

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОПАРКИНСОНОВЫЕ СРЕДСТВА



**Джеймс Паркинсон
«Эссе о дрожательном
параличе», 1817**



**Пьер Мари Шарко
(1880-е годы)**

Число людей, страдающих болезнью Паркинсона, составляет 1% среди взрослого населения в возрасте до 60 лет, 5–10% – в группе 60–80-летних

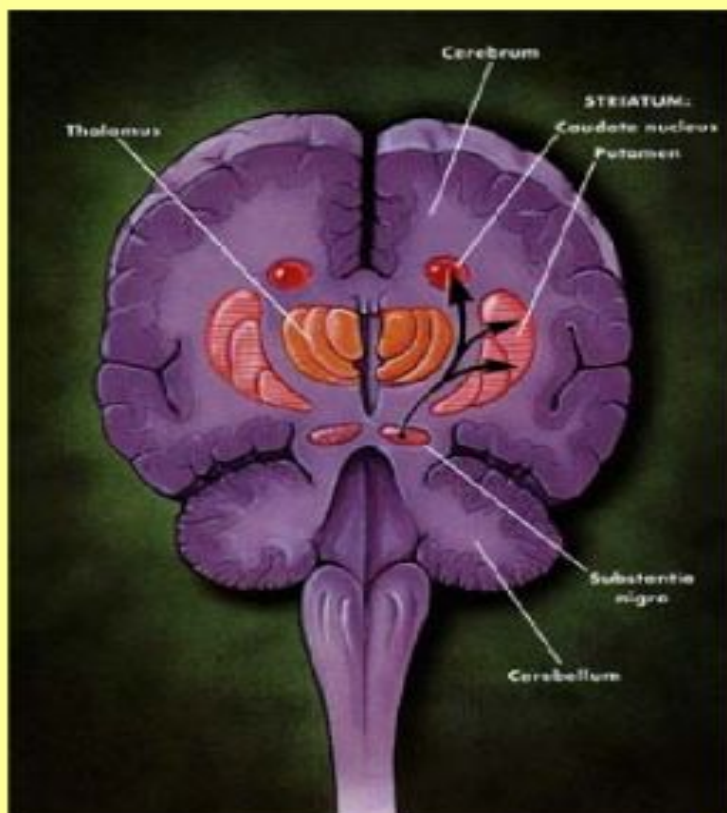
Чаще болеют мужчины

Семейные случаи заболевания составляют 5% (аутосомно-доминантное наследование)

Риск развития болезни Паркинсона у курильщиков на 60% ниже, чем у никогда не куривших

У любителей кофе риск снижается на 30%

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА



Нигростриарные
пути

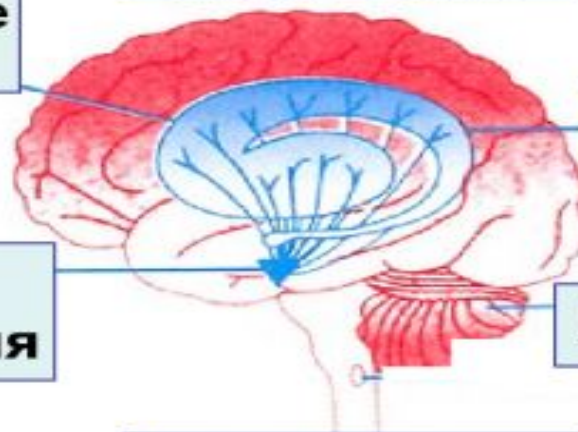
Черная
субстанция

Кора больших
полушарий

Стриатум

Мозжечок

Спинной мозг



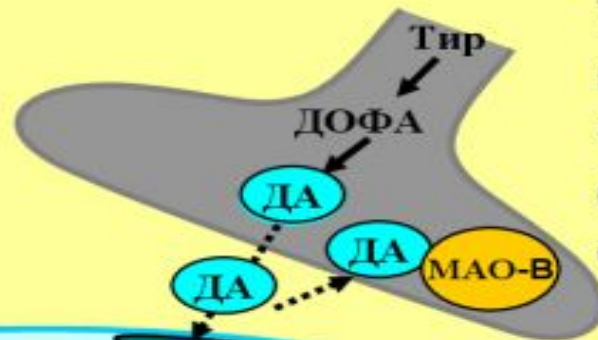
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

При болезни Паркинсона погибают 80–90% дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга, первые симптомы появляются при гибели 50% нейронов

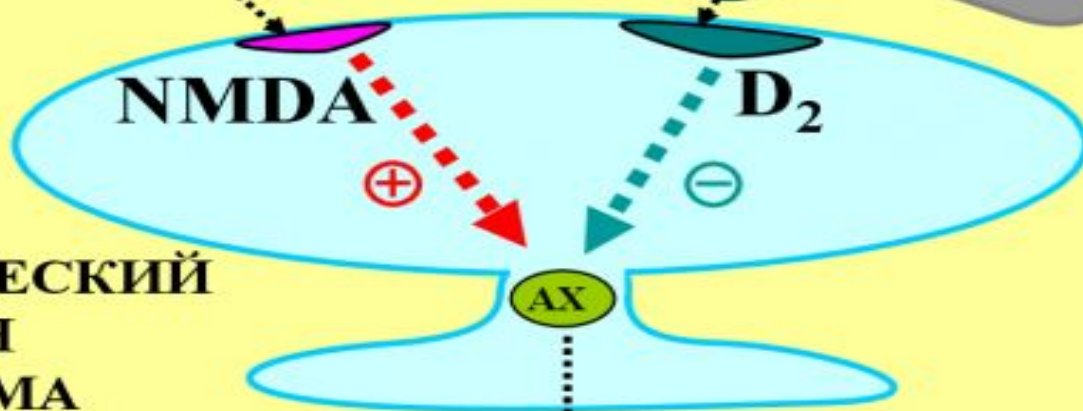
Тела нейронов – в
кортикостриарных
проекциях



Тела нейронов –
в компактной
части черной
субстанции
среднего мозга



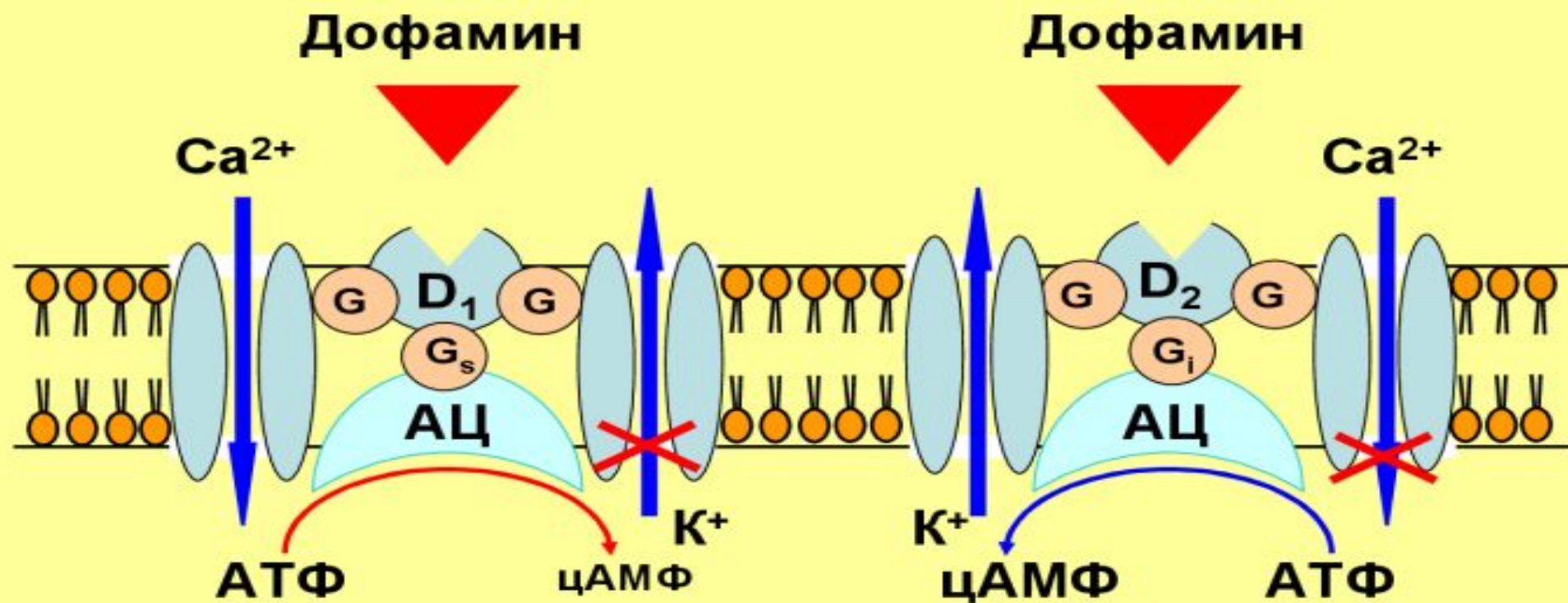
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ
НЕЙРОН
СТРИАТУМА



