

Angioplastyka z założeniem stentu w porównaniu z endarterektomią w leczeniu chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej

International Carotid Stenting Study investigators. *Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial.* Lancet 2010; 375: 985-997.

Bonati LH, et al. *New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS).* Lancet Neurol 2010; 9: 353-362.

Endarterektomia pozostaje metodą z wyboru w leczeniu objawowego zwężenia tętnic szyjnych. Autorzy pracy porównywali skuteczność endarterektomii ze stentowaniem tętnic szyjnych u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej. Do badania włączono 1713 pacjentów w wieku > 40. roku życia, u których stwierdzono zwężenie tętnicy szyjnej > 50% i u których w ciągu 12 miesięcy poprzedzających randomizację występowały kliniczne objawy niedokrwienia mózgu w obszarze unaczynionym przez zwężoną tętnicę. Z badania wyłączono pacjentów z dużego stopnia niesprawności poudarową, osoby, które wcześniej przebyły endarterektomię lub stentowanie tętnic szyjnych, oraz osoby, które oczekiwały na inne zabiegi chirurgiczne. Stopień zwężenia tętnicy szyjnej określano za pomocą badania ultrasonograficznego. Po randomizacji u 858 osób wykonano endarterektomię, a u 855 osób stentowanie tętnicy szyjnej. W ciągu 120 dni od momentu zabiegu, zgon lub udar mózgu prowadzący do niesprawności stwierdzono u 4% pacjentów poddanych stentowaniu i u 3,2% pacjentów poddanych endarterektomii (HR: 1,28, 95% CI: 0,77–2,11). Zgon, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego towarzyszący zabiegowi stwierdzono u 8,5% osób poddanych stentowaniu i u 5,2% osób poddanych endarterektomii (HR: 1,69, 95% CI: 1,16–2,45; $P = 0,006$). Ryzyko wystąpienia udaru mózgu (HR: 1,92, 95% CI: 1,27–2,89) lub zgonu (HR: 2,76, 95% CI: 1,16–6,56) było większe w grupie osób, u których wykonano stentowanie, niż u osób poddanych endarterektomii. Uszkodzenie nerwów czaszkowych zaobserwowano u 45 pacjentów poddanych endarterektomii i u 1 pacjenta poddanego stentowaniu. Endarterektomia wiązała się również z większym ryzykiem wystąpienia krwawienia śródczaszkowego (50 wobec 31 przypadków; $P = 0,02$). Autorzy pracy stwierdzają, że do momentu zakończenia badania (planowany czas obserwacji – 3 lata) endarterektomia powinna być nadal

traktowana jako metoda z wyboru w leczeniu objawowego zwężenia tętnic szyjnych.

U 231 chorych uczestniczących w badaniu (124 osoby zakwalifikowane do stentowania i 107 osób zakwalifikowanych do endarterektomii) wykonano badanie RM mózgu przed zabiegiem oraz dzień i miesiąc po zabiegu. W badaniu wykonanym dzień po zabiegu nowe ogniska niedokrwienne widoczne w projekcji DWI (*diffusion-weighted imaging*) stwierdzono u 50% pacjentów poddanych stentowaniu i u 17% osób poddanych endarterektomii (OR: 5,21, 95% CI: 2,78–9,79; $P < 0,0001$). W badaniu wykonanym po miesiącu od momentu zabiegu nowe ogniska niedokrwienne widoczne w projekcji FLAIR obserwowano u 33% osób, które przebyły stentowanie i u 8% osób, które przebyły endarterektomię (OR: 5,93, 95% CI: 2,25–15,62; $P = 0,0003$). Co najmniej jedno nowe ognisko niedokrwienne stwierdzono w projekcji DWI u 17% pacjentów poddanych endarterektomii, u 73% pacjentów poddanych stentowaniu z użyciem urządzeń chroniących mózg przed zatorami i u 34% osób poddanych stentowaniu bez użycia urządzeń chroniących mózg przed zatorami. Wyniki badania wskazują na większe ryzyko wystąpienia niedokrwienia mózgu podczas zabiegu stentowania niż podczas zabiegu endarterektomii. Ponadto wyniki te sugerują, że urządzenia mające chronić mózg przed niedokrwieniem podczas stentowania nie są skuteczne w zapobieganiu niedokrwieniu mózgu.

