

CO NOWEGO W NEUROLOGII/WHAT'S NEW IN NEUROLOGY

Latrepirydyna w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na chorobę Huntingtona

Kieburz K, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of latrepiridine in Huntington disease*. Arch Neurol 2010; 67: 154-160.

Zaburzenia funkcji poznawczych pojawiają się we wczesnej fazie choroby Huntingtona. Nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów jest jednym z mechanizmów prowadzących do degeneracji neuronów w przebiegu tej choroby. Latrepirydyna jest syntetyczną substancją stabilizującą błonę komórkową mitochondriów. W badaniach z grupą kontrolną lek ten powodował poprawę funkcji poznawczych, zachowania oraz codziennego funkcjonowania u pacjentów z chorobą Alzheimera. Autorzy pracy przeprowadzili wieloośrodkowe badanie kliniczne z użyciem randomizacji i podwójnie ślepej próby, oceniające bezpieczeństwo podawania latrepirydyny u chorych na chorobę Huntingtona. Po randomizacji 46 chorych otrzymywało przez 90 dni latrepirydynę w dawce 20 mg 3 razy dziennie, natomiast 45 chorych placebo. Latrepirydyna była dobrze tolerowana przez pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością w obu grupach (70% osób leczonych latrepirydyną i 80% osób leczonych placebo). W grupie otrzymującej latrepirydynę stwierdzono poprawę funkcji poznawczych ocenianych w skali Mini Mental State Examination średnio o 0,97 punktu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p = 0,03$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie funkcji ruchowych i poznawczych ocenianych w Unified Huntington's Disease Rating Scale ani ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale). Uzyskane przez autorów wyniki uzasadniają przeprowadzenie dużego badania klinicznego oceniającego przydatność podawania latrepirydyny w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na chorobę Huntingtona.

Fingolimod w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Kappos L, et al. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. NEJM 2010; 362: 387-401.

Cohen JA, et al. *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. NEJM 2010; 362: 402-415.

Fingolimod (FTY720) jest modulatorem receptora fosfatazy sfingozyny 1. Lek ten podawany doustnie

powoduje redystrybucję limfocytów B i T z krwi obwodowej do węzłów chłonnych. W efekcie w krwiobiegach znajduje się mniejsza ilość autoreaktywnych klonów limfocytów. Lek jest lipofilny, dzięki czemu penetruje barierę krew-mózg. Autorzy pierwszej pracy przeprowadzili 24-miesięczne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo doustnego podawania fingolimodu u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. W badaniu wzięło udział 1272 pacjentów. Kryteriami włączenia do badania były: (1) wiek: 18–55 lat; (2) co najmniej 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku lub co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat; (3) punktacja w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale) nie większa niż 5,5. Po randomizacji 429 chorych otrzymywało fingolimod w dawce 1,25 mg/dobę, 425 pacjentów fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę i 418 pacjentów placebo. Fingolimod w obu dawkach okazał się bardziej skuteczny niż placebo w redukcji liczby rzutów choroby ($P < 0,001$). Roczne ryzyko rzutu choroby wynosiło 0,18 w grupie otrzymującej 0,5 mg fingolimodu, 0,16 w grupie otrzymującej 1,25 mg fingolimodu i 0,40 w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo fingolimod w dawce 0,5 mg (HR: 0,70, $P = 0,02$) i dawce 1,25 mg (HR: 0,68, $P = 0,02$) znacząco zmniejszał ryzyko nasilenia się stopnia niepełnosprawności. Obie dawki leku były skuteczniejsze od placebo, biorąc pod uwagę liczbę nowych ognisk widocznych w RM w obrazach T2-zależnych i liczbę ognisk wzmacniających się po podaniu gadolinu oraz stopień zaniku mózgu. Działania niepożądane prowadzące do odstawienia leku wystąpiły u 14,2% osób zażywających fingolimod w dawce 1,25 mg, u 7,5% osób zażywających fingolimod w dawce 0,5 mg i u 7,7% osób zażywających placebo. Najczęstszymi objawami niepożądanymi po podaniu fingolimodu były: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, obrzęk plamki żółtej, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i łagodne nadciśnienie.

