

НЕВРОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Новости 65-го конгресса Американской неврологической академии (AAN), 16-23 марта 2013 год, г. Сан-Диего, США

Новые препараты повышают качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

На конгрессе были представлены результаты исследований трех препаратов, продемонстрировавших благотворное влияние на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Дроксидопа (L-DOPS) – синтетический предшественник норадреналина, способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Целью исследования этого препарата было изучить его влияние на ортостатические симптомы и систолическое артериальное давление, измеренное в положении стоя, у 224 пациентов с БП и неврогенной ортостатической гипотензией. Последняя наблюдается у 18% больных БП и развивается вследствие дисфункции работы автономной нервной системы в ответ на изменения положения тела из-за неадекватного высвобождения норадреналина.

Пациентов рандомизировали на прием плацебо или дроксидопы с титрацией от 100 до 600 мг 3 р/сут на протяжении 2 нед и последующей терапией стабильной дозой 8 нед. Как сообщили авторы, у пациентов группы дроксидопы отмечено статистически значимое снижение частоты предобморочного состояния после 1 нед лечения по сравнению с плацебо ($p=0,008$) и тенденцию к такому снижению после 8 нед лечения ($p=0,077$). Кроме того, прием дроксидопы ассоциировался с достоверным повышением систолического артериального давления по сравнению с плацебо через 1 нед (+6,88 мм рт. ст.; $p=0,014$); через 8 нед разница между группами сохранилась в пользу дроксидопы (+2,2 мм рт. ст.), однако утратила статистическую значимость ($p=0,414$). Еще одним наблюдением стала меньшая частота падений в группе дроксидопы: на протяжении 10-недельного периода терапии было зарегистрировано 0,38 и 1,73 случая падений на 1 пациента в неделю в группах дроксидопы и плацебо соответственно (снижение риска на 78%; разница статистически не значима). Дроксидопа хорошо переносилась, наиболее частыми (>5%) побочными эффектами были головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, тошнота и общая слабость.

Во втором исследовании изучался тозаденант – селективный антагонист аденозиновых A_{2A} -рецепторов, предназначенный для перорального приема. Следует отметить, что тозаденант (SYN115) может стать первым за последние 20 лет препаратом, механизм действия которого кардинально отличается от такового традиционных антипаркинсонических средств.

В исследовании участвовали 420 пациентов, из них запланированный курс лечения прошли 337 больных. Средний возраст пациентов составил 63 года, средняя длительность БП до включения – 8 лет.

Средняя длительность периодов «выключения» исходно составляла 6 ч в сутки. Авторы сообщили о значительном улучшении этого показателя у пациентов, получавших тозаденант 120 мг 2 р/сут (-1,1 ч; $p=0,0039$) и 180 мг 2 р/сут (-1,2 ч; $p=0,0039$), при этом по длительности периодов «включения» с выраженными дискинезиями группы тозаденанта и плацебо не различались. Лечение тозаденантом также ассоциировалось с улучшением оценок по шкалам UPDRS (домены I-III), CGI-I и PGI-I. Наиболее частыми побочными эффектами в группах активной терапии были дискинезии, тошнота, головокружение, запор, усугубление симптомов БП, инсомния и падения.

Третье исследование было посвящено изучению расагилина – необратимого ингибитора MAO, уже одобренного для применения в монотерапии на ранних стадиях БП и в комбинации с другими антипаркинсоническими средствами на более поздних этапах заболевания. В 18-недельном исследовании IV фазы участвовали пациенты ($n=321$) в возрасте 30 лет и старше с начальными проявлениями БП, которые не удавалось контролировать стабильными дозами ропинирола (не менее 6 мг/сут) или прамипексола (не менее 1 мг/сут). Больных рандомизировали для приема расагилина 1 мг или плацебо в дополнение к назначенной ранее терапии агонистом дофамина.

По сравнению с плацебо расагилин обеспечил значительное улучшение общей оценки UPDRS ($p=0,012$) и выраженности двигательных симптомов по этой шкале ($p=0,007$). По оценкам UPDRS-ADL (повседневная активность; $p=0,301$) и CGI-I группы не различались. Расагилин хорошо переносился, статистические различия с плацебо по количеству пациентов с побочными эффектами (64,2 vs 61,0%) и частоте тяжелых побочных эффектов (4,9 vs 3,0%) отсутствовали.

ORM-12741 – перспективный препарат для лечения болезни Альцгеймера

Механизм действия препарата с рабочим названием ORM-12741 отличается от такового всех имеющихся сегодня средств, применяющихся в терапии пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Ингибитор холинэстеразы ORM-12741 действует на специфический подтип рецепторов в головном мозге (α_2), которые модулируют память и поведение. На конгрессе AAN-2013 были представлены результаты исследования II фазы, в котором ORM-12741 продемонстрировал обнадеживающие результаты.

В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании приняли участие 100 пациентов с БА средней тяжести (оценка MMSE 12-21) и поведенческими симптомами (оценка NPI ≥ 15). Больных случайным образом разделили на группы для получения ORM-12741 в двух гибких дозировках (30-60 и 100-200 мг) или плацебо 2 р/сут на протяжении 12 нед в дополнение к терапии стандартным ингибитором холинэстеразы в стабильной дозе (\pm мемантин). Показатели памяти улучшились на 4% у пациентов, принимавших ORM-12741, и ухудшились на 33% у больных групп плацебо. В частности, прием ORM-12741 ассоциировался с достоверным улучшением качества эпизодической памяти (QoEM; $p=0,03$) и качества памяти в целом (QoM; $p=0,0127$). Статистически значимые различия между двумя дозировками ORM-12741 отсутствовали. Переносимость исследуемого препарата была хорошей.

