

Значимые исследования и публикации 2010 года в области неврологии

Ежегодно в авторитетных профильных журналах публикуется множество статей по неврологии. Например, за прошедший год только в официальном журнале Американской академии неврологии (*Neurology*) было опубликовано более 400 статей. Результаты исследований в области клинических нейронаук также появляются и в общемедицинских журналах, таких как *New England Journal of Medicine*, *JAMA* и другие. Проведение огромного числа исследований и появление соответствующих публикаций отражают стремительное развитие науки. В этом обзоре рассматриваются публикации, которые имеют клиническое значение и могут повлиять на подходы к лечению пациентов, а также некоторые фундаментальные исследования.

Рекомендации по диагностике смерти мозга у взрослых

В 2010 г. впервые за последние 15 лет Американская академия неврологии издала новые рекомендации по диагностике смерти мозга [1], представляющие собой пошаговые инструкции по принятию клинических решений. Стоит отметить, что с момента издания аналогичных рекомендаций в 1995 г. не было сообщений ни об одном случае восстановления неврологических функций у пациентов, которым был установлен диагноз в соответствии со старыми критериями. В новых рекомендациях упоминается о возможности сложных спонтанных движений и ложноположительного ответа на вентиляцию у лиц с установленной смертью мозга. Примечательно, что для подтверждения смерти мозга не требуются вспомогательные тесты, такие как электроэнцефалография, ангиография церебральных сосудов и сцинтиграфия. Однако некоторые вопросы (в частности, минимальный допустимый период наблюдения, сравнительная безопасность методов диагностики апноэ, необходимость в новых вспомогательных тестах и др.) по-прежнему остаются открытыми.

Вопросы эпилептологии

Вальпроаты и этосукцимид традиционно являются основными препаратами, используемыми для лечения абсансов — наиболее часто встречающейся формы эпилепсии у детей. В последнее время в клинической практике также начал применяться ламотриджин. Однако до сих пор оставалось неизвестным, какой из этих препаратов является наиболее эффективным и безопасным средством первичной эмпирической терапии. **T.A. Glauser и соавт.** провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность этосукцимида, вальпроевой кислоты и ламотриджина в лечении абсансов у детей [2]. 453 ребенка с впервые диагностированной абсансной эпилепсией были случайным образом разделены на группы для получения противоэпилептического препарата с титрацией дозы до исчезновения приступов, достижения максимальной допустимой или наибольшей переносимой дозы или достижения критерия, указывающего на неэффективность лечения. Частоту приступов оценивали на основании клинических данных, результатов прикроватной гипервентиляции и 60-минутной видеоэнцефалографии. Первичным исходом считали «отсутствие неэффективности лечения на 16-й неделе»; этот показатель оказался более высоким для этосукцимида

(53%) и вальпроевой кислоты (58%), для ламотриджина он составил лишь 29%. Несмотря на то что побочные эффекты чаще встречались среди детей, получавших этосукцимид и вальпроевую кислоту, они были преходящими и не требовали отмены терапии. Таким образом, не было выявлено существенных отличий между препаратами в отношении безопасности. Важно также, что нарушения внимания при лечении этосукцимидом отмечались реже, чем при терапии вальпроевой кислотой (33 и 49% соответственно).

Полученные в ходе исследования данные позволили авторам сделать вывод о том, что этосукцимид и вальпроевая кислота более эффективны, чем ламотриджин, в лечении абсансной эпилепсии у детей, при этом этосукцимид реже вызывает нарушения внимания. Однако следует отметить, что у более чем трети детей лечение было признано неэффективным в связи с неадекватностью контроля приступов и развитием побочных эффектов при приеме препаратов. Это диктует необходимость поиска новых способов лечения.

Еще одним интересным исследованием прошедшего года, результаты которого были опубликованы в *New England Journal of Medicine*, было изучение связи между применением вальпроатов и частотой развития некоторых врожденных пороков [3]. Несмотря на то что тератогенные эффекты этих средств давно известны (особенно в отношении развития *spina bifida*), проводимым ранее исследованиям не хватало доказательной силы, чтобы связать терапию с риском развития конкретных врожденных мальформаций.

