

# **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**

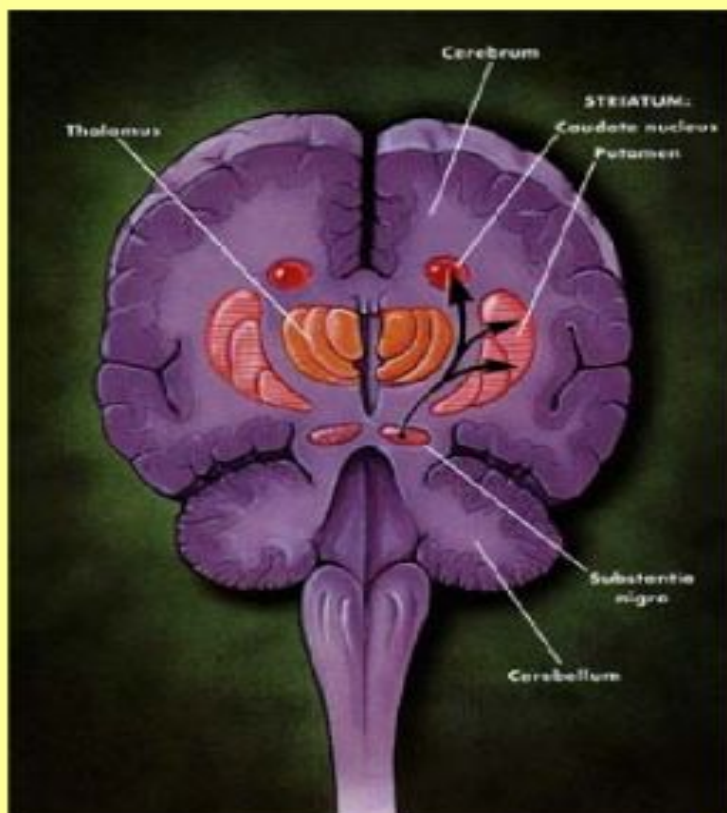
**Семейные случаи заболевания составляют 5% (аутосомно-доминантное наследование)**

**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

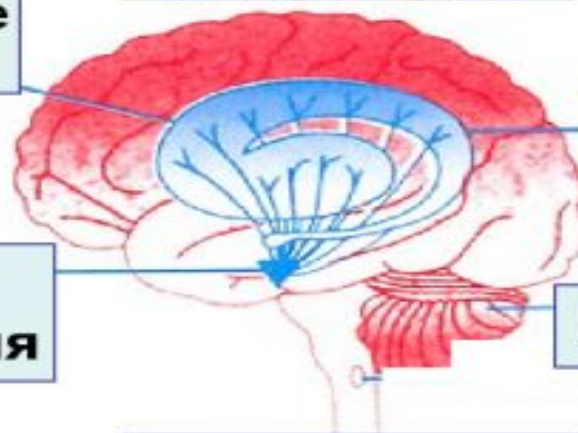
Черная  
субстанция

Кора больших  
полушарий

Стриатум

Мозжечок

Спинной мозг



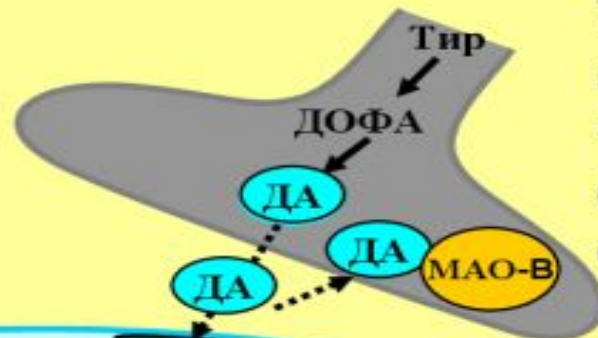
## **ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

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

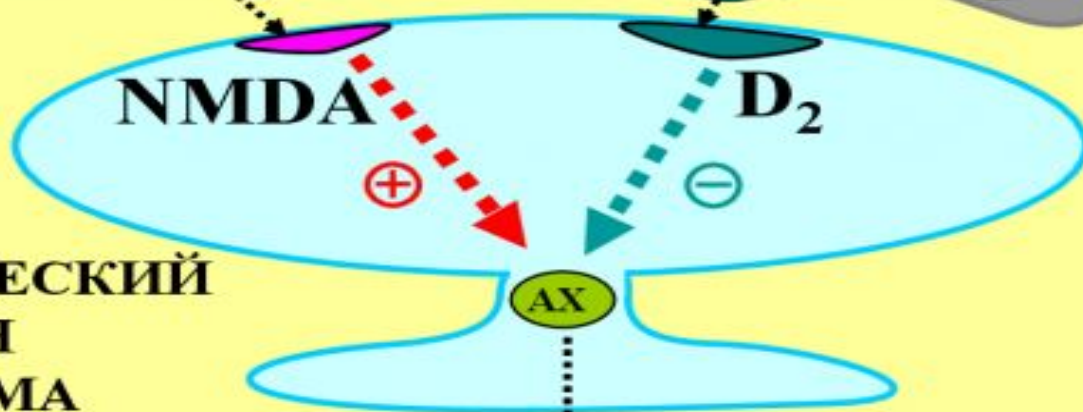
Тела нейронов – в  
кортикостриарных  
проекциях



