

## Интраназальный инсулин замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера

Инсулин имеет огромное значение для нормального функционирования головного мозга. На сегодняшний день известно, что в результате нарушения регуляции метаболизма инсулина может развиваться болезнь Альцгеймера (БА). Поскольку у пациентов с этим заболеванием наблюдается снижение уровня инсулина в центральной нервной системе, была выдвинута гипотеза, что нормализация его уровня способствует сохранению когнитивных способностей. Более того, ранее проведенное небольшое трехнедельное исследование показало улучшение памяти и функционального статуса у пациентов с БА или умеренными когнитивными нарушениями, которым была назначена инсулино-терапия.

Для дальнейшего изучения возможных терапевтических эффектов инсулина была выбрана интраназальная форма препарата, которая реже вызывает гипогликемию и другие неблагоприятные действия по сравнению с парентеральным инсулином. В ходе исследования 104 пациента были рандомизированы в группу терапии интраназальным инсулином в дозе 20 или 40 МЕ/сут либо плацебо в течение 4 мес. Средний возраст больных был 72 года, более половины из них составляли мужчины. Примерно у трети участников был установлен диагноз БА, в то время как у остальных имели место умеренные когнитивные нарушения, предшествующие развитию данного заболевания.

Результаты исследования показали, что применение интраназального инсулина у больных БА может улучшать их когнитивные функции. У пациентов, которые получали 20 МЕ/сут инсулина интраназально в течение 4 мес, результаты тестирования для оценки памяти оказались значительно лучше, чем у больных в группе плацебо ( $p=0,02$ ). Улучшение когнитивных способностей было сильнее выражено у более молодых участников, принимавших инсулин в дозе 40 МЕ/сут. Результаты анализа влияния ингаляционного инсулина на лабораторные биомаркеры БА не показали существенных изменений уровня Аβ42 и тау-белка и отношения тау-белка к Аβ42 в цереброспинальной жидкости. Тем не менее изменения уровней этих биомаркеров коррелировали со степенью когнитивного и функционального улучшения среди пациентов, получавших лечение инсулином. Подобных ассоциаций в группе плацебо не наблюдалось. Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с терапией, во время исследования зарегистрировано не было.

Следует отметить, что в результате экспериментов на животных было выявлено несколько возможных механизмов, посредством которых инсулин может улучшать функции головного мозга. В частности, к ним относят связывание инсулина с рецепторами в таких областях, как кора лобной доли, что предотвращает потерю синапсов и снижает отложение Аβ. Полученные результаты являются стимулом для проведения клинических испытаний интраназальной инсулинотерапии и для дальнейшего изучения роли инсулина в патогенезе БА.

*S. Craft et al.*

*Arch Neurol 2011; DOI: 10.1001/archneurol.2011.233.*

## Статины не повышают риск внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ишемическим инсультом

Ученые провели ретроспективный анализ данных 17 872 больных ишемическим инсультом (ИИ), проживающих в провинции Онтарио (Канада). Около половины из этих пациентов принимали статины в течение 120 дней после выписки из стационара, где они получали лечение по поводу ИИ. Средний возраст их составил 78 лет, 54% из них были женщины. Наблюдение за больными продолжалось, в среднем 4,2 года, в течение которых было зарегистрировано 213 внутримозговых кровоизлияний.

Результаты показали, что прием статинов не связан с повышением риска внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ИИ в анамнезе. После четырех лет наблюдения частота случаев внутримозгового кровоизлияния была даже несколько ниже у больных, принимавших статины, по сравнению с лицами, никогда не применявшими данные препараты (2,94 против 3,71 на 1000 пациентов в год; различие недостоверно). Более того, применение статинов не оказывало влияния на минеральную плотность костной ткани, не нарушало метаболизм витамина D и  $V_{12}$  и не повышало частоту проведения желудочно-кишечной эндоскопии.