ГАМК-ергические
нейроны



Ригидность
Олигокинезия
Тремор



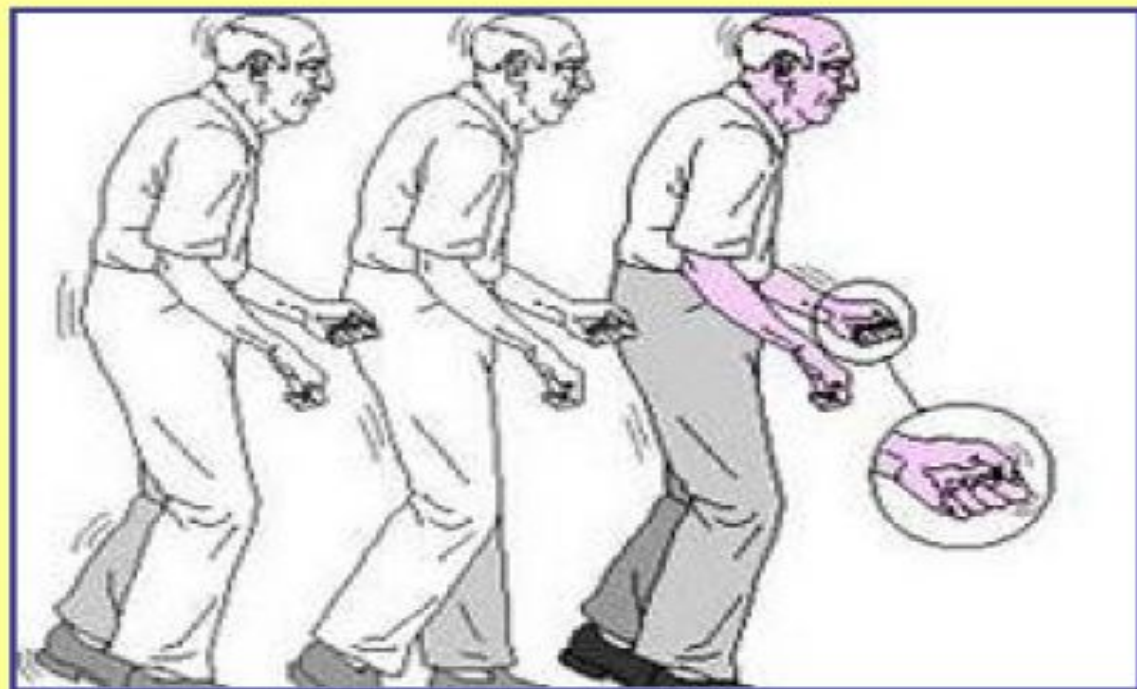
СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- **Экстрапирамидная ригидность – повышение тонуса скелетных мышц с симптомом «зубчатого колеса»**
- **Олигокинезия – снижение темпа и амплитуды движений**
- **Тремор покоя – стереотипное, ритмическое дрожание головы и рук в покое, исчезает во время сна**

СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- **Застывания – преходящие эпизоды прерывания произвольных движений**
- **Постуральная нестабильность – неустойчивость позы и падения в тяжелой стадии болезни**

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

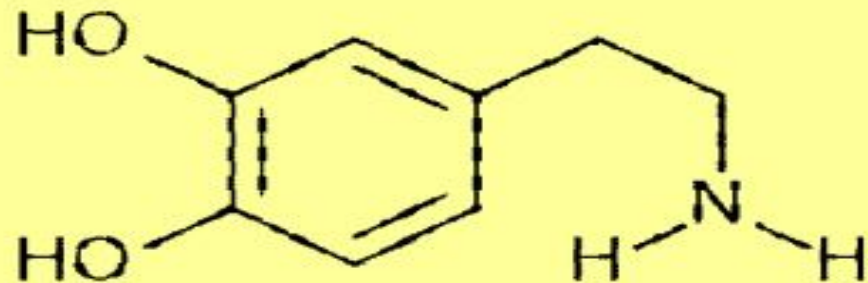


ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

1. Уменьшение выделения ацетилхолина в стриатуме с помощью дофаминомиметиков различного механизма действия (допамин не применяют, так как он не проникает в ЦНС)
2. Уменьшение освобождения ацетилхолина с помощью блокаторов NMDA-рецепторов
3. Ослабление эффектов ацетилхолина с помощью центральных м-холиноблокаторов

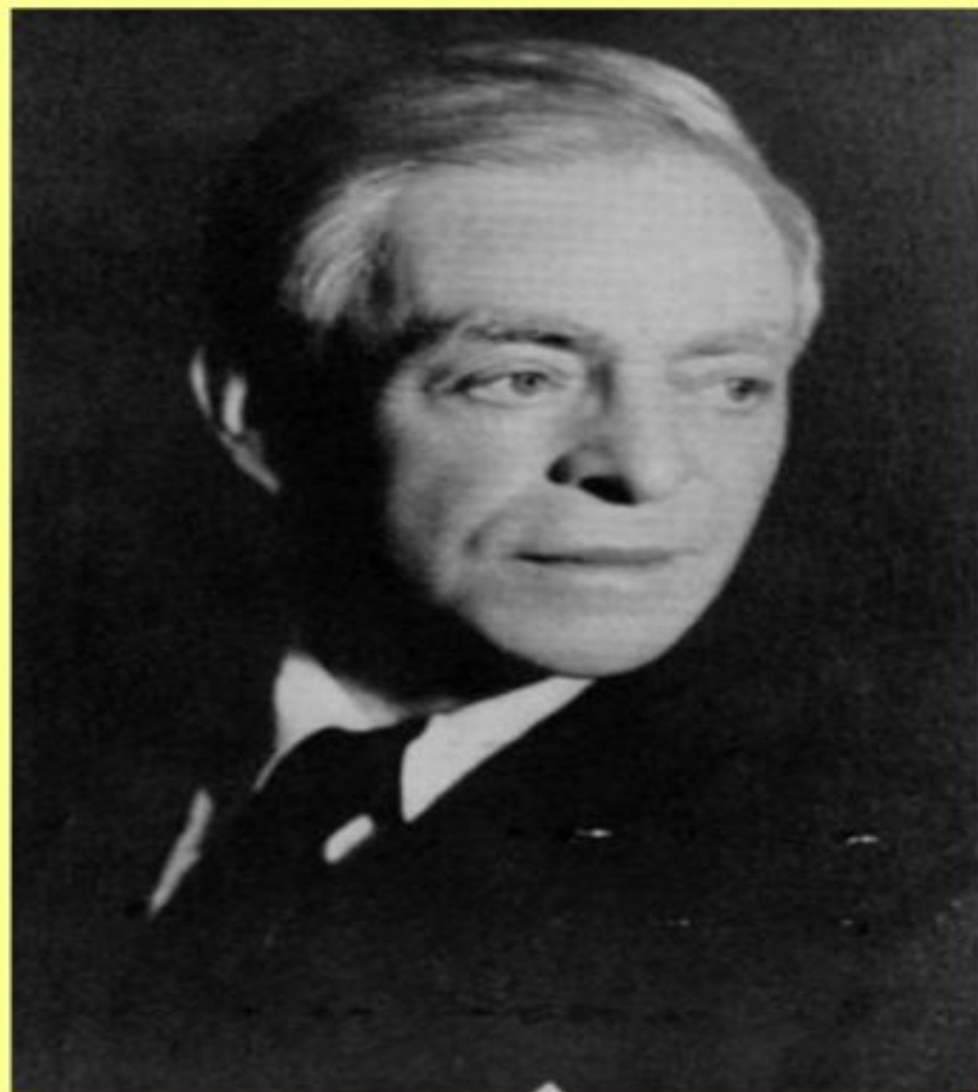


ЛЕВОДОПА



95% молекул декарбоксилируется в дофамин в желудочно-кишечном тракте и эндотелии

5% образует дофамин в головном мозге (1% – в стриатуме)



