

# Современные тенденции в изучении двигательных расстройств.

## Обзор 69-го конгресса Американской академии неврологии (Бостон, 22–28 апреля 2017 г.)

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

22–28 апреля 2017 г. в Бостоне прошла 69-я ежегодная встреча Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN). Название “встреча” здесь лишь дань исторической традиции. Этот крупнейший конгресс по праву можно считать одним из ключевых ежегодных неврологических событий.

### Общая информация

Примерно 70% всех материалов были поданы на конгресс представителями США, 30% – участниками из других стран. На апрель 2017 г. членами AAN являлись 15 человек из России. При этом на 69-й конгресс AAN было подано 7 материалов из России, 2 из которых подготовлены и представлены сотрудниками Научного центра неврологии: результаты мета-

анализа имеющихся на сегодняшний день данных по распространенности болезни Гентингтона в нашей стране и результаты ретроспективного сравнения применения тетрабеназина и оланзапина при болезни Гентингтона на основании данных международного наблюдательного исследования Enroll-HD (последний материал подготовлен в содружестве с сотрудниками Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН и Сколковского института науки и технологий).

В целом конгресс по структуре не отличается от других неврологических форумов, однако его продолжительность (7 дней) обеспечивает высокую информационную и практическую насыщенность. Пожалуй, не было ни одного направления неврологии, которое не получило бы довольно подробного освещения “на полях” конгресса AAN. Скачав удобное в использовании мобильное приложение к себе на смартфон, любой посетитель мог составить индивидуальную программу посещения тех или иных сессий конгресса, ориентируясь на свои тематические предпочтения. Важно, что большинство сессий и презентаций записывались на видео в рамках образовательной программы *On Demand*. Спустя сутки после проведения каждая сессия становилась доступна для онлайн-просмотра через специальный интернет-портал при условии оплаты этого доступа. Более того, кроме доступа к презентациям через интернет-портал имеется также возможность



Бостонский конференц-центр, где проводился 69-й конгресс AAN.

прослушивания записей выступлений через обычное мобильное приложение для подкастов на смартфонах. По завершении же конгресса можно было заказать съемный жесткий диск с записями практически всех сессий. Это дает возможность максимально ознакомиться с материалами встречи даже в оффлайн-режиме. Таким образом, при желании и наличии подписки можно максимально полно освоить материалы конгресса. Отметим еще ряд наиболее привлекательных особенностей прошедшей встречи AAN.

Во-первых, в рамках программы в первые два дня был организован цикл *Resident Basic Science* – для тех, кто только начал свою специализацию по неврологии. Он включал в себя несколько разделов, таких как нейроанатомия (полушария большого мозга, ствол, мозжечок и спинной мозг, периферическая нервная система), патологическая анатомия заболеваний нервной системы (повышение внутричерепного давления, опухоли, сосудистые заболевания, демиелинизирующие болезни, токсические и метаболические поражения нервной системы, инфекционные заболевания, нейродегенеративные заболевания) и нейрофармакология (общие вопросы, лечение болезни Паркинсона (БП), лечение эпилепсии, терапия нарушений сна).

Во-вторых, конгресс был насыщен всевозможными практическими сессиями с демонстрацией и, что особенно важно, отработкой участниками тех или иных навыков, включая нейроофтальмологический осмотр (исследование движений глаз и интерпретация находок), отоневрологический осмотр (оценка, интерпретация и лечение нистагма, подход к диагностике и лечению пациента с жалобой на головокружение, диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения), интерпретацию нейровизуализационных данных и данных нейрофизиологических исследований, а также оценку возможной патогенности мутаций, выявляемых при генетических исследованиях. Последний вопрос приобретает всё большую актуальность в свете набирающих

популярность “генных панелей”, полноэкзомного и полногеномного секвенирования. В выступлениях неоднократно делался акцент на том, что клиницист, направляя пациента на подобные исследования или получая результаты последних, должен быть знаком с возможностями и ограничениями этих методов. В этой связи важно, чтобы обеспечивалось соответствующее информирование врачей по данной проблематике.