Autorzy drugiej pracy przeprowadzili 12-miesięczne badanie porównujące skuteczność fingolimodu z interferonem beta. Po randomizacji 426 pacjentów otrzymywało fingolimod w dawce 1,25 mg/dobę, 431 osób otrzymywało fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę, zaś 435 osób otrzymywało raz w tygodniu interferon beta-1a w dawce 30 μ g domięśniowo. Fingolimod w obu dawkach był skuteczniejszy od interferonu w zmniejszaniu liczby rzutów choroby. Roczne ryzyko wystąpienia rzutu choroby wynosiło 0,16 w grupie otrzymującej 0,5 mg fingolimodu, 0,20 w grupie otrzymującej 1,25 mg fingolimodu i 0,33 w grupie otrzymującej interferon. Po 12 miesiącach leczenia pacjenci

otrzymujący fingolimod mieli znacząco mniejszą liczbę nowych lub wzmacniających się po podaniu kontrastu ognisk w badaniu RM w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem. Oba leki wykazywały podobny efekt na progresję stopnia niepełności. U 2 chorych otrzymujących fingolimod w dawce 1,25 mg doszło do zgonu na skutek zakażenia wirusem *Varicella zoster* i *Herpes simplex*. Wyniki obu badań sugerują, że fingolimod może być przydatny w leczeniu pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. Konieczna jest dalsza obserwacja w celu określenia długoterminowego profilu bezpieczeństwa podawania fingolimodu.

Kladrybina w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Giovannoni G, et al. *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. NEJM 2010; 362: 416-426.

Kladrybina jest lekiem hamującym syntezę DNA w komórkach, co w efekcie prowadzi do śmierci komórki w mechanizmie apoptozy. Szczególnie podatne na działanie kladrybiny są limfocyty. Podanie kladrybiny prowadzi do szybkiego zmniejszenia liczby limfocytów CD4+ i CD8+ we krwi. Autorzy pracy oceniali skuteczność i bezpieczeństwo podawania kladrybiny u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. Kryteriami włączenia do badania były: (1) przynajmniej 1 rzut choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; (2) zmiany w badaniu RM typowe dla stwardnienia rozsianego (kryteria Fazekasa); (3) punktacja w skali EDSS nie większa niż 5,5. W badaniu wzięło udział 1326 pacjentów. Po randomizacji pacjenci otrzymywali doustnie albo kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg m.c. lub 5,25 mg/kg m.c., albo placebo. Lek podawano w krótkich, kilkudniowych cyklach (8–20 dni w ciągu roku). Roczne ryzyko wystąpienia rzutu choroby oceniane w 96. tyg. badania było znacząco mniejsze w grupie leczonej kladrybiną niż w grupie otrzymującej placebo i wynosiło odpowiednio 0,14 u osób leczonych dawką 3,5 mg/kg m.c., 0,15 u osób leczonych dawką 5,25 mg/kg m.c. i 0,33 u osób otrzymujących placebo ($P < 0,001$). Pacjenci leczeni kladrybiną mieli również mniejsze ryzyko zwiększenia się stopnia niepełności (HR: 0,67, 95% CI: 0,48–0,93, $P = 0,02$ dla osób leczonych dawką 3,5 mg/kg m.c. oraz HR: 0,69, 95% CI: 0,49–0,96, $P = 0,03$ dla osób leczonych dawką 5,25 mg/kg m.c.) w porównaniu z grupą leczoną placebo. W badaniu RM pacjenci leczeni

kladrybiną mieli również znacznie mniejszą liczbę ognisk wzmacniających się po podaniu kontrastu w obrazach T1-zależnych oraz liczbę aktywnych ognisk w obrazach T2-zależnych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Limfopenia wystąpiła u 21,6% osób leczonych kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg m.c., u 31,5% osób leczonych kladrybiną w dawce 5,25 mg/kg m.c. oraz u 1,8% osób leczonych placebo. Zakażenie *Herpes zoster* wystąpiło u 8 pacjentów leczonych kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg m.c., u 12 osób leczonych kladrybiną w dawce 5,25 mg/kg m.c. i u żadnej osoby otrzymującej placebo. Wyniki badania sugerują skuteczność podawania kladrybiny u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, jednakże objawy niepożądane mogą ograniczyć przydatność leku w praktyce klinicznej.

Leki blokujące receptory dla angiotensyny a ryzyko wystąpienia otępienia

Li N-C, et al. *Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis*. BMJ 2010; 340: b5465.