Тела нейронов –  
в компактной  
части черной  
субстанции  
среднего мозга



ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ  
НЕЙРОН  
СТРИАТУМА

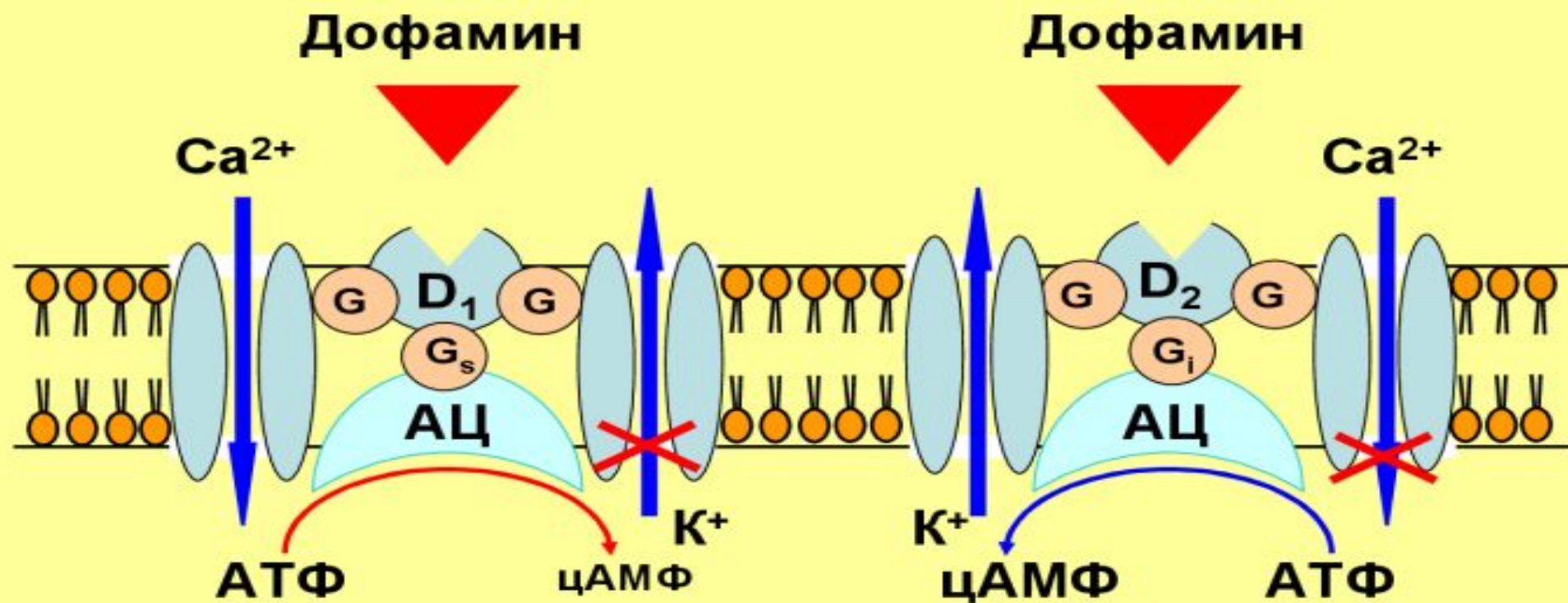


ГАМК-ергические  
нейроны



Ригидность  
Олигокинезия  
Тремор





## **СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

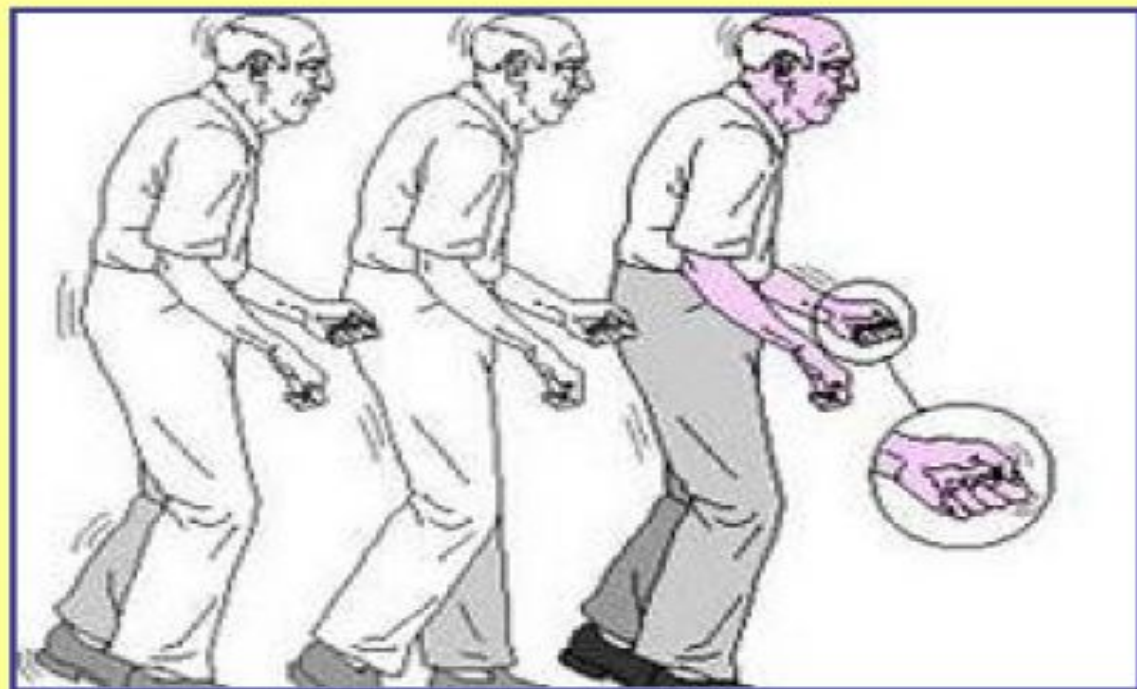
- **Экстрапирамидная ригидность – повышение тонуса скелетных мышц с симптомом «зубчатого колеса»**
- **Олигокинезия – снижение темпа и амплитуды движений**
- **Тремор покоя – стереотипное, ритмическое дрожание головы и рук в покое, исчезает во время сна**



## **СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

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

# БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА



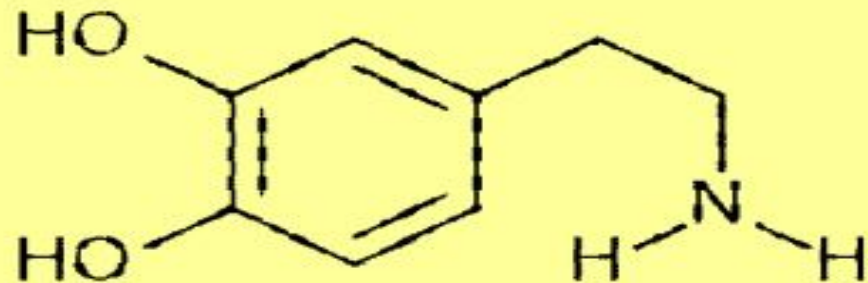
# ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