В-третьих, в промежутках между основными сессиями и учебными циклами организовывались неформальные встречи с ведущими специалистами в своей области. На них клиницисты могли получить уникальный опыт от своих старших коллег: разбирались особенности клинического осмотра пациентов при различных неврологических синдромах и вопросы построения дифференциально-диагностического ряда. Особый интерес аудитории вызвало обсуждение деталей неврологического осмотра и симптомов, патогномичных для тех или иных заболеваний, позволяющих практически сразу заподозрить определенную нозологию или хотя бы значительно сузить направление диагностического поиска. Кроме того, проводились встречи с редакторами журналов семейства *Neurology*, на которых у всех желающих была возможность в дружеской обстановке задать насущные вопросы относительно особенностей подачи для публикации своих материалов.

Наконец, практически каждый день проходили сессии цикла *Neurology Update*, на которых представлялись обобщенные новости по одному из неврологических направлений, включая эпилепсию, головную боль, нейроинфекции, двигательные расстройства, деменции, инсульт, поражение спинного мозга, вегетативные нарушения, нервно-мышечные заболевания, рассеянный склероз, головокружение и аутоиммунные энцефалопатии.

В настоящем обзоре мы попытались отразить лишь наиболее актуальные и новые события в области двигательных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, освещенные на 69-й ежегодной встрече AAN.



## Новые зарегистрированные препараты для лечения БП и новые клинические исследования

По мере течения БП галлюцинации и иллюзии могут отмечаться не менее чем у 50% пациентов. 29 апреля 2016 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало пимавансерин – первый лекарственный препарат для лечения галлюцинаций и иллюзий, развивающихся при БП. Пимавансерин является сильным селективным обратным агонистом 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов (подтип серотониновых рецепторов) и не проявляет активности в отношении дофаминовых, гистаминовых, мускариновых или адренорецепторов. В настоящее время пимавансерин является единственным антипсихотическим препаратом, действие которого не обусловлено блокированием дофаминовых рецепторов. В целом изучению этого препарата было посвящено 25 клинических исследований (более 1200 участников). По данным 6-недельного клинического исследования с участием 199 пациентов, пимавансерин был эффективнее плацебо в отношении уменьшения частоты и (или) тяжести галлюцинаций и иллюзий, не приводя при этом к усилению выраженности двигательных проявлений БП.

Спустя год, 21 марта 2017 г., FDA зарегистрировало еще один препарат, применяемый при БП, – сафинамид. Это лекарство применяется в качестве дополнительной терапии при наличии у пациентов на фоне приема препаратов леводопы периодов выключения. Такое решение было принято на основании

результатов двух двойных слепых плацебо-контролируемых многонациональных 24-недельных исследований. Сафинамид является селективным обратимым ингибитором MAO-B (моноаминоксидаза типа B). В клиническом исследовании с участием 645 пациентов с БП, получавших препараты леводопы и имевших периоды выключения, в группе сафинамида отмечалось увеличение продолжительности периодов включения без ограничивающих функциональную активность дискинезий, уменьшение общей продолжительности периодов выключения, а также уменьшение баллов по III разделу шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) при оценке в период включения по сравнению с группой плацебо. В другом клиническом исследовании с участием 549 пациентов были получены схожие результаты. Препарат принимается 1 раз в сутки в дозе 50 или 100 мг.

Активно проводятся клинические исследования по применению новых лекарственных форм с леводопой. Так, представляет интерес исследование ингаляционной леводопы (CVT-301), высвобождаемой из специальной капсулы, которая помещается в пероральный ингалятор. Препарат попадает в легкие и быстро всасывается в системный кровоток. Такой способ доставки позволяет использовать CVT-301 в качестве “терапии спасения” – с целью купирования периодов выключения. Компания-разработчик планирует подавать эту лекарственную форму на регистрацию в FDA, руководствуясь положительными результатами применения препарата в плацебоконтролируемом исследовании 3-й фазы NCT02240030 и в двух клинических исследованиях долгосрочной безопасности CVT-301.

