

Неврология сегодня (часть II)*. Обзор 71-й ежегодной встречи Американской академии неврологии

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

На форуме было обращено внимание на неуклонно растущий интерес к лечению МР-направленным фокусированным ультразвуком (МРН-ФУЗ). В настоящее время этот метод применяется для симптоматического лечения эссенциального тремора (в Северной Америке, Европе, Японии, Южной Кореи и на Ближнем Востоке), тремора при болезни Паркинсона (БП) (в Европе, Южной Кореи, на Ближнем Востоке), невропатической боли (в Европе, Южной Кореи, на Ближнем Востоке), а также для коррекции обсессивно-компульсивного расстройства и большой депрессии (в Южной Кореи). Однако спектр потенциального применения этого метода функциональной нейрохирургии расширяется: появляется опыт успешного использования МРН-ФУЗ при дистоническом треморе, писчем спазме и дистонии музыкантов. Кроме того, показана безопасность ультразвуковой деструкции Vim-ядра таламуса в отношении потенциальных когнитивных осложнений. Интересны наблюдения, при которых после проведения деструкции с использованием МРН-ФУЗ, эффект от которой исчерпался, выполнялась либо повторная операция деструкции МРН-ФУЗ, либо установка системы для глубокой стимуляции головного мозга с положительным эффектом в обоих случаях. Рассматриваются также такие потенциальные сферы применения МРН-ФУЗ, как гистотрипсия (при эпилепсии и опухолях головного мозга), нейромодуляция (при нарушениях сознания и в качестве скрининга перед инва-

зивной нейромодуляцией) и таргетная доставка лекарств (при лечении опухолевых процессов, нейродегенеративных заболеваний и инсульта).

Еще один активно развивающийся метод продвинутой терапии БП – апоморфиновая помпа с подкожным введением препарата. До недавнего времени информация об эффективности подкожного введения апоморфина в отношении уменьшения общей продолжительности периодов “выключения”, дискинезий и общей дозы леводопы была доступна лишь из открытых (open-label) исследований. На прошедшей встрече Американской академии неврологии были представлены результаты первого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования TOLEDO, в котором изучались эффективность и безопасность подкожной инфузии апоморфина у пациентов с БП длительностью не менее 3 лет, страдающих моторными флуктуациями. Подкожная инфузия проводилась в часы бодрствования (в среднем 16 ч/сут) в течение 12 нед. Лечение приводило к значительному (примерно на 2,5 ч) сокращению периодов “выключения” в активной группе по сравнению с плацебо. Процедура и препарат хорошо переносились, непредвиденных нежелательных реакций отмечено не было. Среди наиболее частых нежелательных реакций были подкожные узелки в местах инъекций (в 44% случаев), тошнота и сонливость (в 22% случаев), эритема в местах инъекций (17% случаев).

На форуме были доложены результаты исследования STEADY-PD III, посвященного

* Часть I см. в № 1 Бюллетеня за 2019 г. (стр. 3–10).

оценке эффективности и безопасности блокатора кальциевых каналов исрадипина у пациентов с БП. На доклиническом этапе было показано, что исрадин обладает нейропротекторными свойствами на животных моделях паркинсонизма. Более того, по данным эпидемиологических исследований, применение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов снижает риск развития БП примерно на 30%. Цель исследования STEADY-PD III – понять, насколько этот препарат может замедлять прогрессирование симптомов при БП. В исследовании участвовали пациенты на ранних стадиях БП (стадия 2 и меньше по Хён–Яру) в возрасте 30 лет и старше, страдающие этим заболеванием менее 3 лет и не получающие дофаминергической терапии (амантадин был разрешен к применению при условии неизменного режима дозирования). Первичной конечной точкой было изменение общего счета по шкале UPDRS на 36-й месяц приема препарата по сравнению с исходной оценкой. Исследование завершили 160 пациентов из активной группы и 158 пациентов из группы плацебо. По полученным данным, исрадин в дозе 10 мг/сут не показал значимого эффекта в отношении замедления прогрессирования симптомов БП. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головокружение (24,7%) и отеки (18,2%).