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



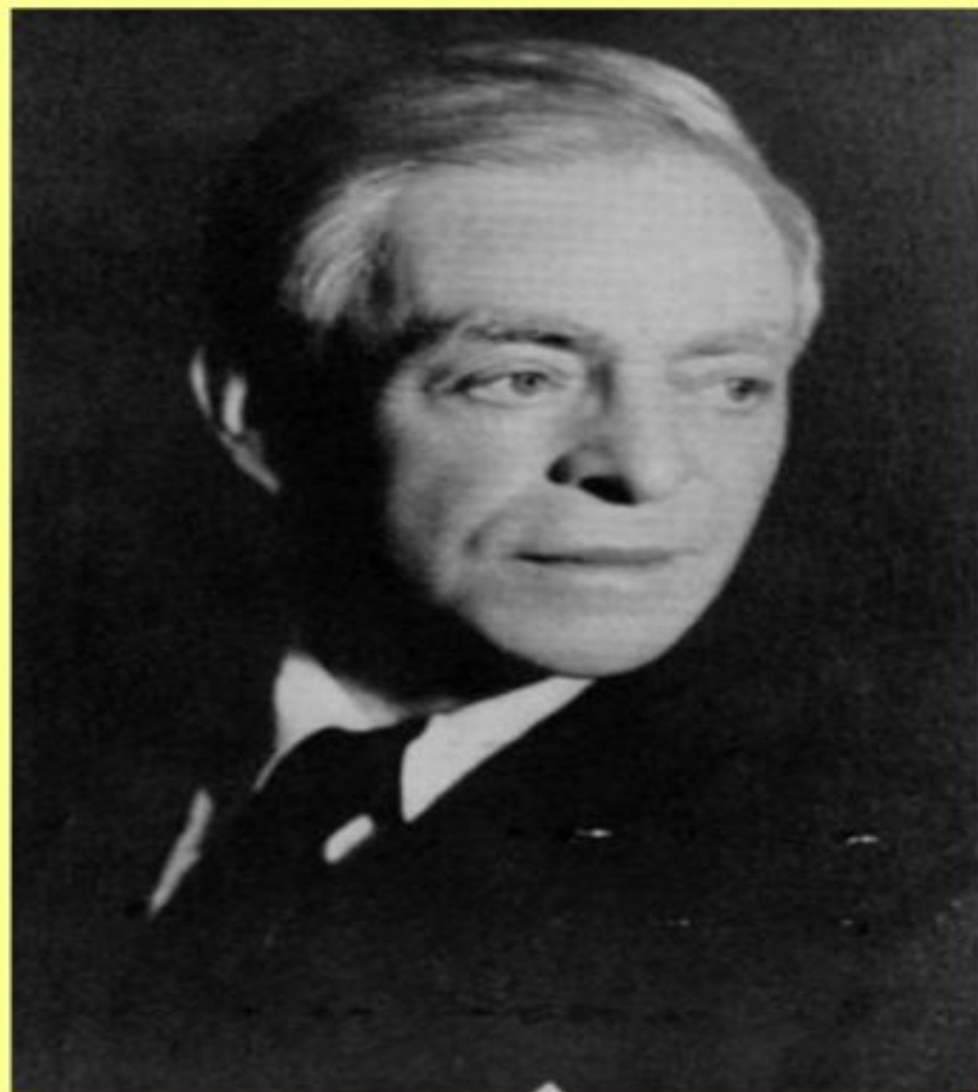


# ЛЕВОДОПА



**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 В<sub>1</sub>**

# **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

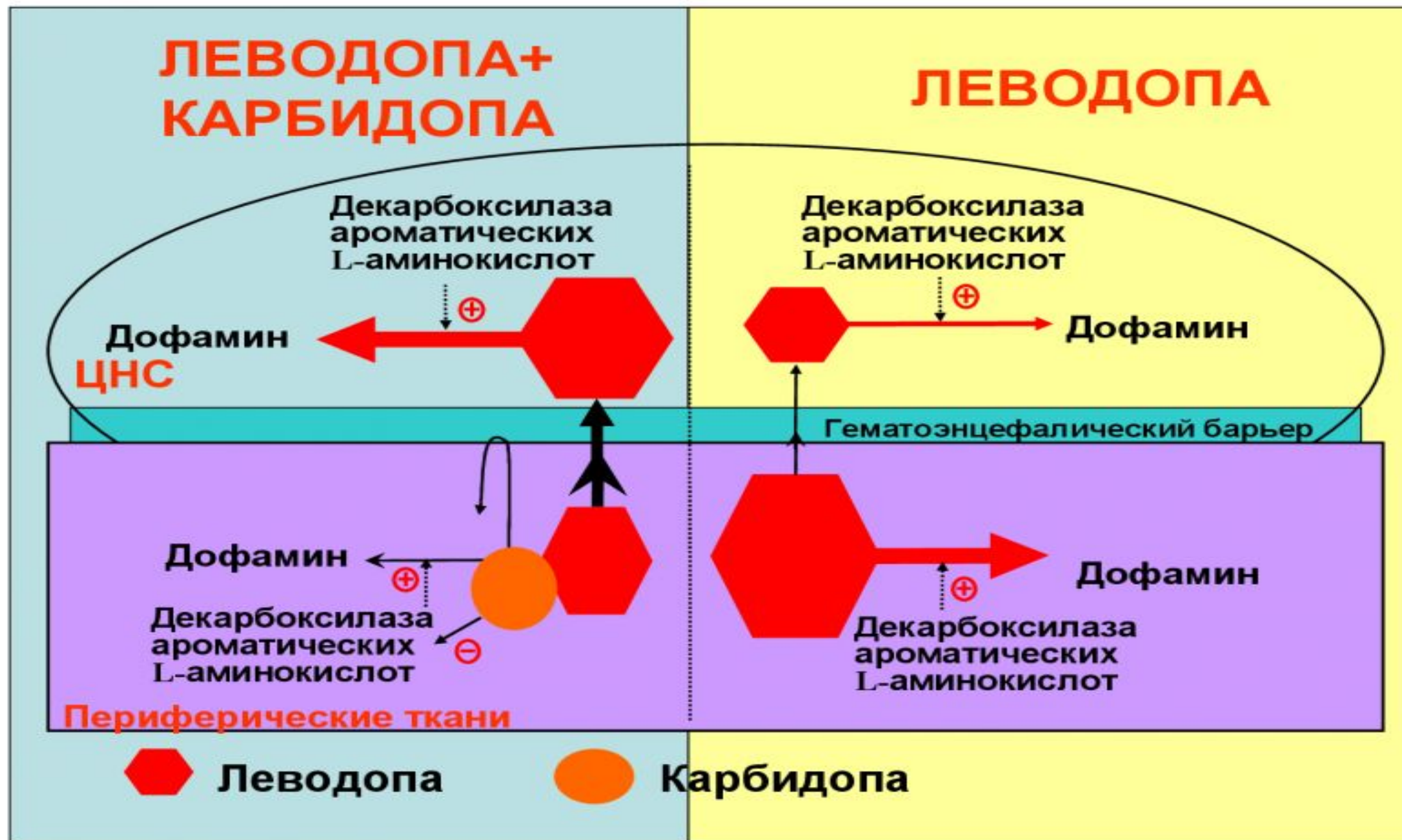
Периферические ткани



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**



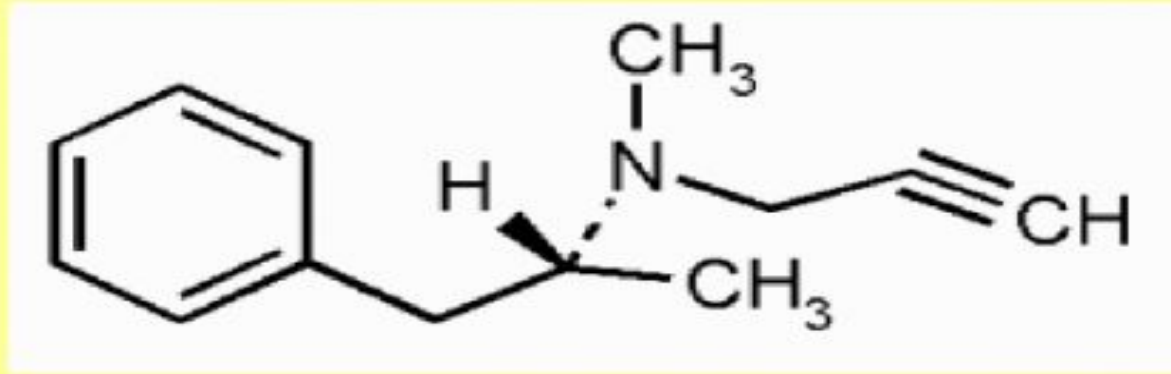
# **АКИНЕТИЧЕСКИЙ КРИЗ**

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

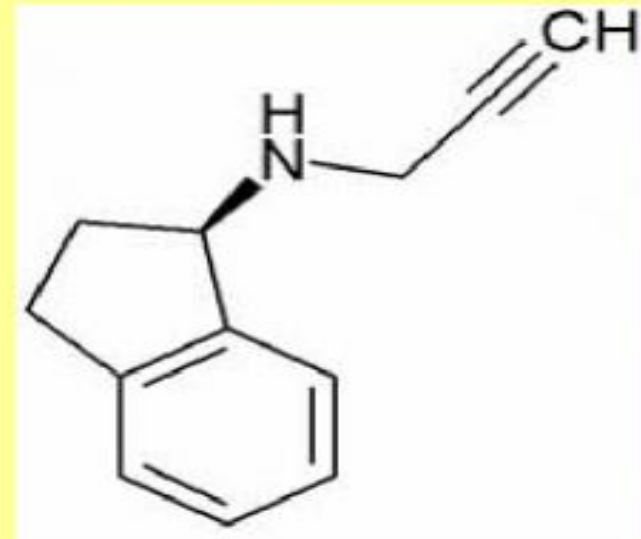
**Купируют вливанием в вену леводопы, бромокриптина или амантадина сульфата**



# 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**

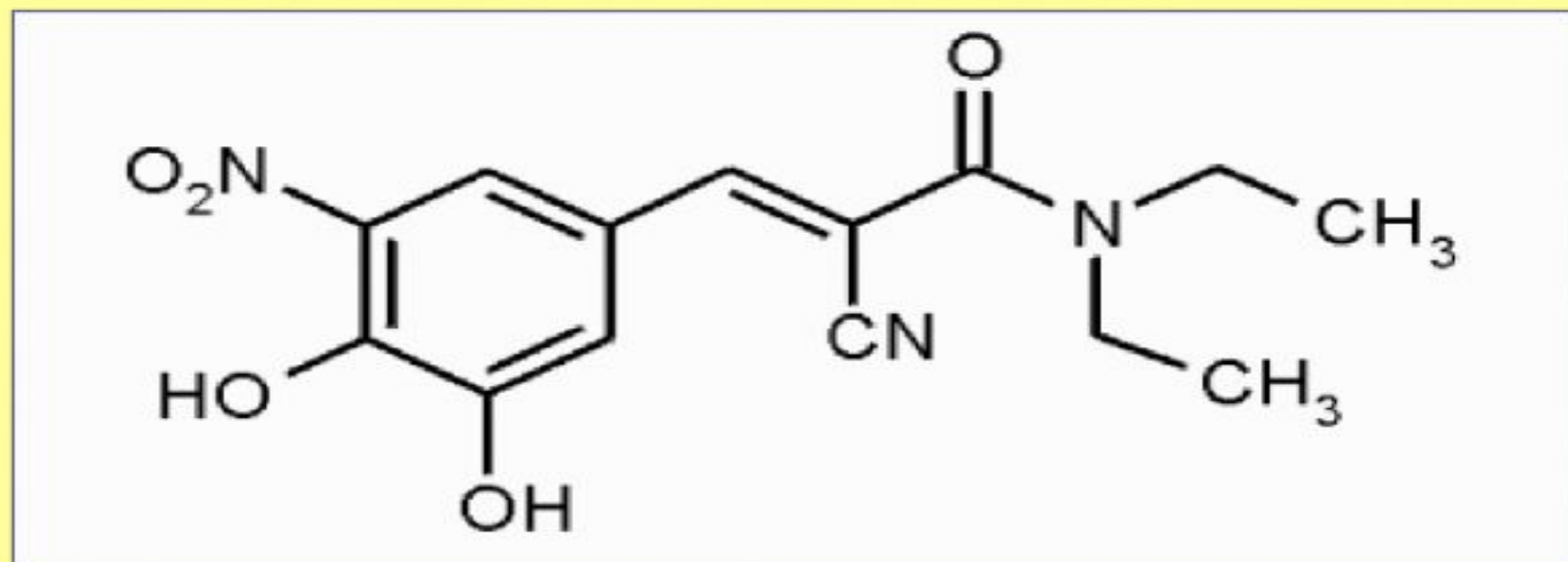
# **РАЗАГИЛИН**

- **Производное аминокислоты, 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**

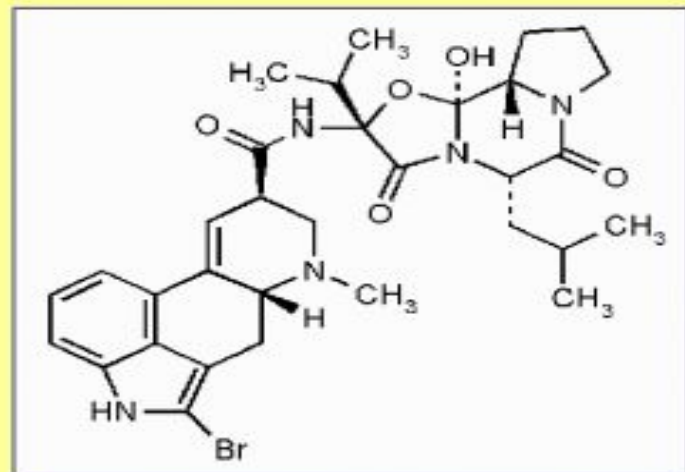
- **Активируют рецепторы непрерывно, что препятствует развитию флюктуаций в двигательной сфере**
- **Метаболизм не связан с окислительными процессами и не сопровождается образованием свободных радикалов, стимулируют синтез антиоксидантных аминокислот, улучшают дыхательную функцию митохондрий нейронов**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

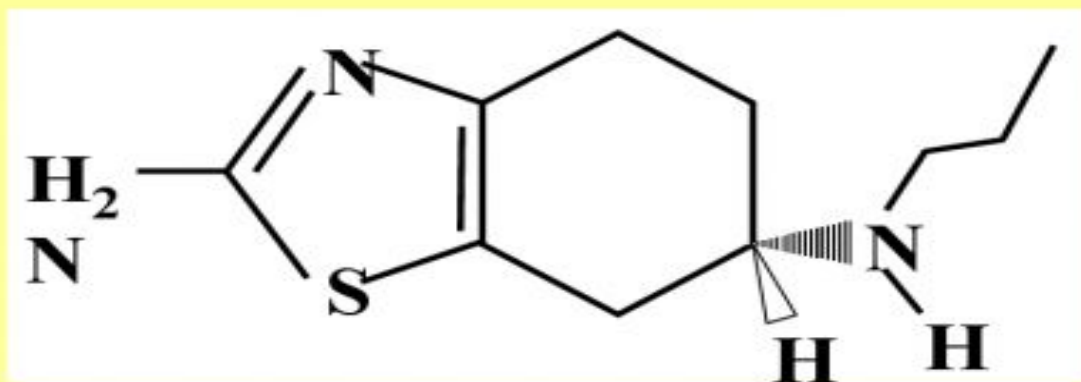


## БРОМОКРИПТИН

**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

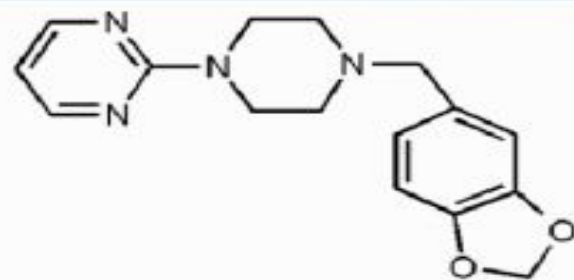


ПРАМИПЕКСОЛ

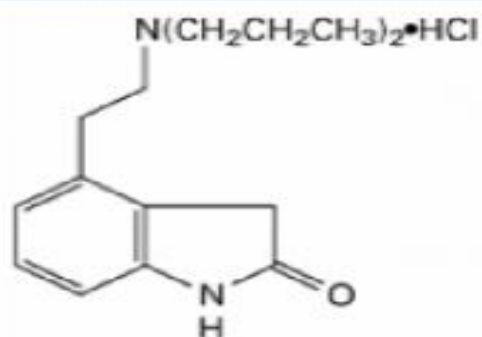
**Оказывает антидепрессивное влияние**  
**Улучшает когнитивные функции (внимание, речевая активность) и качество сна**  
**Вызывает патологическую сонливость**



