ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тихонова О.О.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, e-mail: tana_zv@list.ru

Немецкий психиатр Алоис Альцгеймер в 1906 году описал дегенеративное заболевание, впоследствии названное его именем – необратимую прогрессирующую сенильную деменцию. В 2000 году в мире было зарегистрировано 12 миллионов больных, в настоящее время регистрируется рост этого заболевания. Возможно, имеет значение увеличение продолжительности жизни и тенденция к старению населения. Возраст после 65 – главный фактор риска заболевания. После 85 лет чаще болеют женщины. Выделяют две формы болезни – спорадическую, на которую приходится 90% заболевания и семейную, которая начинается в более раннем возрасте – до 50 лет и обусловлена редкой генетической мутацией.

Объяснение возможных причин заболевания предложено в трёх основных конкурирующих гипотезах. Согласно старейшей «холинергической гипотезе», на которой основано большинство существующих методов терапии, болезнь Альцгеймера вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина. В 1991 году была предложена «амилоидная гипотеза», согласно которой базовой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида (Aβ). Также существует тау-гипотеза, согласно которой каскад нарушений запускается отклонениями в структуре тау-белка нейронов.

Наиболее часто на ранних стадиях болезни Альцгеймера распознаётся расстройство кратковременной памяти. Далее нарушения памяти прогрессируют, появляются нарушения речи, последовательности действий. Появляются нарушения координации тонкой моторики. При прогрессировании болезни утрачиваются навыки чтения и письма. Нарушается и долговременная память и больной перестает узнавать родственников. Появляются отклонения в поведении – раздражительность, агрессия. На последней стадии речь теряется практически полностью, развивается полная апатия, истощение. Больной полностью зависит от постороннего ухода. При обращении к врачу и подозрении на болезнь Альцгеймера для уточнения диагноза обычно анализируют поведение, проводят серию когнитивных тестов, обследование с обязательной магнитно-резонансной томографией головного мозга, анализы крови.

Исходя из патогенеза БА, терапия данного заболевания может осуществляться в нескольких направлениях. Так, возможно применение препаратов, блокирующих образование и отложение амилоидного белка. Учитывая нейротоксическое действие амилоида и развитие окислительного стресса целесообразно применение препаратов, оказывающих нейропротекторный эффект. Предполагаемый иммунный ответ с развитием микроглиальной реакции диктует необходимость назначения иммуномодуляторов. И, наконец, дефицит ацетилхолина, лежащий в основе когнитивных нарушений при БА является основанием для назначения холинергических препаратов.

Уменьшить патологическое влияние амилоида можно в результате применения препаратов, влияющих как на образование данного белка, либо уменьшающих его отложение в веществе головного мозга. В настоящий момент предпринимаются попытки разработать лекарственные средства, блокирующие секретазы – ферменты, участвующие в амилоидогенезе. Оценка эффективности этих препаратов находится в стадии экспериментального изучения. Учитывая возможное формирование патологического имунного ответа при БА, в настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания препаратов, обладающих иммуномодуляторным эффектом. В настоящее время для терапии БА используются нейропротекторы (витамин Е, селегилин и препараты гинкго билоба. Имеются данные о применении церебролизина в высоких дозах (20-30 мл внутривенно капельно 20-40 введений).

Также используются антагонисты NMDA-рецепторов. Представителем этой фармакотерапевтической группы является мемантин. Терапевтическая эффективность мемантина зависит от дозы и длительности использования. Так, в результате терапии этим препаратом отмечается увеличение двигательной активности и уменьшение выраженности когнитивных нарушений. Возможно, что терапевтический эффект мемантина связан не только с его действием на NMDA-рецепторы, но также и влиянием на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры. Предполагается также и опосредованное действие данного лекарственного препарата в результате взаимодействия глутаматергической медиаторной системы и других медиаторных систем головного мозга. Второй аспект терапевтической активности мемантина – нейропротекторное действие. Наиболее частый побочный эффект мемантина – психомоторное возбуждение. В целом препарат переносится удовлетворительно и может назначаться пациентам на длительное время.

Исходя из предполагаемого патогенеза БА, дефицит ацетилхолина лежит в основе когнитивных нарушений и опосредует выраженность и характер клинических проявлений заболевания. В основном на настоящий момент в лечении БА используются ингибиторы холинестеразы. Последнее поколение этих лекарственных средств отличается пролонгированным эффектом и может назначаться один (донепезил) или два (ривастигмин, галантамин) раза в сутки. Один из современных холинергических препаратов для лечения БА – ривастигмин. Действие препарата осуществляется через блокаду ацетилхолинестеразы и бутирилхолинестеразы – ферментов, разрушающих ацетилхолин в синаптическом пространстве.

Таким образом, наиболее правильной является комплексная терапия БА. Сочетанное применение средств, обладающих нейропротективным и холинергическим действием, позволит одновременно проводить коррекцию когнитивных нарушений и оказывать влияние на прогрессирование заболевания.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРИСТИК НАНОЧАСТИЦ В ФАРМПРЕПАРАТАХ

Чебанов В.А., Миронченко С.И.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, e-mail: tana_zv@list.ru

Повышенный интерес к наночастицам (НЧ) металлов вызван обнаружением у них уникальных физических и химических свойств, особенностями биологического действия, которые часто отличаются от свойств этого вещества в макродисперсной форме. Хорошие перспективы открываются для применения НЧ металлов в медицине, в частности в фармакологии. Новым направлением разработки нанопрепаратов является образование комплекса между известными лекарственными средствами и НЧ, что открывает возможность усиления их фармакологического дей-