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych sugerują, że blokery receptorów dla angiotensyny mogą zapobiegać pogarszaniu się funkcji poznawczych. Autorzy pracy oceniali ryzyko wystąpienia otępienia u 819 591 osób (98% mężczyzn) w wieku ≥ 65 lat obciążonych chorobami układu krążenia. Pacjentów podzielono na 3 grupy: osoby zażywające blokery receptorów dla angiotensyny, osoby zażywające inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (lizynopryl) oraz osoby zażywające inne leki kardiologiczne (z wyłączeniem statyn). Obserwacja trwała 4 lata. Osoby leczone blokerami receptorów dla angiotensyny miały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia otępienia w porównaniu z osobami przyjmującymi lizynopryl (HR: 0,76, 95% CI: 0,69–0,84) lub inne leki kardiologiczne (HR: 0,81, 95% CI: 0,73–0,90). Pacjenci z rozpoznaną chorobą Alzheimera przyjmujący blokery receptorów dla angiotensyny mieli zmniejszone ryzyko wystąpienia zgonu (HR: 0,83, 95% CI: 0,71–0,97) lub pobytu w domu opieki (HR: 0,51, 95% CI: 0,36–0,72) w porównaniu z osobami z chorobą Alzheimera zażywającymi inne leki kardiologiczne. Ochronne działanie blokerów receptorów dla angiotensyny zwiększało się wraz ze wzrostem dawki leku. Ponadto, leki z tej grupy wykazały addytywny efekt w połączeniu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach

ciśnienia tętniczego pomiędzy badanymi grupami, co sugeruje, że protekcyjne działanie leków blokujących receptory dla angiotensyny jest niezależne od wpływu tych leków na ciśnienie tętnicze.

Zespół odstawienia u osób z chorobą Parkinsona zażywających agonistów dopaminy

Rabinak CA, et al. *Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease*. Arch Neurol 2010; 67: 58-63.

Substancje, które zwiększają stężenie dopaminy w układzie korowo-limbicznym, np. kokaina czy amfetamina, mogą być przyczyną fizycznego i psychicznego uzależnienia. U pacjentów zażywających agonistów dopaminy mogą wystąpić zaburzenia zachowania w postaci nadmiernego jedzenia, częstych, niekontrolowanych zakupów, wzmożonego popędu płciowego lub skłonności do podejmowania ryzykownych decyzji. Agoniści dopaminy aktywują układ korowo-limbiczny, mogą więc powodować objawy uzależnienia. Autorzy pracy oceniali częstość występowania zespołu odstawienia u pacjentów, u których zaprzestano lub znacząco zmniejszono dawkę agonistów dopaminy. Do badania włączono 40 osób z chorobą Parkinsona bez objawów otępienia. U 26 z nich stopniowo zmniejszano dawkę leku z powodu objawów niepożądanych. Zespół odstawienia manifestujący się rozdrażnieniem, atakami paniki, lękiem, pobudzeniem, odczuwaniem bólu, zaburzeniami snu, zmęczeniem, potami i niedociśnieniem ortostatycznym rozpoznano u 5 z 26 pacjentów (19%). Podawanie leków przeciwdepresyjnych, benzodiazepin lub L-dopy nie zmniejszało objawów zespołu odstawienia. Zwiększenie dawek agonistów dopaminy prowadziło do szybkiego ustąpienia objawów zespołu odstawienia. Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu odstawienia, przyjmowali większe dawki agonistów dopaminy i mieli znacząco mniejszą liczbę punktów w części ruchowej *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* niż pacjenci, u których nie stwierdzono objawów zespołu odstawienia. Pacjenci, u których odstawia się leki z grupy agonistów dopaminy, wymagają monitorowania pod kątem wystąpienia objawów zespołu odstawienia.

Rosuwastatyna w profilaktyce udaru mózgu u osób z małym stężeniem cholesterolu, ale dużym stężeniem białka C-reaktywnego

Everet BM, et al. *Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein. Justification for the use of statins in prevention: An interventional Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)*. Circulation 2010; 121: 143-150.

Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, w tym udaru mózgu. Statyny zmniejszają stężenie CRP we krwi. Autorzy pracy przeprowadzili prospektywne badanie oceniające skuteczność podawania rosuwastatyny w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu u osób ze zwiększonym stężeniem CRP. W badaniu uczestniczyło 17 802 pozornie zdrowych osób, u których stężenie frakcji cholesterolu LDL było mniejsze niż 130 mg/dl, a stężenie CRP było ≥ 2 mg/dl. Po randomizacji osoby biorące udział w badaniu otrzymywały rosuwastatynę w dawce 20 mg/dobę lub placebo. Mediana obserwacji wynosiła 1,9 roku. Osoby otrzymujące rosuwastatynę miały średnio o 48% mniejsze ryzyko wystąpienia udaru mózgu niż osoby otrzymujące placebo (HR: 0,52, 95% CI: 0,34–0,79, $P = 0,002$). Podawanie statyny zmniejszało o 51% ryzyko wystąpienia zawału mózgu (HR: 0,49, 95% CI: 0,30–0,81, $P = 0,008$), nie wpływając na ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (HR: 0,67, 95% CI: 0,24–1,88, $P = 0,44$). Wyniki badania wskazują, że statyny mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia zawału mózgu u osób ze zwiększonym stężeniem CRP.