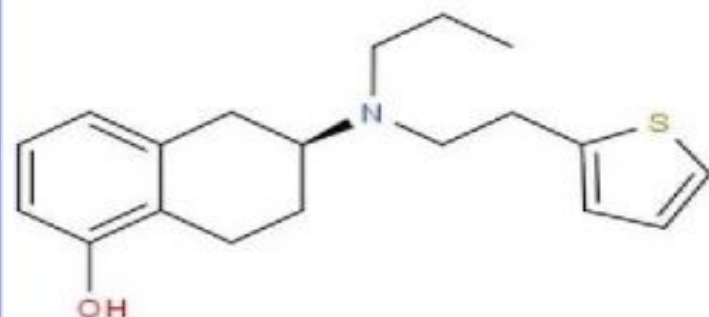
# НЕЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



**ПИРИБЕДИЛ**

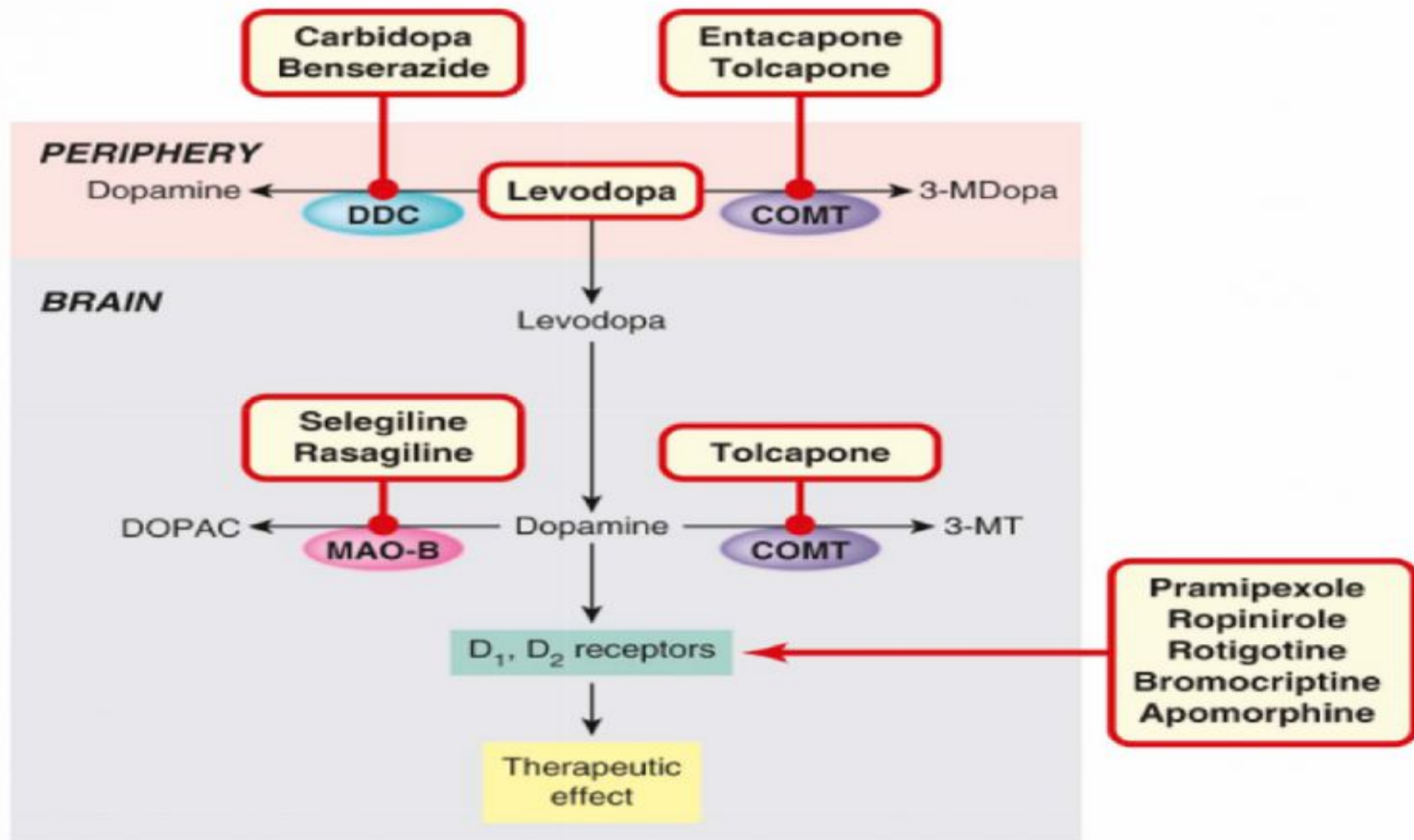


**РОПИНИРОЛ**

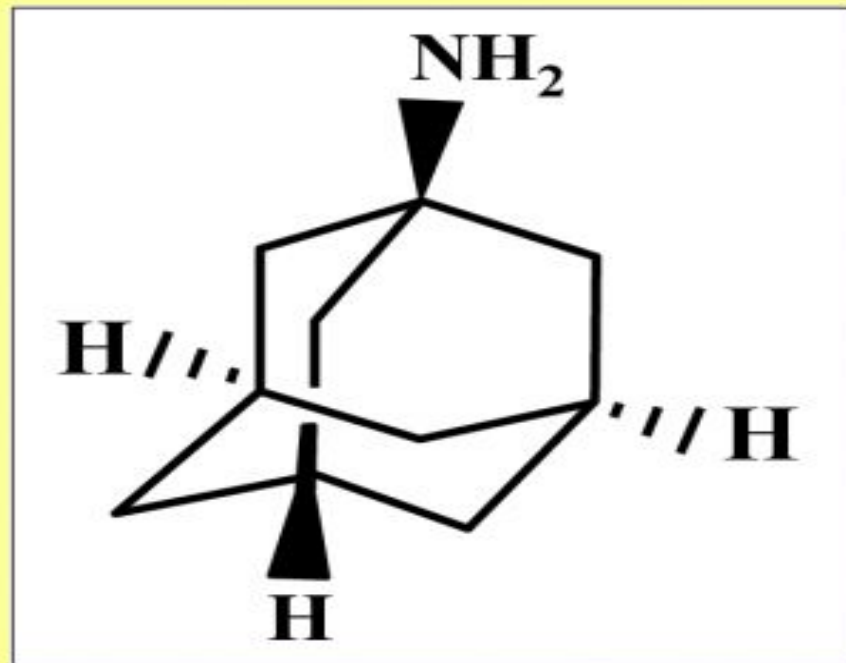


**РОТИГОТИН**

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



# АНТАГОНИСТЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ



АМАНТАДИН



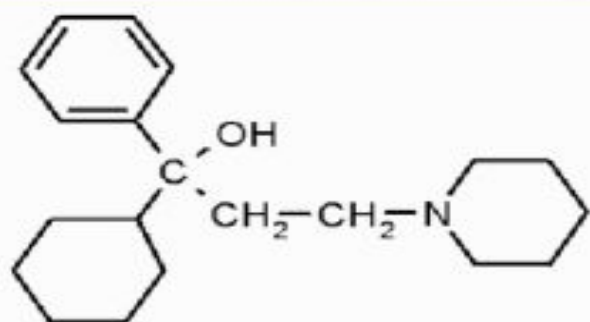
# АМАНТАДИН

**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**

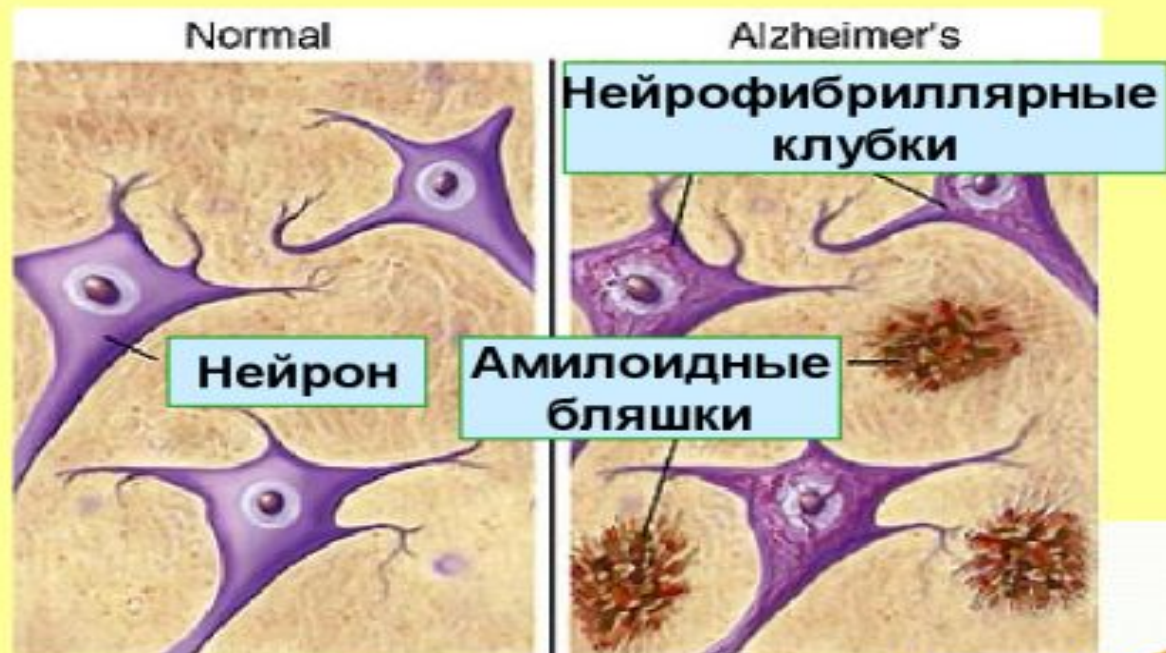
- **Страдают не менее 20% лиц старше 80 лет**