Jentink и соавт. впервые представили данные обобщенного анализа 8 когортных исследований (1565 женщин, применявших вальпроевую кислоту в течение беременности, и 118 мальформаций). Исследователи выявили 14 пороков развития, которые значительно чаще встречались среди детей, рожденных у женщин, принимавших препарат в I триместре беременности. Авторы оценили связь между терапией вальпроевой кислотой в I триместре и этими мальформациями посредством проведения исследования по типу «случай—контроль», используя при этом информацию из базы данных EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies. Antiepileptic-study database*). Таким образом, база данных включала информацию о 98 075 случаях развития мальформации (как у детей, рожденных живыми, так и у нерожденных по причине замершей беременности или аборта) из 3,8 млн случаев деторождения в 14 европейских странах за период

с 1995 по 2005 год. В результате были подвержены анализу данные 37 154 случаев, при этом сравнение проводили с двумя контрольными группами: 39 472 пациента без хромосомной патологии (1-я группа) и 11 763 — с таковой (2-я группа). Авторы пришли к выводу о том, что терапия вальпроевой кислотой в I триместре беременности по сравнению с отсутствием какого-либо лечения сопровождается повышенным риском развития 6 мальформаций (*spina bifida*, дефекты межпредсердной перегородки, расщепление неба, гипоспадия, полидактилия, краниосиностоз). Риск развития 5 из них остается существенно повышенным на фоне применения вальпроатов по сравнению с терапией другими противоэпилептическими препаратами. На основании полученных данных авторы заключили о необходимости избегать (по возможности) применения вальпроевой кислоты при беременности, что согласуется с рекомендациями Американской академии неврологии.

В настоящее время появляется все больше данных о важной роли воспалительных и иммунных реакций в эпилептогенезе и влиянии на возбудимость нейронов. В частности, хроническое воспаление может вносить вклад в некурабельность судорог у пациентов с эпилепсией. Соответственно, модуляция воспалительных реакций в мозге и влияние на медиаторы воспаления могут быть эффективными терапевтическими и профилактическими подходами.

Вопрос о роли воспаления в патогенезе эпилепсии и ассоциированных неврологических нарушений требует дальнейшего изучения как с клинической, так и с научной точки зрения. Современные знания об этой проблеме приведены **Vezzani и соавт.** в одной из ключевых публикаций в *Nature Reviews Neuroscience* [4]. Авторы подчеркивают медицинскую значимость эпилепсии как одного из наиболее частых хронических неврологических расстройств. Несмотря на прогресс в фармакотерапии и совершенствовании нейрохирургических методов лечения этого заболевания, данных о процессах, приводящих к появлению разных вариантов судорог, и о механизмах, обуславливающих «трансформацию» здорового мозга в эпилептический, пока еще недостаточно. Это препятствует развитию новых методов профилактики и лечения резистентной эпилепсии (около 30% случаев). Обсуждается вопрос о том, как судороги вызывают воспаление и влияет ли последнее на тяжесть приступов и связанную с ними гибель нейронов. Более глубокое понимание упомянутых

механизмов позволит выявить новые молекулярные цели для создания противоэпилептических препаратов, которые бы не просто уменьшали выраженность симптомов, но и оказывали патогенетическое действие.

Лечение рассеянного склероза

В 2010 г. было завершено 2-летнее двойное слепое рандомизированное исследование перорального препарата финголимода [5]. Последний представляет собой модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P); по структуре он является аналогом сфингозина и предотвращает выход лимфоцитов из лимфатических узлов. В опытах на животных было показано, что пероральное применение финголимода приводит к быстрому и значительному снижению числа лимфоцитов в периферической крови, грудном протоке и селезенке, а также увеличению числа лимфоцитов в периферических лимфатических узлах и пейеровых бляшках. В организме препарат фосфорилируется под действием специфических киназ до биологически активного финголимода фосфата, который взаимодействует с рецепторами S1P. На сегодняшний день известно 5 подтипов S1P-рецепторов: S1P₁, S1P₂- и S1P₃-рецепторы экспрессируются в различных тканях; S1P₄-рецепторы — преимущественно в лимфоидной системе; S1P₅-рецепторы — в белом веществе центральной нервной системы. Финголимод обладает высокой аффинностью к S1P₁-, S1P₄- и S1P₅-рецепторам, более низким сродством к S1P₃-рецепторам и не оказывает воздействия на S1P₂-рецепторы.

