

Потребление алкоголя и снижение когнитивных функций в пожилом возрасте

Целью исследования было изучить связь между потреблением алкоголя в среднем возрасте и последующим снижением когнитивных функций.

Методы. Проанализированы данные 5054 мужчин и 2099 женщин – участников когортного исследования Whitehall II, которые на момент первой оценки когнитивных функций были в возрасте в среднем 56 лет (от 44 до 69 лет). Потребление алкоголя оценивали трижды на протяжении 10 лет, предшествующих первому когнитивному обследованию (1997-1999). Затем тестирование когнитивных функций повторяли в 2002-2004 и 2007-2009 гг. Набор когнитивных исследований включал 4 теста для оценки памяти и исполнительных функций; на основе полученных результатов вычисляли глобальную когнитивную оценку. Для изучения корреляции между потреблением алкоголя и снижением когнитивных функций, выраженной в показателе z (средний показатель = 0, стандартное отклонение = 1), использовали линейные смешанные модели.

Результаты. У мужчин, которые воздерживались от приема алкоголя, потребляли его в прошлом либо относились к умеренно пьющим (<20 г этанола в сутки), скорость снижения когнитивных функций не различалась. Однако потребление алкоголя ≥ 36 г/сут у мужчин ассоциировалось с более быстрым ухудшением по всем когнитивным доменам в сравнении с потреблением 0,1-19,9 г/сут: средняя разница (95% доверительный интервал – ДИ) за 10 лет составила для глобальной когнитивной оценки -0,10 (от -0,16 до -0,04), исполнительных функций -0,06 (от -0,12 до 0) и памяти -0,16 (от -0,26 до -0,05). У женщин по сравнению с потреблением алкоголя 0,1-9,9 г/сут воздержание на протяжении 10 лет ассоциировалось с более быстрым снижением глобальной когнитивной оценки (разница -0,21; 95% ДИ от -0,37 до -0,04) и исполнительных функций (-0,17; от -0,32 до -0,01).

Выводы. По сравнению с умеренным потреблением избыточное потребление алкоголя у мужчин (≥ 36 г/сут) и длительное воздержание от потребления алкоголя у женщин ассоциируется с ускоренным снижением когнитивных функций.

Sabia S., Elbaz A., Britton A. et al. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. Neurology. Опубликовано онлайн 15 января 2014 г.

Суицид, фатальные травмы и другие причины преждевременной смерти у пациентов с травматическим повреждением головного мозга

Отдаленная смертность у пациентов, перенесших травму головного мозга (ТГМ), остается неизвестной. **Целью** настоящего исследования было изучить связь между ТГМ и преждевременной смертностью, в частности обусловленной внешними причинами, и определить роль сопутствующих психиатрических заболеваний.

Методы. Проанализированы данные всех лиц, рожденных с 1954 г. до настоящего периода в Швеции, которые в период 1969-2002 гг. получали амбулаторное или стационарное лечение по поводу диагнозов МКБ-10, соответствующих ТГМ (n=218 300). Смертность спустя ≥ 6 мес после ТГМ сравнивали с соответствующими показателями в общей популяции с поправкой на пол и возраст (контроль; n=2 163 190) и у сиблингов без ТГМ в анамнезе (n=150 513). Кроме того, оценивались внешние причины смерти (суицид, травма или физическое насилие). Для оценки потенциальной связи летального исхода, возрастом на момент смерти, тяжестью ТГМ (в том числе сотрясения мозга) и различной продолжительностью наблюдения после установления диагноза использовали анализ чувствительности. Первичной конечной точкой был стандартизованный относительный риск (ОР) преждевременной смерти, вызванной внешними причинами, у пациентов с ТГМ в анамнезе по сравнению с контролем.

Результаты. У пациентов, переживших первые 6 мес после ТГМ, вероятность смерти повышалась более чем в 3 раза (стандартизованный ОР 3,2; 95% ДИ 3,0-3,4) по сравнению с общей популяцией и в 2,6 раза (95% ДИ 2,3-2,8) по сравнению с сиблингами без ТГМ. Риск смерти от суицида повышался в 3,3 раза (95% ДИ 2,9-3,7), от травм – в 4,3 раза (95% ДИ 3,8-4,8), от физического насилия – в 3,9 раза (95% ДИ 2,7-5,7). Среди пациентов, перенесших ТГМ, абсолютные показатели смертности были значительно выше у лиц с любыми сопутствующими психиатрическими заболеваниями или злоупотреблением психотропными веществами (3,8% умерли преждевременно), а также у пациентов, которые только злоупотребляли психотропными веществами (6,2%), по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний (0,5%).