**Казимир Функ
(1884-1967)**

**В 1911 г.
синтезировал
леводопу и
открыл
витамин В₁**

ЛЕВОДОПА

**Ингибиторы периферических
декарбоксилаз ароматических
L-аминокислот – КАРБИДОПА и
БЕНСЕРАЗИД**

**Доза леводопы в составе
комбинированных препаратов
снижена на 60-80%**

ЛЕВОДОПА+ КАРБИДОПА

ЛЕВОДОПА

Декарбоксилаза
ароматических
L-аминокислот

Декарбоксилаза
ароматических
L-аминокислот

Дофамин
ЦНС

Дофамин

Гематоэнцефалический барьер

Дофамин

Декарбоксилаза
ароматических
L-аминокислот

Дофамин

Декарбоксилаза
ароматических
L-аминокислот

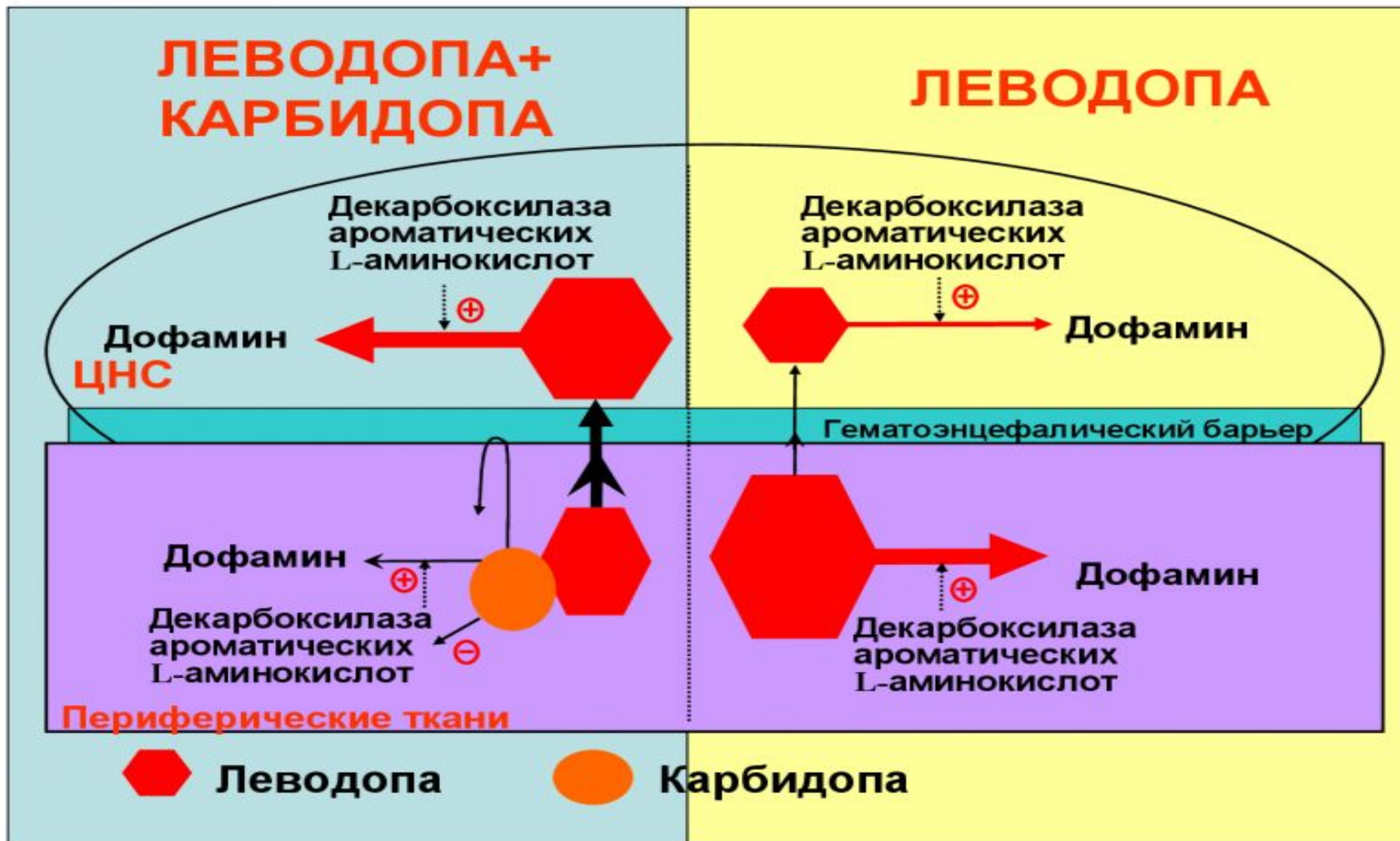
Периферические ткани



Леводопа



Карбидопа



РАННИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕВОДОПЫ (через дни-недели терапии)

**Возбуждение, анорексия, рвота,
боль в эпигастральной области,
тахикардия, аритмия,
ортостатическая гипотензия,
полиурия**

ПОЗДНИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕВОДОПЫ (через 3-9 лет терапии)

**Тревога, инсомния, ночные кошмары,
депрессия, иллюзии,
зрительные галлюцинации, бред,
когнитивные нарушения, гиперсексу-
альность, дискинезии**

**У больных до 65 лет – чаще дискинезии
У больных старше 65 лет – преобладают
психические нарушения**

ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕВОДОПОЙ

Начальный симптом – оральный гиперкинез (облизывание, оскаливание, чмоканье), затем – насильственные движения конечностей и туловища, акатизия, стереотипии, тик, дистонии

Болезненные дистонии – кривошея, писчий спазм, дистония стопы

ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕВОДОПОЙ

Дискинезия «пика дозы» появляется при максимальной концентрации от разовой дозы леводопы

Двухфазные дискинезии развиваются в начале и конце действия однократной дозы леводопы и исчезают в период ее максимального эффекта

ФЛЮКТУАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

**Синдром «включения-выключения»
«on-off»**

**«Включение» – симптомы
болезни Паркинсона уменьшаются**

**«Выключение» – через 1–1,5 ч
внезапно возвращаются ригидность
и олигокинезия**

ПРИВЫКАНИЕ К ЛЕВОДОПЕ

Развивается через 2–7 лет вследствие продолжающейся дегенерации нейронов черной субстанции и снижения количества и чувствительности рецепторов дофамина (феномен «изнашивания»)

Длительный прием леводопы приводит к накоплению в головном мозге

6-гидроксидофамина, повреждающего дофамин- и адренергические нейроны

Первый признак – дискинезия «конца дозы»: рано утром, до первого приема препарата, усиливаются двигательные расстройства

АКИНЕТИЧЕСКИЙ КРИЗ

Возникает при:

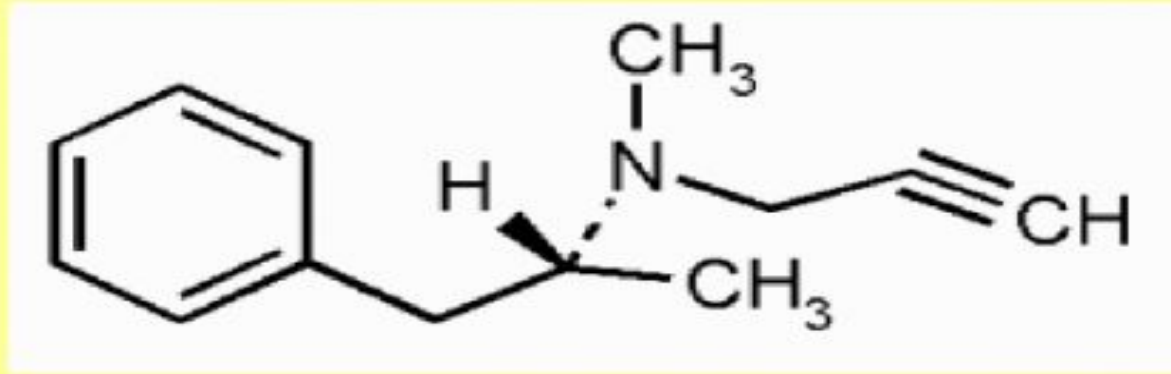
- прекращении лечения,**
- неадекватной замене леводопы на другое противопаркинсоническое средство,**
- выраженном привыкании,**
- нарушении всасывания,**
- приеме блокаторов рецепторов дофамина**

АКИНЕТИЧЕСКИЙ КРИЗ

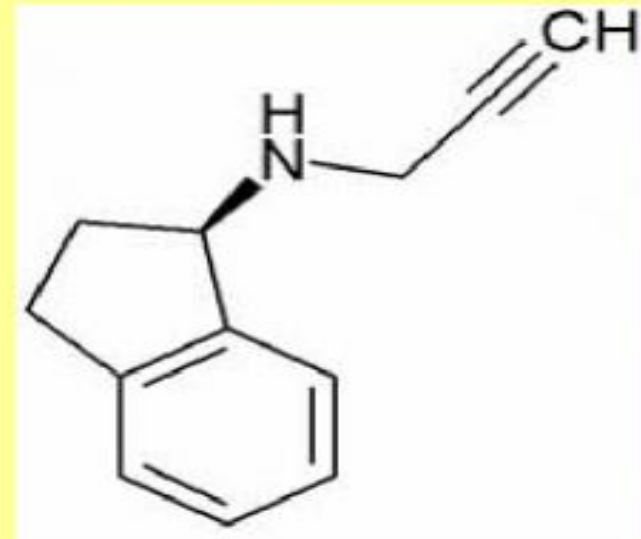
Полная иммобилизация, грубый тремор, злокачественная гипертермия, нарушения бульбарных функций (диартрия, дисфагия), рабдомиолиз, сердечная, дыхательная и почечная недостаточность

Купируют вливанием в вену леводопы, бромокриптина или амантадина сульфата

ИНГИБИТОРЫ МАО типа В



СЕЛЕГИЛИН



РАЗАГИЛИН

МОНОАМИНОКСИДАЗА

МАО типа А осуществляет окислительное дезаминирование серотонина, норадреналина и адреналина

МАО типа В инактивирует фенилэтиламин и некоторые другие биогенные амины

Оба изофермента инактивируют дофамин, тирамин и триптамин

МОНОАМИНОКСИДАЗА

**МАО А функционирует в нейронах,
слизистой оболочке кишечника и
печени**

**Изофермент пищеварительного
тракта окисляет фенилаланин,
тирозин и тирамин пищи**

**Активность МАО В определяется
исключительно в астроцитах**

СЕЛЕГИЛИН

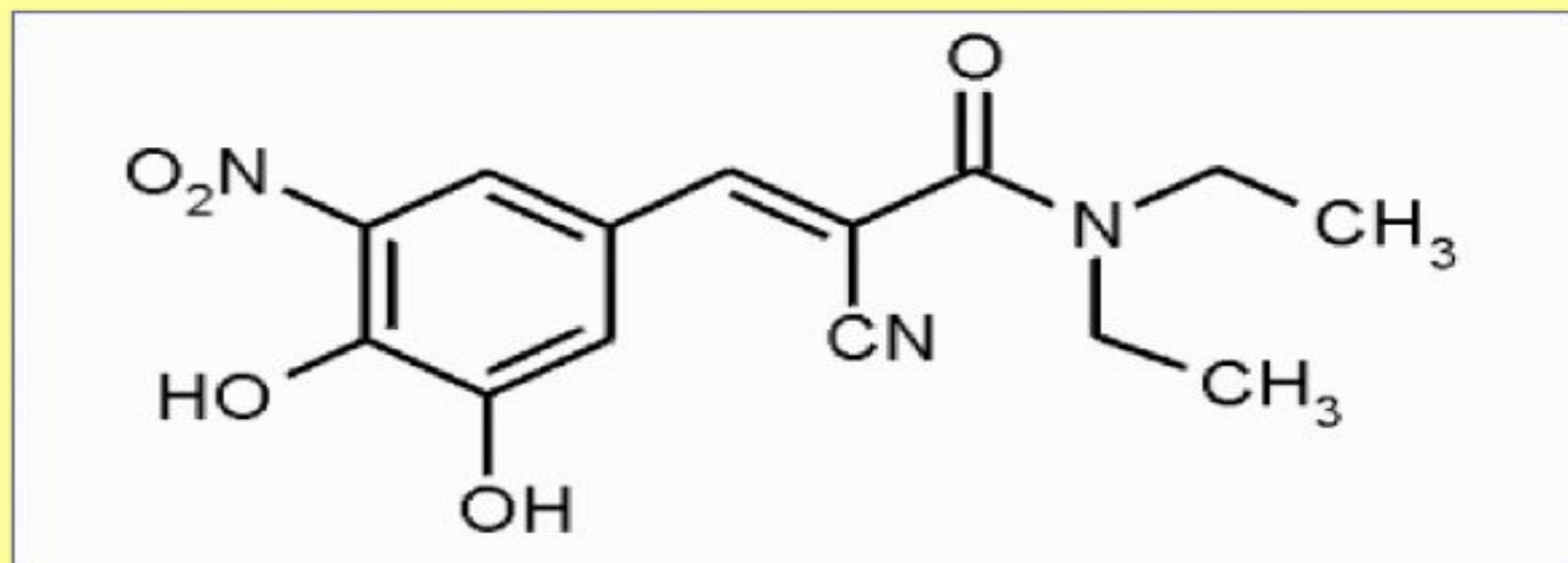
- **Модифицированный амфетамин, необратимый ингибитор МАО типа В в астроцитах**
- **В малых дозах, не влияющих на активность МАО, уменьшает апоптоз нейронов, стимулирует синтез нейротрофических факторов глиальными астроцитами, повышает синтез антиоксидантных ферментов, тормозит выброс глутамата**
- **Обладает слабым антидепрессивным эффектом, улучшает память и способность к обучению**
- **Купирует тремор, постуральную нестабильность**

РАЗАГИЛИН

- Производное аминокислоты индана, селективный необратимый ингибитор МАО типа В
- Блокирует МАО типа В в 10 раз сильнее селегилина, антиоксидант и нейропротектор (улучшает функции митохондрий нейронов, противодействует апоптозу)
- Улучшает двигательные (купирует тремор) и когнитивные функции

**ИНГИБИТОРЫ
КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (КОМТ)**

ЭНТАКАПОН



ЭНТАКАПОН

- **Обратимый ингибитор КОМТ, препятствует метилированию леводопы в неактивный метаболит в просвете кишечника, печени, почках и крови, удлинняет действие вдвое**
- **Уменьшает уровень гомоцистеина**

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

Прямо активируют D-рецепторы
Оказывают лечебное действие в обход
дегенерирующих нигростриарных
нейронов
Тормозят выделение ацетилхолина и
глутаминовой кислоты
Замедляют кругооборот дофамина

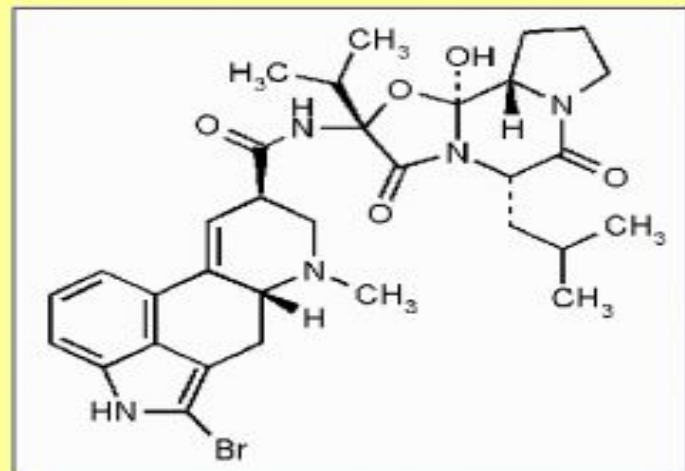
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

- **Активируют рецепторы непрерывно, что препятствует развитию флюктуаций в двигательной сфере**
- **Метаболизм не связан с окислительными процессами и не сопровождается образованием свободных радикалов, стимулируют синтез антиоксидантных аминокислот, улучшают дыхательную функцию митохондрий нейронов**
- **Уменьшают не только ригидность и олигокинезию, но и тремор**

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

- **Оказывают нейропротективное действие, улучшают когнитивные функции**
- **Улучшают настроение**
- **Характеризуются длительным периодом полуэлиминации (от 5–6 до 24 ч)**

ЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

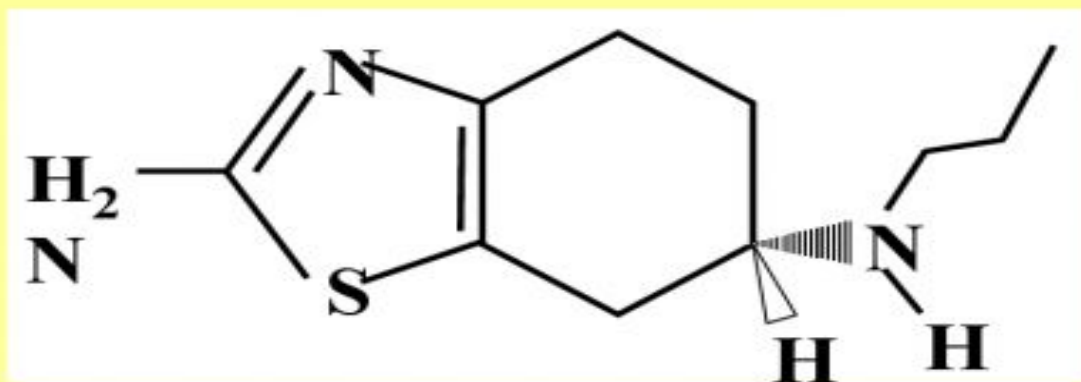


БРОМОКРИПТИН

**Агонист D2-рецепторов,
тормозит секрецию
пролактина и гормона роста**

**Вызывает побочные
эффекты у 30% больных:
спутанность сознания,
галлюцинации, тошнота,
рвота, фиброз легких**

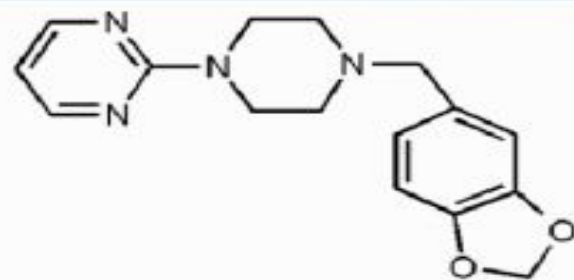
НЕЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



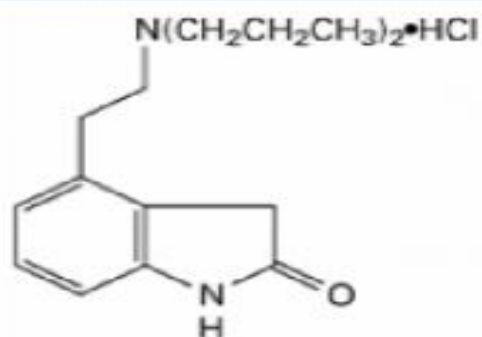
ПРАМИПЕКСОЛ

Оказывает антидепрессивное влияние
Улучшает когнитивные функции (внимание, речевая активность) и качество сна
Вызывает патологическую сонливость

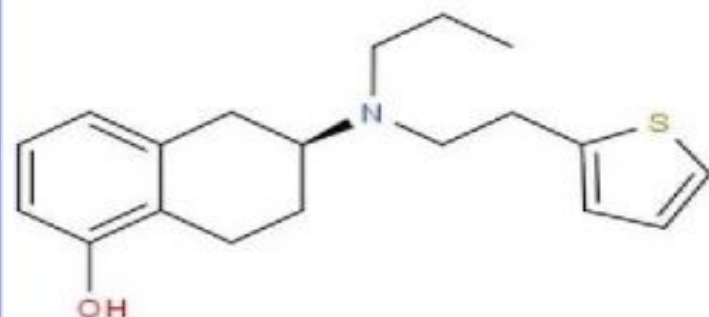
НЕЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