В исследование включили 1272 пациента в возрасте 18–55 лет из 138 центров 22 стран мира с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (оценка по EDSS — 0–5,5), у которых отмечался как минимум 1 рецидив за предшествующий год или 2 рецидива за прошедшие 2 года; завершили исследование 1033 участника. Пациенты получали финголимод перорально в дозе 0,5 и 1,25 мг/сут или плацебо. Годичная частота рецидивов составила 0,18; 0,16 и 0,40 для финголимода в дозе 0,5 мг; 1,25 мг и плацебо соответственно. В течение 2-летнего периода терапии препарат в значительной мере снижал риск прогрессирования заболевания (общая вероятность 17,7; 16,6 и 24,1% для двух режимов дозирования и плацебо соответственно). Побочные эффекты, развившиеся на фоне терапии и потребовавшие ее отмены у некоторых пациентов, включали брадикардию, AV-блокаду, макулярный отек, повышение уровня печеночных ферментов и мягкую гипертензию. Авторы

заключают, что финголимод достоверно снижает частоту рецидивов, риск прогрессирования заболевания, однако эти благоприятные эффекты еще предстоит соотнести с долгосрочными рисками лечения.

Использование финголимоды может значительно изменить современные подходы к терапии заболевания, так как этот препарат может служить альтернативой интерферонам и глатирамера ацетату – веществам, вводимым инъекционным способом. Тем не менее важно учитывать, что долгосрочные эффекты терапии еще не изучены; кроме того, не известно, можно ли применять препарат как средство первой линии.

Современным методам лечения рассеянного склероза был посвящен обзор **Miravalle и соавт.** [6]. В частности, в 2010 г. FDA был одобрен новый препарат для симптоматического лечения заболевания – дальфампридин, который уже начал применяться в США. Все более популярными становятся болезньюмодифицирующие средства (финголимод, кладрибин, терифлуномид, лаквинимод); внедряются новые восстановительные методы терапии – использование стволовых клеток, предшественников нервных клеток, моноклональных антител. Отчасти расширение терапевтических подходов обусловлено продолжающейся фундаментальной дискуссией о взаимосвязи воспалительных и дегенеративных процессов при этом заболевании, а также появлением новых теорий о причинах его развития, в частности о роли хронической цереброспинальной венозной недостаточности [7].

Несмотря на создание новых средств, основным болезньюмодифицирующим препаратом для лечения рассеянного склероза остается β-интерферон. Терапия с применением последнего позволяет значительно снизить активность заболевания. Однако известно, что лишь половина пациентов хорошо отвечает на лечение. Так, по данным **R.C. Axtell и соавт.** (2010), из 26 человек с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом 14 не отвечали на терапию β-интерферонами [8]; причем среди последних у 6 пациентов были значительно повышены сывороточные концентрации интерлейкина-17 (IL-17) по сравнению с лицами, ответившими на лечение.

Подобным образом на модели рассеянного склероза у животных (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, вызванный путем сенсибилизации лабораторных животных к миелину) было показано, что β-интерферон эффективен в лечении заболевания, индуцированного Т-хелперами 1 типа (Th1), и наоборот, препарат усугубляет течение рассеянного склероза, ассоциированного с Т-хелперами 17 типа (Th17). Активная терапия сопровождалась повышением секреции IL-10 клетками селезенки; в остальных случаях концентрация IL-10 не изменялась, но уменьшался уровень IL-17. Был сделан вывод о том, что β-интерферон оказывает провоспалительное действие при Th17-индуцированном аутоиммунном энцефаломиелите, а высокая концентрация IL-17 в плазме пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом может быть предиктором неэффективности терапии препаратами β-интерферона. Несомненно, результаты еще предстоит верифицировать на основании больших серий, однако в дальнейшем эти данные могут иметь большое

клиническое значение при определении ответа на предстоящую терапию.

