 1987 г. достигла объема мировых продаж Гидергина в размере 227,6 миллионов долларов США. [30]

Гудман и Гилман указывают на то, что "комбинации эрголоидных мезилатов широко применяются для лечения старческого слабоумия. В нескольких исследованиях, проводившихся под надлежащим контролем, у пациентовЕ наступило некоторое улучшение в поведении или других психологических показателях... Механизмы, которые лежат в основе каких-либо из этих благотворных реакций плохо изучены, и данный вопрос остается спорным." [31]

В *Британском национальном фармакологическом справочнике* отмечается, что "сообщалось о некоторых улучшениях результатов психологических тестов, однако в клинической практике эти лекарства не продемонстрировали существенной пользы при лечении старческого слабоумия [32]." *Мартиндейл* сообщает о разнообразных испытаниях, однако подчеркивает, что хотя и можно было обнаружить улучшения некоторых аспектов поведения и психологических показателей, заключения о терапевтической пользе кодергокрина мезилата были "сдержанными" [33].

В США Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами требует от фирмы Sandoz включать в текст маркировки и информации о продукте следующее:

> "...а также не имеется убедительных доказательств того, что препарат оказывает особое воздействие при артериосклерозе головного мозга или церебрально-сосудистой недостаточности. *Показания*: группа лиц старше 60 лет, у которых проявляются признаки и симптомы идиопатического ухудшения умственной деятельности Е могут испытывать некоторое симптоматическое облегчение при лечении ГидергиномЕ Наличие характерных особенностей или состояний (если они вообще имеются), указывающих на положительную реакцию в результате лечения Гидергином, не установленоЕ Решение о применении Гидергина в лечении пациента с симптоматическим ухудшением умственных способностей неизвестной этиологии необходимо периодически переоценивать, поскольку клиническая картина может впоследствии видоизмениться в достаточной степени, чтобы можно было установить конкретный диагноз и назначить специфическое альтернативное лечение... *Меры предосторожности*: перед назначением препаратов Гидергина практикующим врачам рекомендуется с особой тщательностью подойти к диагностике состояния, так как этиология симптомов неизвестна." [34]

В 1990 г. авторы исследования, опубликованного в *New England Journal of Medicine* делают вывод о том, что Гидергин "неэффективен как средство лечения болезни Альцгеймера" [35]. Это побудило организацию "Гражданская группа" в США обратиться к FDA с призывом запретить эрголоидные мезилаты. "Гражданская группа" заявила, что новое исследование показало низкое качество более ранних испытаний [36].

Некачественные исследования

По данным издания *Drug and Therapeutics Bulletin*, ни одно лекарство, рекламируемое в Великобритании для связанных симптомов, таких как перемежающаяся хромота (хромота, вызванная недостаточным поступлением крови в мышцы), не приносит пациентам пользы. Однако они обходятся Национальной службе здравоохранения в сумму свыше 25 миллионов фунтов стерлингов (37,5 миллионов долларов США) ежегодно. Оценивались следующие продукты: инозитола никотинат (Гексопал фирмы Winthrop), нафтидрофурил (Праксилен фирмы Lipha), окспентифиллин (Трентал фирмы Hoechst), цикланделат (Циклоспазмол фирмы Brocades), никофураноза (Брадилан фирмы Napp), циннаризин (Стугерон-форте фирмы Janssen), никотиниловый спирт (Роникол фирмы Roche) [37]. Объем мировых продаж одного из данных продуктов - Трентала фирмы Hoechst (окспентифиллин) составил в 1990 г. 380 миллионов долларов США [38]; а объем продаж в 1993 г., по прогнозам Nicco Securities, составит 446 миллионов долларов США [39]. В 1991 г. шведский орган регламентации лекарственных средств после десятилетнего исследования этого препарата отклонил запрос на получение лицензии для Трентала на основании плохого качества клинических испытаний [40].

Один из аналитиков промышленности заявил, что "фармацевтическая промышленность имеет неприглядную репутацию в области лечения нарушений деятельности головного мозга и нервной системыЕ. Для наиболее серьезных проблем - дегенеративных заболеваний мозга, таких как болезнь Альцгеймера, - до сих пор не имеется действительно эффективных средств" [41]. Это подтверждается данными *Drug and Therapeutics Bulletin*, согласно которым в 1991 г. "лекарства, имеющиеся в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера, не дают клинически существенного эффекта [42]."

Страх перед болезнью Альцгеймера, которая примерно в половине случаев вызывает старческое слабоумие [43], породил волну исследований. Одним из продуктов, которые вскоре появятся на рынке, является такрин, выпускаемый фирмой Warner-Lambert под названием Когнекс. Результаты раннего исследования, которые подавали определенные надежды, были впоследствии поставлены под сомнение; в результате FDA США призвала обеспечить новые доказательства эффективности и безопасности. FDA особенно беспокоила возможная способность такрина вызывать поражение печени. В 1991 г. FDA предоставило данному препарату исследовательскую лицензию, однако попросило провести дальнейшие исследование его эффективности перед тем, как дать полное разрешение на его использование [44]. Первоначальные результаты показали некоторые улучшения у ряда пациентов. Однако данные этого исследования позволили предположить, что такрин "пригоден не для каждого" [45]. Консультативный комитет FDA нашел, что аналогичный препарат - велнакрина малеат (Ментан производства фирмы Hoechst-Roussel) - обладает неприемлемым соотношением риска и положительного действия. Комитет выразил особую озабоченность по поводу риска возникновения агранулоцитоза, который возник в ранних исследованиях [46].

Возрастное ухудшение памяти

Трудность в определении необходимой терапии при болезни Альцгеймера является, возможно, одной из причин недавнего появления синдрома, названного возрастным ухудшением памяти (AAMI - age-associated memory impairment). Исходной точкой данного синдрома является "легкая забывчивость", представляющая собой слабые нарушения памяти, обычно без дальнейшего ее ухудшения. К середине 1980-х гг. появилось определение синдрома, которое в некоторой степени было отражением раннего определения MBD у детей. Определение было настолько широким, что его можно было отнести к большинству людей старше 50 лет. Одним из факторов, который делает это определение настолько всеобъемлющим, является сравнение возможностей памяти взрослых здоровых людей старше 50 лет без признаков слабоумия с теми же возможностями взрослых молодых людей. Результат такого сравнения практически неизбежно покажет, что память у людей более старшего возраста хуже. В редакционной статье *British Medical Journal* говорится, что данный синдром "является пока слишком широким понятием, чтобы оправдать его медикаментозное лечение" [47].

Понятно, однако, что фармацевтическая промышленность заинтересована в том, чтобы процесс старения определялся бы как заболевание; или выражаясь словами профессора Джеймса Макгоу [James McGaugh] из Центра нейробиологии познания и памяти в Калифорнийском университете (Ирвин, США), "естественное состояние теперь будут называть болезнью, с тем, чтобы можно было лечить его препаратом для улучшения памяти". Профессор Иан Хиндмарч называет AAMI "псевдозаболеванием. Это ситуация, когда есть лекарство и нужно найти для него болезнь. Это болезнь нашего времени, когда химики-фармацевты способны синтезировать сотни молекул, и промышленность отчаянно желает вывести эти молекулы на рынок [48]."

"Ваши нейроны устали? С Когитумом вы почувствуете себя лучше" - "психостимулятор" для французских фармацевтов, публикация в Le Quotidien du Pharmacien, 20 янв. 1992 г.

Sandoz является одной из фирм, которые надеются заработать на AAMI. Она выпустила брошюру для продвижения Гидергина, озаглавленную "Возрастное ухудшение умственной деятельности и слабоумие: место для Гидергина [49]." Бельгийская фирма UCB также питает определенные надежды. Выпускаемый ею пирацетам под названием Ноотропил, рекламировался на Ближнем Востоке в декабре 1990 г. как продукт для "памяти, концентрации", который Уактивизирует, предохраняет и восстанавливает обмен веществ, кровообращение и функции коры головного мозга [50]." Достигнув в 1990 г. мировых продаж продукта в объеме 100,7 миллионов долларов США, фирма ищет новые рынки сбыта [51]. Продукт был лицензирован в Великобритании в начале 1993 г. для лечения кортикальной миоклонии - состояния, возникающего в результате поражения мозга и наблюдающегося в Великобритании только у 50 - 60 человек. Однако фирма надеется, что в будущем будут одобрены дополнительные показания препарата. По заявлению представителей фирмы, она пока не добивается включения AAMI в показания к использованию продукта в Великобритании, "поскольку имеющиеся на настоящий момент данные, вероятно, будут недостаточными для органов Великобритании, которые, как считается, имеют более жесткий подход в отношении данного состояния по сравнению со многими другими регламентирующими органами." Однако фирма UCB признает, что вполне могут быть случаи применения ноотропила при AAMI "не по показаниям на этикетке" [52].

Glaxo - фирма, которая однозначно ориентирует свою деятельность на AAMI. По заявлениям фирмы, ранние испытания онданзетрона (производимого как Зофран и зарегистрированного в Великобритании для лечения тошноты, вызванной химиотерапией раковых заболеваний) свидетельствуют о том, что этот препарат является "первым фармацевтическим средством, эффективным для нормализации нарушений памяти" [53]. Директор отдела клинических исследований в области ЦНС фирмы Glaxo др. Пол Уильямс [Paul Williams] заявил, что, по мнению фирмы," по меньшей мере четыре миллиона человек в Великобритании страдают от возрастного нарушения памяти, так что если они - раньше или позже - получат доступ к такому лекарству, интерес к нему проявит действительно огромное количество людей" [54].

«Умные» лекарства

Есть еще одна группа людей, заинтересованных в лекарствах для улучшения памяти. Данная идея привлекает всех студентов, и находит все больший отклик в среде деловых людей, которые хотят более успешно вести конкурентную борьбу. Некоторые жители США затрачивают до 600 долларов в месяц [55], потребляя коктейль из "активизаторов

познавательной способности", витаминов и ноотропных препаратов, обобщенно именуемых "умными лекарствами", в надежде на то, что данные средства в состоянии улучшить деятельность их головного мозга, память, внимание и способности к учебе.

Эти предполагаемые воздействия отражаются в зачастую необоснованных утверждениях, которые годами входили в материалы, рекламирующие эти продукты. При том, что имеется немного доказательств эффективности данных продуктов при заболеваниях, нет абсолютно никаких данных в подтверждение их пользы для здоровых людей.

Профессор Стивен Роуз [Steven Rose] из группы исследований мозга и поведения при Открытом университете (Великобритания) утверждает, что "если нормальный человек принимает лекарства, созданные для этой цели, то в лучшем случае можно получить так называемый эффект плацебо; то есть, если люди будут ожидать, что от приема таких лекарств им станет лучше, весьма вероятно, что так оно и случится" [56].

Профессор Хиндмарч описывает аргументы в пользу "умных" лекарств как "очень убедительные". По его мнению, "если вы верите, что эти лекарства улучшают ваше внимание и память", имеется тенденция к тому, что "вы будете принимать их пожизненно, и потому естественно, что многие фармацевтические фирмы желали бы, чтобы вы начали их принимать. Если ваши успехи в школе улучшатся при использовании лекарства X, то это, вероятно, означает, что вам придется принимать лекарство X до конца своей жизни [57]."

Недостатком - помимо отсутствия эффективности - является также риск побочных действий. Использование некоторых из этих продуктов уже сопряжено с высоким риском; их бесконтрольное применение просто повышает степень риска. FDA США выражает озабоченность по этому поводу и пытается бороться с продажей данных препаратов в качестве "умных" лекарств [58]. Как отмечает профессор Роуз, "наверное, опасно копаться химическими инструментами в деятельности человеческого мозга". [59]

Рекомендации к действию

Поскольку имеется крайне мало достоверных данных, обосновывающих эффективность большинства продуктов, используемых при нарушениях умственной деятельности и поведения; поскольку многие из них способны вызывать серьезные побочные действия, и поскольку все они довольно дорогие и приводят к нерациональному перераспределению и без того недостаточных ресурсов, необходимо осуществлять более строгий контроль за их продажей и продвижением на рынок.

1. Правительствам следует провести ревизию продуктов на фармацевтическом рынке, предназначенных для лечения нарушений церебрально-сосудистой деятельности у пожилых людей, а также продуктов, используемых при нарушениях познавательной деятельности и поведения у детей, с целью изъять неэффективные препараты и ввести более жесткие меры контроля в отношении показаний, утверждений фирм и информации по назначению любых продуктов, которые останутся на рынке.
2. Следует жестко ограничить использование амфетаминов и их аналогов в лечении нарушений познавательной деятельности и поведения у детей. Эти продукты следует изъять с общего фармацевтического рынка и разрешить их применение

только специалистам в случаях наличия явных признаков нарушения умственной деятельности, которые можно измерить.

3. Следует ввести меры строгого контроля для предотвращения использования психоактивных препаратов не по медицинским показаниям людьми, питающими обманчивую надежду, что с их помощью можно улучшить память, внимание или интеллектуальные способности.
4. Для работников здравоохранения следует создать объективную информацию о лечении старческого слабоумия и нарушений познавательной деятельности и поведения у детей, чтобы устранить зависимость от вводящего в заблуждение рекламного материала, подготовленного промышленностью. Необходимо больше акцентировать немедикаментозное решение данных проблем, например, при помощи обращения к специалистам и тренировки памяти.

Источники

1. MaLAM, letter to Roussel, Mar 1991; Anon., "MaLAM questions Roussel on arginine aspartate", *Scrip*, No 1609, 19 Apr 1991, p13.
2. Clayton, P., "Can a pill make you more intelligent?", *Evening Standard* (London), 24 Jul 1991.
3. BBC, *Food for Thought* (Transcript of "Horizon" programme transmitted 10 Jun 1991), London, Broadcasting Support Services, 1991, p21.
4. Moran,J., *Alzheimer's Disease: New Therapies and the World Market*, London, Financial Times Management Reports, 1991.
5. Melville, A. and Johnson, C., *Cured to Death*, London, New English Library, 1982, pp72-4.
6. Braithwaite, J., *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*, London, Routledge & Kegan Paul, 1984, p222.
7. Melville and Johnson, op cit, pp72-4.
8. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B, Saunders Co., (6th edn) 1986, p162.
9. Brown, C.S., "Treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a critical review", DICP, *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol 25, Nov 1991, pp1207-13.
10. AMA, op cit, p163.
11. Hechtman, L., "Resilience and vulnerability in long term outcome of attention deficit hyperactive disorder", *Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 36, No 6, Aug 1991, pp415-21.
12. Everett, J., Thomas, J., et al, "Cognitive effects of psychostimulant medication in hyperactive children", *Child Psychiatry and Human Development*, Vol 22, No 2, Winter 1991, pp79-87.
13. Rosenberger, P.B., "Attention deficit", *Pediatric Neurology*, Vol 7, No 6, 1991, pp397-405.
14. Rylance, G. (ed.), *Drugs for children*, Copenhagen, WHO, 1987, p89.
15. E. Merck, *Encephabol Prospectus*, Darmstadt (Germany), Jan 1986 (English translation of the German original for the company by J.T. Lazarides).
16. Rylance, op cit, p89.
17. MaLAM, letter to E. Merck, Apr 1988.
18. Hosking, G., "Drug marketing in the Third World", *Lancet*, 1986 (Vol II), p164.
19. Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine: the prescription drug industry in the Third World*, Stanford, Stanford University Press, 1992, pp35-6, 298-9.

20. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p174.
21. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p781.
22. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p92.
23. Birley, J.L.T., "Drug advertising in developing countries", *Lancet*, 28 Jan 1989, p220.
24. Mansfield, P.R., "Classifying improvements to drug marketing and justifications for claims of efficacy", *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, Vol 2,1991, pp171-84.
25. Silverman, et al, pp33-6 and 289-99.
26. MaLAM Newsletter, Aug 1987.
27. Anon., "Germans restrict flunarizine use", *Scrip*, No 1599, 15 Mar 1991, p23.
28. Anon., "CPMP restricts flunarizine indications", *Scrip*, No 1601, 22 Mar 1991, p22.
29. AMA, op cit, p162.
30. Anon., "Monitor: R&D And Expansion To Boost Sandoz", *IMS Marketletter*, 14 Nov 1988 (according to Mark Edmiston and Kah Foo of SBCI Savory Milln).
31. Gilman, et al, p946.
32. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p92.
33. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1051.
34. Physicians' Desk Reference, Oradell, NJ, *Medical Economics Company*, 44th edn, 1990, p1939.
35. Thompson, T.L., Filley, C.M., et al, "Lack of efficacy of Hydergine in patients with Alzheimer's disease", *New England Journal of Medicine*, Vol 323, No 7, 16 Aug 1990, pp445-8.
36. Anon., "Ergoloid mesylates ban urged in US", *Scrip*, No 1592, 20 Feb 1991, p23.
37. Anon., "Present drugs fail in claudication", *Scrip*, No 1487, 9 Feb 1990, p27.
38. Anon., "Top 50 branded products worldwide", *Scrip*, Review issue 1990, p21 (based on Barclay de Zoete Wedd's "Pharmaceutical Industry Perspectives").
39. Anon., "Hoechst's 1989 pharma sales up 13.6%", *Scrip*, No 1516, 23 May 1990, p11.
40. Anon., "Swedes reject pentoxifylline", *Scrip*, No 1601, 22 Mar 1991, p21.
41. Cookson, C., "New era looks to mind drugs", *Financial Times*, 26 Jun 1992, p12.
42. Anon., "Economic prescribing", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 29, No 2, 21 Jan 1991, p5.
43. Anon., "Alzheimer's: the path of forgotten memories", *Health Horizons*, No 13, May 1991, pp26-8.
44. Anon., "FDA panel urges further efficacy studies for Cognex", *Scrip*, No 1636, 24 Jul 1991, pp24-5.
45. Anon., "Tacrine's benefits confirmed", *Scrip*, No 1770, 13 Nov 1992, p29.
46. Anon., "Mentane risk-benefit unacceptable", *Scrip*, No 1769, 10 Nov 1992, pp22-3.
47. O'Brien, J.T. and Levy, R., "Age associated memory impairment", *British Medical Jornal*, Vol 304, 4 Jan 1992, pp5-6.
48. BBC, op cit, pp20 and 22.
49. Cited in: Dean, W. and Morgenthaler, J., Smart Drugs and Nutrients, Santa Cruz, Calif., B&J Publications, 1990, p15.
50. *MIMS Middle East*, Dec 1990, p67.
51. Anon., "Piracetam leads UCB's pharma sales", *Scrip*, No 1650, 11 Sep 1991, p14.
52. Anon., "Piracetam approved in the UK", *Scrip*, No 1797, 23 Feb 1993, p21.
53. Anon., "Ondansetron in psychiatry - cautious optimism", *Scrip*, No 1626, 19 Jun 1991, pp24-5.

54. BBC, op cit, p22.
55. Anon., "Nooiropics: steroids for stockbrokers?", *Scrip*, No 1626, 19 Jun 1991, p26.
56. BBC, op cit, p9.
57. Ibid, pp24-5.
58. Anon.,"FDA cracks down on 'smart drugs'", *Scrip*, No 1713, 29 Apr 1992, p16.
59. Anon., "Smart Drugs", *Which? Way to Health*, Feb 1993, pp22-5.

17. Витамины

Витамины стимулируют рост... фармацевтической промышленности

Витамины - органические соединения, необходимые для хорошего здоровья. Лучшим источником витаминов и минеральных веществ являются продукты питания. Здоровым людям, у которых достаточное, сбалансированное питание, дополнительные витамины пользы не принесут. [1]

Хотя в развивающихся странах неудовлетворительное питание и болезни могут вызывать довольно тяжелые гипо- и авитаминозы, которые излечимы большими дозами конкретных витаминов, в конечном итоге решение этой проблемы заключается в улучшении питания. Широкая реклама витаминов помогает "медикализировать" (т.е. придавать характер медицинской проблемы - *прим. пер.*) голод, тем самым не затрагивая экономические и социальные причины неудовлетворительного питания. Вместо этого акцент ставится на "лечении", и скудные финансовые ресурсы тратятся на ненужные витамины, а не на необходимые продукты питания. [2] (см. ниже вставку о препаратах витамина А.)

Сомнительные утверждения о поливитаминах «для всей семьи», напечатано в MiMS Caribbean, янв. 1990 г.

Нехватка витамина, вызванная неудовлетворительным питанием, может привести к специфическому синдрому витаминной недостаточности (гипо- или авитаминозу). Гипо- или авитаминоз также может наступить вследствии плохой всасываемости питательных веществ, или быть вызван повышенной метаболической потребностью, например, во время беременности или грудного вскармливания. При этих обстоятельствах иногда полезно включать препараты витаминов как составную часть терапии. Однако, по мнению Американской Медицинской Ассоциации (AMA),

«имеется мало обоснованных показаний для препаратов витаминов или минеральных веществ... Лечение ударными дозами обычно оправдано только для пациентов, которые не могут нормально усваивать питательные вещества, или для страдающих определенными болезнями, или для людей с врожденными нарушениями обмена веществ». [3]

13 витаминов

Водорастворимые

аскорбиновая кислота (витамин C)
тиамин (B_1)
рибофлавин (B_2)
никотиновая кислота, или ниацин (B_3)
пиридоксин (B_6)
кобаламин (B_{12})
фолиевая кислота
биотин*
пантотеновая кислота*

Жирорастворимые

витамин A
витамин D
витамин E*
витамин K

* нет доказательств терапевтической ценности, а природный гипо- и авитаминоз встречается чрезвычайно редко.

В промышленно развитых странах явно выраженные гипо- и авитаминозы встречаются редко, за исключением некоторых специфических подгрупп населений. Например, в Великобритании Британская Медицинская ассоциация (BMA) утверждает, что большинство людей "получает достаточные количества витаминов в рационе питания, и поэтому в большинстве случаев нет необходимости принимать дополнительные витамины в виде препаратов" [4]. В США "клинически выраженные гипо- и авитаминозы встречаются редко... а субклиническую витаминную недостаточность обнаружить трудно" [5]. Исходя из этого, Американский Институт диетологии, Американское Общество клинической диетологии, Американская диетологическая ассоциация и Национальный совет по борьбе с мошенничеством в сфере здравоохранения, совместно с Советом AMA по научным вопросам, сделали заявление, в котором указывается:

"Здоровые дети и взрослые должны получать достаточное количество питательных веществ из продуктов питания. Ответом на потребности в питательных веществах должны быть не различные препараты, а разнообразие продуктов, вследствие чего снижается потенциальный риск как нехватки, так и избытка питательных веществ." [6]

Препараты витамина A

По оценкам, в мире 40 миллионов детей в возрасте до 5 лет страдают гипо- и авитаминозом витамина A. В результате около 400000 умирают и более 250000 детей в год частично или полностью теряют зрение.[1] A-авитаминоз усиливает риск развития и тяжесть протекания трех главных опасностей для здоровья ребёнка в развивающихся странах: диарейных заболеваний, кори и пневмонии. Обобщенные данные шести отдельных исследований, проводившихся за последние 10 лет в Мндии, Индонезии и Непале, указывают на то, что если улучшить ситуацию с потреблением витамина A, то можно снизить уровень детской смертности примерно на треть.[2]

По данным этих шести исследований, улучшения наступали после того, как давалась высокая доза (200000 МЕ - международных единиц) витамина A каждые шесть месяцев; или - как это было в одном индийском исследовании - еженедельные дозы 8333 МЕ

витамина А. Это индийское исследование показало снижение детской смертности на 54%[3], однако авторы второго индийского исследования пришли к выводу, что употребление одного лишь витамина А может и не снижать детскую смертность.[4] К такому же заключению пришли авторы исследования, проведенного с северном Судане.[5] Они заявили, что "сокращение бедности, улучшение санитарных условий и доступ к адекватному питанию должны оставаться основными целями для улучшения детской выживаемости".

Это один из принципиальных аспектов важного спора, который так же влияет на отношение к витаминам в целом, как и на рациональное использование других лекарств. По словам индийского ученого К. Гопалана [C. Gopalan], "в войне против бедности и недоедания просто не существует чудесных лекарств, волшебных "пуль" и кратчайших путей."[6] Он приводит убедительные аргументы в пользу того, что препараты витаминов не решают проблему авитаминозов. "Логичный способ обеспечить витамин А в организме - это улучшить рацион питания; и к счастью, страны, пораженные А-авитаминозом, располагают обильными природными ресурсами продовольствия для борьбы с этим заболеванием. Следует помочь этим странам мобилизовать свои пищевые ресурсы для этой цели; и нельзя, чтобы, обманутые преувеличенными утверждениями, они продолжали полагаться на периодическое медицинское лечение большими дозами синтетического витамина А - т.е. на метод, который был принят только в качестве исходной меры краткосрочной помощи."

Другие исследователи также призывают к осторожности тех, кто спешит поставлять препараты витамина А странам. В третьем индийском исследовании был сделан вывод, что "для решения проблем здоровья и питания" одного витамина А недостаточно. Исследователи призвали разработать социальные программы и программы общественного здравоохранения для решения вопросов неграмотности, образования, обеспечения работой, вакцинации и санитарных норм, а также к "содействию инициативам в области детского питания, основанным на имеющихся на местах, доступных по цене, приемлемых по культурным традициям питательных пищевых продуктов, включая и те, которые богаты витамином А".[7]

Основным аргументом тех, кто критикует метод искусственной добавки витаминов к рациону питания, заключается в том, что такое вмешательство идет вразрез со всеми социальными и политическими целями первичной медицинской помощи. Как указывает Энтони Костелло [Anthony Costello] из Института детского здоровья в Лондоне, препараты витамина А должны быть повсеместно доступны в качестве одного из средств первичной медицинской помощи, "но международным организациям следует тщательно подумать, прежде чем поддержать вертикально организованные национальные программы снабжения населения витамином А. Можно потратить деньги более эффективно и сбалансированно на инициативы по улучшению комплексного первичного медицинского обслуживания путем улучшения управления и обучения, а также развития организационной культуры, чтобы сделать эту службу более удобной для бедных и неблагополучных семей, в которых одной из проблем является А-авитаминоз."[8]

В редакционной статье *The Lancet* 1990 года говорилось о наличии убедительных доказательств, что решение проблемы А-авитаминоза обернется пользой для общественного здравоохранения, выходящей за пределы конкретной проблемы авитаминоза. Задача, однако, заключается в том, чтобы найти такие методы для улучшения потребления витамина А, "которые будут эффективны и обеспечат их

стабильное применение на уровне группы населения".[3]

Источники:

1. Ramalingaswami, V., "Challenges and opportunities - one vitamin, two minerals", *World Health Forum*, Vol 13, No 2/3, 1992, pp222-31.
2. UNICEF, The State of the World's Chitdren 1993, Oxford and New York, *Oxford University Press*, 1992, p12.
3. Anon., "Vitamin A and malnutrition/infection complex in developing countriet", *Lancet*, Vol 336, 1 Dec 1990, pp1349-50.
4. Vijayaraghavan, K., Radhaiah, G., et at, "Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in Indian children", *Lancet*, Vot 336, 1 Dec 1990, pp1342-5.
5. Guittermo Herrera, M., Nestel, P., et al, "Vitamin A tupptementation and child survival", *Lancet*, Vol 340, 1 Aug 1992, pp267-71.
6. Gopatan, C., "Vitamin A deficiency and childhood mortatity", *Lancet*, Vol 340, 18 July 1992, pp177-8.
7. Rahmathullah, L., Underwood, B.A., et al, "Diarrhea, respiratory infections, and growth are not affected by a weekly tow-dose vitamin A supplement: a masked, controlled field trial in children in southern India", *Americal Jornal of Clinical Nutrition*, Vol 54, 1991, pp568-77.
8. Costello, A.M.de L., "Vitamin A supplementation", *Lancet*, Vol 338, 31 Aug 1991, p568.

Растущий рынок

Витамины являются прибыльным рынком для фармацевтической промышленности. Исследование использования витаминов пожилыми людьми, проведенное в 12 европейских странах, показало, что по большей части использование витаминных препаратов не соответствует потребностям организма в питательных веществах.[7] В 1988 г. объем продаж витаминов и минеральных веществ в Великобритании оценивался в 108 миллионов фунтов (194 миллиона долларов США) [8]. В 1991 г. немцы потратили почти 348 миллионов долларов США на препараты витаминов и минеральных веществ, отпускаемые без рецепта [9]. В США опрос 1987 года (сообщение опубликовано в 1990 г.) выявил, что более 51% взрослых принимали препараты витаминов/минеральных веществ в предшествующие опросу 12 месяцев, а 23% делали это ежедневно [10]. Женщины были более склонны использовать витамины, чем мужчины [11]. В 1984 г. рынок США витаминов и минеральных веществ, отпускаемых без рецепта, превышал 2 миллиарда долларов [12]; по прогнозам, к 1990 г. продажи должны были превысить 3,5 миллиарда долларов [13].

Неблагоприятные эффекты

Хотя обычно считается, что витамины безвредны, использование некоторых из них может обернуться реальной опасностью. "Чрезмерное использование одного или нескольких

витаминов может вызвать относительную нехватку других важных питательных веществ; а большие дозы всех минеральных веществ, жирорастворимых витаминов и некоторых водорастворимых витаминов являются токсическими [14]."

Большие дозы жирорастворимого витамина А могут вызвать потерю аппетита, зуд, поражения кожи, потерю веса, увеличение печени и селезенки, слабость и болезненную припухлость в области костей и суставов [15]. Когда витамин А в высоких дозах давали беременным животным, он вызывал аномалии развития [16], а признаки тератогенного воздействия у людей [17] привели к заключению, что во время беременности нельзя превышать рекомендуемую суточную потребность (РСП). В Великобритании беременным женщинам советуют быть осторожными не только с препаратами витамина А, но также отказаться от потребления больших количеств витамина А с продуктами питания, такими как печень.

Чрезмерные дозы витамина D повышают уровень кальция в крови, что вызывает слабость, сонливость, тошноту, боли в животе, жажду, запор, потерю аппетита, отложения кальция в различных тканях и органах, поражения почек и камни в почках [18]. AMA советует "избегать употребления препаратов витамина D, особенно младенцам и детям, получающим достаточное количество солнечного света и нормальное питание" [19].

Длительное чрезмерное потребление витамина D младенцами может вызывать отставание в умственном и физическом развитии, почечную недостаточность и смерть. Симптомы токсикоза могут наблюдаться при суточных дозах свыше 25 микрограммов (1000 МЕ). У детей и нормальных взрослых витамин D в количестве, превышающем 1,25 мг (50000 МЕ), вызывает ненормально высокие концентрации кальция в крови, а длительный прием ударных доз в конечном итоге приводит к необратимой почечной недостаточности и смерти. Если витамин D содержится в препарате поливитаминов, его количество не должно превышать рекомендуемую суточную потребность, равную 10 микрограммам, или 400 МЕ [20].

Поскольку витамин Е также является жирорастворимым, в больших дозах его "следует использовать с осторожностью". Сообщалось, что длительное ежедневное использование витамина Е даже в таких низких дозах, как 270-540 мг, у некоторых пациентов вызывает тошноту, мышечную слабость, утомляемость, головную боль и нечеткость зрения [21]. Нет достаточных данных, подтверждающих наличие гипо- и авитаминоза витамина Е и необходимость его дополнительного использования.

Витамины и интеллект

Утверждения о том, что витамины могут развивать интеллектуальные способности, существуют почти также долго, как и сами витамины. Они коренятся в общепринятом факте, что недоедание может влиять на развитие мозга и умственные функции. Следовательно, недостаток витаминов также можно связать с плохим умственным развитием. Дальше напрашивается заключение, что увеличение потребления витаминов у полноценно питающихся людей улучшит их интеллектуальные способности, - вывод, не подтвержденный фактами.

Нельзя сказать, что не было попыток это доказать. В исследовании 1988 г., проведенном в Уэльсе, утверждалось, что препараты витаминов улучшали способности к логическому мышлению.[1] За этим последовало еще одно исследование в 1988 г., которое не

обнаружило какого-либо улучшения в интеллектуальных показателях детей в Лондоне, получавших препараты витаминов;[2] и исследование в Шотландии, где не было выявлено улучшения в результатах тестов на умозаключения, выполняемых детьми, которым давали препараты витаминов и минеральных веществ.[3] Авторы бельгийского исследования 1990 г. предположили, что может иметься подгруппа детей, которые получают неполноценное питание и которым будут полезны препараты витаминов и минеральных веществ.[4] Авторы исследования школьников в Калифорнии, опубликованного в 1991 г., в очередной раз высказали предположение, что такие препараты могут иметь некоторую пользу; однако, результаты были неоднородны в каждой группе выборки, а само исследование было слишком коротким. *The Lancet* сделал вывод, что мнение о препаратах витаминов и минеральных веществ как о методе улучшения IQ (коэффициента интеллектуального развития - *прим. пер.*) ребёнка по-прежнему остается бездоказательным.[5]

Источники:

1. Benton, D. and Roberts, G., "Effect of vitamin and mineral supplementation on intelligence of a sample of schoolchildren", *Lancet*, 23 Jan 1988, pp140-3
2. Naismith, D.J., Nelson, M., et al, "Can children's intellegence be increased by vitamin and mineral supplementation?", *Lancet*, 6 Aug 1988, p335
3. Crombie, I.K., Todman, J., et al, "Effect of vitamin and mineral supplementation on verbal and non-verbal reasoning of schoolchildren", *Lancet*, Vol 335, 31 Mar 1990, pp744-7
4. Benton, D. and Buts, J-P., "Vitamin/mineral supplementation and intellegence", *Lancet*, Vol 335, 12 May 1990, pp1158-60
5. Anon., "Brains and vitamins", *Lancet*, Vol 337, 9 Mar 1991, pp587-8

Если водорастворимые витамины (витамины В и витамин С) принимаются в чрезмерных количествах, они легко выводятся из организма, таким образом снижая неблагоприятные эффекты до минимума. Однако витамин С в дозах свыше 1 г в день может вызывать понос, так как раздражается кишечник. Большие дозы также могут искажать результаты обычных анализов крови. Кроме того, суточная доза в 1 грамм может повышать содержание этинилэстрадиола в крови. Если женщины, пользующиеся оральными контрацептивами с этинилэстрадиолом, внезапно прекратят принимать витамин С, контрацепция может оказаться неэффективной [22]. Большие дозы витамина B_6 были причиной тяжелого поражения нервной системы [23].

Два «витамина В», которых следует избегать, - это витамин B_{15} и витамин B_{17}. АМА считает, что "токсичные вещества, известные как витамин B_{15} (пангамовая кислота) и витамин B_{17} (летриль), не являются ни питательными веществами, ни витаминами. Летриль содержит 6% цианида; он был причиной хронического отравления цианидом и смертельных исходов. Пангамовая кислота или пангамат может оказывать мутагенное действие. Ни одно из этих веществ не обладает подтвержденной питательной или какой-либо иной ценностью." [24]

Факты против вымысла

Утверждается, что витамины полезны при широком спектре различных состояний, таких как артрит, астма, нефрит, ревматическая лихорадка, шизофрения и сосудистые нарушения. В США важной причиной для приема витаминных препаратов является "ошибочное представление, что такие препараты обеспечивают дополнительную энергию и вызывают "хорошее самочувствие". [25]

Популярен миф о том, что витамины B, и особенно B_6, помогают справиться с тошнотой и рвотой при беременности, а также полезны при предменструальном синдроме. Однако, "эти возможные лечебные эффекты нуждаются в подтверждении результатами хорошо контролируемых клинических испытаний" [26].

Существует распространенное мнение, что витамин C излечивает обычную простуду, кроме того, не так давно он был предложен в качестве средства от рака. "Утверждения, что витамин C помогает при простудах или способствует заживлению ран, не получили подтверждения [27]." AMA говорит о "наличии хороших доказательств того, что фармакологические дозы аскорбиновой кислоты не оказывают положительный эффект на пациентов с раковыми заболеваниями в III-IV стадии." Она также утверждает, что согласно данным, витамин C в ударных дозах не оказывает никакого эффекта на атеросклероз, заживление ран и шизофрению; и что есть целый ряд заболеваний - включая астму и бесплодие мужчин - в отношении которых не имеется достаточных доказательств какой-либо пользы витамина C [28].

Нет доказательств в пользу мнения об эффективности витамина E при различных состояниях, в которых он широко используется. "Большие дозы не предупреждают артериосклероза, рака, легочных заболеваний в результате загрязнения воздуха или ухудшения состояния при старении; и витамин E неэффективен при воспалительных заболеваниях кожи, привычных выкидышах, сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме менопаузы, бесплодии, пептической язве, ожогах и порфирии [29]."

Если при таких состояниях дозы отдельных витаминов не оказывают действия, маловероятно, что их эффективность улучшится, если скомбинировать их вместе. Однако в отношении многих поливитаминных "стимуляторов" утверждается, что это именно так. По мнению БМА, "препараты витаминов не должны использоваться как общестимулирующее средство для улучшения самочувствия - так как они этого не делают; не должны они использоваться и в качестве заменителя сбалансированного питания [30]." В британском руководстве по медикаментам для потребителей подчеркивается, что "таблетки поливитаминов имеют ценность главным образом для производителей [31]."

Профессор Питер Пэриш [Peter Parish] отмечает, что производители создают впечатление, что рекомендуемая суточная доза витаминов и минеральных веществ якобы должна дополнять обычное питание. Его совет: "Не позволяйте ввести себя в заблуждение: витамины могут требоваться для компенсации неадекватного питания, но никогда - для дополнения к нормальному питанию. Не следует принимать препараты витаминов в большой дозировке; пусть вас не притягивает то, что они носят название "супер-витаминов" или какое-то другое, указывающее на то, что доза превышает нормальную потребность [32]."

Даже при тех состояниях, при которых препараты витаминов иногда полезны, не каждый пациент будет в них нуждаться. Обычно предполагается, что всем беременным или кормящим грудью женщинам, младенцам и детям в период роста, а также пожилым людям требуются таблетки витаминов. Однако, что касается беременных,

"сбалансированное питание является лучшей основой для здоровья, чем витаминные препараты" [33]; для детей витамины рекомендуются только в редких случаях специфических гипо- или авитаминозов, когда неудовлетворительное питание объясняется культурными традициями, или когда у детей наблюдаются специфические нарушения обмена веществ, или питательные вещества плохо всасываются [34]; а для пожилых "самый важный способ, которым вы можете при помощи питательных веществ поддерживать хорошее самочувствие - это здоровое и сбалансированное питание". [35]

НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ

Некоторые препараты витаминов, помимо того, что они рекламируются для неправильного использования, содержат ненужные или бесполезные ингредиенты. AMA советует учесть, что в препаратах поливитаминов "такие дополнительные компоненты, как печень, дрожжи и зародыши пшеницы не обеспечивают каких-то особых преимуществ по сравнению с чистыми химическими ингредиентами; а включение в состав компонентов, ценность которых не доказана (например, холина, метионина, лецитина, биофлавоноидов, инозитола), безосновательна [36]." В *Британском национальном фармакологическом справочнике* (BNF) отмечается, что "нет доказательств" ценности таких ингредиентов, как пантотеновая кислота, биотин, холин или инозитол [37]. В справочнике Мартиндейл говорится, что пантотеновая кислота "не имеет признанного терапевтического применения"; биотин "не имеет ясно выраженного терапевтического применения"; что касается холина, то "у человека не было выявлено синдрома гипо- и авитаминоза, и суточная потребность не установлена"; и "его функции не позволяют классифицировать его как витамин"; а инозитол "имеет неопределенный статус в качестве витамина, и синдром гипо- и авитаминоза не выявлен" [38].

BNF также советует учесть, что "вряд ли можно найти применение оральному использованию витамина B_{12}" и "нет оснований назначать комбинированные витаминные препараты, содержащие витамин B_{12} или фолиевую кислоту". [39]

ПРОДАВАЯ ЛЕКАРСТВО ОТ УСТАЛОСТИ...

Французская фирма Servier рекламировала Аркалион 200 (витамин B_1 - сульбутиамин) на Среднем Востоке в 1990 г., а в Африке и на Карибах в 1991 г. [1] как средство для лечения "всех видов функциональной астении [слабость или утомляемость]", и рекомендовала принимать 2 таблетки по 200 мг каждая ежедневно "с завтраком" [40]. Стандартная суточная потребность в витамине B1 составляет 1,5мг для взрослого человека [41]. В здоровом человеческом организме содержится всего лишь около 25 мг этого витамина. Более того, организм не имеет возможности создавать запасы излишков витамина, получаемого с пищей. Этот продукт обладает общими свойствами тиамина42 и "нет доказательств, что тиамин полезен при каком-то состоянии, кроме гипо- или авитаминоза" [43]. Компьютерный поиск среди медицинских публикаций за последние 15 лет, проведенный силами Медицинского лобби за правильный маркетинг (MaLAM), выявил только одну статью об использовании сульбутамина; однако она была настолько плохого качества, что использовать ее для доказательства эффективности продукта было невозможно. [44]

...СРЕДСТВО ОТ БЕСПЛОДИЯ...

В апреле 1991 г. фирма SmithKline Beecham поместила рекламу своего препарата поливитаминов с цинком под названием Зевит в индийском издании *Journal of the American Medical Association* с длинным списком показаний, среди которых были такие:

"... беспричинная смена настроения, утрата полового влечения, бесплодие, инпотенция, апатия, депрессия". MaLAM опять провела поиск источников, и на этот раз также не обнаружилось ни одного сообщения о контролируемых испытаниях Зевита или эквивалентной ему комбинации, которые послужили бы основанием для таких показаний. [45]

...СРЕДСТВО ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ РОСТА РЕБЁНКА...

В 1991 г. в странах Карибского бассейна фирма Abbott рекламировала свой препарат поливитаминов и минеральных веществ Параметтс как продукт, который "помогает обеспечить необходимый рост у детей, помогает улучшить здоровье и жизнерадостность". Для хорошего роста, достаточной энергии и жизнерадостности детям нужны продукты питания. Рекламировать витамины в качестве стимуляторов роста безосновательно и неэтично.

...СРЕДСТВО ДЛЯ РАЗВИТИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ РЕБЁНКА...

В 1992 г. в Великобритании три фирмы-производителя витаминов - Seven Seas (продукт Boost IQ), Raw Power (продукт Vitachieve), и Larkhall Laboratories (Tandem IQ) проиграли дело, возбужденное против них за утверждения, что их препараты витаминов могли улучшить умственные способности детей [46]. И опять не нашлось доказательств в поддержку их утверждений (смотри на предыдущей странице вставку о витаминах и интеллекте).

...СТИМУЛЯТОР ДЛЯ БОРЬБЫ С УСТАЛОСТЬЮ И ВОЗБУЖДЕНИЯ АППЕТИТА...

В 1993 г. листовка фирмы Pharmax, которая предлагалась жителям в аптеках Великобритании, рекламировала ее продукт Эффико Тоник как "тонизатор", который "улучшит ваш аппетит, вернет жизнерадостность и позволит вновь наслаждеться жизнью во всей ее полноте". Препарат в основном содержал витамины B_1 и B_3, а также немного кофеина ("борется с усталостью") и немного горечавки для "улучшения аппетита".

Контролируя рынок

В большинстве стран рынок засорен неэффективными продуктами, нерациональными комбинированными препаратами или лекарственными формами, а также витаминами в высоких дозах, что представляет угрозу для здоровья и оборачивается дополнительными расходами. Обзор руководств по назначению, проведенный в 1985 г. в 5 регионах мира, показал, что более трех четвертей из указанных 888 препаратов витаминов нельзя было рекомендовать [47]. Как видно из таблицы 17.1, с тех пор ситуация не улучшилась. В 1990-1991 гг. из 636 витаминов, перечисленных в руководствах по назначению из 4 регионов мира, более 80% нельзя было рекомендовать. В США в сообщении 1991 г. указывались обнаруженные огромные различия в количестве витаминов в более чем 3400 различных препаратов, находившихся на рынке в 1986 г. В состав препаратов могли входить любые количества, начиная от 7% рекомендуемой суточной потребности (РСП) витамина Е до 50000% РСП витамина В6 в препаратах с одним ингредиентом; и от менее

0,5% РСП витаминов A, E, B_1, B_3 или B_6 до 53333% РСП витамина B1 в препаратах поливитаминов. [48]

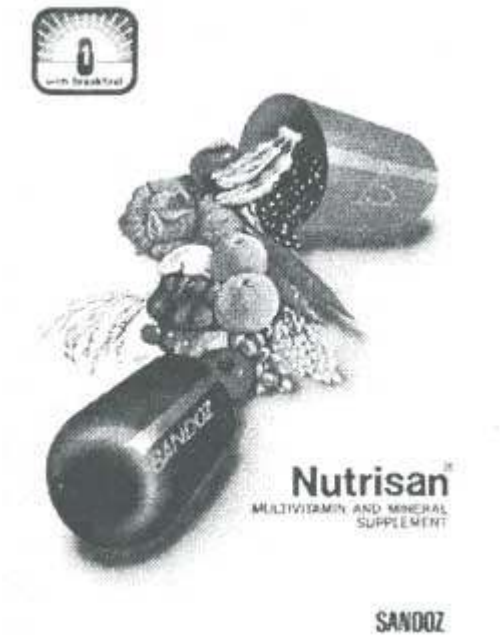
Таблица 17.1. **Витамины в продаже на некоторых рынках (1990-1991 гг.)**

Описание	**Пакистан**		**Средний Восток**		**Африка**		**Карибы**	
	Кол.	**%**	**Кол.**	**%**	**Кол.**	**%**	**Кол.**	**%**
Общее количество витаминов	263		195		94		84	
Показания:								
Для терапевт. использования	94	35,7	111	56,9	60	63,8	58	69,1
Профилактика:								
добавки к рациону	172	65,4	85	43,6	33	35,1	23	27,4
Неподтвержденные показания	109	41,4	140	71,8	67	71,3	62	73,8
Состав:								
Неосновной ингредиент	96	36,5	99	50,8	41	43,6	34	40,5
Нерациональн. состав	122	46,4	125	64,1	55	58,5	54	64,3
Чрезмерная дозировка	120	45,6	95	48,7	39	41,5	32	38,1
Нерекомендуемые	204	77,6	175	89,7	84	89,4	70	83,3

Всего витаминов во всех регионах: 636

Всего нерекомендуемых: 533 (83,8%)

Источники: *QUIMP* (Pakistan), Mar-Aug 1990; *MIMS Middle East*, Dec 1990, p128; *MIMS Africa*, Jul 1991, p98; *MIMS Caribbean*, Jan 1991.



Пища в капсуле: Sandoz рекламирует Нутризан в Пакистане

Ненадлежащее использование витаминов может нанести вред. Например, оно может

- искажать приоритеты национального здравоохранения;
- истощать ограниченные национальные экономические ресурсы и запасы иностранной валюты;
- без пользы расходовать финансовые средства отдельных лиц и семей;
- поощрять неправильные и вредные представления о природе здоровья; и
- поощрять неэффективную и вредную практику назначения и использования.

Приоритетом общественного здравоохранения во всех странах должно стать обеспечение доступа к хорошему питанию. Поощрение траты индивидуальных и государственных средств на ненужные препараты витаминов не способствует удовлетворению потребностей общества в здравоохранении. Скорее оно укрепляет ошибочное представление о том, что существует волшебная таблетка, при помощи которой все эти потребности будут удовлетворены. Реклама препарата фирмы Sandoz Нутризана в конце 1980-х гг. в Пакистане (смотри выше) является примером фармацевтического маркетинга, который способствовал созданию такого представления. Создавая впечатление, что капсула с витаминами может заменить питательные вещества в рационе, такая реклама отвлекает внимание от действий, направленных для решения проблем голода, недоедания и дисбаланса витаминов.

Рекомендации к действию

1. Правительствам следует ввести строгий контроль за утверждениями, которые относятся к препаратам витаминов.
2. Витамины с высокой дозировкой, используемые для лечения специфических гипо- или авитаминозов, должны иметь ясную маркировку и отличаться от препаратов, используемых в качестве добавок к рациону питания. Если гипо- или авитаминоз действительно наблюдается, следует использовать препараты с одним ингредиентом, а не препараты поливитаминов.
3. Нерациональные комбинации витаминов следует изъять с рынка.
4. Следует разработать объективную информацию для работников здравоохранения и потребителей о рациональном использовании витаминов.

Источники

1. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p841.

2. Macdonald, JJ., *Primary Health Care: medicine in its place*, London, Earthscan, 1993, p25.
3. AMA, op cit, p841.
4. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p145.
5. AMA, op cit, p859.
6. Griffith, H.W., *The Vital Vitamin*, Wellingborough, UK, Thorsons, 1988, p1.
7. Amorim Cruz, J.A., Moreiras-Varela, O., et al, "Intake of vitamins and minerals", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol 45 (Suppl. 3), 1991, pp121-38.
8. Anon., "Who needs vitamin pills?", *Which?*, Feb 1990, p77.
9. Anon., "Self-medication products in Germany", *Scrip*, No 1773, 24 Nov 1992, p4.
10. Subar, A.F. and Block, G., "Use of vitamin and mineral supplements: demographics and amounts of nutrients consumed", *American Journal of Epidemiology*, Vol 132, No 6, 1990, pp1091-1101.
11. Medeiros, D.M., Bock, M.A., et al, "Long-term supplement users and dosages among adult westerners", *Journal of the American Dietetic Association*, Vol 91, No 8, Aug 1991, pp980-2.
12. Sanberg, P. and Krema, R.M.T., *Over-the-counter Drugs: Harmless or Hazardous?*, London, Burke Publishing, 1988, p81.
13. Chemical Market Review, 8 Oct 1984.
14. AMA, op cit, p859.
15. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p212.
16. AMA, op cit, p847.
17. Martínez-Frías, M.L. and Salvador, J., "Megadose vitamin A and teratogenicity", *Lancet*, 30 Jan 1988, p236;
    Anon., "Vitamin A intake in pregnancy", *Lancet*, Vol 336, 27 Oct 1990, p1063.
18. Parish, op cit, p214.
19. AMA, op cit, pp860-1.
20. Ibid, pp848 and 860.
21. Ibid, p849.
22. Ibid, pp850-1.
23. Grant, R., *Which? Medicine*, London, Consumers Association and Hodder & Stoughton, 1992, p466.
24. AMA, op cit, p841.
25. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S, and Taylor.P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p1528.
26. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, (29th edn) 1989, p1271.
27. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p341.
28. AMA, op cit, pp850-1.
29. Ibid, p849.
30. Henry, op cit, p145.
31. Cawson, R. and Spector, R., *Drugs and Medicines: a consumers' guide*, Oxford, Oxford University Press, 1990, p105.
32. Parish, op cit, pp214-5.
33. Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p345.
34. Rylance, G. (ed.), *Drugs for children*, Copenhagen, WHO, 1987, p147.

35. Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, p426.
36. AMA, op cit, p859.
37. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p340.
38. Reynolds, op cit, pp1257, 1258, 1266 and 1270.
39. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p320.
40. *MIMS Middle East*, Dec 1990, p128;
MIMS Africa, Jul 1991, p98;
MIMS Caribbean, Jan 1991, p55.
41. AMA, op cit, p844.
42. Reynolds, op cit, p1276.
43. AMA, op cit, p854.
44. MaLAM letter to Servier, Apr 1990.
45. MaLAM letter to SmithKline Beecham, Jan 1992.
46. Anon., "UK vitamin manufacturer fined over IQ claims", *Scrip*, No 1763, 20 Oct 1992, p9.
47. Chetley, A. and Gilbert, D., *Problem Drugs*, The Hague, HAL 1986, p6 of Vitamins section.
48. Park, Y.K., Kirn, I, and Yetley, E.A., "Characteristics of vitamin and mineral supplement products in the United States", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 54, 1991, pp750-9.

18. Лекарства при беременности

Ненужный риск

Американка Маргарет, 31 год, после многолетних попыток, которые они с мужем предпринимали для зачатия ребёнка, наконец забеременела. Примерно в это же время, и еще до того, как она поняла, что беременна, дерматолог назначил ей для лечения кистозных угрей новое лекарство аккутан (изотретинол). Она принимала это лекарство 6 недель, и состояние ее кожи улучшилось. На 34-ой недели беременности у Маргарет начались преждевременные роды. Ее новорожденная дочь весила чуть больше двух килограммов; у нее был порок сердца, а головной мозг покрывала вода. Девочка, которую назвали Сьюзан, прожила только несколько недель [1].

Во время первых трех месяцев беременности (первого триместра) и особенно между восемнадцатым и шестидесятым днем, в период формирования органов, плод наиболее уязвим для лекарств, которые могут вызывать врожденные дефекты развития [2]. Такие тератогенные лекарства могут быть смертельными для плода и привести к выкидышу или рождению неполноценного ребёнка. В период с четвертого по шестой месяц (второй триместр) беременности тератогенные лекарства все еще могут привести к нарушениям развития и функций, особенно в головном и спинном мозге, но эти нарушения редко бывают летальными. Лекарства, получаемые в период поздней беременности, могут вызвать проблемы во время родов или сразу же после них; в результате может наступить смерть, так как использование лекарств часто вызывает дыхательную недостаточность.

Это особенно опасно для недоношенных детей, легкие которых при рождении недостаточно развиты.

По оценкам, только 3% врожденных аномалий определенно связаны с лекарствами [3], однако растет число лекарств, о которых становится известно, что они вызывают аномалии. Самое известное из них - талидомид. В ноябре 1956 г. талидомид впервые поступил на рынок как средство для использования при широком спектре заболеваний, включая грипп, функциональные расстройства желудка и желчного пузыря, легкую депрессию, бессонницу и предменструальное напряжение. Лекарство широко рекламировалось - без достаточных доказательств - в качестве безопасного и эффективного средства для использования при беременности. Трагический результат - около 10000 новорожденных с серьезными дефектами развития - теперь уже стал историей [4].

С годами список тератогенных лекарств вырос, и включает теперь талидомид, лекарства против рака, гормоны (включая ДЭС), варфарин, пеницилламин, лекарства при гипо- и гипертиреозе, противосудорожные средства, ингаляционные анестетики, алкоголь, некоторые психотропные препараты, тетрациклин и другие антибиотики, и производные ретинола [5]. Тератогенный эффект может давать витамин А в высоких дозах [6]. В таблице 18.1 описана система, разработанная австралийским Комитетом по оценке лекарств для классификации различных лекарств при беременности.

Таблица 18.1. **Австралийская система классификации риска**

Категория	**Описание**
A	Лекарства, которые принимало большое количество беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенных вредных воздействий на плод, находившийся под наблюдением.
B	Лекарства, которые принимало лишь ограниченное количество беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенных вредных воздействий на плод, находившийся под наблюдением. Так как опыт воздействия лекарств в этой категории людей ограничен, результаты токсикологических исследований на сегодняшний день (включая репродуктивные исследования на животных) указаны путем отнесения к одной из трех подгрупп: B1 Исследования на животных не выявили признаков повышенной частоты поражения плода. B2 Исследования на животных недостаточны и могут быть неполными, но имеющиеся данные не свидетельствуют о повышенной частоте поражения плода. B3 Исследования на животных свидетельствуют о повышенной частоте поражения плода, но значение этих данных применительно к людям считается неопределенным.
C	Лекарства, которые благодаря своим фармакологическим свойствам оказали или подозреваются в оказании вредных воздействий на человеческий плод

	или новорожденного, но не вызывали врожденных пороков развития. Эти вредные эффекты могут быть обратимыми. Дальнейшие подробности можно узнать из прилагаемого текста.
X	Лекарства, которые имеют такой высокий риск нанести необратимый вред плоду, что они не должны использоваться при беременности, или там, где имеется возможность беременности.

Источник: Australian Drug Evaluation Committee, *Medicines in Pregnancy*, Canberra, Australian Goverment Publishing Service, 1989, pp1-4.

Использование лекарств при беременности продолжает оставаться противоречивой, малоизученной областью - как в отношении риска, так и пользы. Есть очень мало лекарств, которые безусловно безопасны при беременности. В одном авторитетном учебнике фармакологии указывается, что "плод по крайней мере до некоторой степени испытывает воздействие практически всех лекарств, принимаемых матерью" [7]. Если женщине необходимы лекарства во время беременности или когда беременность может наступить, следует предпочесть новым препаратам те, которые широко использовались и доказали свою безопасность в обычной практике.

Чрезмерное использование

Трагедия с талидомидом оказала огромное влияние на отношение к безопасности лекарств, и особенно - на назначение или использование лекарств во время беременности. Тем не менее, беременные по-прежнему используют слишком много лекарств слишком широкого спектра.

В конце 1980-х гг. проводилось исследование в 22 странах, охватившее женщин из Европы, Азии, Латинской Америки и Африки. В результате обнаружилось, что лишь 14% женщин не принимали никаких лекарств, когда были беременны. Среди 86% женщин, принимавших по крайней мере одно лекарство, средним показателем было почти 3 лекарства (от 1 до 15), включая железо и витамины [8]. Опрос, проведенный в Великобритании в 1986 г., показал, что около 35% женщин по крайней мере однажды во время беременности принимали лекарства (исключая железо и витамины, а также лекарства во время родов), хотя только 6% принимали лекарства в течение первых трех месяцев беременности - в период наибольшего риска возникновения пороков развития у плода под воздействием лекарства [9]. Проведенный в 1985 г. в США опрос показал, что около 45% беременных женщин принимали по крайней мере одно лекарство, отпускаемое по рецепту, и гораздо большее число женщин использовали лекарства, отпускаемые без рецепта [10]. Исследование в Нидерландах в 1987-88 гг. выявило, что 86% женщин принимали по крайней мере одно лекарство (включая железо и витамины) во время беременности. В среднем они принимали чуть больше четырех лекарств [11].

Использование лекарств при беременности объясняется многими факторами. Вера в "пилюлю от каждой хвори" распространяется и на время беременности. Зачастую лекарства принимают до того, как подтверждается беременность. В некоторой степени такому подходу способствуют врачи и фармацевтическая промышленность. Например, количество рецептов, выписанных в конце 1980-х гг. в США на изотретинол - лекарство с

высоким тератогенным потенциалом, мало соотносилось с количеством случаев кистозных угрей - его единственным показанием. Вместо этого лекарство назначалось для лечения *acne vulgaris*, распространенной и более легкой формы угрей [12].

Сама беременность стала рассматриваться больше как болезнь, чем нормальное здоровое состояние. При таком подходе медицинское вмешательство становится практически неизбежным. Такая "медикализация" беременности означает, что женщины утрачивают контроль над решениями, которые затрагивают их состояние. Зачастую они не получают нужную информацию своевременно; и под чужим влиянием могут вообразить, что вмешательство при беременности - это нормальный способ преодоления возникающих проблем. Клинический фармаколог др. Джо Коллиер [Joe Collier] говорит, что большинство беременных женщин, которые в Великобритании ложатся в больницу для рождения ребёнка, в предшествующую родам ночь получают определенный вид седативной терапии. "Для кого фактически предназначены эти лекарства - для будущей матери, ее ребёнка или для медперсонала, который хочет покоя ночью?" [13]

У работников здравоохранения часто отсутствует информация, необходимая для назначения рационального курса лечения во время беременности. Информация, предоставляемая фармацевтическими фирмами, часто не помогает. Например, "в большинстве стран, где на рынке имеются изотретиноин и этретинат, нет официальных программ, в рамках которых врачей и пациентов систематически информировали бы о тератогенных опасностях этих препаратов и в то же время делались бы попытки оценить эффективность этих мер вмешательства." [14] (см. ниже врезку об изотретиноине) Как правило, фирмы включают в информацию о лекарстве стандартную защитную фразу, которая просто гласит, что "безопасность для использования во время беременности не установлена." [15]

Изотретиноин: предупреждение о риске

Не прошло и года с появления изотретиноина* в США в 1982 г., как его производитель, фирма Hoffman-La Roche, сообщила о семи случаях самопроизвольного аборта и пяти врожденных дефектах, которые связывались с использованием этого лекарства во время беременности.[1] К 1991 г. в США уже был зарегистрирован 91 случай серьезных врожденных дефектов.[2] Учитывая, что сообщения о неблагоприятных эффектах отражают неполные данные, в некоторых оценках приводится более реалистичная цифра - около 240 случаев.[3]

В течение 1983 г. и Roche, и FDA США стали принимать меры для предупреждения врачей об этих опасностях; эти меры включали рассылку писем, обновление материала в информационных буклетах и публикация предупреждений в бюллетене FDA. Однако в 1988 г. обеспокоенность общественности в отношении этого лекарства и его продолжающегося использования беременными женщинами привели к открытым слушаниям и введении еще более интенсивной программы обучения его использованию. Эта программа состоит из подробного документа, подтверждающего согласие; детального разъяснения пациентке опасностей при наступлении беременности; комплект для теста на наличие беременности; подтверждение, что женщина может и будет предпринимать необходимые меры контрацепции; и тщательный отбор пациенток, отвечающих критериям лечения: только те, у которых были уродующие внешность кистозные угри в тяжелой форме, не поддающейся другим видам лечения. До введения программы врачи "широко принимали" другие показания для изотретиноина, не

указанные в маркировке.[4] По одной оценке масштаба такого назначения, необоснованное использование этого препарата в 15-20 раз превышало число женщин с тяжелой формой кистозных угрей, не поддающихся лечению.[5] Когда лекарство было впервые введено в практику, проведение теста на беременность не требовалось, и лекарство интенсивно рекламировалось для врачей, "сводя до минимума важную информацию о его риске".[6]

Со времени введения программы было разработано еще две ее модификации (в 1990 и 1991 гг.) с целью усилить методы предупреждения; и по соглашению с фирмой Roche было проведено обследование женщин, использующих это лекарство. Хотя в результате оказалось, что практически все женщины, участвующие в учебной программе, осознавали опасности использования лекарства во время беременности, 37% не провели теста на беременность перед тем, как начать его использовать. Обследование также выявило "большое количестве безответственного и опасного назначения", когда треть обследованных женщин детородного возраста вообще не имела признаков кистозных угрей. Эти результаты побудили Группу исследований в области здравоохранения организации Public Citizen повторно призвать к ограничению назначения этого лекарства кругом специально зарегистрированных врачей.[3] В Великобритании это лекарство можно получить только через больничные аптеки, для использования в больницах и больничных амбулаториях, и оно должно даваться под наблюдением дерматолога.[7]

* Изотретиноин предлагается фирмой Roche в США под названием Аккутан, а в Великобритании и многих других странах - Роаккутан.

Источники:

1. Mitcnell, A.A., "Oral retionolds: What should the precriber know about their teratogenic hazards among women of child-bearing potential", *Drug Safety*, Vol 7, No 2, 1992, pp79-85.
2. Anon., "FDA committee on Acculane lobelling", *Scrip*, No 1623, 7 Jun 1991, p26.
3. Anon., "Roche elaborates on US Accutane warnings", *Scrip*, No 1537, 3 Aug 1990, p27.
4. Stern, R.S., "When a uniquely effective drug is teratogenic: the case of isotretion", *New England Jornal of Medicine*, Vol 320, No 15, 13 Apr 1989, ppl007-9.
5. Foich, G. and Rosa, F., "Wnen a uniquely efective drug is teratogenic: the case of isotretion", *New England Jornal of Medicine*, Vol 321, No 11, 14 Sep 1989, pp756-7.
6. Anon., "Acne, Accutane, abortions and life-threatening birth defects", *Helth Letter*, 12 May 1988.
7. DMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britan, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmoceutical Press, No 23, Mar 1992, p405.

Обычно отсутствие надежной, объективной информации является нормой в развивающихся странах. Но даже в промышленно развитых странах дается противоречивая информация об использовании лекарств. Например, в 1992 г. в Италии в информации о продукте - креме третиноина - не упоминается риск тератогенных эффектов, тогда как настольный справочник врача в США предупреждает женщин о том, что этот продукт может использоваться при беременности только в случае абсолютной необходимости [16].

В целом, слишком мало известно о действии лекарств, принимаемых во время беременности. Как отмечает Американская Медицинская Ассоциация (AMA), "по многим лекарствам, особенно новым, существует мало или совсем нет информации об использовании их при беременности" [17]. (смотри ниже вставку о том, как создать эффективно действующую базу данных о лекарствах, используемых во время беременности и родов.)

База данных о полезных лекарствах

Рандомизированные клинические испытания (РКИ), в которых лекарство сравнивается с неактивным лечением, или с лечением, эффективность которого известна, являются лучшим источником информации для принятия рациональных решений о лечении. Такие испытания могут показать, является ли лекарство полезным, каким людям оно помогает и в какой степени. Однако требуется время и усилия, чтобы найти отчеты о всех интересующих РКИ, которые проводились, и дать их систематический и надежный анализ. Беременность и деторождение стали первой областью, для которой существует база данных из регулярно обновляемых систематических обзоров под названием "Совместная база данных Кокрейна по беременности и деторождению" [Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database].* Она содержит почти 600 подробных обзоров по таким темам, как медикаментозное лечение гипертонии при беременности; стандартное назначение препаратов железа при беременности; фолиевая кислота до и после зачатия у матерей с высоким риском; антибиотики при бессимптомной бактериурии; и короткий курс лечения кортикостероидами до преждевременных родов (чтобы снизить риск респираторного дистресс-синдрома у новорожденного). Ожидается, что эта база данных очень пригодится беременным женщинам, рассматривающим терапевтические альтернативы, а также врачам и акушеркам. Однако следует подчеркнуть, что в РКИ часто невозможно с достаточной надежностью выявить или предсказать неблагоприятные эффекты различных видов лечения.

* Примечание: В 1990 г. на основе этой базы данных было напечатано руководство: Enkin, M., Keirse, M. and Chalmers, I., A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth, Oxford, Oxford University Press, 1990 Сама база данных выпускается дважды в год на компьютерных дисках (информация для размещения заказов дается в разделе *Полезные адреса*).

Согласно британскому руководству по медикаментам для потребителей, "вероятно, лучше всего постараться не принимать никаких неосновных лекарств при беременности или если вы пытаетесь забеременеть... Практически мы знаем мало, за исключением того, что некоторые лекарства могут вызывать аномалии (тератогенез), и что они случаются с большей вероятностью, когда лекарство принимают в пределах 12 недель после зачатия." [18]

Родившись, новорожденный ребёнок способен в меньшей степени, чем взрослый, метаболизировать и выделять определенные лекарства, а значит, больше уязвим для их нежелательных воздействий [19]. Некоторые лекарства (например, йод) могут накапливаться в молоке матери, что впоследствии может привести к образованию зоба у младенца; некоторые транквилизаторы (как диазепам) могут вызвать апатичность и

потерю веса у младенца; а пероральные антикоагулянты могут вызывать кровотечение. Есть и много других примеров, и в целом, по причине "недостаточной информации" о влиянии лекарств на грудное молоко "кормящие матери должны принимать любое лекарство с осторожностью". [20]

Трудно разработать точную схему для принятия решений о том, какие лекарства назначать или использовать в период грудного вскармливания. Исходной точкой должно быть убеждение, что это лекарство действительно необходимо матери. Другие соображения касаются вопроса: будет ли лекарство всасываться в организме младенца, если оно присутствует в молоке матери, и если будет, не навредит ли оно ребенку. Короткий ответ заключается в том, что любое лекарство в молоке будет всасываться и - в терапевтических дозах - вероятно, оказывать вредное воздействие. Присутствие лекарства в молоке в терапевтических дозах для большинства лекарств маловероятно [21]. Однако несколько лекарств, таких как производные йода, могут концентрироваться в молоке и вызывать токсичный эффект [22]. В таблице 18.2 приводятся некоторые лекарства, потенциальная опасность которых при грудном вскармливании установлена.

Таблица 18.2. **Лекарства, которых следует избегать или использовать с осторожностью* в период грудного вскармливания**

Избегать	амантадин, лекарства против рака, бромокриптин, хлорамфеникол, алкалоиды спорыньи, клемастин, соли золота, йод, литий, фениндион, тиоурацил
С осторожностью	алкоголь, аминофиллин, амиодарон, аминогликозиды, антибиотики, антрахиноны, аспирин, атропин, барбитураты, бензодиазепины, бета-блокаторы, кальциферол, карбимазол, хлорпромазин, циметидин, клиндамицин, кортикостероиды, диуретики, индометацин, изониазид, слабительные, мепробамат, метилдофа, метронидазол, налидиксовая кислота, нитрофурантоин, опиоидные анальгетики, оральные контрацептивы, пенициллины, фенобарбитал, фенилбутазон, резерпин, препараты половых гормонов, сульфаниламидные препараты.

* Примечание: Использование лекарства с осторожностью означает, что его использования по возможности следует избегать. Если это лекарство необходимо, найдите дополнительную информацию о том, как свести риск до минимума. Некоторые лекарства должны использоваться только в низких дозах или на краткосрочной основе. О многих лекарствах собрано слишком мало данных, чтобы установить их безопасность. Если лекарство не названо в этой таблице, это не обязательно означает, что оно является безопасным; заручитесь более полной информацией перед тем, как назначить или принять любое лекарство во время грудного вскармливания.

Источники: Lewis, P.J., and Hurden, E.L., "Breast feeding and drug treatment", in: Hawkins, D.F. (ed.), *Drugs and Pregnancy*, London, Churchill Livingstone, (2nd edn) 1987, p318; Laurence, D.R. and Benneff, P.N., *Clinical Pharmacology*, Edinburg, Churchill Livingstone, (6th edn, 1987, pp131-2).

Лекарства, подавляющие лактацию

Грудное вскармливание является оптимальным для здоровья как матерей, так и детей. Нет необходимости подавлять выделение грудного молока после родов, за исключением особых ограниченных случаев, например, мертворождения или поздних выкидышей. В любом случае лекарства, подавляющие лактацию, не нужны. Если женщина не кормит грудью, то молоко исчезает само по себе в течение нескольких дней.

В июне 1989 г. консультативный Комитет при FDA США принял решение, что лекарства, используемые для подавления лактации, в целом были неэффективными, так как не предупреждали лактацию, а просто задерживали ее и сопровождались ненужным риском. Комитет рекомендовал убрать показание "подавление послеродовой лактации" для этих лекарств. Все фирмы сделали это, за исключением Sandoz, чей продукт Парлодель (бромокриптин) широко использовался в США.

Между 1980 и 1994 гг. поступило 531 сообщение о неблагоприятных реакциях после использования бромокриптина женщинами в возрасте 15-40 лет, включая 32 смертельных случая в результате инсульта, припадков, сердечных приступов и гипертонии. По мнению FDA, "Учитывая ограниченную пользу от применения бромокриптина для предупреждения лактации, и эффективность консервативного лечения (такого, как бинтование груди с использованием легких анальгетиков или без них) при отсутствии серьезных побочных эффектов, неприемлем риск серьезных неблагоприятных реакций, который бромокриптин может вызвать у женщины в послеродовой период." [23]

В августе 1994 г. организация "Гражданская группа" [Public Citizen], выступающая в интересах потребителей, и Национальная сеть в защиту здоровья женщин [National Women's Health Network] возбудили иск против FDA, обвиняя его в пятилетней задержке с запретом этого показания. В ответ FDA объявило, что предпримет регламентирующие действия, и Sandoz быстро изъяла это показание в США и Канаде. Однако фирма продолжала продавать бромокриптин для подавления лактации во всех остальных странах, ссылаясь на "необоснованную критику" как на причину отзыва этого показания в Северной Америке [24]. Впоследствие FDA своим решением действительно изъяла это показание в 1995 г., указывая, что "нет доказательств безопасности бромокриптина для предотвращения физиологической лактации" [25]. В 1994 г. Sandoz в Пакистане рекламировал бромокриптин для подавления лактации, утверждая, что лекарство является "негормональным, безопасным и не несет риска тромбоэмболии...", и рекомендуя подавлять лактацию, если ребёнок болен или родился недоношенным [26], что "противоречит современному отношению ВОЗ к грудному вскармливанию". [27]

Южная Корея запретила это показание в декабре 1994 г., после того, как поступил сигнал от корейской организации "Союз граждан для защиты потребителей" [Citizen's Alliance for Consumer Protection] об изъятии показания в США. Некоторые другие регламентирующие органы заявили в 1994 г., что рассматривают возможные действия. Бромокриптин показал себя полезным для других целей, например, при болезни Паркинсона или акромегалии, но нельзя дольше оправдывать его использование для подавления лактации, как и использование таких же опасных эстрогенов, на смену которым он пришел.

Условия, при которых могут использоваться лекарства

Имеется 4 основных типа условий, которые являются причиной частого приема лекарств при беременности или незадолго до нее. Эти условия следующие:

- бесплодие, когда лекарства могут приниматься для стимулирования овуляции;
- острые состояния, возникающие во время беременности (боль и жар, инфекции, кашель и насморк) или хронические состояния, не связанные с беременностью (астма, эпилепсия, диабет);
- условия, типично связанные с беременностью (тошнота по утрам, гипертония, анемия);
- осложнения при беременности и родах (угроза выкидыша, преждевременные роды, токсикоз, боль при родах).

Лекарства от бесплодия

В лечении женского бесплодия лекарства полезны только тогда, когда оно вызвано дефицитом какого-то гормона, препятствующего овуляции. Это является причиной бесплодия в меньшинстве случаев. ВОЗ отмечает, что одна треть всех случаев бесплодия пар вызвана какой-то аномалией у мужчины. У женщин самой распространенной причиной бесплодия является повреждение маточных труб вследствие инфекции [28]. В развивающихся странах бесплодие у женщин в 50-80% случаев обусловлено инфекциями репродуктивных путей [29]. Даже если для стимулирования овуляции показаны лекарства, вероятность наступления беременности не превышает 30% от всех случаев [30]. Если беременность наступит, более вероятны многоплодные роды [31].

Serono рекламирует два лекарства, «откликаясь на проблему бесплодия», не указывая конкретных показаний; QIMP, Пакистан, сент. 1988 - февр. 1989.

Основными лекарствами для использования в этих случаях являются цитрат кломифена, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), человеческий менопаузный гонадотропин (ЧМГ) и человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ), иногда - в комбинации. Как и со всеми лекарствами, принимаемыми около времени зачатия, теоретически существует вероятность причинить вред плоду [32]. Однако влияние кломифена на ранней стадии созревания плода "непонятно", и следует исключить беременность до начала его использования [33]. Особое беспокойство выражается по поводу структурного сходства между кломифеном и диэтилстильбэстролом (ДЭС). Некоторые экспериментальные исследования показали, что кломифен в высоких дозах может привести к изменениям в вагинальных тканях плода, подобные тем, какие вызывает использование ДЭС. Кломифен может давать тератогенный эффект, если принять его непосредственно перед зачатием, так как метаболиты лекарства могут все еще присутствовать в ранние сроки беременности [34]. Также имеются данные об аномалиях у детей, которые родились у женщин, по неосторожности принявших кломифен во время первых шести недель после зачатия [35]. Еще одной причиной для беспокойства является риск рака яичников у женщин, принимающих кломифен или гонадотропины (см. вставку ниже).

Лекарства от бесплодия и рак яичников: повод для беспокойства?

В апреле 1993 г. *The Lancet* опубликовал сообщение о возможной связи между использованием лекарств для лечения бесплодия и развитием рака яичников. Голландские исследователи сообщили, что у 12 из 5250 женщин, леченных цитратом кломифена и/или гонадотропинами, появились гранулезоклеточные опухоли - форма рака яичников. Женщины были в возрасте от 25 до 38 лет. Половина из них обратились за лечением потому, что после использования оральных контрацептивов у них появились симптомы аменореи.

Хотя авторы заявили, что они не могли "доказать существование причинно-следственной связи", так как число исследованных женщин было небольшим для такой редкой формы рака, они указали, что выявленный уровень заболеваемости раком яичников был гораздо выше, чем можно было ожидать в этой возрастной группе. Они призвали быть осторожными при назначении препаратов, стимулирующих деятельность яичников.

Голландское Общество акушерства и гинекологии, по-видимому, пришло к другим заключениям. Профессор гинекологии др. Х. Эверс [H. Evers] после опубликования отчета выступил как выразитель официального мнения Общества. В комментариях, появившихся в местной газете он отметил, что "для беспокойства нет причины." Он сказал, что "десятки миллионов женщин во всем мире лечились этими гормонами. Меня утешает мысль, что в такой большой группе никто никогда не отмечал развития этого вида рака... эти исследователи, по- видимому, обнаружили несколько пациенток с гранулезоклеточными опухолями. Они продолжили поиск, и из группы в 5250 человек они выбрали этих 12. В этом исследовании не участвовали гинекологи, которые, возможно, лечили тысячи женщин с помощью гормонов и не обнаружили гранулезоклеточной опухоли. Нет, оснований для беспокойства нет."

Источники: Willemsen, W., Kruitwagen, R., Bastiaans, B., Hanselaar, T., and Roland, R., "Ovarian stimulation and granulosa-cell tumor", *Lancet*, Vol 341, 17 April 1993, pp986-8; Kaashoek, P., "Mogelijk eierstokkanker door vruchtbaarheidsmedicijn", *Eindhovens Dagblad*, 1 May 1993.

Лекарства при острых или хронических состояниях

Если это возможно, во время беременности лучше всего избегать использования лекарств для острых или хронических состояний. Там, где это невозможно, следует выбирать те лекарства, которые используются дольше других без отмеченных вредных воздействий.

При острых состояниях во время беременности часто назначаются такие продукты, как анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), антибиотики, средства от кашля и насморка, и целый ряд психотропных препаратов. НСПВП, противомикробные и некоторые психотропные лекарства могут также назначаться при хронических состояниях наряду с такими продуктами, как кортикостероиды и другие

противоастматические препараты, инсулином и лекарствами для понижения содержания глюкозы в крови, а также противосудорожными средствами.

АНАЛЬГЕТИКИ

При необходимости анальгетики должны приниматься в возможно минимальной дозе и в течение как можно более короткого периода времени. Предпочтение отдается простым болеутоляющим. Если при беременности необходим анальгетик, то лекарством выбора является парацетамол [36].

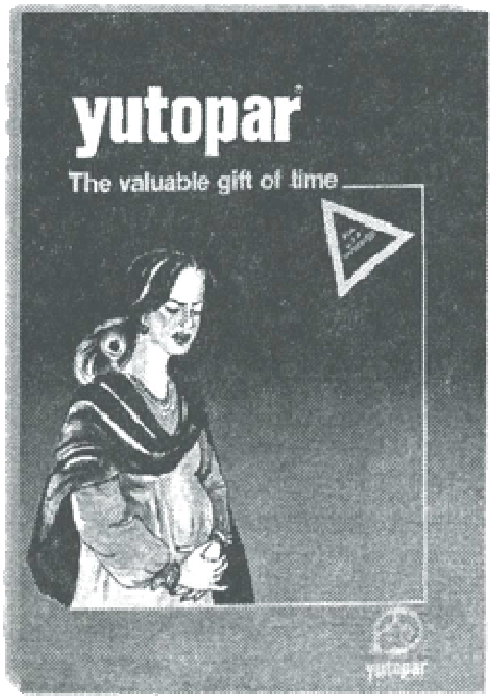
В США при оценке частоты использования аспирина во время беременности называются цифры от 10 до 45% женщин, причем интенсивнее всего он принимается в первый триместр беременности [37]. Хотя исследования на животных показали, что салицилаты (аспириноподобные лекарства) могут вызывать врожденные аномалии, нет убедительных доказательств, что они вызывают пороки развития у людей. Однако если принимать его на поздней стадии беременности, аспирин может ингибировать сокращения матки, что приведет к осложнениям во время родов и может вызвать кровотечение у матери и новорожденного [38]. В целом рекомендуется полностью избегать аспирин во время беременности [39].

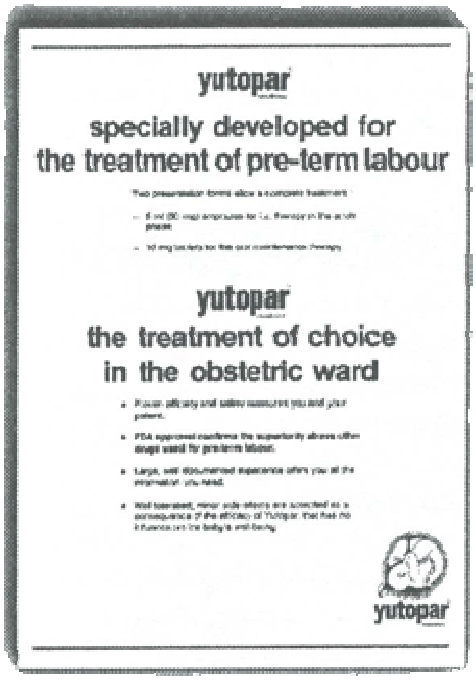
Тем не менее, недавние исследования позволяют предположить, что аспирин в низких дозах может иметь терапевтическое значение для ограниченного числа женщин в группе риска, куда входят страдающие гипертонией вследствие беременности или те, у которых наблюдается плохой рост плода [40]. Но даже после этих открытий Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами США (FDA) постановило, что на этикетках продуктов, отпускаемых без рецепта и содержащих аспирин, должно быть предупреждение женщинам о недопустимости приема аспирина во время последних трех месяцев беременности, за исключением случаев, когда это рекомендует врач [41]. Как указывается в одном исследовании, даже при наличии некоторого основания для ограниченного применения аспирина "нельзя рекомендовать массовое использование аспирина миллионами беременных женщин ежегодно" [42].

Лекарства от мигрени, такие как эрготамин, при беременности противопоказаны [43]. Наркотические анальгетики могут угнетать деятельность мозга и дыхание у младенца, особенно если они даются для снятия боли во время родов [44].

Подобно аспирину, НСПВП могут подавлять сокращения матки и затруднять роды. Следует избегать таких лекарств, как индометацин, ибупрофен и напроксен, по крайней мере в последние три месяца беременности [45]. Однако имеются некоторые данные, что индометацин может быть полезен для профилактики преждевременных родов, при условии тщательного наблюдения за плодом [46]. (см. ниже вставку о ритодрине - еще одном лекарстве для предотвращения преждевременных родов.)

Ритодрин: риск для матерей?





Ритодрин (Ютопар), рекламируемый в 1988 г. в Пакистане как лекарство с «доказанной эффективностью и безопасностью» и «легкими побочными эффектами»

В июле 1992 г. двадцатилетняя беременная женщина Дебора Корам [Deborah Coram] умерла, когда сотрудгик больницы в Четэме, Великобритания, неправильно развел лекарство ритодрин (Ютопар), используемое при угрозе преждевременных родов. Причиной смерти была названа респираторная инфекция, которая возникает в результате побочных эффектов этого лекарства. Лекарство было разведено в физиологическом растворе, а не в изотоническом растворе декстрозы, согласно рекомендации производителя. Ни один из врачей, которые давали показания на коронерском расследовании (расследование случаев внезапной смерти с признаками насилия - *прим. пер.*), не знал о неблагоприятных эффектах лекарства при его неправильном разведении. Это неудивительно, поскольку ни Сборник медико-биологических данных о препаратах, ни Британский национальный фармакологический справочник не предостерегает от использования физиологического раствора. Сборник медико-биологических данных о препаратах действительно рекомендует раствор декстрозы. Однако сейчас производитель этого продукта, фирма Duphar, выпустила новое руководство по применению, где запрещается использовать соляные растворы вместе с этим лекарством.[1]

В октябре 1992 г. Консультативный совет FDA США по лекарствам для лечения бесплодия и содействия материнскому здоровью рассмотрел использование ритодрина. Он пришел к выводу, что ритодрин в форме внутривенных инъекций эффективен для улучшения развития преждевременных родов, но ритодрин перорально "в рекомендуемых в настоящее время дозах не эффективен для поддержания ремиссии преждевременных родов" и "в современных дозах ему нет места в акушерской практике."[2] Ожидается, что это решение значительно повлияет на исчисляемые миллиардами долларов продажи этого лекарства в США, где примерно 100000 женщин ежегодно используют ритодрин.[3]

В статье, опубликованной в июле 1992 г. в *The New England Journal of Medicine*, сообщалось о двойном слепом испытании ритодрина в Канаде, в котором обнаружилось, что ритодрин "не оказывал положительного влияния на эмбриональную или неонатальную смертность, как и на показатели преждевременного прерывания беременности." Редакционная статья в этом же номере журнала привлекла

внимание к 95 сообщениям о жидкости в легких (отеке легких) в США, зарегистрированным с того времени, как ритодрин был разрешен в 1980 г., и его связи с необычным ритмом сердечной деятельности. Было зарегистрировано не менее 14 случаев материнской смерти. Редакционная статья призвала дать еще раз оценить ритодрин, учитывая его "существенный риск для матери" и "ничтожно малую пользу для новорожденного."[4]

Источники:

1. Anon., "Drug mixing error is blamed for pregnant woman's death", *Guardian*, 22 Dec 1992, p3 (See also: ABPI, *ABPI Data Compendium 1988-89*, London, Datapharm Publications, 1988, pp449-50; BMA and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992,pp 279 and 520)
2. Anon., "FDA committee reviews Astra's retodrine", *Scrip*, No 1769, 10 Nov 1992, p27.
3. Anon., "Lobour drug ritodrine proves ineffective", *New Straits Times* (Malaysia), 4 Aug 1992, p31 (based on a New York Times report)
4. Anon., "Ritodrine's risk/benefit in pretem labour questioned", *Scrip*, No 1744, 14 Aug 1992, p20.

АНТИБИОТИКИ

Ряд эпидемиологических исследований, проведенных за последние 30 лет, показывает, что повсеместно от 1/6 до 1/2 всех беременных женщин принимают антибиотик [47]. В большинстве этих исследований изучалось использование лекарств в промышленно развитых странах. Однако риск инфекции в условиях бедности и общая тенденция ненадлежащего использования антибиотиков в развивающихся странах еще больше акцентируют необходимость критически взглянуть на потребление антибиотиков во время беременности.

Обычно более эффективны хорошо известные антибиотики, применяемые уже много лет, а более новые лекарства можно оставить для устойчивых инфекций. "Вряд ли показано использование новейшей тривиальной молекулярной модификации, побочные эффекты которой при беременности не получили достаточного освещения [48]." Для большинства инфекций при беременности антибиотиками выбора считаются пенициллины и цефалоспорины. В таблице 18.3 приводятся данные по безопасности антибиотиков при беременности.

Таблица 18.3. **Безопасность антибиотиков во время беременности**

Несмотря на то, что при беременности следует по возможности избегать любых лекарств, включая антибиотики, лечение инфекций может быть необходимым для здоровья матери или ребёнка, или обоих. Для таких случаев ниже приводится схема с указаниями, какие антибиотики считаются наименее вредными.

Антибиотик	Триместр, в который антибиотик считается безопасным	Комментарии
аминогликозиды	третий	во втором триместре увеличивается риск повреждения органов слуха; самым безопасным считается гентамицин
цефалоспорины	все	избегать цефамандола, моксалактама, цефотетана и цефоперазона
хлорамфеникол	первый и второй	может вызвать синдром «серого младенца»
эритромицин	все	избегать эстолата эритромицина, который может вызвать гепатит у матери
изониазид	ни один	считается самым безопасным из всех противотуберкулезных лекарств, но профилактику следует проводить только после родов, из-за риска гепатита; исследования на животных показали, что лекарство имеет эмбриоцидный эффект
пенициллины	все	исследования комбинаций с клавулановой кислотой не выявили токсических эффектов
хинолоны	ни один	при использовании у недостигших зрелости животных отмечались болезни суставов; налидиксовая кислота безопасно использовалась во втором и третьем триместре, но ее прием следует прекратить при родах
сульфаниламиды	второй	в первом триместре возможны антифолатные эффекты; в третьем триместре - риск поражения мозга, вызванного желчным пигментом (билирубином)
тетрациклины	ни один	риск болезни печени, поджелудочной железы или почек для матери; для плода риск изменения цвета зубов, аномальное развитие костных тканей, торможение роста костей
триметоприм	первый и третий	антагонист фолатов

Источник: адаптировано из Lynch, C.M., Sinnott IV, J.T., et al, «Use of Antibiotics During Pregnancy», *American Family Physician*, Vol 43, No 4, Apr 1991, p1367.

Метронидазол не рекомендуется в ранние сроки беременности, так как исследования на животных показали возможный риск рака [49]; однако при изучении животных были получены противоречивые данные, и в целом считается, что использовать метронидазол в последние шесть месяцев беременности безопасно [50].

Изониазид считают самым безопасным противотуберкулезным средством для использования во время беременности, но не следует применять его в профилактических целях. Следует избегать использования рифампицина в первом триместре [51].

Сейчас уже не рекомендуется использовать противомалярийные лекарства, такие как пириметамин, в комбинации либо с дапсоном, либо с сульфадоксином. Во время беременности следует избегать примахин [52]. Хинин в высоких дозах может вызывать летальные врожденные аномалии. Хлорохин является лекарством выбора для лечения или профилактики малярии при беременности, хотя проводилась связь между его использованием и редкими случаями поражения глаз [53]. Существует также проблема возрастающей резистентности к этим стандартным средствам от малярии. Мефлохин показал определенную эффективность для лечения малярии, устойчивой к примахину или хлорохину. Он также может быть приемлемым средством при беременности, однако еще проводилось достаточно исследований, позволяющих точно установить его действие во время беременности [54]. Вероятно, его не следует использовать в течение первого триместра [55].

ЛЕКАРСТВА ОТ КАШЛЯ И НАСМОРКА

Поскольку многие средства от кашля и насморка содержат неэффективные ингредиенты, причем некоторые являются потенциально вредными, следует избегать их использования вообще, а тем более - при беременности. Некоторые патентованные лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод. Использование йода (или йодида) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано [56]. В 1988 г. в Бразилии 50 из 315 (или 16%) препаратов от кашля и насморка содержали какой-либо йодид [57]. В 1991 г. фирма Wallace предлагала в странах Африки и Карибского бассейна свой продукт Бепро - сироп от кашля, содержащий йодид кальция. В руководствах по назначению информация об этом продукте не содержала предупреждения о том, что его не следует использовать при беременности [58].

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Во время беременности женщина может испытывать чувство тревоги, бессонницу и депрессию. Однако, следует по возможности избегать применения лекарств для лечения этих симптомов. "Важными являются другие формы лечения, среди которых - поддержка медперсонала или групп самопомощи, психологический тренинг (упражнения для релаксации или познавательная терапия), и мобилизация общественных ресурсов." [59]

Об эффектах психотропных средств при беременности известно очень мало. Хотя нет определенных доказательств, чтобы связать использование барбитуратов или бензодиазепинов с врожденными пороками, "есть очень мало обоснованных показаний для использования этих лекарств в ранние сроки беременности; и существует возможность, что их применение может быть связано с небольшим увеличением риска врожденных дефектов." [60] Использование диазепама, к примеру, в некоторых исследованиях связывалось с повышенным риском появления "заячьей губы" и небной расщелины [61]. В похожих сообщениях о врожденных пороках проводилась связь между ними и использованием барбитуратов, хлордиазепоксида и мепробамата [62].

На более поздней стадии беременности, когда формируются клетки головного мозга, психотропные препараты могут воздействовать на нейромедиаторы и вызывать едва заметные изменения, которые позднее приведут к функциональным нарушениям и проблемам в поведении [63].

Длительное воздействие диазепама или любого другого производного бензодиазепина может вызывать симптомы абстиненции. Прием диазепама перед родами может вызывать седативный эффект и плохое питание у новорожденного. По мнению AMA, "у младенцев, рожденных от матерей с физической зависимостью от бензодиазепинов в течение последнего триместра, можно ожидать симптомы и признаки абстиненции." [64]

Как написано в одном учебнике по использованию лекарств при беременности,

«Нет ни одного седативного средства, которое бы совершенно не оказывало влияния на новорожденного; и разумно было бы избегать повторных доз любого из этой группы лекарств в период поздней беременности, если для этого нет обоснованных показаний» [65]

ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ХРОНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Некоторые лекарства даются для лечения хронических заболеваний. Пациентки, страдающие астмой, при беременности часто принимают кортикостероидные препараты. Хотя исследования на животных показывают наличие тератогенного эффекта, опыт использования этих препаратов людьми позволяет предположить, что риск невелик и может быть связан с дозой. По возможности следует избегать кортикостероиды в ранний период беременности, а в другое время использовать минимальные эффективные дозы [66]. С осторожностью следует использовать и лекарства для лечения респираторных заболеваний. Симпатомиметики (такие как норадреналин, аминофиллин) могут повредить плоду, а бета-адреностимуляторы (как салбутамол) не следует использовать в поздние сроки беременности. В целом же ни одно из противоастматических лекарств в нормальных дозах не вредит ни матери, ни плоду [67].

Больным эпилепсией обычно необходимы противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, примидон или вальпроевая кислота), хотя все эти лекарства являются потенциальными тератогенами. В особенности, проводилась связь между вальпроевой кислотой и повышенным риском *spina bifida* (расщелина позвоночника) [68]. В целом же, если противосудорожная терапия существенно необходима, для уменьшения риска следует использовать одно лекарство, а не сочетанное назначение лекарств [69]. Согласно *The Lancet*, для матери и ребёнка эпилептические припадки в целом представляют больший риск, чем противосудорожные лекарства при надлежащем использовании [70].

Хотя не имеется убедительных доказательств, что пероральные сахаропонижающие средства вредят плоду, они могут вызывать гипогликемию у новорожденного. В США пероральные сахаропонижающие средства во время беременности противопоказаны [71]. Беременные женщины-диабетики, болезнь которых нельзя контролировать только диетой, должны получать инсулин.

Все лекарства, влияющие на функцию щитовидной железы, у небольшого числа детей могут приводить к образованию зоба, поэтому рекомендуется осторожность и тщательное наблюдение за новорожденными [72].

Состояния, связанные с беременностью

Некоторые лекарства даются беременным при относительно скоротечных проблемах. При этих состояниях, типично связываемых с беременностью, медикаментозное лечение требуется редко или вообще не требуется. Работникам здравоохранения и беременным женщинам вместо лекарств нужна информация о немедикаментозных мерах.

Такие распространенные жалобы, как изжога, расстройство пищеварения и запоры, лучше всего лечить простыми способами. Изменения в питании, свежий воздух или сон - вот самые безопасные средства [73]. При проблемах с желудком рекомендуется изменить привычное питание и принимать простые антацидные средства; а при запорах лучше всего подойдет жидкость или грубая клетчатка. Препараты, стимулирующие деятельность кишечника, могут также стимулировать сокращения матки, и при беременности они противопоказаны [74].

Утренняя тошнота наблюдается в 50% всех беременностей в течение первых трех месяцев - то есть в то время, которое совпадает с периодом максимального риска тератогенных эффектов [75]. Часто назначают или рекомендуют антигистамины, хотя высказывались некоторые опасения в отношении тератогенного риска [76]. Однако, согласно Британскому национальному фармакологическому справочнику, "тошнота в первый триместр беременности не требует лекарственного лечения" [77].

Изменения в системе кровообращения и почках во время беременности часто могут вызывать гипертонию. Однако лекарства необязательно являются лучшим средством для контроля гипертонии, вызванной беременностью. Часто бывают достаточными постельный режим и диета. Для лечения имевшейся уже до беременности, или "основной" гипертонии, используется широкий спектр лекарств: седативные препараты, гипотензивные средства, диуретики, гепарин или противосудорожные средства. Обычно предпочтение отдается метилдофа [78]. Женщины-гипертоники, использующие для лечения ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), при наступлении беременности должны быть переведены на другой антигипертензивный препарат, так как были сообщения о случаях смерти плода, когда на более поздней стадии беременности использовались АХЭ-ингибиторы [79].

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА И ВИТАМИНЫ

При беременности периодически назначаются или принимаются витамины и минеральные вещества, особенно железо. Часто их принимают в убеждении, что будучи "натуральными" веществами, они безвредны. Однако это не так. Например, давно известно, что витамин А и его аналоги вызывают тератогенный эффект у животных [80]. Передозировка железа может быть "чрезвычайно опасной" и может привести к опасно низкому давлению крови и застойной сердечной недостаточности [81]. Авторитетное руководство по вопросам женского здоровья подчеркивает, что "неразумно принимать большие дозы витаминов при беременности. Витамины являются активными химическими веществами, и принимать их следует только для компенсации выраженного авитаминоза [82]." Нет доказательств в пользу того, что стандартное назначение витаминов беременным женщинам, в целом имеющим хорошее здоровье, дает вообще какую-то пользу [83]. Как указывает АМА,

«Стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ для беременных и кормящих грудью женщин является типичной, но в целом ненужной практикой. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин и кормящих матерей снижает необходимость таких препаратов». [84]

Спорным вопросом является "необходимость" препаратов железа для беременных женщин. Большинство беременных имеют пониженный уровень железа в крови, поэтому было высказано предположение, что требуются его добавки. Однако понижение уровня железа при беременности является естественным процессом, так как увеличивается объем материнской крови, чтобы снабжать ею растущего ребёнка. Организм человека

располагает большими резервами железа также в печени и костном мозге, и во время беременности эти запасы используются.

Нет доказательств, что профилактическое лечение препаратами железа при беременности имеет сколько-нибудь значимый эффект на здоровье как матери, так и ребёнка. Фактически препараты железа могут принести больше вреда, чем пользы. Они часто являются причиной желудочно-кишечных расстройств. Согласно сообщениям, они являются самой распространенной причиной рвоты у беременных. Они также могут вызывать либо понос, либо запор, и это часто заставляет женщин отказаться от их приема. В промышленно развитой стране большинству здоровых беременных женщин нет необходимости перорально принимать железо в профилактических целях. Ежедневное получение железа с продуктами питания обычно является достаточным для поддержания необходимых запасов железа у всех женщин в развитых странах, за исключением совсем небольшого числа, возможно, ниже 2%. Регулярный прием препаратов железа нужен только анемичным женщинам или тем, которые уже в начале беременности истощили запасы железа в организме: это может быть результатом хронической недостаточности питания, сильной менструальной кровопотери или частых беременностей [85].

Однако в развивающихся странах ситуация иная. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), более 700 миллионов людей в мире страдают от анемии, вызванной нехваткой железа в организме. ВОЗ рекомендует, чтобы все беременные женщины в развивающихся странах получали препараты железа в течение последних 4-5 месяцев беременности [86]. Однако использование препаратов железа является скорее лечебной мерой. Важнее предпринимать усилия для улучшения питания в целом и обеспечить, чтобы люди могли получать по доступным ценам продукты, необходимые для полноценного питания [87].

Фолиевая недостаточность (дефицит фолиевой кислоты) - вторая по важности причина анемии во время беременности, часто встречающаяся в развивающихся странах. Исследования показывают, что в развивающихся странах или у людей с низким социально-экономическим статусом препараты фолиевой кислоты эффективны в улучшении исхода беременности [88]. Препараты фолиевой кислоты могут принести пользу и матери, и ребенку. Дефицит фолиевой кислоты может привести к тяжелой форме анемии (мегалобластической анемии) у женщин и вызывать врожденные аномалии развития у плода, такие как *spina bifida* и другие последствия неполного закрытия нервной трубки (тканевой структуры, из которой развивается головной и спинной мозг). Выявление женщин в группе риска и назначение им профилактически препаратов фолиевой кислоты до начала беременности привело к успешному сокращению случаев дефектов нервной трубки [89]. Сейчас это стало рекомендуемой практикой в США и Великобритании. В обеих странах также рекомендуется, чтобы все женщины получали небольшое количество (0,4 мг) фолиевой кислоты ежедневно до наступления беременности и в течение ее первых 12 недель [90].

Назначение лекарств при беременности

Редактор одной авторитетной книги об использовании лекарств при беременности др. Д.Ф. Хокинс [D.F. Hawkins], консультант в области акушерства, гинеколог и фармаколог, предлагает 4 основные правила для лиц, назначающих медикаменты.

1. Выявите всех пациенток с медицинскими нарушениями до того, как они

забеременеют, рассматривая каждую женщину детородного возраста как потенциальную антенатальную пациентку, и побуждая их обращаться за консультацией до планирования беременности.
2. Поставьте под сомнение необходимость любых лекарств при беременности, тщательно рассматривая альтернативные методы лечения.
3. Проанализируйте все режимы терапии при беременности, чтобы определить, как уменьшить риск при помощи осторожного лечения и хорошего контроля.
4. Используйте медикаменты, которые много лет широко применяются при беременности, отдавая им предпочтение перед более поздними лекарствами.

Источник: Hawkins, D.F. (ed.), *Drugs and Pregnancy*, London, Churchill Livingstone, (2nd end), 1987.

