

Клинические исследования по болезни Гентингтона: что нового?

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Своеобразие болезни Гентингтона (БГ) определяется количественным характером мутации и наличием корреляций между степенью экспансии полиглутаминкодирующих CAG-повторов и рядом фенотипических параметров [1, 2, 6, 8]. Исторически БГ и спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа стали первыми аутосомно-доминантными полиглутаминовыми заболеваниями, для которых с 1993 г., сразу после открытия их молекулярной природы, стали на различных моделях разрабатываться принципиально новые подходы к терапии на основе представлений о “полиглутаминовом внутринеурональном амилоидозе” [1, 3, 8]. Клинико-генетические особенности БГ позволяют максимально стандартизировать условия изучения нейродегенеративного процесса на различных его стадиях, начиная от стадии латентного носительства мутантного гена [5]. Это имеет большое значение при планировании и осуществлении клинических исследований лекарственных препаратов [7, 8].

Следует различать клинические (интервенционные) и

наблюдательные (неинтервенционные) исследования. Целью последних является изучение какого-либо терапевтического подхода, а сбор информации о различных аспектах естественного течения заболевания. Примерами активных наблюдательных исследований по БГ являются Registry 3.0 (проводится Европейской сетью по борьбе с болезнью Гентингтона – European Huntington’s Disease Network), Enroll-HD (обновленный протокол исследования Registry 3.0), HDClarity. В двух первых наблюдательных исследованиях принимает участие Россия: исследовательские центры расположены в Москве, Казани, Нижнем Новгороде, Уфе и Воронеже. В настоящее время обсуждается также возможность участия нашей страны и в исследовании HDClarity, в рамках которого исследуется цереброспинальная жидкость пациентов с БГ. Из завершенных наблюдательных исследований при этом заболевании можно отметить TRACK-HD, Track-On HD, PREDICT-HD (Neurobiological Predictors of Huntington’s Disease), COHORT (Cooperative Huntington’s

Observational Research Trial), PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study), RESPOND (International Examination of Responses to Potential Discrimination From Individuals At-Risk for HD). В рамках каждого из них была получена ценная информация о разнообразных аспектах естественного течения нейродегенеративного процесса у носителей мутации БГ, что позволило разработать биомаркеры этого заболевания, которые уже применяются в активных клинических исследованиях. Логичным следствием этого стало возрастание количества последних по всему миру. В настоящем обзоре представлено краткое обобщение проводимых клинических исследований различных терапевтических подходов при БГ.

По данным ClinicalTrials.gov, на сегодняшний день в мире проводится около 20 клинических исследований, включающих пациентов с БГ. Их дизайн, количество исследовательских центров и терапевтические подходы значительно отличаются друг от друга. Большинство этих исследований сосредоточено

на изучении симптоматической терапии, но ряд из них посвящен и патогенетическому лечению заболевания.

На IV фазе клинической разработки находится лишь селективный обратимый ингибитор везикулярного переносчика моноаминов II типа – тетрабеназин: ему посвящено исследование NCT01834911. По данным ряда предыдущих работ, тетрабеназин улучшает фильтрацию непривычных зрительных стимулов и уменьшает выраженность поструральных нарушений при БГ, оцениваемых при помощи компьютерной динамической постурографии. Цель этого исследования – выяснить, приводит ли частичное истощение дофаминергической системы на фоне применения низкой дозы тетрабеназина к схожему эффекту в виде заглушения непривычных зрительных стимулов в тесте Струпа на интерференцию. Первичной конечной точкой в этом исследовании является изменение счета в указанном тесте. На первом этапе участникам отменяется прием тетрабеназина на 3 дня, после чего проводится тест Струпа на интерференцию на фоне отмены препарата. Далее субъекты исследования принимают две дозы тетрабеназина по 12,5 мг: первую сразу после прохождения теста и вторую – спустя 3 ч. Затем участники снова проходят тест Струпа на интерферен-

цию (на фоне действия тетрабеназина) спустя 6 ч после первого тестирования.

Четыре исследования находятся на III стадии клинической разработки. С клинической точки зрения в первую очередь интерес представляет рандомизированное контролируемое сравнительное исследование NEUROHD (Neuroleptic and Huntington Disease Comparison of: Olanzapine, la Tetrabenazine and Tiapride) по оценке применения оланзапина, тетрабеназина и тиаприда при БГ. Его первичной конечной точкой является оценка по субшкале независимости UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона). Вторичными конечными точками являются оценки по когнитивным, двигательным и психиатрическим шкалам.

