

Ще одне дослідження вказує на ризик розвитку інфаркту міокарда при лікуванні тестостероном

Michael O'Riordan, 30 січня 2014 року

ЛОС-АНДЖЕЛЕС, Каліфорнія

На думку авторів нового дослідження, чоловіки, особливо літні, розглядаючи варіант терапії тестостероном, хотіли б отримувати інформацію про потенційні серцево-судинні ризики. Нові дані, опубліковані на сайті «PLoS One» 29 січня 2014 року, свідчать, що в чоловіків, які одержували тестостерон, значно частіше розвивається інфаркт міокарда (ІМ) в перші 90 днів після початку лікування.

Загалом через три місяці після початку терапії тестостероном ризик виникнення ІМ збільшувався на 36%. Через 90 днів після призначення гормону в чоловіків віком 65 років і старших ризик розвитку ІМ був більш ніж удвічі вищим.

«Наші дані узгоджуються з нещодавно проведеним метааналізом плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень терапії тестостероном тривалістю 12 і більше тижнів переважно серед літніх чоловіків, в якому повідомляється, що лікування тестостероном збільшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій, у тому числі досить серйозних, включно з інфарктом міокарда в поєднанні з іншими станами», звітують лікар William Finkle і його колеги (Consolidated Research, Лос-Анджелес, Каліфорнія).

Попереднє дослідження вказало на зростання ризику появи серйозних несприятливих серцево-судинних подій, у тому числі інфаркту міокарда, на 61%. Інші дослідження, включно з тими, що стосувалися серця, також наголосили на потенційних ризиках. Так, одне з випробувань гелю з вмістом тестостерону, спонсороване Національним інститутом охорони здоров'я, було зупинено через несприятливі серцево-судинні наслідки. Ще одне дослідження, проведене в системі охорони здоров'я у справах ветеранів, показало, що лікування тестостероном призводить до частого виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті.

Наразі використання препаратів тестостерону схвалено Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) для лікування пацієнтів з низьким рівнем цього гормону. Повсюдна маркетингова кампанія «низького Т» від творців препаратів тестостерону наголошує, що симптоми низького рівня гормону включають утому, втрату сексуального інтересу та втрату енергії.

Лікар Steven Nissen (Клівлендська клініка,

штат Огайо), зауважив, що свого часу був стурбований застосуванням терапії тестостероном у зв'язку з серцевими ускладненнями. Він розповів, що компанія Proctor & Gamble у 2004 році звернулася до FDA із запитом про затвердження тестостеронового пластиру для жінок із низьким лібідо, але запит було однострійно відхилено через нестачу даних, що підтверджували б довгострокову безпеку. У той час Nissen був членом консультативного комітету FDA і рекомендував відхилити запит, а також висловив власне занепокоєння. Зокрема, з приводу впливу терапії тестостероном на ризик розвитку серцево-судинних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту.

Описаний вище аналіз включав 55 593 чоловіків, яким призначили лікування тестостероном; їх порівнювали зі 167 279 особами, які одержували інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5) (силденафіл [Віагра, «Пфайзер»] і тадалафіл [Сіаліс, «Ліллі»]). Інгібітори ФДЕ-5 було обрано як порівняльні, оскільки багато показань до їх застосування є аналогічними до тестостерону, але вони не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

Щоб оцінити вплив терапії тестостероном, дослідники порівняли кількість випадків інфаркту міокарда за 90-денний період після призначення гормону з показниками захворюваності в період до початку його прийому.

У період до початку вживання тестостерону відносний ризик розвитку ІМ для всіх пацієнтів склав 1,36 (95% ДІ 1,03-1,81). Для чоловіків віком 65 років і старших відносний ризик ІМ у 90 днів після початку терапії тестостероном становив 2,19 (ВР 1,27-3,77). Стосовно ж осіб, молодших за 65 років, спостерігалась лише тенденція до збільшення ризику появи ІМ. У порівняльній групі пацієнтів, які отримували інгібітори ФДЕ-5, були схожі темпи щодо ІМ у період до початку лікування, але не було ніяких сигналів ризику за час прийому препаратів, навіть у літніх пацієнтів.

Як зауважив лікар Sanjay Kaul (Медичний центр Cedars Sinai, Лос-Анджелес, Каліфорнія), для надання детальнішої характеристики ризиків терапії тестостероном потрібне окреме клінічне випробування. «А до тих пір лікарі мають робити клінічні оцінки і зважувати порівняльні ризики та переваги [терапії тестостероном] на індивідуальній основі», додав він.