Хотя могут быть случаи, в которых требуются как железо, так и фолиевая кислота, использование комбинированных препаратов имеет под собой мало оснований, и безусловно неоправдано сочетание железа с поливитаминами. Учебник фармакологии Гудмана и Гилмана указывает:

«Особенно нежелательно использовать препараты [железа], содержащие другие соединения с присущими им терапевтическими действиями, такие как витамин B_{12}, фолат или кобальт, поскольку истолковать реакцию пациента на эту комбинацию будет нелегко. Несмотря на простоту терапии препаратами железа, частое назначение дорогих препаратов с не имеющими ценности добавками вызывает сожаление.» [91]

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

При осложнениях беременности следует использовать только лекарства с доказанной эффективностью в улучшении показателей выживаемости и/или здоровья младенца или матери. Во время родов и родоразрешения не должно поощряться "стандартное" использование лекарств; также следует избегать мер вмешательства, при которых требуются болеутоляющие, за исключением случаев, когда имеются доказательства их эффективности в улучшении показателей выживаемости и здоровья.

Синтетический эстроген диэтилстильбэстрол (ДЭС) первоначально использовался для профилактики выкидышей, однако был признан неэффективным и небезопасным. Дочери женщин, принимавших ДЭС во время беременности, могут в молодом возрасте заболеть редким видом рака влагалища и шейки матки. Это случается у 1/1000-1/10000 женщин, подвергшихся пренатальному воздействию ДЭС. ДЭС также был причиной дефектов развития репродуктивных органов у женщин и - в меньшей степени - у мужчин. Сегодня эксперты согласны в том, что не существует показаний для использования ДЭС или любого другого эстрогена при беременности [92]. Если во время беременности принимать эстрогены длительное время, они могут вызвать маскулинизацию зародыша женского пола и - в редких случаях - феминизацию зародыша мужского пола.

Даже сэр Чарльз Доддз [Charles Dodds], изобретатель ДЭС, с осторожностью высказывался об использовании гормонов у женщин, так как их репродуктивный цикл

является "слишком хрупким механизмом, чтобы бомбардировать его экзотическими, мощными, инородными химическими веществами" [93].

Трагедия с ДЭС является "примером того, что случилось и может случиться, если мы не будем бдительными" [94]. Она также акцентирует трудности оценки неблагоприятных эффектов использования лекарств во время беременности. Младенцы, подвергавшиеся пренатальному воздействию ДЭС, при рождении были здоровыми и чувствовали себя хорошо. Неблагоприятное действие ДЭС проявилось только после пубертатного периода. Первоначальная скрытость этих эффектов - еще один аргумент в пользу того, что необходимо избегать ненужное использование лекарств при беременности.

Прогестагены (такие как этистерон, норэтистерон и метилтестостерон), если использовать их на ранней стадии беременности, могут вызывать врожденные пороки и маскулинизирующие эффекты. Эти лекарства использовались в лечении угрожающего или привычного выкидыша, однако их эффективность вызывает сомнения, и такое использование не рекомендуется [95].

Проводилась связь между эстрогенами и прогестагенами, используемыми в низких дозировках (как в контрацептивных таблетках), и поражениями плода. Сообщалось о VACTERL-синдроме (пороки развития позвоночника, сердца, почек, конечностей, трахеопищеводный свищ и атрезия заднего прохода) в результате воздействия стероидных половых гормонов во время беременности. Однако считается, что этот риск невелик [96].

Одна из опасностей гормонального лечения заключается в том, что оно может фактически замаскировать начало беременности, так что женщина продолжает лечение и непреднамеренно подвергает себя дополнительному риску. К сожалению, в развивающихся странах до сих пор продаются многие эстроген-прогестиновые препараты (ЭП) в высокой дозировке без адекватных предупреждений об их опасностях. Слишком часто эти продукты используют не по назначению, пытаясь спровоцировать аборт. Это представляет собой особую проблему в местах, где невозможно сделать безопасный, недорогой легальный аборт. Хотя необходимы регламентирующие и просветительские усилия для того, чтобы контролировать наличие и ненадлежащее использование неэффективных средств, вызывающих аборт, наибольший эффект вероятнее всего можно достичь, обеспечив возможность легальных абортов и тем самым ликвидировав спрос на эти средства.

Избегая ненужного использования лекарств

В целом, необходимо акцентировать важность осторожного обращения с лекарствами во время беременности. Согласно Британскому национальному фармакологическому справочнику,

«Ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности... При беременности лекарства должны назначаться только тогда, когда считается, что ожидаемая польза для матери превышает риск для плода, а во время первого триместра по возможности следует избегать всех лекарств.» [97]

К сожалению, потребление лекарств при беременности часто бывает ненужно и тревожно высоким, что подвергает плод риску врожденных пороков или проблем развития.

Рекомендации к действию

1. Органам здравоохранения следует подготовить для женщин информацию о лекарствах, типично используемых при беременности, и о немедикаментозных мерах для решения обычных проблем со здоровьем, происходящих во время беременности.
2. Для лиц, назначающих и отпускающих медикаменты, следует подготовить аналогичную информацию, а также материалы для вывешивания на видном месте, в которых напоминалось бы о необходимости быть осторожными при беременности.
3. Следует внедрить в международном масштабе единые категории для маркировки лекарств, которые бы ясно указывали на их относительный риск при беременности.
4. Следует создать ясный, понятный и повсеместно узнаваемый графический символ, который показывал бы, что конкретный продукт не должен использоваться при беременности; этим символом следует маркировать все лекарства, отпускаемые по рецепту и без него, безопасность которых при беременности не была подтверждена.

Источники

1. Anon., "Acne, Accutane, abortions and life-threatening birth defects", *Health Letter*, 12 May 1988.
2. Lynch, C.M., Sinnott, J.V., et al, "Use of antibiotics during pregnancy", *American Family Physician*, Vol 43, No 4, Apr 1991, pp1365-8.
3. Niebyl, J.R., "Drugs and related areas in pregnancy", Zent.bl. Gynakol., Vol 113, 1991, pp375-88.
4. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., *Clinical Pharmacology*, London, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p85.
5. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, pp41-50.
6. Martínez-Frías, M.L. and Salvador, J., "Megadose vitamin A and teratogenicity", *Lancet*, No 8579, 30 Jan 1988, p236.
7. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p13.
8. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy, "Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study", *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, Vol 39, 1992, pp185-96.
9. Rubin, P.C. (ed.), *Prescribing in Pregnancy*, London, British Medical Journal, 1987, p1.
10. Whittle, M.J. and Hanretty, K.P., "Identifying abnormalities", in: Rubin, op cit, pp8-18.
11. de Jong-van den Berg, L.T.W., van den Berg, P.B., et al, "Investigating drug use in pregnancy: methodological problems and perspectives", *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, Vol 13, No 1, 1991, pp32-8.
12. Fugh-Berman, A., "On the FDA's recommendations for the use of isotretinoin", *The Drug Monitor* (Philippines), Vol V, No 10, Oct 1990, pp127-8.
13. Collier, J., *The Health Conspiracy*, London, Century Hutchinson, 1989, p15.

14. Mitchell, A.A., "Oral retinoids: what should the prescriber know about their teratogenic hazards among women of child-bearing potential?", *Drug Safety*, Vol 7, No 2, 1992, pp79-85.
15. Ledward, R.S., "Antimicrobial drugs in pregnancy", in: Hawkins, D.F. (ed.), *Drugs and Pregnancy*, London, Churchill Livingstone, (2nd edn) 1987, pp148-65.
16. Camera, G. and Pregliasco, P., "Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream", *Lancet*, Vol 339, 14 Mar 1992, p687.
17. AMA, op cit, p42.
18. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, pp33-4.
19. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p20.
20. Parish, op cit, p34.
21. Lewis, P.J. and Hurden, E.L., "Breast feeding and drug treatment", in; Hawkins, D.F. (ed.), *Drugs and Pregnancy*, London, Churchill Livingstone, (2nd edn) 1987, pp304-32.
22. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, BMA and the Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, pp517-21.
23. Food and Drug Administration, "Sandoz Pharmaceuticals Corp.; Bromocriptine Mesylate (Parlodel) for the Prevention of Psyhological Lactation; Opportunity for a Hearing on a Proposal to withdraw approval of the indication", *Federal Register*, 23 Aug 1994, vol 59, No 162, pp43347-52.
24. Anonymous, "Parlodel indication whitdrawn in US", *Scrip*, No 1952, 26 Aug 1994, p18.
25. Food and Drug Administration, "Sandoz Pharmaceuticals Corp.; Bromocriptine Mesylate (Parlodel); Withdrawal of approval of the indication for the Prevention of Psyhological Lactation", *Federal Register*, 17 Jan 1995, vol 60, No 10, pp3404-5.
26. Sandoz Pakistan, "Breast disorders and the breast drug" PLO_BBD 02/0794.
27. Tulloch, J., personalcommunication, 19 Dec 1994; WHO/UNICEF, Breasfeeding counselling: a training course. Participant's Manual, Geneva, WHO, 1993.
28. Khanna, J., van Look, P.F.A., and Griffin, P.D. (eds), *Reproductive Health: a Key to a Brighter Future*, Geneva, WHO, 1992, p104.
29. Jacobson, J.L., "Improving women's reproductive health", chapter 6 in: Brown, L.R., Brough, H., et al, *State of The World 1992*, London, Earthscan, 1992, pp83-99.
30. Adashi, E.Y., Rock J.A., Sapp, K.C. et al, "Gestational outcome of clomiphene-related conceptions", Fertility and Sterility Vol 31, 1979, pp620-626, cited in: Jong-v.d. Berg, L.T.W., Cornel, M.C., van den Berg, P.B., et al "Ovulation-inducing drugs: a drug utilization and risk study in the Dutch population", *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, Vol 3, 1992, p107.
31. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p160.
32. Phillips, et al, op cit, p429.
33. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., op cit, p1397.
34. Jong-v.d. Berg et al, 1992, op cit, p100.
35. Rowland, Rl, Living Laboratories: *Women and reproductive technology*, London, Lime Tree/Octopus, 1992, pp50-1.
36. Howden, C.W., "Treatment of common minor ailments" in: Rubin, op cit, pp 19-25.
37. Werler, M.M., Mitchell, A.A. and Shapiro, S., "The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 24, 14 Dec 1989, pp1639-42.
38. Australian Drug Evaluation Committee, *Medicines in Pregnancy*, Canberra, Australian Government Publishing Service, 1989, p6.
39. Howden, op cit, pp19-25.

40. See for example: Elder, M.G., de Swiet, M., et al, "Low-dose aspirin in pregnancy", *Lancet*, No 8582, 20 Feb 1988, p410;
Schiff, E., Peleg, E., et al, "The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to Prostacyclin in relatively high-risk pregnancies", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 6, 10 Aug 1989, pp351-6;
Cunningham, F.G. and Gant, N.F., "Prevention of preeclampsia - a reality?", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 9, 31 Aug 1989, pp606-7;
Werler, et al, op cit, pp1639-42;
Uzan, S., Beaufils, M., et al, "Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial", *Lancet*, Vol 337, 15 Jun 1991, pp1427-31;
Anon., "Aspirin beneficial in pregnancy", *Scrip*, No 1637, 26 Jul 1991, p27.
41. Anon., "US FDA tightens aspirin warning", *Scrip*, No 1530, 11 July 1990, p22.
42. Uzan, et al, op cit, pp1427-31.
43. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p176.
44. Hawkins, op cit, p79.
45. Anon., "Drug use in pregnancy", *The Prescriber*, No l, Jan 1992, p7.
46. Moise, K.J., Huhta J.C., et al, "Indomethacin in the treatment of premature labor", *New England Journal of Medicine*, Vol 319, No 6, 11 Aug 1988, pp327-31.
47. Lewis, J.H., "Drug hepatotoxicity in pregnancy", *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Vol 3, No 12, 1991, pp883-91.
48. Ledward, op cit, pp148-65.
49. Lynch, et al, op cit, pp1365-8.
50. Ledward, op cit, p155.
51. Lynch, et al, op cit, pp1365-8.
52. Rubin, op cit, p38.
53. Ledward, op cit, pp148-65.
54. Collignon, P., Heihir, J. and Mitchell, D., "Successful treatment of falciparum malaria in pregnancy with mefloquine", *Lancet*, No 8644, 29 Apr 1989, p967.
55. Anon., *The Prescriber*, op cit, p8.
56. Hawkins, op cit, pp100-1 and 105.
57. Chetley, A., *Peddling Placebos: an analysis of cough and cold remedies*, Amsterdam, HAI, 1989.
58. MIMS Africa, Vol 31, No 4, July 1991, p111;
MIMS Caribbean, Vol 21, No 1, Jan 1991, p62.
59. Loudon, J.B., "Psychotropic drugs", in: Rubin, op cit, pp49-57.
60. Palmer, P.G., "Sedatives and anticonvulsants in pregnancy", in: Hawkins, op cit, pp128-147.
61. Niebyl, op cit, pp375-88.
62. Palmer, op cit, pp128-147.
63. Anon., *The Prescriber*, op cit, p10.
64. AMA, op cit, p90.
65. Palmer, op cit, pp128-147.
66. Sidhu, R.K., "Corticosteroids in pregnancy" in: Hawkins, op cit, pp166-79.
67. Anon., "Asthma, progesterone, and pregnancy", *Lancet*, Vol 335, 27 Jan 1990, p204.
68. Jones, K.L., Lacro, R.V., et al, "Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 25, 22 June 1989, pp1661-6.
69. Brodie, M.J., "Management of epilepsy during pregnancy and lactation", *Lancet*, Vol 336, 18 Aug 1990, pp426-7.
70. Anon., "Teratogenesis with carbamazepine", *Lancet*, Vol 337, 1 Jun 1991, pp1316-17.
71. Piacquadio, K., Hollingsworth, D.R. and Murphy, H., "Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs", *Lancet*, Vol 338, 5 Oct 1991, pp866-9.

72. Hawkins, op cit, pp 100-1 and 105.
73. Phillips, A., Rakusen,J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p347.
74. Howden, op cit, pp19-25.
75. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You ill?*, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, p100.
76. Howden, op cit, pp19-25.
77. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p162.
78. Hawkins, op cit, p105.
79. Anon., "PDA tightens warning on ACE-inhibitors", *Scrip*, No 1702,20 Mar 1992, p20.
80. Weber, J.C.P., "Limitations of a voluntary reporting system", in: Hawkins, op cit, pp37-47.
81. Henry, op cit, p409.
82. Phillips, and Rakusen, op cit, p347.
83. Hawkins, op cit, p67.
84. AMA, op cit, pp843-4.
85. Hawkins, op cit, pp64-6.
86. Anon., "Preventing iron-deficiency anaemia", *Lancet*, No 8673, 18 Nov 1989, p1231.
87. Ramalingaswami, V., "Challenges and opportunities - one vitamin, two minerals", *World Health Forum*, Vol 13, No 2/3, 1992, pp222-31.
88. Larroque, B., Kaminski, M., et al, "Folate status during pregnancy: relationship with alcohol consumption, other maternal risk factors and pregnancy outcome", *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Vol 43, 1991, pp19-27.
89. Hobbms.J.C., "Diagnosis and management of neural-tube defects today", *New England Journal of Medicine*, Vol 324, No 10, 7 Mar 1991, pp690-l.
90. Anon., "UK folic acid supplementation", *Lancet*, Vol 341, 2 Jan 1993, p46.
91. Gilman, et al, op cit, p1290.
92. AMA, op cit, p701.
93. WHO, *Drugs in Pregnancy and Delivery*, Copenhagen, Dec 1984, p53.
94. Cody, P., "A history of the DES action movement", in: Mintzes, B. (ed.), DES: *A Drug with Consequences for Current Health Policy*, Utrecht, DES Action The Netherlands, 1990, pp10-12.
95. Gilman, et al, op cit, p1401.
96. AMA, op cit, p727.
97. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p499.

19. Диэтилстильбэстрол

Взрыв бомбы с часовым механизмом

«*Возьмите совершенно новое лекарство. Затем, руководствуясь главным образом теорией, производите и назначайте его миллионам пациентов в течение более 30 лет. Прекратите только тогда, когда будет безусловно доказано, что оно вызывает рак*» [1]

Этими тремя предложениями Синтия Лейтман [Cynthia Laitman] [2], мать, принимавшая это самое лекарство - ДЭС (диэтилстильбэстрол), описывает продукт, который получил множество названий: от "медицинского кошмара" [3] до "токсической бомбы с часовым механизмом" [4]. "Кошмаром" был целый ряд побочных эффектов, обнаруженных у дочерей, сыновей и их матерей, подвергавшихся действию ДЭС во время беременности. Выражение "бомба с часовым механизмом" отражает длительный период развития, предшествующий появлению этих эффектов, и признаки того, что они могут передаваться даже в третье поколение.

ДЭС - это синтетический эстроген, который впервые получил сэр Эдуард Чарльз Доддс [Edward Charles Dodds] в 1938 г. Будучи в три раза активнее, чем природный эстроген эстрадиол, ДЭС растворялся в воде и оказывал действие при пероральном использовании, тогда как природный гормон надо было вводить внутримышечно. Так как ДЭС не был запатентован, его без промедления стали выпускать несколько фирм. Только в США 267 фармацевтических фирм в разное время получили лицензии на производство и продажу ДЭС [5]. В таблице 19.1 перечислены некоторые фирменные названия, под которыми ДЭС и близкие ему эстрогены продавались во всем мире.

Таблица 19.1. **Названия, под которыми продавались ДЭС и близкие ему эстрогены**

Acestrol	Gynben	Phenestrol
Acro-Estrol	Gyneben	Preostrin(a)
Agostilben	Gynestogene	Protectona
Agostilgen	Gynopharm	Ragestrol
Albestrol	H-Bestrol	Remrumestrol 2
Amperone	Hexestrol	Restrol
Antigestil	Hexoestrol	Rumestrol 1
Benzestrol	Hi-Bestrol	Rumestrol 2
Bio-des	Holzinger	Rymestrol
Bufon	Honvol	Sedestran
Calmovarin	Hormostilboral	Serral
Carnostrol	Idroestril	Sexestrol
Chembestrol	Implanetten	Sexocretin
Chlorotrianisene	Implantin	Sexogen
Cicloestrina	Iscovesco	Sibol
Climazin	Laboestrin	Sintestrol
Climoterine	Linguets	Stibilium
Clinestrol	Makarol	Stibrol
Clinoestrol	Manostilbeen	Stil
Comestrol	Menocrin	Stilbal
Cyren	Menosteroid	Stilbarol
Cyren A	Menostilbeen	Stilbenol
Cyren B	Meprane	Stilbest-Oral

DAES
Dawe's Destrol
Deb
Delvinal
DES
Desma
DesPlex
Destrol
Diastyl
Diathylstilbostrol Dibestil
Dibestrol 2 Premix
Dicorvin
Dienestrol
Dienoestrol
Di-erone
Diestryl
Diethylex
Diethylstilbenediol
Diethylstilbestrol
Dietilstilbestrol
Digestil
Discorvin
Distilbene
Domestrol
Dyestrol
Enboestrol
Estilbestrol
Estilben
Estilbin
Estilbin MCO
Estimon
Estril
Estrobene
Estrofix
Estromenin
Estromon
Estrosyn
Estrovena
Follidien
Fonatol
Mestilbol
Mestralon
Methallenestrol
Metrokin
Metysil
Micrest
Microest
Microsest
Mikarol
Milestrol
Monomestrol
Neo-Foliculanpomada
Neo-Oestranol
New-Estanol
Nomestrol
Normavagin
Normestrol
Novostilbestrol
Novostilboestrol
NSC-3070
Nulabort
Oekolp
Oestrodienolum
Oestrogen-Holzinger
Oestrogenin
Oestrogenine
Oestrol Vetag
Oestromenin
Oestromensyl
Oestromon
Opoginol
Orestol
Ostromenin
Ovendosyn
Ovextrol
Pabalate
Pabestrol
Palestrol
Palmestil
Percutacrine
Stilbestrina
Stilbestrol
Stilbestronate
Stilbestrone
Stilbestrosan
Stilbetan C
Stilbetin
Stilbilium
Stilbindon
Stilbinol
Stilboefral
Stilboestroform
Stilboestrol
Stilbofollin
Stilbol(um)
Stilboral
Stilbostrol
Stilcap
Stilestrate
Stilkap
Stilnestrin
Stilpalmitate
Stilphostrol
Stilrol
Stilronate
Stilrone
Stils
Synestrin
Synestrol
Synoestrin
Synthoerin
Synthoestrin
Synthofollin
Syntofollin
Tace
Tampovagan
Tylandril
Tylosterone
Vagestrol
Vallestril

Ginoxol	Oestrogenique	Willestrol
Grafestrol	Isocovesco	

Источники: United Nations, *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Safe Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, Doc No ST/ESA/192, New York, 1987, pp312-3; Wemos/HAI International Group on Women and Pharmaceuticals, 'D.E.S.', *Women and Pharmaceuticals* (pack), Amsterdam, 1987, p4; Harden, A. (ed.), *Women and Pharmaceuticals Bulletin*, Amsterdam, Wemos/HAi Internationai Group on Women and Pharmaceuticals, Nov 1990, p6; DES Action Canada, DES: *The Wonder Drug You Should Wonder About*, Montreal, no date; Somers, D.C, *Diethylstilboestrol au Brésil*, unpub. thesis, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 1993, p58.

Никто точно не знал, с какой целью можно использовать ДЭС. Его пробовали применять при многих клинических состояниях, включая аменорею (отсутствие менструального кровотечения), дисменорею (болезненные менструации), старческий вагинит и подавление нежелательной лактации. Однако вскоре основной причиной для использования ДЭС стала профилактика выкидышей. Такое применение было повсеместно одобрено, но не на основе терапевтической оценки, а руководствуясь тем, что Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) называет "утвердительным умозаключением" [6]. Основным стимулом к этому послужило исследование, проведенное др. Джорджем и Олив Смит [George and Olive Smith] между 1938 и 1948 гг. Они исследовали теорию, что привычный аборт вызывается отсутствием прогестерона, и что введение эстрогена будет стимулировать вырабатывание прогестерона. На основании результатов некорректно поставленного испытания с участием 632 беременных женщин, Смиты утверждали в статье на страницах *American Jornalof Obstetrics and Gynecology* в 1948 г., что использование ДЭС может повысить шансы на благополучную беременность для женщин, у которых ранее были выкидыши или которые страдали высоким кровяным давлением; а также что снизит риск преждевременных родов [7].

За период между 1948 и 1971 гг. только в США ДЭС получили примерно 2-3 миллиона беременных женщин, таким образом подвергая опасному воздействию лекарства 2-3 миллиона своих детей [8]. По оценкам канадского органа здравоохранения, действие этого лекарства могли испытать около 400000 детей [9]. В Европе, согласно оценкам, 4 миллиона женщин во время беременности могли использовать ДЭС [10]. В Нидерландах от 180000 до 380000 женщин получали лечение ДЭС, будучи беременными. Во Франции примерно 200000 беременных женщин и их детей подвергались действию ДЭС [11].

Агрессивная реклама этого лекарства способствовала его широкому использованию по всей Северной Америке, Европе, Латинской Америке, Африке, Среднему Востоку и Азии. Например, в 1957 г. реклама фирмы Grant Chemical Company в *American Journal of Obstetrics and Gynecology* утверждала, что ее фирменный препарат ДесПлекс способен "предупреждать аборт, выкидыш и преждевременные роды" и рекомендовала его "в качестве стандартной профилактики при ВСЕХ беременностях" без "желудочных или других побочных эффектов".

Неэффективый и небезопасный

Однако ДЭС оказался неэффективным. Проведенное в 1953 г. двойное слепое контролируемое исследование 1600 женщин с использованием плацебо ясно показало, что ДЭС не снижал количество самопроизвольных абортов, недоношенных или переношенных детей [12]. К сожалению, в исследовании не сообщалась важная информация о том, что ДЭС "значительно увеличивал количество абортов, случаев смерти новорожденных и преждевременных родов" [13] - заключение, которое можно было (и следовало) вывести из данных исследования.

ДЭС был не только неэффективен, но и небезопасен. В конце 1930-ых и начале 1940-ых гг. исследования на животных показали, что ДЭС и другие эстрогены могут вызывать рак [14]. Связь между использованием ДЭС и развитием рака у людей была проведена в 1971 г. Ученые обнаружили редкий вид рака вагины и шейки матки (светлоклеточная аденокарцинома) у дочерей женщин, принимавших ДЭС в ранние сроки беременности. Управление США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) незамедлительно отозвало свое разрешение на использование лекарства при беременности [15].

Реакция других стран была более медленной. Австрия изъяла все продукты, содержащие диэтилстильбэстрол, диэнэстрол, гексэстрол и их производные в 1977 г.; Италия изъяла диэтилстильбэстрол; и в 1980 г. Кувейт запретил импорт продуктов, содержащих ДЭС или дифосфат диэтилстильбэстрола. Германия и Греция ограничили показания для использования ДЭС лечением рака простаты; Саудовская Аравия и Тунис запретили использование ДЭС при беременности [16]. Франция запретила использование ДЭС при

беременности в 1972 г., хотя потребовалось еще три года, прежде чем запрет вступил в силу, и показание "для использования при опасности выкидыша" исчезло с этикетки [17].

К счастью, светлоклеточная аденокарцинома встречается редко - всего у 1/1000-1/10000 дочерей, матери которых принимали ДЭС [18]. Но она поражает главным образом женщин в возрасте двадцати с небольшим лет, хотя раньше эта форма рака не встречалась у женщин в таком возрасте. В результате эту форму назвали "фундаментально новым ятрогенным (вызванным медицинским вмешательством) заболеванием" [19]. Лечение заключается в обширном и калечащем хирургическом вмешательстве или лучевой терапии.

«Большинство из нас, принимавших ДЭС, может точно вспомнить, когда мы впервые узнали о ДЭС. В один апрельский день 1971 г. я читала утреннюю газету и увидела заголовок «Лекарство передает редкий рак дочерям». После чтения статьи меня охватил страх. Сомнений не было: это было обо мне; я хорошо помнила, как принимала эти маленькие таблетки три раза в день в течение семи месяцев беременности»
- Пэт Коди [Pat Cody], одна из основательниц движения «ДЭС-действия» [DES Action] в Америке.

Кроме того, так называемые "ДЭС-дочери" по сравнению с другими подвергаются в два раза большему риску развития предраковых аномалий шейки матки и влагалища, а также преинвазивного рака [20].

По крайней мере две трети "ДЭС-дочерей" страдают аденозом (состоянием, при котором клетки, вырабатывающие шеечную слизь и обычно находящиеся внутри канала шейки матки, находятся также и на поверхности шейки матки и влагалища). Аденоз может вызывать более обильные вагинальные выделения. Это состояние безвредно, с течением времени проходит естественным путем и не требует никакого медицинского лечения. У более 49% "ДЭС-дочерей" были обнаружены структурные изменения шейки матки, влагалища, матки и маточных труб [21], причем в одном исследовании эта цифра достигала 2/3 всех пострадавших дочерей [22]. У "ДЭС-дочерей" вероятность бесплодия выше, чем у прочих женщин. Более того, они подвергаются гораздо большему риску разнообразных неблагоприятных исходов бременнности. По сравнению с женщинами, не подвергавшимися воздействию ДЭС, "ДЭС-дочерям" угрожает в четыре раза больший риск выкидыша и преждевременных родов [23]. Внематочная беременность - потенциально жизнеугрожающее состояние - встречается в 4-8% случаев беременности у "ДЭС-дочерей" [24].

Все "ДЭС-дочери" должны ежегодно проходить специальные гинекологические обследования. Эти обследования должен проводить гинеколог, знакомый с проблемами, связанными с ДЭС. Внутриутробное воздействие ДЭС может впоследствии влиять на выбор контрацептивных средств, лечение препаратами от бесплодия и на беременность. Некоторые врачи советуют быть очень осторожными с использованием лекарств, связанных с лечением бесплодия, и гормональных контрацептивов [25].

Не только дочери испытывают последствия использования ДЭС. Неясен эффект ДЭС на сыновей, чьи матери его принимали. Это объясняется главным образом недостаточным количеством исследований. В одном относительно крупном исследовании не обнаружилось чрезмерных аномалий мочеполовой системы у сыновей женщин, получавших ДЭС [26]; однако, в других исследованиях было найдено увеличение

аномалий яичек и их придатков, например, неопущение яичек, неполное или нарушенное развитие яичек и пониженное количество сперматозоидов [27].

Матери, принимавшие ДЭС, подвержены в 1,5 раза большему риску рака молочной железы; и есть опасение, что повышенный риск рака молочной железы может также наблюдаться у их дочерей [28].

По словам одного профессора акушерства и гинекологии,

«Все это похоже на бомбу с часовым механизмом. Я не хотел бы использовать это сравнение, но все время появляются новые последствия. Вначале они были в шейке матки женщины, затем в матке женщины и в первичных мочеточниках мужчины, и кто знает, что нас ожидает в будущем.» [29]

Другие применения?

Учебник фармакологии Гудмана и Гилмана не оставляет сомнений: "использование эстрогенов при беременности не показано." Авторы подчеркивают, что "не следует давать эстрогены беременным пациенткам, особенно во время первого триместра - когда репродуктивные пути плода развиваются и могут подвергаться воздействию экзогенных эстрогенов [30]." Аналогичным образом, Американская Медицинская Ассоциация (AMA) высказывает на этот счет совершенно ясное мнение:

«Введение любого эстрогена противопоказано во время беременности. Использование синтетических гормонов для лечения угрожающих абортов неэффективно и несет риск тератогенных последствий.» [31]

Тем не менее эстрогены, включая ДЭС, по-прежнему используются для других показаний, таких как подавление лактации, проблемах при менопаузе, как посткоитальное контрацептивное средство (таблетка "на следующее утро") и в качестве терапии при некоторых формах рака молочной железы и простаты. Такая практика заведомо опасна. ДЭС, как известный канцероген, не должен использоваться как посткоитальное контрацептивное средство, для подавления лактации или при менопаузе. Для лечения рака молочной железы и простаты также есть лучшие альтернативы.

Группы ДЭС-действия

В 1974 г. американка Пэт Коди, которая принимала ДЭС во время беременности, письменно обратилась в национальный Департамент здравоохранения с запросом: что предпринимается для уведомления миллионов женщин, которые принимали ДЭС. "Мы проводим исследование", - ответил Департамент здравоохранения. "Мы не хотим встревожить женщин." Канадке Харриет Симанд [Harriet Simand], которая узнала о воздействии на нее ДЭС, когда заболела раком, было сказано, что "ДЭС фактически не является проблемой в Канаде, только в США", когда она попыталась узнать, что предпринимается в Канаде для уведомления людей, подвергшихся воздействию ДЭС.

Анита Дирекс [Anita Direcks] из Нидерландов в 1990 г. говорила о продолжавшейся нехватке информации и ресурсов для людей в Европе, подвергшихся воздействию ДЭС.

"Кажется, что в большинстве европейских стран национальные правительства, представители медицинской профессии и широкие слои населения почти не знают о проблеме ДЭС в своих странах. Национальные органы запретили использование ДЭС во время беременности, но не проинформировали ни медиков, ни население о последствиях воздействия ДЭС."

В противовес мнению, что ДЭС - это ошибка прошлого, о которой лучше забыть, женщины, подвергшиеся его воздействию, образовали группы ДЭС-действий в Америке - в 1975 г., Австралии - в 1980 г., Нидерландах - в 1981 г., Канаде - в 1982 г., Франции - в 1982 г., Великобритании - в 1989 г., Ирландии - в 1990 г., и создали европейскую сеть в 1988 г. В Италии и Германии организации охраны здоровья женщин стали инициаторами национальных кампаний по ДЭС в 1988 г. Сетевые структуры, состоящие из женщин, заболевших раком в результате воздействия ДЭС, были образованы также в США, Нидерландах и в Европе.

Группы ДЭС-действий повышают уровень осознания населением проблемы ДЭС, чтобы найти и проинформировать тех, кто еще не знает, что подвергся его воздействию. Они обеспечивают информацию и консультации для подвергшихся воздействию ДЭС, а также информацию для медиков о необходимой медицинской помощи. Они также оказывают поддержку в подготовке судебных исков и действуют как группы политического давления, добивающиеся, чтобы проблема воздействия ДЭС воспринималась национальными органами и представителями медицинской профессии со всей серьезностью.

Источник: Mintez, B. (ed.), DES: *A Drug with Consequences for Current Health Policy*, Utrecht, DES Action The Netherlands, 1990, pp8, 10 and 31.

Гудман и Гилман отмечают, что использование эстрогенов для уменьшения нагрубания молочных желез или послеродового подавления лактации "за последние годы снизилось, поскольку случаев болезненного нагрубания немного, и это состояние легко контролируется анальгетиками [32]." По мнению AMA, эстрогены "использовались для предупреждения послеродовой лактации.... Однако имеется повышенный риск тромбоэмболических явлений (сгустков крови), а после прекращения лечения часто наступает рефлекторная лактация." Как следствие, сейчас рекомендуются другие лекарства в тех редких случаях, когда может возникнуть потребность подавить лактацию лекарственной терапией [33]. "Физические методы подавления лактации, например, бинтование грудей, ассоциируются с более сильной болью в течение первой недели после родов, чем фармакологические методы, но в конечном итоге они представляются более эффективными [34]." FDA США в 1978 г. изъяла "подавление лактации" из показаний для эстрогенов [35].

В списке лекарственных средств, включенном в Указатель медицинских специальностей Индонезии, стильбэстрол фирмы Ethica содержит в числе других показаний "подавление лактации." Еще одним показанием является "аменорея." Самой распространенной причиной аменореи является беременность.

В декабре 1990 г. в *MIMS Middle East* и в июле 1991 г. в *MIMS Africa* данные по препарату фирмы Norgine Тамповагану (стильбэстролу) указывают, что это продукт предназначен

для лечения вагинального раздражения (в том числе и менопаузной этиологии) - распространенного и легкого состояния, при котором не следует использовать ДЭС. Британский национальный фармакологический справочник характеризует Тамповаган как "менее подходящий для назначения [36]."

Использование ДЭС или других эстрогенов как посткоитальное контрацептивное средство несет риск для плода, если женщина беременна, и таблетка не окажет действия. Американский настольный справочник врача четко указывает, с одобрения FDA США, что ДЭС "не должен использоваться в качестве посткоитального контрацептива" [37].

Подвергается сомнению использование эстрогенов, таких как ДЭС, даже в паллиативном лечении рака молочной железы и простаты (единственное показание для ДЭС в Великобритании и США). Британская Медицинская Ассоциация отмечает, что "побочные эффекты типичны для этого лекарства, и по причине этого потенциального риска оно сейчас используется менее широко [38]."

Независимо от того, какие показания имеет этот продукт, во многих развивающихся странах лекарства, содержащие ДЭС, отпускаются без рецепта, и не только в аптеках, но и на уличных рынках. Само наличие этого продукта продлевает ненужный риск для женщин и их детей.

Судебные иски о взыскании компенсации

Более 1000 судебных исков были возбуждены в США в попытке получить компенсацию для жертв ДЭС. Из-за большого числа его изготовителей и разрыва во времени между приемом лекарства и проявлениями его воздействия женщинам часто было трудно определить, какой именно фирменный продукт ДЭС принимали они или их матери. Это означало, что во многих первых судебных процессах женщины не могли указать конкретного производителя и потому проигрывали дело. Однако в 1980 г. Верховный Суд Калифорнии постановил, что женщины могут предъявлять иск фирмам как к единой группе, и если решение суда будет положительным, то фирмы обязаны выплатить компенсацию в пропорции, аналогичной их доле рынка в то время, когда использовался этот препарат. Другие суды в США приняли на вооружение иные правовые аргументы, включая альтернативную ответственность, согласование действий, ответственность предприятия и возмещение доли ответственности.

Голландский Верховный суд по-другому подошел к иску, который предъявили шесть дочерей женщин, подвергшихся воздействию ДЭС, десяти фирмам, производившим ДЭС в Голландии. Судебное дело началось в 1986 г., и как районный суд, так и апелляционный суд вынесли решение не в пользу дочерей на основании того факта, что те не могли назвать фирму, производившую таблетки ДЭС, которые принимали их матери. В октябре 1986 г. Верховный Суд решил, что такое бремя доказывания неприемлемо и постановил, что каждая фирма-производитель должна нести равную и полную ответственность за нанесенный ущерб, независимо от их доли рынка в то время. Это решение позволило повторно направить дело в апелляционный суд для рассмотрения его по фактам преступной небрежности, предвидимости и причинной обусловленности.

Источники: Sources: Anon., "Diethylatilboestrol - effcts of exposure in utero", *Drug and*

Therapeutics Bulletin, Vol 29, No 13, 24 Jun 1991, pp49-50; Cody, P., "A history of the DES action movement", in: Mintze;, B. (ed.), DES: *A Drug with Consequences for Current Health Policy*, Utrecht, DES Action The Netherlands, 1990, pp1O-12; Dutton, D.B., *Worse than the disease: pifalls of medical progress*, New York, Cambridge University Press, 1988, p262-5; Spanjer, M., "Netherlands: liabilily for diethylstilboetrol damage", *Lancet*, 21 Nov 1992, p1280

ДЭС для животных

ДЭС и близкие ему эстрогены также используются для животных как стимуляторы роста. В отличие от природных стероидов, они не сразу разрушаются в печени, и их остатки сохраняются в мясных продуктах. Согласно ВОЗ,

«Продолжающееся накопление доказательств того, что диэтилстильбэстрол является потенциальным канцерогеном для организма людей, и факт обнаружения за последние годы нежелательно высоких уровней диэтилстильбэстрола в некоторых продуктах питания для маленьких детей являются сильными аргументами в пользу решения, уже принятого во многих странах, - запретить использование всех стильбенов в качестве веществ, стимулирующих рост.» [39]

На Филиппинах ДЭС был запрещен как для использования у людей, так и для ветеринарного применения [40]. Европейское Сообщество в 1981 г. приняло директиву, которая запрещает использование ДЭС и других стильбенов у животных [41]. В США запрет на использование ДЭС для животных, принятый в 1972 г., был отменен апелляционным судом в 1974 г.; и только в 1979 г. FDA США опять запретило использование этого лекарства как стимулятора роста для крупного рогатого скота и овец [42]. Однако в феврале 1983 г. на нескольких фермах было обнаружено 1500 голов скота со свежими метаболитами ДЭС в организме, что объяснялось его нелегальным использованием [43].

«Риск без пользы»

Хотя первоначально ДЭС назначали в надежде помочь женщинам, у которых могла быть трудная беременность, один акушер-гинеколог высказывается так: "ДЭС несет в себе риск без пользы" [44]." Не может быть оправданий дальнейшему продолжению такого риска.

Рекомендации к действию

1. ДЭС следует запретить и как лекарственный продукт для людей, и для использования в качестве стимуляторов роста у животных, выращиваемых для употребления людьми.
2. Правительствам следует изучить масштаб этой проблемы и по возможности выявить всех людей, подвергавшихся воздействию ДЭС, и предоставить им полную, точную информацию о проблемах, с которыми они могут столкнуться, а также обеспечить им необходимую медицинскую помощь.

3. Работники здравоохранения должны быть информированы о том, как распознавать признаки воздействия ДЭС, и осуществлять мониторинг и лечение связанных с ним проблем здоровья.
4. Университетам и работникам здравоохранения следует предпринять дальнейшие исследования последствий, которые воздействие ДЭС могло иметь на матерей, их детей и детей их детей (так называемое третье поколение).

Источники

1. Laitman, C., "DES on pre*Script*ion: it's time for Europe to act", *Scientific European*, Oct 1990,
   pp27-9.
2. Cynthia Laitman is a biologist and writer and is the author of one of the first books on DES - *DES: the complete story*, New York, St Martin's Press, 1981.
3. Brackbill, Y. and Berendes, H.W., "Dangers of diethylstilboestrol: Review of a 1953 paper", *Lancet*, 2 Sept 1978.
4. Anon., "Diethylstilboestrol - effects of exposure in utero", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 29, No 13, 24 Jun 1991, pp49-50.
5. Laitman, op cit.
6. WHO, Drug Information, Doc No PDT/ DI/S4.4, Geneva, Oct-Dec 1984, pp8-10.
7. Smith, O.W., "Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol 56, 1948, pp821-34.
8. Stillman, R.J., "In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol 142, No 7, 1 Apr 1982, pp905-21.
9. Martin, L., "The DES issue", *Protect Yourself*, Sep 1983, pp42-4.
10. Cody, P., "A history of the DES action movement", in: Mintzes, B. (ed.), *DES: A Drug with Consequences for Current Health Policy*, Utrecht, DES Action The Netherlands, 1990, pp10-12.
11. von Eickstedt, K.-W., "Sex hormones and related compounds including hormonal contraceptives", in: Dukes, M.N.G. and Beeley, L., (eds), *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam, Elsevier, 1990, pp343-64.
12. Dickmann, WJ., Davis, M.E., et al, "Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol 66, 1953, pp1062-81.
13. Brackbill and Berendes, op cit.
14. Geschickter, C.T., "Mammary carcinoma in rat with metastasis induced by estrogen", *Science*, Vol 89, 1939, p35; Shimkin, M.B., Grady, H.G., "Carcinogenic potency of stilbestrol and estrone in strain C3H mice", *Journal of the National Cancer Institutes*, Vol 1, 1940, p19.
15. 't Hoen, E., "Diethylstilbestrol, the effects on the health of users and their children", in: Harden, A. (ed.), *Women and Pharmaceuticals Bulletin*, Amsterdam, Wemos/HAI International Group on Women and Pharmaceuticals, Nov 1990, pp5-7.
16. United Nations, *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, Doc No ST/ESA/192, New York, 1987, p38.
17. Direcks, A. and 't Hoen, E., "DES: the crime continues" in McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, pp41-9.

18. Anon., "Diethylstilboestrol - effects of exposure in utero", *Drug and Therapeutics Bulletin*, Vol 29, No 13, 24 Jun 1991, pp49-50.
19. RakusenJ., "DES", in: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p520.
20. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p701.
21. Anon., *Drug and Therapeutics Bulletin*, op cit, pp49-50.
22. AMA, op cit, p701.
23. Senekjian, E.K., Potkul, R.K., et al, "Infertility among daughters either exposed or not-exposed to diethylbesterol", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol 158, 1988, pp493-8; Barnes, A.B., Colton, T., et al, "Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilbestrol", *New England Jornal of Medicine*, Vol 302, 1980, pp609-13; Stillman, op cit.
24. Kleiverda, G., "How can we provide appropriate care for DES-exposed women?", in: Mintzes, op cit, pp14-18.
25. Ibid.
26. Leary, F.J., Resseguie, L.J., et al, "Males exposed in utero to diethylstilbestrol", *Journal of the American Medical Association*, Vol 252, 1984, pp2984-9.
27. Gill, W.B., Schumacher, G.F.B., et al, "Assocation with diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicul arhypoplasma and semen abnormalities", *Journal of Urology*, Vol 122, 1979, pp36-9; Gill, W.B., Schumacher, G.F.B., et al, "Male genital tract changes in humans following intrauterine exposure to diethylstilbestrol", in; Herbst, A.L. and Bern, H.A. (eds), *Developmental Effects of Diethylstilbestrol (DES) in Pregnancy*, New York, Thieme Stratton, 1981, pp103-19.
28. Anon., *Drug and Therapeutics Bulletin*, op cit.
29. Anon., "Odd-shaped uteri mark daughters of DES women", *Medical Tribune*, 19 July 1977.
30. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, pp1390 and 1393.
31. AMA, op cit, p701.
32. Gilman, et al, op cit, p1395.
33. AMA, op cit, p699.
34. Enkin, M., Keirse, M. and Chalmers, I., *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Oxford, Oxford University Press, 1989, p336.
35. DES Task Force, Summary Report, DHEW Pub No (NIH) 79-1688, Washington, Dept of Health, Education and Welfare, 21 Sep 1978, p14.
36. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p280.
37. Physicians' Desk Reference, Oradell, NJ, Medical Economics Company, 44th edn, 1990, p1211.
38. Henry, J., (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p373.
39. WHO, op cit.
40. Tan, M.L., *Dying for Drugs: Pill power and politics in the Philippines*, Manila, Health Action Information Network, 1988, p106.
41. Jopling, M., "The growth factor", *The Guardian*, 29 July 1986.
42. Anon., "FDA bans DES in animals", *The Nation's Health*, Aug 1979.
43. Schell, O., *Modern Meat*, New York, Random House, 1984, pp253-4.
44. Stillman, op cit.

20. ЭП (Эстроген-прогестиновые) лекарства

Возмутительная и печальная история

У Салмы возникли подозрения, что она опять беременна. Ее муж предложил ей поехать в ближайшую клинику в Карачи, Пакистане. Врач прописал ей курс эстроген-прогестиновых (ЭП) таблеток в качестве теста на наличие беременности и велел прийти через пять дней. Когда женщина пришла еще раз, врач подтвердил, что она беременна. Спустя несколько месяцев она проснулась среди ночи от боли и была срочно доставлена в родильный дом. У Салмы родился ребёнок - девочка без глаз. [1]

Филиппинка Мерси также подозревала, что забеременела. Она пошла к своему врачу, который сделал ей инъекцию ЭП препарата Гинекозида. Она приходила еще два раза, и каждый раз врач делал ей инъекцию. После третьего визита он подтвердил, что Мерси беременна. Позже она родила мальчика с деформированной стопой. [2]

Использование ЭП препаратов с высокой дозировкой (они содержат около 0,05 миллиграммов эстрогена и 10 или более миллиграммов прогестагена) в качестве пробы на беременность было популярно во многих развивающихся странах. Эта процедура обманчиво проста. ЭП лекарства с высокой дозировкой были впервые введены в практику в 1950-х гг. для упорядочивания менструального цикла, так как считалось, что они вызывают менструацию у женщин, у которых она задерживается и которые не беременны. Таким образом, если у женщины после приема ЭП лекарств не начинались месячные, считалось, что она беременна. Проблема была в том, что ЭП лекарства с высокой дозировкой являются ненадежным и небезопасным тестом на наличие беременности. Исследование, опубликованное в *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* в 1976 г., показало, что результат теста был ложноположительным у примерно одной пятой всех женщин [3].

Вредные воздействия ЭП препаратов на плод были выявлены в 1967 г. в исследовании др. Изабель Гал [Isabel Gal] и ее коллег [4]. В течение следующих 10 лет не прекращался поток сообщений об опасностях использования этих препаратов [5]. Самопроизвольные аборты, рождение мертвых детей, пороки развития у новорожденных и возможные отдаленные последствия (например, риск развития рака у детей) - вот некоторые опасности назначения половых гормонов в больших дозах на ранней стадии развития плода.

Эти данные побудили правительства некоторых стран полностью запретить использование ЭП препаратов с высокой дозировкой или не разрешать их использование в качестве теста на наличие беременности. Они были изъяты в Норвегии и Швеции в 1970 г.; в Финляндии - в 1974 г.; в Дании - в 1974 г.; в США и Австралии - в 1975 г.; в Великобритании - в 1977 г.; в Австрии, Бельгии и Италии - в 1978 г.; в Греции - в 1980 г. Их импорт был запрещен в Сингапуре в 1978 г., они были изъяты в Новой Зеландии, запрещены в Таиланде, не получили одобрения на использование и продажу в Венесуэле, их не разрешили рекламировать для тестирования на наличие беременности в Южной Африке, и они не рекомендованы для использования в Саудовской Аравии. В Германии

было отозвано показание ЭП препаратов с высокой дозировкой для использования при лечении вторичной аменореи (отсутствие менструаций) [6].

В США Управление по контролю пищевых и лекарственных продуктов заявило, что эти продукты были изъяты как средства тестирования на беременность, так как "не имелось доказательств безопасности такого использования на фоне их потенциальной опасности при беременности, и с учетом наличия достоверных альтернативных средств" [7]. Управление сформулировало свою позицию в выводе, что "нет оснований для использования прогестагена и эстрогена при угрожающем аборте или в качестве теста на наличие беременности" [8]. Американская Медицинская Ассоциация характеризует гормональные тесты на беременность как "устаревшие" [9].

В 1981 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала положить конец использованию ЭП препаратов с высокой дозировкой во время беременности. ВОЗ заявила, что эти продукты ненадежны в качестве теста на наличие беременности, и невозможно гарантировать, что они не повредят плоду. Кроме того, на рынке имелась более безопасная альтернатива - проба мочи [10].

Легкий аборт?

Другая сторона мифа, сложившегося вокруг ЭП препаратов с высокой дозировкой, это убеждение, что их можно использовать для прерывания беременности, хотя ни одна из фирм не рекламировала эти продукты для этой цели. Признанный побочный эффект ЭП лекарств с высокой дозировкой - самопроизвольный аборт. Обнаружилось, что не менее 10% женщин, применявших ЭП препараты с высокой дозировкой в качестве теста на беременность, перенесли самопроизвольный аборт [11]. К сожалению, многие женщины использовали этот "побочный эффект" не по назначению - для того, чтобы спровоцировать аборт, что в случае неудачи приводит к трагическим результатам, а такие случаи происходят часто. В Мадрасе, Индия, одно исследование 52 матерей, у которых родились дети с врожденными дефектами развития, показало, что 31% из них принимали гормональные препараты в ранние сроки беременности, часто в попытке ее прервать [12].

В начале 1980 гг. исследования в таких странах, как Индия, Перу, Чили и Филиппины показали, что использования ЭП препаратов для прерывания беременности было растущей тенденцией [13]. Как прокомментировал этот факт один исследователь в Перу,

«Одним из наиболее тревожных примеров опасного использования лекарств, с которыми я сталкивался, это использование инъекций (главным образом эстроген-прогестиновых комбинированных препаратов), исходя из ошибочного представления, что они прервут нежелательную беременность. Из наблюдений в аптеках, разговоров с работниками здравоохранения и бесед, проведенных в некоторых из беднейших районов перуанского города Чимботе, я вынес мнение, что их использование в Латинской Америке широко распространено среди бедного населения.» [14]

В Индии исследователи утверждали, что в 1980 г. ЭП препараты с высокой дозировкой использовались с "намерением вызвать аборт" - в некоторых случаях успешно. Из их комментариев следовало, что "эти гормоны легко доступны для пациенток, желающих прервать беременность, и не имеют ограничений" [15].

Нарушения менструального цикла

ЭП препараты с высокой дозировкой по-прежнему используются в качестве лечения при нарушениях менструального цикла, но даже это показание весьма сомнительно. В 1981 г. ВОЗ указала, что неразумно использовать эти продукты в качестве лечения при пропущенных менструациях: "У женщин, которые не беременны, использование гормонов только еще дольше задержит менструацию [16]."

По словам др. Стивена Френкса [Stephen Franks], старшего преподавателя репродуктивной эндокринологии в медицинском колледже при больнице Св. Марии в Лондоне, "нет оснований для использования этих лекарств при аменорее, нерегулярных менструальных циклах и других гинекологических нарушениях" [17].