American Academy of Neurology (AAN) 65th Annual Meeting. Абстракты 010, 005, 006, 002.

Качество сна влияет на отложение β -амилоида

У пациентов с БА часто отмечаются нарушения сна и циркадианных ритмов. В недавних исследованиях на животных была установлена двусторонняя взаимосвязь между сном и β -амилоидом – ключевой молекулой в патогенезе БА.

Целью исследования, проведенного американскими учеными, было изучить потенциальное влияние качества и продолжительности сна на отложение β -амилоида при доклинической БА.

За период с октября 2010 по июнь 2012 года в исследование включили 145 пациентов в возрасте 45 лет и старше с исходно нормальной когнитивной функцией, из них у 142 были получены результаты актиграфии. Примерно у половины пациентов в семейном анамнезе была БА с поздним началом. Сон оценивали объективно с помощью актиграфии в течение 2 нед. Главным показателем качества сна считали эффективность сна (процент времени, проведенного в кровати, потраченный на сон), главным показателем продолжительности сна – общее время сна. Для определения наличия или отсутствия β -амилоида оценивали уровни A β 42 в цереброспинальной жидкости. Информацию о дневном сне получали из дневников пациентов.

Согласно полученным результатам, депозиты β -амилоида присутствовали у 32 пациентов (22,5%). Эта группа характеризовалась худшим качеством сна (эффективность сна 80,4 vs 83,7%) по сравнению с пациентами, у которых β -амилоид отсутствовал (после поправки на пол, возраст и носительство аллели APOE ϵ 4; $p=0,04$). В то же время по количеству сна группы статистически не различались. Помимо качества сна, достоверным предиктором отложения β -амилоида была более высокая частота эпизодов короткого сна в дневное время (≥ 3 дней в неделю; 31,2 vs 14,7%; $p=0,03$).

Таким образом, отложение β -амилоида на доклинической стадии БА ассоциируется с худшим качеством сна, но не с его продолжительностью.

Ju S. Yo-El, Mclelland J.S., Toedebusch C.D. et al. Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. JAMA Neurology.

Опубликовано онлайн 11 марта 2013 г.

У трети больных раком яичников после лечения происходит снижение когнитивных функций

Результаты исследования, представленные 9 марта на конгрессе Общества гинекологической онкологии (SGO, США), показали, что лечение рака яичников ассоциируется с выраженным снижением когнитивных функций, которое со временем прогрессирует.

В исследование включили 240 женщин, ранее не получавших лучевой и химиотерапии (ХТ), которым было запланировано 6 циклов платино- и паклитакселсодержащей ХТ. Контролем служили сами пациентки, оценивавшие свои симптомы до лечения и на его протяжении.

Перед началом 4-го цикла у 31,5% женщин произошло снижение по крайней мере одной когнитивной функции; через 6 мес этот показатель увеличился до 39%. Среди когнитивных функций больше всего страдали внимание и скорость обработки информации.

Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer. 9-13 марта 2013 г.

Соль может являться триггером развития рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний

За последние 50 лет распространенность рассеянного склероза (РС) в развитых западных странах стабильно увеличивалась параллельно с ростом содержания поваренной соли в рационе населения этих стран. Прямую связь между потреблением соли и повышенной заболеваемостью РС установить не удалось, хотя в некоторых исследованиях были получены указания на то, что избыточное поступление соли может влиять на активность иммунной системы. 6 марта в онлайн-выпуске журнала Nature были опубликованы результаты трех исследований, предоставивших новые доказательства причинной роли соли в развитии РС.

В исследовании M. Kleinewietfeld и соавт. было установлено, что уровни NaCl, превышающие физиологические, *in vivo* резко усиливают образование интерлейкин-17-продуцирующих CD4 T-хелперов (Th17), ассоциирующихся с аутоиммунными заболеваниями. Авторы также продемонстрировали, что добавление соли в рацион мышей ускоряло дифференциацию Th17-лимфоцитов, и у этих животных развивалась более тяжелая форма экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (модель РС). Патогенные ответы иммунной системы, индуцируемые солью, регулировались генами, которые, как было показано ранее, принимают участие в развитии аутоиммунных заболеваний.

Во втором исследовании, проведенном С. Wu и соавт., прояснилась роль сывороточной глюкокортикоидной киназы 1 (SGK1) в развитии аутоиммунных нарушений, связанных с потреблением соли. Авторы установили, что даже небольшое повышение концентрации соли индуцировало SGK1 и увеличивало экспрессию интерлейкина-23, который стабилизирует и усиливает Th17. При этом блокирование SGK1 предотвращало вызванное солью повышение активности Th17. У генетически модифицированных мышей с врожденным дефицитом SGK1 частота и тяжесть экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита были значительно снижены. По мнению авторов, результаты этого исследования указывают на ключевую роль SGK1 в индукции патогенных Th17-клеток, обусловленной повышенными концентрациями соли. Следует отметить, что, по данным более ранних исследований, SGK1 опосредует ответ на соль и других клеток, в частности клеток почечного эпителия. Учитывая значимость SGK1, эта внутриклеточная сигнальная молекула может стать мишенью для действия новых таргетных препаратов.

Целью третьего исследования (Yosef et al.) было изучить факторы, влияющие на ответ Th17-клеток. Авторы идентифицировали и валидировали 39 регуляторных факторов, и одним из них оказались повышенные концентрации NaCl.

На основании результатов вышеуказанных исследований ожидается проведение проспективных клинических испытаний, в которых будет изучаться влияние низко-солевой диеты на прогрессирование РС и других интерлейкин-17-зависимых заболеваний, таких как псориаз, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника.

Nature. Опубликовано онлайн 6 марта 2013 г.

Подготовил Алексей Терещенко