Ключевым направлением является дальнейшая разработка генной терапии при БП. Так, на форуме были озвучены результаты клинического исследования 1-й фазы по МР-направленной двусторонней доставке в скорлупу последовательности, кодирующей декарбоксилазу ароматических L-аминокислот. На этом фоне у пациентов отмечалось умеренное уменьшение выраженности клинических проявлений БП, а после 6 мес наблюдения среднее улучшение счета по третьей части шкалы UPDRS составило 36% при осмотре в состоянии “выключения” и 28% при осмотре в состоянии “включения”. Более того, регистрируемое в позитронном эмиссионном томографическом исследовании повышение активности декарбоксилазы

ароматических L-аминокислот от 30 до 75% сохранялось спустя 4 года после введения генотерапевтической структуры.

Предпринимаются попытки воздействовать и на все ключевые ферменты синтеза дофамина сразу. Препарат ProSavin, созданный на основе лентивирусного вектора, содержит гены, кодирующие тирозингидроксилазу, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот и ГТФ-циклогидралазу-1. Результаты первоначального открытого исследования были обнадеживающими. Однако в последующем исследовании I–II фазы показана умеренная эффективность: спустя 3 мес после введения препарата в скорлупу симптомы БП уменьшились лишь на 27%, а еще через 3 мес – на 31% по сравнению с исходным осмотром. Более того, впоследствии эффект от введения снизился: общее улучшение симптомов БП на 24-й месяц по сравнению с исходным осмотром составило около 23%. При этом наименьшая эффективность “трехгенной” терапии отмечалась в группе с наибольшей дозой препарата.

Два других интересных терапевтических подхода, исследуемых при БП, – мультитаргетная транскраниальная прямая стимуляция постоянным током первичной двигательной коры и левой дорсолатеральной префронтальной коры, а также стволоспецифичная калорическая вестибулярная стимуляция. Первый метод показал эффективность в отношении коррекции застываний при ходьбе, улучшения общей подвижности и исполнительных функций. Второй метод предполагает использование специальных наушников, через которые происходит термическое раздражение наружного слухового прохода. По предварительным данным, ежедневное использование этого метода может служить эффективным дополнением к фармакотерапии для коррекции как двигательных, так и недвигательных проявлений БП.

При БП продолжают клинические исследования применения эксенатида (агониста рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1) и нилотиниба (противоопухолевого пре-

парата, ранее одобренного для лечения хронической миелогенной лейкемии). Последнее соединение заслуживает особого внимания. Нилотиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, мишенью которого является так называемый кластер точечных разрывов Абельсона. В центральной нервной системе этот кластер имеет отношение к процессам аутофагии, регуляции нейрогенеза, формированию синапсов и росту нейритов; его гиперэкспрессия в эксперименте способствует развитию нейродегенерации, нейровоспаления и тау-патологии. Показано, что нилотиниб уменьшает окислительный стресс и замедляет прогрессирующее повреждение дофаминергических нейронов на МРТР-модели БП у животных, а также ингибирует апоптоз и способствует “очищению” клеток от молекул патологического α -синуклеина на трансгенной модели БП. Представлены предварительные результаты двойного слепого рандомизированного исследования нилотиниба у пациентов с БП (включено 75 больных, получавших 150, 200, 300, 400 мг препарата однократно в сутки или плацебо), причем для контроля содержания дофаминовых метаболитов и разных форм α -синуклеина в ликворе пациентам проводилась люмбальная пункция 1–4 ч после приема нилотиниба. Установлено, что нилотиниб проникает через гематоэнцефалический барьер независимо от дозы и по сравнению с плацебо статистически значимо повышает уровень ДОРАС (3,4-диоксифенилуксусной кислоты) в ликворе. В дозе 400 мг нилотиниб статистически значимо снижал уровень олигомерного α -синуклеина, а в дозе 150 и 200 мг – соотношение олигомерного и общего α -синуклеина в ликворе (на плацебо этих эффектов выявлено не было). Также по сравнению с плацебо нилотиниб в дозе 150 и 200 мг статистически значимо повышал содержание в ликворе TREM2 – известного регулятора микроглиального фагоцитоза, способствующего нейропротекции. Таким образом, нилотиниб может рассматриваться сегодня как один из перспективных препаратов с нейропротекторным потенциалом при БП.

