

Адьювантные противопаркинсонические препараты позволяют эффективно предотвращать двигательные осложнения терапии леводопой

Британские авторы провели первый «зонтичный» метаанализ с целью сравнения трех классов препаратов, применявшихся в качестве адьювантной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), у которых на фоне приема леводопы развились двигательные осложнения. В метаанализ вошли 44 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали агонисты дофамина, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (ИКОМТ) и ингибиторы моноаминоксидазы Б (ИМАО-Б) с плацебо в общей сложности у 8436 пациентов с БП, получавших леводопу и имеющих двигательные осложнения.

По сравнению с плацебо все классы адьювантных препаратов значительно уменьшали продолжительность периодов «выключения» и потребность в леводопе и улучшали оценки по шкале UPDRS (табл.).

Таблица. Изменение конечных точек под действием адьювантной терапии по сравнению с плацебо

Конечная точка	Изменение по сравнению с начальным показателем	95% доверительный интервал (ДИ)	p
Периоды «выключения» (ч/сут)	-1,05	от -1,19 до -0,90	<0,00001
Необходимая доза леводопы	-55,65	от -62,67 до -48,62	<0,00001
UPDRS: оценка ежедневной активности (баллы)	-1,31	от -1,62 до -0,99	<0,00001
UPDRS: оценка двигательных функций (баллы)	-2,84	от -3,36 до -2,32	<0,00001
UPDRS: суммарная оценка (баллы)	-3,26	от -4,52 до -2,00	<0,00001

Тем не менее улучшение двигательных функций под действием адьювантной терапии достигалось ценой повышения относительного риска (ОР) ряда побочных эффектов, таких как:

- дискинезия (ОР 2,50; 95% ДИ 2,21-2,84; $p < 0,00001$);
- запор (ОР 3,19; 95% ДИ 2,17-4,68; $p < 0,00001$);
- головокружение (ОР 1,57; 95% ДИ 1,30-1,90; $p < 0,00001$);
- сухость во рту (ОР 2,33; 95% ДИ 1,22-4,47; $p = 0,01$);
- галлюцинации (ОР 2,16; 95% ДИ 1,70-2,74; $p < 0,00001$);
- артериальная гипотензия (ОР 1,47; 95% ДИ 1,18-1,83; $p = 0,0007$);
- бессонница (ОР 1,38; 95% ДИ 1,09-1,74; $p = 0,007$);
- повышенная сонливость в дневное время (ОР 1,87; 95% ДИ 1,40-2,51; $p < 0,00001$);
- тошнота (ОР 1,78; 95% ДИ 1,53-2,07; $p < 0,00001$);
- рвота (ОР 2,56; 95% ДИ 1,67-3,93; $p < 0,00001$).

Непрямое сравнение трех классов адьювантных препаратов указывает на то, что агонисты дофамина могут обеспечивать более эффективный контроль симптомов по сравнению с ИКОМТ и ИМАО-Б. Последние две группы препаратов характеризуются одинаковой эффективностью.

В частности, агонисты дофамина уменьшали продолжительность периодов «выключения» на 1,54 ч/сут, ИКОМТ и ИМАО-Б – на 0,83 и 0,93 ч/сут соответственно ($p = 0,0003$). Потребность в леводопе на фоне приема агонистов дофамина снижалась на 116 мг/сут по сравнению с 52 и 29 мг/сут при использовании ИКОМТ и ИМАО-Б соответственно ($p < 0,00001$). Оценки по шкале UPDRS улучшались более выражено при лечении агонистами дофамина, чем в случае приема ИКОМТ или ИМАО-Б (-10,1 балла vs -1,46 и -2,20 балла соответственно, $p < 0,00001$).

Как отмечают авторы метаанализа, различия в эффективности между отдельными препаратами в пределах класса отсутствовали (за исключением толкапона, который оказался более эффективным, чем энтакапон). Однако этот вывод основан на непрямом сравнении и, следовательно, не может считаться однозначным.

Применение агонистов дофамина и ИКОМТ, но не ИМАО-Б, ассоциировалось с повышенной частотой дискинезии (ОР 2,70; 2,50 и 0,94 соответственно; $p = 0,009$).