Підтверджено переваги поєднання променевої терапії з антиандрогенною в лікуванні раку передміхурової залози високого ризику

Nick Mulcahy, 29 січня 2014 року

Як свідчить об'ємне скандинавське рандомізоване дослідження, променева терапія має бути частиною початкового лікування хворих на рак передміхурової залози високого ризику, яким призначено довгострокову антиандрогенну терапію (ААТ). Під час дослідження, середній термін спостереження якого становив 10,7 року, 118 з 439 чоловіків, яких лікували тільки гормонами, померли від раку передміхурової залози, тоді як серед тих, хто отримував комбіновану терапію, померло лише 45 з 436 ($P < 0,0001$).

Більшість методів комбінованої терапії, які демонстрували переваги протягом 15 років спостереження, полягали в поєднанні променевої терапії з довгостроковою пероральною антиандрогенною терапією. 10-річні показники смертності від раку передміхурової залози були вищими в групі гормональної терапії, ніж у групі комбінованої терапії (18,9% проти 8,3%), те ж саме стосується і 15-річних показників (30,7% проти 12,4 %).

Таким чином, чоловіки, які отримували тільки гормональну терапію, мали більш ніж удвічі вищі шанси померти від своєї хвороби з плином часу. Такі дані оприлюднила провідний автор Sophie Dorothea Fossa, доктор медичних наук, лікар онкологічного відділення шпиталю при Університеті Осло, Норвегія.

Ці довгострокові результати було отримано під час VII скандинавського групового дослідження раку передміхурової залози, розпочатого в 1996 році; вони базуються на даних про смертність з данських, норвезьких та шведських реєстрів смертності. Вони оновлюють попередні 8-річні результати, опубліковані у 2009 році (Lancet. 2009; 373: 301-308). Так, науковці повідомляють про 12-відсоткове зниження смертності від раку передміхурової залози серед чоловіків, які отримували комбіновану терапію. Нові дані вказують на позитивні результати лікування протягом 10-15 років подальшого спостереження.

Д-р Руан апелює до факту, що в інших дослідженнях використовували більш потужний метод кастрації - як хірургічної, так і медикаментозної (застосовували агоніст лутеїнізуючого рилізінг-гормону або антагоніст рилізінг-гормону гонадотропіну) - окремо або в поєднанні з антиандрогенами для запобігання виробленню організмом тестостерону. Як зауважує лікар Fossa, на початок дослідження в 1996 році пожиттєва медична ка-

страція була стандартним методом лікування таких хворих. Проте побічні ефекти від такого підходу становили значну проблему, тож дослідники використовували менш потужні пожиттєві антиандрогени в якості альтернативного лікування.

Учасники вищевказаного дослідження спочатку отримували одну ін'єкцію гормону для блокування тестостерону (короткострокова кастрація, яка триває протягом 3 місяців), з наступною променевою терапією протягом 2 місяців і прийомом протягом усього життя антиандрогенних пігулок. Пожиттєве призначення антиандрогенів - усе ще стандартна практика в Скандинавії. В інших частинах Європи і в Сполучених Штатах, як зауважує Fossa, стандартом є променева терапія плюс ААТ (різновид медичної кастрації) протягом 2 або 3 років.

Усі учасники дослідження були віком 75 років або молодшими, загалом із гарним здоров'ям і мали рак передміхурової залози високого ризику, який був або місцево-поширеним, або гістологічно агресивним. У більшості випадків (80%) спостерігалось локальне поширення з ростом пухлини за межі залози. У 1996 році цей різновид екстракапсулярного раку передміхурової залози вважався неоперабельним, але на сьогодні, за словами Fossa, це вже не так. «Сьогодні багато урологів оперували б цих пацієнтів», - зазначила вона. Наразі невідомо, чи такі операції покращують показники виживаності порівняно з променевою терапією разом із антиандрогенами, оскільки немає жодних рандомізованих досліджень з цього приводу.

Симпозіум щодо раку сечостатевої системи, 2014 рік (Genitourinary Cancers Symposium, GUCCS): Тези доповіді 4. Представлено 30 січня 2014 року.

Інсулін-продукуючі бета-клітини зі стовбурових клітин: науковці розшифрували початкові молекулярні механізми диференціації

Джерело: Мюнхенський центр Гельмгольца (Helmholtz Zentrum München) -

Німецький дослідний центр гігієни довкілля

Ногерберг, 23 січня 2014 року

Сигнальний каскад Wnt/ β -катенін і мікроРНК 335 відіграють важливу роль під час формування диференційованих клітин-попередників зі стовбурових клітин. Ці клітини організуються в зародкових шарах і, таким чином, стають основою для різних типів тканин, у тому числі підшлункової залози та її бета-клітин, що продукують інсулін. Завдяки цим відкриттям учені зрозуміли ключові молекулярні процеси диференціації стовбурових клітин, які можуть бути використані під час замісної терапії бета-клітинами при цукровому діабеті.

ті. Результати двох відповідних досліджень було опубліковано у відомому журналі «Development».