Еще одним исследованием III фазы клинической разработки является REVHD (Resveratrol and Huntington Disease). Это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование влияния ресвератрола на скорость атрофии хвостатого ядра, оцениваемой при помощи магнитно-резонансной томографии головного мозга, у пациентов с БГ. Ресвератрол относится к природным фитоалексинам (фенольным соединениям, вырабатываемым растением как ответная защитная реак-

ция на поражение каким-либо возбудителем). В настоящее время он относится к категории пищевых добавок. По данным нескольких исследований, ресвератрол улучшает метаболизм в головном мозге и замедляет течение нейродегенеративного процесса. Помимо структурной магнитно-резонансной томографии для оценки действия ресвератрола в этом исследовании используется магнитно-резонансная спектроскопия. Этот метод позволяет измерить соотношение неорганического фосфата и креатинфосфата при зрительной стимуляции, что характеризует энергетическую активность головного мозга.

Компанией Auspex Pharmaceuticals спонсируется проведение еще одного исследования III фазы клинической разработки – ARC-HD (Alternative for Reducing Chorea in Huntington's disease). Это открытое долгосрочное исследование безопасности применения препарата SD-809 с пролонгированным высвобождением, которое, по сути, является продолжением завершеного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования в параллельных группах по определению эффективности SD-809 в форме таблетки с пролонгированным высвобождением для коррекции хорей при БГ – FIRST-HD (First Time Use of SD-809 in Huntington Disease) (спонсор двойного

слепого исследования – Teva Pharmaceutical Industries). SD-809 представляет собой модифицированную с помощью дейтерия молекулу тетрабеназина – деутетрабеназин (международное непатентованное наименование присвоено в 2015 г.). По данным исследования FIRST-HD, этот препарат был эффективен в отношении коррекции хореи в сравнении с плацебо, что выражалось в уменьшении счета по разделу оценки двигательных функций шкалы UHDRS.

Интересно также исследование II/III фазы CYST-HD (спонсор – Raptor Pharmaceuticals). Это недавно завершённое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (с планирующимся продолжением в виде открытого исследования) цистеамина битартрата в капсулах с отсроченным высвобождением (RP103). Сам цистеамин известен уже давно и применяется в том числе для лечения цистиноза – редкого аутосомно-рецессивного заболевания, причиной которого является мутация в гене *CTNS*, кодирующем лизосомальный переносчик цистина. В исследовании CYST-HD изучается способность RP103 корректировать развивающиеся при БГ метаболические нарушения. В доклинических исследованиях RP103 на животных моделях БГ было выявлено протеостатическое и антиоксидантное действие этого вещества. Оно

также индуцирует синтез BDNF (мозговой нейротрофический фактор) и оказывает протективный эффект в отношении нейронов, что продемонстрировано на животных моделях БГ.

Еще одно перспективное исследование – SIGNAL (VX15/2503 Treatment for Huntington’s Disease; II фаза; спонсор – Vaccinex Inc.). Это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности вещества VX15/2503 у пациентов на поздней продромальной и ранних стадиях БГ. VX15/2503 является гуманизированным моноклональным антителом класса IgG4 для внутривенного введения в дозе 20 мг/кг массы тела. VX15/2503 блокирует активность SEMA4D (семафорин 4D). Семафорин 4D является белком, синтезируемым преимущественно олигодендроцитами и участвующим во многих клеточных процессах, задействованных в патофизиологических механизмах аутоиммунных и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы; в частности, он способствует разрушению конуса роста аксона.

Три клинических исследования II фазы (OPEN-HART (Open-label Extension Study of Pridopidine (ACR16) in the Symptomatic Treatment of Huntington Disease), Pride-HD и Open-Pride; спонсор –

группа компаний Teva) посвящены изучению препарата придопидин. Придопидин является представителем нового класса лекарственных препаратов – допидинов (так называемых дофаминовых стабилизаторов). Являясь антагонистом D₂-рецепторов с высокой скоростью диссоциации, придопидин блокирует только “активные” дофаминовые рецепторы, модулируя тем самым дофаминергическую активность головного мозга. В исследованиях Pride-HD и Open-Pride участвует и Россия (исследовательские центры в Москве, Казани и Нижнем Новгороде).