Ryfaksymina w leczeniu encefalopatii wątrobowej

Bass NM, et al. *Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy.* N Engl J Med 2010; 362: 1071-1081.

Encefalopatia wątrobowa jest przewlekłym powikłaniem marskości wątroby. Podejrzewa się, że przyczyną encefalopatii wątrobowej mogą być pochodzące z żółtąka toksyny, które nie są metabolizowane przez uszkodzoną wątrobę. Główną toksyną odpowiedzialną za wystąpienie encefalopatii wątrobowej jest amoniak. Doustne antybiotyki, takie jak neomycyna, wankomycyna czy metronidazol, zmniejszają stężenie amoniaku we krwi poprzez likwidację bakterii jelitowych produkujących amoniak. Leki te nie mogą być jednak stosowane przewlekłe ze względu na objawy uboczne. Ryfaksymina jest doustnym, słabo wchłaniającym się w przewodzie pokarmowym antybiotykiem o szerokim zakresie aktywności przeciwbakteryjnej. Podawanie tego antybiotyku przez dłuższy czas nie prowadzi do wystąpienia istotnej klinicznie oporności bakterii na ten lek. Autorzy pracy przeprowadzili badanie metodą pod-

wólnie ślepej próby i z użyciem placebo w celu oceny skuteczności podawania ryfaksyminy w profilaktyce encefalopatii wątrobowej. Do badania włączono 299 pacjentów z marskością wątroby, którzy w momencie rozpoczęcia badania nie wykazywali objawów encefalopatii. Po randomizacji 140 chorych otrzymywało ryfaksyminę w dawce 550 mg dwa razy dziennie, a 159 chorych placebo. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Epizod encefalopatii wątrobowej wystąpił po raz pierwszy w okresie obserwacji u 22,1% pacjentów otrzymujących antybiotyki i u 45,9% pacjentów otrzymujących placebo. Podawanie ryfaksyminy zmniejszało znacząco ryzyko wystąpienia epizodów encefalopatii w porównaniu z placebo (HR: 0,42, 95% CI: 0,28–0,64; $P < 0,001$). Z powodu encefalopatii hospitalizowano 13,6% chorych leczonych ryfaksyminą i 22,6% chorych otrzymujących placebo (HR: 0,50, 95% CI: 0,29–0,87; $P = 0,01$). Ponad 90% chorych z objawami encefalopatii otrzymywało dodatkowo laktulozę. Częstość objawów niepożądanych była podobna w obu badanych grupach. Infekcja spowodowana przez bakterię *Clostridium difficile* wystąpiła u 2 pacjentów leczonych antybiotykiem i u żadnego z otrzymujących placebo. Wyniki badania sugerują, że ryfaksymina może być pomocna w zapobieganiu wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej.

Daklizumab w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego

Wynn D, et al. *Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta*. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381-390.

Daklizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząstce powierzchniowej CD25, która jest częścią receptora dla interleukiny 2. CD25 znajduje się przede wszystkim na powierzchni aktywowanych limfocytów T. Zablokowanie receptora CD25 prowadzi do ekspansji limfocytów NK, które mogą zabijać autoreaktywne limfocyty T. Spadek liczby autoreaktywnych limfocytów T powoduje zmniejszenie objawów stwardnienia rozsianego. Autorzy pracy przeprowadzili wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą oceniające wpływ podawania daklizumabu na przebieg rzutowej postaci stwardnienia rozsianego. Do badania włączono 230 pacjentów w wieku 18–55 lat, wcześniej leczonych za pomocą interferonu beta przez co najmniej 6 miesięcy. Innymi kryteriami włączenia do badania były: stopień niesprawności w skali Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 5 oraz wystąpienie co

najmniej jednego rzutu choroby lub obecność co najmniej jednego wzmacniającego się po podaniu gadolinu ogniska w mózgu lub rdzeniu kręgowym w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania. Po randomizacji 75 pacjentów otrzymywało interferon beta z podawaną podskórnie dużą dawką daklizumabu (2 mg/kg m.c. co 2 tygodnie), 78 – interferon beta z małą dawką daklizumabu (1 mg/kg m.c. co 4 tygodnie), a 77 – interferon beta z placebo. Aktywność choroby oceniano w badaniu RM głowy wykonywanym co 4 tygodnie pomiędzy 8. a 24. tygodniem terapii. Średnia liczba nowych lub powiększających się ognisk, które ulegały wzmocnieniu po podaniu gadolinu, wynosiła 4,75 w grupie otrzymującej placebo, 1,32 w grupie otrzymującej daklizumab w dużej dawce i 3,58 w grupie otrzymującej daklizumab w małej dawce. Liczba stwierdzonych ognisk była znacząco statystycznie mniejsza w grupie otrzymującej daklizumab w dużej dawce niż w grupie otrzymującej placebo ($P = 0,004$). Podawanie daklizumabu nie wpływało istotnie na całkowitą liczbę limfocytów B i T, ale prowadziło do 7-krotnego wzrostu liczby limfocytów NK (CD56^{high}). Częstość objawów ubocznych była podobna w badanych grupach. Autorzy pracy stwierdzają, że dodanie daklizumabu do standardowej terapii interferonem beta może spowalniać aktywność procesu chorobowego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Riluzol w leczeniu ataksji mózdkowej

Ristori G, et al. *Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial*. *Neurology* 2010; 74: 839-845.

Nadmierna reaktywność neuronów położonych w głębokich jądrach mózdku pozbawionych hamującego wpływu komórek Purkiniego może być przyczyną ataksji mózdkowej. Riluzol powoduje otwarcie aktywowanych wapniem kanałów potasowych, przez co zmniejsza liczbę wyładowań w neuronach głębokich struktur mózdku. Autorzy pracy w badaniu pilotażowym oceniali skuteczność podawania riluzolu u pacjentów z ataksją mózdkową o różnej etiologii (ataksja rdzeniowo-mózdkowa, ataksja Friedreicha, zespół łamliwego chromosomu X, zanik wieloukładowy, stwardnienie rozsiane, ataksje o niejasnej etiologii). Do badania włączono 40 pacjentów. Po randomizacji 20 pacjentów otrzymywało przez 8 tygodni riluzol w dawce 100 mg/dobę, pozostali zaś placebo. Nasilenie objawów ataksji oceniano za pomocą *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS). Liczba pacjentów, u których stwierdzono poprawę w skali ICARS o co

najmniej 5 punktów, była większa w grupie leczonej riluzolem niż w grupie otrzymującej placebo w 4. tygodniu (9/19 w porównaniu z 1/19, OR: 16,2, 95% CI: 1,8–147,1) i 8. tygodniu badania (13/19 w porównaniu z 1/19, OR: 39,0, 95% CI: 4,2–364,2). Średnia zmiana liczby punktów w skali ICARS po 8 tygodniach leczenia wynosiła 7,05 w grupie otrzymującej riluzol i 0,16 w grupie otrzymującej placebo ($P < 0,001$). Wyniki badania uzasadniają przeprowadzenie w przyszłości kolejnych prób klinicznych oceniających riluzol jako lek potencjalnie użyteczny w leczeniu ataksji mózdkowych.

Witamina E w zapobieganiu neuropatii u chorych leczonych cisplatyną

Pace A, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy. Neurology 2010; 74: 762-766.

Cisplatyna, lek stosowany w chemioterapii nowotworów, powoduje wystąpienie ciężkiej polineuropatii nawet u 90% pacjentów otrzymujących ten lek w łącznej dawce większej niż 300 mg/m². Cisplatyna powoduje zwyrodnienie komórek zwojów tylnych z towarzyszącą utratą grubych zmielinizowanych włókien nerwowych. Jednym z mechanizmów prowadzących do uszkodzenia nerwów po zażyciu cisplatyny jest powstawanie wolnych rodników. Witamina E ma działanie antyoksydacyjne. Autorzy pracy przeprowadzili badanie oceniające skuteczność podawania witaminy E w zapobieganiu wystąpienia neuropatii u chorych leczonych cisplatyną. Do badania włączono 41 pacjentów, którzy otrzymali łączną dawkę cisplatyny większą niż 300 mg/m². Po randomizacji pacjenci otrzymywali doustnie tokoferol w dawce 400 mg/dobę (17 osób) lub placebo (24 osoby). Podawanie witaminy E lub placebo rozpoczęto przed zainicjowaniem chemioterapii i kontynuowano przez 3 miesiące od momentu zakończenia chemioterapii. Objawy neuropatii oceniano za pomocą *Total Neuropathy Score* (TNS). Przed rozpoczęciem chemioterapii wynik badania neurologicznego był prawidłowy u wszystkich pacjentów. Po leczeniu objawy neuropatii oceniane w TNS były znacząco mniejsze w grupie otrzymującej witaminę E niż w grupie otrzymującej placebo (1,4 vs 4,1, $P < 0,01$). W porównaniu ze stanem przed włączeniem cisplatyny, średnia amplituda odpowiedzi czuciowych z nerwu łydkowego i pośrodkowego mierzona w badaniu elektrofizjologicznym była znacząco zmniejszona w grupie pacjentów zażywających placebo i niezmienną w grupie otrzymującej witaminę E. Wyniki badania sugerują, że podawanie witaminy E może być pomocne w zapobieganiu polineuropatii u osób leczonych cisplatyną.

Uszkodzenie kory mózgu u chorych na stwardnienie rozsiane

Calabrese M, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 67: 376-383.

Badania neuropatologiczne chorych na stwardnienie rozsiane wykazały istnienie ognisk demielinizacyjnych nie tylko w istocie białej, ale również w korze mózgu. Technika DIR (*double inversion recovery*) umożliwia podczas badania RM wizualizację ognisk demielinizacyjnych położonych w korze mózgu. Autorzy pracy przeprowadzili prospektywne badanie oceniające liczbę, położenie i szybkość tworzenia się nowych ognisk demielinizacyjnych w korze mózgu u chorych na stwardnienie rozsiane. W badaniu wzięto udział 76 chorych na postać rzutową i 31 chorych na postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. Okres obserwacji wyniósł 3 lata. W momencie rozpoczęcia badania ogniska korowe stwierdzono u 64,4% pacjentów z postacią rzutową i u 74,2% pacjentów z postacią wtórnie postępującą. W trakcie okresu obserwacji zaobserwowano powstanie 132 nowych ognisk korowych u 44 pacjentów z postacią rzutową (0,8 nowych ognisk/pacjenta/rok) i 61 nowych ognisk korowych u 15 pacjentów z postacią wtórnie postępującą (1 nowe ognisko/pacjenta/rok). W tym czasie tylko u 31 chorych wykryto powstanie co najmniej 1 nowego ogniska w istocie białej. Liczba i objętość ognisk korowych była znacząco większa u pacjentów, u których w trakcie obserwacji stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w skali Expanded Disability Status Scale (EDSS). Wyjściowa objętość ognisk korowych korelowała z wyjściową liczbą punktów w skali EDSS ($r = 0,36$; $P < 0,001$) oraz zmianą liczby punktów w EDSS podczas trwania badania ($r = 0,51$; $P < 0,001$). Wyjściowa objętość ognisk korowych była niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zmian stanu klinicznego w EDSS oraz zmian objętości istoty szarej mózgu. Wyniki badania wskazują, że liczba ognisk korowych wzrasta wraz z czasem trwania stwardnienia rozsianego i jest związana z narastaniem stopnia niepełnosprawności.

Krwotok śródmózgowy u osób zażywających kokainę

Martin-Schild S, et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. Stroke 2010; 41: 680-684.

Krwotok śródmózgowy jest rzadkim powikłaniem u osób zażywających kokainę. Autorzy pracy dokonali retrospektywnej analizy częstości występowania i obrazu

klinicznego krwotoku śródmiąższowego mózgu w tej grupie osób. Do badania włączono 45 pacjentów, u których w momencie przyjęcia do szpitala stwierdzono obecność metabolitów kokainy w moczu, oraz 105 pacjentów, u których nie wykryto obecności kokainy w moczu. Pacjenci zażywający kokainę mieli znacząco wyższe ciśnienie rozkurczowe krwi przy przyjęciu niż osoby niezżywające tego narkotyku (mediana: 121 w porównaniu z 110 mm Hg, $P = 0,02$). Ponadto u chorych, u których stwierdzono obecność metabolitów kokainy, zaobserwowano większy deficyt neurologiczny oceniany w National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (mediana: 18 w porównaniu z 13, $P = 0,01$). Pacjenci zażywający kokainę częściej mieli krwawienie do struktur głębokich mózgu, zwłaszcza do pnia mózgu (20% w porównaniu z 4,8%) oraz do komór mózgu (OR: 3,84, 95% CI: 1,81–8,17; $P < 0,0001$). U pacjentów zażywających kokainę stwierdzono gorsze rokowanie w momencie wypisu ze szpitala (zmodyfikowana skala Rankina: 5 w porównaniu z 3; $P < 0,0001$) oraz większe ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji (OR: 2,71, 95% CI: 1,18–6,25; $P = 0,02$) w porównaniu z osobami niezżywającymi narkotyków. Po uwzględnieniu innych czynników prognostycznych (stopień deficytu neurologicznego, krwawienie do komór, wentrykulostomia) zażywanie kokainy okazało się niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym ze złym rokowaniem u chorych na krwotok śródmiąższowy mózgu (OR: 3,21, 95% CI: 1,03–10,01; $P = 0,04$).

Porównanie skuteczności 10 najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych u osób starszych

Arif H, et al. *Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy*. Arch Neurol 2010; 67: 408-415.

Zapadalność na padaczkę wzrasta znacząco u osób powyżej 60. roku życia. Dotąd jedynie pojedyncze badania kliniczne porównywały skuteczność leków przeciwpadaczkowych stosowanych u starszych osób. Jeden z parametrów stosowanych w ocenie skuteczności leków to tzw. retencja. Wskaźnik retencji definiowany jest jako procent osób, które kontynuowały zażywanie danego leku przez określony czas, w stosunku do wszystkich osób, które rozpoczęły leczenie danym lekiem. Autorzy pracy porównali w badaniu retrospektywnym skuteczność 10 najczęściej stosowanych u osób starszych leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, klobazam, okskarbazepina, gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, fenytoina, topiramát, zonisamid i kwas walproinowy) u osób w wieku ≥ 55 lat, u których

wprowadzono po raz pierwszy leczenie przeciwpadaczkowe. Do badania włączono 329 chorych. Dwunastomiesięczny wskaźnik retencji był największy dla lamotryginy (78,6%) i lewetyracetamu (72,5%), a najmniejszy dla okskarbazepiny (23,5%). Biorąc pod uwagę wskaźnik retencji, lamotrygina była znamienne bardziej skuteczna niż karbamazepina (48,4%), gabapentyna (59%), fenytoina (59,3%), topiramát (55,6%) i okskarbazepina (23,5%), a lewetyracetam był znamienne bardziej skuteczny niż karbamazepina i okskarbazepina. U osób z padaczką lekooporną największy wskaźnik retencji miał kwas walproinowy (90%). Wskaźnik osób, które pozostawały wolne od napadów w ciągu 12 miesięcy obserwacji, był najwyższy u osób zażywających lamotryginę (54,1%) i lewetyracetam (42,6%). Również w grupie osób z padaczką lekooporną najlepszymi pod względem opanowania napadów okazały się lamotrygina (47,4%) i lewetyracetam (38,9%). Najczęstszymi przyczynami odstawienia leku przeciwpadaczkowego lub zmniejszenia jego dawki były: zaburzenia równowagi (14%), senność (8,8%), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (8,8%) i zawroty głowy (6,8%). Średni czas do momentu wystąpienia objawów ubocznych będących przyczyną odstawienia leku był najkrótszy dla okskarbazepiny (3 miesiące) i najdłuższy dla gabapentyny (11,6 miesiąca).

Ostatnio opublikowane wytyczne

Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, Fontaine B, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, De Jonghe P, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Tabrizi SJ, Tallaksen C, Zeviani M, Harbo HF, Gasser T. *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias*. Eur J Neurol 2010; 17: 641-648.

Filippi M, Agosta F, Abrahams S, Fazekas F, Grosskreutz J, Kalra S, Kassubek J, Silani V, Turner MR, Masdeu JC. *EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases*. Eur J Neurol 2010; 17: 526-e20.

Opracował: dr med. Tomasz Dzedzic