

# НЕВРОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Комбинация клопидогрель + аспирин у пациентов, перенесших малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку

У больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или малый инсульт, на протяжении последующих нескольких недель значительно повышен риск развития инсульта. Целью настоящего исследования было проверить гипотезу о том, что комбинация клопидогрель + аспирин у таких больных обеспечит более эффективную защиту от инсульта по сравнению с монотерапией аспирином.

В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проводимого в 114 клинических центрах Китая, 5170 пациентов в пределах 24 ч от появления симптомов ТИА или малого инсульта рандомизировали для получения комбинированной терапии клопидогрель и аспирином (клопидогрель в стартовой дозе 300 мг, затем 75 мг/сут на протяжении 90 дней + аспирин 75 мг/сут в течение первых 3 нед) или приема плацебо + аспирин (75 мг/сут 90 дней). Первичной конечной точкой исследования был инсульт (ишемический или геморрагический) на протяжении 90 дней наблюдения.

В результате инсульт отмечен у 8,2% пациентов группы комбинированного лечения и у 11,7% больных группы аспирина (относительный риск – ОР – 0,68;  $p < 0,001$ ). Средней тяжести и тяжелые кровотечения развились у 0,3% пациентов в каждой группе ( $p = 0,73$ ); по частоте геморрагического инсульта группы также не различались (данный показатель оказался сопоставим и составил 0,3%).

Таким образом, у пациентов с ТИА или малым инсультом, которых есть возможность начать лечить в пределах 24 ч от появления симптомов, применение комбинации клопидогрель + аспирин превосходит монотерапию аспирином в отношении снижения риска инсульта в первые 90 дней и при этом не повышает риска кровотечений.

Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* Опубликовано онлайн 26 июня 2013 г.

## Влияние экспериментального ограничения сна на массу тела, потребление калорий и время приема пищи у здоровых взрослых

Целью исследования было изучить влияние ограничения сна на набор массы тела, суточное потребление калорий и время приема пищи.

Исследование проводилось в контролируемой лабораторной среде. Участие принимали 225 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 50 лет. Пациентов рандомизировали в соотношении 8:1 для проживания в экспериментальных условиях, включавших 5 последовательных ночей с ограничением сна (время, проведенное в кровати, составило 4 ч – с 4:00 до 8:00), или в контрольных условиях (время, проведенное в кровати, составило 10 ч – с 22:00 до 8:00). До начала исследования и в его динамике у пациентов определяли индекс массы тела, калорийность рациона и время приема пищи.

Участники экспериментальной группы, в среднем, набрали больше веса (+0,97±1,4 кг), чем участники контрольной группы (+0,11±1,9 кг;  $p = 0,007$ ), при этом ограниченный сон в большей степени способствовал увеличению массы тела у мужчин, чем у женщин (разница 0,37 кг;  $p = 0,003$ ). Пациенты экспериментальной группы в дни с отсроченным до 4:00 началом сна потребляли больше калорий (130±43% от суточной нормы) в отличие от участников контрольной группы (в те же дни 100±11% от суточной нормы;  $p = 0,003$ ). В группе ограниченного сна потребление калорий повышалось за счет большего количества приемов пищи в сутки и потребления дополнительно 552,9±265,8 калорий в период между 22:00 и 3:59. Доля калорий, поступающих за счет жиров, была выше в поздние вечерние и ночные часы (22:00-3:59; 33,0±0,08%) по сравнению с долей, поступающей в дневное (8:00-14:59; 28,2±0,05%) и вечернее время (15:00-21:59; 29,4±0,06%;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в крупнейшем на сегодня исследовании с участием здоровых добровольцев, находившихся в контролируемой лабораторной среде, было продемонстрировано, что ограничение сна способствует увеличению массы тела. Хронически недосыпающие, поздно ложащиеся спать люди склонны к увеличению массы тела вследствие большего поступления калорий и употребления высококалорийной пищи в поздние вечерние и ночные часы.

Spaeth A.M., Dinges D.F., Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep* 2013; 36 (7): 981-990.

## Литий в профилактике суицида при расстройствах настроения: обновленный систематический обзор и метаанализ

Целью настоящего исследования было изучить потенциальный профилактический эффект лития в отношении суицида и нанесения себе повреждений у пациентов с униполярным и биполярным психическими расстройствами.

Авторы провели поиск в базах данных Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, CENTRAL, веб-реестрах клинических исследований, монографиях, а также на веб-сайтах фармацевтических компаний – производителей литийсодержащих средств и препаратов сравнения (до января 2013 г.). В метаанализ включали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых литий сравнивался с плацебо или активными препаратами в длительной терапии нарушений настроения. Первичной конечной точкой было количество пациентов, которые совершили суицид, нанесли себе повреждения или умерли от любых причин.

В результате было отобрано 48 РКИ (6674 пациентов, 15 препаратов сравнения). По сравнению с плацебо литий эффективнее уменьшал количество суицидов (ОР 0,13; 95% ДИ 0,03-0,66) и общую смертность (ОР 0,38; 95% ДИ 0,15-0,95), но при этом не оказывал значимого влияния на риск нанесения пациентами себе повреждений (ОР 0,60; 95% ДИ 0,27-1,32). При униполярной депрессии прием лития по сравнению с плацебо ассоциировался со сниженным риском суицида (ОР 0,36; 95% ДИ 0,13-0,98) и смерти от любых причин (ОР 0,13; 95% ДИ 0,02-0,76). При сравнении с активными препаратами статистически значимое преимущество приема лития было выявлено только для применения карбамазепина в снижении риска наносимых пациентами себе повреждений. Тем не менее прием лития в целом имел тенденцию к более высокой эффективности.

Таким образом, у пациентов с расстройствами настроения литий значительно снижает риск суицида. Предполагается, что антисуицидальный эффект лития достигается

прежде всего за счет снижения риска рецидива депрессии, а также в меньшей степени благодаря уменьшению агрессивности и импульсивности.

Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2013; 346: f3646.

## Значимость эрадикации *H. pylori* у пациентов с болезнью Паркинсона

На 17-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона, проходившем в июне в г. Сиднее (Австралия), ученые из Малайзии представили результаты исследования, в котором изучалась связь между болезнью Паркинсона (БП) и инфекцией *Helicobacter pylori*.

В предыдущих работах было установлено, что у пациентов с БП хеликобактерная инфекция широко распространена и ее эрадикация может улучшать клинический ответ на леводопу. Новое исследование в целом подтвердило эти данные.

В ходе клинического испытания с участием 82 пациентов с идиопатической БП, находившихся на терапии леводопой, дыхательный тест с мочевиной оказался положительным у 27 больных (32,9%). По сравнению с Нр-отрицательными пациентами Нр-положительные больные демонстрировали значительно худшие показатели по шкале UPDRS ( $p = 0,005$ ) и опроснику PDQ39 ( $p < 0,0001$ ).

Через 12 нед после успешной эрадикации Нр-инфекции с помощью антибиотикотерапии у пациентов значительно уменьшилось время от назначения очередной дозы леводопы до снижения двигательных симптомов и улучшилось время «включений» (в обоих случаях  $p = 0,023$ ). Кроме того, было зафиксировано улучшение общей оценки UPDRS ( $p < 0,00001$ ), оценки II, III и IV доменов UPDRS ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$  и  $p < 0,009$  соответственно), а также общей оценки PDQ39 ( $p < 0,0001$ ) и оценки таких субдоменов этого опросника, как подвижность ( $p = 0,001$ ), повседневная активность ( $p < 0,0001$ ), стигматизация ( $p = 0,047$ ) и когнитивная функция ( $p = 0,01$ ).

В соответствии с гипотезой авторов, *H. pylori* нарушает абсорбцию леводопы, поэтому эрадикация этого микроорганизма может уменьшать симптомы БП у пациентов, получающих леводопу.

Movement Disorder Society (MDS) 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Абстракт LBA-32, представлен 18 июня 2013 г.