- **Занимает 4 место среди причин смерти пожилых людей**
- **Различают болезнь Альцгеймера с ранним началом (семейная форма с дебютом до 60 лет) и сенильный вариант**
- **Известно более 160 мутаций, способных вызывать болезнь Альцгеймера с ранним началом**

# **ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

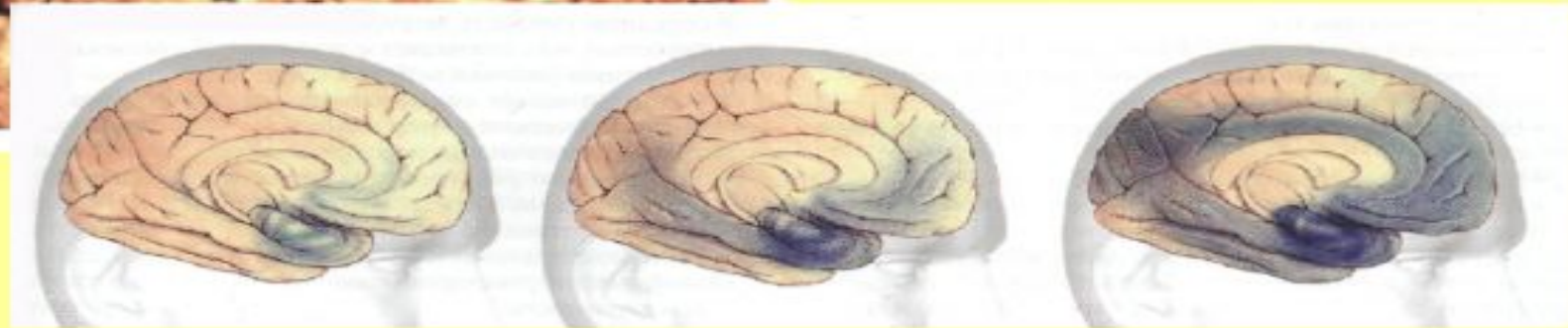
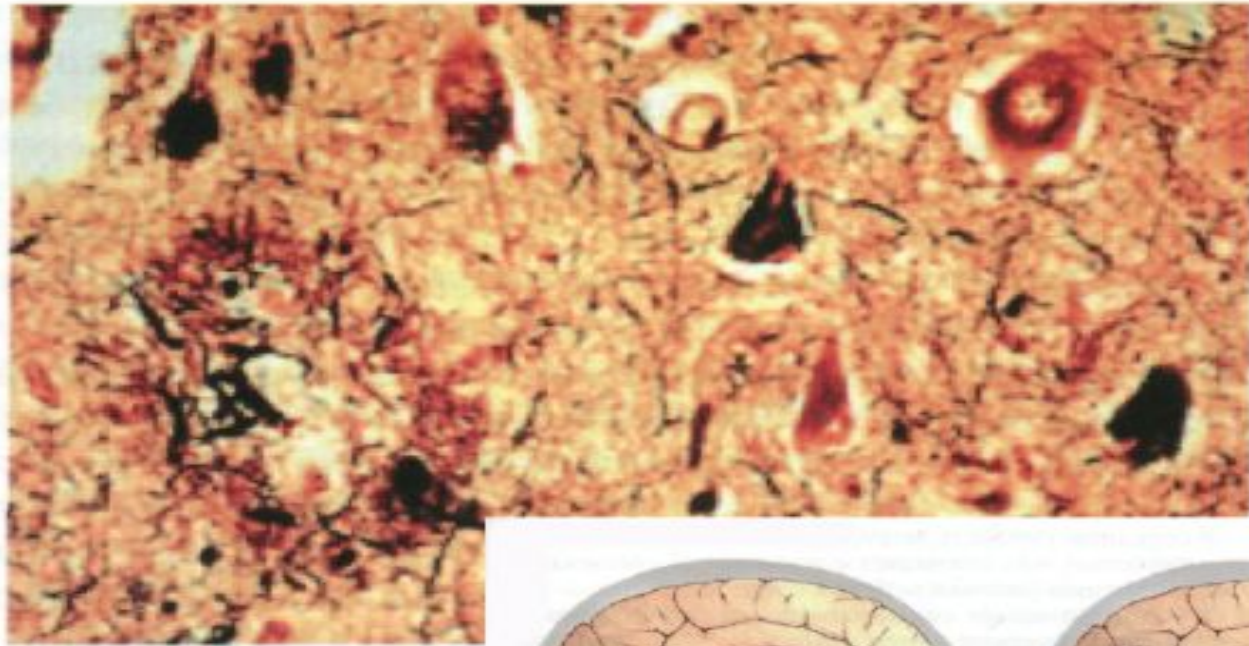
- **Снижение количества синапсов**
- **Гибель нейронов**
- **Глиальная воспалительная реакция**
- **Внутриклеточные нейрофибриллярные клубки и околососудистые сенильные бляшки, состоящие из  $\beta$ -амилоида**



# ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



# ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА





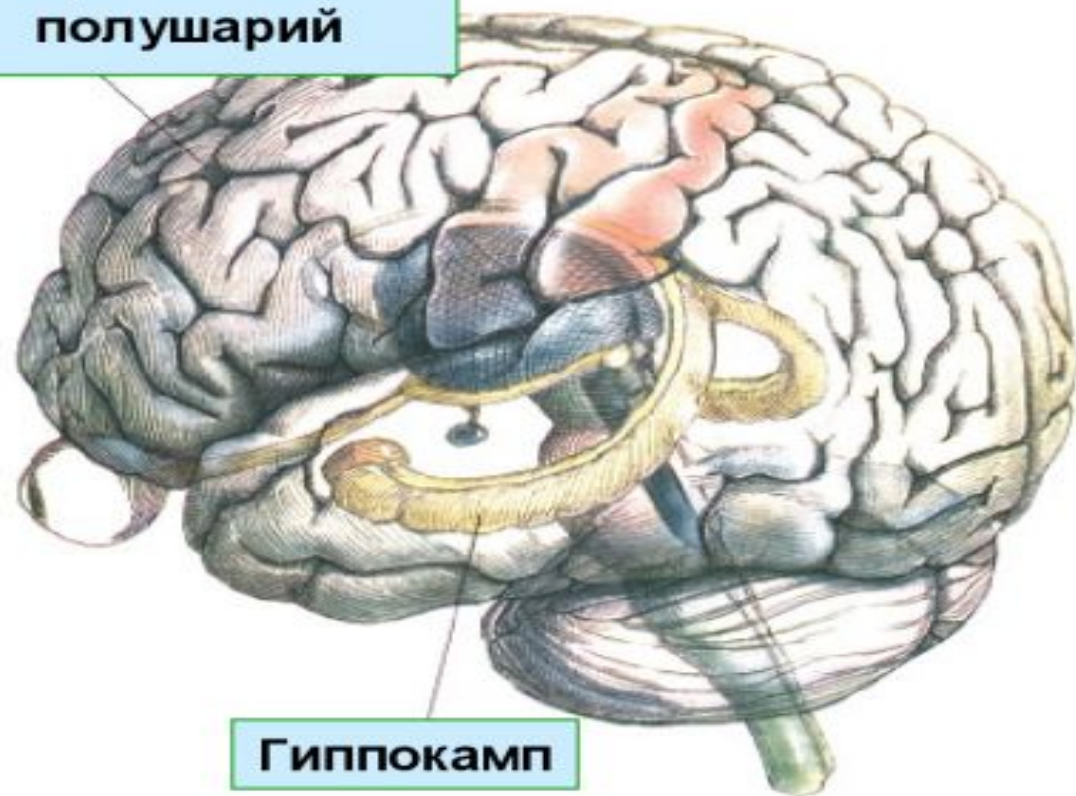
## **ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

- **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

- **$\beta$ -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**

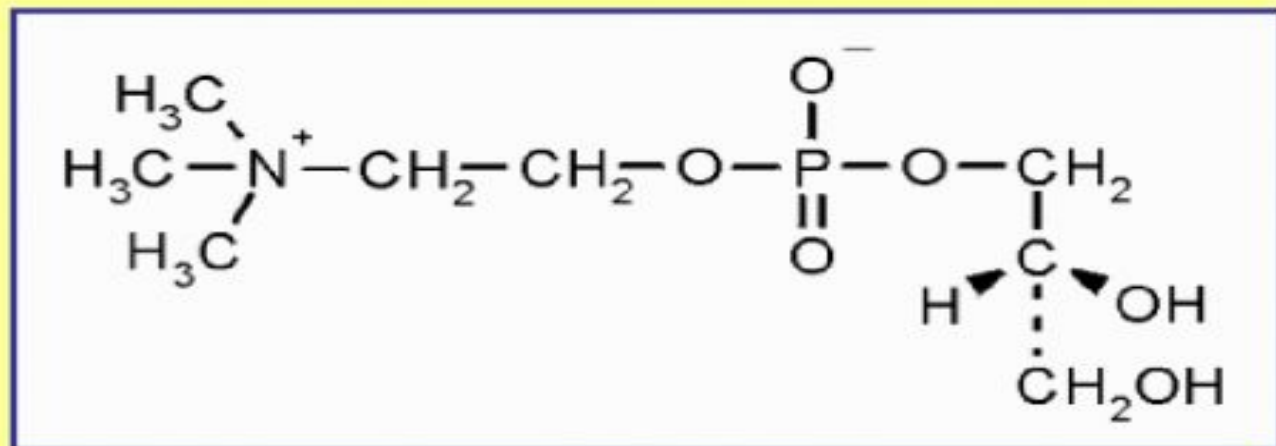
- **Аполипопротеин E участвует в регенерации нервной ткани, компенсаторном холинергическом синаптогенезе**
- **Аномальный аполипопротеин Ee4 препятствует реализации функций нормального аполипопротеина**
- **Пресенилин-1 в норме необходим для формирования синаптических связей и долговременной памяти**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



## **Внутриклеточные нейрофибрилярные клубки**

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

# ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ



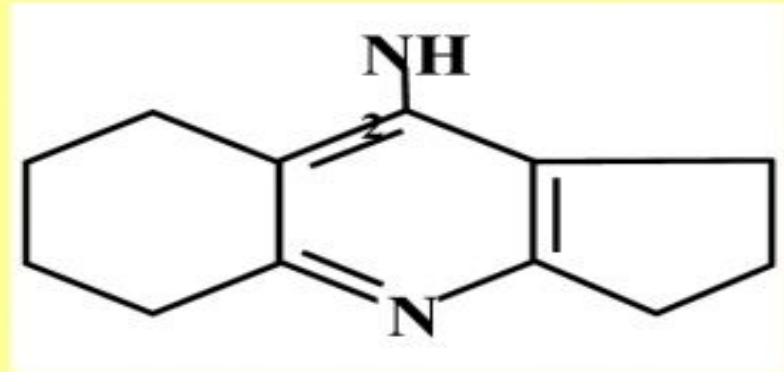
# **1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ**

## **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**



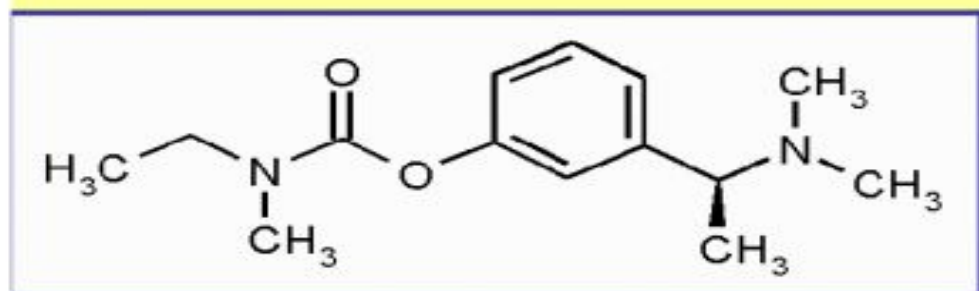
## 2. ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