Помимо беременности, среди причин аменореи могут быть менопауза, кормление грудью, недостаточность жировой клетчатки в организме, несбалансированное питание или недоедание, соблюдение диеты для похудения, интенсивные спортивные тренировки, предшествующее использование гормональных контрацептивов, стресс, дисбаланс гормонов, врожденные пороки, опухоль или болезнь [18]. Следует прежде всего выявить эту конкретную причину и попытаться на нее воздействовать. Вряд ли для этого будет нужна гормональная терапия; если же она потребуется, предпочтительнее гормоны с низкой дозировкой [19]. В развивающихся странах одними из самых типичных причин вторичной аменореи являются недостаточное питание или основное заболевание.

Время действовать

Уже свыше 25 лет известно, какие опасности несут в себе ЭП препараты с высокой дозировкой. Тем не менее изъятие этих продуктов было особенно медленным. Практически все ЭП препараты с высокой дозировкой сейчас продаются в развивающихся странах, где эти продукты не запрещены. Одно пакистанское издание назвало эту ситуацию "возмутительной и печальной историей о стремлении к наживе транснациональных фармацевтичеких компаний, невежестве наших врачей и апатии властей" [20]. Шестилетняя борьба в Индии, направленная на то, чтобы были изъяты ЭП препараты с высокой дозировкой, является еще одной иллюстрацией нежелания фирм действовать без промедления (см. вставку).

Изъятие ЭП препаратов с высокой дозировкой в Индии

В июне 1982 г., по совету индийского Совета медицинских исследований, Главный инспектор Индии по медикаментам издал постановление о запрете всех ЭП лекарств с высокой дозировкой, согласно которому их производство должно было прекратиться с конца 1982 г., а продажа - с конца июня 1983 г. Очень скоро три фирмы - Unichem, Nicholas и Organon - обратились с исками в суды Бомбея и Калькутты о приостановлении этого постановления до принятия судебного решения. Федерация ассоциаций акушерок и гинекологов, а также организация фирм-изготовителей фармацевтических продуктов Индии также выступили с протестом против запрета.

В январе 1983 г. был вынесен судебный приказ о приостановлении запрета, и лицензии на продукт были продлены в судебном порядке на два года. Приказ о приостановлении был продлен вторично, пока этот вопрос обсуждался в Верховном Суде. Наконец, в ноябре 1986 г. Суд обязал Главного Инспектора провести открытые слушания для обсуждения вопроса: оставить ли на рынке все эстроген-прогестиновые продукты,

включая оральные контрацептивы с низкой дозировкой. Распространение дискуссии на продукты, которые были безусловно полезными, только осложнило все дело.

Состоялось 4 открытых слушания - в Мадрасе, Дели, Калькутте и Бомбее, хотя о них было объявлено с большим опозданием и недостаточно широко. Это затруднило подготовку к слушаниям таких организаций, как индийская добровольная Ассоциация здравоохранения и Всеиндийская сеть действий в области медикаментов (обе они проводили активные кампании за отмену этих препаратов). Тем не менее они смогли представить значительное количество данных со всего мира, свидетельствующих о том, что в этих препаратах нет необходимости. Основным аргументом фармацевтической промышленности на слушаниях было то, что эти продукты безусловно не должны использоваться при беременности, но они являются полезными средствами для лечения гинекологических заболеваний у небеременных женщин. Фирмы убеждали, что если и происходило злоупотребление этими продуктами (т.е. если их принимали беременные женщины), то производителей в этом нельзя было винить, как нельзя было и наказывать, запрещая продавать предположительно полезный продукт. Профессор клинической фармакологии Ньюкаслского университета в Великобритании Майкл Роулинз, выступая с показаниями на слушаниях, прямо сказал, как его "тревожит, что индийская фармацевтическая промышленность упорствует в соем желании сохранить свой рынок эстроген-прогестиновых продуктов с высокой дозировкой".

В конце концов, 15 июня 1988 г., спустя почти год после заключительного открытого слушания, Главный Инспектор объявил о вступлении в силу запрета на ЭП лекарства с высокой дозировкой.

Источник: Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine: the prescription drug industry in the Third World*, Stanford, Stanford University Press, 1992, pp110-24.

Согласно оценкам, в 1980-ые годы в Индии ежегодно 180000 женщин использовали ЭП препараты с высокой дозировкой. В середине 1980-ых гг. одна из 20 индийских женщин старше 15 лет использовала такие препараты не реже одного раза в год. В более чем 75% аптек в Куско, Перу, можно было без рецепта купить ЭП препараты с высокой дозировкой. Другими странами, в которых отмечалось широкомасштабное использование этих лекарств, были Малайзия, Индонезия, Колумбия, Бразилия и Чили [21].

В марте 1987 г. после непрекращающегося давления групп защиты общественных интересов германская фирма Schering, наконец, изъяла с мирового рынка Куморит - лидер среди ЭП препаратов с высокой дозировкой. Голландская фирма Organon в январе 1988 г. изъяла пероральную форму Менстрогена - второго после Куморита продукта, опять же после значительного давления [22]. (На рынке по-прежнему имеется инъекционная форма.)

Полезно взглянуть на эти изъятия с исторической перспективы. Первое недвусмысленное предупреждение о риске этих лекарств для нерожденного ребёнка появилось в 1967 г. Потребовалось более 20 лет, чтобы во всем мире были изъяты два ведущих фирменных продукта. И это несмотря на то, что Менстроген был изъят с рынка Великобритании в марте 1975 г., а аналог Куморита был изъят в Великобритании в 1978 г., а в Германии - в

1980 г. Тем не менее есть данные, что похожие продукты по-прежнему используются во многих странах.

На Среднем Востоке в декабре 1990 г. продукт фирмы Orion Дивина (2 мг эстрадиола и 10 мг медроксипрогестерона) имел в числе показаний "аменорею", препарат фирмы Medimpex Лимованил (2,5 мг эстрадиола и 12,5 мг прогестерона) был показан при "первичной и вторичной аменорее... привычных выкидышах" [23]. Также в 1990 г. в Пакистане Гинекозид фирмы Efroze (5 мг метилэстренолона и 0,3 мг метилэстрадиола) рекомендовался при "вторичной аменорее"; Менстроген фирмы Organon (0,02 мг этинилэстрадиола и 12,5 мг прогестерона) был показан при "отдельных случаях первичной и вторичной аменореи"; Пенорит фирмы Sami (10 мг норэтистерона и 0,02 мг этинилэстрадиола) содержал показание "вторичная кратковременная аменорея" [24].

Проблема частично заключается в нежелании фирм признавать уже подтвержденный риск этих лекарств - риск без какой-либо очевидной пользы. В 1988 г. К. Клийн [K. Klijn], старший управляющий фирмы Organon, заявил, что ЭП препарат с высокой дозировкой его фирмы - инъекционный Менстроген - "не несет риска для матери или плода; активными ингредиентами продукта являются природные гормоны, и нет убедительных доказательств их тератологического или вирилизирующего воздействия" [25].

До тех пор, пока эти лекарства будут находиться на рынке без необходимых предупреждений или мер контроля за их использованием, тысячи женщин и их нерожденных детей подвергаются ненужной опасности. Как утверждает М. Д. Роулинз [M.D.Rawlins], профессор клинической фармакологии Ньюкаслского университета в Великобритании, "научных или клинических обоснований для продолжающегося использования этих продуктов не имеется" [26].

Рекомендации к действию

Правительствам следует:

1. запретить все ЭП препараты с высокой активностью, немедленно;
2. обеспечить наличие альтернативных форм тестирования на беременность и пропагандировать их использование;
3. широко освещать те опасности, которыми грозит использование любых лекарств во время беременности;
4. обеспечить доступ к простым, легальным, недорогим абортам, чтобы ликвидировать спрос на аборты путем самостоятельного применения в этих целях опасных продуктов.

Источники

1. Anon., "The untold story", *Herald* (Pakistan), Sept 1982.

2. Marcelis, C. and Shiva, M.,"EP drugs: unsafe by any name", in: McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, pp11-26.
3. Salam, D.V., et al, "Estrogen-progesterone withdrawal bleeding in diagnosis of early pregnancy", *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, Vol 14, 1976, pp348-53.
4. Gal, I., et al, "Hormonal pregnancy tests and congenital malformations", Nature, Vol 216, 1967, p83.
5. See, for example: Levy, E.P., Cohen, A. and Eraser, F.C., "Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects", *Lancet*, 1973 (I), p611;
   Janench, D.T.,Piper,J.M. and Glebatis, D.M., "Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects", *New England Journal of Medicine*, Vol 291, 1974, pp697-700;
   Nora, A.H. and Nora, J.J., "A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure", *Archives of Environmental Health*, Vol 30, 1975, pp17-21;
   Hellstrom, B., Lindsten, J. and Nilsson, K., "Prenatal sex hormone exposure and congenital limb-reduction defects", *Lancet*, 1976 (II), p373;
   Heinonen, O.P., Slone, D., et al, "Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones", *New England Journal of Medicine*, Vol 296, 1977, pp67-70;
   Janerich, J.T., Dugan, J.M., et al, "Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones", *British Medical Journal*, 1977, pp1058-60;
   Nora, J.J., Nora, A.H., et al, "Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects", *Journal of the American Medical Association*, Vol 240, 1978, pp837-43.
6. United Nations, *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments*, 2nd issue, Doc No ST/ESA/192, New York,1987,pp111-12;
   Marcelis and Shiva, op cit, pp11-26;
   Gal, I., *Teratological Adverse Drug Effects: Review of Evidence Implicating Hormonal Pregnancy Tests*,(mimeo) submitted to UK Department of Health and Social Services, 1978/9, p3.
7. United Nations, op cit, pp112.
8. Silverman, M., Lydecker, M. and Lee, P.R., *Bad Medicine: the prescription drug industry in the Third World*, Stanford, Stanford University Press, 1992, p112.
9. AMA, *Drug Evaluations*, Philadelphia, W.B., Saunders Co.,(6th edn) 1986, p700.
10. WHO, *The Effect of Female Sex Hormones on fetal Development and Infant Health*, Technical Report Series, No 657, Geneva, 1981.
11. Marcelis and Shiva, op cit, pp11-26.
12. Voluntary Health Association of India (VHAI), *The Case Against EP Forte*, New Delhi, 1983, p1.
13. Wolffers, I., Hardon, A. and Janssen, J., *Marketing Fertility: Women, Menstruation and the Pharmaceutical Industry*, Amsterdam, WEMOS International Group on Women and Pharmaceuticals, 1989, p28.
14. Melrose, D., *Report on Research and Networking Visit to Latin America*, The Hague, HAI, 1983,
    pp9-10.
15. Palaniappan, B. and Poorva Devi, V., "Hormones for withdrawal bleeding", *Journal of the Indian Medical Association*, Vol 74, No 4, 18 Feb 1980, p69.
16. WHO, op cit.
17. Silverman, et al, op cit, p117.
18. Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, The Neva Our Bodies, Ourselves (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p510.
19. Wolffers, et al, op cit, p25.
20. Anon., Herald, op cit.

21. Wolffers, et al, op cit, pp45-50.
22. Ibid, pp32 and 44.
23. *MIMS Middle East*, Vol 21, No 6, Dec 1990, pp81-2.
24. Qureshi,A.H. (ed.), *Quick Index of Medical Preparations*, Vol 22,No 1 and 2, Mar-Aug 1990, pp71-2.
25. MaLAM, *Newsletter*, Sep 1988, p1.
26. Silverman, et al, op cit, p118.

21. Контрацептивные средства

В чьих руках контроль?

«*Бремя заболеваний, связанных с репродуктивной функцией, распределяется между полами очень неравномерно: основная тяжесть его ложится на женщин. К примеру, только женщины подвергают свое здоровье риску, связанному с беременностью и родами. Большинство болезней, передающихся половым путем (БППП) имеют более серьезные последствия (симптомы и состояния) для женщин, чем для мужчин... В три раза больше женщин, чем мужчин, пользуются контрацептивными средствами, и из всех имеющихся альтернатив те методы, что применяют женщины, несут в себе больше потенциальных опасностей для здоровья*.» [1]

Подсчитано, что 381 млн. людей в развивающихся странах пользуются каким-либо видом контрацепции, чтобы избежать беременности [2]." Наиболее распространенным в мире методом является стерилизация женщин, а наиболее широко используемым *обратимым* методом - внутриматочные средства (ВМС) [3]. В таблице 21.2 указано примерное количество людей во всем мире, использующих различные методы контрацепции; а на рис. 21.1 дается схема практики использования этих методов в мире и в различных регионах.

Таблица 21.1.
Количество людей в мире, использующих различные методы контрацепции (1980-е годы)

Метод	Количество пользователей (млн.человек)
Стерилизация	182
мужчины	42
женщины	140
Гормональные контрацептивные средства	70,5

оральные	63
инъекции	6
имплантаты	1,5
ВМС	80*
Презервативы	40
Другие механические методы	8
Естественные методы регулирования рождаемости	32
Незавершенный половой акт	32

* почти 60 млн. Использующих ВМС проживают в Китайской Народной республике

Источники:

1. Anon., "Vasectomy: New Opportunities", *Population Reports*, Series D, No 5, Vol XX, No 1, Mar 1992.
2. Finger, W.R., "Using oral contraceptives correctly: progress on package instructions", *Network*, Vol 12, No 2, Sep 1991, pp14-17 and 27.
3. WHO, *Injectable Contraceptives*, Geneva, WHO, 1990, p2.
4. Mintzes, B., Harden, A. and Hanhart, J. (eds), *Norplant: Under her Skin*, Amsterdam, Women's Health Action Foundation and WEMOS, 1993.
5. Farley, T.M.M., Rosenberg, M.J., et al, "Intrauterine devices and pelvic inflammatory diseases an international perspective", *Lancet*, Vol 339, No 8796, 28 Mar 1992, pp785-8.
6. Bounds, W., "Male and female barrier contraceptive methods", chapter 10 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, pp172-202.
7. Diczfalusy, E., "Contraceptive prevalence, reproductive health and our common future", *Contraception*, Vol 43, No 3, Mar 1991, pp201-27.

Тем не менее недостаточный доступ к методам регулирования рождаемости имеет огромные масштабы: "более 500 млн. замужних женщин в настоящее время желают получить доступ к методам регулирования рождаемости, но не могут получить те, которые отвечали бы их потребностям." [4]

Рисунок 21.1.
Доля (в %) различных методов контрацепции, использовавшихся в 1980-х гг.

Источник: Fathalla, M.F., "Reproductive health in the world: two decades of progress and challenge ahead", in Khanna, J., van Look, P.F.A. and Griffin, P.D. (eds), *Reproductive Health: a Key to a Brighter Future*, Geneva, WHO, 1992, p7.

Хотя имеются различные виды контрацепции, для большинства женщин выбор обычно весьма ограничен. Одна незамужняя двадцатилетняя женщина сказала так: "Как бы я хотела, чтобы нашли какой-нибудь иной способ... Я ощущаю, что проблемы возникают, что бы вы ни использовали, и у меня не такой уж большой выбор, кроме как прекратить половую жизнь...на что я пока не согласна [5]."

Выбор становится еще более ограниченным, если медицинский работник не назначает определенные виды контрацепции, или не считает, что определенные методы подходят конкретной женщине. Дона Летбридж [Dona Lethbridge], исследовавшая мнения женщин об использовании противозачаточных средств, описывает, что испытала одна женщина, которая хотела перейти от ВМС на диафрагму: "Когда я пошла к врачу, чтобы извлечь ВМС, он отказался это сделать и сказал, что тогда я просто опять забеременею. Так что мне пришлось пойти к другому врачу, и она его извлекла [6]."

Возможность сделать безопасный легальный аборт является важным компонентом стратегии регулирования рождаемости. Ежегодно в мире делается не менее 50 млн. абортов, многие из них - нелегально [7]. По оценке Всемирной Организации

Здравоохранения (ВОЗ), в развивающихся странах небезопасные аборты являются причиной до 200 тысячи случаев материнской смертности ежегодно [8].

Выбор методов

При выборе подходящего метода контрацепции учитываются несколько переменных величин, включая возраст, здоровье, интенсивность половой жизни и цель контрацепции - предотвращение и отсрочка беременности. Эти переменные со временем изменяются, значит, необходимо иметь широкий спектр методов контрацепции в любое время для любых условий. В рамке приводятся некоторые вопросы, которые могут помочь в выборе метода контрацепции.

Выбор метода

Вопросы, которые должна учесть женщина перед тем, как выбрать метод контрацепции:

1. Вы хотите отсрочить рождение первого ребёнка, оптимизировать интервал между родами или не планируете иметь (больше) детей?
2. Что вы почувствуете и что предпримете, если, несмотря на использование этого метода, беременность наступит?
3. Будете ли Вы чувствовать себя комфортно, используя этот метод? Можете ли Вы говорить о нем с Вашим партнером? Кто будет использовать этот метод: Вы или Ваш партнер? Чувствует ли также и Ваш партнер свою ответственность?
4. Насколько эффективен этот метод? Может ли он нанести Вам вред? Насколько сильно он влияет на Ваш организм?
5. Сколько он стоит?
6. Как этот метод повлияет на Ваши сексуальные отношения с Вашим партнером?
7. Имеются ли причины медицинского характера, по которым Вам не следует использовать какой-то конкретный метод?
8. Насколько велик для Вас риск получить заболевание, передающееся половым путем, включая ВИЧ?

Источник: Berer, M., "Controception", chapter 15 in: Phillips, A., Rokusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The-New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p277.

Основополагающими при принятии такого решение являются вопросы эффективности, безопасности, стоимости и - все чаще - учитывается, защищает ли данный метод от болезней, передающихся половым путем (БППП), и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Таблица 21.2 дает сравнение различных методов с учетом эффективности, безопасности и защиты от БППП.

Таблица 21.2. **Сравнение некоторых методов контрацепции**

Метод	Показатель беременности на 100 женщин[1]	Риск побочных эффектов	Защищает от БППП/ВИЧ?
Стерилизация			
мужчин	0-0,2	низкий	нет
женщин	0-0,5	средний	нет
Оральные контрацептивы			
комбинированные препараты	0,2-7	средний	нет
моногормональные прогестагеновые	0,3-5	средний	нет
Инъекции	менее 1[2]	средний-высокий[5]	нет[6]
Имплантаты	0,3-1,43[3]	средний-высокий[5]	нет[6]
ВМС	0,3-9	высокий	нет[7]
Диафрагма	2-20	низкий	да/нет[8]
Презерватив	2-20	низкий	да
Губка	9-27	низкий	да/нет[8]
Спермициды	4-30	низкий	да/нет
Прерывание полового акта	5-20	-	нет
Ритмический	25-30	-	нет
Определение времени овуляции	3-25	-	нет
Грудное вскармливание[4]	24	-	нет

Примечания:

1. Значительные отличия в показателях нежелательной беременности для некоторых методов отражают различия в последовательности и тщательности использования данного метода.
2. Низкие показатели беременности при использовании инъекций зависят от последовательности в применении данного метода; такой уровень больше характерен для клинических испытаний, чем для реальных условий.
3. Показатели беременности при использовании имплантатов выше этих значений у женщин, чей вес превышает 70 кг.
4. Грудное вскармливание имеет важное значение в оптимизации интервалов между родами и регулировании фертильности во многих регионах, и дает показатель беременности менее 2 случаев на 100 женщин в течение первых шести месяцев при условии, что ребёнок почти полностью вскармливается молоком матери, и что у матери не возобновились менструации.

5. Нет полной уверенности в долгосрочной безопасности инъекций и имплантатов; к тому же любые неблагоприятные воздействия могут продолжаться во время всего срока эффективности инъекции или до того, как будет извлечен имплантат.
6. Инъекции и имплантаты могут увеличить риск передачи БИЧ, если используется нестерильный инструментарий.
7. Использование ВМС является вероятным фактором риска для некоторых БППП.
8. Диафрагма и некоторые другие механические методы снижают риск передачи БППП, но не влияют на передачу ВИЧ.

Источники: GuiHebaud, J., *Contraception: your questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp8 and 201; WHO, *Injectable Contraceptives*, Geneva, WHO, 1990, p20; Anon., "Breastfeeding as a family planning method", *Lancet*, 19 Nov 1988, pp1204-5; Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p157; Berer, M., "Contraception", chapter 15 in: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, pp271-308.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Безопасность - один из более трудных факторов для оценки. Как указывает британский гинеколог др. Джон Гилбод [John Guillebaud], при выборе метода контрацепции важно избежать вреда для здоровья, "Когда пытаешься найти метод регулирования рождаемости, следует учитывать, что происходит вмешательство в *нормальный* процесс жизнедеятельности организма, и подходить к этому особенно осторожно. Этот метод будут использовать изначально здоровые женщины или мужчины, и он не должен вредить их здоровью; с другой стороны, он может использоваться уже нездоровыми людьми и не должен усугублять их состояние [9]."

Необходимо помнить, что все формы контрацепции несут в себе определенный риск. Беспокойство по поводу безопасности ОК и других гормональных контрацептивов поднимает вопрос об этичности назначения сильнодействующего гормона миллионам здоровых женщин. Появившееся в 1977 г. сообщение о повышенном риске тромбозов у женщин, принимавших ОК (особенно - у курящих), привело к отказу некоторых женщин использовать ОК. В двух сообщениях в 1980-ых годах отмечалась связь ОК и повышенного риска рака молочной железы и шейки матки, что обусловило переход многих женщин на ВМС, несмотря на многочисленные сообщения о побочных действиях этого метода. Для многих женщин использование ВМС может и не быть обратимым методом контрацепции. Женщины с ВМС подвергаются в 2-5 раз более высокому риску воспалительных заболеваний тазовых органов (ВЗТО), чем женщины, не пользующиеся контрацептивными средствами. Для нерожавших женщин этот риск при использовании ВМС может быть в два раза выше. Образование рубцов и закупорка маточных труб в результате ВЗТО сейчас считаются основной предотвратимой причиной женского бесплодия [10].

Инъекционные контрацептивы более длительного действия могут привести к нарушению менструального кровотечения, которое журнал *The Lancet* определил как "менструальный хаос". Нарушения менструального цикла также является проблемой при использовании имплантатов; долгосрочная безопасность обоих этих методов пока что не установлена. Также возможны врожденные пороки развития, если наступает беременность или если женщина уже была беременна на момент использования этого метода.

Все большую популярность приобретают механические методы контрацепции, у которых мало физических неблагоприятных эффектов. Однако эти методы не всегда так же эффективны, как гормональные. Альтернативой гормонам или механическим методам являются естественные методы контрацепции. Наиболее распространенные из них - ритмический метод и прерывание полового акта - являются наименее эффективными. В качестве показателей овуляции можно определять вязкость слизи, выделяемой шейкой матки, и/или базальную температуру ранним утром. Это дает лучший эффект, чем ритмический метод или прерывание полового акта, хотя требуется предварительное обучение и последовательное наблюдение.

Метод стерилизации эффективен, но необратим, и подобно всем хирургическим вмешательствам, чреват риском инфекции. Этот метод полезен для людей, уверенных, что они не хотят иметь больше детей.

БОЛЕЗНИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ

СПИД, в последнее время попавший в фокус общественного внимания, вполне обоснованного, тем не менее заслонил широкомасштабную эпидемию болезней, передающихся половым путем (БППП). Согласно описанию ВОЗ, примерно 250 млн. новых инфекций, ежегодно передающихся половым путем, "стали одним из крупнейших разочарований в системе общественного здравоохранения за последние двадцать лет" [11] (см. табл. 21.3).

Таблица 21.3. **Ежегодное количество возникающих в мире новых инфекций, передающихся половым путем**

Заболевание	**Количество новых случаев (млн.)**
Трихомоноз	120
Хламидиоз	50
Папилломавирус	30
Гонорея	25
Герпес	20
Сифилис	4
Мягкий шанкр	2
ВИЧ	1

Источник: Khanna, J., van Look, P.F.A., and Griffin, P.D. (eds), Reproductive Health: a Key to a Brighter Future, Geneva, WHO, 1992, p13.

В сельской местности развивающихся стран часто отсутствует оборудования для диагностики и лечения этих БППП. В Индии в ходе исследования, проведенного в двух деревнях, обнаружилось, что 92% из обследованных 650 женщин страдали одной или несколькими гинекологическими болезнями или БППП; в среднем на 1 женщину приходилось 3,6 инфекции. Только 8% женщин в прошлом проходили гинекологическое обследование и лечение [12].

Реклама презервативов в Пакистане популяризирует идею оптимизации интервалов между родами. QIMP, 1990.

Последствиями этих инфекций для женщин являются хроническая инфекция половых органов, бесплодие, хронические боли и смерть. У инфицированных беременных женщин чаще встречаются болезни матери и ребёнка, а также случаи смерти. Повреждения половых органов, вызываемые некоторыми БППП, могут увеличить риск заболевания или передачи ВИЧ, случаи которого среди женщин быстро возрастают [13].

Таким образом, для миллионов женщин при выборе метода контрацепции основным аргументом может служить не только его эффективность в предотвращении беременности, но и способность предотвращать распространение болезней, передаваемых половым путем. В редакционной статье *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Журнал клинической эндокринологии и метаболизма] утверждается, что

«механический метод контрацепции с помощью презервативов ... не только предотвращает беременность, но также ограничивает распространение болезней, передающихся половым путем». [14]

В настоящее время презерватив является единственным контрацептивным средством, о котором известно, что он эффективно предотвращает передачу ВИЧ. Женские презервативы также могут предотвратить передачу ВИЧ, однако они относительно дороги и пока еще имеются не везде.

Регулирование рождаемости или ограничение народонаселения

Невозможно понять смысл дискуссии о риске и пользе метода контрацепции без рассмотрения вопроса, почему и как используются эти методы; т.е. каковы социальные, экономические, политические и культурные аспекты этого вопроса. При обсуждении технических достоинств одного метода по сравнению с другим эти аспекты зачастую полностью игнорируются.

Создание оральных контрацептивов (ОК) и наделение представителей медицинской профессии правом назначать их привело к росту вмешательств в фертильность женщины. Такое положение вещей продолжается до сих пор как результат научных разработок по созданию новых видов контрацептивных средств, многие из которых усиливают

зависимость женщин от медиков в том, что касается их введения и извлечения. ВМС, инъекционные контрацептивы и имплантаты - все они требуют специально обученного медицинского персонала для применения и дальнейшего наблюдения; а также обученного персонала - для извлечения ВМС и имплантатов. Эти "врачебно-зависимые" методы создают возможность злоупотреблений в рамках программ планирования семьи, так как женщина, не желающая продолжать использовать такой метод, не может просто остановиться: она должна найти медицинского работника, чтобы тот извлек контрацептивное средство [15].

Обеспокоенность сложившейся ситуацией еще больше усиливается осознанием того факта, что "программы планирования семьи все больше озабочены благосостоянием общества в целом, чем благополучием конкретной женщины [16]."

На протяжении 1960-х и 1970-х годов страх перед надвигавшимся кризисом перенаселения выразился в том, что регулирование фертильности стало основным приоритетом при выделении средств как на научные исследования, так и на программы помощи. Согласно подсчетам, к началу 1990-х годов на программы планирования семьи уходили ежегодно 5,3 млрд. долларов США; причем две трети этой суммы (3,5 млрд. долларов США) тратились в развивающихся странах [17]. В период с 1970 по 1991 гг. затраты Специальной Программы ВОЗ по исследованиям, разработкам и обучению научных кадров в области репродукции человека составили около 310 млн. долларов США; при этом ежегодный бюджет Программы в начале 1990-ых гг. составлял в среднем около 22 млн. долларов США [18].

Американское Агентство Международного развития [USAID] является "доминирующим донором" в области народонаселения. За 10 лет, начиная с 1981 г., USAID направило примерно 2,6 млрд. долларов США на деятельность в области народонаселения, что составляет примерно 45% всех международных фондов для этой сферы. Только в 1991 г. USAID потратило 330 млн. долларов США на деятельность в области народонаселения. USAID также обеспечивает 75% контрацептивных средств, поставляемых организациями-донорами в развивающиеся страны. С 1968 г. Агентство поставило 1,6 млрд. курсов ОК; 7,8 млрд. презервативов и 50 млн. ВМС [19].

Создание и введение в клиническую практику оральных контрацептивов в 1960-х гг. приветствовалось в индустриальных странах как революция в регулировании фертильности, которая позволит женщинам вести половую жизнь, не опасаясь беременности. Как признал Фонд народонаселения ООН (UNFPA) в 1985 г.,

«в развитых странах женщины в порядке вещей пользуются такими основными репродуктивными свободами, как знания о контрацепции и доступ к ней, что дает им определенный контроль над своей фертильностью.» [20]

В развивающихся странах начальный этап не всегда развивался таким образом. Контрацептивы предлагались там не как средство увеличения репродуктивных альтернатив для женщин, а как элемент национальной стратегии по сокращению населения страны [21]. Причины таких стратегических мер тогда казались очевидными: слишком много людей на имеющиеся ресурсы. Ограничение роста населения способствовало бы экономическому и социальному развитию. Во многих случаях проблема в большей степени заключалась в распределении и потреблении ресурсов. Тем не менее сама идея о том, что регулирование населения является *именно* способом решения проблем бедности и развития, привела к серьезным искажениям в планировании и игнорировала важные вопросы социальной справедливости.

В начале 1960-х гг. Совет по вопросам народонаселения с центром в США, встревоженный "проблемой неудержимого роста народонаселения", акцентировал внимание на ВМС как способе решения демографического кризиса в развивающихся странах. Совет созвал конференцию, предназначенную дать медикам стимул для новой оценки ВМС как рационального метода контрацепции. Участников убеждали, что такой подход обоснован двумя научными достижениями: новыми разработками в области инертных пластмасс, позволяющими конструировать ВМС так, что их можно было бы легко вводить; и появлением антибиотиков, способных излечить любые инфекции. То, что инфекции будут случаться, принималось как нечто само собой разумеющееся. Один из авторитетных гинекологов, Роберт Уилсон [Robert Wilson], в своем обращении к участникам конференции сказал:

«Если мы посмотрим на это в долгосрочной перспективе ... я никогда не высказывал вслух такие вещи и не знаю, как это прозвучит... возможно, в общей системе вещей отдельной пациенткой можно пренебречь, особенно если инфекция, которую она получит, закончится стерилизацией, а не смертью.» [22]

Основной целью многих схем регулирования роста населения было "побудить" людей к осознанию необходимости ограничить размер семьи. Но логика рассуждения Запада (предотвратить нехватку продовольствия или социальные проблемы) отличается от логики в развивающихся странах. Во многих развивающихся странах люди, ведущие полную лишений жизнь, в значительной степени полагаются на детей как на источник пополнения доходов семьи и помощников в выполнении семейных обязанностей. Джон Колдуэлл [John Caldwell], ведущий исследователь в области народонаселения, отметил, что бедные фермеры "вели бы себя неразумно", если бы поощряли политику ограничения числа детей, которые могли бы помогать им по дому и по хозяйству [23].

Многие программы, разработанные с целью стимулирования более широкого использования контрацепции, направлены на женщин. Однако проблема может корениться в отношении *мужчин*. Врач из мексиканской клиники отмечает, что "когда жена хочет попытаться ограничить количество ртов в семье, муж приходит в ярость и даже бьет ее. Для него неприемлем сам факт, что жена принимает собственное решение. Она ставит под сомнение его авторитет, его власть над нею, - и тем самым само его мужское достоинство [24]."

Случалось, что для поощрения контрацепции использовали давление, сильные аргументы убеждения или различные побудительные стимулы. В таких странах, как Бангладеш, Египет, Индия, Индонезия, Пакистан, Тайвань, Таиланд, Турция, Корея и Объединенные Арабские Эмираты, либо получатели контрацептивных средств, либо те, кто занимался их продвижением (а иногда и те, и другие) получали вознаграждение. Оно было либо в виде наличных денег, либо в виде товаров и услуг (например, одежда, сельскохозяйственные животные, преимущественное право на получение жилья или даже продукты питания) [25].

Там, где стимулы используются вместе с плановыми заданиями по стерилизации, введению инъекций и имплантатов или ВМС определенному количеству женщин ежедневно или ежемесячно, идея о свободном выборе женщиной методов контрацепции быстро исчезает. Женщинам предлагаются лишь конкретные контрацептивные средства, часто с недостаточными предостережениями в отношении побочных эффектов; сами контрацептивы предаставляются плохо обученными медицинскими работниками, на которых оказывается давление для достижения определенных результатов. К тому же, отсутствие возможностей для регулярных осмотров и медицинского оборудования не

позволяют выявлять женщин "с риском" (например, в предраковом состоянии или беременных). Как разъясняет Анруд К. Джейн [Anrudh K. Jain], ведущий сотрудник Совета по вопросам народонаселения,

«с течением времени достижение демографических целей стало доминирующим фактором организованных программ планирования семьи, [которые] при определенных обстоятельствах ... утрачивали фундаментальный принцип - удовлетворение потребностей конкретных людей.» [26]

Для того, чтобы женщины могли сделать свободный выбор, им нужна полная информация. Однако опыт прошлого показывает, что в развивающихся странах женщинам-участницам программ планирования семьи не всегда сообщали полную информацию о неблагоприятных действиях различных контрацептивных средств [27]. Возможно, *не* в интересах организаций разъяснять побочные эффекты и других проблемы, связанные с методами контрацепции. Джеймс Шелтон [James Shelton], руководитель научного отдела Управления по вопросам народонаселения USAID, в 1991 г. сказал, что USAID предпочитало не использовать термин "противопоказание", когда речь шла о контрацептивах. "Это термин, который может восприниматься очень негативно и иметь сильный ингибирующий эффект, особенно когда он передается с верхнего уровня системы на нижние. Медику, работающему на нижнем уровне системы здравоохранения, требуется большая уверенность, чтобы пойти против пусть даже "относительного противопоказания" [28].

Он также назвал несколько "медицинских барьеров", которые могут препятствовать эффективному выполнению и воздействию программ планирования семьи, особенно - тех программ, в рамках которых предлагалась гормональная контрацепция. В числе таких "барьеров" были: "ненужные лабораторные тесты; чрезмерные физические осмотры (напр., тазовых органов и груди); ... слишком интенсивный режим последующих наблюдений; ... консервативное медицинское мышление (напр., временная отмена ОК женщине, у которой появляются головные боли, просто с целью "подстраховаться"); ... слишком подробные беседы и сбор анамнеза; ... категорическое исключение клиентов из программы (напр., по спорным критериям возраста и аналогии); категорический отказ от некоторых методов (напр., отказ предоставить ВМС по причине слишком высокой заболеваемости БППП среди населения) ...". Многие из этих тестов и критериев для исключения в промышленно развитых странах рассматриваются как стандартный элемент безопасного предоставления населению контрацептивных средств.

В Нидерландах Schering рекламирует среди врачей свой оральный контрацептив. The Practitioner, март 1992.

Это противоречие коренится в различиях между концепцией регулирования роста населения (иногда насаждаемой извне) и концепцией регулирования рождаемости, оптимизации интервалов между родами и размеров семьи - решений, которые должны принимать те, кого это касается самым непосредственным образом, т.е. женщины и их партнеры. Женщины, а не руководящие организации, "являются правомочными судьями в определении потребностей женщин в регулировании рождаемости" [29].

Кенийка Джейн Маранга [Jayne Maranga], которая работает в Найробийском отделении добровольной службы за рубежом (организация с центром в Великобритании), подчеркивает, что женщины в Кении, "особенно те, которые никогда не посещали школу, по-прежнему не понимают разницу между планированием семьи и регулированием рождаемости. Большинство из них так истолковывают политику правительства: женщинам следует перестать рожать детей. Эта концепция воспринимается как нечто привнесенное извне; поэтому важно, чтобы соответствующие организации дали бы ясно понять, что наши дети могут быть адекватно обеспечены только при планировании семьи [30]."

В последние годы появляются признаки того, что у участников программ планирования семьи складываются более информативно-обоснованные представления и поведение. Все в большей степени то сложное взаимодействие социальных, экономических и культурных факторов, которое обусловливает высокий рост населения в отдельных регионах мира, рассматривается более всесторонним образом, чем в первую очередь полагаясь на технологический эффект сдерживания роста населения. Согласно Фонду ООН для деятельности в области народонаселения, "повышение статуса женщин в развивающихся странах путем предоставления им доступа к адекватному образованию и к работе за справедливую заработную плату является существенным элементом задачи по замедлению темпов роста населения и, следовательно, сокращением бедности [31]."

Поиск альтернативных решений

Поскольку многие женщины разочаровались в современных методах контрацепции и, учитывая важность, которая отводится контрацепции в целом, неудивительно, что ведутся масштабные научные изыскания по созданию лучших методов. Однако поиск альтернатив ограничен теми же силами, которые ранее стимулировали исследования в области женских гормональных контрацептивных средств. Наука по-прежнему уделяет главное внимание гормональным или "врачебно-зависимым" методам, используемым женщинами, и значительной мере отвергает альтернативные. Один гинеколог так отозвался об этой ситуации: исследователи в области контрацепции.

«добьются лучших результатов, если сосредоточат ресурсы на том, как сделать безопасные методы более эффективными... Сосредоточиться на оптимизации таких методов - безусловно, лучше, чем традиционная практика научного учреждения, которое начинает с создания современных или новаторских системных методов - удобных и высокоэффективных - и затем усердно стремится избавиться от заложенного в них риска. При таком подходе доказать успех будет почти так же невозможно, как его достичь!» [32]

Сейчас ученые рассматривают такие альтернативы, как мужские контрацептивные средства, контрацептивная вакцина и посткоитальный ОК (или ОК, индуцирующий аборт).

МУЖСКИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Исследования в области мужских КС продвигаются медленно. Было найдено, что еженедельные инъекции мужского гормона тестостерона обеспечивают "безопасную, устойчивую, эффективную и обратимую контрацепцию по крайней мере на 12 месяцев", хотя частота инъекций была основной причиной прекращения использования данного метода. Кроме того, подобно инъекциям КС для женщин, нет сведений о риске долгосрочного использования, хотя потенциально существует риск развития как рака предстательной железы, так и сердечно-сосудистых заболеваний [33]. При исследовании

на животных комбинации тестостерона с химическим веществом, которое ингибирует секрецию рилизинг-гормона гонадотропина, было достигнуто успешное подавление производства спермы у приматов; этот продукт, по прогнозам, будет вызывать похожий эффект и у людей [34], хотя пока еще существуют сомнения в его безопасности и приемлемости [35].

Еще одно химическое вещество, госсипол, содержащееся в сыром масле семян хлопка, может снижать образование спермы; однако, как выяснилось в опытах с животными, он понижает половое влечение [36]. При исследованиях с участием людей также возникло предположение, что вплоть до 10% использующих его людей может грозить бесплодие [37].

Тем не менее, мужской контрацептив вряд ли появится в ближайшем будущем, если не считать улучшения презервативов и поощрения к более частому их использованию. Даже если и обнаружат перспективное вещество, современные "строгие правила токсикологических исследований и порядок лицензирования по сравнению с ситуацией 25 лет назад, когда женские ОК впервые стали широко доступны" замедлят его разработку [38].

КОНТРАЦЕПТИВНАЯ ВАКЦИНА?

По оптимистическим прогнозам, вакцина для женщин, регулирующая рождаемость, может начать применяться в ближайшие 15 лет, и наиболее вероятным кандидатом на эту роль является вакцина, направленная на хорионический гонадотропин человека (ХГч) - гормон, который вырабатывается при беременности. Блокирование действия гормона нарушает способность зародыша внедриться в матку [39].

Сейчас проводятся исследования с целью найти вакцину, которая препятствовала бы оплодотворению, нарушая деятельность белков, содержащихся либо в сперматозоиде, либо в яйцеклетке. Одна такая вакцина, созданная учеными Виргинского Университета в США, к 1994 г. должна была достичь стадии клинических испытаний. Своим действием она стимулирует производство в организме женщины антител к особому белку, который, как предполагают, присутствует во всей сперме человека. Связывание антител с белком будет препятствовать оплодотворению яйцеклетки сперматозоидом [40].

Другая исследовательская группа ведет поиск вакцины, которая будет вырабатывать антитела к белку на поверхности яйцеклетки. Связывание антител с этим белком будет эффективно препятствовать сперматозоиду проникнуть в яйцеклетку [41].

Пока что не подтвердилась гипотеза о том, что эти вакцины, вероятно, будут относительно лишены побочных эффектов. ВОЗ также утверждает, что "они будут легкими в использовании и относительно недорогими [42]." Тем не менее, предстоит решить много вопросов, связанных с безопасностью и эффективностью. Неизвестно, какой эффект это окажет на женщину, которая уже беременна или забеременеет в период использования этих вакцин. Нельзя также точно предсказать фактическую продолжительность эффективного действия, так как иммунные реакции у разных женщин отличаются [43]. Хотя вакцина в более традиционном понимании "запускает" иммунную реакцию на токсин, попадающий в организм человека извне, эти противофертильные вакцины пытаются спровоцировать ауто-иммунный ответ - т.е., они предназначены для вмешательства в нормальное функционирование человеческого организма и его иммунной системы. На фоне увеличивающейся частоты заболеваний, которые нацелены

на иммунную систему человека, разумно ли создавать вакцину, которая будет способствовать таким "нападениям"?

Как недавно заметил Карл Дьерасси [Carl Djerassi] - химик, создавший в 1951 г. первый активный оральный прогестаген норэтистерон, - "даже если будут решены среднесрочные технические проблемы, потребуются многие годы тщательно контролируемых исследований с большим количеством женщин-добровольцев, чтобы установить продолжительность действия противофертильной вакцины; убедиться, все ли женщины впоследствии смогут рожать нормальных детей; и не будет ли отмечено серьезных побочных эффектов после начала широкого использования таких вакцин [44]."

ТАБЛЕТКА, ИНДУЦИРУЮЩАЯ АБОРТ?

Некоторые из наиболее противоречивых исследований последних лет в области контрацептивов связаны с разработкой и введением в практику антипрогестагена под названием мифепристон (иногда лучше известного под своим исследовательским номером RU486). Это лекарство, производимое фирмой Roussel Uclaf, не позволяет функционировать гормону прогестагену, который необходим для успешной беременности. Мифепристон получил лицензию во Франции, Китае, Швеции и Великобритании как лекарство для медицинского прерывания беременности (аборта) при условии, что спустя два дня после его использования будет вводиться аналог простагландина (такой, как гемепрост) [45]. Было показано, что этот ОК эффективен примерно в 95% случаев, если принимать его в период до 7-ой недели беременности.

Известный в мире как "таблетка для аборта", мифепристон и прославляли, и проклинали, в зависимости от отношения к абортам. Карл Дьерасси отозвался о мифепристоне как о "наиболее значительном научном достижении 1980-ых гг. в области нового практического регулирования рождаемости [46]." Сэр Малкольм Макнотон [Malcolm Macnaughton], профессор акушерства и гинекологии в Университете Глазго, сказал, что "в репродуктивной медицине это прогресс, по своему масштабу сопоставимый с созданием оральных контрацептивов [47]." Угрозы бойкота со стороны лобби против абортов однажды побудили Roussel Uclaf заявить о том, что они приостанавливают распространение этого лекарства во Франции, хотя уже через два дня после этого препарат опять появился в продаже по распоряжению министра здравоохранения Франции, который назвал его "моральной собственностью женщин [48]". В 1991 г. две группы, выступающие против абортов, призвали британских врачей бойкотировать продукцию фирмы Roussel и ее материнской компании - *Hoechst* [49]. В США давление лобби, выступающего против абортов, привело к тому, что Roussel не стремился регистрировать свой препарат, несмотря на призывы провести клинические исследования мифепристона, прозвучавшие со стороны Американской медицинской ассоциации и Американской ассоциации за научный прогресс [50]. Это также побудило Управление США по контролю за пищевыми и Лекарственными продуктами издать "сигнал о недопустимости импорта", которым запрещался ввоз в страну мифепристона частными лицами на том основании, что для его правильного иепользования был необходим контроль со стороны врача [51].

В развивающихся странах Roussel вначале имел соглашение с ВОЗ о распространении мифепристона, хотя создатель препарата профессор Этьен-Эмиль Болье [Etienne-Emile Baulieu], обвинил Roussel и ВОЗ в том, что они под политическим давлением препятствуют всемирному сбыту этого продукта [52]. Ярким примером политического давления, оказываемого на ВОЗ, является обращение госдепартамента США к ВОЗ с просьбой обеспечить, чтобы для продвижения этого препарата не использовались фонды

США. В обращении также прозвучал вопрос: рекомендует ли ВОЗ использовать мифепристон в странах, где осуществление врачебного надзора маловероятно [53]. В мае 1993 г. Roussel объявила, что лицензирует мифепристон и передаст лицензию в Совет по вопросам народонаселения. После этого уже Совет будет отвечать за то, чтобы найти фирму-изготовителя и провести необходимые клинические испытания для содействия более широкому использованию этого лекарства [53a].

Профессор Болье утверждает, что мифепристон мог бы быть весьма полезен в развивающихся странах, если даже допустить, что он будет там использоваться в менее строгих условиях, чем во Франции и Великобритании [54]. Другие комментаторы более осторожны и указывают, что "в развивающихся странах женщинам с нежелательной беременностью не только малодоступна медицинская помощь, но и аборты там запрещены законом, если делаются не по медицинским показаниям. В таких условиях эти лекарства вероятнее всего будут предлагаться только на черном рынке, по определенной цене и без предоставления соответствующей информации о них [55]." Эдуар Сакиз [Edouard Sakiz], председатель *Roussel*, в 1990 г. заявил, что "скорейший способ саботировать продукт и порядок его использования - это проводить его маркетинг таким образом, как это делается в странах третьего мира". Он сказал, что органы здравоохранения в Китае и Индии заявили, что "в их странах невозможно будет контролировать продукт такого рода" [55a].

Противоречивая ситуация с мифепристоном, вероятно, сохранится на протяжении всех 1990-ых гг. Скорее всего пройдет какое-то время (если это вообще когда-нибудь произойдет), прежде чем широкое использование продукта, подобного мифепристону, станет реальностью. Предстоит решить еще много вопросов об использовании такого типа средства, индуцирующего аборт. Вопрос безопасности, который также является аргументом в пользу адекватной медицинской помощи, - что произойдет в 5 или более процентах случаев (при неправильном использовании), когда прерывание беременности не будет успешным? Были сообщения о том, что простагландины вызывают у людей тератогенный эффект, поэтому важно иметь альтернативный метод прерывания беременности [56]. Это означает, что индуцирующая аборт таблетка не является заменой вакуум-абортов методом "сделай сам" [57]. Председатель Roussel дал ясно понять, что использование мифепристона гораздо сложнее, чем метод вакуум-аспирации. "Это ужасное психологическое испытание" для женщины [57a]. В любом случае, вакуум-аспирация является эффективным и относительно безопасным методом аборта. Проблема - не в методе, а в его недоступности в развивающихся странах. Таблетка, индуцирующая аборт, не является подходящим ответом на целый ряд социальных, культурных, политических и экономических ограничений, которые затрудняют женщинам доступ к безопасным, легальным абортам.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Проблемы, касающиеся разработки контрацептивных средств, дали возможность по-новому взглянуть на естественное планирование семьи (ЕПС) [58]. Методы ЕПС были определены как "вероятно, методы выбора" для развивающихся стран, потому что они простые, недорогие (требуется лишь некоторое обучение), не дают побочных эффектов и принимаются большинством религиозных и культурных норм [59]. Международное исследование, проведенное ВОЗ, выявило, что пары, правильно использовавшие эти методы (ежедневное слежение за температурой и слизью, выделяемой шейкой матки, в течение восьми циклов) смогли достичь показателя контрацепции в 97%. Исследование

также выявило, что 94% женщин могли определять фертильную стадию после периода обучения, который охватывал три цикла [60].

Грудное вскармливание, долгое время провозглашавшееся единственным наиболее важным методом оптимизации интервалов между родами, сейчас часто включается в программы ЕПС. Исследования показали, что когда ребёнка почти полностью вскармливают грудью первые шесть месяцев и менструации не возобновились, овуляция не происходит. Метод лактационной аменореи (МЛА) обеспечивает защиту от беременности не менее, чем на 98% [61].

Грудное вскармливание также значительно снижает риск как рака яичника, так и рака молочной железы. Например, риск развития рака молочной железы у женщин, которые кормят грудью, наполовину меньше, чем у женщин, которые не кормят. Включение грудного вскармливания как элемента программы естественного планирования семьи может служить способом контрацептивной защиты и улучшения здоровья младенца, поскольку вскармливание исключительно грудью обеспечивает наилучшее питание из всех возможных в первые 4-6 месяцев жизни ребёнка.

Рекомендации к действию

Программы планирования семьи будут более эффективны, если службы, занимающиеся вопросами репродукции, будут основываться на концепциях основных лекарств и первичной медицинской помощи: услуги по регулированию фертильности должны быть всеобъемлющими, включая охрану здоровья матери и ребёнка и другие услуги здравоохранения, которые должны быть доступны любому лицу, независимо от возраста, пола или семейного положения. Уделяя внимание общему репродуктивному здоровью женщин, можно добиться более безопасных альтернатив в области контрацепции.

Для того, чтобы это произошло, женщины и мужчины должны иметь свободный выбор методов и сбалансированную информацию. Сюда входит выполнение основных критериев, установленных, например в *"Руководстве WEMOS [Рабочая группа по вопросам здоровья и развития - прим. пер.] и HAI по распространению и использованию методов регулирования фертильности"* [63].

1. выбор из широкого спектра контрацептивных методов, а также безопасные аборты и стерилизация;
2. полная, объективная информация об имеющихся вариантах контрацепции; их риск, их преимущества, ясные инструкции по их использованию, и их возможное воздействие на личные отношения и повседневную жизнь;
3. возможность принять решение в пользу одного или другого метода без каких-либо санкций или побудительных стимулов;
4. доступ к хорошей системе здравоохранения, поскольку многие методы являются "врачебно-зависимыми", и требуют условий, при которых использующий эти методы имеет доступ к последующему наблюдению, и извлечение КС обеспечивается по требованию пациента.

Следует также расширить научный поиск, чтобы улучшить наличие и удобство существующих методов контрацепции, контролируемых пользователем, включая механические и естественные методы.

Превыше всего - улучшение политического, экономического и социального статуса женщин; более широкое привлечение их к разработке и реализации программ семейного планирования обязательно даст наиболее продолжительный эффект.

