

НЕ ДОЗВОЛЯЙ  
спогадам зникати



МЕМОКС  
МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу <sup>1</sup>
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину <sup>2</sup>
- Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) <sup>3</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС Діюча речовина: Мемантин. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються при деменції. Фармакологічні властивості: Мемантин являє собою потенціалізуючий, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейрона. Показання: Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. Протипоказання: Печінкова недостатність, сенсибілізованість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції: Печінкова недостатність, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. Категорія відпуску: За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and their dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011, 12: 2-32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Cipl, Report, July, 2007. Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс, Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664

**acino**  
Швейцарські стандарти якості

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

# Болeзнь Альцгеймера и болeзнь Паркинсона — современные подходы к решению проблемы

В марте 2019 г. в Лиссабоне (Португалия) состоялась 14-я Международная конференция по проблемам болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (AD/PD 2019). В пятидневном мероприятии приняли участие более 4 тыс. исследователей и клиницистов из 73 стран мира, представляя и обсуждая новые результаты научных изысканий и клинических испытаний, посвященных данным заболеваниям. Своим видением этого масштабного события, ключевыми аспектами и достижениями в медицине поделились к. мед. н. В.А. Холин и д. мед. н., профессор Н.Ю. Бачинская (Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев).



Суть работы конференции AD/PD 2019 Виктор Александрович Холин передал высказыванием Манфреда Виндиша (Грамбах, Австрия): «Мы все занимаемся сборкой маленьких частей очень большой головоломки». По мнению докладчика, эти слова емко отражают ключевые моменты и содержание сообщений, представленных в рамках данного интересного научного мероприятия.

Если резюмировать новости по проблеме болезни Альцгеймера (БА), то наибольшим прогрессом, который был достигнут за последний год и в ближайшее время окажет влияние на рутинную клиническую практику, можно считать успехи в разработке подходов к ранней диагностике заболевания. Они основаны на применении новых, апробированных и проходящих валидизацию биомаркеров развития нейродегенерации, определяемых в плазме крови.

Ряд компаний представили на конференции коммерческие наборы для определения в плазме крови таких биомаркеров, как:

- фрагменты бета-амилоида (Аβ) Аβ (1-40) и Аβ (1-42);
- общий и фосфорилированный τ-белок;
- фосфорилированный α-синуклеин;
- транзактивный ДНК-связывающий белок 43 (TDP-43).

Интересен тот факт, что определение данных биомаркеров в плазме крови разработано с использованием различных технологических подходов. При этом применяют как принцип высокочувствительного иммуноферментного анализа, так и совершенно новый тип анализа, основанный на принципе иммуномагнитного восстановления (IMR). Он позволяет обнаруживать различные биомаркеры в плазме в пикомольных концентрациях, проводить раннюю диагностику на стадии умеренных когнитивных нарушений, практически заменяя собой измерение содержания маркеров в спинномозговой жидкости, а также дифференциальную в случае атипичических деменций, осуществлять мониторинг эффективности лечения. Данный метод можно использовать в качестве прескрипционного перед применением дорогостоящей позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-сканирования).

Полагают, что наиболее информативным в диагностическом плане является не столько определение коротких и длинных амилоидных цепочек, как соотношение Аβ 42 и Аβ 40 (Аβ 42/40) в плазме. Показано, что оно хорошо коррелирует с концентрацией в спинномозговой жидкости Аβ 42/40, а также результатами ПЭТ-сканирования с амилоидным трейсером. Определение соотношения Аβ 42/40 в плазме крови потенциально может служить методом предварительного скрининга, поскольку гипотетически способствует уменьшению количества лиц, которым потребуется проводить люмбальные пункции или ПЭТ-сканирование, более чем наполовину.