ПИРИБЕДИЛ

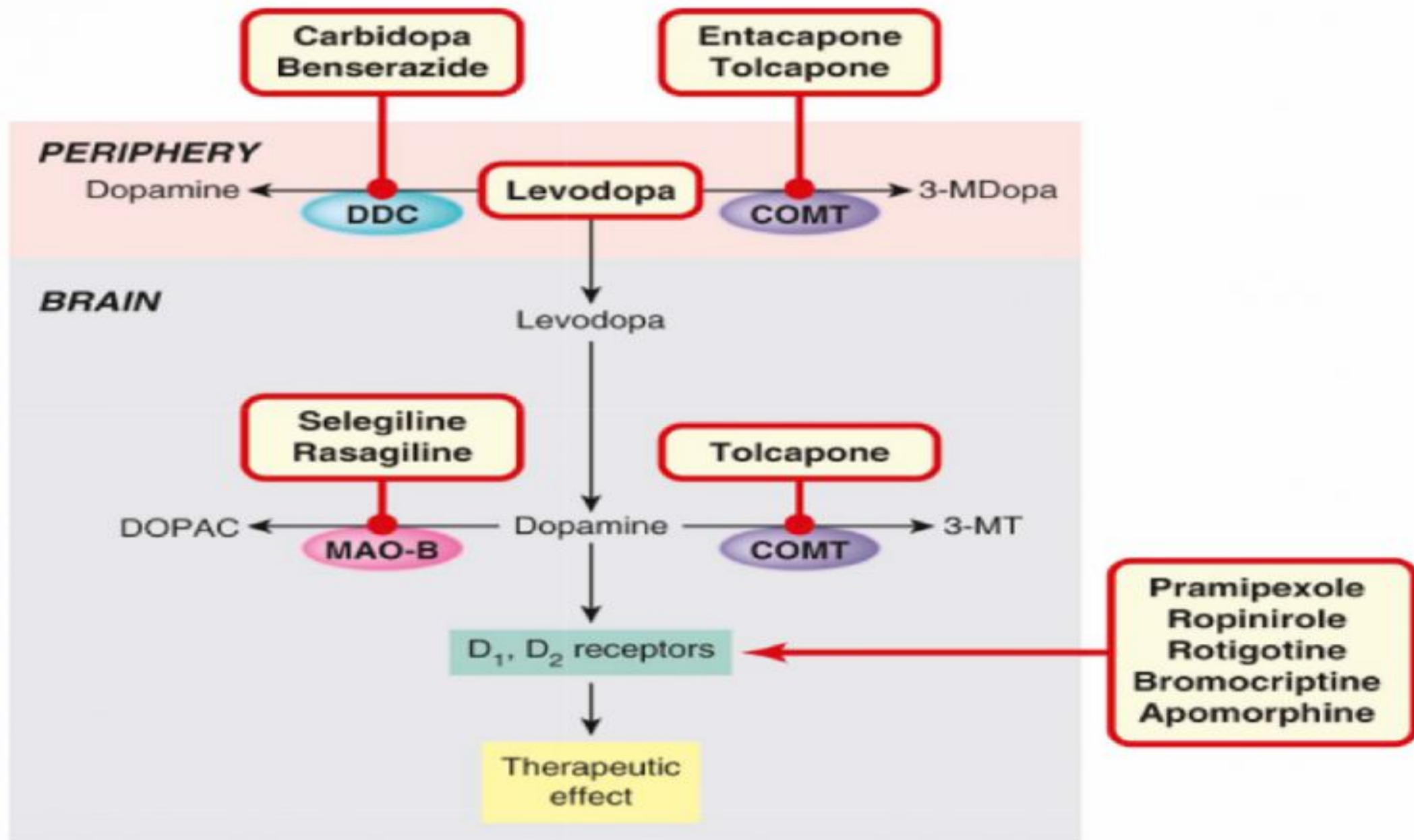


РОПИНИРОЛ

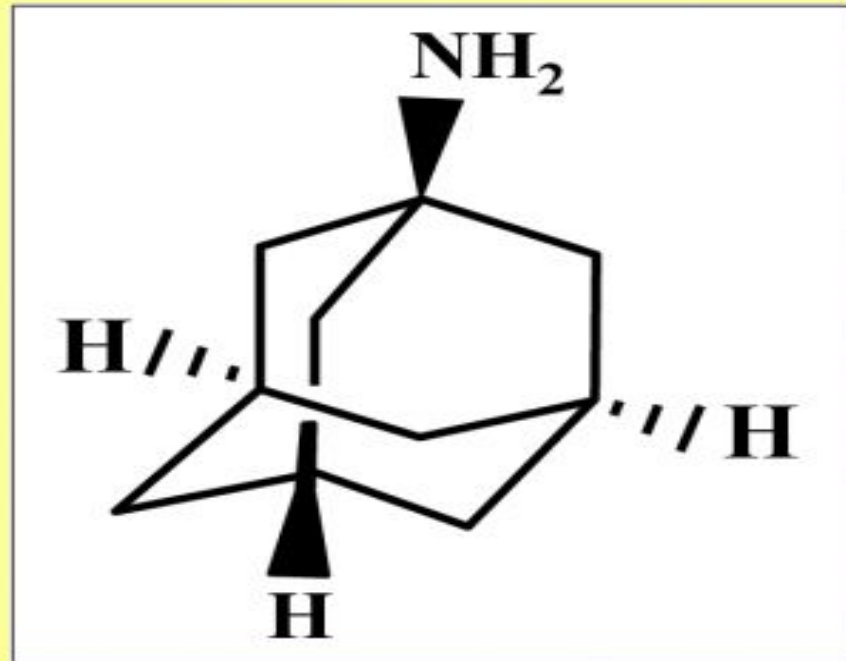


РОТИГОТИН

Все агонисты D-рецепторов эффективно устраняют тремор, улучшают когнитивные функции и не вызывают двигательных флуктуаций



АНТАГОНИСТЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ



АМАНТАДИН

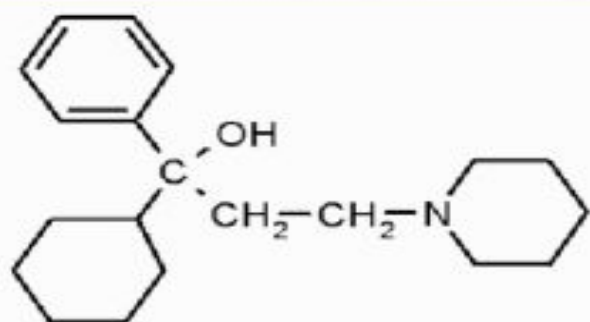
АМАНТАДИН

Блокирует NMDA-рецепторы холинергических нейронов, уменьшает освобождение ацетилхолина в стриатуме, повышает освобождение дофамина и тормозит его нейрональный захват, оказывает прямое нейропротективное действие

Применяют при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме

Побочные эффекты: головокружение, галлюцинации, инсомния, депрессия, летаргия, мраморная окраска кожи, периферические отеки, диспепсия

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ M-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ



ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ

БИПЕРИДЕН



Дополнительно блокирует
NMDA-рецепторы,
редко нарушает
Когнитивные функции

Уменьшают ригидность,
олигокинезию, улучшают
координацию и точность
движений, у части больных
ослабляют тремор.

Уменьшают гиперсаливацию,
потливость

Применяют при симптоматическом
и лекарственном паркинсонизме
у пациентов
молодого и среднего возраста
без когнитивных нарушений

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Возраст больного 50–70 лет

**Умеренные двигательные нарушения,
относительная сохранность
нейропсихофизиологических функций**

- **Агонист рецепторов дофамина, при его недостаточной эффективности последовательно добавляют ингибитор МАО типа В, амантадин или м-холиноблокатор (больным старше 65 лет м-холиноблокаторы противопоказаны)**
- **При отсутствии терапевтического эффекта комбинации 2–3 указанных препаратов назначают препарат леводопы в минимальной дозе**

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Возраст больного 50–70 лет

Выраженные двигательные и когнитивные нарушения

- **Лечение начинают с препарата леводопы**
- **При недостаточной эффективности последовательно добавляют**
 - ✓ **агонист рецепторов дофамина**
 - ✓ **ингибитор МАО типа В или амантадин**

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Возраст больного старше 70 лет

**Выраженные двигательные и
когнитивные нарушения**

**Препараты леводопы с добавлением
других дофаминомиметиков (не более
трех)**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА





**Немецкий невролог
Алоис Альцгеймер
в 1907 г. описал клинику
заболевания**



Августа Д., пациентка Алоиса Альцгеймера, 1901 г.

