

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	35
<i>FDA одобрило «BREQ ELLIPTA» для лечения хронической обструктивной болезни легких</i>	35
<i>FDA одобрило первый негормональный препарат для лечения «приливов», связанных с менопаузой</i>	36
<i>FDA одобрило вибатив для лечения госпитализированных больных с бактериальной пневмонией</i>	37
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	38
<i>Использование вальпроатов во время беременности</i>	38
<i>Магния сульфат: не использовать длительно при преждевременных родах</i>	40
<i>Растворы гидроксипрохлорида: предупреждения FDA об увеличении смертности, тяжелых поражениях почек и риске кровотечений</i>	41
<i>Внутривенные препараты, содержащие железо</i>	43
<i>Глазные капли, содержащие фосфаты: помутнение роговицы</i>	44
<i>Рisperидон: рабдомиолиз</i>	44
<i>Бисфосфонаты: уеит и склерит</i>	45
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	46
<i>Солнечный климат и его влияние на снижение риска заболеваемости ADHD</i>	46
<i>Отсутствие света увеличивает шансы ребенка столкнуться с близорукостью</i>	47
<i>Антибиотики предложили поддержать серебром</i>	49
<i>Чай и кофе снижают артериальное давление</i>	51
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	53
<i>Увеличение смертности среди пациентов, получающих дигоксин</i>	53
<i>Не включайте глиптины в список назначаемых вами лекарств</i>	54
<i>Стронций ранелат для лечения остеопороза у мужчин</i>	55
<i>Ботулотоксин типа А и головная боль напряжения</i>	57
НАШИ ПУБЛИКАЦИИ	58
<i>О механизмах старения</i>	58

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ОДОБРИЛО «BREO ELLIPTA» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США одобрило «Breo Ellipta» (флутиказона фууроат и вилантерол, порошок для ингаляций 1 раз в день) для длительного поддерживающего лечения бронхиальной обструкции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему. Препарат также одобрен для уменьшения частоты обострений ХОБЛ. ХОБЛ является серьезным прогрессирующим заболеванием легких, проявляющимся чувством стеснения в груди, хроническим кашлем и чрезмерным выделением мокроты.

Согласно исследованиям Национальных институтов здоровья сердца, легких и крови, курение является основной причиной развития ХОБЛ – третьей ведущей причины смерти в Соединенных Штатах. «Breo Ellipta» уменьшает воспалительные изменения в легких, способствует расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей, увеличивает легочную вентиляцию, также уменьшает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ.

«Breo Ellipta» представляет собой комбинированный препарат **флутиказона фууроата** – ингаляционного кортикостероида, и **вилантерола** – бета₂-адренориметика длительного действия.

Безопасность и эффективность «Breo Ellipta» оценивалась у 7700 пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ.

У пациентов, получавших «Breo Ellipta», было отмечено улучшение функции легких и снижение частоты обострений по сравнению с пациентами группы плацебо.

В разделе «Предостережения» инструкции препарата указано, что бета₂-адренориметика длительного действия увеличивают риск смерти, ассоциированной с астмой. Безопасность и эффективность «Breo Ellipta» у пациентов с астмой не установлена, и препарат по этому показанию не одобрен.

«Breo Ellipta» не следует использовать при острых бронхоспазмах. Также препарат не рекомендуется для людей моложе 18 лет. «Breo Ellipta» может вызывать серьезные побочные эффекты, включая повышенный риск развития пневмонии и переломов костей.

Наиболее частыми побочными эффектами «Breo Ellipta» были воспаления носовых ходов (назофарингиты), инфекции верхних

дыхательных путей, головная боль и кандидоз полости рта (молочница). «Breo Ellipta» разработан GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C., в сотрудничестве с San Francisco-based Theravance.

<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm054420.htm>
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>

FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ «ПРИЛИВОВ», СВЯЗАННЫХ С МЕНОПАУЗОЙ

28 июня 2013 г. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрило Брисделл (пароксетин, Bristdelle) для лечения умеренно или сильно выраженных «приливов» (вазомоторных симптомов), связанных с менопаузой. Брисделл, который содержит селективный ингибитор обратного захвата серотонина – пароксетина месилат, на настоящий момент является единственным одобренным FDA негормональным препаратом для лечения «приливов».

Существует множество одобренных FDA препаратов для лечения «приливов», но все они содержат только эстрогены или их комбинации с прогестином.

Приливы возникают у 75% женщин в менопаузальный период и могут сохраняться до 5 лет, в некоторых случаях даже дольше. Они не являются угрожающим жизни состоянием, однако симптомы могут причинять беспокойство, вызывая чувство дискомфорта и нарушения сна.

Безопасность и эффективность брисделла была установлена в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных двойным слепым методом у 1 175 находящихся в постменопаузальном периоде женщинах с умеренно и сильно выраженными приливами (как минимум семь-восемь в день или 50-60 в неделю). Продолжительность лечения в первом исследовании составляла 12 недель, во втором – 24 недели. Результаты показали, что брисделл снижает частоту приливов по сравнению с плацебо. Механизм этого действия не известен.

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами препарата являлись головная боль, утомляемость и тошнота/рвота.

Брисделл содержит 7.5 мг пароксетина и назначается 1 раз в день перед сном. Другие препараты пароксетина, а именно **Паксил** (Paxil) и **Пексева** (Pexeva), содержат более высокие дозы пароксетина, и одобрены для лечения таких состояний, как глубокая депрессия, невроз

навязчивых состояний, паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство. Все лекарства, которые одобрены для лечения депрессии, включая Паксил и Пексева, содержат особые указания и предосторожности относительно повышенного риска суицида у детей и у молодых совершеннолетних (в возрасте от 18 лет до 21 года). Так как брисделл содержит тот же активный ингредиент, в инструкцию препарата также включена информация относительно суицидальности.

Дополнительное предостережение в инструкции включает возможное снижение эффективности тамоксифена при одновременном использовании обоих препаратов, повышенный риск развития кровотечений и риск развития серотонинового синдрома (признаки и симптомы могут включать спутанность сознания, учащенный сердечный ритм и повышение артериального давления).

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm359030.htm>

FDA ОДОБРИЛО ВИБАТИВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

21 июня 2013 г. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) расширило показания антибиотика Вибатив (Телаванцин, Vibativ/ telavancin), включив в их перечень лечение нозокомиальной и ИВЛ ассоциированной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*. Вибатив должен использоваться при этих патологиях только при отсутствии альтернативного лечения.

Возбудителями бактериальной пневмонии могут быть различные виды бактерий. Вибатив одобрен **только для лечения пневмоний, вызванных *Staphylococcus aureus***. Нозокомиальные и ИВЛ ассоциированные пневмонии являются серьезными легочными инфекциями, так как госпитализированные пациенты и особенно пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, часто уже тяжело больны и обычно не могут сопротивляться инфекции.

Безопасность и эффективность препарата при лечении нозокомиальной и ИВЛ ассоциированной пневмоний были оценены в двух клинических испытаниях на 1532 пациентах. Пациенты были рандомизированы в группы вибатива или ванкомицина – другого антибиотика, одобренного FDA по этим показаниям. В испытаниях была определена общая смертность в течение 28 дней после начала лечения. Среди пациентов, у которых за основу был взят предполагаемый позитивный тест на *S. aureus*,

уровень смертности был сопоставим между группами, получающими вибатив и ванкомицин, за исключением больных с уже существующими почечными проблемами, у которых наблюдалось больше смертельных исходов в группе, получающей вибатив, по сравнению с группой ванкомицина. Вибатив может вызывать новые почечные нарушения или ухудшение уже существующих. Эта информация добавлена в раздел «Особые предупреждения» вибатива.

Наиболее частым побочным эффектом препарата, наблюдающимся во время клинических испытаний, была диарея.

Вибатив был одобрен в США для лечения осложненных инфекций кожи и подкожной клетчатки в 2009 г.