Еще одна лекарственная форма – леводопа для подкожного введения (ND0612) – новая попытка обеспечить безопасное и эффективное непрерывное парентеральное введение предшественника дофамина. Внешне система напоминает пластырь.

Другая новая лекарственная форма леводопы – Accordion Pill (AP09004). Это многослой-



Ингалятор и капсулы с CVT-301.

ные биodeградируемые пленки, помещенные в капсулу, которая растворяется в желудке, обеспечивая медленное непрерывное высвобождение леводопы в желудочно-кишечный тракт.

Интересен также такой подход к дозированию леводопы с карбидопой, как создание микротаблеток (система Sensidose). Разработанная система обеспечивает частое введение малых доз (до 5 мг) леводопы с помощью специального дозатора со встроенной индивидуально программируемой системой напоминания.

На секциях, посвященных лечению БП, также было уделено внимание проводимым клиническим исследованиям по опинопону (новому ингибитору катехол-О-метилтрансферазы, принимаемому 1 раз в сутки), препарату XR21279 (новая лекарственная форма леводопы с пролонгированным высвобождением), непрерывному подкожному введению апоморфина на ранних стадиях БП, лекарственной форме амантадина с пролонгированным высвобождением с целью улучшения контроля дискинезий (ADS-5102), нилотинибу (препарату, зарегистрированному для лечения хронического миелодиспластического синдрома и обладающему способностью ингибировать тирозинкиназу кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL), который способствует деградации  $\alpha$ -синуклеина с патологической конформацией, стимулируя аутофагию), исадипину (блокатору кальциевых каналов, который может обладать протективным эффектом в отношении дофаминергических нейронов головного мозга) и иммунотерапии, направленной против  $\alpha$ -синуклеина. Последнее направление особенно интенсивно разрабатывается для терапии нейродегенеративных заболеваний. Несколько антител показали свою эффективность на мышинных моделях БП, что дало толчок к планированию соответствующих клинических исследований 1-й фазы (в том числе по препарату PD01A). Опубликованы также результаты первого исследования по применению моноклонального антитела PRX002 к  $\alpha$ -синуклеину у



Система для подкожного введения леводопы ND0612.



Система Sensidose для дозирования микротаблеток с леводопой и карбидопой.

40 здоровых добровольцев. Согласно полученным данным, препарат продемонстрировал хорошие профиль безопасности и переносимость и приводил к дозозависимому снижению содержания свободного  $\alpha$ -синуклеина в сыворотке.

Особое внимание было уделено новым тенденциям в хронической стимуляции глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation, DBS), включая:

- пересмотр критериев к отбору пациентов для DBS с целью более раннего проведения операции для улучшения общего качества жизни больных;
- новые цели для стимуляции (как в головном, так и в спинном мозге) с целью коррекции нарушений ходьбы;
- интраоперационное проведение магнитно-резонансной томографии (MPT);
- потенциальное применение функциональной МРТ для оценки ответа головного мозга на проведение DBS;

- использование перезаряжаемых батарей;
- применение низкочастотной стимуляции;
- использование систем с электродами с направленными контактами (зарегистрировано FDA 6 октября 2016 г.);
- использование систем DBS с закрытым контуром, способных регистрировать изменения в активности головного мозга и автоматически корректировать параметры стимуляции.