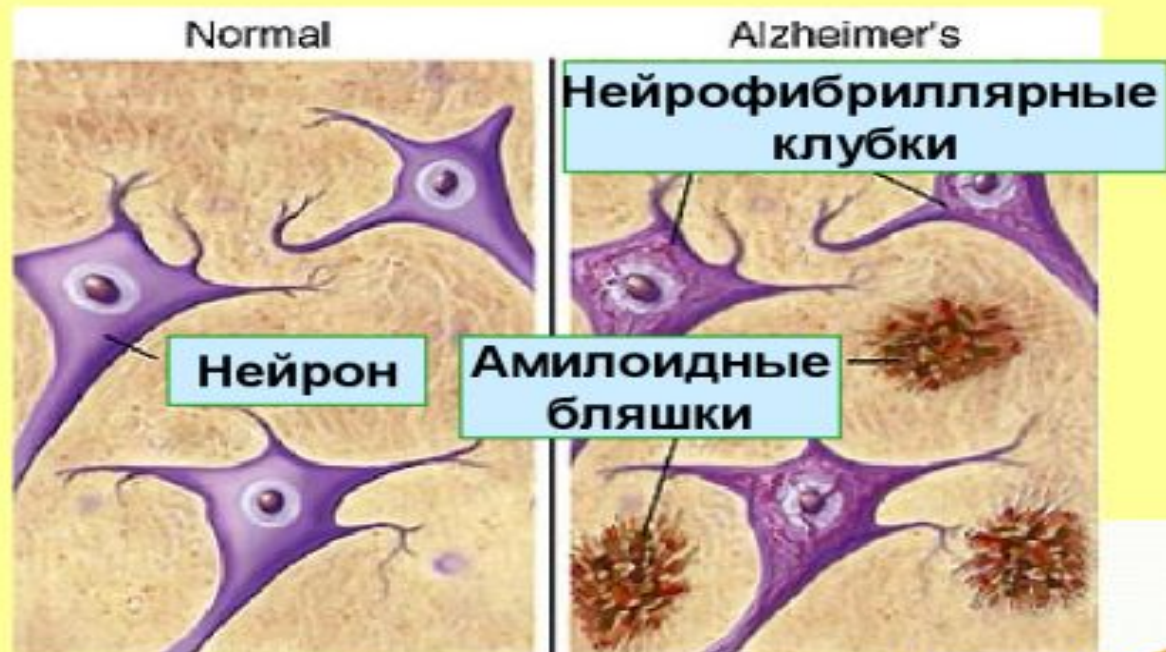
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- **Страдают не менее 20% лиц старше 80 лет**
- **Занимает 4 место среди причин смерти пожилых людей**
- **Различают болезнь Альцгеймера с ранним началом (семейная форма с дебютом до 60 лет) и сенильный вариант**
- **Известно более 160 мутаций, способных вызывать болезнь Альцгеймера с ранним началом**

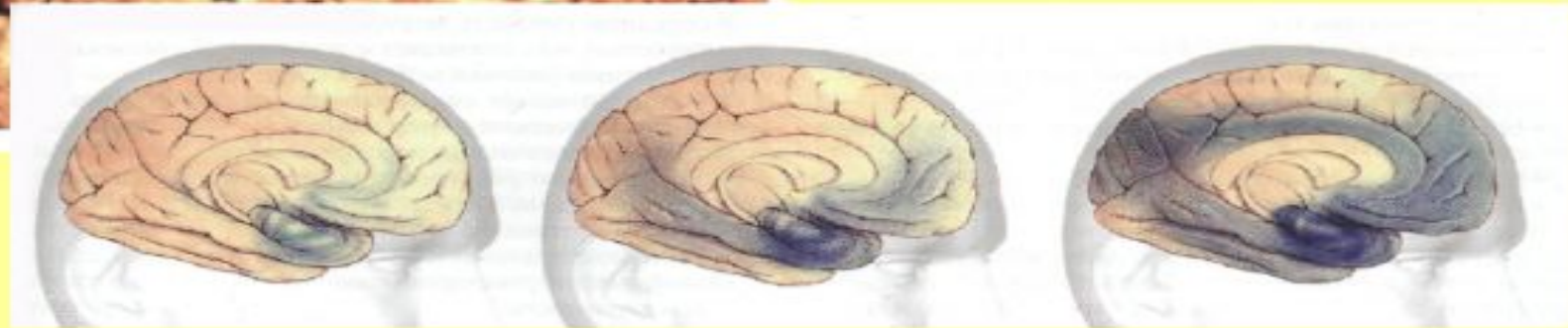
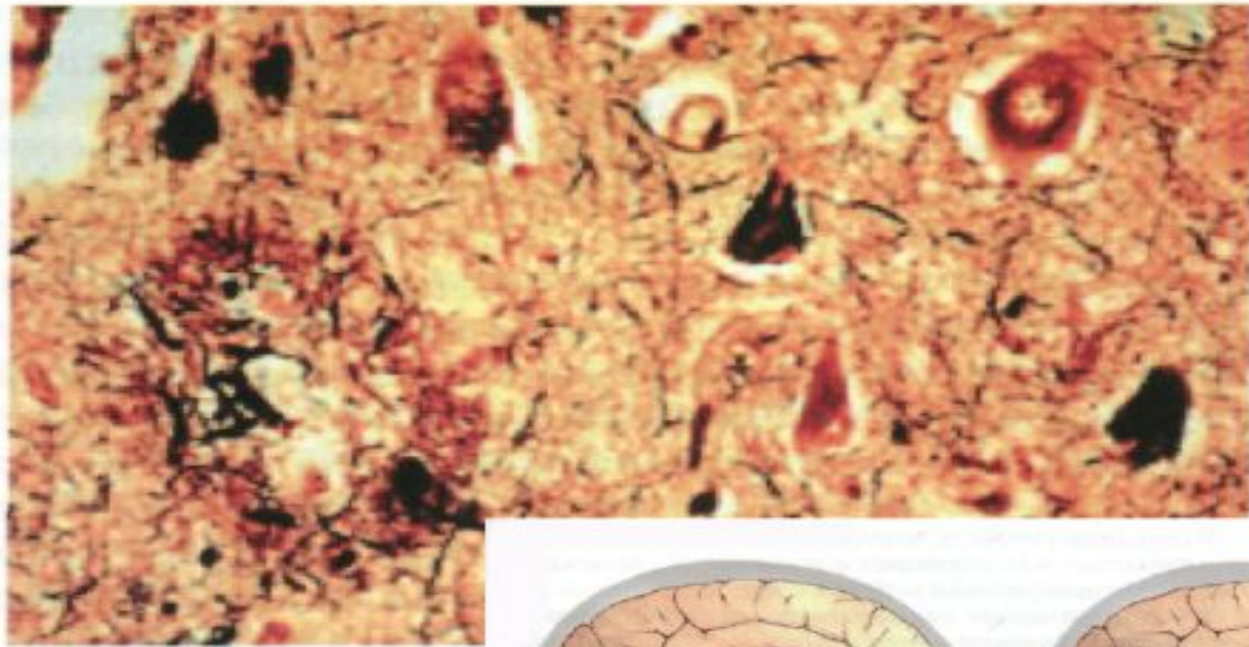
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- **Снижение количества синапсов**
- **Гибель нейронов**
- **Глиальная воспалительная реакция**
- **Внутриклеточные нейрофибрилярные клубки и околососудистые сенильные бляшки, состоящие из β -амилоида**

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

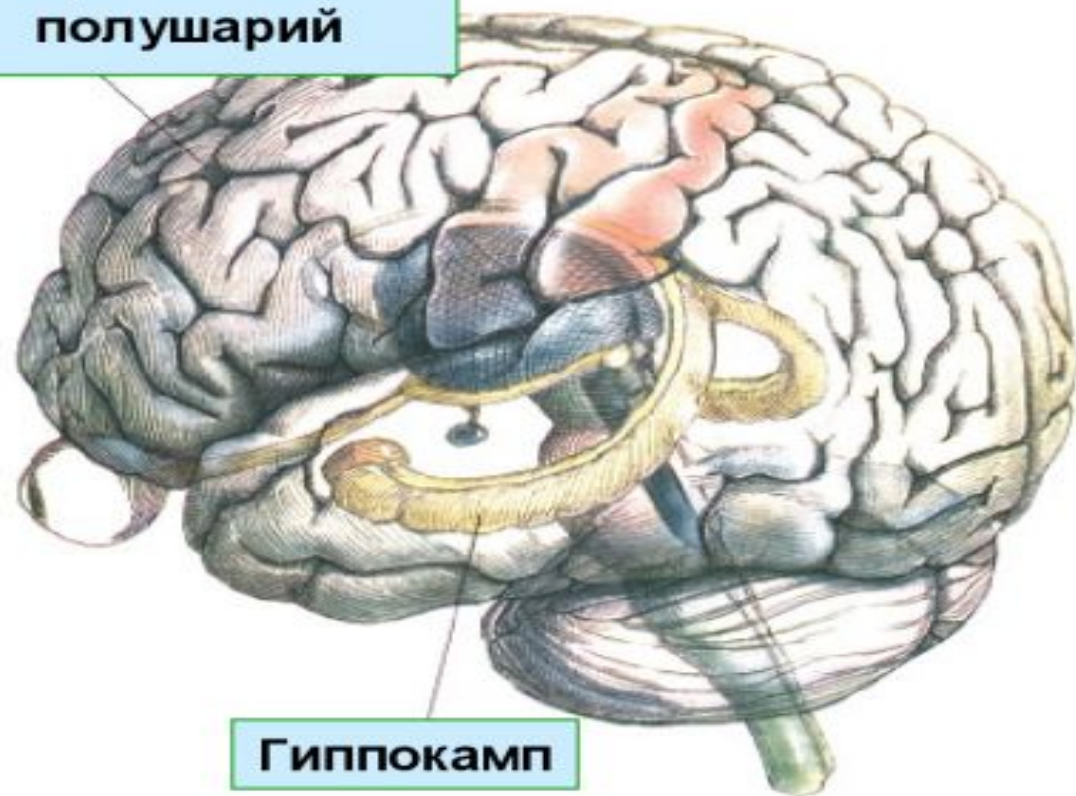


ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- **Наиболее ранние и грубые изменения локализуются в медиобазальных отделах лобных долей («эторинальная кора»)**
- **Патологический процесс распространяется на гиппокамп, амигдалу и ассоциативные отделы височных и теменных долей**
- **Меньше повреждается зрительная кора**

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Кора больших
полушарий



Гиппокамп

Ранние работы художника.



