

Есть ли прогресс в фармакотерапии расстройств аутистического спектра?

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это гетерогенные расстройства развития нервной системы, начинающиеся в раннем детстве и характеризующиеся дефицитом социального взаимодействия и ограниченными паттернами повторяющегося/стереотипного поведения. Могут проявляться ассоциированные симптомы, такие как гиперактивность, раздражительность, бессонница, судороги, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и иммунной системы. Некоторые дети с РАС имеют исключительные (выдающиеся) способности в изолированных когнитивных областях: математические, художественные, музыкальные навыки. РАС более часто развивается у мальчиков, чем у девочек (соотношение 4:1), но чаще недооценивается при диагностике у последних.

Этиология РАС довольно сложна. Могут быть задействованы генетические, эпигенетические, инфекционные, аутоиммунно-иммунные, метаболические, нутрициональные и токсические факторы. Могут быть поражены различные области головного мозга, нервные пути, нейротрансмиттеры, нейропептиды, цитокины,

синаптические молекулы и процессы сигнальной трансдукции.

Из-за этих сложностей развитие фармакотерапии РАС продвигается с большим трудом. Отмеченная гетерогенность этих расстройств предполагает, что разное лечение будет эффективным для разных пациентов. Необходимо раннее обнаружение и вмешательство, когда головной мозг более пластичен и изменения более легко обратимы; однако некоторые исследования предполагают, что фармакотерапия может быть также эффективна у взрослых. Биомаркеры могут помочь стратифицировать подгруппы и прогнозировать ответ на лечение. Конечной целью является адресованное воздействие на ядерные симптомы РАС; однако большинство современных фармакотерапевтических подходов направлены на ассоциированные с РАС симптомы.

Атипичный антипсихотик рисперидон и арипипразол одобрены в США для лечения нарушений поведения (агрессии, самоповреждения, вспышек гнева) у детей с РАС. Использование селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина (СИОЗС), таких как флуоксетин и циталопрам, изучалось в лечении РАС: монокетровые исследования показали их эффективность в воздействии на стереотипное поведение у детей и взрослых^{1,2}, но мультицентровые исследования этой эффективности не продемонстрировали, за исключением группы субъектов с повышенной раздражительностью. Применение антиконвульсантов изучалось в отношении нарушений поведения, таких как импульсивность, самоповреждающие действия и агрессия, часто встречающихся при РАС: вальпроаты, действуя через потенцирование ингибиторной активности ГАМК-ергической системы и через эпигенетические эффекты, показали эффективность в уменьшении раздражительности и импульсивно-агрессивного поведения у детей с РАС³. Препараты, одобренные для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), также применялись в исследованиях для лечения детей с РАС, и показали умеренную эффективность при таких симптомах как гиперактивность (метилфенидат, декстраамфетамин, атомоксетин) и раздражительность (клонадин).

Более новые экспериментальные фармакотерапевтические подходы к лечению РАС основываются на знаниях о молекулярной нейробиологии и генетике РАС.

Действие одной из групп таких препаратов направлено на сохранение баланса возбуждения и торможения в корковых областях головного мозга. Они включают адресацию к метаботропным глутаматным рецепторам (таким как mGlu5 антагонисты), НМДА-рецепторам (таким как антагонист НМДА рецепторов мемантина), АМРА-рецепторам (таким как потенцирующие АМРА-рецепторы лекарств, ампакины)⁴. Использование mGlu5 антагонистов исследовалось у субъектов с РАС, ассоциированного с синдромом ломкой X-хромосомы, и показало себя перспективным в этой подгруппе пациентов⁵. ГАМК-ергические вещества, такие как агонист ГАМК-В рецепторов – арбаклофен (STX209), показали эффективность при раздражительности и социальной изоляции у детей с РАС⁶.

Пептидный гормон окситоцин играет важную роль в социальном взаимодействии и поведении. У взрослых с РАС при внутривенном введении ударных доз окситоцина уменьшалось проявление стереотипного поведения⁷ и постепенно улучшалось четкость распознавания эмоций в речи⁸. Назначение интраназально улучшало социальное взаимодействие у детей, подростков и взрослых с РАС⁹. Антагонист α_1 -рецептора вазопрессина оказывал эффект на распознавание эмоций в речи, таких как страх и страсть, у взрослых с высокофункциональными РАС.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) играет важную роль в созревании нервной системы, ее развитии и способности к установлению связей, которые нарушаются при РАС. Исследования на мышах с мутацией гена Shank-3, что является моделью синдрома Фелан-МакДермид, который может быть ассоциирован с некоторыми случаями РАС, показали, что ИФР-1 может обращать структурные изменения в ионотропных глутаматных рецепторах, изменения функциональной пластичности синапсов и нарушения баланса возбуждения/торможения. Клиническое исследование применения рекомбинантного человеческого ИФР-1 у детей с синдромом Фелан-МакДермид показало улучшение в сферах социальной изоляции и ограниченно-го поведения¹⁰.

Также были проведены исследования применения иммуномодулирующих веществ при РАС. Иммунный ответ, спровоцированный яйцами хлыстовика *Trichuris suis*, показал эффективность при доминирующем стереотипном поведении у взрослых с РАС. Иммунодепрессивные препараты и ингибиторы синтеза белков, такие как ингибитор mTOR – рапамицин, показали

свою эффективность при социальной изоляции при некоторых формах РАС.

Ген альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора (nACR) связан с аутизмом при СДВГ. Препараты nACR, включая мекамиламин, трансдермальное введение никотина и донезепил, использовались в клинических исследованиях. Некоторые альфа-7 nACR антагонисты, такие как галантамин, оказались перспективными на животных моделях и в клинических исследованиях.

Лекарства, модулирующие каннабиоидную систему, такие как каннабидиол, оказались эффективными при детской эпилепсии и, возможно, стоят изучения при РАС, учитывая их противотревожное, противозащитное, когнитивную функцию действия и безопасность. Интересно, что признание в обществе и окситоцин повышают высвобождение эндоканнабиоидов в прилежащем ядре (центре удовольствия). У животных моделей с РАС каннабидиол влиял на социальную изоляцию, стереотипное поведение и раздражительность.

Комплементарная и альтернативная медицина (СМ) также исследовались в терапии РАС. Однако их нельзя четко регулировать, и они не изучались в широкомасштабных клинических исследованиях. Более того их безопасность и эффективность точно не определены. Лечение с помощью СМ может дополнять, но не заменять одобренное лечение РАС. Мелатонин может использоваться для нарушений сна, омега-3 жирные кислоты для купирования стереотипного поведения и улучшения социализации. Препараты витамина B₁₂ предположительно защищают от окислительного повреждения при РАС. Куркумин, активное вещество куркумы, может быть полезен при РАС, возможно, благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Пробиотики, такие как йогурт, могут оказывать благоприятное воздействие на микробиом кишечника и на про-воспалительные цитокины, которые могут играть роль в патогенезе РАС.

В результате невероятная гетерогенность РАС осложняет развитие новых методов фармакотерапии. Персонализированное лечение предпочтительно, а исследования популяций с орфанными заболеваниями могут ускорить развитие фармакотерапии. Разработка будущих клинических исследований должна быть направлена на стратификацию пациента на основе биомаркеров и этиологии (например, иммуно-воспалительной) и нацелена на популяцию, стратифицированную по клиническим симптомам.

Новые психофармакологические подходы, такие как антагонисты окситоцина/вазопрессина, противовоспалительные вещества, ИФР-1, лекарства, регулирующие процессы возбуждения/торможения, ингибиторы синтеза белка и микробиом-нацеленные препараты определенно могут быть перспективными. Существующие лекарства, такие как антиконвульсанты, СИОЗС и атипичные антипсихотики, могут быть эффективны у некоторых пациентов. Важно изучать эффективность препаратов у детей младшего возраста, которые могут выиграть от раннего вмешательства. Конечная цель фармакотерапии РАС будет заключаться в связи терапии с молекулярными механизмами, лежащими в основе заболевания, у каждого пациента.

Eric Hollander, Genoveva Uzunova

Department of Psychiatry, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA

Перевод: Карпова А. Ю. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

(World Psychiatry 2017; 16(1):101-102)

Библиография

1. Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:582-9.
2. Hollander E, Soorya L, Chaplin W et al. *Am J Psychiatry* 2012;169:292-9.
3. Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:990-8.
4. Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:174-86.
5. Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R et al. *Psychopharmacology* 2014;231:1237-50.
6. Erickson CA, Veenstra-Vanderweele JM, Melmed RD et al. *J Autism Dev Disord* 2014;44:958-64.
7. Hollander E, Novotny S, Hanratty M et al. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:193-8.
8. Hollander E, Bartz J, Chaplin W et al. *Biol Psychiatry* 2007;61:498-503.
9. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W et al. *Mol Autism* 2012;3:16.
10. Costales J, Kolevzon A. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:207-22.

DOI:10.1002/wps.20398