После исключения из метаанализа участников, не соблюдавших режим приема статинов, и пациентов из группы контроля, которые начали принимать статины в течение периода наблюдения, было обнаружено, что терапия статинами ассоциировалась со значительно меньшим риском внутримозгового кровоизлияния (относительный риск – ОР – 0,65). Кроме того, применение статинов ожидаемо снизило риск повторного ИИ (ОР 0,83).

Полученные результаты отличаются от данных ранее проведенного субанализа клинического исследования SPARCL, который показал, что значительное снижение повторных ИИ при приеме аторвастатина сопровождалось повышением риска развития геморрагического инсульта (2,3 по сравнению с 1,4%). Результаты клинического исследования HPS также предполагают более высокий риск геморрагического инсульта при приеме статинов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (1,3 против 0,7%).

Исследователи отмечают, что расхождение в результатах этих и многих других испытаний могут быть обусловлены различиями в их дизайне. Ученые пришли к выводу, что врачи должны продолжать придерживаться текущих принципов лечения и рекомендовать статины для лечения большинства пациентов, перенесших ИИ.

*D. Hackam et al.*

*Arch Neurol 2011; DOI: 10.1001/archneurol.2011.228.*

## Новое показание к применению ривароксабана – неклапанная форма фибрилляции предсердий

Консультативный комитет по препаратам для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средства США (FDA) проголосовал за то, чтобы рекомендовать FDA одобрить пероральный ингибитор фактора Ха ривароксабан для предотвращения инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Ожидается, что окончательное решение по ривароксабану FDA примет до 4 ноября.

В разработке ривароксабана задействованы 2 крупные фармацевтические компании – Johnson & Johnson и Bayer. Уже одобрено разрешение на прием ривароксабана для предотвращения тромбоза глубоких вен у больных, которым выполняется хирургическое вмешательство по протезированию суставов. В заявлении, опубликованном группой экспертов, сообщается о том, что компания стремится расширить показания к применению перорального ингибитора фактора Ха, включив в них профилактику инсульта.

Решение консультативного комитета FDA было принято на основании результатов клинического исследования ROCKET-AF, в которое были включены более 14 тыс. пациентов с неклапанной формой ФП и высоким риском тромбообразования. Испытание показало, что в профилактике инсульта у больных с ФП ривароксабан не уступает по эффективности варфарину, при этом значительно не увеличивая частоты осложнений в виде массивного кровоизлияния, и является намного удобнее в использовании.

Варфарин – относительно недорогой препарат, однако его применение требует длительного подбора дозы и регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения пациентами диеты. Все это делает варфарин непопулярным среди многих пациентов и врачей. Что касается ривароксабана, требуется прием одной таблетки в день в дозе 20 мг без необходимости мониторинга МНО и ограничений в питании.

Однако рецензент FDA и члены комитета выразили беспокойство о том, что в исследовании ROCKET-AF всего лишь у 56% пациентов, получавших варфарин, МНО находилось в оптимальном диапазоне от 2 до 3. Контроль МНО у участников испытания ROCKET-AF был гораздо хуже, чем у участников других недавно проведенных исследований. Это могло повлиять на искажение результатов исследования в пользу ривароксабана.

<http://www.medpagetoday.com/Cardiology/Stroke/28422>

## Возраст и сердечная недостаточность связаны с потерей памяти

Данные ретроспективного исследования показали, что у людей пожилого возраста со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) нарушения памяти более выражены в сравнении с пациентами того же возраста, но с нормальной ФВ ЛЖ. В то же время у лиц более молодого возраста с сердечной недостаточностью (СН) уровень снижения памяти не зависел от снижения ФВ ЛЖ.

По данным обсервационных исследований, у 30-80% пациентов с СН наблюдаются когнитивные нарушения. Однако доказательства того, что память пациентов зависит от ФВ, были достаточно противоречивыми. Чтобы выяснить этот вопрос, был проведен анализ данных 207 участников в возрасте от 17 до 72 лет, которые страдали СН и которым планировалось проведение пересадки сердца в период с сентября 2006 по сентябрь 2008 года. Больным проводили нейропсихологическую оценку памяти с помощью стандартных тестов, в том числе для оценки вербальной и визуальной памяти, внимания и самооценки симптомов депрессии. После обследования все участники исследования были разделены на 2 подгруппы в зависимости от ФВ ЛЖ (выше и ниже 30%) и на 4 подгруппы в зависимости от возраста (до 45; 46-55; 56-62 и старше 63 лет).