## Экспериментальные подходы к терапии БА

Ряд фармацевтических компаний сообщили о прекращении клинических испытаний в результате неэффективности препаратов на основе моноклональных антител к Аβ. Следует подчеркнуть, что, несмотря на некоторую редукцию концентрации Аβ у испытуемых, не было достигнуто значительного клинического улучшения состояния пациентов. Кроме того, результаты исследований были одинаково негативны для различных форм антител (как к незрелым, так и к зрелым формам Аβ). Тем не менее, в ходе клинических испытаний с моноклональными антителами к Аβ получено достаточно информации, которая, безусловно, будет еще проанализирована учеными. Продолжаются клинические исследования эффективности моноклональных антител у пациентов с семейными формами БА.

## Инфекционная теория генеза БА

В последнее время одним из наиболее обсуждаемых аспектов, касающихся БА, можно считать данные относительно инфекционной теории генеза заболевания. И если ранее обсуждалась возможная связь БА с вирусом герпеса, то к настоящему времени опубликовано много информации о возможной связи бактерии *Porphyromonas gingivalis* (Pg)

с развитием деменции. В ряде исследований было показано, что хронический периодонтит, вызываемый данной бактерией, идентифицирован как значительный фактор риска развития БА. Испытания на животных показали, что Pg может транслоцироваться в мозг после оральной инфекции. В ключевой публикации исследователи из университета Иллинойса (США) показали, что оральная инфекция Pg у мышей приводила к таковой мозга с признаками возникновения БА. В частности, инфекция головного мозга Pg увеличивала экспрессию гена APP/Bace1, продукцию Аβ 42 и бляшек, фосфорилирование τ-белка и образование нейрофибрилярных клубочков.

## Применение метода плазмафереза у пациентов с БА

На конференции AD/PD 2019 были представлены новые данные исследования AMBAR. В нем оценивали эффективность и безопасность краткосрочного плазмафереза с последующим длительным плазмаферезом и инфузией человеческого альбумина в сочетании с внутривенным иммуноглобулином (IVIg) у лиц с легкой и умеренной БА. Испытание AMBAR основано на гипотезе о том, что большая часть Аβ связана с альбумином и циркулирует в плазме. При извлечении этой плазмы Аβ может быть удален из мозга, что потенциально ограничит влияние болезни на когнитивные функции пациента. В исследовании были получены многообещающие результаты — обновленные данные запланировано представить на конференции в Лос-Анджелесе в 2019 г.

## Манипуляции с микробиомом

Еще одним интересным экспериментальным подходом к уменьшению микроглиально опосредованного нейровоспаления могут стать методы, основанные на манипуляциях с микробиомом. Известно, что бактериальный состав кишечной микробиоты изменяется во время старения, что коррелирует с образованием бляшек Аβ в исследованиях с моделью БА. Модифицируя диету, возможно восстановить бактериальный состав, наблюдаемый у молодых животных. Антибиотики также могут ослаблять признаки нейродегенеративного заболевания микроглии, уменьшая влияние аполипопротеина E и лектина C-типа.

## Роль процессов старения в патогенезе БА

БА считается возраст-зависимым заболеванием, т.е. тесно связанным с процессом старения, в том числе определенных клеточных популяций (микроглии). Старение данной популяции клеток и развитие патологии приводят к изменениям в ее работе, вследствие чего происходит промочия воспалительных реакций. Немецкий центр нейродегенеративных исследований DZNE в Бонне представил интересное исследование доктора S. Tahirovic et al., которые попытались в эксперименте *in vitro* «омолодить» микроглию, перенеся срезы мозга от молодых и здоровых мышей дикого типа в культуру старых особей с большой концентрацией Аβ. При совместном культивировании молодая микроглия способствовала растворению амилоидных бляшек.

## Перспективы профилактики БА

Результаты исследования FINGER показали, что коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, нормализация питания, физические нагрузки, когнитивные тренировки обеспечили лучшую сохранность когнитивных функций в сравнении с контрольной группой, в которой не проводились такого рода превентивные мероприятия, в течение двух лет. Однако только более длительное наблюдение покажет, способствует ли это всестороннее вмешательство отсрочиванию развития деменции.

По словам В.А. Холина, мнение исследователей, как и его собственное по поводу того, что эффективное лечение БА наверняка потребует сочетания различных стратегий и нейропротекции, а также что оно, вероятно, будет зависеть от стадии заболевания, совпадают. Нефармакологические вмешательства, такие как стимулирование когнитивного и социального взаимодействия и физических упражнений, имеют небольшое, но существенное влияние как на развитие когнитивного дефицита, так и на его последствия.