Результати, одержані науковцями Інституту діабету та регенераційних досліджень (Institute of Diabetes and Regeneration Research, IDR) при Мюнхенському центрі Гельмгольца (Helmholtz Zentrum Munchen, HMGU) дозволили по-новому поглянути на регулювання диференціації стовбурових клітин на молекулярному рівні. Отримані дані виявили важливі цільові структури для розробки нових підходів щодо регенеративної терапії при хронічних захворюваннях, таких як цукровий діабет.

У період ембріонального розвитку з плюрипотентних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в усі різновиди клітин організму людини, формуються органоспецифічні типи клітин. На початковій стадії плюрипотентні клітини ембріона організовуються в зародкових шарах: ентодермі, мезодермі та ектодермі. Із цих трьох клітинних популяцій виникають клітини функціональних тканин, таких як клітини шкіри, м'язів та клітини специфічних органів. Для організації зародкових шарів важливими є різноманітні сигнальні шляхи, у тому числі сигнальний каскад Wnt/ β -катенін. Клітини підшлункової залози, такі як бета-клітини, походять з ентодерми – зародкового шару, з якого також утворюються шлунково-кишковий тракт, печінка та легені. Професор Heiko Lickert разом із професором Gunnar Schotta показали, що сигнальний шлях Wnt/ β -катенін регулює секрецію Sox17, який, своєю чергою, впливає на молекулярні програми, що закріплюють плюрипотентні клітини за ентодермою, тим самим викликаючи первинну диференціацію стовбурових клітин.

У рамках іншого проекту професор Lickert та його колега професор Fabian Theis виявили додатковий механізм впливу на клітини-попередники. МікроРНК-335, матрична нуклеїнова кислота, регулює ентодермальні транскрипційні фактори Sox17 і Foxa2 і має важливе значення для диференціації клітин у цьому зародковому шарі та їх демаркації від сусідньої мезодерми. При цьому концентрація транскрипційних факторів визначає, розвиватимуться ці клітини в легеневі, печінкові чи клітини підшлункової залози. Для досягнення результатів науковці об'єднали свої знання з експериментальних досліджень із математичним моделюванням.

«Отримані нами дані представляють два ключові процеси диференціації стовбурових клітин», зауважив Lickert. «Завдяки кращому розумінню процесів формування клітин ми можемо досягти успіху у створенні функціональних спеціалізованих клітин зі стовбурових клітин, які можуть бути

використані в різноманітних терапевтичних підходах. Що стосується цукрового діабету, то ми зможемо замінити дефектні бета-клітини, але регенеративна медицина також пропонує нові терапевтичні можливості для інших уражень органів і хвороб».

Цукровий діабет характеризується порушенням функції бета-клітин підшлункової залози, які продукують інсулін. Регенеративні підходи до лікування мають на меті відновити або замінити ці клітини. Дослідницький проект «HumEn», профінансований ЄС, у якому Lickert і його команда беруть участь, має дати більш повне уявлення про замісну терапію бета-клітинами.

Метою дослідження Мюнхенського центру Гельмгольца, партнера Німецького центру з дослідження діабету (German Center for Diabetes Research DZD), є розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики основних найпоширеніших захворювань, таких як цукровий діабет.

Оригінальні публікації: Engert, S. et al. (2013). Wnt/ β -catenin signalling regulates Sox17 expression and is essential for organizer and endoderm formation in the mouse (Сигналізація Wnt/ β -катеніну регулює експресію Sox17 і має важливе значення для організації і формування ентодерми в мишей), Development, doi:10.1242/dev.088765

Високий рівень естрогену в поєднанні з діабетом - причина розвитку деменції в жінок

Pauline Anderson, 29 січня 2014 року

У новому дослідженні зроблено припущення, що жінки в період постменопаузи, які мають завищений рівень естрогену, перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку деменції, а ті, хто на додачу страждають на цукровий діабет, можуть зіткнутися зі ще більшою загрозою виникнення когнітивних порушень.

Результати дослідження видаються досить дивними, враховуючи поширену думку про те, що естроген захищає мозок жінки, а також серцевий м'яз. На це вказав провідний автор Р-У. Scarabin, лікар із Національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень (National Institute of Health and Medical Research, INSERM), Вільжуїф, Франція. Результати нового дослідження, разом з іншими нещодавніми дослідженнями, «кидають виклик цій догмі», і показують, що висновки, отримані на основі тваринних моделей, «не обов'язково застосовні до жінок», зазначив лікар Scarabin в інтерв'ю Medscape Medical News.

З іншого боку, під час дослідження було з'ясовано, що низький рівень естрогену також пов'язаний із високим ризиком розвитку деменції, але, на думку Scarabin,

такий висновок, ймовірно, зроблено на основі встановлення зворотного причинно-наслідкового зв'язку.