[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/
ucm358209.htm?source=qovdelivery](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm358209.htm?source=qovdelivery)

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАЛЬПРОАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сьюзан Джеффри

Вальпроаты являются противоэпилептическими препаратами, которые также используются для профилактики мигрени, маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярным расстройством, и по другим показаниям.

Все доступные препараты вальпроата уже давно содержат предупреждение о возможных врожденных дефектах и других рисках для плода.

К вальпроатам относятся оригинальные препараты: вальпроат натрия, дивалпрокс натрия и вальпроевая кислота, а также их дженерики. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США продолжает оценивать новые доказательства, касающихся потенциальных рисков, ассоциированных с вальпроатами во время беременности.

По мере поступления данных FDA будет информировать общественность и продолжать работу с производителями для внесения соответствующих изменений в инструкции препаратов согласно обновленной информации по безопасности.

Синопис и перспективы

FDA предупреждает, что препараты вальпроата не должны назначаться беременным женщинам для профилактики мигрени, учитывая наличие многочисленных данных, показывающих, что риск для детей перевешивает любую пользу от них при этом состоянии. Новые противопоказания основываются на недавно опубликованных данных исследования NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), которое предоставило еще одно доказательство того, что воздействие производных вальпроата может привести к снижению IQ у детей. У этих препаратов уже имеется предостережение о риске для плода, включая врожденные дефекты, однако новые данные из исследования NEAD, опубликованного онлайн в «Lancet Neurology», подчеркивают предупреждение по безопасности.

Результаты этих исследований показали, что у детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию производных вальпроата, отмечалось снижение IQ по сравнению с детьми, принимающими другие противосудорожные препараты, в среднем на 8-10 баллов – в зависимости от использованного противосудорожного препарата. Ранее, в июне 2011 года, на основании промежуточных результатов исследования NEAD, FDA распространило оповещение о снижении когнитивных тестов в 3-летнем возрасте у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию производных вальпроата.

Тем не менее, кроме профилактики мигрени, производные вальпроата имеют несколько показаний, одобренных FDA, а именно: лечение эпилепсии и маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярным расстройством. Согласно FDA, вальпроаты могут применяться у беременных женщин по этим показаниям только в случае неэффективности или невозможности применения других противосудорожных лекарств.

Применение производных вальпроата для профилактики головных болей при мигрени теперь переместилось из категории D применения препаратов при беременности (назначение препарата может давать потенциальную пользу у беременной, несмотря на потенциальный риск) в категорию X (риск назначения препарата у беременных женщин явно перевешивает любую возможную пользу), но в то же время по другим показаниям вальпроаты остаются в категории D.

Беременные женщины, принимающие препараты вальпроата, не должны самостоятельно прекращать их прием, им следует

немедленно обратиться к лечащему врачу. Внезапное прекращение лечения вальпроатами может привести к серьезным и угрожающим жизни проблемам у беременной женщины и плода. Женщины детородного возраста, принимающие препараты вальпроата, должны использовать эффективные методы контрацепции.

В заявлении по безопасности отмечается, что пока не известно, существует ли какой-то определенный срок беременности, на котором проявляются негативные когнитивные эффекты вальпроатов. Неизвестен также срок беременности, на котором вальпроаты могли бы иметь наименьший риск для снижения IQ у детей.

<http://www.medscape.org/viewarticle/805074>

МАГНИЯ СУЛЬФАТ: НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛИТЕЛЬНО ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

30 мая 2013 г. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) рекомендует специалистам здравоохранения не использовать инъекции магния сульфата для предотвращения преждевременных родов более 5-7 дней. Назначение магния сульфата беременным на период более 5-7 дней может привести к снижению уровней кальция и проблемам с костной системой у развивающегося ребенка или плода, включающим остеопению (утончение костей) и переломы. Может ли менее длительное применение привести к вредному воздействию на младенца не известно.

Использование магния сульфата по этому показанию не одобрено FDA и является off-label (показание, не указанное в инструкции). Магний сульфат одобрен для предотвращения судорог при преэклампсии (состояние, при котором у беременной повышается артериальное давление и появляется белок в моче) и для контроля судорог при эклампсии. И преэклампсия, и эклампсия являются угрожающими жизни осложнениями, которые могут развиваться при беременности. Преэклампсия может привести к развитию эклампсии, судорогам, инсульту, полиорганной недостаточности и смерти беременной и/или ребенка.

Рекомендации: В свете этих новых данных по безопасности в инструкцию препарата Магния сульфат, 50% раствор для инъекций добавлена информация.

- *В пересмотренном разделе «Предупреждение» отмечается, что длительное инъекционное введение магния сульфата (свыше 5-7 дней) при беременности с целью предотвращения преждевременных родов может вызвать снижение уровней кальция в крови и изменениям костной системы ребенка.*

- *В пересмотренном разделе «Тератогенные эффекты» возможный вред для развивающегося ребенка выражен переводом применения препарата при беременности из категории А в категорию D. (Категория D при беременности означает, что адекватные контролируемые исследования или наблюдения у беременных выявили риск для плода, но, все-таки, при определенных ситуациях эти препараты могут быть назначены беременным).*
- *В пересмотренных разделах «Роды и родоразрешение» подчеркнуто, что длительное введение раствора магния сульфата для лечения преждевременных родов не одобрено, безопасность и эффективность применения по этому показанию не установлена. При использовании у беременных при состояниях помимо одобренных показаний, инъекции магния сульфат должны проводиться только обученным персоналом в больничных условиях при наличии соответствующего оборудования для акушерского ухода.*

Беременные должны обсудить со своим лечащим врачом возможность начала родоразрешения до нормальных сроков, а также риск и пользу от любого лечения, которое может быть проведено.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm354603.htm?source=govdelivery>

РАСТВОРЫ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ FDA ОБ УВЕЛИЧЕНИИ СМЕРТНОСТИ, ТЯЖЕЛЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК И РИСКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) проанализировало последние данные, относительно применения растворов гидроксипроксиэтилкрахмала (ГЭК) которые указывают на повышенный риск:

1. *смертности и повреждений почек, требующих заместительной почечной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом и поступивших в отделение интенсивной терапии;*
2. *обильных кровотечений, особенно у больных после проведения открытых операций на сердце в сочетании с сердечно-легочным шунтированием.*

FDA пришло к заключению, что растворы ГЭК не должны использоваться у вышеперечисленных категорий больных. Раздел «Особые предупреждения» препаратов должен включать информацию о риске смерти и тяжелых поражений почек. Кроме того, FDA рассмотрело мета-анализ ис-

следований, проведенных у пациентов, которым была проведена открытая операция на сердце в сочетании с сердечно-легочным шунтированием, и установило, что в раздел «Особые предупреждения и предосторожности» инструкций препаратов необходимо ввести дополнительную информацию об опасности развития обильных кровотечений.

Растворы ГЭК используются для лечения гиповолемии, когда необходимо увеличение объема плазмы крови. Последние данные указывают на связь этих препаратов с повышенным риском развития тяжелых побочных эффектов при использовании у определенной категории больных.

Рекомендации FDA: пациенты должны быть предупреждены о рисках, связанных с применением растворов гидроксипропилкрахмала, и обсудить их со своими лечащими врачами.

Рекомендации для специалистов здравоохранения включают следующие пункты:

- *не использовать растворы ГЭК у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе у больных с сепсисом, и поступивших в отделение интенсивной терапии;*
- *избегать назначения препаратов пациентам с нарушениями функции почек;*
- *прекратить введение растворов ГЭК при появлении первых признаков поражения почек;*
- *существуют сообщения о появлении необходимости проведения заместительной почечной терапии в период до 90 дней после введения растворов гидроксипропилкрахмала. Необходимо у всех больных продолжать мониторинг функции почек в течение, по крайней мере, 90 дней;*
- *избегать использования препаратов у пациентов, которым проведена открытая операция на сердце в сочетании с сердечно-легочным шунтированием в связи с опасностью развития обильных кровотечений;*
- *прекратить введение препаратов растворов ГЭК при появлении первых признаков развития коагулопатии.*

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm?source=govdelivery>

От редакции.

