

Stentowanie w porównaniu ze zdecydowanym leczeniem zachowawczym u pacjentów z udarem mózgu i wewnątrzczaszkowym zwężeniem tętnicy

Chimowitz MI, et al. *Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis*. N Engl J Med 2011; 365: 993-1003.

Osoby, które przebyły zawał mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu spowodowane dużego stopnia zwężeniem (70–99%) jednej z tętnic wewnątrzczaszkowych, mają zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu (23% w ciągu pierwszego roku od momentu udaru mózgu). Autorzy pracy porównywali skuteczność stentowania zwężonej tętnicy wewnątrzczaszkowej i zdecydowanego leczenia zachowawczego w zapobieganiu kolejnemu udarowi mózgu. Do badania włączono pacjentów, którzy w ciągu 30 dni przed rekrutacją do badania przebyli przejściowe niedokrwienie mózgu lub zawał mózgu niepowodujący niepełnosprawności. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednakowe leczenie farmakologiczne: kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg/dobę, kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę przez 90 dni od momentu włączenia do badania, rosuvastatinę w dawce pozwalającej na utrzymanie stężenia LDL-cholesterolu < 1,81 mmol/l oraz leki obniżające skurczowe ciśnienie tętnicze do wartości < 140 mm Hg (< 130 mm Hg u chorych na cukrzycę). Ponadto prowadzono działania zmierzające do zmiany stylu życia pacjentów (zaprzestanie palenia papierosów, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie wysiłku fizycznego). Po randomizacji 227 chorych otrzymywało zdecydowane leczenie zachowawcze, a u 224 chorych dodatkowo przeprowadzono stentowanie zwężonej tętnicy wewnątrzczaszkowej z wykorzystaniem systemu Wingspan. Punktem końcowym badania było wystąpienie udaru mózgu lub zgonu w ciągu 30 dni od momentu włączenia do badania. Udar mózgu lub zgon w ciągu 30 dni od włączenia do badania stwierdzono u 14,7% pacjentów poddanych stentowaniu i u 5,8% pacjentów otrzymujących tylko leczenie zachowawcze ($P = 0,002$). Objawowy krwotok mózgowy wystąpił u 10 z 33 pacjentów (30,3%) poddanych stentowaniu, u których stwierdzono udar mózgu, i u żadnego pacjenta w grupie leczonej zachowawczo ($P = 0,04$). Ryzyko udaru mózgu lub zgonu po roku od momentu włączenia do badania było większe u pacjentów poddanych stentowaniu niż w grupie leczonej zachowawczo (20,0% vs 12,2%; $P = 0,009$). Wyniki badania sugerują, że stentowanie zwężonej tętnicy wewnątrzczaszkowej niesie ze sobą zwiększone ryzyko udaru mózgu w porównaniu ze zdecydowanym leczeniem zachowawczym.

Zmiany w mikronaczyniach siatkówki a ryzyko epizodów naczyniowych u pacjentów po udarze mózgu

De Silva DA, et al. *Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke*. Neurology 2011; 77: 896-903.

Zmiany w mikronaczyniach siatkówki, takie jak mikrotętniaki, miejscowe przewężenie naczyń tętniczych lub poszerzenie i zastój w naczyniach żylnych skrzyżowanych z naczyniami tętniczymi, związane są ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, zgonu spowodowanego udarem i subklinicznych zmian w zakresie istoty białej mózgu. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy zmianami w mikronaczyniach siatkówki a ryzykiem epizodów naczyniowych u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu. Do badania włączono 652 pacjentów (średnia wieku: 64 lata, 63% mężczyzn, 45% pacjentów z chorobą małych naczyń mózgowych). Fotografie siatkówki wykonano w ciągu pierwszego tygodnia od momentu wystąpienia udaru mózgu. Mediana okresu obserwacji wynosiła 29 miesięcy. W tym czasie kolejny udar mózgu stwierdzono u 14% pacjentów, epizod wieńcowy u 7% pacjentów, zgon spowodowany chorobami naczyniowymi u 5% pacjentów, a co najmniej jedno z powyższych zdarzeń u 20% pacjentów. Częstość występowania mikrotętniaków siatkówki w badanej populacji wynosiła 39%, miejscowego poszerzenia naczyń tętniczych – 57%, a poszerzenia naczyń żylnych – 44%. Pacjenci z poszerzeniem naczyń żylnych dużego stopnia mieli zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu (HR: 1,92; 95% CI: 1,05–3,53), natomiast pacjenci z miejscowym poszerzeniem naczyń tętniczych dużego stopnia – zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów naczyniowych (HR: 2,13; 95% CI: 1,07–4,25) oraz zgonu z powodów naczyniowych (HR: 7,38; 95% CI: 1,76–30,96). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu wieku, płci, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, migotania przedsionków i typu udaru mózgu, poszerzenie naczyń żylnych oraz miejscowe poszerzenie naczyń tętniczych dużego stopnia pozostawały niezależnymi predyktorami kolejnego udaru mózgu (odpowiednio: HR: 2,28; 95% CI: 1,20–4,33 i HR: 2,75; 95% CI: 1,14–6,63). Ponadto miejscowe poszerzenie naczyń tętniczych było niezależnym czynnikiem predykcyjnym epizodów naczyniowych (HR: 2,77; 95% CI: 1,31–5,86) i zgonów z powodów naczyniowych (HR: 10,61; 95% CI: 2,07–54,29). Wyniki badania sugerują, że zmiany w zakresie mikronaczyń siatkówki mogą być pomocne w ocenie ryzyka epizodów naczyniowych u pacjentów po przebytym udarze mózgu.