Cochrane Database of Systematic Reviews.
Опубликовано онлайн 7 июля 2010 г.

Ажитация, депрессия и апатия являются предикторами прогрессирования ЛКР в деменцию

В ходе Международной конференции по болезни Альцгеймера, организованной Альцгеймеровской ассоциацией, были представлены результаты проспективного исследования. Согласно полученным данным у пациентов с легким когнитивным расстройством (ЛКР) и депрессией риск развития деменции на 63% выше по сравнению с больными ЛКР, не имеющими депрессии. Апатия повышала риск прогрессирования ЛКР в деменцию в 2 раза, ажитация – почти в 3 раза.

В исследовании Geda и соавт. участвовали 275 пациентов с ЛКР, которых наблюдали на протяжении в среднем 2,8 года до развития деменции по критериям DSM-IV. Нейропсихиатрический статус оценивали с помощью 12-предметного опросника NIQ.

Три нейропсихиатрических симптома – ажитация, депрессия и апатия – достоверно ассоциировались с прогрессированием ЛКР в деменцию. С учетом пола, возраста и уровня образования ОР развития деменции у пациентов с ЛКР и апатией составил 2,08 ($p = 0,005$), с ЛКР и депрессией – 1,63 ($p = 0,043$), с ЛКР и ажитацией – 2,67 ($p = 0,001$). По словам авторов, неожиданным стало отсутствие какой-либо связи между тревожностью и прогрессированием ЛКР в деменцию.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты с впервые установленным диагнозом ЛКР должны быть подвергнуты всестороннему нейропсихиатрическому обследованию с использованием стандартных тестов с целью выявления депрессии, апатии и ажитации. В последующих исследованиях предстоит оценить, можно ли путем лечения этих расстройств замедлить прогрессирование ЛКР в деменцию.

Прогностическая модель, разработанная учеными из Университета им. Дж. Хопкинса (США), показала, что отсрочивание развития деменции всего на 1 год позволит в 2050 г. снизить распространенность болезни Альцгеймера на 800 тыс. случаев.

Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2010. Абстракт 01-05-05 представлен 11 июля 2010 г.

Продукты с высоким содержанием витамина Е могут снижать долгосрочный риск развития деменции

Ранее в Роттердамском исследовании было показано, что повышенное употребление витаминов Е и С ассоциируется со снижением риска развития деменции и болезни Альцгеймера.

Devore и соавт. провели новый анализ этого исследования, основанный на длительном наблюдении 5395 пациентов, не имевших деменции на момент включения.

На протяжении 10-летнего периода деменция была диагностирована у 465 участников, из них у 365 – болезнь Альцгеймера. Авторы установили, что повышенное употребление с пищей витамина Е (но не витамина С), β-каротина и флавоноидов ассоциировалось со снижением долгосрочного риска развития деменции ($p = 0,02$). Эти результаты несколько противоречат предыдущим, в которых была показана связь между употреблением витамина С и деменцией.

Протекторный эффект витамина Е, β-каротина и флавоноидов проявлялся независимо от пола, возраста, уровня образования, употребления алкоголя, курения, индекса массы тела, аллели ε4 апополипротеина Е (APOE), суточной калорийности пищи и использования диетических добавок.

Авторы напоминают, что высоким содержанием витамина Е характеризуются продукты из цельного зерна, яйца, молоко, орехи, семена, авокадо, шпинат, а также растительные масла, не подвергавшиеся термической обработке.

Devore E. et al. Archives of Neurology 2010; 67: 819-825

Риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с большой окружностью головы ниже

Ученые из Германии наблюдали 270 пациентов с болезнью Альцгеймера, принимавших участие в исследовании генетических и внешних факторов риска развития этого заболевания. Средний

возраст больных был 75 лет, 60% женщин, 69% носителей аллели ε4 APOE.

Было установлено, что атрофия головного мозга ($p < 0,001$) и возраст ($p < 0,02$) обратно коррелировали с когнитивным статусом по шкале MMSE. В то же время наблюдалась обратная связь между окружностью головы и степенью атрофии. Так, у пациентов с большой окружностью головы (>56 см) когнитивные функции снижались достоверно медленнее, чем у больных, у которых этот параметр составлял ≤56 см, несмотря на потерю примерно одинакового количества клеток головного мозга по данным визуализации.