После анализа рисков применения растворов ГЭК Комитет по фармаконадзору Европейского агентства по лекарствам (EMA) рекомендует временно приостановить их применение в практике интенсивной терапии до завершения анализа и принятия окончательного решения.

ВНУТРИВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖЕЛЕЗО

Комитет по лекарственным препаратам для человека (СНМР) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) завершил обзор данных по железосодержащим препаратам для внутривенного введения, используемым для лечения дефицита железа и анемии, связанной с низкими уровнями железа в крови. СНМР пришел к заключению, что польза от этих препаратов превышает риск, при условии обеспечения соответствующих мер для сведения к минимуму риска развития аллергических реакций.

Внутривенные препараты железа используются в тех случаях, когда препараты железа, принимаемые перорально, не могут быть использованы или не работают. Все внутривенные препараты железа обладают небольшим риском развития аллергических реакций, которые могут угрожать жизни пациента при отсутствии немедленного лечения. Исходя из этого, Комитет заключил, что должны быть предприняты меры для обеспечения раннего выявления и эффективного лечения возможных аллергических реакций. Препараты железа должны вводиться только при условии доступности аппаратуры для проведения реанимации, чтобы в случае развития аллергических реакций без промедления обеспечить соответствующее лечение пациентов. Кроме того, СНМР считает, что существующая практика введения сначала небольших пробных доз не является надежным путем прогнозирования того, как отреагирует пациент на введение полной дозы. Поэтому **введение пробной дозы более не рекомендуется**, а вместо этого должна быть проявлена осторожность при каждом внутривенном введении, даже в тех случаях, когда больной хорошо перенес предыдущее введение.

СНМР также полагает, что аллергические реакции во время беременности являются особой проблемой, так как могут подвергнуть риску как мать, так и плод. Вследствие этого внутривенные препараты железа не должны использоваться при беременности без крайней необходимости. Лечение должно быть ограничено вторым или третьим триместром беременности, если польза для женщины очевидно превышает риск для плода. Комитет рекомендует также последующие действия, включающие ежегодный обзор сообщений об аллергических реакциях и исследование по подтверждению безопасности внутривенных препаратов железа.

Обзор этих лекарств был инициирован Французским агентством по лекарствам, Национальным агентством по безопасности лекарств и медицинским продуктам (ANSM) вслед за национальным обзором 2010 г., в котором был выдвинут на первый план риск развития серьезных аллергических реакций, особенно у беременных, которые получают

внутривенные препараты железа.

Рекомендации Комитета будут отосланы в Европейскую Комиссию для принятия юридического решения, обязательного по всему Евросоюзу.

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals>

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ, СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФАТЫ: ПОМУТНЕНИЕ РОГОВИЦЫ

Необходимо регулярно пересматривать соотношение вред-польза

В конце 2012 г. Европейским Медицинским Агентством (ЕМА) было рассмотрено 117 сообщений о помутнении роговицы.

Показано, что пациенты с предшествующим тяжелым повреждением роговицы подвержены риску развития помутнения роговицы, если используемые ими глазные капли содержат фосфаты. Помутнение роговицы редкая патология. Оно может возникнуть также у пациентов с тяжелыми повреждениями роговицы, которые не используют фосфат-содержащие глазные капли.

Одна треть всех продающихся в Европе глазных капель содержит в качестве ингредиента буферной системы фосфаты. Эти фосфаты связываются с кальцием глазной жидкости, формируя отложения фосфата кальция.

Регулярное использование глазных капель связано с определенным риском, особенно если есть тяжелые повреждения роговицы. Соотношение вред/польза должно регулярно пересматриваться.

Translated from Rev Prescrire April 2013; 33 (354):258

Prescrire International June 2013/Volume 22, N 139:139

РИСПЕРИДОН: РАБДОМИОЛИЗ

Системой здравоохранения Канады был опубликован анализ 5 случаев рабдомиолиза, приписываемых нейролептику **рисперидону**. Все 5 случаев возникли без развития нейролептического злокачественного синдрома. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 16 до 54 лет. Четверо из пациентов поправились ко времени регистрации сообщения.

Рабдомиолиз характеризуется распадом (лизисом) поперечнополосатых, преимущественно скелетных, мышечных клеток. В дополнение к признакам повреждения мышц, возможная тяжесть рабдомиолиза обусловлена массивным высвобождением содержимого клеток в кровотоке с риском развития серьезных осложнений.

Рабдомиолиз является известным побочным эффектом нейролептиков; он обычно связан с нейролептическим злокачественным синдромом, но

иногда развивается самостоятельно. Механизм, лежащий в основе этого побочного эффекта, не известен.

Вероятная роль лекарства должна быть учтена, когда у пациента появляются симптомы повреждения мышц. Своевременная отмена препарата может позволить пациенту избежать серьезных осложнений рабдомиолиза.

ССылка

БИСФОСФОНАТЫ: УВЕИТ И СКЛЕРИТ

Начиная с 2000 года отмечались несколько отдельных сообщений об увеите и склерите, связанных с применением бисфосфонатов.

Группа канадских исследователей проанализировала эти побочные эффекты в эпидемиологическом исследовании, которое включало 934 147 пациентов, которые обращались к офтальмологу в период между 2000 и 2007 гг. 10 827 пациентов, которым были выписаны пероральные бисфосфонаты, были сравнены с 923 320 пациентами, которым бисфосфонаты не были назначены.

Частота увеитов среди использующих бисфосфонаты пациентов составляла 29 на 10 000 человека в год против 20 на 10000 – среди не принимающих бисфосфонаты. После учета различных сопутствующих факторов это было приравнено к относительному риску (ОР) 1.5 [95% доверительный интервал (ДИ): 1.3-1.7]. Частота склерита среди получавших бисфосфонаты пациентов составляла 63 на 10 000 против 36 на 10 000 среди не использующих эти препараты [ОР = 1.5; 95% ДИ: 1.3-1.7].

Желательно предупредить пациентов об этих побочных эффектах, чтобы они без промедления проконсультировались с офтальмологом при развитии глазных нарушений.

Translated from Rev Prescrire December 2012; 32 (350):909
Prescrire International May 2013/Volume 22, N 138:128

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

СОЛНЕЧНЫЙ КЛИМАТ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ADHD

Дебора Браузер

Новое исследование предполагает, что проживание в географических областях, где есть интенсивный солнечный свет, влияет на снижение риска возникновения заболевания ADHD (синдрома дефицита внимания и гиперактивности). Оно показало, что в штатах с высокой интенсивностью солнечного света, таких как Калифорния и Аризона, и в таких странах, как Испания и Мексика, скорректированные коэффициенты распространенности заболевания ADHD были ниже, чем в менее солнечных областях. Кроме того, исследователи нашли очевидный защитный эффект солнечного света, составляющий 34-57%. Такое наблюдение может быть связано со способностью солнечного света предотвращать нарушения циркадного ритма. Практикующие врачи должны больше внимания уделять проблемам сна у детей с ADHD. Например, для детей, которые испытывают трудности при засыпании и гиперактивны, будет полезным воздействие более интенсивного дневного света при совершении пеших прогулок или езде на велосипедах. Важно также предотвращение нежелательного воздействия света в вечернее время.