**Наталія Юрьевна Бачинская** поділилась результатами сучасних наукових розробок і клінічних випробувань лікарських засобів, а також новими гіпотезами про механізми патогенезу БА і хвороби Паркінсона (БП). Крім того, професор відзначила важливість активних пошуків дослідників усього світу в області нейродегенеративної патології.

### Нейротрофічний фактор церебрального дофаміна

Важким напрямком стає розробка нейротрофічного фактора церебрального дофаміна (CDNF), дані про безпеку застосування якого у пацієнтів з БП отримані в ході триваючого клінічного випробування (фаза I). CDNF – білок, який природним чином виробляється в мозку для підтримки нейронів, продуцируючих дофамін. CDNF разом з мезенцефалічним астроцитарним нейротрофічним фактором (MANF) утворює нове сімейство нетрадиційних NTF, які структурно і механістично відрізняються від інших факторів росту. CDNF і MANF локалізуються головним чином в просвіті ендоплазматичного ретикула. Пролонгований стрес сприяє патогенезу ряду хронічних дегенеративних захворювань і є важливою мішенню для терапевтичної модуляції. Введення в скорлупу стріатума рекомбінантного людського CDNF продемонструвало стійкі нейрореставраційні ефекти на рівні малих і великих тваринних моделей БП і мав хороший профіль безпеки в доклінічних токсикологічних дослідженнях. Ефективність періодичних щомісячних двусторонніх інтратекальних інфузій CDNF в даний час тестується в рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні I-II фази у пацієнтів з БП середньої тяжкості. Дослідники сподіваються отримати дані про ефективність цього препарату в наступному році.

Єсть попередні клінічні дані, що свідчать про те, що лікування на основі факторів росту впливає на модифікуюче захворювання дію у пацієнтів з БП. Тому існує мотивація для розробки покращених біофармацевтичних препаратів і методів їх доставки з метою зупинки або навіть зворотного розвитку цього хронічного індуїбельного захворювання.

### Нові гіпотези про механізми патогенезу БА і БП

Генетика наступного покоління виділяє генні варіанти, які разом з методом секвенування РНК стимулюють дослідження в області гліальної і ліпідної біології. Дискусія про гіпотезу амілоїда, характерного для патогенезу БА і БП, була сфокусована на генетичній змінливості того, як імунна система людини реагує на відкладення амілоїда. Оптимізація діагностики і розширення розуміння патогенезу були представлені на сесії в рамках AD/PD 2019, де розглядалися ролі нейрограніна і екзосом, що походять з мозку, поряд з біопсією кишечника і досягненнями в візуалізації.

Нейрогранін – це невеликий постсинаптичний нейронний білок. Считалося, що підвищений рівень нейрограніна в СМЖ відображає втрату або дисфункцію синапсів і пов'язаний з швидким зниженням когнітивних функцій при БА. Цей потенційний маркер тяжкості захворювання мало досліджували при БП і родствених захворюваннях. Низький рівень нейрограніна при двигальних порушеннях відображає синаптичну дисфункцію. Шведське дослідження BioFINDER відкриває нові можливості, розглядаючи нейрогранін як маркер в корі суб'єктів з різними синуклеїнопатіями (157 з БП, 29 з БП і деменцією, 11 з деменцією з тельцями Леви і 26 з мультисистемною атрофією). S. Hall із Університету Лунда (Швеція) представила наступні результати:

- порівняно зі здоровими людьми групи контролю базові рівні нейрограніна нижчі у пацієнтів з БП;
- низький базовий рівень нейрограніна корелює з погіршенням двигальних функцій, що вказує на синаптичну дисфункцію;
- низький рівень нейрограніна також корелює з поганою мовною діяльністю, однак цікаво, що нейрогранін не пов'язаний з поверненням відкладеної пам'яті або худшими показателями по короткій шкалі оцінки психічного статусу (MMSE);
- низький рівень нейрограніна при БП не є предиктором переходу в деменцію або більш швидкого клінічного прогресування за медіанний період спостереження п'ять років.