Еще одним спонсируемым группой компаний Teva клиническим исследованием II фазы, в котором также участвует Россия, является LEGATO-HD (A Clinical Study in Subjects With Huntington’s Disease to Assess the Efficacy and Safety of Three Oral Doses of Laquinimod). Это многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности лахинимода в дозах 0,5; 1,0 и 1,5 мг/сут для лечения пациентов с БГ. По результатам последних исследований установлено, что в патогенезе БГ немалую роль играет воспалительный компонент. Лахинимод (англ. laquinimod; в русскоязычной литературе также встречается

транскрипция “лаквинимод”) является иммуномодулирующим препаратом (его действие изучалось до этого при ремиттирующем рассеянном склерозе), который снижает содержание провоспалительных цитокинов и активность воспаления в центральной нервной системе, регулирует ответ Т-клеток посредством прямого влияния на антигенпредставляющие клетки и подавляет воспалительный ответ астроцитов и микроглии через взаимодействие с системой белков NF-κB.

Компанией Pfizer проводится разработка применения вещества PF-02545920 для коррекции двигательных нарушений при БГ. С этой целью было организовано два клинических исследования II фазы: NCT01806896 (завершено) и NCT02197130 (оно же Amaryllis; проводится набор пациентов). Указанное вещество является ингибитором фосфодиэстеразы 10A типа (ФДЭ10А) – фермента, представленного в основном в средних шипиковых нейронах полосатого тела, которые в первую очередь поражаются при БГ. Фосфодиэстераза 10A типа участвует в регуляции чувствительности этих нейронов к глутаматергическому воздействию. Ингибирование ФДЭ10А повышает активность сигнальных каскадов, опосредованных циклическим аденозинмонофосфатом и циклическим гуанозинмонофосфатом, а

также стимулирует MAP (митогенактивируемая протеинкиназа), что ведет к мощной индукции транскрипции генов полосатого тела и повышению общей эфферентной импульсации от него.

Еще одно исследование II фазы – TRINER3 (A Comparative Phase 2 Study Assessing the Efficacy of Triheptanoin, an Anaplerotic Therapy in Huntington’s Disease). Это рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование тригептаноина для анаплеротической (метаболической) терапии БГ на ранних стадиях (спонсор – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Тригептаноин является триглицеридом, состоящим из трех жирных кислот с семью атомами углерода. Такие жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода способны поставлять анаплеротический субстрат для цикла трикарбоновых кислот (Кребса), распадаясь до кетонных тел. Таким образом, по мнению исследователей, тригептаноин может улучшать энергетический обмен в головном мозге. Для оценки эффективности этого вещества в исследовании помимо использования разнообразных шкал будут проводиться структурная магнитно-резонансная томография (расчет объема хвостатого ядра) и магнитно-резонансная спектроскопия (измерение соотношения содержания неорганического фосфата и креатинфосфата с целью характеристики метаболической активности головного мозга).

Исследование II фазы NCT02074410, спонсором которого является Omeros Corporation, было приостановлено. Это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности препарата OMS643762 в последовательных когортах у пациентов с БГ. OMS643762 является еще одним ингибитором ФДЭ10А. Механизм действия препарата и ожидаемые эффекты описаны ранее.

Компания Ipsen является спонсором клинического исследования II фазы NCT02231580. Это исследование по проверке концепции с повышением дозы с целью оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата BN82451B при применении 2 раза в сутки в течение 4 нед у мужчин с БГ. BN82451B относится к новому семейству малых молекул, называемых многоцелевыми гибридными молекулами. Такие молекулы содержат два и более фармакофоров (активных субъединиц действующего вещества), влияющих сразу на несколько разных патогенетических мишеней. Так, BN82451B обладает нейропротективным действием (за счет блокирования натриевых каналов, перекисного окисления липидов и



протективного эффекта в отношении митохондрий) и подавляет воспаление (ингибирование циклооксигеназы). Набор в исследование открыт.

В 2015 г. завершилось клиническое исследование II фазы ETON-Study (Effects of EGCG (Epigallocatechin Gallate) in Huntington's Disease) (спонсор – Charité University). Это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости (2)-эпигаллокатехин-3-галлата для коррекции когнитивных функций у пациентов с БГ. Эпигаллокатехина галлат относится к полифенольным соединениям и содержится в больших количествах в листьях зеленого и белого чая. Первичной конечной точкой исследования является счет по когнитивному разделу шкалы UHDRS. К вторичным конечным точкам в числе прочих относились оценки по двигательному и функциональным разделам шкалы UHDRS, а также выраженность атрофии головного мозга за год исследования, что оценивалось по данным структурной магнитно-резонансной томографии головного мозга. На животных моделях БГ было выявлено, что исследуемое соединение дозозависимо ингибирует агрегацию мутантного гентингина. По-видимому, в ближайшем будущем будут опубликованы предваритель-

ные результаты завершено-го клинического исследования по влиянию эпигаллокатехина галлата на течение БГ.