Бурные дебаты ведутся в настоящее время относительно сравнения применения DBS и МР-направленного высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВФУЗ) в функциональной нейрохирургии двигательных расстройств, в том числе при БП. У каждого из этих методов есть свои преимущества и недостатки. К преимуществам ВФУЗ относятся меньшая вероятность развития кровоизлияния, отсутствие необходимости имплантировать специальные устройства, возможность качественной визуализации цели для абляции с помощью высокопольного (3 Тл) МР-томографа и возможность оценивать двигательное состояние пациента непосредственно во время операции в режиме реального времени. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют данные долгосрочных наблюдений при использовании этого метода. Также ВФУЗ не позволяет индивидуально настраивать параметры воздействия (как при DBS), а на саму процедуру ВФУЗ могут оказывать влияние характеристики черепа пациента.

Возрождается интерес к так называемым нейровосстановительным (neurorestorative) подходам. Подтверждением этому служат инициированные клинические исследования в Европе (трансплантация фетальной вентральной мезенцефальной ткани в исследовании 1-й фазы TRANSEURO) и Австралии (изучение применения нейрональных клеток-предшественников, полученных из партогенетических стволовых клеток).

### Эссенциальный тремор

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов, применяемых для лече-

ния эссенциального тремора (ЭТ), многие пациенты либо плохо переносят эти лекарства, либо нечувствительны к ним. При этом у большинства таких пациентов эффективно использование DBS. В то же время всё большее внимание завоевывает применение упомянутого выше метода ВФУЗ. По сути, это направленная термическая абляция (под контролем МРТ) при температуре от 40–45 до 53–65°C. Этот метод был зарегистрирован FDA в июле 2016 г. для проведения таламотомии с целью коррекции симптомов ЭТ.

Продолжаются попытки установить причины ЭТ на генетическом уровне. В 2016 г. результаты крупного GWAS-исследования (genome-wide association study – полногеномное исследование ассоциаций) с участием 2807 пациентов с ЭТ и 6441 человека из группы контроля показали, что ЭТ ассоциирован с маркерами в генах серин-/треонинкиназы *STK32B* и транскрипционного коактиватора *PPARGC1A*. При этом полученные в исследовании данные не подтвердили высказанные ранее предположения о роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах *SLC1A2* и *LINGO1* в развитии ЭТ.

### Дистония

Безусловно, инъекции ботулотоксина остаются терапией первой линии в лечении дистонии, особенно фокальных ее форм. Как известно, в ряде ситуаций может оказаться полезным использование при введении препарата электромиографической навигации. Вместе с тем отмечается растущий интерес к ультразвуковой навигации, позволяющей напрямую неинвазивно визуализировать целевые мышцы в режиме реального времени.

Глубокая стимуляция головного мозга также используется для лечения дистонии – до недавнего времени этот метод применялся в основном при лечении генерализованных форм дистоний (стимуляция внутреннего сегмента бледного шара – GPi). В 2017 г. J.L. Ostrem et al. опубликовали результаты 3-летнего наблюдения за 20 пациентами с изолированной дистонией, которым проводи-



лась DBS другой структуры – субталамического ядра. По полученным данным, DBS субталамического ядра при дистонии хорошо переносилась и показала устойчивую эффективность в лечении тяжелых форм изолированных дистоний, устойчивых к медикаментозному лечению.

### **Новые зарегистрированные лекарственные препараты для лечения других видов двигательных расстройств и нейродегенеративных заболеваний**

На конгрессе также было уделено внимание еще трем препаратам, зарегистрированным в течение последнего года для применения при других вариантах двигательных расстройств.

3 апреля 2017 г. FDA зарегистрировало деутетрабенезин (торговое название *Austedo*) – второй препарат после тетрабенезина, показанием к применению которого является хорей при болезни Гентингтона. Как и тетрабенезин, деутетрабенезин является ингибитором везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа (ВПМ2), истощающим запасы моноаминов. Деутетрабенезин является модифицированной молекулой тетрабенезина, в которой шесть атомов водорода заменено на шесть атомов дейтерия (изотоп водорода, ядра которого помимо протона содержат также нейтрон). При регистрации деутетрабенезина FDA руководствовалось результатами рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования 3-й фазы *First-HD*, включавшего 90 пациентов с болезнью Гентингтона. Согласно полученным данным, этот препарат оказался эффективным для уменьшения выраженности хореи в сравнении с плацебо. Преимущество деутетрабенезина перед тетрабенезином заключается в значительно более длительном периоде полувыведения активных метаболитов – порядка 9–10 ч. Это позволяет уменьшить кратность приема препарата, что