Stymulacja nerwów krzyżowych jako metoda leczenia dysfunkcji pęcherza moczowego u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego

Sievert K-D, et al. *Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury*. Ann Neurol 2010; 67: 74-84.

Uszkodzenie rdzenia kręgowego prowadzi w pierwszym okresie do atonii pęcherza moczowego, a następnie do wzmożonej aktywności mięśnia wypieracza moczu. Nadmierna aktywność mięśnia wypieracza moczu przy jednoczesnej wzmożonej kurczliwości zwieracza cewki moczowej powoduje wzrost ciśnienia w pęcherzu moczowym będący przyczyną refluksu pęcherzowo-cewkowego. Bezpośrednimi powikłaniami refluksu są zakażenia dróg moczowych i wodoner-

cze, zaś w ciężkich przypadkach posocznica i uszkodzenie nerek. Podawanie leków antymuskarynowych zwykle nie przynosi zadowalających efektów. Autorzy pracy oceniali wpływ obustronnej stymulacji nerwów krzyżowych na funkcje pęcherza u pacjentów z poprzecznym pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. W badaniu wzięło udział 16 mężczyzn w wieku 19–47 lat z uszkodzeniem rdzenia na poziomie Th2/3–Th11. Obserwacja trwała 26 miesięcy. W warunkach znieczulenia miejscowego u pacjentów zainstalowano obustronnie do otworów międzykręgowych S3 elektrody, które podłączono do stymulatora przymocowanego podskórnie do dolnej ściany jamy brzusznej lub do pośladka. Wszczepienia elektrod dokonano po 2,9 miesiąca (zakres: 0,8–4,5) od momentu urazu rdzenia. Badanie wideourodynamiczne potwierdziło, że stymulacja nerwów krzyżowych zapobiega nadmiernej aktywności mięśnia wypieracza moczu. Ponadto, u pacjentów poddanych neuromodulacji rzadziej występowały zakażenia dróg moczowych oraz konieczność podawania leków przeciwczerwieniowych w porównaniu z pacjentami, u których nie stosowano stymulatora. Wyniki badania sugerują, że stymulacja nerwów krzyżowych jest obiecującą metodą leczenia dysfunkcji pęcherza moczowego u osób z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

Prace polskich autorów

Profil ekspresji genów w pękniętych i niepękniętych tętniakach śródczaszkowych

Pera J, et al. *Gene expression profiles in human ruptured and unruptured intracranial aneurysms: what is the role of inflammation.* Stroke 2010; 41: 224-231.

Czynniki decydujące o pęknięciu tętniaków wewnątrzczaszkowych są wciąż słabo poznane. Aby uzyskać wgląd w molekularne mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie i pęknięcie tętniaków wewnątrzczaszkowych, autorzy pracy użyli metody mikromacierzy w celu oceny profilu ekspresji genów w 8 pękniętych i 6 niepękniętych tętniakach śródczaszkowych. Fragmenty tętniaków pobrano podczas operacji neurochirurgicznych i porównano z ekspresją genów w niezmiennych chorobowo fragmentach tętnic oponowych (grupa kontrolna). W porównaniu z grupą kontrolną w materiale uzyskanym z pękniętych i niepękniętych tętniaków stwierdzono zmianę ekspresji 131 genów. Zmniejszona ekspresja dotyczyła głównie genów związanych z adhezją komórek oraz układem mięśniowym, a zwiększona ekspresja – genów odpo-

wiedzialnych za regulację procesu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej. Porównując ekspresję genów pomiędzy pękniętymi a niepękniętymi tętniakami, stwierdzono zmniejszoną ekspresję genów zaangażowanych w regulację procesu zapalnego w pękniętych tętniakach. Wyniki badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje wskazujące na rolę cząstek adhezyjnych i komórek mięśniowych w powstawaniu tętniaków wewnątrzczaszkowych oraz rzucają nowe światło na rolę procesu zapalnego w patogenezie pęknięcia tętniaków.

Ostatnio opublikowane wytyczne

Gasser T, et al. *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias.* Eur J Neurol 2010; 17: 179-188.

Mygland A, et al. *EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis.* Eur J Neurol 2010; 17: 8-e4.

Opracował: dr med. Tomasz Dziędzic