Одновременно проводилась оценка научной работы по биологической обратной связи с ADHD, опубликованной в журнале *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* в 2012 году, где ученые обсуждали роль сна при ADHD и влияние солнечного света, как хронобиологического фактора. На основе полученных данных, группа ученых под руководством доктора Арнса изучила распространенность ADHD на карте Соединенных Штатов и обнаружила удивительную особенность: коэффициент распространенности заболеваемости был ниже в Юго-Западном регионе. Было проведено сравнение с картой Национальной лаборатории возобновляемой энергии, отображающей интенсивность солнечного света. Для текущей работы научные сотрудники исследовали распространенность ADHD у детей в 2003 и 2007 гг., используя информацию банка данных Национального обследования здоровья детей при Центрах по контролю и профилактике заболеваний. Эти данные сравнивались с картами интенсивности солнечного света. Распространенность заболевания ADHD у взрослых в Соединенных Штатах и других странах оценивалась на основе данных Всемирной инициативы психического обследования состояния здоровья Всемирной организации здравоохранения. Страны включали Мексику, Колумбию, Бельгию, Францию, Германию, Италию, Нидерланды, Испанию и Ливан. Результаты показали существен-

ный отрицательный эффект доза-реакция между интенсивностью солнечного света и распространенностью ADHD у детей в 2003 ($P=0.0006$) и 2007 ($P=0.0002$)

Эти результаты, главным образом показали 6 штатов, в которых интенсивность солнечного света составила 5.5 или выше: Аризона, Нью-Мексико, Невада, Калифорния, Колорадо и Юта. Факторы, искажающие результаты в анализе включали социально-экономический статус, детскую смертность, низкий вес при рождении, этническую принадлежность и географическую широту. Также был найден существенный отрицательный эффект доза-реакция между интенсивностью солнечного света и распространенностью ADHD у взрослых ($P=0.007$). Кроме того, значительно более низкие коэффициенты распространенности заболеваемости ADHD у взрослых были выявлены в Испании, Мексике, Колумбии и Ливане, и значительно более высокая распространенность была выявлена во Франции. Не было найдено никаких существенных зависимостей между уровнями интенсивности солнечного света и распространением заболеваний аутистического спектра или серьезного депрессивного расстройства.

Исследователи выдвигают гипотезу, что увеличение использования источников света в вечернее время, например, планшетников, компьютеров и смартфонов, может способствовать расстройству циркадного ритма и препятствовать засыпанию; однако воздействие сильного солнечного света в течение дня может перезагрузить биологические часы и действовать как противоядие для проблемы с засыпанием. С точки зрения здравоохранения, изготовители социальных медиа-устройств могли бы исследовать возможность автоматического регулирования цвета экрана в зависимости от времени суток.

For Immediate Release: May 10, 2013

Media Inquiries: Morgan Liscinsky, 301-796-0397, morgan.liscinsky@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA Источник: [http://www.medscape.com/](http://www.medscape.com/viewarticle/782305)

[viewarticle/782305](http://www.medscape.com/viewarticle/782305)

ОТСУТСТВИЕ СВЕТА УВЕЛИЧИВАЕТ ШАНСЫ РЕБЕНКА СТОЛКНУТЬСЯ С БЛИЗОРУКОСТЬЮ

Ребенок, который не проводит хотя бы 10 часов в неделю на открытом воздухе в первые годы своей жизни, имеет в среднем в три раза больше шансов столкнуться с близорукостью в последующей жизни, отмечается в новом исследовании группы специалистов из университета Сиднея, в Австралии. Эксперты отмечают, что для юного организма критически важным

является воздействие солнечного света.

Именно излучение солнца является тем фактором, которое препятствует чрезмерно быстрому росту глазного яблока. Как известно, при наличии аномальных темпов роста, ребенок имеет намного больше шансов на развитие близорукости, ухудшение зрения и даже слепоту.

По словам ведущего автора исследования профессора Кэтрин Роуз (Kathryn Rose), профилактика близорукости очень важна для общего здоровья человека, поскольку наличие подобной проблемы с возрастом повысит шансы человека на возникновение глаукомы и катаракты. При этом исследование, опубликованное ранее в Американском Журнале Офтальмологии, предполагает, что в настоящее время развитые страны сталкиваются с настоящей эпидемией близорукости среди детей младших классов в школе. Особенно ярко это прослеживается на примере некоторых стран Азии, где основной упор в воспитании делается сегодня на академические успехи ребенка, а не на его физическое развитие.

В результате, согласно данным указанного исследования, степень распространенности близорукости в таких странах, как Сингапур, Южная Корея и Тайвань, сегодня колеблется в пределах 80%-90%. Таким образом, практически каждый школьник там страдает от такого рода проблемы. Принято считать, что близорукость с возрастом проходит сама собой.

На самом деле это не более чем миф. Одна из главных проблем болезней глаз – это то, что такие болезни не проходят. Зрение может восстанавливаться, однако развившуюся в юном возрасте близорукость крайне сложно скорректировать даже с современными возможностями медицины.

По словам экспертов, основная нагрузка по обеспечению достаточного пребывания ребенка на солнце ложится на образовательные учреждения. Родители обычно проводят время со своим ребенком вечером, когда солнца уже нет. В плане профилактики близорукости проведение времени на открытом воздухе в вечерние часы бесполезно. Именно поэтому данная задача целиком и полностью лежит на образовательных учреждениях.

По материалам AFP. Источник: Medlinks.ru

ПОПУЛЯРНАЯ ПИЩЕВАЯ ДОБАВКА УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК СЕРДЕЧНЫХ ПРИСТУПОВ И ИНСУЛЬТОВ

Пищевое соединение, которое часто добавляется в красное мясо, а также в энергетические напитки, может быть весьма опасным для сердечно-сосудистой системы человека, пришли к выводу в рамках нового исследования ученые из США.

Речь идет о карнитине – веществе, которое само по себе является полезным, однако в результате серии биологических процессов может

превращаться в триметиламин-N-оксид – свою разрушительную форму, способную примерно в два раза увеличивать риск развития атеросклероза артерий, что резко повышает вероятность сердечного приступа и инсульта.

Ученые из университета Кливленда, в рамках лабораторного исследования на животных, установили, что употребление продуктов с карнитином в больших количествах приводит к тому, что в желудочно-кишечном тракте возрастает популяция бактерий, ответственных за переработку этого вещества в триметиламин-N-оксид. Таким образом, происходит эффект накопления, и люди, которые долгое время употребляют карнитин, становятся более подвержены его негативному воздействию.

В статистическом исследовании, проведенном с участием 2595 человек, эксперты установили, что вероятность возникновения атеросклероза у людей, которые регулярно потребляют карнитин, в целом на 92% превышает стандартные показатели. Совокупный рост риска по всем остальным заболеваниям сердечно-сосудистой системы составляет примерно 74%, что тоже немало.

Карнитин также активно используется культуристами, и в данном случае ученые не могут выработать единого подхода к определению степени его безопасности. Дело в том, что у культуристов в момент приема карнитина присутствует повышенный метаболизм, который в большинстве случаев способствует быстрому усвоению вещества, и не позволяет ему быть переработанным в триметиламин-N-оксид. Вместе с тем, врачи предупреждают, что, несмотря на отсутствие очевидного вреда, пока нельзя говорить о полной безопасности использования карнитина для спортсменов.

В предыдущих исследованиях ученые установили, что потребление красного мяса может быть связано с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В новой работе ученые предполагают, что может быть дело вовсе не в самом мясе, а в тех веществах, которые применяются при его подготовке к продаже. Сегодня этот вопрос стоит очень остро: Безопасность целого ряда добавок, которые используются в пищевой промышленности, еще только должна быть доказана,

По материалам AFP

АНТИБИОТИКИ ПРЕДЛОЖИЛИ ПОДДЕРЖАТЬ СЕРЕБРОМ

Результаты исследования, проведенного микробиологами из Бостонского университета, возможно, избавят ученых от необходимости разрабатывать новые антибиотики и решат проблему роста резистентности бактерий. Авторы работы доказали, что применение уже существующих антибиоти-

ков в комплексе с серебром многократно усиливает их эффект и расширяет спектр их действия, в том числе и в отношении устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов. Работа опубликована в журнале *Science Translational Medicine*.

Антимикробные свойства серебра известны человечеству уже на протяжении тысячелетий, однако механизм подавления им роста грамотрицательных бактерий был до сих пор не ясен.