Было обнаружено, что у 38 пациентов ФВ ЛЖ превышала 30%, у 169 – была менее 30%. Низкая ФВ ЛЖ была связана с ухудшением памяти только у больных старше 63 лет ( $p=0,008$ ). После внесения поправок по другим переменным результаты остались прежними. У пациентов старше 63 лет снижение ФВ ЛЖ < 30% было связано с ухудшением памяти в среднем на 0,95%, что было статистически значимым при  $p=0,02$ .

Хотя механизм полученных изменений остается невыясненным, исследователи предполагают, что снижение кровотока может сказываться на таких чувствительных к кислороду структурах мозга, как гипоталамус.

*J.R. Festa et al.*

*Arch Neurol 2011; 68 (8): 1021-1026.*

## Напроксен и низкие дозы ибупрофена признаны НПВП с минимальным кардиоваскулярным риском

Анализ 30 исследований по типу случай-контроль, в котором было зарегистрировано 184 946 сердечно-сосудистых случаев, и 21 когортного испытания с участием более 2,7 млн пациентов показал, что наиболее безопасными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с точки зрения кардиоваскулярных осложнений являются напроксен и низкие дозы ибупрофена. В целом, относительный риск сердечно-сосудистых событий у больных, принимавших один из пяти наиболее широко изученных НПВП, был достоверным ( $p<0,001$ ) по сравнению с таковым у пациентов, не принимавших данных препаратов. К ним отнесли следующие: напроксен (ОР 1,09), ибупрофен (ОР 1,18), целекоксиб (ОР 1,17), рофекоксиб (ОР 1,45), диклофенак (ОР 1,40), индометацин (ОР 1,30), пироксикам (ОР 1,08); мелоксикам ОР (1,20), этодолак (ОР 1,55), эторикоксиб (ОР 2,05), вальдекоксиб (ОР 1,05).

Для пациентов с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний выбор НПВП по данному критерию не имеет особого значения, поскольку относительное увеличение риска при приеме любого НПВП несет за собой небольшое увеличение абсолютного риска. Однако пациентам с высоким кардиоваскулярным риском следует избегать приема диклофенака и высоких доз ибупрофена.

Ученые провели дозозависимый анализ безопасности пяти НПВП, для которых была доступна информация о конкретных дозах препарата. Было обнаружено, что прием напроксена связан с наименьшим риском кардиоваскулярных событий при применении как низких доз препарата (ОР 0,97), так и высоких (ОР 1,05). Определение низкой и высокой доз напроксена варьировало в различных исследованиях и составляло в среднем ниже 500 мг/сут и выше 1000 мг/сут соответственно.

Кардиоваскулярный риск, связанный с приемом высоких доз ибупрофена (ОР 1,78), был выше, чем таковой для высоких доз (>200 мг) целекоксиба. Малые дозы целекоксиба ассоциировались с относительным риском сердечно-сосудистых заболеваний, равным 1,26. Для еще двух НПВП дозозависимые риски сердечно-сосудистых осложнений были следующими:

- рофекоксиб – ОР 1,37 и 2,57 при терапии низкими (<25 мг/сут) и высокими (>25 мг/сут) дозами препарата соответственно;
- диклофенак – ОР 1,22 и 1,98 для низких (<100 мг/сут) и высоких (>100-150 мг/сут) доз препарата соответственно.

Таким образом, напроксен представляет собой наиболее безопасный в кардиоваскулярном отношении НПВП, и ему следует отдавать предпочтение при лечении больных высокого кардиоваскулярного риска.

*P. McGettigan, D. Henry  
PLoS Med 8(9): e1001098.*

Подготовила *Ольга Татаренко*