Источники

1. Khanna, J., van Look, P.F.A. and Griffin, P.D. (eds), *Reproductive Health: a Key to a brighter future*, Geneva, WHO, 1992, p4.
2. Ibid, p6.
3. Da Vanzo, J., Parnell, A.M., and Foege, W.H., "Health consequences of contraceptive use and reproductive patterns: Summary of a report from the US National Research Council", *Journal of the American Medical Association*, Vol 265, No 20, 22/29 May 1991, pp2692-6.
4. Jacobson, J.L., *Women's Reproductive Health: the silent emergency*, (World-watch Paper 102), Washington, Worldwatch Institute, 1991, p52.
5. Lethbridge, D.J., "Choosing and using contraception: toward a theory of women's contraceptive self-care", *Nursing Research*, Vol 40, No 5, Sep-Oct 1991, pp276-80.
6. Ibid.
7. Filshie, M., "Abortion", chapter 14 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, pp250-74.
8. Potts, M. and Rosenfield, A., "The fifth freedom revisited: I, background and existing programmes", *Lancet*, Vol 336, 17 Nov 1990, pp1227-31.
9. Guillebaud, J., The Pill, Oxford, Oxford University Press, (4th edn) 1991, p227.
10. Jacobson, op cit, pp32-3.
11. Khanna, et al, op cit, p13.
12. Bang, R.A., Bang, A.T., et al, "High prevalence of gynaecological diseases in rural Indian women", *Lancet*, No 8629, 14 Jan 1989, pp85-8.
13. Jacobson, op cit, p28.
14. Winters, SJ. and Marshall, G.R., "Editorial: Hormonally-based male contraceptives: will they ever be a reality?", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 73, No 3, 1991, pp464A-B.
15. Hardon, A., "Contraceptive research: women's perspectives", in: Mintzes, B. (ed.), *A Question of Control: Women's Perspectives on the Development and Use of Contraceptive Technologies*, Amsterdam, WEMOS Women and Pharmaceuticals Project/HAI, 1992, p7.
16. Lethbridge, op cit, pp276-80.
17. Brown, P., "Cash for contraception will keep family sizes falling", *New Scientist*, 18 May 1991, p15.
18. Khanna, et al, op cit, p139.
19. Spieler, J., "US Agency for International Development: Support for NFP", in: Queenan,

J.T., Jennings, V.H., et al, *Natural Family Planning: Current Knowledge and New Strategies for the 1990s*, (Proceedings of a conference held at Georgetown University, 10-14 Dec 1990), Washington, DC, Georgetown University, Apr 1992, p6.

20. UNFPA, 1984 Report, New York, UNFPA, 1985, p8.
21. LaCheen, C., "Population control and the pharmaceutical industry", in: McDonnell.K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, p90.
22. Pappen, A., "The rise and fall of the IUD", in: McDonnell, op cit, p168.
23. Lappe, P.M. and Schurman, R., *Taking Population Seriously*, London, Eanhscan Publications, 1989, p22.
24. Ibid, pp26-7.
25. Ibid, pp40-2; LaCheen, op cit, pp120-24.
26. Jacobson, op cit, p39.
27. Lappe and Schurman, op cit, p45.
28. Letter from James D. Shelton, Chief, Research Division, and Cynthia Calla, Medical Officer, Family Planning Services Division, of the Office of Population, USAID, Washington, DC, to Carlos Huezo, Medical Director, International Planned Parenthood Federation, London, 21 Aug 1991.
29. Jacobson, op cit, p52.
30. Maranga, J., "A question of education", *Orbit*, Autumn 1988, p14.
31. United Nations Population Fund, The State of the World Population 1992, New York, 1992, cited in: Anon., "Women's status and world population", *Lancet*, Vol 339, 2 May 1992, p1107.
32. Guillebaud, J., Contraception: your questions answered, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp293-4.
33. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, "Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men", *Lancet*, Vol 336, 20 Oct 1990, pp955-9.
34. Bremner, W.J., Bagatell, C.J. and Steiner, R.A., "Gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone: a potential male contraceptive", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 73, No 3,1991, pp465-9.
35. Winters and Marshall, op cit, pp464A-B.
36. Taylor, G.T., Griffin, M.G. and Bardgett, M., "Search for a male contraceptive: the effect of gossypol on sexual motivation and epididymal sperm", *Journal of Medicine*, Vol 22, No I, 1991, pp29-44.
37. Jeffcoate, S.L., "Progress towards a systemic male contraceptive", chapter 17 in: Filshie and Guillebaud, op cit, pp305-9.
38. Ibid.
39. Grubb, G.S., "Experimental methods of contraception", *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, Vol 3, 1991, pp491-5.

40. Anon., "Ortho's contraceptive vaccine", *Scrip*, No 1687, 29 Jan 1992, p26.

41. Pain, S., "Hopes grow for Óperfect' contraceptive", *New Scientist*, 2 Mar 1991.

42. Khanna, et al, op cit, p91.

43. Hardon, A., "An analysis of research on new contraceptive vaccines", *Women and Pharmaceuticals Bulletin*, Nov 1990, pp22-4.

44. Djerassi, C., "The bitter pill", *Science*, Vol 245, July 1989, pp356-61.

45. Khanna, et al, op cit, pp98-9; Anon., "Mifepnstone approved in Sweden", *Scrip*, No 1752, 11 Sep 1992, p27.

46. Djerassi, op cit, pp356-61.

47. Anon., "UK approval for mifepristone", *Lancet*, Vol 338, 13 Jul 1991, pp111-2.

48. Williams, C. (ed.), *The "Abortion Pill: widening the choice for women"*, London, birth Control Trust, 1990, p6.

49. Anon., "UK pro-lifers boycott Roussel/Hoechst", *Scrip*, No 1656, 1 Nov 1991, p7.

50. Potts, M., "USA; Access to mifepristone", *Lancet*, Vol 339, 9 May 1992, pp1161-2.

51. Charo, A., "USA: Personal importation of mifepristone", *Lancet*, Vol 340, 25 Jul 1992, p229.

52. Anon., "Prof Baulieu on mifepristone", *Scrip*, No 1542, 22 Aug 1990, p19.

53. Anon., "New York Mayor's mifepristone campaign", *Scrip*, No 1608, 17 Apr 1991, p18.

53a. Anon., "Mifepristone", *Lancet*, Vol 341, 1 May 1993, p1146.

54. Anon., *Scrip*, No 1542, op cit, p19.

55. Fonseca, W., Misago, C. and Kanji, N., "Misoprostol plus mifepristone", *Lancet*, Vol 338, 21/28 Dec 1991,p1594 .

55a. Nau, J.-Y., "Drug firm defends marketing strategy on abortion pill", *Guardian Weekly*, 19 Aug 1990 (from an article in Le Monde, 1 Aug 1990).

56. Silvestre, L., Dubois, C., et al, "Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue: a large-scale French experience", *New England Journal of Medicine*, Vol 322, No 10, 8 Mar 1990, pp645-8.

57. LeGrand, A., "The abortion pill: A solution for unsafe abortions in developing countries?", *Social Science and Medicine*, Vol 35, No 6, 1992, pp767-76.

57a. Nau, J.-Y., op cit.

58. Kambic.R.T., "Natural family planning use-effectiveness and continuation", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Suppl. to Vol 165,.No 6, Pan 2, Dec 1991, pp2046-2048.

59. Ryder, R.E.J., "Abortion", *Lancet*, Vol 339, 20 Jun 1992, p1544.

60. Queenan, J.T. and Moghissi, K.S., "Natural family planning: looking ahead", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Suppl. to Vol 165, No 6, Pan 2, Dec 1991, pp1979-80

61. Gross, B.A., "Is the lactational amenorrhea method a part of natural family planning? Biology and policy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol 165, No 6, Part

2, Dec 1991, pp2014-19.

62. Labbok, M. and Koniz-Booher (eds), *Breastfeeding: protecting a natural resource*, Washington, Georgetown University, 1990, p8.

63. WEMOS/HAI, Guidelines for the Distribution and Use of Fertility Regulation Methods, Amsterdam, WEMOS/HAI, 1991.

22. Оральные контрацептивы

Уменьшая риск

Оральные контрацептивы (ОК) составляют группу рецептурных средств, наиболее широко используемых [1], наиболее хорошо исследованных [2], и, "с невероятно большой долей прибыли в их цене", находятся среди "наиболее доходных из всех фармацевтических средств" [3]. Впервые появившись в 1960-х годах, они сейчас ежедневно используются более 63 млн. женщин во всем мире [4], из них 46 млн. - в развивающихся странах [5]. В 1989 г., согласно подсчетам, объем всемирного рынка ОК был равен 1,8 млрд. долларов США [6]. В Великобритании в 1987 г. примерно 45% женщин в возрасте 20-29 лет использовали ОК. Хотя только около 40% женщин, которые родились в 1930-ых гг., когда-либо использовали ОК, среди родившихся в 1950-ых гг. ими пользовались уже 80% [7]. В США в 1991 г. 28% женщин в возрасте от 15 до 44 лет пользовались ОК; это самый высокий показатель с 1975 г. [8]. Ожидается, что к 1995 г. рынок ОК в США будет оцениваться примерно в 1,4 млрд. долларов [9]. Однако, в Мексике, где в 1970-ые гг. ОК были наиболее распространенным контрацептивным средством, сейчас они по популярности уступают инъецируемым контрацептивам, внутриматочным средствам (ВМС) и стерилизации. Причина этого: мексиканки считают, что вероятность вредных побочных эффектов у ОК больше, чем у других контрацептивных средств [10].

Эффективность

Поскольку ОК принимают в основном здоровые женщины, еще более важным становится требование, чтобы эти средства были не только эффективными, но и чрезвычайно безопасными. Их эффективность - при правильном применении не вызывает сомнения: при использовании комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего два синтетических гормона - эстроген и прогестаген, беременность наступает у менее 1% женщин в год [11]. Похожие результаты достигаются при использовании новых "многофазных" КОК, которые содержат гормоны в различных количествах, что как бы имитирует естественную схему вырабатывания гормонов в организме. У женщин, использующих моногормональные прогестагенные оральные контрацептивы (МГПОК), беременность наступает чаще - 1-3 случая на 100 женщин/год [12]. Функция КОК-предотвратить овуляцию, создав имитацию беременности, а также сделать шеечную слизь

менее проницаемой для спермиев, а эндометрий матки - менее восприимчивой к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. МГПОК оказывают основной эффект на шеечную слизь и эндометрий матки, хотя происходит также и некоторое нарушение овуляционного цикла.

Эффективность, конечно, зависит от регулярного приема ОК. Недавнее исследование показало, что при неправильном применении от 6% до 20% принимающих ОК могут забеременеть [13]. Большинство КОК принимаются в течение 21 дня, после чего следует семидневный период без таблеток (или прием плацебо в течение 7 дней). Если ОК не принимается более 12 часов, то в течение следующих 7 дней наряду с ОК следует применять альтернативный метод контрацепции (например, презерватив или иной механический метод). Если пропустить прием ОК близко к началу или концу цикла, повышение риска овуляции и, следовательно, беременности становится особенно вероятным [13a].

На эффективность могут влиять взаимодействия с другими лекарствами. В частности, в числе лекарств, снижающих эффективность контрацептивов были выявлены те, которые своим действием нарушают желудочно-кишечную деятельность или стимулируют ферменты, тем самым уменьшая всасывание: это такие лекарства, как антибиотики, противогрибковые препараты, противосудорожные средства или барбитураты [14]. Также имеются определенные доказательства, что курение (помимо его ассоциации с повышенным риском неблагоприятных действий на сердечно-сосудистую систему у женщин, использующих ОК), может снижать эффективность этих контрацептивов [15].

Безопасность

Более противоречива картина с показателями безопасности. В конце 1970-х гг. стало ясно, что женщины, использующие ОК, подвергались повышенному риску тромбозов и других сосудистых нарушений, особенно если они курили. Исследование, проведенное в 1983 г. Королевским колледжем врачей общей практики [Royal College of General Practitioners] обнаружило, что у использующих КОК в четыре раза выше риск умереть от сердечно-сосудистых болезней. В отчете об исследовании также было показано, что курящие женщины, принимающие ОК, имеют не только большую вероятность перенести сердечно-сосудистое заболевание (главным образом сердечный приступ или инсульт), но и гораздо более высокий риск летального исхода. Результаты исследований показали, что глубокий тромбофлебит, легочная эмболия, инфаркт миокарда, тромботические инсульты, геморрагические инсульты и другие сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у женщин, использующих КОК [16].

ОК и рак молочной железы

В 1983 г. появились другие опасения насчет ОК. В двух исследованиях была проведена связь между ОК и раком. В первом из них, проведенном в Лос-Анжелосе профессором Малкольмом Пайком [Malcolm Pike] и его коллегами, делалось предположение, что для женщин в возрасте до 25 лет, принимавших КОК с высоким содержанием прогестагена в течение 5 лет, риск развития рака молочной железы был в четыре раза больше. Во втором исследовании, проведенном в Оксфордском Университете профессором Мартином Весси [Martin Vessey] и его коллегами, высказывалось предположение, что для женщин, использующих КОК, риск развития рака шейки матки был на 75% больше, чем у тех, которые пользовались ВМС. Оба отчета, опубликованных в одном номере журнала *The Lancet*, вызвали противоречивые отклики [17].

С того времени оба исследования подверглись значительной переоценке, и были дополнительно рассмотрены другие причинные факторы, которые могли бы дать объяснение результатам. Исследование, проведенной в 1989 г. в Великобритании, обнаружило, что для женщин моложе 36 лет, пользовавшихся ОК более восьми лет, риск развития рака молочной железы был на 74% выше, а для пользовавшихся ОК в течение 4-8 лет риск был выше на 43% [18]. Исследование здоровья медицинских сестер в США, в рамках которого велось наблюдение за почти 120 тысячами женщин в течение более 10 лет, пришло к выводу, что "предыдущее использование оральных контрацептивов не связано со значительным увеличением заболеваемости раком молочной железы" [19]. Подробный анализ данных исследования CASH [исследование рака и стероидных гормональных препаратов] в США завершался выводом, что "использование оральных контрацептивов немного увеличивало риск возникновения рака молочной железы у женщин в возрасте 20-34 лет; не влияло на риск возникновения рака молочной железы у женщин в возрасте 35-44 лет, и было соотносимо с несколько пониженным риском возникновения рака молочной железы у женщин в возрасте 45-54 лет [20]." В выводе отмечалось, что при истолковании результатов требовалась осторожность, так как диапазон возрастания или снижения риска был довольно малым.

Всесторонний эпидемиологический обзор, опубликованный в 1992 г., завершался выводом, что "не имеется последовательных доказательств ассоциативной связи между прогестинами и раком молочной железы" [21]. Вышедший в 1991 г. обзор исследований по методу "случай-контроль" использовал данные, собранные главным образом в 1980-ых годах хорошо известными группами исследователей, которые соблюдали строгие правила протокола. В обзоре делался вывод о существовании "убедительного консенсуса, что оральные контрацептивы не увеличивали риск возникновения рака молочной железы у женщин старше 45 лет, даже когда они применялись в течение длительных периодов". Обзор также выявил, что не имелось достаточных доказательств причинной связи между оральными контрацептивами и раком молочной железы у более молодых женщин [22]. Во втором обзоре, проведенном в 1991 г., делался вывод, что оральные контрацептивы "вызывали небольшое или вообще не вызывали возрастания риска рака молочной железы у женщин в развитых странах". Далее добавлялось, что "ограниченная информация из развивающихся стран ... предполагает, что использование оральных контрацептивов может умеренно увеличить риск у женщин, входящих в группы с низким риском". Другими словами, большему риску могут подвергаться те женщины, у которых в нормальных условиях не ожидалось бы развития рака молочной железы." [23]

Несмотря на более чем тридцатилетнее применение ОК, доказательства того, что существует связь между ними и раком молочной железы, по-прежнему неубедительны. Имеется мало информации о существовании такого риска для женщин, которые начинают пользоваться ОК в очень юном возрасте - зачастую как раз тех женщин, для которых противозачаточные таблетки являются самой популярной формой контрацепции [24]. Как указывает один исследователь, "возможно, еще не пришло время узнать, как реально проявляется долгосрочный эффект использования оральных контрацептивов в молодом возрасте на рак молочной железы" [25]. Это частично объясняется постоянными изменениями в уровнях дозировки оральных контрацептивов за последние 30 лет, что затрудняет точное сравнение долгосрочных эффектов [26], а частично это связано с общей трудностью определения возможных причин рака молочной железы.

Риск рака шейки матки

По вопросу об ассоциативной связи оральных контрацептивов и рака шейки матки, сам Весси впоследствии сказал, что "хотя баланс доказательств позволяет довольно

убедительно предположить, что длительное использование оральных контрацептивов незначительно увеличивает риск рака шейки матки", было "невозможно с уверенностью сказать, что данный эффект не был вызван вмешательством не полностью контролируемых сексуальных факторов" [27]. Тем не менее, по мнению автора, важно, чтобы женщины, пользующиеся оральным контрацептивом, проходили бы ежегодное обследование шейки матки.

Исследование ВОЗ, проведенное в восьми развивающихся и трех промышленно развитых странах, выявило, что в развивающихся странах риск рака шейки матки возрастает на 20% у женщин, использующих оральные контрацептивы. Однако в отчете об исследовании также отмечалось, что "наблюдаемое увеличение риска у пользующихся оральными контрацептивами может быть вызвано особенностями поведения этих женщин или их партнеров-мужчин, способствующими распространению болезней, передающихся половым путем" [28]. Наоборот, использование механических методов контрацепции, например, диафрагмы, вело к снижению риска рака шейки матки даже на 75% [29].

СПИД и оральные контрацептивы

Один из механических методов контрацепции - презерватив - сейчас является важным средством в борьбе общественного здравоохранения с распространением всех болезней, передающихся половым путем (БППП), и в частности - синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). В свете данных, подтверждающих рост гетеросексуального распространения СПИДа, необходимо учитывать этот новый фактор при выборе метода контрацепции. Крупным недостатком орального контрацептива является полное отсутствие защиты как от БППП, так и от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающего СПИД. К примеру, правительство Японии, в которой 80% супружеских пар в качестве метода контрацепции используют презервативы, откладывает выдачу разрешения на сбыт для контрацептивных таблеток с низкой дозой гормонов. В качестве причины этого называют опасение, что наличие таких таблеток может увеличить распространение ВИЧ-инфекции в Японии [30].

В нескольких исследованиях были высказаны предположения, что гормоны в составе противозачаточных таблеток могут изменять иммунные механизмы. "Эти воздействия имеют сходную природу, но менее выражены, чем те, которые ассоциируются с беременностью... Перспективные исследования показали возрастание воспалительных заболеваний и некоторых расстройств, которые, как полагают, имеют иммунную основу [31]." Решение, принимать ли лекарство, которое может бросить вызов самой иммунной системе человека, пусть и в малой степени, - такое решение не должно быть легким. Это особенно важно, если учесть, какой контингент женщин принимает оральные контрацептивы.

Контрацептивные таблетки часто назначаются молодым, сексуально активным женщинам, у которых могут быть множественные сексуальные партнеры (или чьи сексуальные партнеры могут иметь сексуальные отношения с другими женщинами). Они составляют одну из групп, имеющих самый высокий риск БППП и СПИДа, и очень важно выбрать контрацептивное средство, которое обеспечивало бы защиту не только от беременности. В современном мире оральный контрацептив может и не быть лучшей альтернативой.

Другие побочные эффекты

У принимающих ОК женщин возрастает риск развития рака печени [32]. Так как рак печени - довольно редкое заболевание, в абсолютном выражении этот риск довольно невелик, но он тем не менее существует. Женщины, принимающием ОК, также подвергаются более высокому риску заболевания желчного пузыря и образования желчных камней [33].

Поскольку КОК вызывают гормональные изменения, похожие на состояние беременности, многие из часто встречающихся побочных эффектов напоминают таковые при беременности. Наиболее распространены следующие побочные эффекты: тошнота, рвота, головная боль, болезненность молочных желез, изменение массы тела, тромбоз, утрата либидо, депрессия, гиперпигментация кожи лица (хлоазма), повышенное кровяное давление, нарушение функции печени, уменьшение менструальной кровопотери, т.н. "кровемазание" на раннем этапе цикла, пропуски менструаций и (редко) чувствительность кожи к солнечному свету [34].

Распространенным побочным эффектом у женщин, принимающих ОК, является депрессия. На депрессию жалуются и те, кто используют КОК, и те, кто принимает МГПК [34a]. По-видимому, особенно связан с подавленным настроением норэтистерон [35]. Однако, у норэтистерона один из самых низких рейтингов прогестагенной активности, и поэтому он часто используется как прогестагеновый компонент в КОК.

В 1990 г. фирма Wyeth в Пакистане рекламировала "непревзойдённый профиль безопасности" своего ОК под названием нордетт; при этом не приводилось никаких данных о риске серьезных побочных эффектов и не давалось никакого сравнения с риском применения других контрацептивов.

Возможные преимущества

Имеются подтверждения того, что ОК являются не только эффективными контрацептивами, но и обладают некоторыми другими преимуществами. В их числе - прогнозируемые менструации с меньшей кровопотерей, а также меньший риск образования фибром и доброкачественных опухолей молочной железы [36]. Использование ОК примерно на 50% снижает риск воспалительных заболеваний тазовых органов, хотя некоторые факты свидетельствуют о том, что применение ОК в 3-4 раза увеличивает риск цервикальных хламидиозов [37]. Редко встречающийся рак яичников и рак эндометрия (слизистой оболочки, выстилающей полость матки) менее распространены среди женщин, использующих ОК [38]. У женщин, которые принимают ОК всего лишь в течение 6 месяцев, в дальнейшем (вплоть до 15 лет после использования ОК) на 40% ниже риск развития рака яичников. Для женщин, использующих ОК не менее 1 года, примерно в 2 раза снижается риск развития рака эндометрия. В обоих случаях наибольший защитный эффект достигается у женщин, имеющих мало детей или бездетных - т.е. у группы, которая обычно подвергается наибольшему риску возникновения раковых заболеваний такого типа [39].

Противопоказания

Контрацептивные таблетки не должны использовать женщины, которые имеют тромбоз или желтуху в анамнезе; ранее принимавшие диэтилстильбэстрол; или страдающие заболеванием печени, серповидноклеточной анемией; у которых высокое содержание липидов в крови, рак молочной железы или матки, тяжелая мигрень, недиагностированное вагинальное кровотечение; у которых беременность сопровождалась сильным зудом (пруритом) или у страдающих прогрессирующим отосклерозом (болезнью, вызывающей потерю слуха). ОК не должно быть контрацептивным средством первого выбора для женщин, страдающих ожирением, диабетом, повышенным кровяным давлением, заболеванием сердца или почек, слабыми мигренями, эпилепсией, депрессией, астмой, рассеянным склерозом; для женщин, которые носят контактные линзы, курят, страдают варикозом вен; в возрасте старше 35 лет или кормящие грудью [40].

Выбирая правильный ОК

Первым шагом к более рациональному использованию будет выявление тех женщин, которые могут применять оральные контрацептивы. Вторым шагом - решить, какой из них использовать. Сейчас почти общепринятом мнением стало то, что лучшими являются ОК с низкими дозами стероидов.

«Безопаснее малые ОК (т.е. с более низкой дозой). Доза этинилэстрадиола (ЭЭ) не должна превышать 30-35 мкг в комбинации с также низкой дозой избранного прогестагена - так как оба гормона способны вызывать нежелательные метаболические эффекты и их эпидемиологические последствия. Доза и эстрогена, и избранного прогестагена должны быть наименьшей приемлемой дозой для конкретной женщины. Последние данные свидетельствуют о том, что такая политика действительно снижает риск основных побочных эффектов. Клинический опыт показывает, что небольшие побочные эффекты (кроме тех, которые связаны с менструальным кровотечением) также случаются реже и в менее тяжелой форме» [41]

Американская Медицинская Ассоциация (AMA) утверждает, что "как правило, предпочтительно использование препаратов с наименьшим количеством стероида, сопоставимым с эффективностью и допустимыми побочными эффектами. Это значит, что для женщины, впервые начинающей прием ОК, следует выбирать продукт, содержащий менее 50 мкг эстрогена" [42]. Поскольку препараты с высокой дозой эстрогена ассоциируются с большей частотой побочных эффектов при равной эффективности, Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами США (FDA) рекомендовало прекратить их маркетинг в США [43]. FDA также предупредило фирмы-изготовители ОК, чтобы они не использовали необоснованные утверждения в своих материалах для продвижения продукта, к которым они прибегают в попытке указать на несуществующие отличия между ОК с низкими дозами стероидов. Согласно FDA, "среди поданных в Управление данных не было таких, которые демонстрировали бы, что у ОК с низкой дозой стероида действительно существуют отличия, упомянутые в рекламных материалах, и даже если такие отличия существуют, они не являются клинически значимыми [44]."

Комитет Великобритании по безопасности медикаментов рекомендовал, чтобы "женщинам, получающим ОК, назначался бы продукт с наименьшим достаточным количеством как эстрогена, так и прогестагена" [45].

Моногормональные прогестагенные оральные контрацептивы (МГПОК) "подходят пациенткам более старшего возраста, для которых эстроген может быть фактором риска, для заядлых курильщиц, и для женщин, у которых эстроген вызывает тяжелые побочные действия" [46]. Поскольку МГПОК не влияют на количество грудного молока, и, как было показано, лишь мельчайшее количество гормона попадает в молоко, МГПОК широко используются женщинами, вскармливающими младенца грудью [47]. Однако, поскольку гормоны могут повлиять на эндокринный баланс у младенца [47a], и долгосрочные последствия этого влияния неизвестны, в период грудного вскармливания предпочтительно использовать негормональную форму контрацепции.

Независимо от того, какой ОК выбирается, "пациенткам необходима периодическая оценка ситуации с побочными эффектами" [48]. Согласно AMA, "следует проводить регулярное наблюдение за пациентками, принимающими ОК. Кровяное давление следует измерять раз в полгода, а раз в год проводить физический осмотр, включая анализ мочи, пальпацию печени и осмотр молочных желез и тазовых органов. Следует побуждать пациенток к самостоятельному ежемесячному обследованию молочных желез [49]."

Во многих развивающихся странах проведение регулярных осмотров маловероятно. В некоторых странах программы по распространению оральных контрацептивов направлены исключительно на женщин, у которых нет доступа к медицинской помощи. Это означает большую вероятность того, что ОК будут использовать группы женщин высокого риска, и что труднее будет получить последующую медицинскую помощь в случае неприятных или опасных побочных эффектов [50].

Рациональное применение в развивающихся странах также осложняется изобилием разнообразных типов ОК на рынке. Др. Джону Гилбоду [John Guillebaud], гинекологу и специалисту в области семейного планирования, был задан вопрос: "какие конкретно КОК неприемлемы для нормального назначения?". Ответ был такой:

«Во-первых, ОК с дозой эстрогена в 50 мкг, поскольку в большинстве случаев можно достичь эффективной контрацепции с меньшими дозами эстрогена... Во-вторых, препараты, содержащие 250 мкг левоноргестрела (Эугинон 30, Овран 30) и 2000 мкг этинодиола диацетата (Конова 30), являются несбалансированными... Их использование следует ограничить главным образом гинеколологическими показаниями ... Микрогинон/Овранетт и Неокон/Норимин вызывают неблагоприятные изменения в липидах, достаточные, чтобы прекратить рекомендовать их в качестве ОК первого выбора для женщин, начинающих использовать этот метод» [51]

Еще одним препаратом сомнительной ценности является Лоэстрин 20, описанный в Британскойм национальном фармакологическом справочнике как "менее подходящий для назначения", поскольку доза эстрогена в нем может быть слишком мала для обеспечения достаточной контрацепции [52].

В период 1980-х гг. произошел "резкий сдвиг" к оральным контрацептивам с низкими дозами стероидов, особенно - в индустриальных странах. Согласно данным *IMS* (международной фирмы, занимающейся исследованиями рынка), к 1987 г. ОК с низкой дозой стероида составляли 85% из всех закупаемых в аптеках КОК в 18 индустриальных странах, и около 60% - в 19 развивающихся регионах [53]. Даже в такой ситуации, как показывает таблица, более 40% из 47 оральных контрацептивов, в 1990-1991 гг. имевшихся на рынке в четырех регионах третьего мира, могут считаться менее подходящими для назначения; обычно причиной был максимально приемлемый уровень

эстрогена в комбинации с высоким уровнем активности прогестагена, или их несбалансированная комбинация, с чрезмерным содержанием прогестагена.

Таблица 22.1. **Оральные контрацептивы на рынке некоторых регионов (1990-1991)**

Фирменное название и компания	**ЭСТ, мкг**	**ПРО, мг**	**ПРО АКТ**	**Тип прогестерона**	**Наличие**
Лекарства первого выбора					
Brevinor (Syntex)	35	0,50	Н	норэтистерон	А, К, С
Gynera (Schering AG)	30	0,08	Н	гестодин	К
Loestrin 30 (Parke-Davis)	30	1,50	Н	норэтист. ацет.	А
Marvelon 28 (Organon)	30	0,15	Н	дезогестрел	П
Minulet (Wyeth)	30	0,08	Н	гестодин	А
Ortho Novum 1/35 (Ortho)	35	1,00	Н	норэтистерон	К
Ortho Novum 7-7-7 (Ortho)	35	0,75	Н	норэтистерон	К
Ovysmen (Ortho-Cilag)	35	0,50	Н	норэтистерон	А, С
Synphase (Syntex)	35	0,71	Н	норэтистерон	К, С
Trinovum (Cilag)	35	0,75	Н	норэтистерон	А
Лекарства второго выбора					
Anteovin (Medimpex)	50	0,13	С	левоноргестрел	А, С, К
Logynon/ED/Triquilar(Schering)	32	0,09	С	левоноргестрел	А, С, К
Lyndiol (Organon)	50	2,50	С	линестренол	А
Minovlar 21 (Schering)	50	1,00	Н	норэтист. ацет.	Р
Non-Ovlon (Germed)	50	1,00	Н	норэтист. ацет.	С
Norimin (Syntex)	35	1,00	Н	норэтистерон	А, С
Norinyl-1 (Syntex)	50	1,00	Н	норэтистерон	А, С, К
Ortho Novin (Ortho-Cilag)	50	1,00	Н	норэтистерон	С
Ortho Novum 1/50 (Ortho)	50	1,00	Н	норэтистерон	С, К
Trinordiol (Wyeth)	32	0,09	С	левоноргестрел	А, С, К
Yerminol (Ciba)	40	2,00	н/д	линестренол	А, С
Специальное использование - МГП					
Femulen (Searle)		0,50	н/д	этинодиола диац.	А
Micronor (Ortho-Cilag)		0,35	н/д	норэтистерон	А, С
Noriday (Syntex)		0,35	н/д	норэтистерон	А, С

Посткоитапьные					
Postinor (Medimpex)		0,75	н/д	левоноргестрёл	А, С, К, П
Менее подходящие					
Anovlar 21 (Schering)	56	4,00	В	норэтист. ацет.	П
Conova 30 (Searle)	30	2,00	В	этинодиола диац.	А, К
Eugynon/ED (Schering)	50	0.50	В	норгестрел	А, С, К
Gravistat (Germed)	50	0,13	В	левоноргестрел	С
Loestrin 20 (Parke-Davis)	20	1,00	Н	норэтист. ацет.	А, С
Microgynon 30/ED (Schering)	30	0,15	В	левоноргестрел	А, С, К
Neogynon/ED (Schering)	50	0,25	В	левоноргестрел	А, С, К
Nordette (Wyeth)	30	0,15	В	левоноргестрел	А, С, К, П
Nordiol (Wyeth)	50	0,25	В	левоноргестрел	А, С, К
Ortho Novum (Ortho)	100	2,00	н/д	норэтистерон	К
Ortho Novum 1/80 (Ortho)	80	1,00	Н	норэтистерон	К
Ovidon (Medimpex)	50	0,25	В	левоноргестрел	А, С
Ovostat (Organon)	50	1,00	н/д	линестренол	А
Ovostat 28 (Organon)	50	1,00	н/д	линестренол	А
Ovral (Wyeth)	50	0,50	В	норгестрел	А, С, К, П
Ovulen 50 (Searle)	50	1,00	В	этинодиола диац.	А, С, К
Rigevidon (Medimpex)	30	0,15	В	левоноргестрел	А, С

Обозначения:
ЭСТ = количество эстрогена в микрограммах;
ПРО = количество прогестогена в миллиграммах;
ПРО АКТ = активность прогестагена, выраженная как высокая (В), средняя (С), низкая (Н) или нет данных (н/д)
Наличие:
А = Африка (29 продуктов)
К = Карибы (25 продуктов)
С = Средний Восток (27 продуктов)
П = Пакистан (6 продуктов);
Выбор/рейтинг:
первый выбор при назначении (низкий уровень эстрогена и низкая активность прогестагена);
второй выбор (либо низкий уровень эстрогена со средней активностью прогестагена, либо более высокий уровень эстрогена с низкой активностью прогестагена);
специальное использование: моногормональные прогестагеновые таблетки, которые рекомендуются женщинам более старшего возраста или тем, у кого эстрогенсодержащие таблетки вызывают сильные побочные эффекты;

менее подходящие = таблетки, которые трудно рекомендовать, обычно потому, что они содержат более высокий уровень эстрогена вместе с высокой активностью прогестагена, или несбалансированы - т.е. уровень прогестагена слишком высокий.

Источники: *MIMS Africa* (июль 1991), *MIMS Caribbean* (январь 1991), *MIMS Middle East* (июнь 1990), *QIMP* (Пакистан, март-август 1990).

Рекомендации к действию

1. Правительства должны провести ревизию оральных контрацептивов на рынке своих стран с целью уменьшить количество продуктов, учитывая огромное количество веских рекомендаций, свидетельствующих о том, что таблетки с низкими дозами стероида более безопасны.
2. Женщинам должна предоставляться ясная и последовательная объективная информация, где бы сравнивались преимущества и недостатки имеющихся различных методов контрацепции. Если делается выбор в пользу применения орального контрацептива, должны даваться четкие инструкции в отношении его надлежащего использования, включая необходимость регулярных медицинских проверок.
3. Там, где распространение оральных контрацептивов является частью программ планирования семьи, следует позаботиться об обеспечении адекватного оборудования и подготовки для медицинских работников, чтобы они могли проводить все необходимые тесты до выдачи ОК, и чтобы были возможны последующие медицинские услуги.
4. Фармацевтическим фирмам следует прекратить производство и маркетинг оральных контрацептивов с высокой дозой стероидов, содержащих чрезмерное количество прогестагена.
5. Следует продолжать исследования долгосрочных эффектов использования оральных контрацептивов, в особенности - их воздействия на женщин, которые начинают принимать ОК в раннем возрасте или принимают их в течение многих лет.

Источники

1. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p1402.
2. Berer, M., "Contraception", chapter 15 in: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p290.
3. LaCheen, C., "Population control and the pharmaceutical industry", in: McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, pl08.
4. Wharton, C. and Blackburn, R., "Lower-dose pills", Population Reports, *Series* A, No 7,

Baltimore, Johns Hopkins University, Nov 1988, p1.

5. Anon., "OC needs in developing countries", *Scrip*, No 1696, 28 Feb 1992, p21.

6. Anon., "Sobering AG's prospects", *Scrip*, No 1500, 28 Mar 1990, p1O.

7. Milne, R. and Vessey, M., "The pill and mortality - an overview", *Journal of Public Health Medicine*, Vol 14, No 1,1992, pp9-16.

8. Anon., "US use of OCs at highest level since 1975", *Scrip*, No 1653, 20 Sep 1991, p28.

9. Anon., *The US Market for Selected Products Associated with Fertility & Infertility*, New York, Frost & Sullivan, 1991.

10. Anon., "Decline of oral contraceptive use in Mexico", *Scrip*, No 1684, 17 Jan 1992, p20.

11. Wharton and Blackburn, 1988, op cit, p12.

12. Ibid, p13.

13. Finger, W.R., "Using oral contraceptives correctly: progress on package instructions", *Network*, Vol 12, No 2, Sep 1991, pp14-17 and 27; Potter, L.S., "Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method", chapter 16 in: Caramer,J.A. and Spilker, B. (eds), Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials, New York, Raven Press, 1991, pp195-207.

13a. Guillebaud, J., The Pill, Oxford University Press, (4th edn) 1991, pp58-65 and 209-14.

14. Gilmer, M.D.G., "Metabolic effects of combined oral contraceptives", chapter 2 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterwonh-Heinemann, 1989, pp31-2.

15. Guillebaud, J., op cit, p70.

16. Guillebaud, J., *Contraception: y our questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp102-3 and 117.

17. Pike, M.C., Henderson, B.E., et al, "Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use"; and Vessey, M.P., Lawless, M., et al, "Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill", *Lancet*, No 8356, 22 Oct 1983, pp926-30 and 930-4.

18. UK National Case-control Study Group, "Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women", *Lancet*, No 8645, 6 May 1989, pp973-82.

19. Romieu, I., Willett, W.C., et al, "Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women", *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 81, No 17, 6 Sep 1989, pp1313-21.

20. Wingo, P.A., Lee, N.C., et al, "Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 78, No 2, Aug 1991, pp161-70.

21. Staffa, J.A., Newschaffer, C.J.,et al, "Progestins and breast cancer: an epidemiologic review", *Fertility and Sterility*, Vol 57, No 3, Mar 1992, pp473-91.

22. Harlap, S., "Oral contraceptives and breast cancer: cause and effect?", *Journal of Reproductive Medicine*, Vol 36, No 5, May 1991, pp374-95.

23. Thomas, D.B., "Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature", *Contraception*, Vol 43, No 6, Jun 1991, pp597-642.

24. Szarewski, A. and Guillebaud, J., "Contraception: current state of the art", *British Medical Journal*, Vol 302, 25 May 1991, pp1224-6.

25. McPherson, K., "Combined progestin and estrogen (oral) and other forms of hormonal contraception", *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, Vol 3, 1991, pp486-90.

26. Djerassi, C., "The bitter pill", *Science*, Vol 245, 28 Jul 1989, pp356-60.

27. Vessey, M.P., "Oral contraception and cancer", chapter 4 in: Pilshie and Guillebaud, 1989, op cit, p63.

28. Thomas, D.B., "The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries", *Contraception*, Vol 43, No 6, June 1991, pp695-710.

29. Guillebaud, 1991, Contraception, op cit, p43.

30. Arron., "Japan's wait for low dose 'pill", *Lancet*, Vol 339, 4 Apr 1992, p865.

31. Guillebaud, 1991, *Contraception*, op cit, p152.

32. Vessey, 1989, op cit, pp63-4; Hsing, A.W., Hoover, R.N., et al, "Oral contraceptive use and primary liver cancer among young women", C*ancer Causes and Control*, Vol 3, 1992, pp43-8.

33. AMA, Drug Evaluations, Philadelphia, W.B. Saunders Co., (6th edn) 1986, p724.

34. Parish, P., Medicines: a guide for everybody, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p247.

34a. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, pp23\83 and 286.

35. Ibid, p240.

36. Berer, 1989, op cit, p292.

37. Drife, J., "Complications of combined oral contraception", chapter 3 in: Filshie and Guillebaud, 1989, op cit, p45.

38. Petitti, D.B. andPorterfield, D., "Worldwide variations in the lifetime probability of reproductive cancer in women: implications of best-case, worst-case and likely-case assumptions about the effect of oral contraceptive use", Contraception, Vol 45, No 2, Feb 1992, pp93-104.

39. Mishell Jr, D.R., "Contraception", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 12, 23 Mar 1989, pp777-87.

40. Parish, 1989, op cit, p247.

41. Guillebaud, 1991, Contraception, op cit, p120.

42. AMA, 1986, op cit, p720.

43. Mishell, 1989, op cit, pp777-87.

44. Anon., "PDA warns OC manufacturers", *Scrip*, No 1630, 3 Jul 1991, p18.

45. von Eickstedt, K.-W., "Sex hormones and related compounds including hormonal contraceptives", chapter 42 in: Dukes, M.N.G. and Beeley, L., (eds), *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam, Elsevier, 1990, p349.

46. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1992, op cit, p285.

47. Guillebaud, 1991, The Pill, op cit, p222.

47a. Lewis, P.J. and Hurden, E.L., "Breast feeding and drug treatment", in Hawkms,D.F. (ed.), *Drugs and Pregnancy*, London, Churchill Livingstone, (2nd edn) 1987, pp304-32.

48. Gilman, Rail, et al, 1990, op cit, p1409.

49. AMA, 1986, op cit, p723.

50. LaCheen, 1986, op cit, p108.

51. Guillebaud, 1991, *Contraception*, op cit, p127.

52. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1992, op cit, p284.

53. Wharton, Blackburn, 1988, op cit, p9.

23. Внутриматочные средства

Эффективны ... но безопасны ли?

Розалинде Хант [Rosalind Hunt] ввели внутриматочное средство (ВМС) в те времена, когда врачи - под впечатлением рекламы фирм-производителей своих ВМС - считали, что это было «хорошей альтернативой» для нерожавших женщин. Впоследствии у Розалтды возникла болезненная инфекция в матке, которую лечили антибиотиками. У нее также была извлечена ВМС. Когда позднее она вышла замуж и попыталась забеременеть, то обнаружила, что инфекция сделала ее бесплодной: ее маточные трубы были закупорены рубцовой тканью. Она говорит о ВМС так: «Это было средство, рекламирующееся для таких людей, как я - у которых не было детей, но нас недостаточно информировали о грозящем нам риске» [1]

Розалинда Хант живет в Англии, где относительно легко получить медицинскую помощь. Элвиа Алварадо [Elvia Alvarado] живет в сельском районе Гондураса и рассказывает совсем другую историю:

«Методы, подобные ВМС, вызывают много инфекций. И вы должны помнить, что когда мы болеем, нам трудно получить помощь врача. Ближайшая клиника находится далеко. И даже если удается обратиться к врачу, мы не можем позволить себе купить лекарство. Я знаю женщину, которая должна была заплатить 60 долларов, чтобы вылечить инфекцию во влагалище. Это больше, чем многие из нас зарабатывают в месяц!» [2]

ВМС является одним из наиболее широко используемых методов контрацепции; его применяют более 80 миллионов женщин во всем мире, причем почти 60 миллионов из них

- в Китайской Народной Республике [3]. Обеспокоенность по поводу риска бесплодия привела в последние годы к снижению применения ВМС в индустриальных странах. Согласно данным, 6% женщин в США и Европе используют ВМС [4]. В Великобритании ВМС пользуются 500 тысяч человек, что составляет 8% от всех женщин, применяющих контрацепцию. Это делает ВМС третьим по популярности методом в Великобритании (после презервативов и оральных контрацептивов) [5]. Согласно оценке, в 1988 г. 700 тысяч женщин в США пользовались ВМС (скачок вниз по сравнению с 2,2 миллионами в 1982 г.) [6], или около 3% женщин, применяющих контрацепцию [7].

Как действуют внутриматочные средства

ВМС являются инертными, медьсодержащими или гормоновыделяющими устройствами из пластмассы или металла, которые вводятся в матку. Механизм их действия окончательно не выяснен, но считается, что они ингибируют миграцию сперматозоидов и яйцеклеток, и препятствуют оплодотворению [8]. Согласно современной теории, ВМС вызывает стерильную воспалительную реакцию в матке так, что сперматозоиды или оплодотворенная яйцеклетка нейтрализуются белыми кровяными клетками. Медь также является токсичной для сперматозоидов и может оказывать другие воздействия, которые нарушают процесс зачатия, так что это может быть фактором контрацепции для ВМС, содержащих медь. Гормоновыделяющие ВМС изменяют гормональную деятельность в матке и также делают шеечную слизь менее проницаемой для сперматозоидов [9].

Эффективность

ВМС является высокоэффективным средством контрацепции. Показатели беременности у женщин с ВМС колеблются от 1% до 4% в год [10]. Эти индексы неудачной контрацепции в целом ниже, чем индексы при использовании механических методов, преимущество которых связано с меньшим количеством побочных эффектов. В отличие от оральных контрацептивов, негормональные ВМС не оказывают системных метаболических воздействий и потому могут использоваться женщинами, которым противопоказаны оральные контрацептивы по причине возраста, курения или определенных заболеваний в анамнезе, таких как гипертония. Показатели продолжительности действия у ВМС обычно более высокие, чем у многих других форм контрацепции, что объясняется - по крайней мере частично - необходимостью обратиться к обученному медицинскому работнику для удаления средства. Одним из факторов, который может помешать продолжительности использования и эффективности данного метода, является экспульсия (выталкивание) ВМС, поскольку матка имеет тенденцию изгонять инородные тела. Показатели экспульсии колеблются от 1 до почти 20 на 100 пользующихся этим методом, в зависимости от формы и конструкции ВМС [11].

Если беременность наступает, когда ВМС находится в матке, риск спонтанного аборта (до 50%) выше, чем у женщин без ВМС; преждевременные роды и мертворождение также могут случаться чаще. Внематочная беременность (когда зародыш имплантируется вместо матки в одну из маточных труб) чаще происходит у женщин, у которых беременность наступает при наличие ВМС, чем без него; этот показатель составляет примерно 1 случай на 20-30 беременностей, тогда как у женщин, не использующих ВМС он равен 1 из 200 [12]. Так как существует риск как для плода, так и для матери, следует удалить ВМС сразу же, как только будет диагностирована беременность. Если это невозможно (поскольку не видна "сигнальная нить" устройства), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) считает, что "женщине в осторожной форме следует рассказать о риске, связанном с продолжением беременности... Если беременность будет продолжаться с неудаленным

ВМС, возникнет необходимость в специальной акушерской помощи, так как возрастает риск преждевременных родов и снижается вероятность рождения живого ребёнка [13]."

Побочные эффекты

Наиболее распространенным побочным эффектом ВМС является увеличение кровопотери - обильные или затягивающиеся менструации, межменструальное кровотечение или кровянистые выделения (т.н. "кровемазание") - которая часто сопровождается болью и дискомфортом, а также выделениями - либо водянистыми, либо слизистыми. Это также является наиболее типичной причиной для прекращения использования ВМС [14]. Менее частым, но более тяжелым побочным эффектом является перфорация матки, которая случается примерно в 1 случае на 1000 введений, почти всегда - во время введения [15].

Воспалительное заболевание тазовых органов

Другим серьезным осложнением, связанным с использованием ВМС, является воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗТО). Хотя все ВМС связывались с ВЗТО, одно из них - средство фирмы Далкон под названием "щит Далкона" - в этом отношении оказалось особенно опасным. Крупномасштабное исследование, проведенное в 1983 г., обнаружило, что при использовании щита Далкона риск ВЗТО возрастал в 5 раз по сравнению со всеми другими применяемыми ВМС [16]. (Подробнее о щите Далкона см. текст в рамке)

Щит Далкона

Пластмассовый щит Далкона был овальной формы, с небольшими пластинками, отходящими справа и слева, и с сигнальной нитью (т.н. "хвостом") для правильного введения и удаления. Это средство было создано в конце 1960-ых гг. и впервые было предложено к сбыту корпорацией Далкон, которая продала около 27 тысяч этих ВМС. В июне 1970 г. фирма A H Robins приобрела этот продукт у корпорации Далкон и в январе 1971 г. начала его продажу и распространение.

В период между 1971 и 1974 гг. около 2,8 миллионов щитов Далкона были распространены в США и около 1,7 миллионов - в других странах (из них 700 тысяч - через USAID - Агентство США по международному развитию). По подсчетам компании, в США реально использовалось 2,2 миллиона этих средств, и менее 1,4 миллиона были в фактическом использовании за пределами США.

Фирма A H Robins продвигала щит Далкона на рынок как "первое ВМС, специально сконструированное для нерожавших женщин". Однако вскоре начались проблемы, вызванные главным образом сигнальной нитью устройства. (Многие ВМС имеют сигнальную нить, позволяющий женщинам проверять, на месте ли устройство). В отличие от других ВМС нить щита Далкона была сделана из нескольких волокон, заключенных в оболочку. Позднее эксперименты показали, что такой хвост действовал как "фитиль", позволяя бактериям легко проникать в матку.

Использование щита Далтона обернулось для тысяч женщин серьезными ВЗТО, бесплодием, а для не менее 18 женщин - смертью. В 1973 г. Robins начала переговоры с Управлением США по контролю за пищевыми и фармацевтическими продуктами (FDA)

о безопасности этого продукта. В июне 1974 г. Robins изъял щит Далкона с рынка США до проведения дальнейших исследований этого и других ВМС. В декабре 1974 г. FDA завершила свое исследование и постановила, что может возобновиться сбыт продукта с усовершенствованной хвостовой нитью и при условии специальной системы регистрации пациенток. Однако Robins предпочел не возобновлять сбыт этого ВМС. Между июлем 1974 г. и мартом 1975 г. были прекращены продажи и за пределами США.

Женщины, которым щит Далкона причинил вред, начали серию судебных процессов, и не менее 500 миллионов долларов было выплачено в качестве возмещения ущерба, прежде чем в августе 1985 г. Robins объявил о банкротстве вследствие несостоятельности. В январе 1986 г. фирма провела пресс-конференции одновременно в 20 крупнейших городах в попытке оповестить всех 4 миллионов пользователей щитом Далкона в 92 странах, что если они хотят потребовать возмещения убытков, то такие иски должны быть поданы до 30 апреля 1986 г. Было подано примерно 192 тысячи исков, большинство из них - в США, где компания проводила самую широкую рекламную деятельность. Для удовлетворения исков был учрежден трастовый фонд размером более 2,3 миллиарда долларов США.

Источники:

A H Robins (Canada), The Dalkon Shield - Background, information for the press, undated (late 1985/early 1986); Pappert, A., "The rise and fall of the IUD", in: McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, p169; Tatum, H.J. and Connell, E.B., "Intrauterine contraceptive devices", chapter 9 in: Fiishie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, p156; Dyer, C., "Hospital records blocked in Dalkon Shield claims", *Sunday Times*, 13 Apr 1986; Anon., "Dalkon Shield Trust settlement terms", *Scrip*, No 1504, 11 Apr 1990, p27.

ВЗТО - это инфекция внутри маточных труб, яичников или матки. Его основными симптомами являются сильная боль или болезненность в нижней части живота, выделения (иногда кровянистые) из влагалища, и лихорадящее состояние. Показателем серьезности и частоты острого ВЗТО является то, что оно развивается, согласно данным, у 1% молодых женщин в год и вызывает у женщин в возрасте 15-25 лет больше болезней, чем все другие серьезные инфекции вместе взятые. Во всем мире ВЗТО является ведущей причиной бесплодия. В США это заболевание вызывает от 5% до 20% всех случаев госпитализации по гинекологическим показателям [17], а расходы на лечение ВЗТО и его осложнений определяются в сумму 3,5 миллиарда долларов в год [18]. В США от ВЗТО страдает более миллиона женщин в год [19].

