

# Обзор материалов симпозиума “Практические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний” (Москва, 2 марта 2019 г., XV междисциплинарная конференция “Вейновские чтения”)

2 марта 2019 г. в Москве в рамках традиционной ежегодной междисциплинарной конференции “Вейновские чтения” состоялся симпозиум “Практические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний”. Он был посвящен рассмотрению наиболее актуальных вопросов неврологической практики, связанных с ранней диагностикой, современными возможностями терапии и профилактики болезней Паркинсона (БП) и Альцгеймера (БА). Согласно существующим прогнозам, в связи с увеличением продолжительности жизни общее число пациентов с данными нейродегенеративными заболеваниями к 2050 г. может составить около 70 млн. человек, что делает их острой социальной проблемой и серьезным вызовом, стоящим перед медициной и здравоохранением развитых стран мира.

Первый доклад симпозиума на тему “Механизмы развития и терапия дегенеративных заболеваний: есть ли свет в конце тоннеля?” сделал заместитель директора по научной работе и руководитель Отдела исследований мозга Научного центра неврологии, член-корреспондент РАН, профессор Сергей Николаевич Иллариошкин. Он отметил, что успех в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями возможен только при условии выявления наиболее ранних стадий развития патологического процесса и идентификации информативных биомаркеров, что может позволить своевременно вмешаться в развивающийся патогенетический каскад с помощью превентивных стратегий. Именно несвоевременное

начало лечения объясняет его пока довольно скромные результаты при БА и БП.

В настоящее время при ведении пациентов с БП препаратами первого ряда признаются различные формы леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Докладчик сделал краткий обзор последних исследований некоторых новых лекарственных средств из данных групп, включая мини-помпы для подкожного введения леводопы, ингаляционную леводопу и др. Подчеркнут сохраняющийся интерес к пролонгированным формам АДР, таким как современный неэрголиновый препарат ропинирол с 24-часовым действием (Синдранол®), особенно в свете актуальной проблемы комплаентности пациентов, нередко находящихся на сложных многокомпонентных схемах лечения. Были рассмотрены также возможности объективного мониторинга состояния пациентов с БП, принимающих противопаркинсонические препараты, с помощью создаваемых компьютерных гаджетов (Parkinson’s KinetiGraph и др.), оценивающих количественные параметры тремора и двигательной активности больных.

Динамично развиваются подходы к молекулярной и персонализированной терапии БП. Центральное место здесь занимают разнообразные “антисинуклеиновые” стратегии, направленные на уменьшение патологической агрегации в веществе мозга особой изоформы синаптического белка  $\alpha$ -синуклеина. Иммунологический подход предполагает активную и пассивную иммунизацию. В первом случае речь идет о применении вакцин,

содержащих гомологи  $\alpha$ -синуклеина, которые при прохождении гематоэнцефалического барьера будут способствовать формированию антител к С-концевому участку белка. Второй подход подразумевает введение в организм моноклональных антител к ключевым эпитопам  $\alpha$ -синуклеина. В настоящее время закончено исследование фазы I–II вакцины PD01A, показавшее индукцию  $\alpha$ -синуклеиновых антител при хорошем профиле безопасности, а также иммунологическую эффективность повторных (“бустерных”) вакцинаций на протяжении 3-летнего периода. Начато плацебо-контролируемое исследование фазы II (вакцина AFF03), которое должно в значительной степени прояснить перспективы такого метода молекулярной терапии. Есть определенные достижения и в области моноклональных антител с целью пассивной иммунизации: так, уже несколько молекул-кандидатов, направленных против  $\alpha$ -синуклеина, достигли стадии ранних клинических исследований (фазы I и II). Другие “антисинуклеиновые” стратегии при БП основаны на снижении продукции  $\alpha$ -синуклеина в нейронах (таким свойством, как недавно было показано, обладают, в частности, агонисты  $\beta$ -адренорецепторов – кленбутерол, сальбутамол) и предотвращении агрегации  $\alpha$ -синуклеина (противоопухолевый препарат нилотиниб). Для этих соединений также начаты клинические исследования. Таргетная молекулярная терапия разрабатывается для некоторых генетических форм БП. Например, известно, что у носителей мутаций в гене *GBA* (7–10% пациентов) в мозге и цереброспинальной жидкости снижена активность фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, поэтому у таких больных начинается клиническое исследование II фазы препарата GZ/SAR402671 – ингибитора продукции гликофинголипидов, снижающего нагрузку на  $\beta$ -глюкоцереброзидазу. Еще одна частая причина БП – мутации гена *LRRK2* (около 1,5–2% всех случаев заболевания). Мутации повышают киназную активность белка *LRRK2* и нарушают клеточную динамику  $\alpha$ -синуклеина и тау-белка, способствуя их агрегации. В настоящее время