Дослідження екзосомального  $\alpha$ -синуклеїна дозволяють відокремити мультисистемну атрофію від БП.

Виявлення мультисистемної атрофії у осіб з первинним діагнозом БП може зайняти багато місяців. G. Bitan et al. із Каліфорнійського університету (Лос-Анджелес, США) представили дані про те, що можна диференціювати обидва стани на ранній стадії з допомогою оцінки співвідношення між концентраціями  $\alpha$ -синуклеїна в екзосомах нейронного і олигодендрогліального походження.

Обраховуючи на себе увагу дослідження синуклеїна, амілоїда і  $\tau$ -протеїна при деменції з тельцями Леви.

J. Growdon et al. із Массачусетської лікарни загальної практики (Бостон, США) провели валідацію біомаркерів візуалізації хвороби тельця Леви на фоні підтвердженої смертної невропатології у 18 пацієнтів (середній вік при ПЭТ-скануванні – 74 роки). У всіх були виявлені когнітивні порушення і низькі концентрації транспортерів дофаміна. При аутопсії у більшості з підвищеним вмістом амілоїдного ПЭТ-трейсера РiV виявлені  $\beta$ -амілоїдні відкладення. Примітно, що затримка РiV корелює не тільки з нейритним і загальним бляшечним навантаженням, але й з важкістю відкладення нейрофібрилярних клубків, визначеної імуноокрашиванням  $\tau$ -протеїна і ступенем поширення тельця Леви. J. Growdon et al. дійшли висновку, що три агреговані білки –  $\beta$ -амілоїд,  $\tau$ -протеїн і  $\alpha$ -синуклеїн – сприяють формуванню клінічного спектра когнітивних порушень при деменції з тельцями Леви. Це дозволяє задати інтригуючі питання: чи є це один патологічний процес за агрегацією всіх трьох білків чи агрегація одного призводить до такої другої?

Крім того, в даний час ведеться пошук надійних маркерів периферичної тканини продромальної стадії БП. З урахуванням того, що забілівання може виникати в епіентеральній нервовій системі, спроба виявити його в кишечнику – логічний підхід. За словами дослідників, при використанні імуногістохімії для виявлення  $\alpha$ -синуклеїна в ЖКТ, ймовірно, не слід покладатися на зразки біопсії. Дослідження на базі Сеульської національної університетської лікарни (Республіка Корея) показало, що немає повного співвідношення між результатами вислідкової біопсії і хірургічними зразками. Ізучивши дані 33 пацієнтів з БП, В. Jeon відзначив, що більш великі і повні зразки тканин, отримані в час операції, надають більш достовірну інформацію. Таким чином, слід вивчати тканину із шлунка, а не товстої або прямої кишки, враховуючи градієнт при відкладенні  $\alpha$ -синуклеїна.

Стандартними фармакологічними засобами лікування БП залишаються прехештвенні дофаміна (леводопа, L-допа, L-3,4-дигідроксифенілаланін) і інші симптоматичні засоби, включаючи агоністи дофаміна, інгібітори моноаміноксидази, катехол-О-метилтрансферази. Доклад V. Pitz et al. присвячений вивченню варіативності реакції на введення L-допи в корі Ініціативи по виявленню маркерів прогресування БП (PPMI) на ранніх стадіях хвороби і аналізу зв'язку характеру реакції з моторними ускладненнями. Відповідь на введення L-допи використовують в діагностичних критеріях для БП, але ступінь їх варіативності визначена недостатньо. Мета роботи – оцінити реакцію на введення L-допи на ранніх стадіях БП і вивчити зв'язок з моторними ускладненнями в наступному. Було проведено аналіз даних 182 пацієнтів, отриманих в рамках PPMI, з використанням балів по уніфікованій шкалі оцінки БП (UPDRS) Міжнародного товариства розсіяних рухів (MDS) до і після тесту на L-допу (звичайна денна доза), проведеного через 3,5 год. Реакцію на введення L-допи визначали як очевидну або обмежену. У 91 хворого була очевидна реакція на введення L-допи, ще у 91 – обмежена. Встановлено, що дискінезії зустрілися значно частіше у респондентів з очевидною реакцією при проведенні тесту на L-допу (14,4% випадків), ніж у тих, у кого реакція була обмеженою (1,1% випадків,  $p=0,0006$ ). Різниця в інших моторних ускладненнях була незначальною: моторні флуктуації спостерігалися у 31,1% при очевидній реакції і 20,9% – при обмеженій; дистонія відзначена у 13,3 і 5,5% відповідно. Різниця в добовій дозі L-допи в двох групах хворих не була. Авторів цікавило, чи тільки половина пацієнтів на ранніх стадіях БП має очевидну моторну реакцію на L-допу при контрольованому тестуванні. Крім того, більшість з очевидною реакцією на L-допу більш схильні до розвитку ранніх дискінезій, ніж з обмеженою.