Podpotyliczne wstrzyknięcia kortykosteroidów w leczeniu klasterowego bólu głowy

Leroux E, et al. *Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 891-897.

Autorzy pracy oceniali skuteczność podpotylicznych wstrzyknięć kortykosteroidów jako terapii dodanej u pacjentów z częstymi napadami klasterowego bólu głowy. Do badania włączono pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, którzy spełniali kryteria diagnostyczne dla epizodycznego lub przewlekłego klasterowego bólu głowy i mieli średnio 2 lub więcej napadów bólu głowy na dobę w ciągu 3 dni poprzedzających włączenie do badania. Po randomizacji pacjenci otrzymywali 3 podpotyliczne wstrzyknięcia kortiwazolu, kortykosteroidu o długim czasie działania albo placebo. Kortiwazol w dawce 3,75 mg wstrzykiwano w odstępie 48–72 godz. w okolicę nerwu potylicznego większego po stronie, po której występował ból głowy. Pacjenci z ostrym napadem klasterowego bólu głowy otrzymywali tlen i sumatriptan. Ponadto u pacjentów z epizodycznym bólem głowy rozpoczynano leczenie profilaktyczne za pomocą werapamilu. Głównym punktem końcowym badania było zmniejszenie liczby napadów bólu głowy w ciągu 2–4 dni po wykonaniu ostatniego wstrzyknięcia. Po randomizacji 21 chorych otrzymało we wstrzyknięciu kortykosteroid, a 22 chorych sól fizjologiczną. Zmniejszenie o co najmniej 2 liczby napadów bólu głowy stwierdzono u 20 z 21 pacjentów, którym podano kortiwazol, i u 12 z 22 pacjentów, którzy otrzymali placebo (OR: 14,5; 95% CI: 1,8–116,9; $P = 0,012$). Pacjenci leczeni kortykosteroidem mieli również mniej napadów klasterowego bólu głowy w ciągu pierwszych 15 dni badania (średnio: 10,6 vs 30,3; $P = 0,004$). Nie obserwowano żadnych poważnych objawów niepożądanych. Najczęstszymi objawami ubocznymi były ból w miejscu wstrzyknięcia i nieklasterowy ból głowy. Wyniki badania sugerują, że podpotyliczne wstrzyknięcie kortiwazolu może się przyczynić do szybkiego zmniejszenia liczby ataków bólu zarówno u pacjentów z epizodycznym, jak i przewlekłym klasterowym bólem głowy.

Teriflunomid w leczeniu stwardnienia rozsianego

O'Connor P, et al. *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.