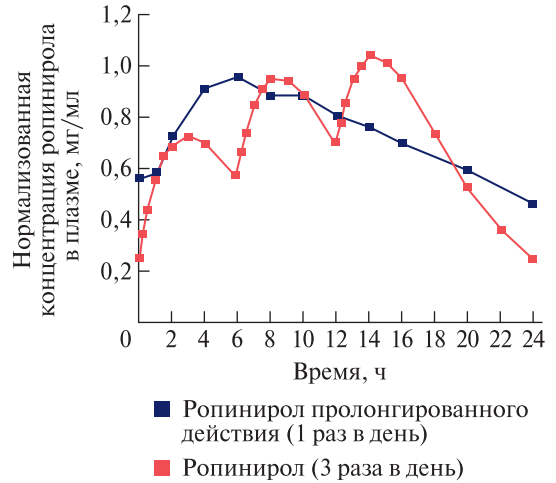
создан международный консорциум по идентификации семейных и спорадических случаев носителей мутаций *LRRK2*, а в 2020 г. начинается рекрутирование пациентов с носительством мутаций в гене *LRRK2* для участия в клиническом исследовании нового препарата, ингибирующего активность данной протеинкиназы.

Докладчик представил обзор длительной эволюции, которую проделала концепция клеточной репаративной терапии БП за последние 30 лет. Пройдя путь от имплантации в стриатум фетальных мезенцефалических тканей до получения пациентспецифичных дофаминергических нейронов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), репаративная терапия стоит сегодня на пороге своего ренессанса. Подтверждением этому стала проведенная в Японии первая в мире операция по трансплантации в мозг пациента с БП дофаминергических нейронов, полученных из собственных фибробластов больного после их репрограммирования в ИПСК. Очевидно, что все указанные уникальные технологии станут в ближайшие годы объектом интенсивных исследований.

Второй доклад “Лечение болезни Паркинсона как технология и искусство” сделал ведущий кафедрой неврологии и руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор Олег Семенович Левин. Он акцентировал внимание на том, что главными задачами противопаркинсонической терапии являются восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение длительного времени со сведением к минимуму риска возможных побочных явлений и осложнений. Исходя из этого при выборе стартового противопаркинсонического лечения необходимо ориентироваться на возраст пациента, состояние двигательных и когнитивных функций. У пациентов в возрасте до 70 лет с умеренно выраженным двигательным дефектом и без выраженных когнитивных нарушений назначают АДР и/или ингибитор моноаминоксида-

зы В (MAO-B). При выраженном двигательном и/или когнитивном нарушении (в отсутствие деменции) лечение начинают с леводопы в минимальной эффективной дозе, при наличии деменции – с леводопы в комбинации с антидементными препаратами. Помимо данной стандартной схемы (это технология лечения), есть еще и искусство врача: оно заключается, например, в том, чтобы отличить умеренный когнитивный/двигательный дефект от выраженного и определить, нуждается ли пациент в приеме АДР, ингибиторов MAO-B или лечение необходимо начинать сразу с приема леводопы. На ранней стадии болезни АДР способны оказывать эффект, сопоставимый с леводопой, они позволяют отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы. При этом благодаря длительному действию и обеспечению тонической стимуляции дофаминовых рецепторов АДР характеризуются низким риском развития дискинезий и флуктуаций. Следует отметить, что АДР пролонгированного действия, такие как Синдранол® (ропинирол), обладают дополнительными преимуществами по сравнению с традиционными формами. При 3-кратном приеме стандартного ропинирола концентрация препарата в крови подвержена колебаниям, а при приеме ропинирола пролонгированного действия (1 раз в день) она остается стабильной, причем скорость абсорбции активного вещества при приеме Синдранола не зависит от приема пищи. Таким образом, высвобождение ропинирола из таблетки происходит в течение 24 ч, что обеспечивает постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов (рисунок), лучшую переносимость лечения и эффективный контроль симптомов заболевания в течение суток.

Со временем эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе начало лечения с ропинирола с последующим присоединением по мере необходимости леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения сразу с леводопы.



Динамика концентрации ропинирола в течение суток при приеме стандартного препарата и препарата пролонгированного действия.

На развернутой и поздней стадиях БП назначение АДР позволяет сгладить моторные флуктуации, уменьшить длительность периода “выключения” и выраженность связанных с ним дискинезий. Показано, что пролонгированная форма ропинирола (Синдранол®) значительно превосходила плацебо в снижении времени “выключения” во время бодрствования. Еще одно важное преимущество ропинирола пролонгированного действия – повышение комплаентности, что представляется очень важным в силу усложнения схемы лечения по мере прогрессирования БП. Известно, что препараты АДР требуют длительного титрования дозы. Синдранол® выпускается в дозировках 2, 4 и 8 мг, и схема его титрования относительно проста. Титровать дозу надо до 8 мг/сут, и если эта доза не дает ожидаемого эффекта, ее увеличивают до 10–12 мг/сут, а затем до 16 мг/сут. Максимальная доза, которая составляет 24 мг/сут, неплохо переносится и позволяет компенсировать состояние больного даже с тяжелым дефектом. В настоящее время переключение с одного АДР на другой осуществляется день в день в соответствии с эквивалентной дозой. Например, пациенту, принимавшему прамипексол в дозе 3 мг, назначается ропинирол

в дозе 12 мг/сут – такой одномоментный переход обеспечивает быстрое наступление эффекта от нового препарата.

В завершение докладчик подчеркнул значение у пациентов с БП физической активности. Она позволяет устранить формирующийся при данном заболевании дисбаланс между поясничной или подвздошно-поясничной мышцей и ягодичными мышцами. Это повышает выносливость и двигательную активность больных.

Третий доклад на симпозиуме сделала ассистент кафедры неврологии РМАНПО, кандидат медицинских наук Елена Евгеньевна Васенина. Он назывался “Болезнь Альцгеймера, или Сказка о потерянном времени”.

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дебютом в пожилом возрасте и постепенно нарастающими когнитивными нарушениями с исходом в деменцию. Молекулярный патогенез БА включает депонирование в головном мозге белковых включений бета-амилоида и тау-белка. При этом латентный период нейродегенеративного процесса может составлять до 20 лет.

В настоящее время диагностика БА основывается на типичной клинической картине и исключении других причин деменции. Клинический синдром отражает поэтапное развитие нейродегенерации с вовлечением всё новых и новых зон головного мозга. Первичной мишенью при БА является гиппокамп, поэтому начальным симптомом становится ослабление памяти, которое и в дальнейшем остается ведущим проявлением заболевания. В первую очередь страдает память на текущие события. По мере прогрессирования дегенеративного процесса наблюдается усугубление когнитивного дефекта: появляются нарушения речи по типу акустико-мнестической афазии, зрительно-пространственные расстройства, апраксия и др. За счет сохранности лобной коры пациенты с БА вплоть до поздней стадии сохраняют относительно неплохую адаптацию: они посещают магази-

ны, поликлинику и другие публичные места, куда их приводят желание пообщаться и сохраненные поведенческие стереотипы. Выраженные аффективные и поведенческие нарушения появляются только в поздней стадии по мере вовлечения в патологический процесс лобной доли. Тогда могут манифестировать дисбазия, эпилептические припадки, утрачиваются ранее сохраненные социальные навыки, развиваются психотические расстройства. В диагностике важную роль играет нейропсихологическое обследование с использованием специальных шкал. По мнению докладчика, наиболее простой и удобной является шкала 3-КТ, которая позволяет четко определять, какие зоны мозга вовлечены в патологический процесс. Структурные изменения в мозге при БА можно верифицировать при помощи МРТ-исследования, которое показывает атрофию гиппокампа, височной и теменной долей.

Существующая на сегодняшний день фармакотерапия БА направлена на замедление прогрессирования заболевания. При выборе препарата для базисной лекарственной терапии руководствуются такими принципами, как доказанность и длительность эффекта, влияние на когнитивный и функциональный статус, возможность патогенетического действия. Указанным критериям соответствуют три ингибитора ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и модулятор NMDA-рецепторов (мемантин). Согласно рекомендациям, ингибиторы ацетилхолинэстеразы признаны препаратами выбора в лечении БА на стадии легкой и умеренной деменции. Среди современных представительей этого класса докладчик выделила препарат донепезил (Алзепил®), который способен не просто стабилизировать, но и улучшать когнитивные функции. Влияние донепезила на проявление когнитивной функции было доказано в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с периодом наблюдения 6 нед: был получен достоверный положительный результат по всем контрольным точкам (внимание, рабочая память). Доказано, что донепезил (Алзепил®) обладает

наилучшим профилем безопасности по сравнению с остальными ингибиторами ацетилхолинэстеразы (галантамином, ривастигмином) и характеризуется хорошей переносимостью. Следует отметить, что благоприятное влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы на поведенческие функции позволяет избежать применения нейролептиков у пациентов с БА.

Аффективные нарушения (тревога, депрессия, апатия), имеющие место у больных БА, резко снижают качество жизни больных и их родственников. Отмечено, что прием стимулирующих антидепрессантов может усиливать чувство тревоги у данной категории пациентов. В этой ситуации может быть рекомендован препарат буспирон (Спитомин®) в мини-

мальной дозе 5 мг с постепенной медленной титрацией. Он оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, модулируя работу серотонинергической и дофаминергической систем. В отличие от классических анксиолитиков данный препарат не обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектами.

Таким образом, в настоящее время у врачей есть все возможности при ведении пациентов с БА не терять драгоценное время, словно герои “Сказки о потерянном времени”. Ранняя диагностика и адекватно назначенное лечение позволяют рассчитывать на продление полноценной жизни пациентов и улучшение ее качества.