является важным моментом для пациентов, у которых могут иметь место когнитивные нарушения вследствие болезни Гентингтона. Как и тетрабенезин, деутетрабенезин может повышать риск суицидальности (суицидальное мышление/поведение) и депрессии, что нашло свое отражение в наличии в инструкции по применению особого предупреждения (так называемое “предупреждение в черной рамке” – *black box warning*).

Спустя чуть больше недели, 11 апреля 2017 г., FDA зарегистрировало еще один препарат, механизм действия которого связан с высокоселективным ингибированием ВПМ2, – валбенезин (торговое название *Ingrezza*). Показанием к его применению являются поздние дискинезии у взрослых. Валбенезин – первый лекарственный препарат с таким зарегистрированным показанием в США. FDA приняло такое решение на основании результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования 3-й фазы *KINECT 3*, в котором изучалось применение валбенезина в суточных дозах 40 и 80 мг в сравнении с плацебо у 234 пациентов с умеренно выраженными и тяжелыми поздними дискинезиями и сопутствующими шизофренией, шизоаффективным расстройством или нарушениями настроения. Согласно опубликованным в Американском журнале психиатрии (*American Journal of Psychiatry*) результатам этого исследования, у пациентов, принимавших валбенезин в дозе 80 мг/сут, отмечалось значительное уменьшение выраженности поздних дискинезий при оценке по шкале патологических непроизвольных движений (*Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS*) после 6 нед применения препарата в сравнении с группой плацебо. В группе, получавшей валбенезин в дозе 40 мг/сут, также отмечалось уменьшение баллов по шкале *AIMS* в сравнении с группой плацебо. Примечательно, что в отличие от тетрабенезина и деутетрабенезина у валбенезина в нынешней инструкции по применению отсутствуют особые предупреждения (*black box warning*) о риске развития на

фоне применения препарата депрессии и суицидальности.

Безусловно, одним из сенсационных событий в области терапии нейродегенеративных заболеваний явилась регистрация FDA в декабре 2016 г. препарата нусинерсен для лечения спинальной амиотрофии, связанной с мутацией в гене *SMN1*. Лекарство представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, вводимый интратекально. Молекула нусинерсена изменяет сплайсинг изначально дефектного гена *SMN2*, устраняя пропуск 7-го экзона при синтезе матричной РНК. Это приводит к образованию полноценного белка SMN с “запасного” гена *SMN2*. Первые три дозы препарата вводятся с 14-дневным интервалом, четвертая доза – спустя 30 дней после третьей, а затем каждые 4 мес вводится поддерживающая доза. Эффективность нусинерсена была показана с использованием имитации процедуры введения в двойном слепом исследовании ENDEAR у пациентов с младенческой формой спинальной амиотрофии, а затем подтверждена в открытых клинических исследованиях с участием асимптомных и симптомных носителей мутации в гене *SMN1*. В исследовании ENDEAR принял участие 121 пациент с генетически подтвержденным диагнозом спинальной амиотрофии в возрасте ≤7 мес на момент введения первой дозы. На конгрессе также были представлены промежуточные результаты клинического исследования 3-й фазы CHERISH по применению нусинерсена у 126 пациентов со спинальной амиотрофией с более поздним дебютом – в возрасте от 2 до 12 лет. Нусинерсен продемонстрировал беспрецедентную эффективность в отношении улучшения двигательной функции у пациентов и достижения ими основных этапов двигательного развития.

