

Amnezja po intoksykacji kanabinoidami

Klinicyście zapewne znany jest fakt występowania niepamięci po zastosowaniu kanabinoidów u ich pacjentów. Zjawisko to wiąże się z funkcją hipokampa i mitochondriów. Okazuje się, że kanabinoidy mogą aktywować receptory CB₁ obecne w cytoplazmie oraz na powierzchni mitochondriów – mtCB₁. Agoniści tacy jak np. Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) poprzez receptor mtCB₁ modulują (zmniejszają) mózgowe oddychanie mitochondrialne (kompleks I) za pomocą fosforylacji białek mitochondrialnych (fosfokinaza A – PKA), co przekłada się na spadek produkcji energii (ATP). Brak ATP skutkuje brakiem mobilności mitochondriów oraz zaburzeniem aktywności synaptycznej, co może wpływać na zapamiętywanie (Hebert-Chatelain *et al.*, 2016). Czytelnikom zainteresowanym odpowiedzią na pytanie: „dlaczego intoksykacja kanabinoidami jest przyjemna?” polecam artykuł przeglądowy dotyczący serotoniny i THC (Bloomfield *et al.*, 2016).

Nusinersen w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy*, SMA), czyli kolejny kamień milowy w neurologii

W grudniu 2016 roku opublikowano wyniki badania II fazy z nusinersenem (Spinraza™) (Finkel *et al.*, 2016). Lek ten jest trinu-kleotydowym antysensem w stosunku do sekwencji, która reguluje obecność 7. eksonu w transkrypcie genu *SMN2*. Jak wiadomo, mutacja sprawcza dotyczy *de facto* genu *SMN1*, który od *SMN2* różni się jedynie dziewięcioma nukleotydami. W genetyce nic nie jest proste i w tym przypadku to właśnie od genu *SMN2* oraz liczby jego powtórzeń zależy, z jakim typem, czyli ciężkością choroby, mamy do czynienia (I–IV) i tym samym z jakim rokowaniem. Można powiedzieć, że im więcej powstaje białka z sekwencją aminokwasową pochodzącą z eksonu 7., tym rokowanie jest lepsze. Lek ten zwiększa ilość tego korzystnego transkryptu i powoduje powstanie stabilnego, aktywnego białka, które warunkuje przeżywanie neuronów ruchowych. Efekt jest widoczny nie tylko na modelu zwierzęcym (Passini *et al.*, 2011), ale również w badaniach klinicznych prowadzonych na dzieciach z bardzo złym rokowaniem (Finkel *et al.*, 2016). Warto tutaj wspomnieć o efektach klinicznych leku dotąd nienotowanych w badaniach nad SMA – dzieci osiągały kolejne poziomy w rozwoju psychoruchowym: mogły samodzielnie siedzieć oraz, w jednym przypadku, chodzić. Zapewne te właśnie fakty spowodowały, że amerykańska Agencja Żywności i Leków zatwierdziła nusinersen do leczenia SMA.

Intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z udarem krwotocznym mózgu nie przekłada się na zmniejszenie śmiertelności w pierwszych trzech miesiącach po udarze

Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z udarem krwotocznym mózgu w niektórych przypadkach może być kontrowersyjne. Przeprowadzono metaanalizę pięciu badań dotyczących tego problemu. Za intensywne obniżenie ciśnienia uważano w większości analizowanych badań wartości ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg, a za „tradycyjne” – 180–140 mm Hg (badania były różnie skonstruowane). Okazało się, że intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego było bezpieczne, zmniejszało ryzyko progresji wielkości krwaka, ale, co ciekawe, w ciągu trzech miesięcy od udaru nie zredukowało śmiertelności czy stopnia niepełnosprawności (Lattanzi *et al.*, 2017).