## Заменитель сахара может оказаться перспективным препаратом для лечения БП

В патогенезе БП, деменции с тельцами Леви и множественной системной атрофии значимая роль принадлежит накоплению в головном мозге нерастворимых волокон, которые образуются из агрегатов белка  $\alpha$ -синуклеина. Предполагается, что путем воздействия на синтез, агрегацию и/или выведение  $\alpha$ -синуклеина можно существенно замедлить прогрессирование вышеуказанных синуклеопатий.

Ученые из Израиля провели серию экспериментальных исследований и установили, что выраженный ингибирующий эффект на агрегацию  $\alpha$ -синуклеина оказывает маннитол – сахарный спирт, продуцируемый грибами, бактериями и водорослями. В пищевой промышленности маннитол используется как заменитель сахара в конфетах, жевательных резинках и т. д. В медицине он применяется в качестве диуретика, а также во время хирургических вмешательств с целью открытия гематоэнцефалического барьера для облегчения поступления других препаратов в головной мозг.

В опытах на дрожозофах, несущих ген  $\alpha$ -синуклеина, маннитол предотвращал накопление агрегатов и в 2 раза уменьшал вероятность развития тяжелой двигательной дисфункции. В эксперименте на генетически модифицированных мышах, продуцирующих человеческий  $\alpha$ -синуклеин, кормление животных пищей с добавлением маннитола на протяжении 4 мес привело к значительному снижению количества агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в различных регионах головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о том, что маннитол способствует клиренсу  $\alpha$ -синуклеина и оказывает нейропротекторный эффект на дофаминергическую систему.

Несмотря на многообещающие данные, авторы не рекомендуют применять маннитол для лечения БП до проведения соответствующих клинических исследований.

Shalitel-Karyo R., Frenkel-Pinter M., Rockenstein E. et al. BBB Disrupter is also a Potent  $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ -syn) Aggregation Inhibitor: A Novel Dual Mechanism of Mannitol for the Treatment of Parkinson's Disease (PD). *J Biol Chem.* 2013; 288: 17579-17588.

## Кофеинсодержащие препараты могут повышать риск геморрагического инсульта

Целью исследования, проведенного учеными из Южной Кореи, было изучить связь между приемом кофеинсодержащих препаратов (КСП) и риском развития геморрагического инсульта (ГИ).

В многоцентровое исследование по типу «случай–контроль» включили 940 пациентов в возрасте от 30 до 84 лет с нетравматическим острым ГИ, а также 940 больных, госпитализированных с другой патологией, и 940 здоровых участников, сопоставимых по полу и возрасту. У всех пациентов выясняли, какие препараты они принимали на протяжении 14 дней до развития ГИ или даты скрининга.

В результате было установлено, что прием КСП существенно повышал риск ГИ (для всех ГИ – ОР 2,23; 95% ДИ 1,41-3,69; для субарахноидального кровоизлияния – ОР 2,24; 95% ДИ 1,08-4,66; для внутримозгового кровоизлияния – ОР 2,49; 95% ДИ 1,29-4,80).

На риск ГИ, связанный с приемом КСП, значительное влияние оказывало ежедневное потребление кофе. Так, наиболее выраженное повышение риска ГИ на фоне лечения КСП наблюдалось у лиц, вообще не употребляющих кофе, в то время как потребление не менее 3 чашек кофе в день полностью нивелировало неблагоприятный эффект КСП.

Полученные результаты авторы объясняют тем, что пищевые источники кофеина, такие как чай, кофе и шоколад, могут содержать вещества, устраняющие негативное влияние кофеина. Кроме того, в состав большинства КСП, доступных на корейском фармрынке, входит фенилпропаноламин, который в начале 2000-х гг. был отозван с рынков США и ряда других стран вследствие доказанной связи между его приемом и повышением риска инсульта.

Seung-Mi Lee, Nam-Kyong Choi, Byung-Chul Lee et al. Caffeine-Containing Medicines Increase the Risk of Hemorrhagic Stroke. *Stroke.* Опубликовано онлайн 6 июня 2013 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**