Teriflunomid jest odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy dihydroorotanowej, która odgrywa rolę kluczowego enzymu mitochondrialnego zaangażowanego w syntezę pirymidyn niezbędnych do replikacji DNA. Podanie leku powoduje zmniejszenie aktywacji i proliferacji limfocytów B i T. Autorzy pracy przeprowadzili badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania teriflunomidu u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. Kryteriami włączenia do badania były: (1) wiek: 18–55 lat; (2) liczba punktów w *Expanded Disability Status Scale* ≤ 5 ; (3) co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku. Po randomizacji 366 pacjentów otrzymywało teriflunomid w dawce 7 mg/dobę, 359 pacjentów teriflunomid w dawce 14 mg/dobę, a 363 pacjentów placebo przez 108 tygodni. Liczba rzutów choroby w ciągu roku wynosiła 0,54 w grupie otrzymującej placebo i 0,37 w grupie otrzymującej teriflunomid w dawce 7 mg lub 14 mg ($P < 0,001$). Progresję choroby stwierdzono u 27,3% pacjentów otrzymujących placebo, 21,7% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 7 mg i 20,2% pacjentów przyjmujących teriflunomid w dawce 14 mg. Obydwie dawki leku były skuteczniejsze niż placebo w spowolnieniu progresji choroby ($P = 0,08$ dla dawki 7 mg i $P = 0,03$ dla dawki 14 mg). Liczba ognisk wzmacniających się po podaniu gadolinu oraz całkowita objętość ognisk widocznych w badaniu RM były znacząco mniejsze w grupie leczonej teriflunomidem niż w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszymi objawami niepożądanymi po podaniu leku były nudności, biegunka i ścięćcenie włosów. Zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej stwierdzono u 54,0% chorych otrzymujących 7 mg teriflunomidu, u 57,3% chorych otrzymujących 14 mg teriflunomidu oraz u 35,9% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zakażenia wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych teriflunomidem i u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki badania wskazują, że podawany doustnie teriflunomid znacząco zmniejsza liczbę rzutów stwardnienia rozsianego i spowalnia rozwój niepełnosprawności.

Toksyna botulinowa w terapii przewlekłej migreny

Lepton RB, et al. *OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine*. *Neurology* 2011; 77: 1465-1472.

Przewlekła migrena dotyka ok. 2% populacji i ma negatywny wpływ na jakość życia. Autorzy pracy oceniali wpływ iniekcji toksyny botulinowej typu A na jakość życia pacjentów z przewlekłą migreną. Po randomizacji 688 pacjentów otrzymywało co 12 tygodni wstrzyknięcia toksyny botulinowej, a 696 pacjentów wstrzyknięcia z placebo. Toksynę botulinową wstrzykiwano w 31 ustalonych punktów znajdujących się na głowie i szyi. W jeden punkt wstrzykiwano 5 jednostek toksyny (łącznie 155 jednostek). Ponadto w zależności od nasilenia bólu lekarz mógł podać dodatkowo 40 jednostek toksyny. Jakość życia oceniano w *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ). Ponadto używano kwestionariusza HIT (*Headache Impact Test*) oceniającego funkcjonowanie społeczne i poznawcze, vitalność i poziom stresu. Po 24 tygodniach leczenia stwierdzono znaczącą poprawę w zakresie jakości życia u chorych leczonych toksyną botulinową w porównaniu z placebo. Wyniki badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje o przydatności toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny.

Porównanie pregabaliny z lamotryginą w monoterapii świeżo rozpoznanej padaczki częściowej

Kwan P, et al. *Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 881-890.

Autorzy pracy porównywali skuteczność pregabaliny z lamotryginą w leczeniu pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką częściową. Po randomizacji 330 pacjentów otrzymywało pregabaliny i 330 kolejnych lamotryginę. W ciągu 4 pierwszych tygodni zwiększano stopniowo dawkę pregabaliny do 75 mg dwa razy dziennie i lamotryginy do 50 mg dwa razy dziennie. W ciągu kolejnych 52 tygodni badania, w zależności od stanu klinicznego pacjentów, zwiększano dawkę pregabaliny do dawki maksymalnej 600 mg/dobę, a lamotryginy do dawki maksymalnej 500 mg/dobę. Liczba pacjentów, którzy w ciągu kolejnych 6 miesięcy nie mieli żadnych napadów padaczkowych, była mniejsza w grupie otrzymującej pregabaliny niż w grupie otrzymującej lamotryginę (52% vs 68%). Liczba objawów niepożądanych była podobna w obu grupach

chorych, chociaż takie objawy, jak zawroty głowy, senność, zmęczenie i zwiększenie masy ciała, obserwowano częściej u pacjentów leczonych pregabaliną. Wyniki badania sugerują, że pregabalina ma mniejszą skuteczność niż lamotrygina w zapobieganiu napadom częściowym.

Spożycie potasu a ryzyko udaru mózgu

Larsson SC, et al. *Dietary potassium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies*. *Stroke* 2011; 42: 2746-2750.