Carolus Horn: «наивное искусство».



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- Холинергический дефицит в коре больших полушарий и гиппокампе – ингибирование ацетилхолинтрансферазы, нарушение нейронального захвата холина, исчезновение м-холинорецепторов
- Тела поврежденных нейронов находятся в базальном ядре Мейнерта (*substantia innominata*)

Патологические белки при болезни Альцгеймера

- **β -Амилоид**
- **Небетаамилоидный пептид**
- **Аномальный аполипопротеин Ee4**
- **Аномальные пресенилины**

β-АМИЛОИД

- **Полипептид из 42–43 аминокислот**
- **Образуется из гликопротеина-предшественника**
- **Присоединяет 2 дополнительные аминокислоты и переходит из растворимой формы в фибриллярную**
- **Ингибирует ацетилхолинтрансферазу**
- **Облегчает открытие кальциевых каналов**
- **Вызывает воспалительную реакцию микроглии и астроцитов**
- **Увеличивает выделение цитокинов, активирует комплемент**

Аполипопротеин Ee4

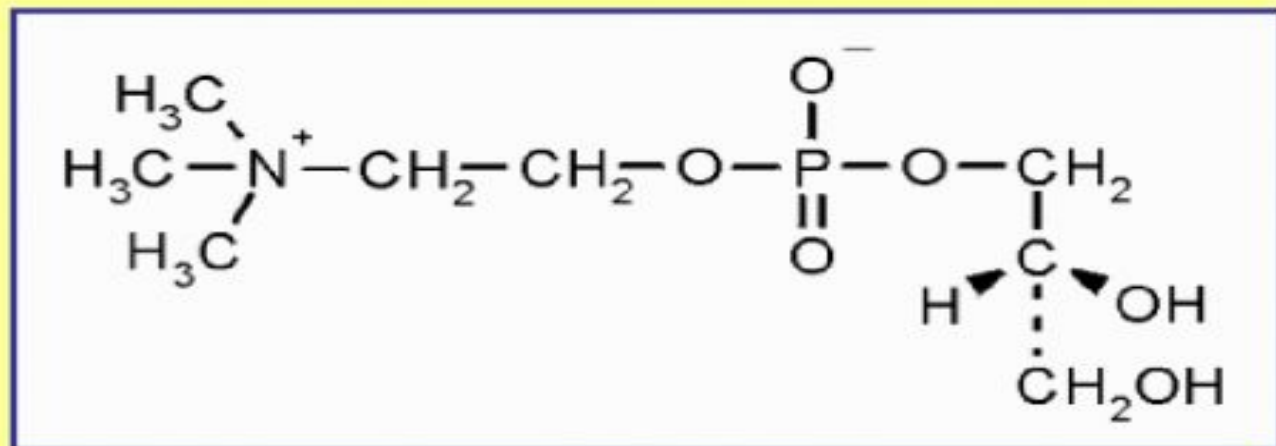
Пресенилин-1

- **Аполипопротеин E участвует в регенерации нервной ткани, компенсаторном холинергическом синаптогенезе**
- **Аномальный аполипопротеин Ee4 препятствует реализации функций нормального аполипопротеина**
- **Пресенилин-1 в норме необходим для формирования синаптических связей и долговременной памяти**
- **Мутантный пресенилин-1 повышает образование β -амилоида**

Внутриклеточные нейрофибрилярные клубки

- Парноскрученные спиралевидные филаменты, измененные микротубулы цитоскелета
- Состоят из гиперфосфорилированного τ -протеина (таупатия)
- Образуются при регенерации дендритов и формировании новых синапсов
- Быстро разрушаются, ускоряют гибель нейронов

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ

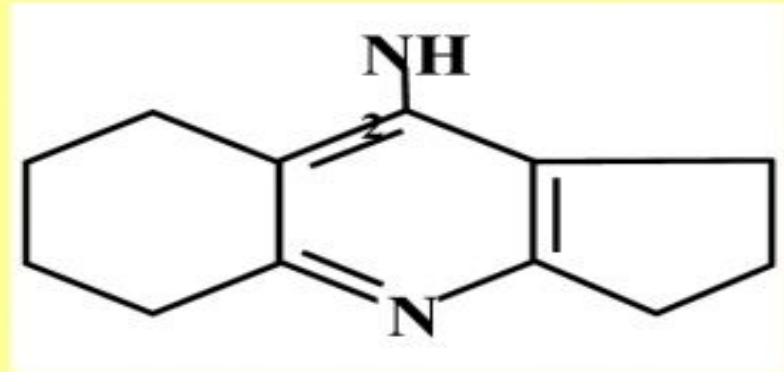


1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ

- **Превращается в головном мозге в метаболически активную форму – фосфорилхолин**
- **Участвует в синтезе ацетилхолина и фосфатидилхолина**
- **Способствует обогащению мембран фосфолипидами и гликолипидами**
- **Улучшает биоэнергетику нейронов и мозговой кровотока**

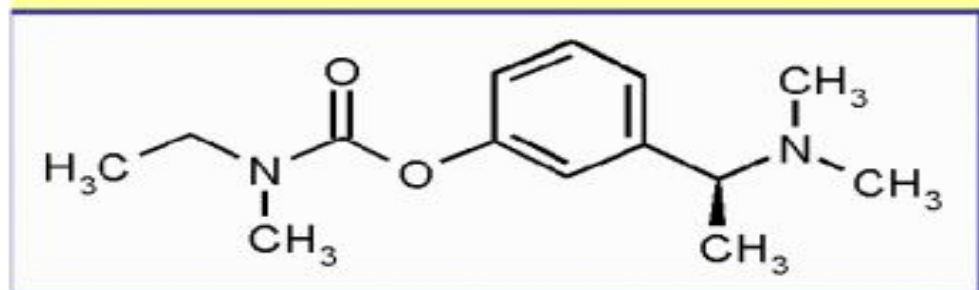
2. ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



ИПИДАКРИН

- Блокирует калиевые каналы пресинаптической мембраны
- Облегчает деполяризацию и освобождение ацетилхолина
- Увеличивает число м-холинорецепторов

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



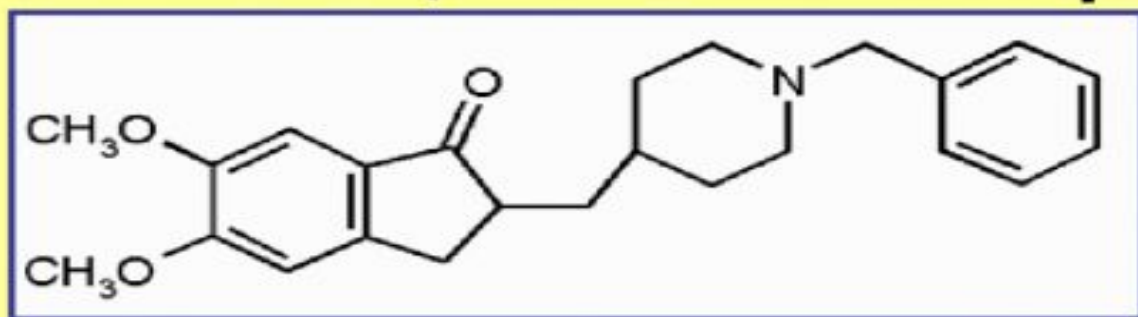
РИВАСТИГМИН

- Медленно блокирует изофермент G₁ ацетилхолинэстеразы в коре больших полушарий и гиппокампе (на 40% в течение 10 ч)
- Тормозит образование β-амилоида
- Улучшает мозговой кровоток

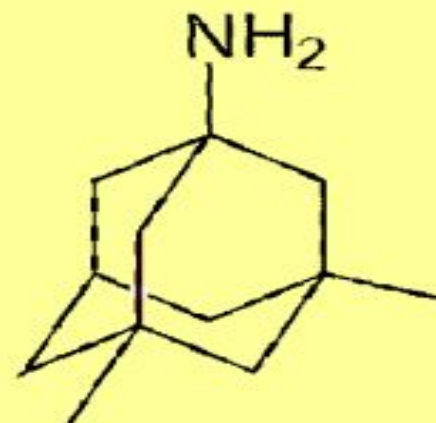
ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС

ДОНЕПЕЗИЛ

- Быстро блокирует ацетилхолинэстеразу головного мозга и периферических тканей
- Аллостерически повышает активность н-холинорецепторов
- Толерантность вследствие экспрессии гена ацетилхолинэстеразы