В ходе серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* авторы установили, что серебро активно вмешивается в процессы, происходящие в бактериальной клетке, нарушая формирование дисульфидных связей, нормальный клеточный метаболизм и баланс железа, что, в свою очередь, ведет к перепроизводству активных форм кислорода и оксидативному стрессу, повреждающему бактериальную ДНК.

В результате также резко повышается проницаемость клеточной оболочки грамотрицательной бактерии, что и делает ее уязвимой для антимикробного агента. В ходе экспериментов авторы установили, что даже небольшое добавление серебра повышает эффективность антибиотиков пенициллинового ряда в отношении распространенной кишечной бактерии *E. coli* от десяти до тысячи раз. Кроме того, под действием серебра антибиотик ванкомицин, обычно активный в отношении грамположительных бактерий, оказался эффективен и в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Особенно важно, что действие серебра помогло антибиотику тетрациклину успешно справиться с резистентным штаммом *E. coli*. Кроме того, серебро усилило активность антибиотиков в отношении основной защиты микроорганизмов от антимикробных агентов – формировании бактериальной биопленки.

Как предполагают авторы, серебро может быть использовано в качестве покрытия или добавки в уже существующие антибиотики, а также введено в состав медицинских имплантатов.

«Количество резистентных штаммов бактерий продолжает расти, а число новых антибиотиков, прошедших все стадии разработки, испытаний и допуска на рынок безнадежно отстает. Может быть вместо того, чтобы идти по пути поиска новых антибактериальных препаратов, мы поищем способы улучшить старые?», – прокомментировал текущую ситуацию один из авторов работы, Джим Коллинс.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/06/20/490silver/Medlinks.ru>

ЧАЙ И КОФЕ СНИЖАЮТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Майкл О'Риордан

18 июня 2013 г. Милан, Италия. Крупный Французский ретроспективный анализ предоставил хорошие новости любителям кофеина: исследователи показали, что использование чая или кофе было связано с небольшим, но статистически значимым снижением показателей систолического и диастолического давления. Кроме того, потребление чая и кофе было также связано со значительным снижением пульсового давления и частоты сердечных сокращений, хотя снижение частоты сокращений сердца было более выражено при использовании чая.

На научной сессии Европейского общества гипертензии в 2013г. Доктор Бруно Панньер (Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Париж, Франция), представляя данные, полученные в результате опроса 176 437 лиц в возрасте от 16 до 95 лет, которые проходили обследование в их центре в период между 2001 и 2011 гг., разъяснил, что было проанализировано количество чашек кофе или чая, употребляемых респондентами в течении дня. Индивидуумы были разделены на 3 группы: те, кто не пьет кофе или чай, те, кто пьет от одной до четырех чашек, и тех, кто пьет более четырех чашек в день.

В общем, кофе потребляется чаще чая, хотя есть различия между полами, отметил доктор Панньер. Мужчины чаще используют кофе, тогда как женщины – чай. Потребление кофе было также значительно больше связано с курением, высокими уровнями холестерина в крови и более высокими показателями по индексам стресса и депрессии. С другой стороны, потребление чая было связано с более низкими уровнями холестерина, но схожими высокими показателями по индексам стресса и депрессии.

После корректировки, включающей нижеперечисленные и другие потенциально не контролируемые показатели, потребление как кофе, так и чая было связано со значительным снижением систолического и диастолического давления, а также других показателей (см. табл. 1, 2, стр. 54).

Одним из ограничений анализа является отсутствие дифференциации по видам чая – зеленый, черный или травяной. Кроме того, опросник не позволяет установить количество кофеина в потребляемом во Франции кофе.

Ученые считают, что чай является важным источником флавоноидов в нашей пище, а эти вещества могут улучшить вазодилатацию.

Показатели артериального давления среди потребляющих кофе

Показатели	Ни одной	от 1 до 4 чашек	> 4 чашек	p (для выявления тенденции)
Систолическое давление (мм рт. ст.)	127.9	126.7	125.5	<0.0001
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	76.0	76.0	75.7	0.02
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	51.9	50.7	49.8	<0.0001
Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)	63.2	62.9	63.2	0.001

Показатели артериального давления среди потребляющих чай

Показатели	Ни одной	от 1 до 4 чашек	>4 чашек	p (для выявления тенденции)
Систолическое давление (мм рт. ст.)	127.3	126.3	125.3	<0.0001
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	76.2	75.6	75.0	<0.0001
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	51.1	50.7	50.3	<0.0001
Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)	63.5	62.7	62.0	<0.0001

http://www.medscape.com/viewarticle/806516?nlid=31779_1048&src=wn_l_edit_dail&uac=130225SY

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

УВЕЛИЧЕНИЕ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИГОКСИН

Анализ испытания AFFIRM

М.Уитбек и соавт.

АБСТРАКТ

Цель. Дигоксин часто используется для лечения фибрилляции предсердий (ФП). Однако его применение ассоциируется с повышением смертности. Неясно, что является тому причиной – использование дигоксина (токсический эффект препарата) или состояние пациента, связанное с сопутствующими заболеваниями.

Целью исследования было определение взаимосвязи между использованием дигоксина и смертностью пациентов с ФП.

Метод и результаты.

Взаимосвязь между дигоксином и смертностью оценивалась среди пациентов с ФП в испытании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) с использованием модели пропорционального мультивариантного анализа рисков (Cox). Анализ проводился у всех пациентов по наличию или отсутствию сердечной недостаточности (СН), которая определялась на основании анамнеза или сниженной фракции выброса левого желудочка (<40%). Дигоксин ассоциировался с повышением общей смертности [ожидаемое соотношение рисков (ОСР) 1.41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.19-1.67, P< 0.001], кардиоваскулярной смертности [ОСР 1,35,95% ДИ -1.06 -1.71, P=0.016] и смертности, связанной с аритмией [ОСР 1,61, 95% ДИ -1.12 -2.30, P=0.009]. Общая смертность пациентов повысилась как в группе с СН, так и без нее [ОСР 1,37, 95% ДИ -1.05 -1.79, P=0.019 и ОСР 1,41,95% ДИ -1.09 -1.84, P=0.010 соответственно]. Существенных гендерных различий не отмечалось.

Заключение

После коррекции данных по всем клиническим характеристикам и сопутствующей патологии можно утверждать, что использование дигоксина связано со значительным повышением общей смертности у пациентов с ФП, независимо от гендерных различий, наличия или отсутствия СН. Это исследование ставит под сомнение целесообразность широкого использования дигоксина у пациентов с ФП.

*Источник: Eur Heart J. 2013;34(20):1481-1488.
http://www.medscape.com/viewarticle/804861_print*

НЕ ВКЛЮЧАЙТЕ ГЛИПТИНЫ В СПИСОК НАЗНАЧАЕМЫХ ВАМИ ЛЕКАРСТВ

Сахарный диабет 2 типа в перспективе несет в себе риск развития серьезных осложнений, включая сердечно-сосудистые нарушения, снижение остроты зрения или слепоту, почечную недостаточность и изъязвление стопы, приводящее иногда к необходимости ампутации.

В 2007 г. **ситаглиптин** был первым ингибитором дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4), разрешенным к применению в Европейском Союзе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. За ним последовали **вилдаглиптин**, **саксаглиптин** и **линаглиптин**. Другие ингибиторы ДПП-4 находятся в процессе разработки.

Отсутствие доказанной эффективности и только небольшое снижение уровня HbA1c. В настоящее время все еще существует необходимость доказательств эффективности глиптинов в предотвращении клинических осложнений сахарного диабета (сердечно-сосудистых, почечных, ретинальных и т.д.).

По показателям гликемического контроля – суррогатной конечной точки – снижение уровней HbA1c составляет, в среднем, около 0.7% по сравнению с плацебо.

Все больше и больше документально подтвержденных доказательств побочных эффектов. В фокусе внимания побочные эффекты глиптинов. Эти лекарства несут в себе умеренный риск развития гипогликемии и не оказывают выраженного влияния на вес тела.