Несмотря на широкомасштабные международные исследования, асоциативная связь между ВЗТО и ВМС является "одним из самых противоречивых вопросов в области современной контрацепции". Большинство исследований выявило повышенный риск ВЗТО среди женщин, использующих ВМС; в некоторых случаях - вплоть до девятикратного увеличения. Однако наиболее объективные исследования определяют возрастание риска в диапазоне примерно между 1,5 и 2,6 раз. Более тщательный анализ данных позволяет предположить, что наибольший риск возникает в момент введения средства [20]. Исследование в области репродукции человека, недавно проведенное Специальной Программой ВОЗ по исследованиям, разработкам и обучению научных

кадров, подтвердило, что наибольший риск ВЗТО возникал во время, наиболее близкое ко времени введения (в данном случае - он был в 6 раз более вероятным в течение первых 20 дней). Исследование также обнаружило, что наибольшему риску подвергались женщины, нерожавшие до того времени; наиболее молодого возраста (от 15 до 24 лет), или те, кто проживал в Африке [21].

Никто не знает с уверенностью, почему женщины, использующие ВМС, в большей степени подвержены ВЗТО. Однако, ассоциация наивысшего риска со временем введения средства позволяет предположить, что в процессе введения могут быть занесены бактерии [22]. Другим фактором, похоже, является риск возникновения болезней, передающихся половым путем (БППП). Хламидиоз, одна из наиболее типичных БППП, асимптоматичен у трех из четырех инфицированных женщин. Если ВМС вводится женщине, инфицированной хламидией или другим возбудителем БППП, инфекция может распространиться и вызвать ВЗТО [22a]. У женщин с низким риском заболевания БППП риск ВЗТО, связанных с ВМС, возрастает мало. В результате недавних исследований становится очевидно ясным, что женщины в группе высокого риска ВЗТО (в которую входят уже болевшие ВЗТО; нерожавшие женщины моложе 25 лет; и все женщины, которые имеют множественных сексуальных партнеров или таковые имеются у их партнеров) должны использовать другую форму контрацепции [24].

ВМС и СПИД

Связь между ВМС и СПИДом также должна вызывать озабоченнность в местах широкого распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВМС не обеспечивает никакой защиты от передачи ВИЧ. В действительности, имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что использование ВМС может увеличить риск инфекции ВИЧ для женщины. По данным крупного европейского исследования, среди женщин, имевших ВИЧ-положительных сексуальных партнеров-мужчин, больше всего ВИЧ-инфицированных (40%) оказалось среди тех, которые для контрацепции использовали ВМС [25].

Различные виды ВМС

Наиболее широко применяемым ВМС является инертное кольцо Ота, которое больше всего используется в Китае. В остальных странах мира предпочтение отдается медьсодержащим средствам, хотя недавно были проведены испытания гормоновыделяющих ВМС. Последние обладают как преимуществами, так и недостатками. Основными преимуществами новейшего вида ВМС - устройства, выделяющего 20 микрограммов прогестагена левоноргестрела в день, являются низкие уровни беременности и, возможно, меньшая частота ВЗТО. Недостатки включают гормональные побочные эффекты и нарушения менструального кровотечения, включая отсутствие месячных [26]. Другое гормоновыделяющее ВМС - прогестасерт, как оказалось, увеличивает абсолютный риск внематочной беременности в 1,5-1,8 раз [27].

При выборе ВМС действуют простые правила. Если нет чувствительности к меди, следует использовать любое медьсодержащее ВМС. Однако главным аргументом для выбора в развивающихся странах является отсутствие доступа к адекватным медицинским ресурсам для регулярных проверок, и для удаления и замены. Поскольку негормональные ВМС могут вызывать сильное менструальное кровотечение, не рекомендуется использовать их для женщин, склонных к анемии. Пока нет адекватных данных, чтобы

определить, имеют ли гормональные ВМС конкретные преимущества для женщин, страдающих анемией.

Разработке новых ВМС был нанесен рикошетный удар судебными процессами по делу о щите Далкона и позднее - судебными исками к другой американской фирме-производителю - G.D. Searle - создавшей ВМС типа Cu-7 и Tatum-T. В конце января 1986 г. G.D. Searle объявила, что она уходит с американского рынка ВМС "из-за расходов на защиту своих продуктов от судебных исков и неспособности компании получить достаточную страховку". В США Cu-7 был наиболее часто назначаемым ВМС. Searle подсчитала, что около 1 миллиона двух ее ВМС использовались в США, и выступила на защиту их "безопасности, эффективности и медицинской пользы." Эти ВМС были предметом 775 судебных исков против Searle в течение 12 лет их пребывания на рынке США [28]. Только 20 исков прошли все стадии судебного процесса (Searle выиграла 16 из них), а более 450 исков были урегулированы вне суда. Еще 300 находились в процессе рассмотрения [29]. Почти 200 женщин в Новой Зеландии и свыше 200 женщин в Австралии также подали в суд на фирму G.D. Searle [30].

Таблица 23.1. **Сравнение различных видов ВМС**

Устройства	**Производитель**	**Страна**	**Максим. продолж. (годы)[1]**	**Индекс беременн./100[2]**	**Индекс продолж./100[3]**
Медьсодержащие					
Петля Липпеса Cu200	Ortho US	США	10(?)	1,2	74,2
T Cu 200 Ag	Outokumpu Oy	Финляндия	6	5,6	50,0
T Cu 220 C	Ortho Canada Outokumpu Oy	Канада Финляндия	15-20	1,8	59,7
T Cu 380A	Ortho Canada GynoMed	Канада США	6	1,0	50,1
T Cu 380Ag	Outokumpu Oy	Финляндия	10-15		
Nova T	Outokumpu Oy Leiras	Финляндия Финляндия	6	1,8	51,6
Multiload Cu 250	Multilan	Швейцария	4	1,1-2,5	74,0-8,5
Multiload Cu 375	Multilan	Швейцария	5	0,9	6,6
Прогестагенсодержащие					
Прогестасерт (прогестерон)	Alza	США	1	1,9	н/д
LNG T (левоноргестрел)	Leiras	Финляндия	6(?)[3]	0,1	75,3

Примечания:

1. Максимальная продолжительность, вероятно, является теоретической величиной; для медьсодержащих средств обычная подтвержденная продолжительность принимается как равная периоду 3-5 лет.
2. Индексы беременности и продолжительности даются оба после двух лет, оба - на 100 женщин, пользующихся средством.
3. Пока еще не получил широкого распространения

Источники: Lippes data from: Randic, L., et al, "The effect of adding copper onto Lippes Loop IUDs: results from a ten-year study in Yugoslavia", *Contraception*, Vol 43, No 3, Mar 1991, pp229-39; other data on copper-bearing devices from: Tatum, H.J. and Connell, E.B., "Intrauterine contraceptive devices", chapter 9 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, pp148 and 164; data on Progestasert from; Sivin, I., "Dose- and age-dependent ectopic pregnancy rates with intrauterine contraception", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 78, No 2, Aug 1991, pp291-8; data on LNG T from: Sivin, I., Stern, J., et al, "Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20mcg/day (LNg 20) and the copper T380 Ag lUDs",. *Contraception*, Vol 44, No 5, Nov 1991, pp473-80.

Не для каждой

Хотя большинство людей согласятся с ВОЗ, что ВМС является "важным методом регулирования фертильности" для женщин как в развитых, так и в развивающихся странах [31], это средство подходит не всем женщинам. Женщины, планирующие рождение детей; те, у кого была внематочная беременность; а также те, которые имеют сами или чьи партнеры имеют множественных сексуальных партнеров, не будут подходящими кандидатами для ВМС [32]. Использование ВМС следует избегать у женщин с текущей инфекцией органов малого таза ; с подтвержденной или подозреваемой беременностью; с аномалиями полости матки; с аномальным вагинальным кровотечением неизвестной этиологии; при подозрении злокачественного заболевания половых путей; или с подтвержденной инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Противопоказанием к применению медьсодержащих ВМС будет аллергия на медь. Относительные противопоказания включают инфекцию тазовых органов в анамнезе, порок клапана сердца с риском подострого бактериального эндокардита, маточные рубцы, анемия и фиброматозные узлы [33]. По словам одного эксперта, ВМС "особенно подходит для женщин, которые больше не планируют детей и которым противопоказано использование оральных контрацептивов".

Женщины, которые используют ВМС, должны получать информацию о том, что это за устройство; как проверить, что оно находится на месте. Им надо рекомендовать прийти в клинику для начального осмотра в течение 1-3 месяцев после введения ВМС, а затем - раз в год; кроме того, женщин следует предупредить о возможных побочных эффектах. Им надо сказать, что надлежит делать в случае тяжелых побочных действий, таких как ВЗТО или перфорация матки [35]. Перед тем, как начинать вводить ВМС на практике, клиницисты должны пройти практическую подготовку у медика с опытом и иметь возможность практиковаться в введении, используя небольшую пластмассовую модель [36].

Рекомендации к действию

1. Ограничить использование ВМС рожавшими женщинами старше 30 лет [37], или женщинами более молодого возраста в случае, если они уверены, что больше не хотят иметь детей.
2. Обеспечить, чтобы любой женщине, использующей ВМС, вначале была бы дана полная информация о возможном риске. Особенно важно, чтобы еще нерожавшие женщины получили бы ясное предупреждение о возможности бесплодия и настоятельную рекомендацию выбрать альтернативный метод контрацепции.
3. Обеспечить, чтобы ни одной женщине ВМС не вводилось бы в следующих случаях: если не собран подробный анамнез и перед введением не проведены анализы на вагинальные и цервикальные инфекции (включая хламидиоз и гонорею); если средство не вводит опытный медицинский работник; и если женщина не имеет возможности обратиться к медику для удаления ВМС, когда она этого захочет; и если у нее нет доступа к соответствующей медицинской помощи в случае развития ВЗТО. Женщинам должна даваться информация о признаках ВЗТО и перфорации матки, а также настоятельные рекомендации обращаться за медицинской помощью в случае развития осложнения.

Источники

1. Pownall, M., "Fears and lawsuits give IUDs an uncertain future", *The Independent*, 2 Dec 1986.
2. Lappe, P.M. and Schurman, R., Taking Population Seriously, London, *Earthscan Publications*, 1989, p48.
3. Parley, T.M.M., Rosenberg, M.J., et al, "Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective", *Lancet*, Vol 339, No 8796,28 Mar 1992, pp785-8.
4. MacKenzie, D., "World Health Organisation supports the IUD", *New Scientist*, 12 Nov 1987, p35.
5. Berer, M., "Contraception", chapter 15 in: Phillips, A., Rakusen.J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p287.
6. Parley, Rosenberg, et al, 1992, op cit, pp785-8.
7. Graedon, J. and Graedon, T., *Graedon's Best Medicine: from herbal remedies to high-tech Rx breakthrough*, New York, Bantam Books, 1991, p352.
8. WHO, Mechanism of Action, Safety and Efficacy of Intrauterine Devices, *Technical Report Series* No 753, Geneva, WHO, 1987, p68.
9. Tatum, H.J. and Connell, E.B., "Intrauterine contraceptive devices", chapter 9 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), *Contraception: Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, pp146-7.
10. Berer, 1989, op cit, p289.

11. Tatum and Connell, 1989, op cit, pp150-1.

12. Guillebaud, J., *Contraception: y our questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp213-4, 222.

13. WHO, 1987, op cit, pp49-51.

14. Anon., "Does infection occur with modern intrauterine devices?", *Lancet*, Vol 339, No 8796, 28 Mar 1992, pp783-4.

15. WHO, 1987, op cit, p46.

16. Tatum and Connell, 1989, op cit, p157.

17. Burnakis, T.G. and Hildebrandt, N.B.; "Pelvic inflammatory disease; a review with emphasis on antibiotic therapy", *Reviews of Infectious Diseases*,Vol 8, No 1, Jan-Feb l986, pp86-116.

18. Peterson, H.B., Galaid, E.I. and Cates Jr.W., "Pelvic inflammatory disease", *Medical Clinics of North America*, Vol 74, No 6, Nov 1990, pp1603-15.

19. Washington, A.E., Gates Jr.W. and Wasserheit, J.N., "Preventing pelvic inflammatory disease", *Journal of the American Medical Association*, Vol 266, No 18, 13 Nov 1991, pp2574-80.

20. Washington, A.E., Aral, S.O., et al, "Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae", *Journal of the American Medical Association*, Vol 266, No 18, 13 Nov 1991, pp2581-6.

21. Parley, Rosenberg, et al, 1992, op cit, pp785-8.

22. Mishell, D.R., "Contraception", *New England Journal of Medicine*, Vol 320, No 12, 23 Mar 1989, pp777-87.

22a. Jacobson J.L., *Women's Reproductive Health the silent emergency*, (Worldwatch Paper 102), Washington, Worldwatch Institute, 1991, p27 and 33.

23. Washington, Aral, et al, 1991, op cit, pp2581-6; Parley, Rosenberg, et al, 1992, op cit, pp785-8.

24. Mishell, 1989, op cit, pp777-87.

25. European Study Group, "Risk factors for male to female transmission of HIV", *British Medical Journal*, Vol 298, 1989, pp411-15.

26. Toivonen, J., Luukkainen, T. and Allonen, H., "Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 77, No2, Feb 1991, pp261-4.

27. Sivin, I., "Dose- and age-dependent ectopic pregnancy rates with intrauterine contraception", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 78, No 2, Aug 1991, pp291-8.

28. Anon., "Searle to End Sale of lUDs in US", *International Herald Tribune*, 1/2 Feb 1986.

29. Anon., "Searle favoured in latest US Cu-7 trial", *Scrip*, No 1497, 16 Mar 1990, p13.

30. Anon., "IUD law suits in New Zealand/ Australia", *Scrip*, No 1648, 4 Sep 1991, p11.

31. WHO, 1987, op cit, p71.

32. Tatum and Connell, 1989, op cit, p160.

33. Guillebaud, 1991, op cit, pp231-3.

34. Mishell, 1989, op cit, pp777-87.

35. Tatum and Connell, 1989, op cit, pp162-3.

36. Guillebaud, 1991, op cit, p241.

37. Makkonen, K. and Hemminki, E., "Different contraceptive practices: use of contraceptives in Finland and other Nordic countries in the 1970s and 1980s", *Scandinavian Journal of Social Medicine*, Vol 19, No 1, 1991, pp32-8.

24. Инъекции

Средство не первого выбора

«*Гормональные контрацептивы длительного действия почти всегда вызывают нарушение менструального цикла, и это может быть причиной большого беспокойства для женщины*» [1]

Контрацептивные методы, такие как внутримышечные инъекции, вызывающие менструальные нарушения, являются проблематичными во многих странах, поскольку кровотечение отрицательно влияет на молитвы, посты, половую жизнь и общее здоровье и хорошее самочувствие женщины [2]. Также нет уверенности в отношении долгосрочной безопасности инъекционных контрацептивов. Несмотря на эти сложности, инъекции играют большую роль в программах семейного планирования в развивающихся странах.

Два основных продукта для инъекций - прогестагены - синтетические гормоны, созданные по образцу природного женского гормона прогестерона. Ведущий продукт - медроксипрогестерона ацетат депо (Depo-Provera или DMPA) - производится американской компанией Upjohn, а германская компания Sobering производит норэтистерона энантат (Norigest, Noristerat или NET-OEN).

В промышленно развитых странах ни один, ни другой продукт в качестве контрацептивного средства широко не используется [3]. Например, исходя из соображений безопасности, Управление США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) выдало разрешение на контрацептивное использование DMPA только в октябре 1992 г., почти через 20 лет с момента подачи первой заявки компанией Upjohn [4]. DMPA предлагается в качестве контрацептива в более чем 90 странах мира, а NET-OEN имеет сбыт в качестве контрацептива в более 40 странах [5]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), свыше 30 миллионов женщин во всем мире когда-либо применяли инъекционные контрацептивы, а около 6 миллионов используют их в настоящее время [6]. Согласно подсчетам, 4 миллиона женщин используют DMPA [7], и около 1 миллиона - NET-OEN [8]. Остаток покрывают продукты, производимые на местном рынке в Китае и Латинской Америке.

Кроме этого, сейчас в нескольких развивающихся странах проводятся клинические испытания различных вариантов продукта для ежемесячных инъекций, содержащего комбинацию прогестагена и эстрогена [9].

Первые инъекционные прогестагены были разработаны Карлом Юнкманном [Karl Junkmann] в 1953 г. В 1957 г. Юнкманн и его коллеги в *Sobering* создали NET-OEN, и компания приступила к клиническим испытаниям. Примерно в то же время Upjohn разработал DMPA и начал клинические испытания в 1963 г. Первые крупные испытания NET-OEN в практических условиях проводились в Перу, и в 1967 г. на рынке Перу появился Norigest. Его изъяли в 1971 г., и практические испытания были приостановлены после того, как у крыс, получавших Norigest, обнаружили фиброзные узелковые образования в гипофизе и молочных железах. Однако ученые, занимающиеся вопросами планирования семьи, сочли, что результаты исследований на крысах не распространялись на людей [10], и NET-OEN опять появился на рынке. В 1981 г. Совет ВОЗ по вопросам токсикологии дал заключение, что уровень безопасности NET-OEN позволял вводить его в программы планирования семьи [11].

Похожая история случилась и с DMPA. Ранние исследования на животных обнаружили случаи рака молочной железы у собак породы коротконогая гончая и рак эндометрия у макак резус. Однако, и в этот раз исследователи пришли к выводу, что результаты тестов на животных не могли переноситься на людей, и в 1978 г. ВОЗ отмечала, что "имеющиеся данные не свидетельствуют о риске отрицательных эффектов, ассоциирующихся с Depo-Provera, которые препятствовали бы использованию этого лекарства в качестве контарцептива" [12].

Тем не менее опасения не исчезли. В большинстве случаев, если у какого-нибудь вида отмечается канцерогенный эффект, особенно в органе, на который скорее всего это лекарство должно воздействовать, "это считается доказательством отсутствия безопасности. Если обнаруживается, что лекарство вызывает рак у более, чем одного вида, убедительность доказательства возрастает" [13].

Как действуют инъекционные контрацептивы

Оба инъекционных препарата подавляют производство гормонов гипофизом, что в свою очередь препятствует овуляции. Исследования также позволяют предположить, что оба лекарства воздействуют на производство шеечной слизи, на маточные трубы и на слизистую оболочку, выстилающую полость матки; все эти действия предположительно играют роль в снижении фертильности [14].

Основным различием между этими двумя препаратами является продолжительность контрацептивного действия. DMPA выделяется в кровяное русло медленнее, чем NET-OEN; и обычно дольше остается в организме. NET-OEN обычно не обнаруживается в крови примерно через 70 дней после инъекции, а его контрацептивное действие, как считают, исчезает через 2-3 месяца; в то время как следы DMPA зачастую все еще обнаруживаются в организме спустя даже 9 месяцев после инъекции, хотя считается, что его контрацептивный эффект исчезает через 3-4 месяца [15].

Эффективность обоих препаратов в предотвращении беременности примерно одинакова. У DMPA индекс беременности колеблется от 0 до 1 на 100 женщин/лет, а у NET-OEN - от 0,01 до 1,3 на 100 женщин/лет. В целом это означает, что инъекционные препараты более эффективны, чем оральные контрацептивы [17].

Побочные эффекты

Наиболее распространенными побочными эффектами и основной причиной для прекращения использования инъекций являются нарушения менструального цикла. По словам одного ведущего гинеколога, «нарушения менструаций настолько выраженны и непостоянны - как у разных пациентов, так и у одной и той же женщины в разное время - что такую ситуацию назвали «менструальным хаосом» [18].

Менструальный хаос может выражаться в двух формах: либо отсутствие месячных (аменорея), или частые кровотечения и т.н. "кровемазания". DMPA в течение первого года использования вызывает аменорею продолжительностью более 90 дней у вплоть до 40% женщин. NET-OEN вызывает аменорею в меньшей степени, но по частоте других видов менструальных нарушений он похож на DMPA [19].

В целом, 30-50% женщин прекращают использовать инъецируемые препараты в течение первого года [20]. По данным ВОЗ, причиной этого в 25-50% случаев являются нарушения менструального цикла [21].

ВОЗ придерживается мнения, что ни аменорея, ни частое кровотечение (если оно несильное) вряд ли могут представлять какие-либо проблемы для здоровья женщин. Тем не менее, ВОЗ указывает, что "нерегулярные месячные мешают заведенному порядку жизни и в определенных местах совершенно неприемлемы по социокультурным причинам" [22].

Это важный момент. Даже если прямые последствия для здоровья не считаются тяжелыми, у женщины, для которой нарушение менструального цикла невыносимо, не остается ничего другого, как только смириться с этим, поскольку после инъекции ей придется ждать, пока действие препарата не прекратится. По крайней мере в случае с DMPA есть доказательство того, что хотя контрацептивный эффект может прекратиться через примерно 4 месяца после инъекции, побочные эффекты могут быть более продолжительными. В распоряжении британской Координационной группы по Depo-Provera имеется много подтвержденных документами фактов, что у женщин после единственной инъекции в течение несколько месяцев продолжались нерегулярные месячные [23].

Среди других побочных эффектов называются головные боли, прибавление массы тела, ощущение дискомфорта в животе, беспричинная смена настроения и утрата полового влечения. Также имеются некоторые доказательства того, что использование DMPA способствует потере плотности костной ткани и поэтому должно считаться потенциальным фактором риска остеопороза [24]. Это особенно следует учитывать в отношении женщин, использующих препарат длительное время, а также тех, кто входит в группу риска в силу иных причин.

Преимущества и недостатки

Преимущества инъецируемых контрацептивов можно разделить на две категории: преимущества для тех, кто вводит инъекции, и для тех, кто их использует. В первом случае инъекции считаются эффективными, удобными, легко вводимыми и имеющими обратимый эффект. Ранняя история использования контрацептивных инъекций полна случаев, когда женщин просто "обрабатывали" в течение чуть больше одной минуты [25], или не информировали их о характере инъекции [26]. Такие вопиющие случаи, видимо,

происходят и в настоящее время. Были сообщения, что в 1989 г. в Восточном Тиморе для регулирования роста местного населения подросткам внутримышечно вводили контрацептивы, не информируя их и не получая на это согласия [27].

С позиции женщины, желающей прибегнуть к контрацепции, основными преимуществами такого метода, согласно данным, являются эффективность, удобство, отсутствие страха, ненужность предосторожностей, легкость введения и факт, что "это остается секретом женщины" [28], и ее партнеры не могут помешать ей использовать этот метод. Последний фактор может быть очень важным для женщин в условиях культурных или семейных репрессий.

Важным фактором принятия инъекционных контрацептивов, безусловно, является распространенное (но ложное) убеждение, что лекарства, вводимые в виде инъекции, являются более сильными и эффективными, чем те, которые принимаются перорально [29].

Возможный риск рака?

Самым важным недостатком этих препаратов является нарушение менструального цикла. Беспокойство также вызывает то, что "нет достаточных доказательств для обеспечения четкой уверенности в отношении долгосрочного риска инъекций" [30]. Наиболее серьезным из этих сомнений является возможный риск раковых заболеваний, связанный с использованием инъекционных лекарств.

ВОЗ предприняла широкий исследовательский проект в 11 странах для того, чтобы рассмотреть связь между использованием стероидных контрацептивов, включая DMPA и NET-OEN, и развитием раковых заболеваний. В результате, ВОЗ сделала вывод, что у женщин, использующих DMPA, не имеется признаков увеличения риска развития рака молочной железы, матки, яичника или печени [31]. Воз также добавила, что нет доказательств какого-либо увеличения риска рака шейки матки, хотя во многостановом исследовании 1984 года *было отмечено* удваивание риска рака шейки матки у женщин, использовавших DMPA на протяжении 5 или более лет [32]. Здесь могли иметься и другие причинные факторы, например, сексуальная активность партнеров этих женщин или их собственная практика курения. Другое исследование ВОЗ с целью оценить риск рака молочной железы, проведенное в пяти центрах, показало, что риск действительно увеличивался в течение первых четырех лет после начала использования, особенно у женщин моложе 35 лет. Несмотря на этот факт, в исследовании делался вывод, что "женщины, использовавшие DMPA в течение длительного времени и которые начали это делать за много лет до времени проведения исследования, не подвергаются повышенному риску рака молочной железы" [33]. Согласно выводу одного гинеколога, "нет доказательств" того, что инъекции вызывают рак, "как нет доказательств и обратного" [34].

Причиной для беспокойства в отношении всех системных контрацептивов является возможные последствия на развитие младенцев, которые внутриутробно подвергались их воздействию в результате неудачной контрацепции или инициации контрацепции у женщины с невыявленной беременностью. Трудно оценить имеющиеся данные о воздействии инъецируемых препаратов на плод человека, главным образом по причине отсутствия крупномасштабных исследований. Однако прогестагены ассоциировались с врожденными дефектами как у людей, так и у животных. В двух недавних когортных исследованиях в Таиланде было найдено, что раннее воздействие *in utero* DMPA с

высокой дозой стероида может привести к снижению веса новорожденного и увеличению младенческой смертности [35].

Недостаток, который стал более важным в последние годы, - возможный риск СПИДа в результате передачи вируса иммунодефицита человека при введении инъекций нестерильным шприцем. Как указывает ВОЗ, "во многих странах медицинские работники не всегда удовлетворительно стерилизуют иглы и шприцы" [36].

Противопоказания и осторожность

При использовании инъекционныех препаратов следует проявлять особую осторожность. Они не являются контрацептивными средствами первого выбора. Согласно ВОЗ, противопоказания к использованию инъекционных контрацептивов включают:

- рак молочной железы или нераспознанное уплотнение в молочной железе;
- вирусный гепатит А в активной стадии;
- сердечно-сосудистые расстройства;
- нарушения коагуляции или липидного обмена;
- нераспознанное аномальное маточное кровотечение или другие симптомы возможного рака половых органов;
- наличие беременности или подозрение на беременность; и не раньше, чем шесть недель после родов [37].

Если инъекциями пользуются женщины, кормящие грудью, их дети получают в молоке небольшие количества прогестагенов. Этот факт вызвал беспокойство, что прогестагены могут неблагоприятно влиять на неонатальный рост и последующее развитие [38].

ВОЗ также отмечает, что следует по возможности избегать использование контрацептивов в виде инъекций в младшем подростковом возрасте и женщинам старше 40. Эта рекомендация появилась из-за отсутствия убедительной научной информации, подтверждающей безопасность. Юным подросткам "обычно рекомендуется осторожность, если какой-либо гормональный метод назначается в течение первых 2 лет после менархе" (первой менструации), поскольку "нет полного понимания" того, какой эффект имеют гормональные контрацептивы на последующее половое развитие и репродуктивную функцию.

Для женщин старше 40 лет использование любого гормонального контрацептива может замаскировать начало менопаузы. При использовании инъекций нарушения менструального цикла могут быть ошибочно приняты за признаки менопаузы, и контрацепция будет отменена слишком рано. Наряду с этим, нерегулярное кровотечение у женщины этого возраста может быть симптомом гинекологического заболевания, подлежащим исследованию.

Кроме этого, ВОЗ перечисляет некоторые "особые проблемы", при которых использование инъекционных контрацептивов должно сопровождаться большой осторожностью. В их числе: нарушения функции печени или недавнее заболевание печени в анамнезе, а также сахарный диабет или гестационный диабет (в анамнезе) [39].

Меры контроля для надлежащего использования

Основной вывод об использовании любого инъекционного контрацептива заключается в том, что поскольку еще не получены ответы на многие вопросы, следует быть осторожными при их введении и очень тщательно готовить женщин к их использованию и последующему наблюдению за их действием.

Следует проинформировать женщину (лучше вместе с ее партнером) о различных имеющихся методах контрацепции; и разъяснить, каков риск и польза каждого метода. Когда женщина сделает выбор, консультант должен предоставить ей точную информацию о механизме действия этого метода, его известных противопоказаниях, возможных побочных эффектах; а также напомнить, что она в любое время может вернуться в клинику и обсудить проблемы и любые сомнения, которые у нее могут возникнуть. В случае с инъекциями, следует предупредить женщину, что со времени последней инъекции может пройти шесть месяцев или более, прежде чем восстановится ее фертильность.

Требуется подробная медицинская карта пациента и физический осмотр, чтобы получить информацию о возрасте, менструальный и акушерский анамнез, а также о случаях желтухи или другой болезни печени, сердечно-сосудистого заболевания или диабета в анамнезе. Также рекомендуются регулярные обследования, включая ежегодный осмотр тазовых органов и шеечный мазок [40].

Разумеется, возникнут проблемы, если предлагать использовать инъецируемые контрацептивы только в контролируемых ситуациях с адекватным последующим наблюдением. Для этого требуются тщательно разработанные программы планирования семьи с хорошо обученным персоналом, которых не оценивают по их продуктивности, т.е. по количеству "обрабатываемых по плану" женщин в день, месяц или год, а оценивают по их способности предоставить достаточные, объективные консультации и поддержку тем женщинам, которые приходят к ним за советом. Необходим также строгий контроль за распространением инъекционных препаратов, препятствующий их покупке без рецепта или осмотра.

В развивающихся странах такие меры контроля маловероятны. В сочетании с недостатками в базовой инфраструктуре здравоохранения во многих странах, это бросает серьезную тень сомнения на уместность использования в них контрацептивных инъекций. В 1982 г. Шведское агентство по международному развитию [Swedish International Development Authority - SIDA] заняла официальную позицию против поставок DMPA. Представитель SIDA сказал, что такое решение было вызвано "не медицинской причиной, а тем фактом, что будет трудно и дорого контролировать надлежащее использование препарата в сельских областях развивающихся стран" [41].

Многие вопросы о безопасности и предоставлении обоснованного согласия остаются без ответа. В то время, как некоторые работники здравоохранения и определенные фармацевтические компании убеждают, что нет причин беспокоиться по поводу широкого введения инъекций на рынок, другие работники здравоохранения, организации женщин, группы защиты интересов потребителей и некоторые правительства находят в этой ситуации достаточный повод для беспокойства.

Рекомендации к действию

1. Если нельзя предоставить инъецируемые лекарства безопасно, с уважением и при полностью обоснованном выборе женщины, то их не следует предоставлять.
2. Это означает признать, что инъецируемые препараты не являются контрацептивами первого выбора, и следует изъять их из *обычного* рынка фармацевтических средств, ограничивая их наличие и использование только такими местами, где могут выполняться условия их безопасного использования.
3. Любой женщине, рассматривающей возможность использования контрацептивных инъекций, должна быть предоставлена полная информация об альтернативных методах, о пользе и побочных эффектах инъекций, а также дано время для обдумывания решения.
4. Если выбираются инъекции, женщина должна быть тщательно обследована для выявления любых возможных противопоказаний, и после инъекции должна наблюдаться, чтобы отслеживать любые неблагоприятные эффекты и принимать меры по уменьшению этих эффектов.
5. Необходимы дальнейшие исследования по инъекционным препаратам, чтобы лучше оценить их долгосрочную безопасность.
6. Исследовательские проекты должны быть расширены с целью улучшить доступность и удобство тех имеющихся методов контрацепции, которые контролируются пользователем, включая механические методы.

Источники

1. Fraser, I.S., "Systemic hormonal contraception by non-oral routes", chapter 7 in: Filshie, M. and Guillebaud, J. (eds), Contraception: *Science and Practice*, London, Butterworth-Heinemann, 1989, p117.
2. WHO, *Creating Common Ground: Women's Perspectives on the Selection and Introduction of Fertility Regulation Technologies*, WHO/HRP/ITT/91, Geneva, WHO, 1991, p25.
3. Berer, M., "Contraception", chapter 15 in: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies*, Ourselves (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p296.
4. Anon., "Depo-Provera approved in the US", *Scrip*, No 1768, 6 Nov 1992, p19.
5. Fraser, op cit, p113.
6. WHO, *Injectable Contraceptives*, Geneva, WHO, 1990, p2.
7. Harden, A., "Contraceptive research: women's perspectives", chapter 2 in: Mintzes, B. (ed.), *A Question of Control: Women's Perspectives on the Development and Use of Contraceptive Technologies*, Amsterdam, WEMOS Women and Pharmaceuticals Project/HAI, 1992, p12.
8. Anon., "Long-acting steroids provide new options", *Network*, Vol 9, No 3, Spring 1988, p2.
9. Khanna, J., van Look, P.F.A., and Griffin, P.D. (eds), *Reproductive Health: a Key to a Brighter Future*, Geneva, WHO, 1992, p89.
10. Rinehart, W. and Winter, J., "Injectable progestogens - officials debate but use increases", *Population Reports*, Series K, No 1, March 1975, ppK1-K16.
11. WHO, 1990, op cit, pp5-6.
12. Ibid, p5.
13. Coney, S., "A living laboratory: The New Zealand connection in the marketing of Depo-Provera", in: Davis, P. (ed.), *For Health or Profit? Medicine, the Pharmaceutical*

Industry and the State in New Zealand, Auckland, Oxford University Press, 1992, p119-43.
14. WHO, 1990, op cit, pp4-5; Guillebaud, J., *Contraception: your questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn)1991, p185.
15. WHO, *Facts about injectable contraceptives*, Geneva, Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction, 1982. (Reprinted from: *Bulletin of the World Health Organisation*, 60(2): 1982, pp199-210).
16. Guillebaud, op cit, p186.
17. WHO, 1990, op cit, p20.
18. Guillebaud, op cit, p189.
19. Fraser, op cit, p117.
20. Hardon, op cit, p12.
21. WHO, 1990, op cit, p12.
22. Khanna, et al, op cit, p89.
23. Berer, op cit, p298.
24. Cundy, T., Evans, M., et al, "Bone density in women receiving depot medroxypro-gesterone acetate for contraception", *British Medical Journal*, Vol 303, 6 Jul 1991, pp13-16.
25. Rinehart and Winter, op cit, ppK1-K16.
26. LaCheen, C., "Population control and the pharmaceutical industry", in: McDonnell, K. (ed.), *Adverse Effects: Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, p120.
27. Vittachi, A., "The healer myth", *New Internationalist*, Sep 1992, p21.
28. Mintzes, op cit, p48.
29. WHO, 1990, op cit, p14.
30. Berer, op cit, p299.
31. WHO, 1990, op cit, pp78-9.
32. WHO, Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction, "Breast cancer, cervical cancer, and depot medroxypro-gesterone acetate", *Lancet*, 24 Nov 1984, pp 1207-8.
33. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, "Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate; a multinational study", *Lancet*, Vol 338, 5 Oct 1991, pp833-8.
34. Guillebaud, op cit, p198.
35. Pardthaisong, T. and Gray, R.H., "In utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy" and Gray, R.H. and Pardthaisong, T., "In utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy", *American Journal of Epidemiology*, Vol 134, No 8, 15 Oct 1991, pp795-803 and 804-11.
36. WHO, 1990, op cit, p36.
37. WHO, 1990, op cit, p17.
38. Fraser, op cit, p119.
39. Ibid, pp 17, 66-7.
40. WHO, 1990, op cit, pp55-7, 66-68 and 80-1.
41. Population Information Program, "Long-Acting Progestins - Promise and Prospects", *Population Reports*, Series K, No 2, May 1983, pK-24.

25. Имплантаты

Контрацептивная свобода или принуждение?

Потребовалось 24 года, чтобы разработать, испытать и получить разрешение на применение норпланта (Norplant) - имплантируемого средства, способного предотвратить беременность в течение целых пяти лет. Потребовалось менее двух недель, чтобы норплант был объявлен новым методом принуждения. Через несколько дней после того, как было получено разрешение на его сбыт, в одной газете Филадельфии появилась расистская передовица, где предлагалось возможное использование норпланта в борьбе с нищетой среди негритянского населения; судья в Калифорнии включил использование норпланта в приговор женщине, которую признали виновной в жестоком обращении с ребенком; а законодатели штата Канзас провели слушания по законопроекту, согласно которому должно поощряться имплантирование норпланта матерям, получающим социальное пособие от штата. В то время создатель норпланта др. Шелдон Сигал [Sheldon Segal] так прокомментировал эти события: «Мы создали метод для большей репродуктивной свободы, а люди все время ищут способы, как использовать его с противоположной целью» [1]. Такие методы также подверглись осуждению со стороны Попечительского Совета Американской Медицинской Ассоциации [2].

Первые контрацептивные имплантаты, сделанные из гибких, биодеградирующих капсул (силастика), наполненных гормонами и имплантируемых подкожно, были созданы в 1960-х гг. В клинических испытаниях тестировалось не менее 10 различных гормонов, но самым многообещающим оказался левоноргестрел. Совет США по вопросам народонаселения спонсировал большинство исследований в области имплантатов и разработал систему, известную как норплант, которую в настоящее время выпускает финская компания Leiras. Норплант состоит из шести силиконовых капсул, заполненных 36 мг левоноргестрела каждая, которые помещаются под кожу в плечевом отделе руки женщины. После этого гормон медленно и с достаточно постоянной скоростью выводится в организм, сохраняя контрацептивное действие в течение 5 лет. Основной механизм его действия состоит в подавлении овуляции [3], но он также делает шеечную слизь менее проницаемой для сперматозоидов, и затрудняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в слизистую оболочку полости матки [4].

Норплант был впервые зарегистрирован в Финляндии в 1983 г., и с того времени получил разрешение на использование в 26 странах мира. Около 1,5 миллионов женщин в мире использовали или используют норплант в настоящее время [5]. Его создатели полагают, что этот метод настолько безопасен и эффективен, что можно считать его "обратимой стерилизацией", и предсказывают ему широкую популярность [6]. К 2000 году число женщин, использующих норплант, может достичь 4-7 миллионов в промышленно развитых странах и 15-25 миллионов - в развивающихся странах [7].

Эффективность

Общий (кумулятивный) индекс беременности для всех пяти лет равен всего 2,7-3,9 на 100 женщин. Это означает, что в течение пятилетнего периода эффективного действия около 3-4 женщин из каждых 100 имеют вероятность забеременеть. Эффективность норпланта соотносима с весом женщины. Женщины с большой массой тела, особенно те, кто весит

более 70 килограммов (примерно 154 фунта), имеют больше вероятности забеременеть после второго года использования норпланта, чем женщины с меньшим весом. Кумулятивный индекс беременности после пяти лет использования для женщин весом свыше 79 кг равен 8,5 на 100 женщин [8].

Когда имплантат удаляют, очевидно, фертильность быстро возвращается. В одном исследовании было обнаружено, что у 50% женщин зачатие произошло в пределах трех месяцев, а у 86% - в пределах одного года после удаления имплантата [9]. По предположению Совета по вопросам народонаселения, этот показатель в пределах одного года может достигать 88% [10].

Нарушения менструального цикла и другие побочные эффекты

Имплантаты, как и прочие моногормональные прогестагеновые контрацептивы, *действительно* нарушают менструальный цикл. Нерегулярное менструальное кровотечение является самым распространенным побочным эффектом и основной причиной для прекращения использования [11]. В исследовании 234 женщин с норплантом в США обнаружилось, что только у 27% были регулярные месячные, у 66% они были нерегулярные, и у 7% была аменорея, т.е. полностью отсутствовало менструальное кровотечение. К пятому году использования, 62% женщин имели регулярный цикл, у 38% цикл был нерегулярный, и сообщения об аменорее отсутствовали [12]. В целом, в условиях клинических и практических испытаний по всему миру, от 60% до 100% женщин, использующих норплант, имели эпизоды нерегулярного менструального кровотечения; причем обычно особенно сильные нарушения происходили в первые шесть месяцев после имплантации [13].

Другие побочные эффекты включают головную боль (отмечалась у 4%-24% женщин в различных исследованиях), головокружение, потерю аппетита, изменения веса (как прибавление, так и потеря), нервозность, беспричинная смена настроения, болезненность молочных желез, боль в нижней части живота, боль и инфекция на месте имплантации, облысение, угревая сыпь и другие проблемы с кожей [14]. Исследования показывают, что у использовавших норплант между 20% и 30% всех беременностей были внематочными [15].

Как указывает журнал *Medical Letter*, "менструальные нарушения и другие неблагоприятные эффекты могут сделать имплантаты неприемлемыми для некоторых пациенток" [16]. Имплантаты не рекомендуется использовать кормящим матерям, так как действие этого гормона на младенцев не известно [17].

Как и с прочими гормональными методами, мало известно о возможных долгосрочных воздействиях имплантатов. Также нет полной информации о том, что произойдет, если оставить имплантат на месте более пяти лет. Доза высвобождающегося прогестина постепенно уменьшается, и это приводит к опасениям, что риск внематочной беременности или беременности с воздействием прогестина на плод возрастает [17a]. Безусловно, такие случаи бывают в клинической практике: у 14 из 52 женщин в Бразилии при повторных осмотрах обнаружили норплант, который находился там дольше, чем 5 лет. Поскольку клинические испытания с участием этих женщин завершились, врачи, имплантировавшие норплант, покинули это место, а другие врачи не знали, как удалить имплантаты [18].

Законодательные предложения в США по принудительному использованию норпланта: 1991 - начало 1993 гг.

Предложения, находившиеся в стадии рассмотрения в феврале 1993 г.

ПОБУДИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ СОЦИАЛЬНОЕ ПОСОБИЕ (ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОМОЩЬ)[1]

Аризона и Вашингтон: $500 + $50/год;
Колорадо: $100;
Теннесси: $500 за норплант или вазектомию.

УМЕНЬШЕННЫЕ ПОСОБИЯ БЕЗ НОРПЛАНТА

Флорида: социальное пособие $258/месяц без норпланта, $400/месяц с норплантом, независимо от количества детей;
Южная Каролина (2 законопроекта): 1) не предоставлять пособия семьям с 2 или более детьми, если матери не имплантирован норплант, 2) при рождении еще одного ребёнка пособие не увеличивается, если только мать не использует норплант.

ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОРПЛАНТА

Вашингтон: обязательное имплантирование норпланта согласно постановлению суда для матерей с плодным алкогольным синдромом или имеющих маленьких детей-наркоманов.

Законодательные предложения 1991 и 1992 гг., которые были либо отклонены, либо сняты

ПОБУДИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ ДЛЯ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ СОЦИАЛЬНОЕ ПОСОБИЕ

Канзас, Луизиана и Техас;

УМЕНЬШЕННЫЕ ПОСОБИЯ БЕЗ НОРПЛАНТА

Миссисипи: социальные пособия, пособия на продукты питания, жилье и пособия по инвалидности уменьшаются, если женщина с 4 или более детьми отказывается от норпланта;

ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОРПЛАНТА

Канзас и Колорадо: условие условно-досрочного освобождения для женщин, осужденных за правонарушения, связанные с наркотиками;
Огайо: наркологическая реабилитационная программа или норплант для матерей, имеющих маленьких детей-наркоманов;
Южная Каролина: суду разрешается выносить постановления об обязательном использовании норпланта для матерей маленьких детей, у которых анализом подтверждается наличие запрещенных наркотических препаратов.

Примечание: Женщины, получающие социальное пособие, во всех штатах получают бесплатные контрацептивы, включая норплант

Источники: Alan Guttmacher Institute, *State Reproductive Health Monitor: Legislative Proposals and Actions*, Feb 1993, vol. 4(1) p6; Alan Guttmacher Institute, Norplant: *Opportunities and Perils For Low-Income Women*. Special Report #1, December 1992.

Недостатки

Безусловно, серьезным недостатком норпланта является то, что женщины зависят от врачей в том, что касается его удаления. В исследовании, проводившемся в 1986-1987 гг. в Доминиканской республике, Египте, Индонезии и Таиланде, во всех четырех странах обнаружились случаи, когда "женщин не удовлетворяло то, как происходило удаление по требованию [19]."

Еще одним важным недостатком является стоимость этого метода. Имплантат является одним из самых дорогих существующих вариантов контрацепции: он примерно вдвое дороже оральной контрацепции и в 18 раз дороже ВМС [20]. Даже в издании США *Contraceptive Technology Update* в статье о норпланте отмечалось, что цена этого средства - примерно 300 долларов США - плюс затраты на введение и удаление не позволят использовать его женщинам с низким уровнем доходов [21].

В развивающихся странах финансовые затраты на норплант в программах планирования семьи могут привести к ухудшению других услуг здравоохранения, так как скудные ресурсы тратятся на то, чтобы обучить работников здравоохранения предоставлять имплантаты населению. Большие расходы также могут быть фактором, препятствующим удалению имплантатов до истечения пятилетнего срока. Например, в Таиланде "из-за стоимости этого метода, при выборе норпланта женщин в стандартном порядке информируют о том, что имплантаты пригодны для долгосрочных интервалов между родами и не будут удаляться по причине небольших побочных эффектов" [22]. Др. Сулейман Састравината [Sulaiman Sastrawinata], исполнительный директор Координационного Совета Индонезийских исследований фертильности, говорит, что норплант "дорогой метод, если не использовать его в течение [пятилетнего] периода, на который он рассчитан [23]." На сотрудников здравоохранения и программ семейного планирования может оказываться определенное давление с целью обеспечить, чтобы женщины не прекращали использовать норплант досрочно.

Условия для использования

Норплант представляет собой технологию, которая требует высоких стандартов здравоохранения, если выполнять условия ее безопасного применения. Сомнительно, что такие стандарты могут быть достигнуты во многих развивающихся странах, где проживают большинство женщин, использующих контрацепцию. Также сомнительно, что в этих странах можно обеспечить достаточную подготовку и обучение для тех, кто будет вводить и удалять имплантаты. В отчете об исследовании в четырех странах - Доминиканской республике, Египте, Индонезии и Таиланде - делался вывод о том, что "предоставляющим эту услугу лицам необходима дальнейшая техническая подготовка по введению, консультациям и удалению норпланта" [24].

Информация для самих женщин далеко не идеальна. Например, в Бангладеш в одном из первых рекламных материалов для привлечения женщин к клиническим испытаниям норпланта этот препарат подавался в самых пылких выражениях как "чудесное нововведение современной науки" [25].

Совет по вопросам народонаселения признает, что конструкция норпланта требует осторожности при введении его в клиническую практику. Совет говорит, что для введения норпланта в практику он стремится найти такие места, где женщинам могут быть обеспечены следующие условия:

- реальный выбор методов;
- точная, сбалансированная информация;
- непринужденные отношения с предоставляющим эту услугу лицом;
- щадящее, правильное введение;
- чуткость при решении проблем;
- доступ к удалению по требованию; и
- удаление после пятилетнего срока [26].

Однако эти условия не всегда выполняются даже там, где Совет по вопросам народонаселения спонсировал пилотные испытания или обеспечивал техническую помощь для внедрения норпланта в программы семейного планирования [27].

В Финляндии в одном опросе врачей, которые имели опыт введения норпланта, было обнаружено, что ни один из них не считал имплантат контрацептивом первого выбора. Сходные данные отражены в литературе об использовании норпланта в Финляндии: содержание всех статей, опубликованных в 1980-х гг., наводят на мысль, что норплант в Финляндии не должен заменить существующие методы, и что основным рынком для него будут развивающиеся страны [28].

Разработчики политики из стран, которые еще не ввели норплант в практику, должны подумать, имеет ли этот метод преимущества по сравнению с уже имеющимися контрацептивами. Могут ли они выполнять приемлемые нормы по обеспечению этой услуги, включая удаление по просьбе женщины? Могут ли они в конечном счете позволить себе расходы по обеспечению населения норплантом, включая расходы на непрерывное обучение по введению и удалению, а также расходы на последующее наблюдение женщин с целью следить за их здоровьем и обеспечить, чтобы имплантаты были удалены через пять лет?

Индонезия была первой страной, осуществившей широкомасштабное применение норпланта: более 886 тысяч женщин получили этот имплантат между 1987 и 1990 гг. Имплантаты оказались чрезвычайно успешным методом, когда их вводили обученные медики в стерильных условиях клиник, однако возникли проблемы, когда норплант включили в так называемую "сафари" - программу, в рамках которой работники здравоохранения приезжают в деревню на один день, чтобы убедить как можно больше женщин использовать контрацепцию. При таких обстоятельствах индивидуальные консультации и информация о побочных эффектах "обычно сводится к минимуму". В одном исследовании Совета по вопросам народонаселения было обнаружено, что многие работники здравоохранения не получали стандартного обучения методам введения и удаления, что приводило к случаям помещения имплантатов глубоко в мышцу и к их неполному удалению. Отсутствие стерильного инструментария усугубляло риск инфекции. Неудачи при выявлении уже беременных женщин также привели к тому, что ряду женщин пришлось удалять имплантаты. Не было обнаружено никаких пороков у

детей, которые родились доношенными у этих женщин, однако не выяснено действие норпланта на развитие плода, хотя в целом известно, что прогестагены являются потенциальными тератогенами. Несмотря на рекомендацию Совета по вопросам народонаселения замедлить реализацию программы, чтобы дать время на соответствующее обучение медиков, правительство Индонезии приступило к реализации этой программу еще в шести городах [29].

Недостаточно сказать, что необходимо выполнять определенные условия, а затем игнорировать тот факт, что они не выполняются; конструкция норпланта делает возможным его неправильное использование, так как для удаления требуется хирургическая операция. Норплант был создан с определенными качествами: высокая эффективность на протяжении длительного периода времени. Это полезные качества для служб планирования семьи, цель которых -быстрое снижение роста населения. Однако это также означает отсутствие контроля со стороны женщин и высокую частоту побочных эффектов, осложняющих жизни.

Рекомендации к действию

1. Если нельзя предоставить имппантаты безопасно, уверенно и при полностью обоснованном выборе женщины, то их не следует предоставлять.
2. Это означает признать, что имппантаты не являются контрацептивами первого выбора, и следует изъять их из *обычного* рынка фармацевтических средств, ограничивая их наличие и использование только такими местами, где могут выполняться условия их безопасного использования. Следует пересмотреть их включение в большинство текущих программ планирования семьи.
3. Любой женщине, рассматривающей возможность использования имплантатов, должна быть предоставлена полная информация об альтернативных методах, и ей должна быть дана возможность испробовать другие методы на их приемлемость.
4. Женщину, сделавшую выбор в пользу имплантата, вначале следует проинформировать о преимуществах и побочных эффектах имплантатов, и необходимо тщательно ее обследовать, чтобы выявить возможные противопоказания. После получения имплантата она должна наблюдаться, чтобы можно было отслеживать любые неблагоприятные эффекты, и иметь возможность удалить имплантат по ее просьбе.
5. Следует сосредоточить исследовательские проекты на улучшении доступности и удобства тех имеющихся методов контрацепции, которые контролируются пользователем, включая механические методы.