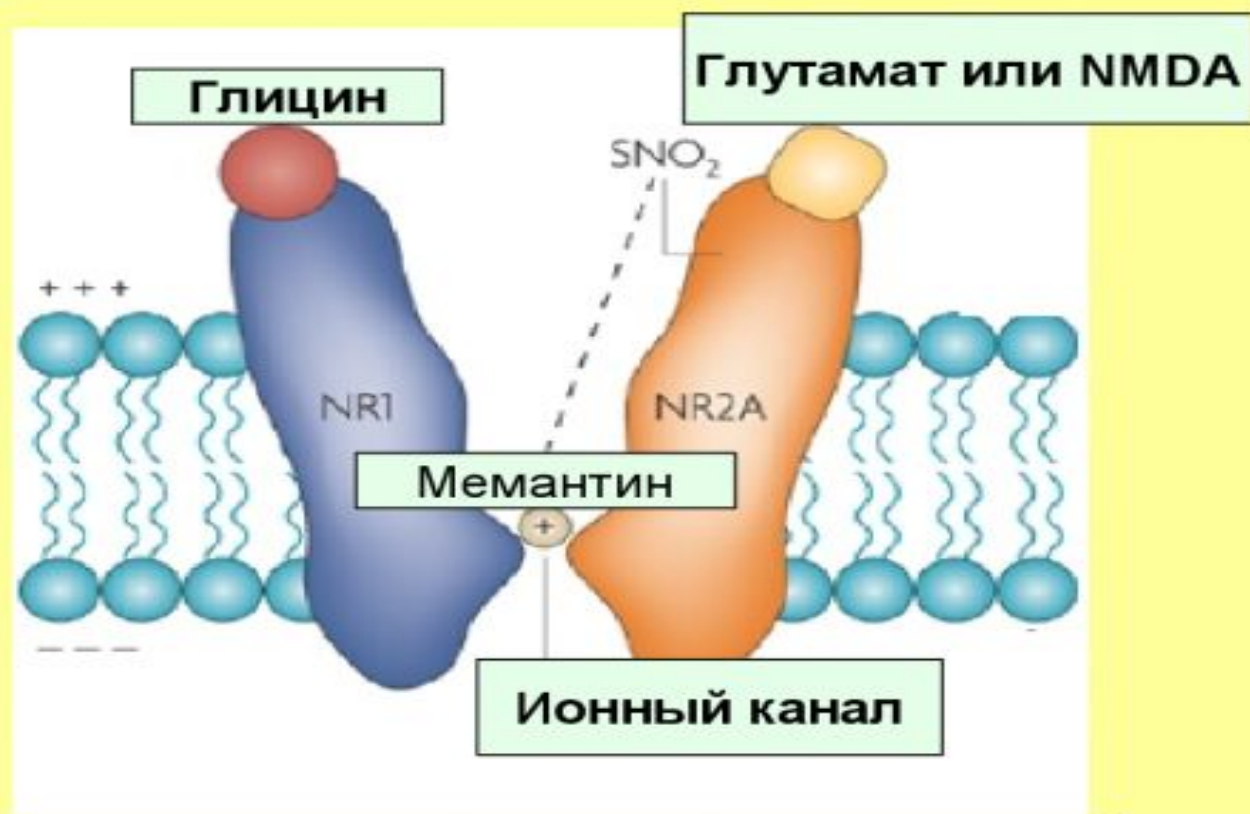


3. МЕМАНТИН



- Агонист AMPA-рецепторов и низкоаффинный неконкурентный потенциалозависимый антагонист NMDA-рецепторов
- Повышает утилизацию глюкозы
- Повышает выброс дофамина
- Препятствует нейродегенерации, вызываемой β -амилоидом

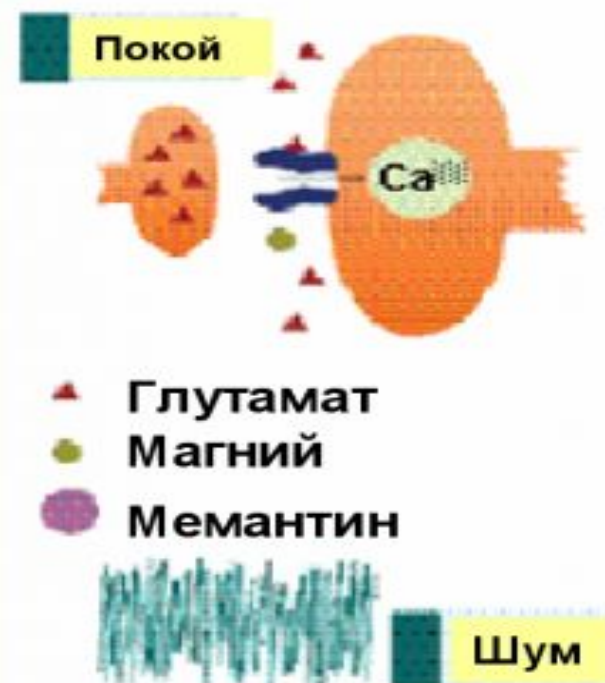
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕМАНТИНА



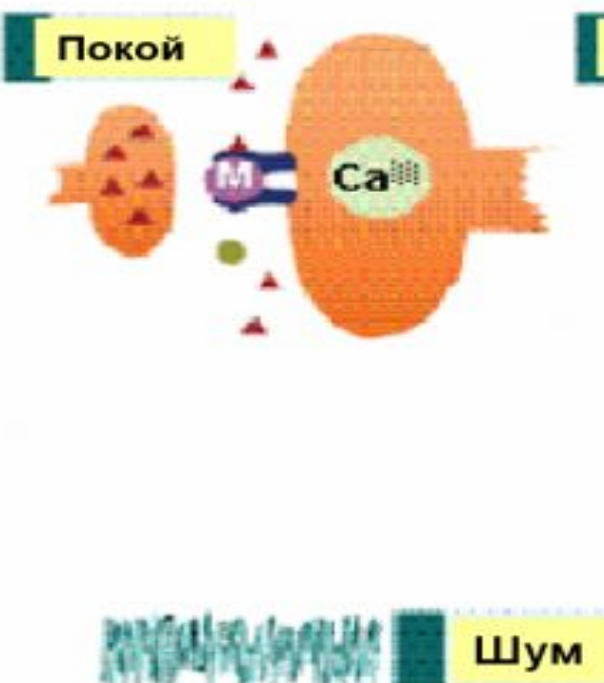
Мемантин замещает ион Mg^{2+} в поре канала NMDA-рецептора

Механизм действия мемантина

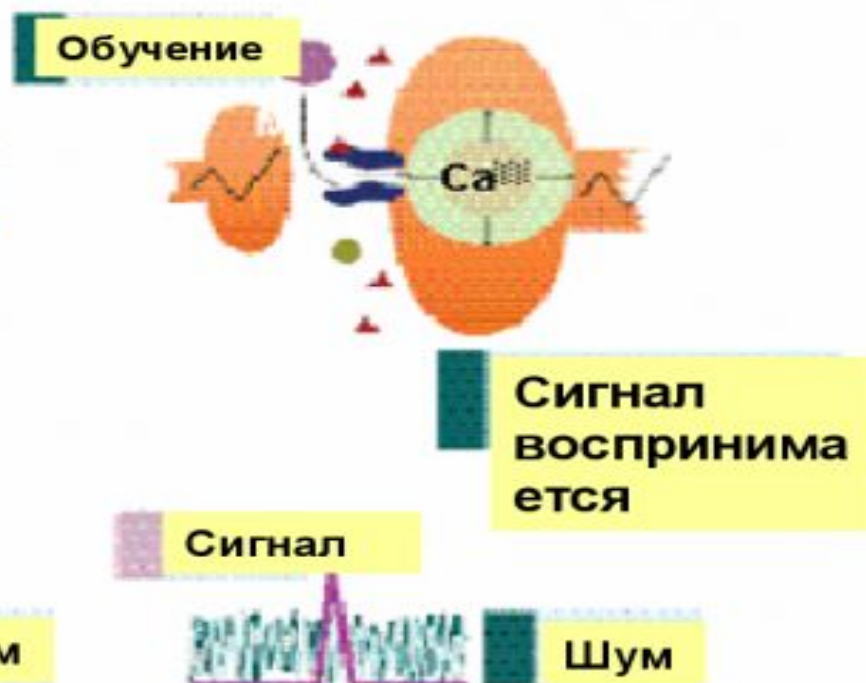
Патологическая активация рецептора NMDA



Нейропротективное действие мемантина



Мемантин улучшает пластические процессы



НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

ЦЕРЕБРОЛИЗИН

- **Состоит из низкомолекулярных олигопептидов и аминокислот, полученных из головного мозга свиней**
- **Оказывает мультимодальное нейронспецифическое влияние, аналогичное эффектам нейротрофических факторов**
- **Улучшает биоэнергетику головного мозга**
- **Антиоксидант**
- **Тормозит амилоидогенез**

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

НИМОДИПИН

Блокатор кальциевых каналов L–типа

НИЦЕРГОЛИН

α -Адреноблокатор

**Повышает выделение дофамина и
ацетилхолина**

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Глюкокортикоиды

**Нестероидные
противовоспалительные
средства**

(индометацин, целекоксиб, хлорохин)

- Подавляют продукцию цитокинов и комплемента**
- Стимулируют образование ингибиторов протеолитических ферментов**
- Антиоксиданты**
- Тормозят активацию микроглии**