ствия, предоставления им других полезных свойств, более глубокого проникновения таких комплексных препаратов к патологическому процессу, предопределяя проведение эффективной фармакотерапии заболевания. Также получение новых препаратов на основе нанотехнологий позволит удешевить их и сделать доступными для лечения многих заболеваний. При этом основными проблемами, с которыми приходится сталкиваться исследователям, являются определение концентрации НЧ, размера, структуры и равномерное их распределение по всему объему матрицы. Анализ размерных и структурных характеристик НЧ свидетельствует, что они в значительной степени зависят от метода и условий получения наноструктур. Поэтому методы получения НЧ нельзя отделять от методов их стабилизации. Один из наиболее перспективных методов получения нанопрепаратов со стабильными свойствами является введение НЧ в матрицы различных типов. Создание таких материалов позволяет кардинально решить проблему агрегативной устойчивости НЧ, а следовательно, повысить эффективность и адекватность оценки их физико-химических характеристик.

Сегодня не существует единственного метода, способного решить все структурные проблемы, существующие в этой области. Как правило, используют комплекс методов, позволяющих оценить физические свойства и химический состав НЧ, в том числе и в нанопрепаратах. Чаще всего для определения концентрации, размеров, строения, формы, степени агломерированности и шероховатости НЧ используют методы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, в том числе высокого разрешения, туннельная и атомно-силовая микроскопия. Метод флуктуационно-поляризационной микроскопии позволяет оценить степень оптической анизотропии поглощения, образующих пленку НЧ, связанную с их формой. Вместе с тем, зависимость изображения от используемой математической модели восстановления изображения, как например, в случае просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения, а также возможность исследования в реальных условиях только относительно небольших выборок вносит высокую долю неопределенности в получаемые результаты. В настоящее время для определения распределения наночастиц по размерам большое распространение получает метод, основанный на измерении динамического светорассеяния. Однако, он обладает и рядом недостатков: зависимость результата от адекватности математической модели, положенной в основу корреляционного анализа, сложность подбора в ряде случаев дисперсионной среды, агломерация частиц в исследуемых суспензиях, которая приводит к тому, что оценивается не распределение частиц по размерам, а распределение агломератов частиц по размерам. Метод массбауэровской спектроскопии широко используется для определения магнитных НЧ. Для исследования физико-химических характеристик НЧ металлов применяются также хроматографические методы (адсорбционная, ситовая, гидродинамическая, газовая хроматография), с помощью которых можно судить о форме, размере НЧ, а также эти методы позволяют изучить процесс взаимодействия НЧ с матрицей. Прямым и удобным методом изучения электрических параметров НЧ является электрофорез, благодаря которому определяется электрофоретическая подвижность НЧ, их распределение по размерам и зарядам, анализируется изменения химического состава систем при их взаимодействии с НЧ. Методы, основанные на анализе данных рентгеновской дифракции, имеют довольно широкий спектр определяемых параметров (фазовый состав, строение, средний размер и морфологические характеристики нанокристаллов). Однако использование данного метода может приводить к значительным погрешностям вследствие влияния различных факторов на эффект уширения дифракционных максимумов и пр. Каждый из перечисленных методов имеет как определенные преимущества перед другими, так и ограничения.

Таким образом, количественная информация о НЧ, их фракционном составе требуется на всех стадиях создания и исследования нанопрепаратов. Комплексный подход к определению концентрации и размеров НЧ в нанопрепаратах с использованием широкого спектра методов, сравнительный анализ полученных этими методами результатов может дать надежную информацию о НЧ, но обуславливает актуальность разработки методов стандартизации анализа НЧ и контроля качества субстанций для фармпрепаратов, что в свою очередь даст возможность активизировать исследования по созданию лекарственных средств.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ФАРМПРЕПАРАТОВ

Черных В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, e-mail: tana_zv@list.ru

Возможности исследования свойств наночастиц (НЧ) металлов, выяснения механизмов их биологического действия зависят от способа получения, определяющего их структуру, размеры, физико-химические свойства и стабильность. Применение современных методов создания НЧ способно обеспечить нацеленность действия и увеличить биодоступность препаратов для решения основных задач фармакологии. Цель работы – провести аналитический обзор наиболее перспективных методов в нанофармакологии и их эффективности. Выявлена непосредственная связь между методами создания и эффективностью действия данных технологий. Так, технология изготовления магнитных НЧ отвечает требованиям к препаратам биомедицинского назначения и даёт возможность получать НЧ с изменяющейся в широком интервале намагниченностью, способные свободно проникать через внутренние барьеры, что дает возможность оптимизировать фармакокинетические свойства препаратов, необходимые для лечения, и уменьшает токсическую нагрузку на организм человека. Также, сравнительный анализ известных в литературе способов получения наноматериалов (физические и химические) показывает, что наиболее перспективными являются физические, заключающиеся в интенсивном тепловом или силовом воздействии на исходный материал, поскольку предопределяют получение НЧ с повышенным уровнем свободной энергиии и более чистых по химическому составу. Также методы получения НЧ распылением паров металла позволяет получать граммовые количества порошков, состоящих из наночастиц, что чрезвычайно важно при дозировке лекарственного средства. Химические способы, заключающиеся в получении НЧ методами восстановления, разложения или синтеза исходных материалов, характеризуются многостадийностью, использованием высоко-токсичных соединений, наличием примесей исходных соединений, что требует многократной очистки и инактивации промежуточных соединений на каждой стадии. Химические методы имеют мень-