Источники

1. Goodman, E., "Help to plan family size, not control the women", *International Herald Tribune*, 20 Feb 1991, p9.

2. Board of Trustees, AMA, "Requirements or incentives by government for the use of long-acting contraceptives", *Journal of the American Medical Association*, Vol 267, No 13, 1

Apr 1992, pp1818-21.

3. Segal, S.J., Alvarez-Sanchez, F., et al, "Norplant implants: the mechanism of contraceptive action", *Fertility and Sterility*, Vol 56, No 2, Aug 1991, pp273-7.

4. Berer, M., "Contraception", chapter 15 in: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The Neiv Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p300.

5. Mintzes, B., Harden, A. and Hanhart, J. (eds), Norplant: Under her Skin, Amsterdam, Women's Health Action Foundation and WEMOS, 1993, p2.

6. Guillebaud, J., *Contraception: y our questions answered*, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, p202.

7. Stanley, B., "At arms length", *IDRC Reports*, Oct 1990, p19.

8. WHO, *Norplant Contraceptive Subdermal Implants. Managerial and Technical Guidelines*, Geneva, World Health Organisation, 1990; Ollila, E., Kajesalo, K., and Hemminki, E., "Experience of Norplant by Finnish family planning practitioners", in: Mintzes, et al, op cit, pp47-68.

9. Anon., "A subdermal progestm implant for long-term contraception", *The Medical Letter*, Vol 33, No 839, 8 Mar 1991, p17.

10. Population Council, Norplant: A summary of Scientific Data, New York, *Population Council*, 1990.

11. Anon., "Long-acting steroids provide new options", *Network*, Vol 9, No 3, Spring 1988, p7; Liskin, L., Blackburn, R. and Ghani, R. "Hormonal contraception: new long-acting methods", *Population Reports*, Series K, No 3, Baltimore, Population Information Program, 1987.

12. Shoupe, D., Mishell, Jr., D.R., et al, "The significance of bleeding patterns in Norplant implant users", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 77, No 2, Feb 1991, pp256-60.

13. Townsend, S., "Norplant: safe and highly effective", *Network*, Vol 11, No 4, Dec 1990, p6.

14. Berer, op cit, p300; Anon., *Medical Letter*, op cit, p18.

15. Shoupe, et al, op cit.

16. Anon., *Medical Letter*, op cit, p18.

17. Berer, op cit, p300.

17a. Mintzes, et al, op cit, p2.

18. Garcia, G. and Dacach, S., "Norplant - five years later [Brazil]", in: Mintzes, et al, op cit, pp69-79.

19. Zimmerman, M., Haffey.J., et al, "Assessing the acceptability of Norplant implants in four countries: findings from focus group research", *Studies in Family Planning*, Vol 21, No 2, Mar/Apr 1990, p99.

20. Stanley, op cit, p19.

21. Anon., "Arrival of Norplant may be bittersweet for clinics", *Contraceptive Technology Update*, Vol 12, 1991, ppl-5.

22. Zimmerman, et al, op cit, p99.

23. Finger, W., "Programmatic challenges: training, counseling and removals", *Network*, Vol 11, No 4, Dec 1990, pp9-12.

24. Zimmerman, et al, op cit, pp92-103.

25. UBINIG, "The Norplant trial: an investigative study on the methodology and ethical issues", *The Hygeia*, Vol 3, Nos 1 and 2, 1988 (Jan-June), pp19-34.

26. Beattie, K., "Introduction of new contraceptive methods: an opportunity for promoting the user's perspective m family planning programmes", in: Mintzes, B. (ed.), *A Question of Control: Women's Perspectives on the Development and Use of Contraceptive Technologies*, Amsterdam, WEMOS Women and Pharmaceuticals Project/HAI, 1992, p26.

27. Zimmerman, et al, op cit, pp92-103.

28. Ollila, et al, op cit, pp47-68.

29. Anon., "Problems with Norplant in Indonesia", *Scrip*, No 1611, 26 Apr 1991, p26.

26. Заместительная гормональная терапия

Торгуя вечной молодостью

Фармацевтическая промышленность воспринимает женщин как «рынок». На одном симпозиуме в Торонто по вопросам менопаузы, спонсором которого была фирма Ayerst, некий представитель фармацевтической промышленности заметил одному из организаторов, что доля женщин, принимающих премарин [связанный эстроген] была заметно ниже, чем в Соединенных Штатах. Он добавил: «Это же огромный нетронутый рынок!» [1]

Возьмите контингент здоровых женщин в возрасте около 50 лет, женщин, у которых вот-вот прекратятся месячные (наступит менопауза), и убедите их, что их время кончается, что молодость будет потеряна для них навсегда. Затем объявите им хорошую новость: есть способ удержать стрелки часов их жизни - с помощью эстрогенной терапии. Как любит повторять женщинам всего мира одна фармацевтическая фирма, Wyeth/Ayerst: "Время не ждет ни одну женщину... пока она не начнет использовать... премарин (связанные эстрогены) [2]." В 1990 г. в Пакистане женщинам, которые использовали премарин, обещали "дар времени" [3]. В 1990 г. в Новой Зеландии компания Sobering рекламировала свой эстрогенный препарат в издании *New Zealand Doctor* с таким заголовком: "Чтобы женщина продолжала получать удовольствие от того, что она женщина" [4]. В США фирма Ciba-Geigy рассказывала женщинам, что "перемена в жизни" не означает, что им надо изменить свои занятия спортом, или что мужчины больше не будут интересоваться ими. Все, что им надо было сделать - это пользоваться препарат фирмы Ciba эстрадерм (трансдермальный эстроген) [5].

Реклама Wyeth/Ayersf препарата премарин играет на страхе старения, QIMP, Пакистан, 1990

Продвижение на рынок эстрогенов для постклимактерических женщин - прибыльный бизнес. Ведущим продуктом в области "заместительной гормональной терапии" (ЗГТ) является премарин фирмы Wyeth-Ayerst. В 1991 г. он занимал 25-ое место в списке самых продаваемых лекарств в мире, с общим объемом продаж в 569 миллионов долларов США [6]. В 1992 г. премарин стал самым частоназначаемым лекарством в США. Он также стал самым продаваемым в мире продуктом фирмы Wyeth с общим оборотом продаж в 642 миллиона долларов США, что составляло свыше 17% всего оборота фирмы от продаж фармацевтических препаратов [7].

Прибыльный-то он прибыльный, но дает ли он что-то для здоровья? Есть ли какая-то причина, по которой 30% постклимактерических женщин в США и 10% женщин в Австралии и Великобритании [8] должны потреблять сильнодействующие гормоны, о которых известно, что они связаны с повышенным риском развития некоторых видов раковых заболеваний? Да, - говорит фармацевтическая промышленность, часто при поддержке красноречивых энтузиастов-медиков и самих женщин. Нет, вряд ли - свидетельствует подавляющее большинство научных данных.

В рекламе на Филлипинах (PIMS, декабрь 1988), Wyeth/Ayerst утверждает, что показанием к использованию премарина является «состояние дефицита эстрогена, характерное для менопаузы и после менопаузы»

Менопауза - это не болезнь

Независимо от того, предпочла ли женщина иметь детей или нет, менопауза знаменует переходный этап в ее жизни как окончание ее репродуктивных лет. То, как женщина переживает менопаузу, зависит от отношения ее самой и общества к периоду старения у женщин, а также от масштаба и качества ее отношений с другими людьми [9]. "Менопауза - не болезнь, а переходный период в жизненном цикле," - считает медицинский антрополог Маргарет Локк [Margaret Lock] [10]. У большинства женщин она проходит с минимальным дискомфортом или потребностью в медицинском вмешательстве [11].

Однако, некоторые женщины во время менопаузы могут испытывать разнообразные симптомы: ощущение жара (так называемые "приливы"), потливость, нарушение сна и беспричинные смены настроения, сухость во влагалище. "Приливы" и вагинальная сухость могут быть прямо связаны с изменением уровней гормонов. И потому фирмы-изготовители гормональных препаратов продвигали использование эстрогена как способ регулирования того, что получило название "состояние дефицита" при менопаузе [12]. Вся концепция заместительной гормональной терапии сама по себе является рекламным трюком. Гормоны не пропали - и замещать их не надо. В действительности, есть другие варианты для лечения названных симптомов (как показывает текст в рамке).

Немедикаментозные методы при климактерических симптомах

- Прекращение курения;
- уменьшение потребления алкоголя и кофеина;
- физические упражнения, регулирующие вес (ходьба, езда на велосипеде, танцы, упражнения для верхней части тела, аэробика, прыжки со скакалкой, бег трусцой);
- рацион, богатый кальцием и витамином D, с большим количеством овощей и фруктов;
- приемы релаксации, медитация, или массаж для уменьшения стресса и депрессии;
- поддержание регулярной половой активности (чтобы справиться с бессонницей и вагинальной сухостью);

- лубриканты на масляной основе или водорастворимые для уменьшения вагинальной сухости;
- носить несколько слоев легкой одежды или иметь складывающийся веер, чтобы чувствовать себя более комфортно в случае «приливов»;
- вступить в группу поддержки.

Источники: Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies, Ourselves* (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, pp454-9; National Women's Health Network, *Taking Hormones and Women's Health: Choices, Risks, Benefits*, Washington, 1989, pp6-7

В Нидерландах Ciba Geigy называет эстрадерм "идентичным природному" заместителем, Climacterium Jornal, март 1992

Тем не менее уже длительное время прилагаются усилия, чтобы убедить женщин, что это не так. В 1960-ые гг. гинекологу из Нью-Йорка др. Роберту Уилсону [Robert Wilson] приписывают заслугу мобилизации мнений - как в медицинских кругах, так и среди женщин - в пользу применения эстрогена для устранения неприятных воздействий менопаузы. В 1963 г. с помощью 1,3 миллионов долларов, полученных от фармацевтической промышленности, он основал Фонд Уилсона для продвижения эстрогена. За 10 лет объем продаж эстрогена в США вырос в четыре раза. К 1975 г. эстроген стал одним из пяти лекарств-"бест-селлеров" в США. Мыльный пузырь лопнул, когда в том же году были опубликованы результаты исследований, где использование эстрогена связывалось с повышенным риском рака эндометрия [13]. С тех пор дальнейшие исследования показали без всякого сомнения, что долгосрочное использование моногормонального эстрогена (нескомпенсированного эстрогена) вызывает увеличение риска рака эндометрия в 3-8 раз [14]. Это привело к практике комбинирования эстрогена с прогестагеном, который, как полагают, нейтрализует действие нескомпенсированного эстрогена [15]. Однако по-прежнему остаются невыясненными вопросы о том, какой эффект может давать комбинированная терапия.

Риск рака молочной железы

Возможное увеличение риска рака молочной железы у принимающих эстроген также повлекло сокращение объема продаж во многих странах в конце 1970-ых и начале 1980-ых годов. Рак молочной железы является самой распространенной формой рака у женщин в развитых странах [16]. По данным мета-анализа 16 исследований, использование заместительной эстрогенной терапии в течение 15 лет связывается с увеличением риска рака молочной железы на 30% [17]. Анализ 10 исследований по использованию ЗГТ в

течение более 8 лет обнаружил возрастание риска рака молочной железы на 25% [18]. Перспективное исследование более 23 тысяч женщин в Швеции выявило, что у тех, кто проходил заместительную эстрагонную терапию, риск рака молочной железы возрастал на 10%. Этот риск увеличивался с длительностью терапии; у женщин, использовавших ЗГТ дольше 9 лет, риск развития рака молочной железы увеличивался на 70%. Исследование также обнаружило, что добавление прогестагена "не давало защиты от развития рака молочной железы", хотя число женщин, использовавших комбинированную ЗГТ, было невелико [19]. Другой мета-анализ 37 оригинальных исследований выявил общее увеличение риска рака молочной железы на 6%; но у женщин, применявших эту терапию длительно (более 12 лет), он был равен 63% [20]. В одном крупном перспективном исследовании в США - исследовании состояния здоровья медсестер - не было обнаружено повышенного риска у ранее пользовавшихся ЗГТ, даже у тех, у кого этот период терапии превышал 10 лет; однако было обнаружено увеличение риска на 36% среди тех, кто пользовался ЗГТ на момент исследования [21].

В отношении некоторых исследований имеются проблемы. Как и с оральными контрацептивами, дозировка и тип ЗГТ с годами изменялись, что затрудняет оценку той терапии, которая используется в данное время. Результаты многих исследований основываются на формах моногормональной эстрогенной терапии (нескомпенсированные эстрогены) с высокими дозами эстрогена. К тому же не всегда ясно, принималось ли во внимание при оценке риска предыдущее использование оральных контрацептивов [22].

Помимо озабоченности по поводу раковых заболеваний, ЗГТ не свободна от неблагоприятных эффектов, некоторые из которых проявляются в тяжелой форме. Среди них: головные боли, болезненность молочных желез, тошнота, перемены настроения, головокружение, фиброматозные образования и нарушение баланса витаминов [23]. Эстроген "может способствовать развитию некоторых классов инфекций, особенно - мочеполовых путей" [24], его также связывали с повышенным риском возникновения желчнокаменной болезни [25].

Пониженный риск сердечно-сосудистых заболеваний?

Два результата исследований в середине 1980-х годов вернули былую популярность ЗГТ. Во-первых, в некоторых исследованиях было обнаружено, что у применявших ЗГТ женщин было меньше вероятности перенести сердечный приступ; а во-вторых, в нескольких исследованиях было найдено, что естественный процесс потери костной ткани был менее выраженным у женщин, которые пользовались ЗГТ. У женщин, которые принимают эстрогены после менопаузы, риск ишемической болезни сердца на 50% ниже, чем у женщин, не использующих ЗГТ. Также есть некоторые данные, указывающие на аналогичное снижение риска инсульта [26], хотя последующее наблюдение в течение 10 лет свыше 48 тысяч женщин в рамках Исследования состояния здоровья медсестер в США не смогло обнаружить какого-либо изменения в риске инсульта [27].

Однако существуют проблемы с использованием ЗГТ в качестве защитной или превентивной меры против сердечно-сосудистых заболеваний. Во-первых, результаты исследований основаны на использовании только лишь моногормонального эстрогена. Во-вторых, в большинстве случаев данные основываются на эмпирических исследованиях, которые могут быть необъективными при отборе: по своему социальному и экономическому статусу женщины, которые принимали эстроген, могли иметь лучшее здоровье и, следовательно, уже в силу этого - меньший риск развития сердечно-сосудистого заболевания. В-третьих, изменения образа жизни являются важными мерами профилактики сердечно-сосудистых болезней, которые не получили адекватного

сопоставления с фармакотерапией. Поскольку не проводилось рандомизированных клинических испытаний, нет данных, позволяющих рекомендовать широкое использование этого гормонального лекарства для профилактики заболевания. Также нет данных, демонстрирующих, какое воздействие имело бы использование эстрогена в комбинации с прогестагеном. Таким образом, использование ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых болезней вряд ли является обоснованным показанием [28].

Остеопороз

Остеопороз - потеря костной ткани, в результате которой кости становятся хрупкими и повышается вероятность их переломов; эта проблема становится более важной и масштабной по мере того, как население стареет. Тем не менее, остеопороз встречается редко у здоровых предклимактерических женщин, не имеющих переломов в анамнезе [29]. Уменьшение плотности костной ткани -естественный процесс старения организма. Есть два основных типа остеопороза: старческий и постклимактерический. Причины старческого остеопороза связаны с процессом старения; он обычно обнаруживается у людей старше 70 лет и поражает в два раза больше женщин, чем мужчин. Постклимактерический остеопороз главным образом связан с гормональными изменениями, наступающими после менопаузы; это состояние можно обнаружить в любом возрасте в период от 51 до 75 лет. Хотя гормональные изменения - важный фактор, они не являются единственной причиной, так как мужчины также страдают этой формой остеопороза; однако соотношение женщин и мужчин составляет 6 к 1. В конечном итоге возрастная потеря костной ткани является причиной большей потери костной ткани, чем та, которую можно приписать менопаузе [30].

Чтобы привлечь внимание к тяжести остеопороза и связанных с ним расходов, часто используются впечатляющие статистические данные. Это заболевание обходится дорого, поскольку может привести к большому количеству переломов у пожилых людей костей тазобедренного сустава и других переломов, которые часто требуют госпитализации и последующего ухода. В США в 1992 г. затраты на лечение остеопорозных переломов костей тазобедренного сустава составили, по подсчетам, около 7 миллиардов долларов [31]. Ежегодно сообщается о 700 тысячах случаев перелома костей тазобедренного сустава в Европе, Японии и США; и около 20% пациентов в течение 6 месяцев умирают от осложнений [32]. Однако, эти смерти могут быть в большей степени связаны с неправильным питанием среди пожилых людей, чем в переломом или с остеопорозом [33].

Эти переломы костей тазобедренного сустава могут иметь мало или не иметь никакого отношения к постклнмактерическому остеопорозу. Переломы костей тазобедренного сустава более вероятны после 70 лет и являются результатом возрастного остеопороза. По-видимому, в этом случае ЗГТ приносит мало пользы. Самой эффективной терапией является увеличение кальция в рационе [34].

В исследовании, проведенном в Австралии, обнаружилось, что потерю костной ткани можно замедлить или предотвратить с помощью физических упражнений в комплексе с добавками кальция в пищу или с ЗГТ. Хотя метод упражнения-ЗГТ был более эффективным, чем упражнения-кальций, он также вызывал больше побочных эффектов, и поэтому требовал наблюдения врача. В результате исследователи пришли к выводу, что если бы метод терапевтического вмешательства выбирался для всех женщин, то следовало бы выбрать добавки кальция в пищу плюс физические упражнения [35].

Вопрос, который не всегда задают в отношении медицинской терапии, но который становится все более важным в свете экономических ограничений, затрагивающих систему медицинской помощи в большинстве стран, - насколько экономически эффективна эта терапия.

Немедикаментозная терапия для профилактики потери костной ткани и переломов

Меры по профилактике остеопороза наиболее эффективны, если начать применять их в раннем возрасте:

- обеспечить достаточное содержание кальция в рационе в подростковом возрасте (это помогает достичь оптимальной костной массы в зрелом возрасте);
- выполнять упражнения, которые дают умеренную нагрузку на кости, такие как ходьба, бег трусцой и виды спорта с использованием ракетки;
- бросить курить;
- продолжать умеренные упражнения и избегать неподвижности после периода менопаузы, чтобы поддерживать потерю костной ткани на минимальном уровне;
- снизить риск падений: дома не использовать скользящие половики, избегать плохо освещенных мест и скользких поверхностей; носить обувь, хорошо фиксирующую ногу и имеющую хорошее сцепление с поверхностью; избегать ненужного использования психотропных лекарств, многие из которых вызывают головокружение.

Источники: Urrows, S.T., Freston, M.S., and Pryor, D.L, "Profiles in osteoporosis", *American Journal of Nursing*, Dec 1991, pp33-9; Breslau, N.A., "Osteoporosis: Management", *Seminars in Nephrology*, Vol 12, No 2, Mar 1992, pp116-26; Forbes, A.P., "Fuller Albright: his concept of postmenopausal osteoporosis and what came of it", *Critical Orthopaedics and Related Research*, No 269, Aug 199), pp128-141.

Предварительные данные, полученные в одном регионе Великобритании, позволяют предположить, что использование ЗГТ в течение 10 лет со времени менопаузы через 20 лет приведет к снижению переломов костей тазобедренного сустава примерно лишь на 5-10%. Такое сокращение не даст никакой экономии чистых затрат [36].

Анализ использования ЗГТ в Австралии выявил, что хотя в целом ЗГТ была экономически выгодна для женщин с симптомами менопаузы, для постклимактерических женщин без этих симптомов эффективность ЗГТ как профилактики остеопороза не оправдывала затрат на нее [37].

Если ЗГТ назначается для профилактики остеопороза, она должна продолжаться не менее 10-15 лет. Если прекратить ее раньше, ЗГТ, по-видимому, будет ускорять потерю костной массы [38]. Другими словами, она не *предотвращает*, а только *отдаляет* неизбежную потерю костной ткани. Также ЗГТ имеет лишь кажущуюся эффективность при постклимактерическом остеопорозе. Если на фоне постклимактерического остеопороза случаются переломы, то они, вероятнее всего, будут спинальными. От 5% до 30% женщин, получающих ЗГТ в дозировке, которая считается достаточной для профилактики потери костной ткани, тем не менее страдают уменьшением плотности костной ткани [39]. Кроме того, большинство смертельных исходов у женщин с низкой минеральной плотностью кости не связано с частотой переломов, - "наблюдение, которое необходимо

учесть при оценке потребности в скрининге плотности костной ткани и программ профилактики переломов, и экономической эффективности обеих этих мер" [40].

Др. Фред Бенджамин [Fred Benjamin], ассоциированный директор отделения акушерства и гинекологии больниц Квинз [Queens Hospital] в Нью-Йорке, утверждает, что "имеется *всемирный* консенсус врачей в пользу мнения, что за исключением случаев, когда имеется какое-либо противопоказание, каждой постклимактерической женщине следует назначать эстроген бессрочно в целях профилактики остеопороза и из-за других благоприятных эффектов" [41]. Такого всемирного консенсуса определенно не существует. Др. Нелл Бреслау [Neil Breslau], сотрудница Юго-Западного медицинского Центра Техасского Университета, Центра метаболизма минеральных веществ и клинических исследований подчеркивает, что "не у всякой женщины после менопаузы возникнет остеопороз" [42]. Только у одной женщины из четырех есть вероятность развития тяжелого и инвалидизирующего остеопороза в пожилые годы [43]. По словам Ханса-Олава Адами [Hans-Olav Adami], ведущего шведского исследователя в области ЗГТ, "требуются рандомизированные контрольные испытания, чтобы обеспечить необходимую основу для широкомасштабного превентивного использования ЗГТ" [44].

Рассеивая заблуждения

Женщины, у которых наступает менопауза, не больны. Подвергнуть их ежедневной дозе гормонов, о которых известно, что они потенциально могут вызывать жизнеугрожающее заболевание - такое решение не должно быть легким. Итак, зачем использовать ЗГТ?

Если причина в том, чтобы облегчать симптомы менопаузы, тогда речь идет об ограниченном количестве женщин, которым необходимо использовать ЗГТ, и продолжительность терапии также должна быть ограничена. В любом случае, имеются эффективные немедикаментозные альтернативы, которые следует рекомендовать прежде всего, так как они более экономически эффективны и несут меньший риск побочных эффектов. Если выбор делается в пользу ЗГТ, то используя минимальную возможную дозу для облегчения симптомов и постепенно снижая дозировку, можно добиться того, что после прекращения ЗГТ симптомы не возобновятся.

Если причина - профилактическое лечение остеопороза, тогда необходимо серьезно рассмотреть возможность того, что женщине придется применять ЗГТ в течение 30 или более лет. Пока не имеется доказательств того, какой эффект -положительный или отрицательный - может иметь такая длительная терапия, хотя есть опасения в отношении возможного увеличения риска развития рака молочной железы при длительной терапии. Также не имеется веских доказательств, что использование ЗГТ будет гарантировать, что в пожилые годы женщина не будет страдать от неблагоприятных последствий переломов костей тазобедренного сустава.

Если причина - профилактическое лечение сердечно-сосудистых заболеваний, то для обоснования такой терапии нет достаточных данных.

Из этого ясно следует, что польза ЗГТ как терапии ограничена. Однако фармацевтическая промышленность не жалеет денег для рекламы в следствии чего, ЗГТ назначается большому (как можно большему) числу женщин.

Во многих современных рекламных материалах эти три возможные преимущества - нет симптомов менопаузы, нет страха остеопороза и защита от сердечно-сосудистых заболеваний - часто описываются так, как будто все это достижимо без каких-либо

проблем. Хотя широкое распространение ЗГТ главным образом ограничено промышленно развитыми странами, и в этих странах ЗГТ прежде всего используют женщины из более высоких социально-экономических слоев [45], фармацевтическая промышленность продвигает ЗГТ также и в развивающихся странах.

То, что началось как кампания по продаже, которая "эксплуатировала существующую социально-обусловленную боязнь старения и потери статуса" [46], связанную с менопаузой, сейчас включает страх перед остеопорозом и сердечнососудистыми заболеваниями в качестве стимулов для использования ЗГТ. Вместо еще большей гиперактивности в сфере сбыта и рекламы, играющей на чувствах потребителей, настало время тщательного изучения истинной роли ЗГТ.

Рекомендации к действию

1. Не следует рекомендовать ЗГТ для широкого использования всеми женщинами в период менопаузы или после нее.
2. Требуются дальнейшие исследования, включая контролируемые испытания, для изучения общих преимуществ и риска ЗГТ.
3. Необходимо ввести строгие меры контроля за продвижением ЗГТ.
4. Женщины, рассматривающие использование ЗГТ для облегчения симптомов менопаузы или для профилактики хронического заболевания, должны получать полную, объективную информацию о риске и пользе, включая немедикаментозные варианты. Для профилактики заболеваний информация должна включать оценку их личного риска и информацию о воздействиях конкретного рекомендуемого типа терапии на клинически значимые состояния, такие как переломы костей тазобедренного сустава, сердечные приступы и инсульт.

Источники

1. Ford, A.R., "Hormones: getting out of hand", in: McDonnell, K. (ed.), Adverse Effects; *Women and the Pharmaceutical Industry*, Penang, IOCU, 1986, pp27-40.
2. Advertisement, *MIMS Caribbean*, January 1991, inside front cover.
3. *QIMP*, Vol 22, Nos 1/2, Mar-Aug 1990, facing p70.
4. Coney, S., "The exploitation of fear: hormone replacement therapy and the menopausal woman", in: Davis, P. (ed.), *For Health or Profit?: Medicine, the Pharmaceutical Industry, and the State in New Zealand*, Auckland, Oxford University Press, 1992, pp179-207.
5. US Congress, Office of Technology Assessment, *The Menopause, Hormone Therapy, and Women's Health*, OTA-BP-BA-88, Washington, US Government Printing Office, May 1992, p71.
6. Anon., "Top 25 products in 1991", *Scrip*, No 1717, 13 May 1992, p28.
7. Anon., "New products boost AHP in 1992", *Scrip*, 1817, 4 May 1993, pp18-19.
8. Coney, op cit.

9. Roberts, P.J., "The menopause and hormone replacement therapy: views of women in general practice receiving hormone replacement therapy", *British Journal of General Practice*, Vol 41, Oct 1991, pp421-4.
10. Lock, M., "Contested meanings of the menopause", *Lancet*, Vol 337, 25 May 1991, pp1270-2.
11. National Women's Health Network, *Taking Hormones and Women's Health: Choices, Risks, Benefits*, Washington, 1989, pp2 and 6.
12. Ford, op cit.
13. Coney, op cit.
14. Grady, D. and Ernster, V., "Invited commentary: Does postmenopausal therapy cause breast cancer?", *American Journal of Epidemiology*, Vol 134, No 12, 1991, pp1396-1400.
15. Anon., "FDA committee recommends approval of oestrogen/progestogen use", *Scrip*, No 1632, 1O Jul 1991, p24.
16. Sillero-Arenas, M., Delgado-Rodriguez, M., et al, "Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis", *Obstetrics and Gynecology*, Vol 79, No 2, Feb 1992, pp286-94.
17. Anon., "Breast cancer risk with long-term HRT", *Scrip*, No 1613, 3 May 1991, p25.
18. Grady and Ernster, op cit.
19. Bergkvist, L., Adami, H-0., et al, "The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement", *New England Journal of Medicine*, Vol 321, No 5, 3 Aug 1989, pp293-7.
20. Sillero-Arenas, et al, op cit.
21. Colditz, G.A., Stampfer, M.J., et al, "Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women", *Journal of the American Medical Association*, Vol 264, No 20, 28 Nov 1990, pp2648-53.
22. Goddard, M.K., "Hormone replacement therapy and breast cancer, endometrial cancer and cardiovascular disease: risks and benefits", *British Journal of General Practice*, Vol 42, Mar 1992, pp 120-5.
23. O'Donnell, M., "Improving on nature", International Management, Oct 1992, p87; Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies*, Ourselves (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p457.
24. Styrt, B. and Sugarman, B., "Estrogens and infection", *Reviews of Infectious Diseases*, Vol 13, 1991, pp1139-50.
25. National Women's Health Network, op cit, p9.
26. MacLennan, A., "Women, cardiovascular disease and hormone replacement therapy", *Medical Journal of Australia*, Vol 156, 20 Jan 1992, pp77-8.
27. Stampfer, MJ., Colditz, G.A., et al, "Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study", *New England Journal of Medicine*, Vol 325, No 11, 12 Sep 1991, pp756-62.
28. Barrett-Connor, E. and Bush, T.L., "Estrogen and coronary heart disease in women", *Journal of the American Medical Association*, Vol 265, No 14, 10 Apr 1991, pp1861-7.
29. Urrows, S.T., Freston, M.S., and Pryor, D.L., "Profiles in osteoporosis", *American Journal of Nursing*, Dec 1991, pp33-39.
30. Rubin, C.D., "Southwestern Internal Medicine Conference: Age-related osteoporosis", *American Journal of Medical Sciences*, Vol 301, No 4, Apr 1991, pp281-98.
31. Gallagher, J.C., "Pathophysiology of osteoporosis", *Seminars in Nephrology*, Vol 12, No 2, Mar 1992, pp109-15.
32. Anon., *The European Market for Osteoporosis Treatment Products*, London, Frost and Sullivan, 1992.
33. Phillips and Rakusen, op cit, p469.
34. Rubin, op cit.

35. Prince, R.L., Smith, M., et al, "Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy", *New England Journal of Medicine*, Vol 325, No 17, 24 Oct 1991, pp1189-95.
36. Pitt, F.A. and Brazier, J., "Hormone replacement therapy for osteoporosis", *Lancet*, Vol 335, 21 Apr 1990, p978.
37. Cheung, A.P. and Wren, B.G., "A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause", *Medical Journal of Australia*, Vol 156, 2 Mar 1992, pp312-16.
38. Urrows, et al, op cit; US Congress, op cit, p38.
39. Stevenson, J,C., Cust, M.P., et al, "Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spinal and proximal femur in postmenopausal women", *Lancet*, Vol 336, 4 Aug 1990, pp265-9.
40. Browner, W.S., Seeley, D.G., et al, "Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density", *Lancet*, Vol 338, 10 Aug 1991, pp355-8.
41. Eagan, A.B., "The estrogen fix", Ms., Apr 1989, pp38-43.
42. Breslau, N.A., "Osteoporosis: Management", *Seminars in Nephrology*, Vol 12, No 2, Mar 1992, pp116-26.
43. Forbes, A.P., "Fuller Albright: his concept of postmenopausal osteoporosis and what came of it", *Critical Orthopaedics and Related Research*, No 269, Aug 1991, pp128-141.
44. Adami, H-0., "Long-term consequences of estrogen and estrogen-progestin replacement", *Cancer Causes and Control*, Vol 3, 1992, pp83-90.
45. Coney, op cit.
46. Ibid.

27. Психотропные средства

Рассказы о зависимости

Тэсс Хигэм [Tess Higham] обратилась к своему врачу, жалуясь на сильное утомление и тревогу. Врач назначил антидепрессанты и снотворные таблетки. Последствием этого назначения стала зависимость от психотропных лекарств, которая продолжалась 21 год. Последние 5 лет из этого периода она принимала триазолам (гальцион). Она говорит об этом так: «Я потеряла 21 год моей жизни из-за привычки к лекарствам, и худшими из них были последние пять лет, когда я принимала гальцион. Я забыла о многих вещах и чувствую, как будто перенесла химическую лоботомию» [1]

Питер Ритсон [Peter Ritson] некоторое время работал в жарком климате и обнаружил, что ему трудно спать. Ему назначили транквилизатор группы бензодиазепина для приема каждый день на ночь. Это было начало двенадцатилетней зависимости от препарата, и потребовалось два года, чтобы от нее избавиться [2]

Психотропные средства являются сильнодействующими веществами, вызывающими смену настроения. Все они несут в себе риск побочных эффектов и во многих случаях

вызывают психологическую или физиологическую зависимость. Они также могут быть опасными при передозировке. Имеются четыре основных типа психотропных средств:

- снотворные, применяемые для лечения нарушений сна;
- транквилизаторы или анксиолитики, применяемые для снятия тревоги;
- антидепрессанты, применяемые для лечения депрессии; и
- нейролептические средства, применяемые для лечения серьезных психозов.

Список в рамке дает названия некоторых из многочисленных лекарств в каждой из этих категорий.

Типы психотропных лекарств

Снотворные	***Анксиопитики/ транквилизаторы***	***Антидепрессанты***	***Нейролептические препараты***
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ/ ЦИКЛИЧЕСКИЕ	ФЕНОТИАЗИНЫ
флунитразепам	алпразолам	амитриптилин	хлорпромазин
лопразолам	бромазепам	бутриптилин	флуфеназин
лорметазепам	хлордиазепоксид	кломипрамин	метотримепразин
нитразепам	клобазам	дезипрамин	перициазин
темазапам триазолам	клоразепат	дотиэпин	перфеназин
	диазепам	доксепин	прохлорперазин
ДРУГИЕ	кетазолам	имипрамин	промазин
хлоралгидрат	лоразепам	иприндол	сулпирид
хлорметиазол	медазепам	лофепрамин	тиоридазин
хлормезанон	оксазепам	мапротилин	трифлуоперазин
дихлоралфеназон	празепам	миансерин	
метиприлон		нортриптилин	БУТИРОФЕНОНЫ
триклофос-натрий	ДРУГИЕ	протриптилин	бенперидол
зопиклон	буспирон	тразодон	дроперидол
	хлормезанон	тримипрамин	галоперидол
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	мепробамат	вилоксазин	трифлуперидол
прометазин		ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ	ДИФЕНИЛБУТИЛПИ-ПЕРИДИНЫ
БАРБИТУРАТЫ		ипрониазид	флуспирилен
амилобарбитал		изокарбоксазид	пимозид
бутобарбитал		фенеизин	
циклобарбитал		транилципромин	ТИОКСАНТЕНЫ
гептабарбитал			хлорпротиксен
фенобарбитал		ДРУГИЕ	флупентиксол
хиналбарбитал		флупентиксол	зуклопентиксол
		флувоксамин	
		литий	ДРУГИЕ
		триптофан	оксипертин

Объем всемирного рынка психотропных средств в 1991 г. был равен 4,4 млрд. долларов США; и ожидалось, что эта цифра к 1996 г. достигнет 7,6 млрд. долларов [3]. В таблице 27.1 дается разбивка продаж по основным типам лекарств. Один лишь рынок продаж США в 1991 г. определялся в 3,3 млрд. долларов и ожидается, что к 1997 г. он достигнет цифры в 6,4 млрд. долларов. Рецепты на психотропные препараты составляют почти 20% от всех рецептов, выписываемых в США [4].

Таблица 27.1. **Всемирный рынок психотропных препаратов (1991)**

Терапевтический класс	**Объем всемирных продаж 1991 (млн. долларов)**
Снотворные	406
Транквилизаторы	1200
Антидепрессанты	1500
Нейролептики*	1244
Всего	**4350**

* включая противоэпилептические препараты и средства для лечения болезни Паркинсона

Источник: FIND/SVP, *The Market for Psychotropic Drugs*, New York, FIND/SVP, 1992, cited in: Anon., "Psychotropic sales $7,6 bill by 1996?", *Scrip*, No 1720, 22 May 1992, p26.

Увеличение зависимости: барбитураты

На раннем этапе применения лекарств для снятия тревоги и лечения нарушений сна возникла модель образования зависимости, которая действует и по сей день. Один за другим на рынок вводился препарат в качестве безопасного заменителя аддиктивного [вырабатывающего привычку - *прим. пер*] лекарства, только для того, чтобы через какое-то время обнаружить, что и он вызывает зависимость. Сначала это был алкоголь и опий; затем морфин, кокаин и героин; затем хлорал. бромиды и барбитураты; и так до бензодиазепинов и их самых последних заменителей [5].

В ряду этих лекарств какое-то время популярными были барбитураты. Первоначально они предназначались для сильного седативного действия или чтобы вызвать сон. У препаратов класса барбитуратов есть много общих качеств, позволяющих заменять один на другой, но их продвигали на рынок так, как будто они имели значительные различия. Их также вначале воспринимали и часто рекламировали как безопасные средства. Веронал, созданный фирмой Bayer, является хорошим примером. Это был первый барбитурат, который появился на рынке в 1903 г. и рекламировался как "абсолютно безопасный и без токсических эффектов". В следующие 10 лет появились сообщения о смертельных передозировках [6].

Гораздо позже стали осознавать, что лекарства вызывают зависимость. Частично это объясняется неспособностью дать точное определение терминов "наркомания",

"привыкание", "толерантность" и "зависимость". В толковании этих четырех терминов была большая путаница. Поскольку барбитураты назначались на длительные периоды отдельным пациентам, синдромы абстиненции диагностировались редко. Когда же абстиненция становилась заметной после прекращения приема лекарств, ее ошибочно принимали за рецидив первоначального состояния, и пациенту опять назначалась терапия.

К 1950-м гг. были собраны неопровержимые доказательства, что барбитураты действительно являются аддиктивными лекарствами, но чрезмерное их назначение продолжалось. В Великобритании потребление барбитуратов в 1950-х гг. увеличилось более чем в два раза, и продолжало возрастать в следующем десятилетии. В 1962 г. в редакционной статье *The Practitioner* было высказано предположение, что многие врачи выбирают путь наименьшего сопротивления и "прописывают барбитураты как "крупнокалиберное" лекарство для всех тревожных состояний и стрессов" в жизни [7].

Барбитураты по-прежнему имеются на фармацевтическом рынке в большинстве стран. Их единственный сомнительный знак отличия состоит "в том, что они являются лекарствами выбора для совершения самоубийства, для чего они чрезвычайно эффективны" [8]. Их не следует использовать для снятия тревоги [9], или в качестве седативных средств [10]. Сегодня мало показаний для их применения, разве что как противосудорожных средств для контроля эпилептических припадков; как анестезирующих препаратов; а также для уменьшающегося контингента пожилых людей, которые пользовались ими на протяжении многих лет, и для которых абстиненция будет опасной.

Барбитураты часто комбинировали с другими лекарствами, такими как анальгетики, антиспастическими средствами, препаратами против мигрени и против астмы. Для таких комбинаций нет оснований [10a].

Укрощение людей: бензодиазепины

В течение 1950-х и 60-х гг. бензодиазепины постепенно вытесняли барбитураты в качестве средств для лечения тревоги и нарушений сна. До их введения в практику первыми альтернативными барбитуратам средствами в 1950-х гг. были такие продукты, как мепробамат - вещество, подобное барбитуратам. Хотя утверждалось, что такие лекарства гораздо безопаснее, они также вызывали зависимость. Мепробамат менее эффективен, чем бензодиазепины, имеет более высокий риск образования зависимости, более опасен при передозировке, вызывает больше побочных эффектов и не имеет преимуществ перед бензодиазепинами [11]. Несмотря на эти проблемы, в 1984 г. врачи в Великобритании выписали 150 тысяч рецептов на экванил - одну из фирменных марок мепробамата [12]. Британский национальный фармакологический справочник характеризует экванил как "менее подходящий для назначения [13]."

Бензодиазепины, которые в настоящее время находятся в группе наиболее часто назначаемых лекарств в мире, своим открытием обязаны случайности. Несколько сотен миллиграммов химического вещества лежали, всеми забытые, где-то в углу лаборатории Hoffman-La Roche после того, как впервые были синтезированы химиком др. Лео Штернбахом [Leo Sternbach] в 1955 г. Другие проекты в лаборатории стали более важными, и лишь спустя два года, при уборке, забытое вещество было обнаружено во второй раз и подвергнуто анализам. Новое химическое вещество, названное хлордиазепоксидом, оказалось способным укрощать агрессивных животных без явного седативного эффекта. Новый препарат вошел на рынок под названием Либриум, и началась эра бензодиазепинов [15].

Фирма Roche выпустила либриум в продажу в 1959 г. С почти неизбежной последовательностью в 1961 г. появились первые сообщения о зависимости от лекарств класса барбитуратов [16]. К 1963 г. Roche монополизировала рынок, выпустив второй бензодиазепин - диазепам (Валиум), который стал наиболее часто назначаемым препаратом такого типа. Он также стал эталоном для целого класса седативных фармацевтических средств. Безопасность, особенно припередозировке, стала ключевым аргументом для продажи. Однако, обнаружилось, что валиум, как и либриум, вызывал зависимость. Это же относилось и к третьему бензодиазепину фирмы Roche - нитразепаму (Могадону), выпущенному на рынок в 1965 г. как снотворное.

История этих и появившихся позднее бензодиазепинов развивалась по совершенно определенной схеме: продукт, будучи сходным со своими предшественниками-конкурентами, поступал на рынок на фоне широкой рекламы, которая акцентировала внимание на безопасности этого лекарства в сравнении с барбитуратами, но не упоминала о возможности развития зависимости, и пыталась обозначить тонкое различие на базе испытаний с плохо обеспеченным контролем.

Однако бензодиазепины далеко не безопасны. Зависимость от этих препаратов образуется у 15%-44% пациентов, принимающих их длительное время [17]. Проблемой также является передозировка. В 1988 г. в США было выявлено почти 1,4 миллионов случаев передозировки. Бензодиазепины были причиной самого большого количества токсических воздействий, зарегистрированных у пациентов старше 17 лет, и увеличивали заболеваемость и смертность в случаях передозировки нескольких лекарств вместе [18].

В число распространенных побочных эффектов этих лекарств входят: дневная сонливость, легкое головокружение, вялость, нарушение координации, неуверенность походки. Реже встречаются головокружение, головная боль, желудочные боли, кожная сыпь, нечеткое зрение, изменения либидо, неясная речь, изменения крови и желтуха [19]. Пожилые люди более чувствительны к этим неблагоприятным воздействиям, многие из которых могут быть ошибочно приняты за старческое слабоумие. Потеря координации является причиной для беспокойства, так как может привести к падениям и переломам костей тазобедренного сустава [20]. Было найдено, что особенно часто причиной падения оказывался диазепам, что побудило исследователей рекомендовать не использовать этот препарат для пожилых людей [21].

Психотропные средства и пожилые люди

Процесс старения влияет на способность организма использовать лекарства. Отличия в приеме, распределении и выведении лекарства из организма делают пожилого человека более чувствительным как к желательным, так и к нежелательным эффектам. Часто воздействие лекарства на пожилого человека поразительно отличается от того эффекта, что ожидается у более молодого пациента.[1]

Исследования в США показывают, что пожилым людям, составляющим одну шестую всего населения, назначается одна треть всех транквилизаторов и более половины снотворных лекарств.[2] Исследования в других странах подтверждают, что пожилые люди получают непропорционально большое количество рецептов на бензодиазепины.[3] Например, в Австралии снотворные назначались в "пугающих количествах", особенно для пожилых. "Сон и старение оказались золотыми жилами для маркетинговых фирм... Невзирая на простой факт, что людям старшего возраста требуется меньше сна и они

меньше спят, создан рынок сна с программой, нацеленной на пожилых. Страдающим бессоницей предлагается спасение: "спокойный, освежающий, великолепный сон". Все, что нужно - простая таблетка."[4]

Снотворные средства или транквилизаторы в "средних" дозах могут вызывать спутанность сознания и состояние, при котором человек нетвердо держится на ногах. Таблетка снотворного группы бензодиазепинов, которая в целом выводится из организма большинства более молодых людей в пределах восьми часов, может "зависать" у пожилых в течение всего следующего дня.[5] При повторном использовании концентрация лекарства может увеличиваться, пока не достигнет токсических уровней.

Этот эффект, напоминающий состояние похмелья, особенно отмечали в 1970-ых и 80-ых годах, когда было обнаружено, что бензодиазепины с длительным периодом полураспада (которым требуется больше времени для выведения из организма), такие как нитразепам (могадон), ассоциировались со спутанностью сознания, дезориентировкой и нарушением координации движений. Все эти симптомы могут ошибочно диагностироваться как прогрессирующее заболевание мозга или признаки старческого слабоумия.

Длительное использование бензодиазепинов связывалось с падениями, переломами костей тазобедренного сустава, дневной вялостью и нарушением когнитивной функции у престарелых. Тем не менее "врачи прописывают самое большое количество медикаментов тем пациентам, которые хуже всех могут переносить долгосрочное использование снотворных."[6]

Часто вызывает тревогу ситуация в домах для престарелых. "Несмотря на общую точку зрения, консенсус в отношении серьезных побочных эффектов психотропных препаратов у пожилых людей, исследования постоянно показывают, что от одной четверти до одной трети всех проживающих в доме для престарелых [в США] получают сильный или слабый транквилизатор." Часто наибольшее использование наблюдается в тех учреждениях, где нет ни достаточных условий, ни достаточной подготовки персонала для соответствующего ухода за пожилыми людьми. "Учреждения с небольшими ресурсами скорее всего не будут иметь хорошо спланированные социальные и рекреационные условия. Это может быть дополнительным фактором, вызывающим хроническое одиночество и самоизоляцию и, в конечном итоге, хроническое использование транквилизаторов как заменителя "значимой деятельности и социального взаимодействия". Фактически, транквилизаторы служат "химическим ограничителем" или "заменителем" более безопасных, более эффективных и более гуманных способов терапии."[7]

Депрессией страдают 10% людей в возрасте старше 65 лет.[8] Однако, антидепрессанты здесь могут не быть подходящим решением. Трициклические антидепрессанты ассоциируются с сердечно-сосудистыми и холинолитическими реакциями, такими как сухость во рту и нечеткое зрение. Это делает их "непривлекательными для пожилых".[9] Опасные взаимодействия с продуктами питания и другими лекарствами, которые могут происходить у ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), уже делают их лекарствами второй очереди при депрессии.[10] Они могут быть особенно непригодными для пожилых людей.

Поиск более эффективных и безопасных антидепрессантов для пожилых людей в качестве решения выразился в определенном принятии медиками более нового поколения антисеротониновых веществ. Предстоит еще установить роль таких

препаратов, как флуоксетин (Прозак) и сертралин.

Источники:

1. Greenblatt, DJ., Harmatz, J.S., et al, "Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly", *Clinical Pharmacokinetics*, Vol 21, No 3, 1991, pp165-77.
2. Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, pp145-155.
3. Collier, J., *The Health Conspiracy*, London, Century Hutchinson, 1989, p15.
4. Jackson, D.M. and Soothill, R., *Is the Medicine Making You ill?*, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, pp28-9.
5. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p32.
6. Schorr, R.I., Bauwens, S.F, et al, "Failure to limit quantities of benzodiazepine hypnotic drugs for outpatients: placing the elderly at risk", *American Journal of Medicine*, Vol 89, Dec 1990, pp725-31.
7. Svarstad, B.L. and Mount, J.K., "Nursing home resources and tranquilliser use among the institutionalised elderly", *Journal of the American Geriatric Society*, Vol 39, 1991, pp869-75.
8. Cohn, N.E, et al, "Comparison or sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients", *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 51, No 12 (Suppl. 12), Dec 1990, p28.
9. Maletta, M.D., Mattox, K.M., et al, "Guidelines for prescribing psychoactive drugs for the elderly: part 1, *Geriatrics*, Vol 46, No 9, Sep 1991, p44.
10. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p156.

Длительное использование бензодиазепинов может вызвать психологические и церебральные нарушения [22]. Даже временный прием бензодиазепинов может спровоцировать длительные, иногда необратимые церебральные изменения. Ученый-невролог проф. Дэвид Грэхэм-Смит [David Grahame-Smith] утверждает: "как опыт изменяет наше будущее поведение, так же это делают лекарства" [23].

Один исследователь сказал, что эффект бензодиазепинов более короткого действия, таких как альпразолам (Ксанакс у фирмы Upjohn), может вызывать "фундаментальные изменения в гомеостазе [тенденции к химическому равновесию] мозга". Для восстановления функции мозгу может потребоваться от 6 до 18 месяцев после прекращения приема лекарства [24].

Некоторые комментаторы даже выдвигали аргументы против использования бензодиазепинов при сильной тревоге и нарушениях сна. Они утверждают, что бензодиазепины просто не дают желаемого эффекта и причиняют больше вреда, чем пользы, так как в конечном итоге вызывают состояние тревоги и бессонницу. Гевин Эндрьюз [Gavin Andrews], профессор психиатрии из Австралии, говорит, что "бензодиазепины не излечивают никаких тревожных состояний - они подавляют симптомы, которые при отмене препарата могут вернуться" [25]. Это мнение подкрепляется высказыванием британского профессора психиатрии Сэмуэля Коуэна

[Samuel Cohen]: "Настало время ясно сказать, что эти препараты бесполезны при лечении состояния тревоги" [26].

Женщины и психотропные лекарства

«Откуда начинать борьбу с депрессией?» - почтовая открытка, которую в 1992 г. фирма Searle рассылала врачам в Нидерландах, рекламируя антидепрессант.

Многие исследования показывают, что женщинам во всей Европе и Северной Америке назначают в два раза больше транквилизаторов, чем мужчинам.[1] Нередки случаи, когда женщины, которым по какой-то причине назначался краткий курс транквилизаторов, по-прежнему принимали этот препарат 10 или 20 лет спустя.[2] В США более двух третей рецептов на антидепрессанты выписываются женщинам.[3] Существует много мнений о том, почему женщинам назначают больше психотропных препаратов. Упрощенные ответы на этот вопрос можно получить из некоторых исследований, где показано, что женщины больше мужчин подвержены риску развития психиатрических проблем;[4] и других работ, где высказывается предположение, что женщины жалуются больше, чем мужчины.[5] Однако, оба этих объяснения могут скрывать более фундаментальные проблемы, связанные со статусом женщины в обществе. Женщины чаще, чем мужчины работают на низкооплачиваемых работах вне дома, или работают в изолированных условиях на дому. Также причинами могут быть отсутствие детских дошкольных учреждений, неравное распределение обязанностей по уходу за детьми в семье, и разрыв связей, обеспечивавших поддержку в традиционной семье. Во многих странах все больше семей возглавляет женщина, которая сама воспитывает детей и обеспечивает основной доход в семье. Многие из этих семей живут в условиях социальной несправедливости и бедности - всех тех факторов, которые способствуют возникновению тревоги, стресса и депрессии.