Выводы. Травматическое повреждение головного мозга ассоциируется со значительным повышением риска смерти, в частности от суицида, травм или физического насилия, даже после поправки на социально-демографические и семейные факторы. Текущие клинические руководства по ведению таких больных нуждаются в пересмотре, при этом подобного рода документы должны включать рекомендации по снижению риска смерти по прошествии нескольких месяцев после травмы, а также по решению проблемы высокой распространенности сопутствующих психиатрических заболеваний и злоупотребления психотропными веществами.

Fazel, S., Wolf A., Pillas D. et al. Suicide, Fatal Injuries, and Other Causes of Premature Mortality in Patients With Traumatic Brain Injury. A 41-Year Swedish Population Study. JAMA Psychiatry. Опубликовано онлайн 15 января 2014 г.

Долгосрочная безопасность и переносимость генной терапии, основанной на лентивирусном векторе, при болезни Паркинсона: дозозаскальное открытое исследование 1/2 фазы

На сегодня основу лечения болезни Паркинсона (БП) составляет назначение дофаминзаместительной терапии. Однако по мере продолжения лечения практически у всех пациентов развиваются двигательные осложнения, а также расстройства импульсного контроля, обусловленные интермиттирующей стимуляцией дофаминэргических рецепторов и внецельными эффектами соответственно. **Целью** настоящего исследования было изучить безопасность, переносимость и эффективность двухсторонней интратриарной доставки ProSavin – генной терапии, основанной на лентивирусном векторе, – с целью восстановления локальной и непрерывной продукции дофамина у пациентов с БП поздних стадий.

Методы. Открытое исследование 1/2 фазы проводилось в двух клинических центрах Франции и Великобритании. После двухсторонней инъекции ProSavin в чечевицеобразное ядро головного мозга за пациентами наблюдали на протяжении 12 мес. ProSavin применялся в трех различных дозах: низкой ($1,9 \times 10^7$ трансдуцирующих единиц – ТЕ), средней (4×10^7 ТЕ) и высокой (1×10^8 ТЕ). Критериями включения были возраст 48-65 лет, длительность заболевания 5 лет и больше, двигательные флуктуации, двигательный ответ на пероральную дофаминэргическую терапию $\geq 50\%$. Первичными конечными точками были количество и тяжесть неблагоприятных событий, связанных с терапией ProSavin, а также ответ двигательных симптомов, оцениваемый по III части шкалы UPDRS, через 6 мес после введения вектора.

Результаты. ProSavin получили 15 пациентов (3 – низкую дозу, по 6 больных – среднюю и высокую дозу). На протяжении первых 12 мес наблюдения было зафиксировано 54 неблагоприятных события, связанных с терапией (51 – легкой и 3 – средней степени); в большинстве случаев это были дискинезии (20 событий, 11 пациентов) и феномен «включения-выключения» (12 событий, 9 пациентов). Тяжелых неблагоприятных событий и случаев, требовавших проведения хирургического вмешательства, не отмечено. Значительное улучшение средней оценки UPDRS (часть III) по сравнению с исходной наблюдалось у всех пациентов как через 6 мес (38 ± 9 vs 26 ± 8 ; $p=0,0001$), так и через 12 мес (38 vs 27 ± 8 ; $p=0,0001$).

Выводы. У пациентов с БП поздних стадий ProSavin продемонстрировал высокую безопасность и хорошую переносимость. Улучшение двигательных симптомов наблюдалось у всех больных.

Palfi S., Gurruchaga J.M., Ralph S. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. Lancet. Опубликовано онлайн 10 января 2014 г.

Алкоголь как модифицируемый фактор образа жизни, влияющий на риск развития рассеянного склероза

Потребление алкоголя – один из модифицируемых факторов, которые могут влиять на риск развития рассеянного склероза (РС). **Целью** исследования было изучить потенциальную связь между потреблением алкоголя и развитием РС, а также сопоставить влияние алкоголя с эффектом курения.