### **In vivo биомаркеры нейродегенеративных заболеваний**

Активно ведется поиск радиофармпрепаратов, которые можно применять для визуализации таупатий головного мозга *in vivo*. Одним из

перспективных веществ подобного рода является флортауципир ( $^{18}\text{F}$ -AV1451), так как он обладает специфичностью к парным спиральным тау-филаментам – основному компоненту выявляемых при болезни Альцгеймера (БА) нейрофибриллярных клубков. Первый опыт клинического применения флортауципира при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) подтверждает, что его введение позволяет определять стадии нейродегенеративного процесса, а также дифференцировать пациентов с типичными (амнестические) и атипичными (неамнестические – задняя корковая атрофия, логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, поведенческий вариант и др.) формами деменции при БА от когнитивно сохраненных здоровых добровольцев. Таким образом, это позволяет рассматривать ПЭТ-визуализацию тау-белка как надежный суррогатный показатель тяжести заболевания и терапевтического ответа на возможное патогенетическое лечение.

Интересны также результаты 54-месячного исследования использования панели из пяти биомаркеров (CXCL-13, IgM-1, IL-17, панкреатический полипептид Y и VCAM-1), определяемых в крови, для оценки “отягощенности” неокортекса  $\beta$ -амилоидом. Оказалось, что эта простая панель позволяет не только оценить наличие  $\beta$ -амилоида в неокортексе, но и предсказать ухудшение когнитивных функций и прогрессирование заболевания, давая тем самым возможность выявлять лиц из группы риска по развитию БА на продромальной и доклинической стадиях.

### **Возможности телемедицины в области двигательных расстройств**

Обращает на себя внимание растущий интерес к использованию телемедицины в диагностике и ведении пациентов с двигательными расстройствами. Она может не только повысить доступность медицинской помощи, но и обеспечить значимое дополнение к личному осмотру пациентов в рамках клинических исследований.

В настоящее время существует большое количество устройств, позволяющих объективизировать удаленно проводимые измерения различных параметров движений человека. Так, например, одним из крупных недавно проведенных наблюдательных исследований по изучению возможности использования мобильных приложений для сбора данных о состоянии пациентов при помощи смартфона является проект *mPower*: в рамках этой работы примерно 10 000 пациентов с БП на систематической основе заполняли ряд опросников на смартфонах и выполняли определенные двигательные тесты, которые, по мнению исследователей, могут дать подробное представление о текущем состоянии больного.

Активно исследуются возможности разнообразных устройств, которые пациенты могут носить на себе, с целью объективизации оценки их двигательной активности. Эти устройства постепенно находят свое применение в реальной клинической практике. Так, в сентябре 2016 г. FDA зарегистрировало часы второго поколения PKG (Personal KinetiGraph). Они записывают двигательную активность и двигательные нарушения у человека с БП и снабжены системой напоминания о приеме лекарств.

Исследуются также возможности видеосмотров пациентов с двигательными расстройствами как альтернативы очным визитам: насколько виртуальный визит сопоставим по своему конечному практическому результату с реальным, дополняют и (или) заменяют ли они друг друга? Этой проблеме, в частности, посвящено рандомизированное контролируемое исследование виртуальных медицинских визитов для пациентов с БП Connect.Parkinson. В нем принимают участие



Часы PKG.

195 пациентов. Уже в начале исследования был отмечен высокий интерес пациентов к подобной возможности, однако также выявлено, что серьезным ограничивающим фактором может быть различающееся качество имеющейся интернет-связи у пользователей.

## Заключение

Таким образом, благодаря большой практической ориентированности конгресса AAN и разносторонности освещаемых тем он неизменно привлекает внимание неврологов всего мира. Безусловно, территориальная удаленность мероприятия и экономический фактор являются, к сожалению, известными барьерами, которые ограничивают доступ широкого круга неврологов из разных стран к актуальной практической информации в области их специализации. Однако возможность знакомства с материалами конгресса с помощью портала [www.aanondemand.com](http://www.aanondemand.com), доступ к которому обходится значительно дешевле личного присутствия, частично решает эту проблему.