Профилактика ишемического инсульта

Одним из наибольших достижений в области профилактики инсульта стало завершение важнейшего исследования **RE-LY** (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) [9], в котором сравнивали эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана. На сегодняшний день стандартом антитромботической терапии является варфарин – эффективный и безопасный пероральный антикоагулянт, позволяющий значительно снизить риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако известно, что терапия варфарином повышает риск развития значимых внутричерепных кровотечений и геморрагий других локализаций, требует регулярного мониторинга и коррекции дозы, кроме того, не всегда позволяет достичь целей лечения. В отличие от антагониста витамина К варфарина дабигатран является прямым конкурентным ингибитором тромбина, не требующим мониторинга терапии.

В рандомизированном исследовании **RE-LY** первичной конечной точкой был инсульт (определяемый как «внезапное развитие фокального неврологического дефицита, локализация которого сопоставима с зоной кровоснабжения крупной церебральной артерии, расцениваемый как ишемический, геморрагический или неуточненный) или системная эмболия. Основным критерием безопасности являлась частота кровотечений. Средний период наблюдения составил 2 года. Полученные результаты показали, что дабигатран в высокой дозе (150 мг 2 р/сут) является более эффективным средством профилактики инсульта, чем варфарин, при эквивалентной частоте геморрагических осложнений, а в низкой дозе (110 мг 2 р/сут) – так же эффективен, как варфарин, но его применение сопряжено с меньшей частотой геморрагических осложнений.

Несмотря на хороший дизайн и высокий уровень проведения исследования, остаются неуточненными некоторые вопросы. Во-первых, следует обратить внимание на точность определения конечных точек у 18 113 участников (951 центр в 44 странах). Как уже упоминалось, первичные конечные точки включали инсульт (предположительно ишемический), внутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние, субдуральную гематому) и неуточненные варианты инсульта. Поскольку компьютерную томографию проводили не всем пациентам, не представляется возможным однозначно определить реальное число инсультов. Были ли значимые геморрагии, в частности внутримозговые, которые не рассматривались как таковые? Таким образом, реальное количество внутричерепных кровоизлияний остается под вопросом. Во-вторых, долгосрочные эффекты терапии дабигатраном не известны, так как период наблюдения конкретных пациентов был коротким (2 года). Также предстоит изучить особенности влияния дабигатрана на образование тромбина и его активность.

Гипотермия при черепно-мозговой травме

Ранее была показана эффективность гипотермии в предотвращении неврологических повреждений при некоторых вариантах остановки сердечной деятельности. В свете этого

возникли предположения, что гипотермия может быть эффективной при церебральных повреждениях. Как известно, черепно-мозговая травма (ЧМТ) является значимой причиной инвалидизации, особенно среди лиц трудоспособного возраста, что обуславливает необходимость активного поиска новых методов ее лечения. В ранних исследованиях по изучению эффективности гипотермии при травмах головы не была доказана ее польза, однако не стоит забывать об определенных ограничениях этих испытаний (например, длительном времени до достижения целевой температуры). В недавнем завершеном исследовании **Clifton и соавт.** изучалась эффективность очень ранней гипотермии у пациентов с тяжелой ЧМТ [11].

В этом многоцентровом исследовании приняли участие 97 больных в возрасте 16–45 лет с тяжелой ЧМТ. В течение 2,5 ч после травмы пациентам вводили в состояние гипотермии (33 °C) длительностью 48 ч или поддерживали нормотермию. Критериями исключения из исследования были беременность, гипотензия и оценка по шкале комы Глазго <4 или >8 баллов. Гипотермии достигали при помощи поверхностных охлаждающих устройств, охлажденных солевых растворов и промывания желудка холодной водой. С целью профилактики гипотензии проводили агрессивную инфузионную терапию.