В течение первоначальной клинической оценки этих препаратов наиболее частыми побочными эффектами ситаглиптина были тошнота, запор, инфекции (преимущественно инфекции верхних дыхательных путей) и миалгия. Сообщалось также о случаях депрессии и повышения уровня креатинина в плазме крови. Фармакологические данные и исследования на животных указывали на повышенный риск развития рака и неврологических и мышечных нарушений. Неспецифический ингибитор ДПП-4 проявлял иммуносупрессивные свойства *in vitro*.

Вилдаглиптин ассоциировался с головной болью, нарушением сердечной проводимости, периферическими отеками и печеночными нарушениями. В экспериментах на животных отмечались также кожные изъязвления.

Саксаглиптин ассоциировался с повышенным риском кожных нарушений и лимфопении, также как и вероятным увеличением переломов.

Фармаконадзор. Сообщения фармаконадзора предоставляют данные по побочным эффектам глиптинов, преимущественно ситаглиптина, который дольше находится в использовании, но также вилдаглиптина и

саксаглиптина.

В конце 2008 г. были сообщения о развитии потенциально серьезных реакций гиперчувствительности: анафилаксии, ангионевротического отека и кожных реакций, таких как крапивница и буллезный дерматит (включая синдром Стивенса-Джонсона).

Глиптины могут также вызывать угрожающий жизни панкреатит. Вероятно, что ситаглиптин способен повышать риск развития рака поджелудочной железы.

У пациентов, принимающих саксаглиптин, отмечались случаи туберкулеза.

В Краткую характеристику продукта (SPC) ситаглиптина были включены сообщения об острой почечной недостаточности и интерстициальной болезни легких, но причины этого изменения не были изложены. В пересмотренной SPC видлаглиптина указано о случаях гепатита, который разрешился после прекращения лечения.

К середине 2012 г. с большим количеством наблюдений: отрицательное соотношение вред-польза. Глиптины не имеют доказанной эффективности в предотвращении клинических осложнений сахарного диабета и вызывают только умеренное снижение уровней HbA1c. Напротив, их неблагоприятный профиль побочных эффектов становится все более и более наглядным, особенно в связи с нарушениями, связанными с иммунной системой.

Translated from Rev Prescrire September 2012: 32 (347):654-666
Prescrire International February 2013/Volume 22, N 135:36-37

СТРОНЦИЙ РАНЕЛАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕПОРОЗА У МУЖЧИН

Скорее опасен, чем полезен

Остеопорозные переломы реже встречаются у мужчин, чем у женщин, но их последствия чаще более серьезные. Профилактика этих переломов основана преимущественно на мерах по снижению риска падения в сочетании с контролируемым приемом кальция и витамина D, инсоляцией и физическими упражнениями.

Существует мало доказательств эффективности лекарственной терапии у мужчин с остеопорозом, а имеющиеся в настоящее время в наличии лекарства не проявили способности предотвращать симптоматические переломы.

Стронций является катионом, обладающим сходными с кальцием свойствами. Стронция ранелат имеет отрицательный баланс вред/польза при постменопаузальном остеопорозе: о развитии серьезным и даже

угрожающих жизни побочных эффектов сообщается начиная с 2005 г. – времени выхода препарата на фармацевтический рынок. Стронция ранелат пока еще одобрен также для лечения остеопороза у мужчин. Предотвращает ли он симптоматические переломы у мужчин и наблюдаются ли у него другие побочные эффекты?

Отсутствие доказанной эффективности. Оценка клинической эффективности стронция ранелата у мужчин основана преимущественно на двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании, в котором пациенты принимали также кальций и витамин D. Исследование включало 261 мужчину в возрасте, в среднем, 73 года с пониженной минеральной плотностью костной ткани. 28% мужчин имели в анамнезе переломы позвоночника, 11% – периферические остеопорозные переломы.

Это испытание было спланировано не для оценки частоты симптоматических переломов, а для определения изменений плотности костной ткани через год после лечения стронция ранелатом.

После 2 лет лечения случаи симптоматических невертебральных переломов, зарегистрированных как побочные эффекты, составляли около 4% в обеих группах.

Несоразмерные риски. Это небольшое испытание не изменило уже известный профиль безопасности стронция ранелата. Действительно, побочные эффекты этого лекарства многочисленны и могут быть смертельными: они включают желудочно-кишечные нарушения; мышечные поражения; нейрорпсихические нарушения (особенно у пожилых и пациентов с нарушением функции почек); тромбоз глубоких вен и легочный эмболизм; реакции гиперчувствительности, такие как синдром Лайела и DRESS (лекарственная кожная реакция, сопровождающая с эозинофилией и системными симптомами).

В 2012 г. информация относительно риска легочного эмболизма и серьезных кожных реакций была добавлена в Краткую характеристику препарата (SPC) стронций ранелат. В конце 2012 г. Европейской SPC также отмечало риск развития парестезий, сухости во рту, головокружений и утомляемости, которые наблюдались после появления препарата на фармацевтическом рынке.

На практике: не использовать. Предотвращение остеопорозных переломов у мужчин должно быть сфокусировано на нелекарственных мерах в сочетании с добавками кальция и витамина D. Следует избегать назначения стронция ранелата, так как он скорее опасен, чем полезен.

*Translated from Rev Prescrire April 2013; 33 (354):256
Prescrire International June 2013/Volume 22, N 139:150*

БОТУЛОТОКСИН ТИПА А И ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

Некоторые пациенты страдают от головных болей напряжения: двусторонними, не пульсирующими головными болями, связанными с напряжением мышц шеи и чувством давления в области задней части глазниц, которые длятся несколько часов.

Ботулотоксин типа А использовался в течение нескольких лет при мигрени и головных болях напряжения – по не зарегистрированным показаниям (off-label). У пациентов с мигренью ботулотоксина А проявляет отрицательный баланс вред-польза. Полезен ли он при головной боли напряжения?

Не лучше плацебо. Мета-анализ идентифицировал 7 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний ботулотоксина типа А, включающих в общей сложности 675 пациентов в возрасте, в среднем, около 43 лет, которые страдали головной болью напряжения в течение, по меньшей мере, 15 дней в месяц. Пациенты получали инъекции ботулотоксина типа А или плацебо в область шеи или мышцы головы.

Около 85% из них получали также перорально обезболивающие препараты. Длительность испытаний варьировала от 56 до 120 дней.

Согласно результатам этого мета-анализа, среднее количество дней, когда у пациентов развивалась головная боль напряжения, составляло около 25 в обеих группах (разница статистически не значимая).

Слишком много побочных эффектов. В 25 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях в общей сложности на около 5300 пациентах с мигренью и головной болью напряжения частота и тяжесть побочных эффектов были выше в группе, получающей ботулотоксин типа А: мышечная слабость (21% против 2%); боль в шее (19% против 3,6%); ригидность шеи (14% против 4%); блефароптоз (7,5% против 1%); парестезию (3% против 1%).

Кроме того, были сообщения о случаях распространения ботулотоксина типа А с места инъекции, что может приводить к развитию серьезных параличей и даже смерти.

На практике. Соотношение вред-польза ботулотоксина типа А отрицательное при лечении головной боли напряжения, а также при мигрени.

Translated from Rev Prescrire February 2013; 33 (352):129

Prescrire International May 2013/Volume 22, N 138:133

НАШИ ПУБЛИКАЦИИ

О МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ

Р.Ш.Матевосян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци

Старение человека, как и старение других организмов, это биологический процесс постепенной деградации систем организма человека. Для человека старение всегда имело особое значение, так как приводило к утрате ряда его способностей, в частности – умственных.



Веками философы обсуждали причины старения, алхимики искали эликсир молодости, а многие религии придавали старению сакральное значение.