Продолжается клиническое исследование фазы Ib препарата DNLI-B-0002 – перорального селективного обратимого ингибитора протеинкиназной активности белка LRRK2, проникающего через гематоэнцефалический барьер (напомним, что мутации в гене *LRRK2* являются одной из наиболее частых генетических причин БП). Интересно, что препарат исследуется не только на группе пациентов-носителей мутации в гене *LRRK2*, но и у пациентов со спорадической формой БП (предполагается универсальная роль белка LRRK2 в молекулярном патогенезе БП), а фармакокинетика DNLI-B-0002 оценивается не только в плазме, но и в цереброспинальной жидкости.

Большой интерес в последние годы вызывают возможности применения препаратов марихуаны (каннабиса) в медицинских целях. На форуме был представлен обзор динамики состояния 62 пациентов с БП (средний возраст 71 год), вошедших в программу по применению каннабиса. В исследовании показано, что у 77% больных имелось уменьшение выраженности двигательных нарушений, а более чем у половины и улучшение со стороны немоторных проявлений заболевания. Из двигательных симптомов наибольшее улучшение касалось тремора, хотя лечение каннабисом положительно влияло также на ходьбу, дискинезии и мышечную ригидность. Из немоторных симптомов БП наибольшее положительное влияние каннабис оказал на расстройства сна, тревогу, депрессию и тошноту. Побочные эффекты, выявленные при применении каннабиса у данной категории пациентов, включали сонливость, дезориентацию и головокружение, при этом 6,4% пациентов были вынуждены прервать лечение этим препаратом.

Еще одно интересное рандомизированное контролируемое исследование было посвящено оценке “острой” (однократной в течение 40 мин) стимуляции периферических нервов руки в проекции срединного и лучевого нервов в области запястья руки с наиболее выраженным дрожанием у пациентов с эссенциальным

тремором. Этот подход основывается на имеющихся данных о том, что при электрической стимуляции срединного нерва в паттерне, синхронизированном с активностью в Vim-ядре таламуса и в других участках центральной осцилляторной сети, уменьшается интенсивность тремора. В представленных результатах односторонняя однократная неинвазивная электрическая стимуляция в области запястья у пациентов активной группы не приводила к значительному улучшению в рисовании спирали Архимеда, однако наблюдалось значимое улучшение счета по шкалам оценки выраженности эссенциального тремора TETRAS и повседневной активности, а также по шкале общего клинического впечатления.

Из других экспериментальных препаратов, активно изучаемых в клинических исследованиях, следует упомянуть фосметпантотенат (RE-024) для лечения пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации (ПКАН) и омавелоксолон для лечения болезни Фридрейха.

Вследствие мутации в гене *PANK2* при ПКАН снижается активность пантотенаткиназы, что приводит к уменьшению содержания фосфопантотената и кофермента А и нарушению биосинтеза клеточных мембран. В активном в настоящее время клиническом исследовании FORT изучается новый экспериментальный препарат фосметпантотенат (RE-024). Это вещество хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер и является пролекарством, из которого синтезируется недостающий при ПКАН кофермент А.

При болезни Фридрейха вследствие GAA-экспансии в гене *FXN* нарушается образование митохондриального белка фратаксина. Это приводит к митохондриальной дисфункции, повышению образования свободных радикалов и внутримитохондриальному накоплению железа, наблюдаемому в клетках центральной нервной системы, сердца и некоторых других органов. Омавелоксолон снижает экспрессию транскрипционного фактора *Nrf2*, который регулирует активность антиоксидантных белков, защищающих от окислительного повреждения. Эффективность и безопасность этого препарата изучались в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 2-й фазы с наращиванием доз (MOXIe). Согласно предварительным данным, омавелоксолон приводил к дозозависимому улучшению счета по шкале mFARS.

Прошедший форум дал возможность погрузиться в интереснейшие обучающие сессии по разнообразным направлениям неврологии, а также получить срез современных тенденций в фундаментальных исследованиях в этой области медицины. Такое сочетание является удобным для восприятия и обеспечивает системный подход в обучении. Важно, что подобное мероприятие собирает огромное число участников со всего мира и способствует поддержанию непрерывного образовательного процесса в смежных областях неврологии. Следующая ежегодная встреча Американской академии неврологии пройдет с 25 апреля по 1 мая 2020 г. в Торонто (Канада).