Среднее время достижения температуры тела 35 °C составило 2,6 ч, а целевой температуры 33 °C – 4,4 ч. Через 6 мес неблагоприятные исходы (тяжелая инвалидизация, вегетативное состояние или смерть) отмечены у 31 из 52 пациентов (60%) группы гипотермии и у 25 из 56 (45%) группы нормотермии. Не было выявлено существенных отличий по показателю смертности между группами, как и по частоте развития осложнений (неврологических, инфекционных и геморрагических). Единственным исключением было повышение внутричерепного давления в группе гипотермии. Авторы предположили, что это могло быть обусловлено агрессивной инфузионной терапией, которую проводили пациентам с гипотермией.

Таким образом, в этом исследовании, как и в ранее проведенных, не было отмечено существенных отличий в исходах ЧМТ между группами гипо- и нормотермии, поэтому сохраняется необходимость в поиске новых методов лечения заболевания.

Глюкозамин при боли в спине

По данным эпидемиологических исследований, более половины пациентов с острой болью в спине восстанавливаются в течение 6 нед, а примерно 80–90% – в течение 12 нед. Примерно 25% американцев сообщают об эпизодах боли в спине в течение последних 3 мес и 7,6% – о минимум одном эпизоде тяжелой острой боли в спине на протяжении прошедшего года.

Глюкозамин довольно длительное время рассматривался как потенциальное средство лечения боли в нижней части спины ввиду его эффективности при остеоартрозе коленного сустава (что, однако, подтверждают не все исследования). С целью определения эффективности глюкозамина при боли в спине **Wilkins и соавт.** провели рандомизированное плацебо контролируемое исследование [12]. В нем приняли участие 250 пациентов с хронической болью в нижней части спины длительностью не менее 6 мес,

у которых отмечались признаки дегенеративных изменений по данным магнитно-резонансной томографии. Участники исследования получали 1500 мг глюкозамина сульфата или плацебо в течение 6 мес. Последующий период наблюдения составил 1 год. По результатам исследования не было выявлено клинически значимых или статистически достоверных отличий между группами (функциональный статус, боль в целом, боль в области спины или нижней конечности).

Таким образом, было показано, что глюкозамин не эффективен при хронической боли в нижней части спины. Конечно, можно возразить, что исследователи не смогли выявить подгруппу пациентов с теми дегенеративными состояниями, которые действительно могли бы отвечать на терапию глюкозамином. Однако в сущности по причине отсутствия дегенеративных проявлений были исключены лишь 1% пациентов, а это означает, что авторы применяли весьма широкие критерии определения дегенеративных изменений. Принимая во внимание полученные неутешительные данные и противоречивые результаты исследований последних десятилетий, очевидна необходимость поиска других методов лечения.

Охватить все новые исследования и многочисленные публикации по неврологии, а тем более оценить их реальную значимость практически невозможно. Представленный обзор нацелен прежде всего на клиническую практику и на те новые моменты, которые могут значимо повлиять на подходы в терапии в ближайшем будущем.

Литература

1. Wijdicks E.F., Varelas P.N., Gronseth G.S. et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74 (23): 1911–1918.
2. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362 (9): 790–799.
3. Jentink J., Loane M.A., Dolk H. et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362 (23): 2185–2193.
4. Vezzani A., French J., Bartfai T. et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7 (1): 31–40. Epub 2010 Dec 7.
5. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (5): 387–401. Epub 2010 Jan 20.
6. Miravalle A., Corboy J.R. Therapeutic options in multiple sclerosis: five new things. *Neurology* 2010; 75 (18 Suppl 1): S22–27.
7. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (4): 392–399. Epub 2008 Dec 5.
8. Axtell R.C., de Jong B.A., Boniface K. et al. T-helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med* 2010; 16 (4): 406–412. Epub 2010 Mar 28.
9. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151. Epub 2009 Aug 30.
10. Schwartz N.E., Albers G.W. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41: 1307–1309.
11. Clifton G.L., Valadka A., Zygun D. et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 (2): 131–139. Epub 2010 Dec 17.
12. Wilkins P., Scheel I.B., Grundnes O. et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (1): 45–52.

Підготував **Константин Крещак**