Физиологические изменения, которые с возрастом происходят в организме человека, выражаются в первую очередь, в снижении биологических функций и способности приспосабливаться к метаболическому стрессу. Эти физиологические изменения обычно сопровождаются психологическими и поведенческими изменениями. Собственно биологические аспекты старения включают не только изменения, вызванные старением, но и ухудшение общего состояния здоровья. Человек в пожилом возрасте характеризуется большей уязвимостью к болезням, многие из которых связаны со снижением эффективности иммунной системы. Так называемые «болезни пожилого возраста», таким образом, являются комбинацией симптомов старения и болезней, против которых организм более не в силах бороться.

Естественное (физиологическое, нормальное) старение характеризуется определенным темпом и последовательностью возрастных изменений, соответствующих биологическим, адаптационно-регуляторным возможностям данной человеческой популяции. **Преждевременное** (патологическое, ускоренное) старение характеризуется ранним развитием возрастных изменений или более ярким их проявлением в тот или иной возрастной период.

Интересны молекулярные механизмы процесса старения.

В 2003 году ученые Национального института здравоохранения (National Institutes of Health) США установили новый молекулярный путь, включающий часы запрограммированного старения нормальных клеток. Проведенное ими исследование вносит много нового в наши представления о взаимодействии между токсичным белком **прогерин** и защищающими концы хромосом структурами – **теломерами**. Исследователи предполага-

ют, что старение клетки индуцируется сочетанием изнашивания и потери теломер с выработкой прогерина. Это открытие углубляет понимание того, какой вклад прогерин может вносить в процесс нормального старения.

Теломеры «изнашиваются» в процессе деления клетки. Их значительное укорочение приводит к тому, что клетка в конечном итоге перестает делиться и умирает. Ученые установили, что короткие или потерявшие способность нормально выполнять свою функцию теломеры активируют синтез белка прогерина, связанного с возрастным повреждением клетки. По мере укорочения теломер клетки вырабатывают все больше этого токсичного белка.

Исследование показывает, что укорочение теломер в процессе нормального клеточного деления изменяет способ, с помощью которого клетка обрабатывает генетическую информацию, когда превращает ее в белок – процесс, называемый сплайсингом РНК.

Чтобы создать белок, РНК транскрибируется из генетических инструкций, встроенных в ДНК. Но РНК не несет всю линейную информацию, содержащуюся в цепочке ДНК: клетка соединяет вместе сегменты генетической информации, называемые экзонами, которые содержат код для построения белка, и удаляет промежуточные буквы неиспользуемой генетической информации – интроны. Этот механизм изменяется при укорочении теломер и оказывает отрицательное влияние на выработку многих белков, важных для целостности цитоскелета. Но, самое главное, изменение в сплайсинге РНК влияет на процессинг (обработку) матричной РНК, что и приводит к накоплению токсичного прогерина и ведет к значительным изменениям альтернативного сплайсинга во многих других генах.

Теломераза – фермент, способный предотвращать укорочение структуры теломер так, что клетки сохраняют способность делиться. Большинство клеток этого типа – раковые – не достигают конечной точки жизненного цикла нормальной клетки и вместо этого продолжают бесконтрольно размножаться. Показав, что бессмертные клетки с бесконечным запасом теломеразы вырабатывают очень небольшое количество мРНК прогерина, исследование представляет доказательство связи длины теломер с прогеринем.

Используя биохимические маркеры, указывающие на продуцирующий прогерин сплайсинг РНК, ученые провели лабораторные тесты и на нормальных клетках здоровых людей.

Возраст доноров составлял от 10 до 92 лет. Независимо от возраста, клетки, прошедшие большое количество делений, вырабатывали большее количество прогерина. В нормальных клетках, продуцирующих более высокие концентрации прогерина, наблюдались укороченные и дисфункциональные

нальные теломеры – показатель многих пройденных делений.

Чем больше делений прошла клетка, тем короче теломеры и тем больше продукция прогерина. Но загадка оставалась: что запускает выработку токсичного белка?

Прогерин – мутировавшая версия нормального клеточного белка **ламина А**, который кодируется нормальным геном LMNA на первой хромосоме. Эта мутация не передается по наследству, но, скорее всего, происходит случайно незадолго до зачатия. Ламины сплетаются под мембраной клеточного ядра в слой, называемый ядерной ламинной.

У здоровых людей и животных белок *преламин А* перед тем, как приступить к исполнению своих «обязанностей», претерпевает ряд превращений. Сначала специальный фермент *фарнезилтрансфераза* прикрепляет к одному из его концов молекулу *фарнезила*. Затем фарнезилированный преламин А транспортируется в ядро. Фарнезил, вероятно, служит чем-то вроде условного сигнала, благодаря которому молекулы-транспортёры «понимают», что данный белок должен быть доставлен на внутреннюю сторону ядерной оболочки. Наконец, фермент *ZMPSTE24* отрезает у доставленного «по адресу» преламина А тот самый кончик, к которому был приделан фарнезил. В результате получается «зрелый» белок *ламин А*. (Рис 1).

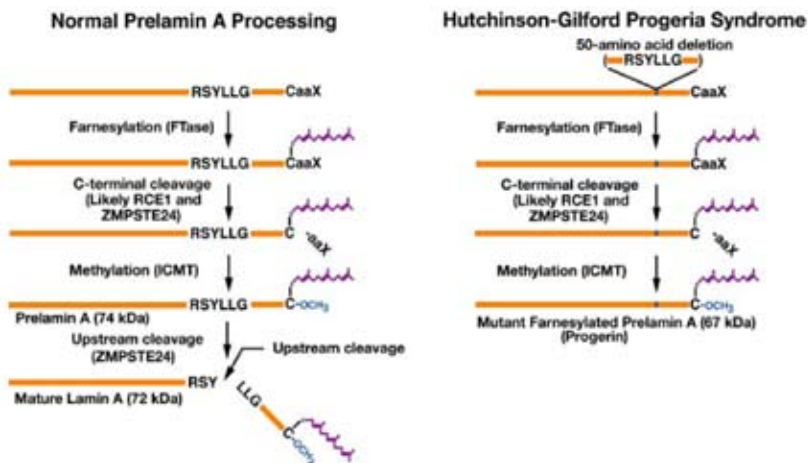


Рис. 1. Генерация нормальной формы ламина А (слева).
Образование патологического ламина (справа).

К сожалению, способов заставить фермент *ZMPSTE24* отрезать фарнезилированный конец у измененного преламина А пока не найдено. Из всех

этапов созревания ламина А медицинскому вмешательству поддается лишь этап фарнезилирования (когда к преламину прикрепляется фарнезил). Эту операцию прodelьвает специальный фермент – фарнезилтрансфераза.

Неспособность сгенерировать зрелый белок нормальной формы приводит к образованию прогерина. В свою очередь, прогерин нарушает функционирование клеточного ядра, приводя к ускоренному старению (Рис.2).

