

## • Дайджест

**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  $\geq 36$  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 ( $\geq 36$  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  $\geq 6$  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 подобно 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: дозоскалационное 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 внецелевыми 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 ( $4 \times 10^7$  ТЕ) и высокой ( $1 \times 10^8$  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 ( $38 \pm 9$  vs  $26 \pm 8$ ;  $p=0,0001$ ), так и через 12 мес ( $38$  vs  $27 \pm 8$ ;  $p=0,0001$ ).

**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 национального популяционного 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 леводоп-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  $\geq 200$  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 непроизвольных 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**