Компания Azevan Pharmaceuticals является спонсором еще одного клинического исследования II фазы – NCT02507284. Это рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое 12-недельное исследование вещества SRX246 в трех группах с повышением дозы у пациентов на ранних стадиях БГ с раздражительностью. Набор в исследование пока не начался. В качестве первичной конечной точки выступает доля участников, завершивших исследование, что является мерой переносимости препарата. Вторичной конечной точкой является доля пациентов с развившимися нежелательными явлениями (показатель безопасности). К остальным конечным точкам относится ряд показателей, характеризующих уровень раздражительности и иные поведенческие расстройства у пациентов с БГ. SRX246 является первым в своем классе антагонистом V_{1a}-вазопрессиновых рецепторов, который проникает через гематоэнцефалический барьер после приема внутрь. Молекула этого вещества характеризуется высокой аффинностью и селективностью в отношении своего рецептора-мишени. В доклинических исследованиях SRX246 продемонстрировал эффективность на моделях

раздражительности, депрессии, агрессии и тревоги.

В настоящее время проводится два клинических исследования по электрической стимуляции бледного шара при БГ: HD-DBS (спонсор – Heinrich Heine University) и NCT02263430 (спонсор – Beijing Pins Medical Co., Ltd). HD-DBS является многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием в параллельных группах. В нем в течение 3 мес будет изучаться превосходство электростимуляции бледного шара нейростимулятором ACTIVA PC (модель 37601) в активной группе по сравнению с группой с выключенным стимулятором, сравниваемый показатель – уменьшение выраженности двигательных нарушений у пациентов с БГ. По истечении 3 мес в группе плацебо стимуляторы также будут включены.

Набор субъектов в протокол NCT02263430 – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах – еще не начался. Оно проводится на базе только одного исследовательского центра в Пекине (Китай). В рамках этого исследования планируется проводить электростимуляцию внутреннего сегмента бледного шара с использованием системы для стимуляции PINS.

Наконец, одним из наиболее интересных исследова-

ний II фазы является NCT02519036 (спонсор — Ionis Pharmaceuticals). Этим идентификатором обозначается рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата ISIS 443139 при его интратекальном введении пациентам на ранних стадиях БГ, с постепенным повышением доз. В исследовании принимают участие шесть центров Канады, Германии и Великобритании, его продолжительность составляет 13 нед. В течение этого периода пациентам из активной группы будут интратекально вводить препарат IONIS-HTT_{РХ}, представляющий собой антисмысловые олигонуклеотиды, цель которых — подавление экспрессии гентингина путем ингибирования трансляции его мРНК. Препарат будет вводиться 4 раза в течение 3 мес, после чего последует 4-месячный период наблюдения. В качестве первичных конечных точек выступают показатели безопасности и переносимости. Вторичной конечной точкой являются фармакокинетические показатели в цереброспинальной жидкости (определяемая концентрация препарата). К дру-

гим конечным точкам среди прочих относится концентрация гентингина в цереброспинальной жидкости. Набор участников в исследование продолжается.

В настоящем обзоре кратко перечислены лишь основные активные по состоянию на март 2016 г. клинические исследования по БГ. Существует большое количество уже завершенных исследований, результаты которых также представляют огромный интерес как с фундаментальной, так и с клинической точки зрения, однако это тема для отдельного обзора.

Из представленных данных видно, что изучение новых терапевтических подходов при БГ продолжается в разных странах мира, при этом выбор кандидатных соединений определяется современными знаниями о патогенетических звеньях заболевания. Поиск новых соединений неразрывно связан с поиском информативных биомаркеров нейродегенерации — важнейшей задачей современной неврологии [4]. Это разнонаправленное и интенсивно развивающееся направление, безусловно, ознаменуется новыми крупными достижениями уже в обозримом будущем.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов // Генетика. 1995. № 31. С. 1478–1489.
2. Ключников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
3. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Мед. генетика. 2004. № 5. С. 242–248.
4. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронаука — прогноз развития // Анн. клин. и Экспер. неврол. 2007. № 1. С. 5–9.
5. Hayden M. Huntington's Chorea. Berlin: Springer-Verlag, 1981.
6. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease // Ann. Neurol. 1994. V. 36. P. 630–635.
7. Prospero N.A., Fischbeck K.H. Therapeutics development for triplet repeat expansion diseases // Nature Rev. Gen. 2005. V. 6. P. 756–765.
8. Zoghbi H.Y., Orr H.T. Glutamine repeats and neurodegeneration // Annu. Rev. Neurosci. 2000. V. 23. P. 217–247.