Отношение врачей также может способствовать тому, что женщины получают больше психотропных лекарств. Врачи часто воспринимают жалобы женщины на ее физическое состояние как что-то имеющее психологические корни и, как следствие, назначают лекарство, влияющее на беспричинные смены настроения.[4] Ситуацию усугубляют те образы, которые используются во многих материалах для рекламирования психотропных лекарств. Женщины чаще изображаются как страдающие диффузными эмоциональными симптомами, тогда как мужчин показывают испытывающими тревогу в результате работы или сопровождающего соматического заболевания.[6] В США промоционный материал фирмы Pfizer для выпуска на рынок ее нового антидепрессанта под названием золофт (Сертралин) отображает женщину 30-40 лет, которая может перейти "от депрессии... в гущу событий" в результате использования лекарства.[7]

Реклама фирмы Bristol-Myers своего препарата буспар (буспирон), The American Journal of Medicine, июнь 1992

Часто акцентируется помощь женщине в интересах ее семьи: "лечение для одной... польза для шестерых" - так была выражена эта идея в одной рекламе с фотографией семьи, центральное место в которой отводилось матери.[8]

Многим женщинам сложно получить поддержку для прекращени приема лекарств. В последние годы важным шагом в правильном направлении стало образование во многих странах групп самопомощи, в которых женщины получают поддержку для постепенного отказа от транквилизаторов. Однако более эффективными были бы действия с целью предотвратить неподходящее и чрезмерное назначение лекарств для женщин; и обеспечить, чтобы транквилизаторы перестали использоваться как средство для решения социальных проблем.

Источники:

1. Batter, A., et al, "A cross national comparison of anti-anxiety and sedative drug use", *Current Medical Research and Opinion*, Vol 8 (Suppl. 4), 1984, pp5-18.
2. Phillips, A., Rakusen, J. (eds) and the Boston Women's Health Collective, *The New Our Bodies*, Ourselves (2nd UK edition), London, Penguin Books, 1989, p68.
3. Breggin, P., *Toxic Psychiatry*, London, Fontana, 1993, p186.
4. Ashton, H., "Psychotropic drug prescribing for women", *British Journal of Psychiatry*, Vol 158 (Suppl. 10), 1991, pp3O-5.
5. Uhlenworth, E.H., et al, "Symptom checklist syndromes in the general population", *Archives of General Psychiatry*, Vol 40, 1983, pp1167-73.
6. Prather, J.E. and Fidell, L.S., "Sex differences in the content and style of medical
7. advertisements" in: Gabe, J. and Williams, P., Tranquillisers - social, psychological and clinical perspectives, London and New York, Tavistock, 1986, p90.
8. Critser, G., "Dealing a new antidepressant", *Harper's Magazine*, May 1993, pp54-5.
9. Pralher, J.E. and Fidell, L.S., op cit.

Рекламная кампания 1990 г. фирмы Sandoz для врачей в Индии, где предлагается назначать женщинам вместо циазепама нейролептик тиоридазин

Реклама антидепрессанта фаверина (флувоксамина) фирмы Upjohn, The Lancet, 12 декабря 1992

Чрезмерное назначение

За последние годы на рынок поступило не менее 25 типов бензодиазепинов [27]. Но практически невозможно выбрать из них наиболее подходящий с точки зрения либо безопасности, либо эффективности. "Что касается истинных различий между таблетками с разными этикетками, то они настолько трудноуловимы, как разница между кирпичом и половиной кирпича" [28].

Имея в своем распоряжении так много фирменных препаратов, поощряя мышление под девизом "на каждую хворь есть таблетка", врачи стали не только чрезмерно назначать лекарства, но и чрезмерно ставить диагнозы - искать сходство между жалобами пациента и описаниями симптомов из рекламы последней новинки группы бензодиазепинов. Как говорит один комментатор, "неизвестно, помешаны ли наши пациенты на лекарствах, но вот врачи безусловно помешаны на диагнозах [29]." (В рамке приводятся некоторые их многих причин, по которым людям назначались бензодиазепины.)

Причины, по которым людям назначались транквилизаторы

- тяжелая утрата
- эмоциональные потрясения
- уход за больной женой
- несчастный случай с мужем
- социальные контакты
- после гриппа
- сухость глаз
- гистэректомия
- проблема с алкоголем
- отец-алкоголик
- самоубийство матери
- выполнение обязанностей члена жюри присяжных
- стресс на рабочем месте
- потеря слуха
- нервозность перед
- смертельная болезнь
- проблемы с диском
- развод
- менопауза
- неудачное падение
- травма при игре в регби
- изнасилование

- сексуальное злоупотребление
- расстройство желудка
- проблемы с бизнесом
- уход за:
  - активным/плачущим ребенком
  - ребенком с дефектами развития
  - требовательной матерью
- посменная работа
- банкротство
- страх смерти
- неуверенность в себе
- статус бездомного
- собеседованием
- головокружение
- инсульт
- застенчивость
- незащищенность в детстве
- одиночество
- семейные проблемы
- перелом шейных позвонков
- перемена работы
- агрессивный муж
- тюрьма
- бесплодие
- цистит
- взорвалась газовая плита
- клаустрофобия
- болезнь
- послеродовая депрессия
- нервозность перед экзаменом
- столкновение автомобиля
- головные боли
- боль в спине
- мастектомия
- щитовидная железа
- экзамен по вождению
- умерла кошка
- сокращение штатов
- сенная лихорадка
- вертиго
- учащенное сердцебиение
- переезд на другое место жительства
- астма
- выход на пенсию
- аборт

В правильных руках, в правильной дозировке, в течение правильного периода времени бензодиазепины могут быть полезными. Они могут дать человеку ценную передышку во времени, когда эмоциональный кризис становится невыносимым. Однако мощная цепочка производства, продвижения и прописывания сильно искажает надлежащее использование этих лекарств.

В Великобритании Комитет по безопасности медикаментов [Committee on Safety of Medicines] рекомендует использовать бензодиазепины только для краткосрочного (не более 2-4 недель) облегчения состояния тревоги или бессонницы, которые являются тяжелыми, инвалидизирующими или подвергают человека экстремальному или непереносимому дистрессу. Использование их для "слабой" тревоги является неправильным и неподходящим [30].

К сожалению, неправильное использование путем чрезмерного назначения широко распространено. В Великобритании существует "ужасающая клиническая практика" со стороны некоторых медиков, которые не пытаются поставить соответствующий диагноз, пока не пропишут бензодиазепины [31]. Обнаружилось, что в одном британском медицинском учреждении за трехмесячный период вплоть до 73% врачей общей практики и 68% консультантов назначили психотропный препарат подросткам 17 лет или еще моложе [32]. В Южной Африке одно сообщение заканчивалось таким выводом:

«Невозможно утверждать, что большинство пациентов данной больницы, которым были назначены бензодиазепины в качестве анксиолитиков, испытывали сильную тревогу. Следовательно, использование этих соединений в данном контексте необоснованно» [33]

Во Франции, фармацевты считают, что врачи слишком легко поддаются требованиям пациентом и чрезмерно назначают бензодиазепины для снятия легких состояний тревоги и "плохо определяемых симптомов и состояний болезни", таким образом "находя прибежище в рецепте" [34]. Исследование, проведенное в 1990 г. в Барселоне, Испания, обнаружило широко распространенное чрезмерное использование психотропных препаратов, две трети из которых составляли бензодиазепины [35].

В Канаде в середине 1980-х гг. примерно один из десяти человек использовал диазепины по крайней мере раз в год. Из этого числа людей опять-таки один из десяти продолжал использовать их больше одного года [36]. В Великобритании в 1985 г. более 23% населения принимали транквилизатор по крайней мере один раз в год. Из них 35% (3,5 миллиона людей) принимали транквилизаторы в течение четырех месяцев и дольше - то есть тогда, когда лекарства уже не помогают, и гораздо дольше, чем они обычно должны назначаться [37]. В 1987 г. в Великобритании было выписано 25 миллионов рецептов на бензодиазепины: 15 миллионов для использования в качестве снотворного и 10 миллионов - для снятия тревоги [38].

Но не только врачи и пациенты "помешаны" на бензодиазепинах. Цепочка зависимости тянется и к фармацевтическим компаниям. Многие компании, сбывающие бензодиазепины, в значительной степени рассчитывают на прибыль от своих продуктов и пропорционально инвестируют средства в маркетинг и сеть торговых агентов с целью обеспечить постоянный приток доходов [39]. Когда был поднят вопрос о безопасности продукта триазолама фирмы Upjohn под названием гальцион [Halcion] (подробная информация - в рамке), снижение объема продаж этого продукта уменьшило общую прибыль от деятельности компании на 2% за первые девять месяцев 1992 г. [40].

Гальцион: скандал?

К концу 1970-х гг. возросла озабоченность по поводу побочных эффектов, сходных с похмельем, которые вызывали бензодиазепины более длительного действия. Фирма Upjohn выпустила снотворное краткосрочного действия, триазолам, которое продавала под названиями "гальцион" [Ha1cion] или "сомиз" [Somese]. В материалах по продвижению говорилось, что "когда краткосрочные проблемы вызывают бессонницу, триазолам позволяет пациентам разобраться с ними после хорошего сна."

В отличие от лекарства, которое не накапливалось в организме, быстро стали накапливаться сообщения о его побочных эффектах. В появившемся вскоре сообщении из Голландии говорилось, что триазолам может вызывать острый психоз, паранойю и спутанность сознания. Это повлекло запрет лекарства голландским правительством в середине 1979 г. В 1990 г. лекарство было опять допущено к сбыту в Нидерландах в уменьшенной дозировке.

В других странах споры разгорались и утихали. В разных уголках мира появлялись сообщения о потере памяти, спутанности сознания, эксцентричного и нетипичного поведения. Профессор Иэн Освальд [Ian Oswald], специалист в области нарушений сна, сказал в 1982 г., что комбинация короткого периода полураспада и длинных интервалов

между дозами вызывала дневную тревогу.[1] Проблемными также сочли толерантность снотворного действия лекарства и возврат тревоги как реакции на прекращение приема лекарства. Спустя семь лет И. Освальд заявил, что Upjohn не провела должного исследования этих эффектов в длительных испытаниях. Он утверждал, что триазолам "не должен был попасть в продажу".[2] Другие критики согласились с этим, доказывая, что это лекарство изначально не является эффективным снотворным, и что свидетельства его побочных эффектах только подтверждали его нежелательность. "Социальные последствия и даже криминогенный потенциал триазолама пугает."[3]

Именно возможная связь между этим лекарством и криминогенным поведением привела к широкому отражению этих опасений в прессе в 1991 г. Г-жа Айло Грундберг [Ilo Grundberg], обвиненная в США в убийстве, была оправдана после того, как она заявила, что использование гальциона привело ее к насильственным действиям и убийству своей матери в 1988 г. Затем она подала иск против Upjohn, и дело было урегулировано вне суда. Некоторые из представленных свидетельств указывали на то, что в докладе об одном из ранних клинических испытаний лекарства были допущены ошибки, в результате которых преуменьшалась возможность серьезных психологических побочных действий. После рассмотрения этой информации британский Комитет по безопасности медикаментов [CSM] попросил Upjohn изъять препарат из обращения. Когда компания отказалась, CSM отозвал лицензию на его использование. Это послужило толчком для волны отзывов лицензий по крайней мере в 13 других странах.[4] В апреле 1993 г Комиссия по вопросам медикаментов в Великобритании, которая является консультативным органом Министерства здравоохранения, рекомендовала восстановить прежний статус гальциона.[5] Однако правительство Великобритании решило не выпускать лекарство на британский рынок из-за опасений насчет его безопасности.[6]

В нескольких других странах препарату было разрешено остаться на рынке, но в пониженной дозировке. И все же, недостаточно доказательств для обоснования утверждений, что триазолам имеет явные преимущества перед другими лекарствами своего класса. Редакционная статья в *British Medical Journal* подчеркивает, что нарушения памяти, психиатрические расстройства и рецидивирующая бессонница "более типичны" для триазолама, чем для других бензодиазепинов. В статье делается вывод, что "триазолам не имеет убедительных исключительных преимуществ, которые перевешивают его риск".[7]

Грэм Дьюкс [Graham Dukes], профессор исследований в области фармацевтической политики в Гронингенском университете, называет дело с гальционом "одним из фармацевтических скандалов нашего века, одним из тех, которые лишь сейчас, с большим запозданием, выходят наружу. Это скандал, потому что он подрывает целую систему, на которой базируется безопасность пациентов в отношении лекарств - систему доверия".[8]

Ссылки:

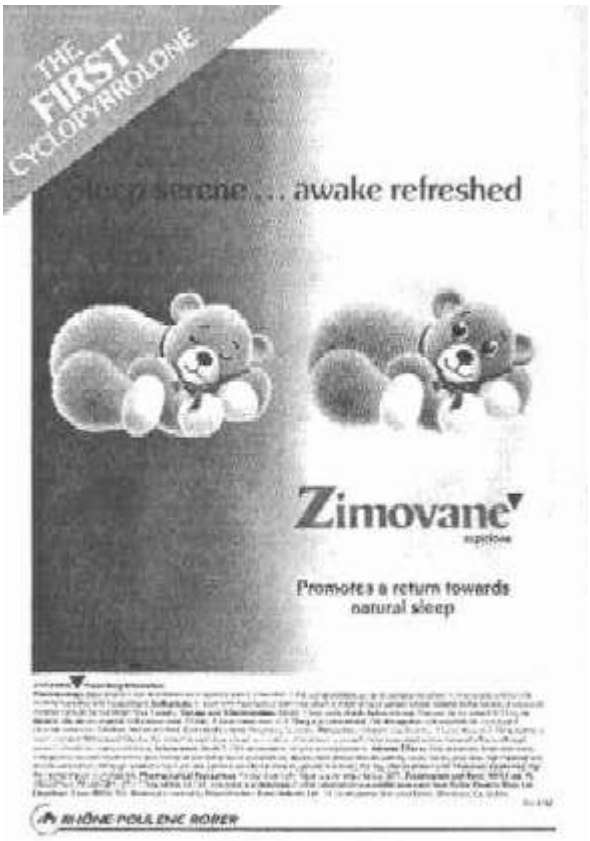
1. Morgan, K. and Oswald, I., "Anxiety caused by a short-life hypnotic", *British Medical Journal*, 27 Mar 1982, p942.
2. Oswald, I., "Triazolam syndrome 10 years on", *Lancet*, 19 Aug 1989, pp451-2.
3. van der Kroef, C., "Triazolam", *Lancet*, Vol 338, 6 Jul 1991, p56.
4. Anon., "Upjohn's CNS sales down", *Scrip*, No 1776, 4 Dec 1992, p11.

5. Dyer, C., "Experts urge sleeping pill ban be lifted", *Guardian*, 15 Apr 1993.
6. Brahams, D., "Triazolam licensing in UK", *Lancet*, Vol 341, 19 Jun 1993, p1587.
7. McGuggin, P. and O'Donovan, M., "Editorial", *British Medical Journal*, 10 Apr 1993.
8. Dukes, M.N.G., interviewed on BBC's Panorama programme on Halcion, 14 Oct 1991.

Лебеди и плюшевые мишки: новое поколение

Фармацевтическая промышленность развивает коммерческий успех бензодиазепинов при помощи новой волны продуктов. Об одном из них, буспироне (Буспар фирмы Bristol-Myers), говорится, что его "также легко прекратить принимать, как начать" [41]. Эта идеализированная мысль выразилась в рекламе, изображающей диспетчера полетов, которому была необходима "анксиолитическая терапия, но и ясность ума как элемент его работы" или другой рекламе - в образе лебедя, спокойно плывущего по гладкой воде: "Противотревожная терапия в чистом виде".

В рекламе утверждалось, что не было обнаружено доказательств потенциальной зависимости или злоупотребления. Но, возможно, прошло еще слишком мало времени. "Нам требуется гораздо больше информации о его долгосрочной пользе и риске", - так говорится в одном руководстве по использованию лекарств [42]. В США в тексте информации о продукте ясно указывается, что "клинические испытания в контролируемых условиях не показали эффективности буспирона в период свыше трех или четырех недель" [43].



Реклама Rhone-Poulenc ее препарата зимован (зопиклон), The Lancet, 17 августа 1991

Большинств учебников также проигнорировало потенциально опасную проблему с буспироном. В отличие от слабых транквилизаторов, он влияет на рецепторы допамина, препятствуя их деятельности. Известно, что подавление деятельности допамина нейролептиками или сильными транквилизаторами, такими как хлорпромазин (Ларгактил) вызывает запоздалую дискинезию (повторяющиеся движения рук, запястий, губ, языка и челюстей). Хотя механизм действия буспирона отличается от нейролептиков, "его действие достаточно похоже, чтобы поднять красный флажок" [44].

Другие новые лекарства, такие как Зопиклон (Зимован фирмы Rhone-Poulenc) рекламируются как более безопасные, чем бензодиазепины. "Спите спокойно ... проснитесь отдохнувшим", - объявляет реклама с симпатичным плюшевым медвежонком.

Основываясь на нескольких клинических испытаниях, в рекламе утверждалось, что "при клиническом использовании не было обнаружено доказательств возникновения зависимости". Однако редакционная статья в журнале *Lancet* 1990 г. подвергла резкой критике кампанию по продвижению, указывая, что утверждения относительно зависимости были "настолько неточными, что граничили с безответственными" [45]. Только спустя год после появления препарата на британском рынке, Комитет по безопасности медикаментов опубликовал сообщение, в котором на основе отмеченных побочных эффектов привлекалось внимание к риску возникновения зависимости при длительном использовании зопиклона [46]. Безответственная неточность продолжается: в октябре 1992 г. в Малайзии реклама продукта фирмы Rhone-Poulenc Имована (название Зопиклона для Азии) в DIMS - основном руководстве по назначению - убеждала врачей, что "не было отмечено никаких серьезных побочных эффектов" [47].

В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ

На этом примере видно, что если в промышленно развитых странах существуют проблемы с психотропными средствами, то ситуация в развивающихся странах обычно гораздо хуже. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), рациональное использование бензодиазепинов и других психотропных лекарств осложняют следующие факторы:

- чрезмерное использование психотропных средств для контроля "беспокойных" пациентов, когда в лечебных учреждениях не хватает персонала;
- использование неподходящих психотропных препаратов из-за трудностей в постановке диагноза, вызванных ограниченными ресурсами;
- продажа на рынке химических веществ из нелегальных источников; и
- неоправданно низкая дозировка или короткий курс лечения вследствие финансовых ограничений [48].

Еще одним осложняющим фактором является повсеместное наличие психотропных лекарств без рецепта.

Другая проблема заключается в плохом качестве информации об этих лекарствах. В конце 1988 г. утверждения в отношении бензодиазепинов при продвижении их в Пакистане были названы одним британским врачом как "вводящие в заблуждение... если эти утверждения справедливы, то британские врачи и их пациенты проглядели революцию в терапии" [49]. Фирма Sandoz заявляла, что пациенты, принимающие ее ресторил (фирменное название темазепама), "не испытывают лекарственной зависимости", а фирма Parke-Davis не только обвиняла пациента в проблеме лекарственной зависимости, но и убеждала врача, что с ее препаратом верстаном (фирменное название празепама) этого не могло произойти, потому что это лекарство "может быть полезным для

Roche рекламирует стандартное использование своего препарата дормикума (мидазолама) в качестве снотворного, Малайзия, DIMS, октябрь 1988

определенных пациентов, склонных к неправильному использованию лекарств."

Аналогично в конце 1988 г. фирма Roche убеждала врачей не волноваться в отношении простоты и безопасности ее препарата Дормикума (мидазолама), описывая это лекарство как "стартер сна: выключи свет... включи сон".

В Перу в 1991 г. фирма Multifarma продвигала на рынок свой препарат Альпаз (альпразолам) в качестве терапии практически любого состояния повседневной жизни. Она обещала облегчение таких состояний как:

- "синдром современной женщины" - страдающей от того, что все больше надо беспокоится о своей работе, о возрастающей нагрузке, эмоциональных переживаниях и стрессах;
- "синдром сегодняшнего мужчины" - которого беспокоит будущее, возрастающая ответственность, фрустрация при неудачах в достижении своих целей, финансовые проблемы и стрессы;
- "синдром домохозяйки" - которую беспокоит образование детей, большой объем работы, финансовые проблемы, страх, что дома произойдет авария или ограбление; и
- "синдром пожилых" - которые испытывают страх перед одиночеством, беспокоятся о своем здоровье и будущем, ограничены в средствах и испытывают недостаточное внимание.

При таком продвижении на рынок неудивительно, что рынок снотворных и транквилизаторов в Перу достиг 5,4 миллиона долларов США [50].

МЕДИКАЛИЗАЦИЯ ЖИЗНИ

Такая "медикализация жизни" помогает продавать больше лекарств. В одном докладе говорится о "поощрении" фармацевтической промышленностью "симптоматического назначения" [51]. Как бы ни называлось это явление, чрезмерное использование лекарств дает удобное решение для многих медицинских работников, которые просто не могут

посвятить достаточно времени своим больным. Возможно, многие люди просто нуждаются в сочувствии и возможности с кем-то поговорить. Если эта потребность остается нереализованной из-за изоляции, бедности или других причин, тогда на врача или медицинского работника смотрят как на людей, способных помочь распутать сложный узел проблем. Однако врач или медицинский работник часто не в силах ничего изменить. Удивительно ли, что в условиях ограниченного времени и все возрастающего количества сильнодействующих лекарств, обещающих чудесные результаты, объем продаж этих продуктов растет?

Предшественники современных психотропных лекарств часто описывались как химические смирительные рубашки, которые дают возможность держать трудных пациентов под контролем при помощи методов, казавшихся на первый взгляд более гуманными. По-прежнему сохраняются опасения, что современные химические вещества все же могут использоваться как инструменты контроля или как заместители социальных контактов и индивидуального ухода, которые часто необходимы при решении психологических проблем. Беспокоит факт высокого потребления психотропных средств пожилыми людьми и женщинами (смотри тексты в рамке). Лекарства могут служить средствами для ослабления состояния тех людей, которые, возможно, и так уже ощущают воздействие какой-либо социальной несправедливости в обществе.

По словам одного ведущего психиатра, "можно понять, что некоторые люди хотят попытаться решить свои проблемы при помощи психиатрических или рекреационных лекарств, но следует ли врачам одобрять этот опасный и пораженческий путь как форму медицинского лечения? Как терапевты и психотерапевты, мы должны укреплять в наших пациентах веру в себя и в свои способности одержать победу над пугающими их эмоциями. Мы должны помочь им преодолеть тревогу через понимание самих себя, при помощи лучшего самоконтроля своей психики и действий, более смелых отношений и более успешных принципов бытия [52]."

Психиатр-консультант Брайан Боллингер [Brian Ballinger] утверждает: "Сейчас следует акцентировать больше внимания на лечении нарушений сна и состояния тревоги без использования лекарств [53]."

КОНТРОЛИРУЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Несколько стран выступили с инициативой по ужесточению контроля за бензодиазепинами. Длительное время правительство Норвегии, ограничивая число лицензируемых фармацевтических продуктов, служило образцом в реализации концепции ВОЗ, согласно которой акцент делается на основных лекарственных средствах. Для того, чтобы продукт мог получить лицензию на сбыт, он должен был быть более эффективным, чем уже имеющиеся на рынке аналоги, и отвечать реальной медицинской потребности [54]. Но даже в таких условиях, как выразился один комментатор, количество бензодиазепинов (10) и антидепрессантов (9) на рынке можно было бы сократить вдвое без какого-либо ущерба для терапии [55].

В апреле 1985 г. правительство Великобритании издало ограниченный перечень лекарств, которые можно было назначать в системе национальной службы здравоохранения в семи терапевтических областях, включая бензодиазепины в качестве снотворных. Это было сделано как для экономии денег, так и с целью ввести более рациональное назначение [56]. Первоначально планировалось ограничить назначение врачами бензодиазепинов лишь тремя из семнадцати продуктов, имевшихся тогда на британском рынке. Однако в

результате сильного лоббирования со стороны фармацевтической промышленности перечень был расширен, и в него вошли еще 6 бензодиазепинов [57].

Эта концепция ограниченного перечня часто применяется также на уровне больницы или клиники. Многие больницы в разных странах имеют свои собственные варианты ограниченных перечней - фармацевтические справочники (формуляры), которые помогают им выбрать самые безопасные, наиболее эффективные и обычно наименее дорогие лекарства [58].

Одна британская больница разработала политику с целью обеспечить, чтобы во время пребывания в больнице не появлялись новые лекарственные наркоманы, и чтобы люди, уже имеющие зависимость от лекарств, как можно быстрее и безопаснее были избавлены от нее. Бензодиазепины назначались только в случае явной необходимости, но ни в коем случае не для пожилых. Ни одного пациента не выписывали с запасом медикаментов, превышающим трехдневную потребность. Активно поощрялись средства, альтернативные бензодиазепинам [59].

В США некоторые штаты предприняли попытку ограничить использование бензодиазепинов в законодательном порядке. Решением штата Нью-Йорк, вызвавшим противоречивые отклики, бензодиазепины были подчинены мерам регламентирующего контроля, которые до этого применялись к опиатам, барбитуратам и амфетаминам. Среди благих целей такой политики была также надежда сократить ненадлежащее назначение. В течение первого года действия было отмечено снижение количество рецептов на бензодиазепины на 27-53% [60]. Однако критики этой схемы указывают на возросшее использование других психотропных лекарств [61]. Споры об эффективности Нью-йоркской схемы продолжаются. В любом случае, это напоминает о том, что невозможно использовать стратегию, не достаточно продуманную с точки зрения мотивов, целей и выполнения. Не будет реальных перемен, если просто частично устранить проблему, не обеспечив действенных альтернатив: немедикаментозную терапию тревоги, лучшую долгосрочную социальную политику для населения.

Антидепрессанты

Многие формы депрессии основаны на череде самых разных факторов, от "хандры" до неспособности справиться с жизненной ситуацией и стремлением к самоубийству. Слишком часто весь этот спектр состояний лечится лекарствами - независимо от того, является ли такая терапия рациональной.

Установить такие формы депрессии, при которых будет полезна фармакотерапия, не всегда легко. Социальные, экономические и физические факторы - все они могут играть роль в развитии депрессии. Только после того, как будет установлена природа симптомов и причины депрессии, можно рассматривать лечение антидепрессантами [62]." Возможно, одним пациентам нужна индивидуальная или групповая психотерапия, у других результат даст консультация специалиста или лекарства, некоторые просто хотят новый дом и чек на 50 тысяч фунтов стерлингов, другие желают новую жену или мужа, - их всех необходимо научить расслабляться [63]." Кроме того, 30% людей может помочь плацебо [64], а спонтанное улучшение при депрессии наступает по крайней мере у одной четверти людей в течение первого месяца или около того, а у половины или больше пациентов - в течение нескольких месяцев [65].

Тем не менее антидепрессанты - популярные лекарства. В США они занимают второе место по частоте назначения после транквилизаторов: в год врачи выписывают не менее 34 миллионов рецептов [66].

Существуют три основных типа антидепрессантов: трициклические и другие циклические производные, которые используются наиболее широко; ингибиторы моноаминооксидазы (МАО); и более новые лекарства второго поколения, такие как тразодон, флуоксетин и сертралин.

Многие антидепрессанты имеются на рынке вот уже более трех десятилетий. Среди них - трициклические имипрамин (Тофранил) и амитриптилин (Домикал, Элавил), и ингибитор МАО транилципромин (Парнат). В конце 1950-ых гг. они заняли место стимуляторов, таких как амфетамины. Несмотря на манипуляции с основным трициклическим ядром, которые привели к созданию многих различных лекарств, общий спектр эффективности антидепрессантов не изменился [67]. Или, по словам одного врача, "с 1958 г., когда сообщили об эффективности имипрамина (тофранила) при депрессии, не было сколько-нибудь широких сообщений о большей эффективности какого-либо из других антидепрессантов" [68].

Фармацевтическая промышленность выдвигает аргументы, что широкое использование различных, но в сущности похожих лекарств, позволяет врачу выбрать самое подходящее из них на основании индивидуальной реакции пациента. Одним из методов отбора является отбор на основании побочных эффектов. Однако многообразие лекарств не дает большого выбора. Все трициклические производные вызывают холинолитические эффекты: сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, затрудненное мочеиспускание. В число других эффектов входят: седативный эффект, провоцирование эпилептического припадка, дрожь, тошнота, гипомания и спутанность сознания. Также сообщалось о сердечно-сосудистых реакциях, включая низкое кровяное давление [69].

Один психиатр идёт в своих высказываниях еще дальше: "доказательство их [трициклических производных] пользы в действительности весьма непрочны... Они отупляюще действуют на сознание... дают седативный эффект... могут вызывать реакции абстиненции... заканчиваются смертью при передозировке... Они во многом являются замаскированными нейролептиками... Когда человек пытается прекратить их принимать, холинергическая система отдает сильным рикошетом, что затрудняет отказ от них [70]." Этот синдром зависимости сам по себе уже является достаточной причиной для осторожности при использовании антидепрессантов.

Ингибиторы МАО также могут вызывать сильные побочные эффекты. "Потенциально токсичные эффекты МАО-ингибиторов более разнообразны и являются потенциально гораздо более серьезными, чем таковые у большинства других групп терапевтических средств, используемых в лечении психиатрических больных [71]." Они опасно взаимодействуют со многими продуктами питания и с другими лекарствами, вызывая резкое повышение давления крови [72]. Должна соблюдаться особая диета. К менее серьезным побочным эффектам относятся: головокружение, головная боль, задержка эякуляции и мочеиспускания, запоры, утомляемость, сухость во рту, нечеткое зрение и кожные сыпи [73]. Прекращение приема лекарства - как и других антидепрессантов - должно быть постепенным. Внезапное прекращение может вызвать ряд симптомов, включая тошноту, рвоту, потерю аппетита, головную боль, бессонницу и тревогу [74]. Бессонница и тревога могут случаться, даже если происходит постепенное прекращение приема лекарства [75].

Хотя общепринято мнение, что ингибиторы МАО "по-видимому, не являются лучшими средствами для большинства психотических депрессий", они по-прежнему находят ограниченное применение для определенных пациентов с "нетипичными" симптомами [76]. Тем не менее, сложности с ингибиторами МАО и первыми трициклическими производными послужили стимулом для исследований по созданию новых лекарств.

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ: ПРОРЫВ ИЛИ СРЫВ?

В январе 1988 г. фирма Eli Lilly выпустила одно из этих новых лекарств флуоксетин (фирменное название - Прозак). Журнал *Newsweek* сразу же посвятил этому событию статью на странице обложки, где этот препарат назывался "лекарством-прорывом при депрессии". Даже некоторые врачи принимали его - просто потому, что в результате чувствовали себя лучше [77].

К 1990 г. объем продаж прозака составлял 600 млн. долларов США [78], и к 1992 г. достиг свыше 1 млрд. долларов, сделав этот препарат одним из ведущих 15 по объему продаж [79]. Согласно данным, четыре миллиона людей во всем мире лечились прозаком [80]. Массовое использование этого лекарства не соответствовало мнению специалистов о нем: "более новые препараты не более эффективны, чем стандартные трициклические лекарства [81]."

Шумиха вокруг прозака во многом объяснялась тем, что лекарство действовало иначе, чем продукты первого поколения. Полагали, что поскольку оно влияет на нейротрансмиттер серотонин, это сделает его воздействие более избирательным. Такая точка зрения чревата опасностью: "Не следует успокаивать себя мыслью, что прозак является избирательным для серотонина. Любое такое биохимическое вмешательство выбивает из устойчивого состояния мозг - целостный орган, наделенный гармонией и равновесием, выходящими за пределы нашего понимания [82]."

Хотя он рекламировался как более безопасная альтернатива, флуоксетин может вызывать сильные побочные эффекты, такие как неконтролируемые движения, неуместная секреция антидиуретического гормона, сывороточная болезнь, нарушение половой функции, заикание, тик, потеря слуха, маниакальные эпизоды, параноидальные реакции и интенсивную тягу к самоубийству. Он также опасно взаимодействует с другими психотропными лекарствами [83].

Сообщения о повышенных тенденциях к самоубийству привлекли внимание к флуоксетину [84]. Хотя можно спорить, как это делала Eli Lilly, что сама депрессия вызывает суицидальные тенденции, ни один из этих пациентов не ощущал тягу к самоубийству до начала приема этого лекарства. В США против Lilly были поданы 70 исков, хотя ни один из них не дошел до суда. Lilly также предоставила свидетельства обвинения в тех делах, где ответчики-преступники утверждали, что использование прозака заставило их прибегнуть к насилию. Эти аргументы защиты были отвергнуты во всех 10 слушавшихся делах [85].

В сентябре 1991 г. на заседании Консультативного комитета по психофармакологическим лекарствам при FDA США было решено, что не имеется "достоверных доказательств" в пользу заключения, что использование антидепрессантов в целом и прозака в частности вызывает появление интенсификации суицидальных актов или других видов агрессивного поведения [86]. Однако такое безоговорочное мнение разделяли не все члены комитета, некоторые из которых внесли предложение, что "может потребоваться дальнейшее исследование для выявления потенциальных пациентов группы высокого риска" [87].

Хотя много пациентов принимали флуоксетин в течение длительного времени, проверка его эффективности в контролируемых испытаниях продолжительностью более 4-5 недель не проводилась. Его долгосрочная польза и влияние возможной абстиненции не подвергались достаточному анализу. Еще одним фактом, вызывающим озабоченность, является его профиль побочных реакций, который похож на другие лекарства, изъятые из клинической практики по соображениям безопасности, такие как зелмид фирмы Astra (Зимелдин), меритал фирмы Hoechst (Номифенсин) и триптофан.

Чрезмерное использование флуоксетина в результате вводящих в заблуждение промоционных материалов может вызвать "избыток серьезных побочных эффектов" [89].

Роль более нового поколения антидепрессантов - быть альтернативными препаратами второй очереди, когда более ранние лекарства не оказывают эффекта у пациентов с тяжелой депрессией. "Поэтому трудно в перспективе представить себе широкое использование флуоксетина... Вновь появляющиеся данные о недавно введенных в практику антидепрессантах напоминают нам, что только несколько из них являются поистине новаторскими [90]." В целом, "ни в одном случае не было доказано, что эффективность нового антидепрессанта превышает таковую у трнцикличсских препаратов" [91]. Кроме того, по-прежнему появляется новая информация о побочных эффектах. В таблице 27.2 обобщена такая информация в отношении некоторых из более новых антидепрессантов.

Таблица 27.2. **Побочные эффекты некоторых более новых антидепрессантов**

Лекарство	**Комментарий**
вилоксазин	антидепрессивные эффекты мало отличаются от таковых у стандартных лекарств; его пользу снижает тошнота, которая появляется с изменением дозировки
мапротилин	среди побочных эффектов - сыпь и судороги; требуется тщательное наблюдение
миансерин	сообщалось о нарушениях крови, таких как апластическая анемия и агранулоцитоз; случаи нарушения функции печени; требуется тщательное наблюдение
тразодон	отмечался приапизм (не исчезающая эрекция полового члена)
фпувоксамин	типичными эффектами являются тошнота и рвота, сообщалось о судорогах
флуоксетин	сообщалось о тошноте и более серьезных побочных эффектах; слишком рано для оценки
сертралин	слишком рано для оценки

Источники: Feefy, J. (ed.), New Drugs, London, *British Medical Journal*, 1991, pp3O3-5; BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, pp151-2.

Но есть и альтернативы лекарствам:

«Огромное большинство людей преодолевают депрессию, не прибегая к услугам психиатрии. Они достигают этого благодаря своей внутренней силе, с помощью чтения и размышления, дружбы и любви, работы и отдыха, религии, искусства, путешествия, домашних любимцев и с течением времени - всех тех безграничных способов, которые есть у людей для того, чтобы укрепить свой дух и преодолеть свои потери» [92].

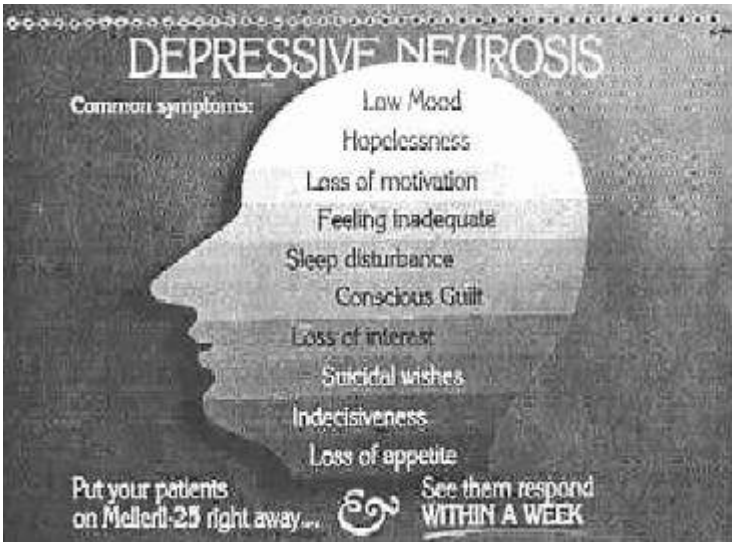
Нейролептики

Многие миллионы людей как в психиатрических учреждениях, так и за их пределами лечатся нейролептическими средствами (сильными транквилизаторами или антипсихотиками) при таких состояниях, как шизофрения и другие тяжелые психиатрические расстройства. Эти лекарства несут в себе серьезный риск сильных побочных эффектов - включая запоздалую дискинезию - которая может быть необратимой [93]. Они "никоим образом не излечивают" состояния, при которых их используют; наоборот, лучше всего рассматривать их как средства, которые "могут сократить продолжительность приступа острого психоза и увеличить интервал времени между рецидивами" [94].

В одном из лучших учебников фармакологии указывается, что знания об использовании лекарств при психических и поведенческих нарушениях "находятся в стадии младенческого развития. Что касается фармакотерапии, практически ничего не известно о причинах психического заболевания или о том, сколько лекарств могут вызывать облегчение симптомов, хотя известно много фармакологических фактов... Кроме того, явно не хватает корректно поставленных терапевтических испытаний, которые существенно важны для определения того, что могут сделать лекарства" [95].

Другая важная идея заключается в том, что использование только этих лекарств "не создает оптимального лечения психотических пациентов. Важными медицинскими навыками являются неотложная помощь при острых состояниях, защита и поддержка психотических пациентов в острой стадии, а также овладение методами, применяемыми в их долгосрочном лечении и реабилитации" [96].

Хотя эти лекарства должны применяться с осторожностью, характер их использования среди некоторых групп населения, таких как пожилые люди, позволяет предположить, что эти сильнодействующие препараты принимаются в весьма чрезмерных количествах. Шизофрения - наиболее распространенная причина для назначения нейролептиков. Однако, шизофрения и другие психозы встречаются у пожилых людей в гораздо меньшем масштабе. Тем не менее, например, в США примерно 750 тысяч людей старше 65 лет (не



Sandoz в 1990 г. рекламирует нейролептик

включая пациентов психиатрических больниц) регулярно используют нейролептические препараты, несмотря на то, что из общего числа жителей старше 65 лет, по статистике, шизофренией страдают менее одной восьмой (92 тысячи). Гораздо более 80% пожилых людей в США, принимающих нейролептики, используют их без всякой причины [97].

(тиодазин) для врачей в Индии для лечения таких симптомов, как «чувство неадекватности» и «нерешительность»

Разрывая круг зависимости

История использования нейролептических средств показывает, что на нескольких различных этапах необходим регламентационный контроль. На клиническом уровне, необходимы корректно поставленные испытания новых лекарств, особенно среди групп наибольшего риска - пожилых людей и женщин. При выдаче разрешения на сбыт следовало бы учитывать потребность в лекарствах. Мог бы помочь лучший мониторинг побочных эффектов и более эффективное реагирование на них. Такую же пользу принесло бы более осторожное назначение, чтобы избежать использование лекарств в качестве паллиативного средства в тех случаях, когда требуется социальная помощь. Хорошим началом для этого могли бы стать строгие меры для обеспечения высококачественной информации и суровые санкции для промоционных материалов плохого качества.

Рекомендации к действию

1. Следует запретить комбинированные продукты, содержащие барбитурат. Монокомпонентные барбитураты должны быть изъяты из обычного фармацевтического рынка, и их использование должно быть ограничено анестезией, определенными видами противосудорожной терапии и ограниченным использованием для пожилых пациентов, которые принимают их уже некоторое время.
2. Транквилизаторы группы бензодиазепинов должны назначаться только для облегчения сильных симптомов тревоги, или для тяжелых нарушений сна, и при этом только в течение максимально короткого времени и в максимально низкой дозировке. Их использование для пожилых должно быть ограничено.
3. Правительства должны ужесточить меры контроля, чтобы не допускать продажу транквилизаторов группы бензодиазепинов без рецепта. Особое внимание следует обратить на продвижение бензодиазепинов на рынок, чтобы не допустить стимулирования их чрезмерного использования.
4. Следует разработать национальные и местные фармакологические справочники и руководства по терапевтической практике для лечения состояний тревоги, бессонницы и депрессии. Во всех возможных случаях должны поощряться немедикаментозные виды лечения.
5. Правительствам и ассоциациям медицинских работников следует обеспечить наличие объективной информации для пациентов и медиков о рациональном

использовании психотропных лекарств, включая адекватные предупреждения о риске образования зависимости от этих препаратов.

Источники

1. Chaudhary, V., "Experts urge sleeping pill ban be lifted", *Guardian* (London), 15 Apr 1993, p2.
2. Fitzsimons, C., "Addicts to sue over "happy pill" misery", *Observer* (London), 14 Feb 1988.
3. FIND/SVP, The Market for Psychotropic Drugs, New York, FIND/SVP, 1992, cited in: Anon., "Psychotropic sales $7.6 bill by 1996?", *Scrip*, No 1720, 22 May 1992, p26.
4. Management and Marketing Corporation, *US Psychotherapeutic Agents Rx Strategies: Trends, Strategies, Threats and Opportunities*,
Stamford, CT., Management and Marketing Corporation, 1992.
5. Medawar, C., *Power and Dependence*, London, Social Audit, 1992, pp8-25.
6. Ibid, p58.
7. Ibid, p69.
8. Lacey, R., *The Complete Guide to Psychiatric Drugs*, London, Ebury, 1991, p37.
9. Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p68.
10. Peely, J. (ed.), *New Drugs*, London, British Medical Journal, 1991, pp297-8.

10a. Hartog, R. *Barbiturate Combinations: Risks without Benefits*, Bielefeld, BUKO Pharma-Kampagne and Health Action International, 1993.

11. Parish, op cit, p68.
12. Medawar, op cit, p73.
13. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *British National Formulary*, London, BMA and The Pharmaceutical Press, No 23, Mar 1992, p139.
14. Gaudreault, P., Guay, J., et al, "Benzodiazepine poisoning: Clinical and pharmacological considerations and treatment", *Drug Safety*, Vol 6, No 4, 1991, pp247-65.
15. Winger, G., *Tranquillizers: The Cost of Calmness*, London, Burke, 1988, p27.
16. Hollister, L.E., Mortzenbecker, P.P., et al, "Withdrawal reactions from chlordiaze-poxide (Librium), *Psychopharmacologia*, Vol 2, 1961, pp63-8.
17. Blenkinsopp, A. and Panton, R., *Health Promotion for Pharmacists*, Oxford, Oxford University Press, 1991, pl83.
18. Votey, S.R., Bosse, G.M., et al, "Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist", Annals of Emergency Medicine, Vol 20, Feb 1991, ppl81-8.
19. Parish, op cit, p65.

20. Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, pl49.

21. Cumming, R.G., Miller, J.P., et al, "Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS Study", *Age and Ageing*, Vol 20, 1991, pp455-61.

22. Jerram, T.C., "Hypnotics and sedatives", in: Dukes, M.N.G. and Beeley, L., (eds), *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam, Elsevier, 1990, p35-44.

23. Quoted in Medawar, op cit, p201.

24. Steinberg, J., quoted in Breggin, P. *Toxic Psychiatry*, London, Fontana, 1993, p305.

25. Andrews, G., "The management of anxiety", *Australian Prescriber*, Vol 14, No 1, 1991, ppl7-19.

26. Cohen, S.I., "Are benzodiazepines useful in anxiety?", *Lancet*, 7 Nov 1978, pl080.

27. Winger, op cit, p27.

28. Lacey, op cit, p22.

29. Medawar, op cit, p113.

30. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, pl33.

31. Anon, "Media attention for council statement on BZDs", *Pharmaceutical Journal*, Vol 243, 1989, p209.

32. Anon., "Psychotropic drug prescribing in children", *Scrip*, No 1590, 13 Feb 1991, p23.

33. Summers, R.S., Schutte, A., Summers, B., "Benzodiazepine use in a small community hospital", *South African Medical Journal*, Vol 78, 15 Dec 1990, p724.

34. Anon., "French benzodiazepine report calls for change", *Scrip*, No 1587, 1 Feb 1991, p4.

35. Anon., "Psychotropic misprescribing in Spain", *Scrip*, No 1618, 22 May 1991, p9.

36. Gaudreault, et al, op cit.

37. Lacey, op cit, p19.

38. Ashton, H., "Psychotropic drug prescribing for women", *British Journal of Psychiatry*, Vol 158 (Suppl. 10), 1991, pp3O-5.

39. Medawar, op cit, pll2

40. Anon., "Upjohn's CNS sales down", *Scrip*, No 1776, 4 Dec 1992, p11.

41. Anon., "Buspirone and gepirone - an expanding role in psychiatry?", *Scrip*, No 1482, 24 Jan 1990, p24.

42. Parish, op cit, p64.

43. *Physicians' Desk Reference*, Oradell, NJ, Medical Economics Company, 44th edn, 1990, pl308.

44. Breggin, op cit, p311.

45. Anon., "Zopiclone: another carriage on the tranquilliser train", *Lancet*, Vol 335, 3 Mar 1990,
pp507-8.

46. Anon., "Zopiclone (Zimovane) and neuro-psychiatric reactions", *Current Problems*, No 30,

Dec 1990, p2.

47. Anon., "No serious adverse reactions?", *Utusan Konsumer*, Jan 1993, pl5.
48. Ghodse, H., and Khan, I. (eds), *Psychoactive Drugs: Improving Prescribing Practices*, Geneva, WHO, 1988, p15.
49. Birley, J.L.T., "Drug advertisements in developing countries", *Lancet*, 28 Jan 1989, p220.
50. López Linares, R. and Phang Romero, C., *Promoviendo la Salud o los Negocios?*, Chimbote, Acción para la Salud, 1992, p11.
51. Anon., *Scrip*, No 1587, op cit, p4.
52. Breggin, op cit, p330.
53. Feely, op cit, p300.
54. Joldal, B. "Selecting drugs on the basis of need", *World Health Forum*, Vol 6, 1985, pp67-9.
55. Bruun, K., (ed.), *Controlling Psycho tropic Drugs - The Nordic Experience*, London, Croom Helm, 1983, p255.
56. Collier, J., *The Health Conspiracy*, London, Century Hutchinson, 1989, p20.
57. Medawar, op cit, ppl76-80.
58. Ridley, H., *Drugs of Choice*, London, Social Audit, 1986, p8.
59. Ramster, D., Barber, A.J., et al, "A policy on benzodiazepines", *Lancet*, 12 Dec 1987, pl406.
60. Brahams, D., "Benzodiazepine overprescribing: successful initiative in New York State", *Lancet*, Vol 336, 1 Dec 1990, pp1372-3.
61. Shader, R.I., Greenblatt, D.J., et al, "Appropriate use and regulatory control of benzodiazepines", *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol 31, 1991, pp781-4.
62. Feely, op cit, p301.
63. Parish, op cit, p74.
64. Matthews, K. and Eagles, J.M., "Which antidepressant?", *British Journal of General Practice*, Vol 41, Mar 1991, pp123-5.
65. Breggin, op cit, p194.
66. Ibid, pl86.
67. Matthews and Eagles, op cit.
68. Rand, E.H., "Choosing an antidepressant to treat depression", A*merican Family Physician*, Mar 1991, pp847-54.
69. Feely, op cit, p306.
70. Breggin, op cit, p188.
71. Gilman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S., and Taylor, P., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Pergamon Press, (8th edn) 1990, p416.
72. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p156.

73. Gilman, et al, op cit, p416.

74. BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, op cit, p151.

75. Henry, J. (ed.), *The British Medical Association Gu ide to Medicines & Drugs*, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p80.

76. Feely, op cit, p307.

77. Breggin, op cit, p199.

78. Anon., "US group warnings on Prozac", *Scrip*, No 1533, 20 Jul 1990, p26.

79. Anon., "Top 20 products in 1992", *Scrip*, No 1812/13, 16/20 Apr 1993, p29.

80. Anon., "US FDA panel on Prozac - effect on litigation", *Scrip*, No 1656, 2 Oct 1991, p21.

81. Potter, W.Z., Rudorfer, M.V., et al, "The pharmacological treatment of depression", *New England Journal of Medicine*, Vol 325, 29 Augl991, pp633-42.

82. Breggin, op cit, p200.

83. Levinson, M.L., Lipsy, R.J. and Fuller, D.K., "Adverse effects and drug interactions associated with fluoxetine therapy", *DICP, The Annals of Pharmacotherapy*, Vol 125, Jun 1991, pp657-61.

84. Teicher, M.H., Glod, C., et al, "Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment", *American Journal of Psychiatry*, Vol 147, 1990, pp206-10.

85. Anon., "Prozac claims", *Lancet*, Vol 338, 3 Aug 1991, p307.

86. Ahmad, S.R., "USA: fluoxetine 'not linked to suicide'", *Lancet*, Vol 338, 5 Oct 1991, pp875-6.

87. Anon., *Scrip*, No 1656, op cit, p21.

88. Breggin, op cit, p208.

89. Anon., "Dr Moebius attacks Prozac enthusiasm", *Scrip*, No 1517, 25 May 1990, p27.

90. Potter, et al, op cit.

91. Feely, op cit, p303.

92. Breggin, op cit, p211.

93. Ibid, pp57-83.

94. Monon, I., Hall, J. and Halliday, J., *Tranquillisers: The comprehensive guide*, London, Bloomsbury, 1992, ppxvi-xvii.

95. Laurence, D.R. and Bennett, P.N., Clinical Pharmacology, Edinburgh, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p362.

96. Gilman, et al, op cit, p402.

97. Wolfe, et al, op cit, p159.