Серед учасників дослідження судинних факторів ризику розвитку деменції, що наразі охоплює три французьких міста, віком від 65 років і старших, було відібрано 132 жінки з деменцією і 543 без, жодна з яких не приймала гормонів. Дослідження показало J-подібну залежність між рівнем загального естрадіолу (E_2) або рівнем біодоступного E_2 і розвитком деменції з усіх можливих причин протягом 4 років. У моделі, скоригованої за віком, освітою, статусом аполіпропротеїну E_4 , депресивними симптомами, співвідношенням талії і стегон, початковими даними оцінки психічного стану, гіперхолестеринемією та історією інфаркту міокарда й інсульту, відносний ризик (ВР) для загального E_2 в 1 квартилі ($E_2 \leq 3,49$ пг/мл) становив 2,20 (95% довірчий інтервал [ДІ], 1,07-4,52, $P=.03$), тоді як ВР у 4 квартилі ($E_2 > 8,00$ пг/мл) склав 2,43 (95% ДІ 1,15-5,20, $P=.02$). Коригування за тригліцеридами або холестеринемією ліпопротеїнів високої щільності не видозмінювало результатів.

За словами Scragin, пов'язування ризиків розвитку деменції з більш низькими рівнями E_2 , ймовірно, викликано зворотним причинно-наслідковим зв'язком. Коли жінок із наявними на початок дослідження когнітивними порушеннями і тих, у кого розвинулась деменція протягом 2 років спостереження, було виключено, зв'язок між низьким E_2 і деменцією більше не простежувався, тоді як ризик розвитку деменції серед жінок, які мали загальний високий рівень E_2 , залишився значним.

Нове дослідження показало, що ризик розвитку деменції є ще більш вираженим у пацієток із високим рівнем естрогену в поєднанні з цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет із загальним рівнем E_2 у найвищому квартилі скоригований ВР щодо деменції склав 14,2 ($P=.02$) порівняно з 1,9 ($P=.04$) у жінок без діабету в тому ж квартилі.

«Важливо відзначити, що наше дослідження вперше вказало на різке зростання майбутніх деменційних ризиків у жінок з діабетом, який є добре відомим фактором ризику розвитку деменції, і високим рівнем естрадіолу», - прокоментував Scragin.

Результати опубліковано 29 січня в журналі Neurology.

Окситоцин може зробити здорових людей надчутливими

Джерело: Університет Конкордія, 23 січня 2014 року

Нове дослідження демонструє збільшення емоційної надчутливості в разі використання оксито-

цину не за призначенням.

Гормон кохання, гормон моногамії, гормон обіймів, препарат довіри - окситоцин має багато прізвиськ. Це тому, що нещодавно було виявлено, що цей природний людський гормон здатен допомогти хворим на аутизм і шизофренію подолати соціальні проблеми.

Унаслідок цього деякі психологи призначають окситоцин не за інструкцією, для лікування симптомів легкої соціальної тривоги в пацієнтів, які не страждають на серйозні розлади. Але, за даними науковців із Конкордійського центру з досліджень розвитку людини (Concordia's Centre for Research in Human Development), це не така вже й гарна ідея. У їхньому нещодавньому дослідженні, опублікованому в «Emotion», журналі Американської психологічної асоціації (American Psychological Association), стверджується, що в здорових молодих людей надмір окситоцину фактично може призвести до надчутливості до емоцій інших людей. Разом із професором психології М. Ellenbogen науковці С. Cardoso та А.-М. Linnen залучили до експерименту 82 здорових молодих дорослих, у яких не було виявлено жодних ознак шизофренії, аутизму або пов'язаних із ними захворювань. Половині учасників було призначено певні дози окситоцину, іншим же запропонували плацебо.

Потім учасники склали тест на точність ідентифікації емоцій, протягом якого вони порівнювали різні вирази обличчя, що демонстрували різні емоційні стани. Як і очікувалося, учасники експерименту, які приймали окситоцин, відзначили більшу інтенсивність емоцій на обличчях, які вони оцінювали.

«Для деяких людей типові ситуації на кшталт званого обіду чи співбесіди можуть бути джерелом значної соціальної тривоги», зауважує Cardoso. «Багато психологів спочатку вважали, що окситоцин може стати легким вирішенням цих турбот. Наше дослідження доводить, що гормон нарощує вроджені навички соціальної логіки, у результаті чого виникає емоційна надчутливість, яка може бути шкідливою для осіб, що не мають серйозних соціальних вад».

Попри це, окситоцин усе ж має потенціал допомогти людям із діагностованими розладами, такими як аутизм, у подоланні проблем соціалізації. Але, як зазначає Cardoso, «потенційні соціальні вигоди від окситоцину в більшості людей можуть бути протиставлені ненавмисним негативним наслідкам, як-от надмірна чутливість до емоційних сигналів у повсякденному житті».

Підготував В.М. Пушкар'єв, переклад О. Заяц