Методы. Анализ основан на данных двух клинических испытаний типа «случай – контроль»: исследования Epidemiological Investigation of Multiple Sclerosis (EIMS), включившего 745 пациентов с РС и 1761 контрольный случай (2005-2011 гг.), и исследования Genes and Environment in Multiple Sclerosis (GEMS), в котором приняли участие 5874 больных РС и 5246 контрольных лиц (2009-2011 гг.). Все случаи заболевания соответствовали критериям Макдональда. EIMS и GEMS – исследования, проводившиеся в шведской популяции в возрасте от 16 до 70 лет. В исследовании EIMS пациентов с впервые установленным диагнозом РС набирали из 40 клинических центров, включая все университетские клиники Швеции. В исследовании GEMS случаи РС идентифицировали с помощью национального реестра. В обоих исследованиях контрольных лиц отбирали случайным образом из национальной популяционной реестра и затем сравнивали с больными РС аналогичного пола, возраста и региона проживания на момент развития заболевания. Первичной конечной точкой был риск развития РС.

Результаты. Обнаружена дозозависимая обратная корреляция между потреблением алкоголя и риском развития РС, которая была статистически значимой у мужчин и женщин. В исследовании EIMS у женщин, сообщивших о высоком потреблении алкоголя, риск развития РС снижался на 40% (ОР 0,6; 95% ДИ 0,4-1,0) по сравнению с таковым у женщин, не употребляющих алкоголь. У мужчин с высоким потреблением алкоголя риск снижался на 50% (ОР 0,5; 95% ДИ 0,6-0,9) по сравнению с таковым у непьющих мужчин. Аналогичные показатели ОР в исследовании GEMS составили 0,7 (95% ДИ 0,6-0,9) у женщин и 0,7 (95% ДИ 0,2-0,9) у мужчин. В обоих исследованиях негативный эффект курения в отношении риска развития РС был более выражен у субъектов, воздерживающихся от употребления алкоголя.

Выводы. Потребление алкоголя проявляет дозозависимый протекторный эффект относительно риска развития РС. Значимость данного результата для клинической практики состоит в том, что пациентам с установленным диагнозом РС нет необходимости полностью воздерживаться от употребления алкоголя.

Hedstrom A.K., Hillert J., Olsson T., Alfredsson L. Alcohol as a Modifiable Lifestyle Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk. JAMA Neurology. Опубликовано онлайн 6 января 2014 г.

Отмена амантадина у пациентов с болезнью Паркинсона: исследование AMANDYSK

Исследование AMANDYSK было спланировано с **целью** оценки долгосрочной эффективности хронической терапии амантидином у пациентов с БП и леводопа-индуцированными дискинезиями (ЛИД).

Методы. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании приняли участие 57 пациентов, которые до включения не менее 6 мес получали амантадин в дозе ≥ 200 мг/сут. Первичной конечной точкой было изменение оценки дискинезии по субшкале UPDRS (вопросы 32 + 33 – «длительность» и «тяжесть» соответственно). Вторичными конечными точками были другие показатели ЛИД (количество пациентов, ответивших на лечение; досрочный выход из исследования вследствие ЛИД; оценка по AIMS – шкале патологических произвольных движений). Кроме того, определяли время до развития тяжелых дискинезий (по данным дневников), выраженность двигательных симптомов БП (UPDRS, часть III), а также динамику патологической усталости и апатии.

Результаты. У пациентов, перешедших на прием плацебо, сумма баллов UPDRS 32 + 33 значительно ухудшилась по сравнению с таковой у больных, которые продолжали принимать амантадин ($+1,7 \pm 2,0$ vs $+0,2 \pm 1,5$ соответственно; $p=0,003$). Все вторичные конечные точки, за исключением двигательных симптомов БП, также были хуже в случае отмены амантадина.

Выводы. Прекращение терапии амантидином у пациентов с БП и ЛИД значительно усугубляет тяжесть дискинезий.

Ory-Magne F., Corvol J.-C., Azulay J.-P. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease. The AMANDYSK trial. Neurology. Опубликовано онлайн 15 января 2014 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**