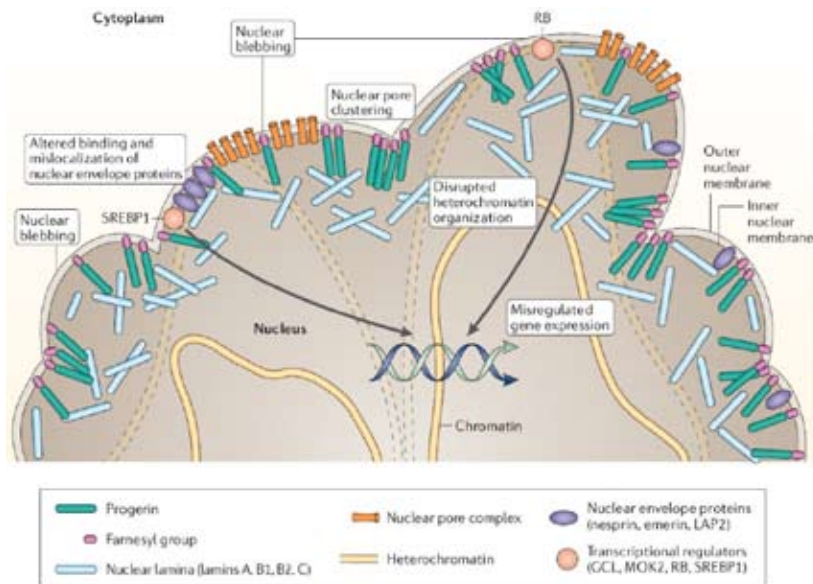


Рис.2. Образование прогерина на внутренней поверхности ядерной мембраны

Обычно, когда говорят о прогериях, имеют в виду именно синдром Хатчинсона-Гилфорда (Hutchinson-Gilford syndrome), так называемую «прогерияу детей». Это крайне редкое заболевание (<1/1000000, тогда как частота иных прогерий составляет в среднем < 1/100000). На данный момент во всем мире известно всего 52 случая прогерии. Одним из отличий данной прогерии является то, что мутация, вызывающая ее, всегда возникает *de novo*, то есть не наследуется. Это не удивительно, поскольку носители погибают до репродуктивного возраста. Дети шестилетнего возраста при синдроме Хатчинсона-Гилфорда выглядят как уже пожилые люди и погибают от сильного атеросклероза к 13 годам. Данное заболевание отличают неспособность к росту, липоатрофия, костные нарушения, маленький клювообразный нос,



Рис.3. Прогерия

срезанный подбородок, полная потеря волос, пятнистая гипопигментация кожи. С развитием заболевания возникают атеросклеротические бляшки, которые становятся проникающими, приводя к сердечным приступам и смерти (рис.3).

В 2003 году ученые Национального научно-исследовательского института генома человека (National Human Genome Research Institute, NHGRI) открыли, что развитие синдрома Хатчинсона-Гилфорда связано с мутацией гена LMNA.

Изучение прогерии способствовало прояснению биохимических и молекулярных механизмов нормального старения. Ученым удалось выяснить, что мутация, вызывающая прогериию, значительно активизирует сплайсинг ламина А в направлении выработки токсичного прогерина, приводя ко всем признакам преждевременного старения, проявляющимся у детей с этим заболеванием. У больных детской прогерией преламин А изменен таким образом, что фермент ZMPSTE24 не может отрезать у него фарнезилированный кончик. В результате белок, уже встроенный во внутренний каркас ядерной оболочки, остается дефектным – ядра клеток приобретают неправильную форму, сморщиваются. Нарушается процесс деления клеток и ускоряется их гибель, организм перестает расти и теряет способность заменять отмирающие клетки новыми, что приводит к быстрому старению.

Белок обнаружено также, что белок, вызывающий развитие прогерии, вырабатывается в организме всех людей, и его уровень повышается с возрастом.

Методы лечения прогерии исследуются, и в настоящее время проходят клинические испытания перспективные препараты, называемые ингибиторами фарнесилтрансферазы.

Как известно, активность многих ферментов можно подавить при помощи специальных лекарственных препаратов. Вещества, тормозящие фарнезилтрансферазу (farnesyltransferase inhibitors, FTI) испытывались как возможные препараты для лечения рака: они подавляют деление клеток. Предварительные эксперименты с отдельными клетками больных прогерией показали их положительный эффект: применение FTI снижает деформацию ядерных оболочек. Согласно новому исследованию, опубликованному в **Proceedings of the Natural Academy of Sciences**, использование ингибиторов фарнесилтрансферазы показало значительное улучшение структуры кости, увеличение веса, и, самое главное, улучшение состояния сердечно-сосудистой системы.

Было обнаружено, что некоторые аспекты повреждения кровеносных сосудов при данном заболевании могут быть не только замедлены, но и определенной степени устранены препаратом FTI, называемым лонафарниб (lonafarnib). Испытания продолжались два с половиной года, в них участвовали 28 детей из 16 различных стран. Они принимали ИФТ внутрь дважды в день. Выяснилось, что вес каждого третьего ребенка увеличился более чем на 50% за счет роста мышечной и костной массы. Также плотность костей достигла нормального уровня. Жесткость артерий (фактор развития атеросклероза) снизилась на 35%, а состояние сосудистых стенок улучшилось.

Результаты этого исследования являются весьма обнадеживающими. Исследователи планируют продолжить изучение препаратов FTI и их нежелательных побочных эффектов, что даст дополнительную информацию о сердечно-сосудистых заболеваниях и нормальном процессе старения.

Ученые из Университета Мэриленда (США) утверждают, что им удалось победить синдром преждевременного старения или прогерии, с помощью известного иммунодепрессанта рапамицина (rapamycin) – вещества, выделяемого почвенными бактериями *Streptomyces hygroscopicus* и впервые обнаруженного в почве острова Пасхи. Они полагают, что рапамицин может быть использован для увеличения продолжительности жизни людей. Было обнаружено, что рапамицин подавляет активность важного регуляторного белка, который получил название TOR (target of rapamycin, «мишень рапамицина»). Как выяснилось, TOR регулирует ряд жизненно важных процессов в клетке, в том числе темп клеточных делений и скорость синтеза белков. Делящиеся клетки постоянно отслеживают наличие и количество доступных питательных элементов и при их недостатке начинают замедлять деление и рост. В этом отслеживании клеткам помогает белок TOR. Как только клеткам начинает не хватать питательных веществ, TOR синтезирует маленькую белковую сигнальную молекулу. Она останавливает образование мРНК, синтезирующей В-циклин. Этот регулятор клеточного цикла отправляет клеткам сигнал, заставляющий их прекращать деление.

К сожалению, рапамицин имеет множество побочных эффектов и поэтому не может быть использован для продления жизни людей. В частности, он обладает иммуносупрессивным действием. В настоящее время врачи применяют препараты на основе рапамицина для подавления иммунитета при пересадке органов, а также для лечения поздних стадий рака почек.

Хотя в мире существует всего несколько десятков детей с прогерией, данные исследования привлекли большое внимание научной общественности, и причина очевидна. Сходство между пациентами с прогерией и нормально стареющими людьми поражает. Оно наводит на мысль, что прогерия детей – это окно в нормальный процесс старения, так как в обоих

случаях развивается остеопороз, атеросклероз, мышечная слабость. Все дети с прогерией умирают от тех же болезней (инфаркт миокарда, инсульт), которыми страдают миллионы взрослых со стандартной продолжительностью старения, но, что интересно, у них не развивается деменция или рак. Дальнейшее изучение прогерии – модели ускоренного старения человека, поможет пониманию процесса старения и будет способствовать развитию потенциальных методов его профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Late-Life Mortality Deceleration, Mortality Levelling-off, Mortality Plateaus*
2. Robin Holliday (2006). «Aging is No Longer an Unresolved Problem in biology» (английский). *Annals of New York Academy of Sciences* **1067**: 1–9.
3. Leonard Hayflick (2007). «Biological Aging is No Longer an Unresolved Problem» (английский). *Annals of New York Academy of Sciences* **1100**: 1–13.
4. Thomas B.L. Kirkwood (2005). «Understanding the Odd Science of Aging» (английский). *Cell* **120**: 437–447.
5. *The Evolution of Aging* (англ.). Архивировано из первоисточника 29 января 2012.
6. David E. Harrison et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // *Nature* (16 July 2009). V. 460. P. 392–395. Doi:10.1038/nature08221.
2) Matt Kaeberlein, Brian K. Kennedy. Ageing: A midlife longevity drug? // *Nature* (16 July 2009). V. 460. P. 360–361. Doi:10.1038/nature08246.
7. *A Nutrient-Responsive Pathway that Determines M Phase Timing through Control of B-Cyclin mRNA Stability* – *Cell*, 23.05.2013, doi: 10.1016/j.cell.2013.04.035
8. <http://ru.wikipedia.org/wiki>
9. <http://www.eurolab.ua/news/world-news/44654/>
10. <http://www.bagnet.org/news/health/194466>
11. <http://sci-lib.com/article1791.html>