Авторы считают, что большая окружность головы (и, предположительно, размер головного мозга) защищает от симптомов БА благодаря увеличенному церебральному резерву.

Perneckzy R. et al. Neurology 2010; 75: 137-142

Простая комбинация препаратов оказалась эффективной в лечении генетической энцефалопатии

Этилмалоновая энцефалопатия является редким врожденным дефектом метаболизма с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором поражаются гастроинтестинальная, сосудистая и нервная системы. Мутации в гене *ETHE1*, кодирующем серную диоксигеназу в митохондриальном матриксе, приводят к синтезу дефектной версии этого фермента или его полному отсутствию. В результате нарушаются продукция энергии в митохондриях и обезвреживание токсичных метаболитов, в частности сульфидов, этилмалоновой и молочной кислот.

По данным Национального института здоровья (NIH, США), диагноз этилмалоновой энцефалопатии был установлен около 30 пациентам, преимущественно из средиземноморского и ближневосточного регионов, однако во многих случаях заболевание может ошибочно приниматься за другие неврологические расстройства. К характерным признакам этилмалоновой энцефалопатии относятся геморрагическая диарея, петехиальная пурпура, акроцианоз и прогрессирующая неврологическая недостаточность. Последняя присутствует уже при рождении или проявляется в первые месяцы жизни.

Основываясь на том, что основным источником сульфидов в организме человека являются анаэробные бактерии толстого кишечника, итальянские ученые предложили использовать метронидазол для подавления продукции сульфидов бактериями и N-ацетилцистеин для ускорения их нейтрализации.

Сначала эти препараты были изучены на модели этилмалоновой энцефалопатии у мышей. Монотерапия N-ацетилцистеином увеличивала среднюю выживаемость с 27 до 49 дней, монотерапия метронидазолом – с 27 до 54,5 дня. Выживаемость животных, получавших комбинацию этих препаратов, составила в среднем 71,5 дня, что указывает на аддитивный эффект лечения. Кроме того, комбинированная терапия сопровождалась снижением уровней тиосульфатов в сыворотке, сульфидного индекса и приводила к увеличению веса животных, хотя ни один из показателей не достиг нормы.

Учитывая эти обнадеживающие результаты, было начато лечение 29-месячного мальчика, включавшее метронидазол 30 мг/кг/сут перорально и N-ацетилцистеин 105 мг/кг/сут. (Последний назначался тоже перорально, но в лекарственной форме для внутривенного введения, чтобы избежать осмотических эффектов сахара, содержащегося в традиционной форме для приема внутрь.)

На протяжении следующих 8 мес пациент набрал 1,5 кг; диарея, петехии и акроцианоз полностью разрешились. Ранее ежедневные тяжелые судорожные припадки стали развиваться реже одного раза в неделю, уменьшилась гипотония туловища, появилась спонтанная двигательная активность нижних конечностей.

В возрасте 36 мес на магнитно-резонансной томографии (МРТ) были показаны реверсия атрофии головного мозга и уменьшение лейкодистрофии по сравнению с МРТ, проведенной в возрасте 28 мес. В то же время патологические очаги в неостриатуме ухузились.

Впоследствии лечение по той же схеме назначили еще трем мальчикам и одной девочке в возрасте от 10 до 32 мес с этилмалоновой энцефалопатией. Во всех случаях были получены такие же положительные результаты.

Как отмечают авторы, у всех пяти пациентов на фоне лечения снижались концентрации этилмалоновой кислоты и тиосульфатов в плазме, что указывает на специфический и выраженный эффект изучаемой комбинации.

Исследователи рекомендуют проводить пренатальный скрининг гена *ETHE1* у плодов высокого риска и определять концентрацию этилмалоновой кислоты в моче у новорожденных, так как ранняя терапия этилмалоновой энцефалопатии может предотвратить или значительно уменьшить необратимое повреждение головного мозга.

Zeviani M. et al. Natural Medicine 2010

Подготовил Алексей Терещенко