Erenumab i przewlekła migrena

Migrena dotyczy około 15–18% kobiet i 6% mężczyzn (Rasmussen i Olesen, 1992), a postać przewlekła występuje u około 2% populacji ogólnej (Lipton, 2011) i jest związana z nadużywaniem leków przeciwbólowych u około połowy z nich (Sun-Edelstein i Rapoport, 2016; Thorlund *et al.*, 2016). Sytuację pogarsza niewielka liczba leków profilaktycznych o udowodnionym działaniu stosowanych w leczeniu migreny przewlekłej – mamy jedynie onabotulinumtoxinA (Escher *et al.*, 2017) i topiramát (Diener *et al.*, 2007). Niedawno ukazały się wyniki badania oceniającego rolę pełnego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi dla CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). To prozapalne i obkurczające naczynia białko pełni ważną funkcję w rozwoju napadu migrenowego i stało się celem w badaniach farmakologicznych. Efektem wyścigu prowadzonego przez firmy farmaceutyczne jest erenumab, który wcześniej okazał się skuteczny w migrenie epizodycznej (Sun *et al.*, 2016), a obecnie wykazano jego skuteczność w leczeniu migreny przewlekłej (Tepper *et al.*, 2017).

Koegzystencja infekcji wirusem japońskiego zapalenia mózgu i wirusem żółtej febr, czyli ciąg dalszy ciekawostek dla podróżujących lekarzy

Zanotowano przypadek koinfekcji dwoma flawiwirusami (grupa *Flaviviridae*) na terenie Angoli (Afryka) (Simon-Loriere *et al.*, 2017). Sprawa jest o tyle ciekawa, że wirus japońskiego zapalenia mózgu występuje endemicznie na terenie Azji i wysp Pacyfiku oraz jest przenoszony przez komary *Culex* sp., szczególnie *Culex tritaeniorhynchus* (Mansfield *et al.*, 2017), natomiast wirus żółtej febr występuje na terenie Afryki oraz Ameryki Południowej i jest przenoszony przez komary *Haemagogus* i *Aedes* (Monath i Vasconcelos, 2015). Analiza genetyczna wykazała, że wirus japońskiego zapalenia mózgu, który stwierdzono u 19-letniego mężczyzny z występującymi od pięciu dni gorączką, bólami głowy oraz zażółceniem, jest podobny do tego notowanego w Azji, a wirus żółtej febr do znanego z wcześniejszych epidemii w Angoli. Przypadek przedstawiony w liście do redakcji „New England Journal of Medicine” dobitnie pokazuje, że można chorować na kilka chorób zakaźnych jednocześnie, a zatem nigdy nie powinniśmy zakładać występowania tylko jednego czynnika sprawczego (Simon-Loriere *et al.*, 2017).

Karol Jastrzębski

Piśmiennictwo

- Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND *et al.*: The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 2016; 539: 369–377.
- Diener HC, Bussone G, van Oene JC *et al.*; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group: Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–823.
- Escher CM, Paracka L, Dressler D *et al.*: Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10: 127–135.
- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J *et al.*: Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388: 3017–3026.
- Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R *et al.*: A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature* 2016; 539: 555–559.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L *et al.*: How should we lower blood pressure after cerebral hemorrhage? A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2017; 43: 207–213.
- Lipton RB: Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011; 51 Suppl 2: 77–83.
- Mansfield KL, Hernández-Triana LM, Banyard AC *et al.*: Japanese encephalitis virus infection, diagnosis and control in domestic animals. *Vet Microbiol* 2017; 201: 85–92.
- Monath TP, Vasconcelos PF: Yellow fever. *J Clin Virol* 2015; 64: 160–173.
- Passini MA, Bu J, Richards AM *et al.*: Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2011; 3: 72ra18.
- Rasmussen BK, Olesen J: Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221–228; discussion 186.
- Simon-Loriere E, Faye O, Prot M *et al.*: Autochthonous Japanese encephalitis with yellow fever coinfection in Africa. *N Engl J Med* 2017; 376: 1483–1485.
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S *et al.*: Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 382–390.
- Sun-Edelstein C, Rapoport AM: Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 6.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U *et al.*: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434.
- Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E *et al.*: Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain* 2016; 17: 107.