Zwiększone spożycie potasu może się przyczyniać do obniżenia ciśnienia tętniczego. Autorzy pracy dokonali metaanalizy 10 prospektywnych badań klinicznych obejmujących w sumie 268 276 uczestników i oceniających wpływ spożycia potasu na ryzyko udaru mózgu. Stwierdzono, że spożycie 1000 mg potasu dziennie zmniejsza ryzyko udaru mózgu o 11% (RR: 0,89; 95% CI: 0,83–0,97). Przy podanym spożyciu potasu, ryzyko względne dla zawału mózgu wynosiło 0,89 (95% CI: 0,81–0,97), dla krwotoku śródmózgowego – 0,95 (95% CI: 0,83–1,09), a dla krwotoku podpajęczynówkowego – 1,08 (95% CI: 0,92–1,27). Wyniki metaanalizy wskazują na odwrotną zależność pomiędzy spożyciem potasu a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, a w szczególności zawału mózgu.

Badanie ultrasonograficzne w diagnostyce fascykulacji w przebiegu stwardnienia bocznego zanikowego

Misawa S, et al. *Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases the diagnostic sensitivity of ALS*. *Neurology* 2011; 77: 1532-1537.

Do rozpoznania stwardnienia bocznego zanikowego konieczne jest wykazanie zajęcia przez proces chorobowy dolnego neuronu ruchowego. W nowych kryteriach elektrofizjologicznych tej choroby (algorytm Awaji) fascykulacje traktowane są obok fstrylacji i dodatnich fal ostrych jako objaw ostrego odnerwienia. Fascykulacje są widoczne w badaniu ultrasonograficznym mięśni. Autorzy pracy porównywali przydatność EMG i ultrasonografii w diagnostyce stwardnienia bocznego zanikowego. W badaniu wzięło udział 81 pacjentów. Badaniu ultrasonograficznemu i EMG poddano następujące mięśnie: mięśnie języka, mięsień dwugłowy ramienia, pierwszy mięsień międzykostny, mięsień przykręgosłupowy, mięsień obszerny boczny i mięsień piszczelowy przedni. Fascykulacje w zakresie mięśni języka (60% vs 0%), mięśnia dwugłowego ramienia (88%

vs 60%) oraz mięśnia piszczelowego przedniego (83% vs 45%) były znacznie częściej stwierdzane w badaniu ultrasonograficznym niż badaniu EMG. Stosując klasyczne kryteria El Escorial, rozpoznanie pewnego lub prawdopodobnego stwardnienia bocznego zanikowego ustalono u 48% chorych, a stosując kryteria Awaji – u 79% chorych. Uzyskane wyniki sugerują, że badanie ultrasonograficzne może być pomocne w wykrywaniu faskykulacji, zwłaszcza w zakresie mięśni języka, i może się przyczynić do zwiększenia czułości kryteriów diagnostycznych stwardnienia bocznego zanikowego.

Efekt leczenia trombolitycznego u pacjentów z udarem mózgu z niedrożnością tętnicy i bez niedrożności tętnicy

De Silva DA, et al. *Greater effect of stroke thrombolysis in the presence of arterial obstruction*. Ann Neurol 2011; 70: 601-605.

Rekanalizacja niedrożnej tętnicy u chorych na zawał mózgu jest związana z lepszym rokowaniem. Autorzy pracy oceniali, czy efekt leczenia trombolitycznego różni się pomiędzy pacjentami z niedrożną tętnicą i tymi, u których nie stwierdzono niedrożności naczynia. Do analizy włączono dane 116 pacjentów leczonych za pomocą dożylnego podawania tkankowego aktywatora plazminogenu lub placebo w ciągu 3–6 godz. od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu. U wszystkich pacjentów w momencie przyjęcia do szpitala oceniano drożność tętnic wewnątrzczaszkowych za pomocą badania angiografii rezonansu magnetycznego. Wzrost objętości ogniska niedokrwienego oceniano, porównując wyniki badania dyfuzji-perfuzji wykonanego przy przyjęciu i końcową objętość zawału mózgu ocenianą w obrazach T2-zależnych po 30–90 dniach od momentu zachorowania. U 72 chorych stwierdzono niedrożność tętnicy (48 pacjentów leczonych za pomocą trombolizy i 24 pacjentów otrzymujących placebo). Wzrost objętości ogniska niedokrwienego u pacjentów, u których stwierdzono niedrożność tętnicy, był mniejszy w grupie leczonej trombolizą niż w grupie otrzymującej placebo (średnia różnica: 26 ml, $P = 0,03$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w powiększaniu się ogniska niedokrwienego u pacjentów bez niedrożności tętnicy (średnia różnica pomiędzy leczeniem trombolitycznym a placebo: 5 ml). Wyniki badania sugerują, że pacjenci z niedrożnością tętnicy odnoszą większe korzyści z leczenia trombolitycznego niż pacjenci bez niedrożności naczynia.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic