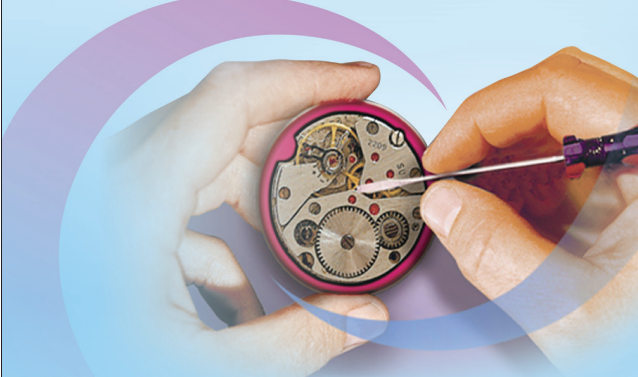



ФАРМАСТАРТ
неврологія • психіатрія

ВОССТАНОВИТЕ ГАРМОНІЮ ДВИЖЕННЯ



АМАНТИН
(амантадин)



Достоверно уменьшает выраженность дискинезий, вызванных леводопатерапией^{1,2}

Самый доступный по цене амантадин в Украине³

¹ The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. Clin Neuropharmacol. 2000 Mar-Apr;23(2):82-5.

² Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Luginer E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Mov Disord. 2000 Sep;15(5):873-8.

³ Ежедневник «Аптека» №14 (835) 9 апреля 2012 г.

Состав. 1 таблетка содержит амантадина сульфата 100 мг.
Фармакотерапевтическая группа. Противопаркинсонические препараты. Допамиnergические средства. Код АТС N04B B01.

Показания.
- Болезнь Паркинсона, паркинсонизм различной этиологии;
- Невралгия при опоясывающем лишае (*Herpes zoster*);
- Профилактика и лечение гриппа А.

Побочные действия. Психические расстройства, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями, снижение остроты зрения, головокружение, нарушение сна, двигательное или психическое возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор, судороги, головная боль.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая начальная доза для взрослых - 1 таблетка Амантина 1 раз в день в первые 4-7 дней, затем возможно увеличение суточной дозы на 100 мг ежедневно, пока не будет достигнута необходимая доза, которую следует принимать в 2-3 приема. Максимальная суточная доза - 600 мг.

Категория отпуска. По рецепту.
Производитель. ООО «Фарма Старт».
Местонахождение. Украина, 03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8. Тел. (044) 281-23-33. www.phs.ua

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.
О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38-044) 281-23-33 • www.phs.com.ua

Т.Н. Слободин, д.м.н., профессор, кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Нейродегенеративные заболевания: механизмы развития, клинические стратегии, перспективы лечения

Впечатления от международных конференций 2013 года, посвященных болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона

Первое полугодие 2013 г. было насыщено научными мероприятиями, объединенными темой поиска причин и новых способов лечения нейродегенеративных заболеваний. В этом обзоре сделана попытка резюмировать последние достижения и вопросы, которые продолжают оставаться нерешенными в этой области нейронаук. Обзор основывается на материалах следующих конгрессов и конференций мирового значения:

11-го Международного конгресса по болезни Альцгеймера (The 11th International Congress on Alzheimer), проводившегося 6-10 марта во Флоренции (Италия);
съезда Ассоциации нейронаук Великобритании (British Neuroscience Association's biennial meeting), состоявшегося 7-10 апреля в Лондоне;
конференции по заболеваниям, связанным с нарушением агрегации белков (Protein Aggregation Spectrum Disorders), проходившей 20-23 июня в Бонне (Германия);
17-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (The 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders), проводившегося 16-20 июня в Сиднее (Австралия).



Т.Н. Слободин

Несмотря на прогресс последних десятилетий, связанный с результатами фундаментальных исследований по изучению патогенеза нейродегенеративных заболеваний, понимание причин их возникновения и эффективное лечение остаются в сфере непостижимого.

При изучении болезни Альцгеймера (БА) в центре внимания продолжает оставаться β -амилоид (А β), которому отводится роль причинного фактора болезни. Процесс протеолиза аполипопротеина (APP) с помощью γ -секретаз приводит к появлению А β -пептидов, формирующих амилоидные бляшки. Исследования в области генетики и молекулярной биологии подтверждают тесную связь избыточного синтеза амилоидогенных А β -пептидов с мутациями в прекурсор APP и пресенилине 1 и 2 (PS1, PS2), определяющими развитие доминантно наследуемой БА и утверждающими существование амилоидной гипотезы в патогенезе БА. Этой гипотезы придерживаются многие исследователи. Хотя образование А β является частью нормального метаболизма, до сих пор неясно, где та грань, которая отделяет норму от начала развития болезни. К тому же, данные нейровизуализации подтверждают предшествующие результаты аутопсии о наличии амилоидных бляшек у когнитивно сохранных лиц и их отсутствии у больных БА (то же относится к отложениям α -синуклеина в мозге при болезни Паркинсона, БП). А моделирование гиперпродукции А β у экспериментальных животных не привело к нейродегенерации, что ставит под сомнение постулат о его ключевой роли в неуклонно прогрессирующем нейродегенеративном процессе. Недаром в последние годы попытки клинических исследований новых препаратов для лечения БА, сфокусированные на А β , пока не дали обещанных результатов. Наоборот, Grant J. (США) проливает свет на «двуликость» А β , способного в одних случаях формировать амилоидные бляшки в мозге больных БА, а при других обстоятельствах превращаться в фактор иммунологической защиты мозга, например при рассеянном склерозе, когда его фракции А β 42 и А β 40 появляются в очагах воспаления. К удивлению исследователей, введение А β при экспериментальных аутоиммунных энцефаломиелитах, являющихся моделью рассеянного склероза, показало существенное улучшение симптоматики: исчезновение параличей у экспериментальных животных и регресс воспалительных реакций как в ЦНС, так и в лимфоидной ткани. Дальнейшие исследования показали, что введение А β снижало пролиферацию CD4+ Т-клеток и синтез провоспалительных цитокинов, в частности γ -интерферона. Эти неожиданные находки, изложенные также Hohfeld R. и Wekerle H., ведут к новому пониманию роли А β как при БА, так и при рассеянном склерозе. Как амилоидные бляшки при БА, так и α -синуклеиновые агрегаты в виде телец Леви в настоящее

время сравниваются с «могильными камнями», т.е. рассматриваются в качестве «свидетелей», а не причин гибели нейронов. Более того, внеклеточные отложения А β , похоже, играют защитную роль по отношению к потенциально нейротоксичным фибриллам и олигомерам (Heneka M., Германия). В противовес этому мнению, D. Borchelt (США) высказывает подтвержденное экспериментально мнение о том, что аккумуляция внеклеточного А β нарушает белковую гомеостатическую машину и предвосхищает синтез и агрегацию других патологических протеинов, таких как τ -протеин, α -синуклеин, TDP-43. М.-Н. Cho (Корея) указывает на нарушение важнейшего пути деградации внеклеточного А β в микроглии путем аутофагии, что приводит к избыточному его отложению и запускает порочный круг с участием серьезных воспалительных реакций в микроглии, в еще большей степени нарушающих процесс деградации и элиминации патологических протеинов.

Вместе с тем множатся доказательства существования других, не зависящих от А β , этиологических факторов БА, дающих представление о ее неоднозначной, комплексной этиологии.

На последних конференциях по БА и БП особый акцент делался на освещении роли процессов аутофагии и эндоцитоза и их нарушений как причинных факторов развития нейродегенеративных заболеваний. Аутофагия является необходимым звеном жизненного цикла нейрона, обеспечивая его выживаемость путем освобождения от измененных, агрегированных, поврежденных белков. Тесная связь между нейродегенерацией и дисфункцией лизосомальной системы, а не просто избыточным синтезом А β как такового, в настоящее время рассматривается как ключевой аспект развития нейродегенеративных заболеваний второго периода жизни, включая в первую очередь БА и БП. Нарушение аутофагии приводит к аккумуляции А β или α -синуклеина в аутолизосомах, что оказывает дальнейший токсический эффект на лизосомальную систему. Этой теме были посвящены доклады Borchelt D. (США), Brion J.-P. (Бельгия), Cho M.-H. (Корея). В докладе Duff K. (США) прослеживается связь между нарушением системы освобождения нейрона от патологически измененного А β при БА из-за угнетения протеасомной активности и стимулированием фосфорилирования тау-протеина и его отложением в виде фибриллярных клубков. Это в свою очередь стимулирует процессы эксайто-токсичности и нейрональной гибели с прогрессирующим развитием когнитивного дефицита, что отметили в своих докладах Itner L.M. (Австралия), Kaeser S.A. (Германия). И знания об этом патогенетическом звене уже взяты на вооружение для создания новых терапевтических стратегий. Действительно, экспериментальное стимулирование аутофагии приводило к восстановлению лизосомального

протеолизиса до нормального уровня и к остановке дальнейшей нейрональной гибели, что Sun G. и Garcia-Arencia (США) предлагают развивать как многообещающее терапевтическое направление. K. Duff (США) подтверждает эту взаимосвязь результатами эксперимента, где фармакологическое повышение протеасомной активности уменьшало уровень τ -протеина и улучшало выполнение когнитивных задач, предполагая использовать этот подход в дальнейшем для лечения таупатий (БА и фронто-темпоральной деменции).

M. Decressac (Дания) сравнивает БП с заболеваниями, вызванными наследственным дефицитом лизосомальных ферментов (например, мукополисахаридаз), и предлагает воздействовать на экспрессию гена TFEB, активирующего ферментативную функцию лизосом, для активизации освобождения клетки от патологического α -синуклеина. S. Cardoso (Португалия) отводит ключевую роль митохондриальной дисфункции с нарушением движения по эндоплазматическому ретикулуму в запуске необратимой нейродегенерации как при БА, так и при БП, которая нарушает аутофагально-лизосомальный путь освобождения клетки от патологических белков и указывает на необходимость разработки путей восстановления функции митохондрий как основного терапевтического подхода при спорадических вариантах БА и БП.

Вторым важнейшим направлением воссоздания патогенетической цепочки нейродегенерации является изучение процессов, происходящих в нейроглии. Воспаление в нейроглии рассматривается, с одной стороны, как ответная реакция на процесс аккумуляции патологических протеинов, с другой — как возможный инициальный фактор, снижающий активность лизосомальной системы и запускающий весь патологический каскад реакций. Недаром черепно-мозговая травма, ишемия мозга, которые провоцируют активацию микроглии, одновременно являются факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний (Weugeher K., Германия), а подавление активности провоспалительных цитокинов в экспериментальных моделях останавливало нейрональную гибель, о чем говорится в докладах Duff K. (США), Ghosh S. (США), Herrner F.L. (Германия), Knuesel I. (Швейцария). Именно хроническому воспалению, нарушающему в дальнейшем аутофагию, Knuesel I. отводит роль запускающего фактора при спорадических вариантах нейродегенеративных заболеваний. Активация микроглии приводит к дестабилизации синаптических контактов и ретроградной дегенерации аксонов, способствуя фокальной аккумуляции А β и агрегатов других пептидов, блокируя тем самым аксональное движение τ -протеина, способствуя его гиперфосфорилированию и отложению в виде фибриллярных клубков, замыкая патологический круг. Автор акцентирует внимание на хроническом воспалении в микроглии и нарушении синаптической передачи как на причине, а не следствии А β -аккумуляции. T. Darreh-Shagi (Швеция) высказывает предположение о регуляторной противовоспалительной функции ацетилхолина в целом и при БА в частности, указывая на патогенетическое значение ингибиторов ацетилхолинтрансферазы в лечении БА.

Исследования Appel S.H. из Техаса (США) поражают своей логичностью в описании патологического каскада с участием микроглии в развитии БП. Не вызывает сомнений, что диалог между микроглией и Т-клетками играет решающую роль в обеспечении баланса между цитотоксичностью и нейропротекцией при БП. В процессе взаимодействия нейрон-микроглия-нейрон диалог между микроглией и нейроном опосредуется свободными радикалами и провоспалительными цитокинами (TNF, IL-1 β), которые, в свою очередь, усиливают дегенеративный процесс в нейронах, способствуя развитию оксидативного стресса и нарушению укладки α -синуклеина в соседних, нетронутых нейродегенеративным процессом нейронах, распространяя запущенный микроглией нейродегенеративный процесс и замыкая порочный круг нейродегенерации. При этом автор не отвергает прионную теорию распространения конформационно измененных белков непосредственно от нейрона к нейрону, а лишь обогащает эту теорию присоединением новых механизмов. Наиболее острым в настоящее время является вопрос, является ли активация микроглии необходимым фактором распространения патологического α -синуклеина, иницирующего, в свою очередь, нейродегенерацию? Если это так, тогда подавление активности микроглии может стать важным шагом в развитии новой терапевтической стратегии.

Не иссякает интерес исследователей к связи цереброваскулярных заболеваний и БА. Bacskai B. (США) указывает

на взаимосвязь этих патологических процессов: аккумуляция А β , являясь результатом дисбаланса между синтезом и элиминацией протеинов, вовлекает в процесс «уборки» протеинов с аномальной укладкой периваскулярный дренаж, который существенно нарушен при цереброваскулярной патологии. Поэтому поражение цереброваскулярной системы вносит свой вклад в развитие и прогрессирование БА. В докладе Fossati S. (Франция) открываются механизмы повреждающего действия А β на сосудистый эндотелий с развитием амилоидной ангиопатии, опосредованной активацией провоспалительных цитокинов, в частности TNF. V. Galvan (США) представил результаты эффективного применения гарамусин-препарата, одобренного FDA, механизм действия которого заключается в активации синтеза NO и вазодилатации для восстановления вазореактивности при БА и сосудистой деменции.

Несомненно, новые терапевтические подходы требуют ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний. Научные работы, посвященные ранней диагностике БА, объединяют исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии. Они демонстрируют повышение активности лобных долей мозга и снижение височных и теменных, наиболее чувствительных к депозитам А β , за несколько лет до обнаружения когнитивных нарушений при специальном тестировании. Появилась возможность детекции А β 42 в цереброспинальной жидкости на досимптомной стадии. С помощью антител к А β , соединенных с наночастицами для усиления чувствительности детекции, А β определяется при нейровизуализации на стадии умеренных когнитивных нарушений. Также определяют τ -протеин в цереброспинальной жидкости на стадии уже развившихся когнитивных нарушений. При этом продолжает оставаться актуальным клинический подход, учитывающий феноменологию нейродегенеративных заболеваний. Подтверждением уже существующих положений об отсутствии связи между количественным уровнем телец Леви в мозге больных БП и деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) и двигательным дефицитом послужили работы G.G. Kovacs (Австрия) и H. Budka (Швейцария). Хотя клинический двигательный дефицит не является отражением уровня агрегации α -синуклеина в мозге, когнитивные нарушения ассоциировались с отложениями А β как при БП, так и при ДТЛ. Кроме того, A. Lees (Великобритания), основываясь на последних данных Британского банка мозга и данных прижизненного выявления А β в мозге с помощью биомаркера (Pittsburg compound B), указывает не только на зависимость А β от степени когнитивного снижения, но и на его связь с вариантом БП, сопровождающимся нарушением ходьбы и постуральной неустойчивостью при отсутствии тремора, связывая патогенетически этот вариант БП с БТЛ и БА.

Продолжаются поиски терапевтических подходов, связанных с иммунизацией к патологическим протеинам, с подавлением воспалительной активности микроглии, угнетением эксайтотоксичности, повышением активности нейротрофических факторов, генной терапии. Обнадеживающая перспектива применения мемантина прозвучала в докладе Mietelska-Porowska A. из Варшавского института молекулярной биологии. На удивление исследователей, мемантин не только улучшил когнитивные показатели, но и существенно снижал уровень τ -протеина в мозге экспериментальных животных за счет подавления его фосфорилирования, что указывает на патогенетическую роль этого препарата в лечении БА.

В увлекательном докладе Mucke L. (США) была показана роль эпилептической активности в мозге больных БА, которая при полном отсутствии эпилептической симптоматики может становиться причиной существенного когнитивного снижения. В связи с этим докладчик отметил возможность применения противозэпилептического препарата нового поколения левитирацетам в терапии БА. Его клинические эффекты улучшения памяти и обучаемости, по-видимому, связаны с влиянием на процессы нейропластичности. Немедикаментозные методы лечения, направленные на поддержание физической активности пациентов, когнитивная терапия также рассматриваются как перспективные и влияющие на нейропластичность мозга.

В этом кратком обзоре уделено внимание лишь некоторым, но ключевым и актуальным в настоящее время вопросам современной нейронауки в попытке поиска истинных причин нейродегенеративных заболеваний для разработки в недалеком будущем методов ранней диагностики, профилактики и лечения.

ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия

ЛЕВИЦИТАМ

(леветирацетам)



- Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1,2}
- Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией^{3,4}
- Высокий профиль безопасности⁵
- Самый доступный по цене леветирацетам в Украине⁶

¹ Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514
² Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.
³ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6.
⁴ Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.
⁵ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.
⁶ Ежедневник «Аптека», №20 (791), май 2011

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕВИЦИТАМ 250, 500 (LEVICITAM 250, 500)

Состав. Действующее вещество: леветирацетам, 1 таблетка содержит леветирацетам 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противозэпилептические средства. Леветирацетам. **Код АТС** N03A X. **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушение общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезия; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, враждебность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Леветирацетам — производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от известных противозэпилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетамов недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противозэпилептических препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастарт» по телефону (044) 281-23-33

Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38-044) 404-85-05 • www.phs.com.ua