Значальну увагу було також приділено високій потребі в препаратах для хворих БП в різних країнах. R. Oliveira et al. розглянули важливі проблеми, що виникли, зокрема, в Португалії, через недостатню кількість або відсутність складу леводопи/карбидопи і міждисциплінарне рішення питання про втручання національних властей. Недостаточне регулювання доставки і придбання необхідних для осіб з БП лікарств порушує виконання вимог до призначення, а також безпеку і якість життя хворих. Позитивне рішення цього питання можливо тільки при тісному співробітництві аптечної мережі, дистрибуторів, неврологів (сімейних лікарів), фармацевтичних компаній, наукових, медичних товариств і асоціацій пацієнтів з БП. Для мінімізації наслідків кризи лікарі і фармацевти повинні бути в тісному контакті з більшістю з метою інформування про складову ситуацію і зменшення соціальної тривоги. Швидке реагування національних властей – визначальний фактор управління ситуацією.

В даний час в світі нараховується більше 6 млн осіб, стражданих БП, і сучасна медицина не може її вилікувати. Тому активна робота дослідників усього світу в області нейродегенеративних захворювань залишається надзвичайно актуальною.

Поверні  
**ВІЛЬНИЙ РУХ** у ЖИТТЯ

**АЗАГІЛІН®**  
РАЗАГІЛІН

- Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона <sup>1</sup>
- Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії <sup>2</sup>
- Вироблено в Європі (Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія) <sup>3</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Азагілін® (Azahilin®). Склад: діюча речовина: разагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг разагіліну гідрату, який відповідає 1 мг разагіліну, допоміжні речовини: тригліцерин дигліцерин, крохмаль премоделінований, кривий диметилкопівний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалоза. Лікарська форма: круглі білі таблетки білого або майже білого кольору. Фармакологічна група: Протипаркінсонні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D02. Фармакологічні властивості: Разагілін є потужним і селективним інгібітором моноаміноксидази В (МАОВ), що може спричинити підвищення позитивного рівня дофаміну в мозку. Показання: Моніторинг при ідіопатичній паркінсонській або як ад'ювантна терапія із застосуванням левадопи з низькими денними дозами. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Суттєва терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад тамарі, що містить зібраний подрібнений або летицином (перераба між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Також певною мірою недостатність. Побічні реакції: Гроти, кардіома шкіри, лейкопенія, запор, диспепсія, гіпотензія, головний біль, кон'юнктивіт, запам'ятовування, сплутаність, риніт, мігрень, диспепсія, біль у м'язах та м'язи, біль у шлунку, артрит, полімієалгія, порушення ритму серця, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у шлунку, зникнення маси тіла, випадкові падіння. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L., ІП. МОЗ України: NUA/17013/01/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для роз'яснення в спеціалізованих видавчих для медичних установ та лікарів; і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

<sup>1</sup> Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study. Arch Neurol. 2004;59: 1937-43.  
<sup>2</sup> Adaptation: Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO). Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Green Open study: a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005; 365:547-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азагілін, Р.П. МОЗ України: NUA/17013/01/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032

Швейцарські стандарти якості