### ИПИДАКРИН

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

# ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



## РИВАСТИГМИН

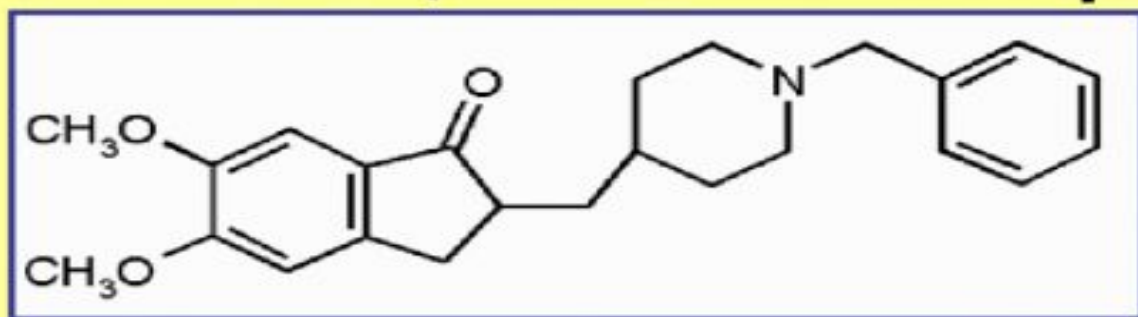
- Медленно блокирует изофермент G<sub>1</sub> ацетилхолинэстеразы в коре больших полушарий и гиппокампе (на 40% в течение 10 ч)
- Тормозит образование β-амилоида
- Улучшает мозговой кровоток



# ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС

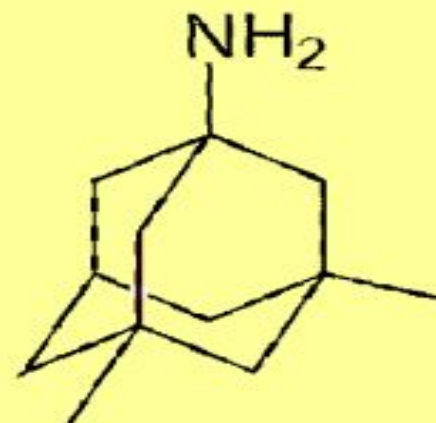
## ДОНЕПЕЗИЛ

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



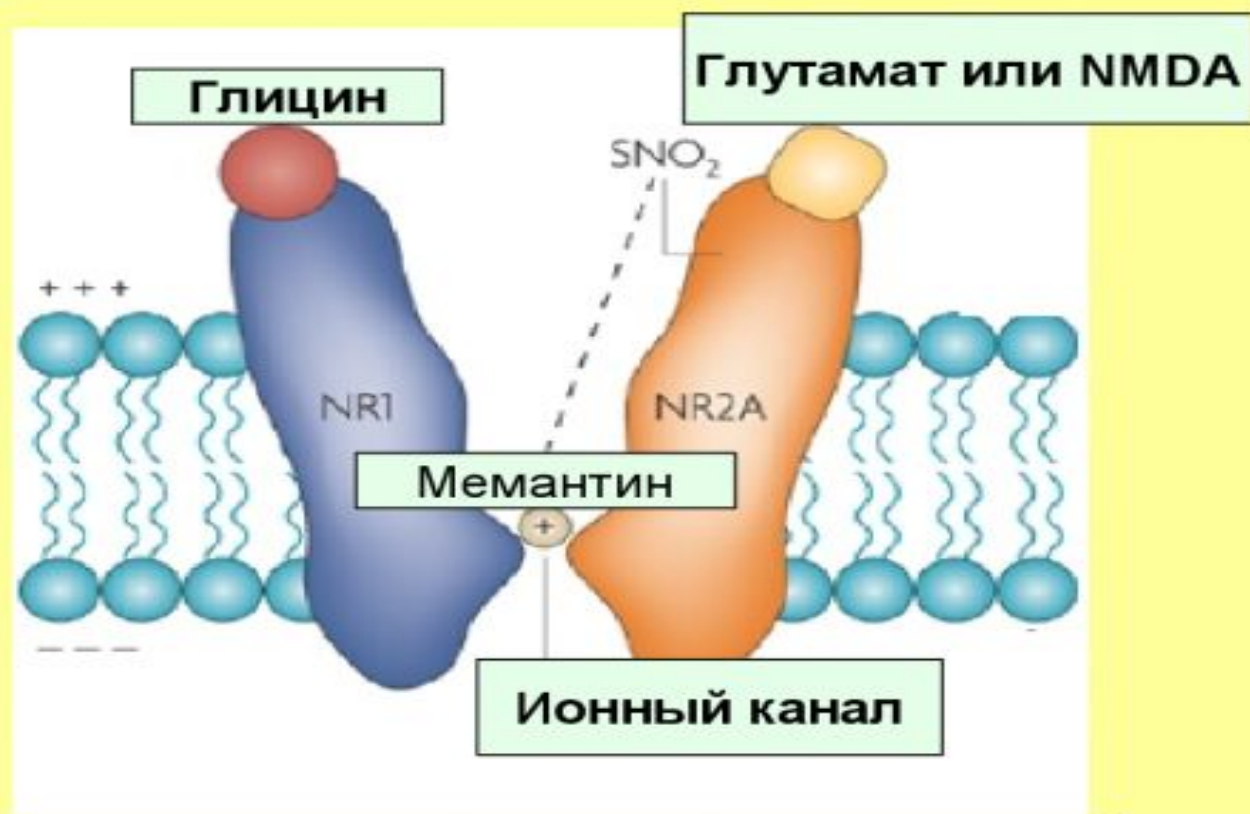


### 3. МЕМАНТИН



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

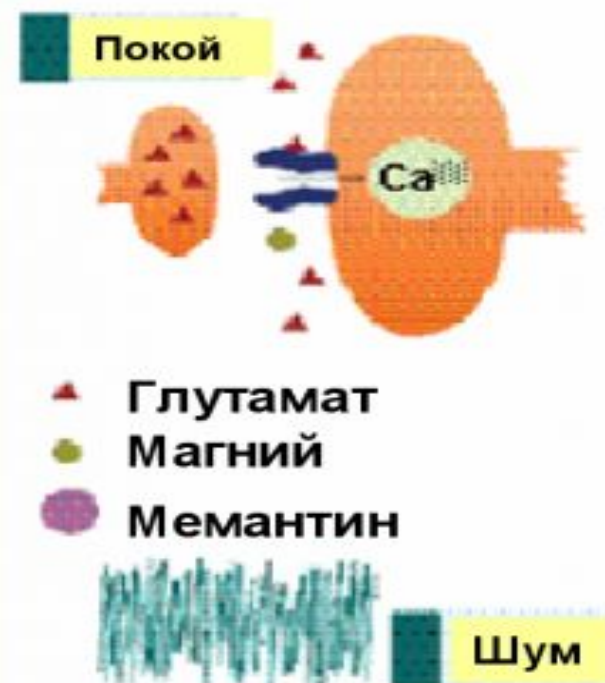
# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕМАНТИНА



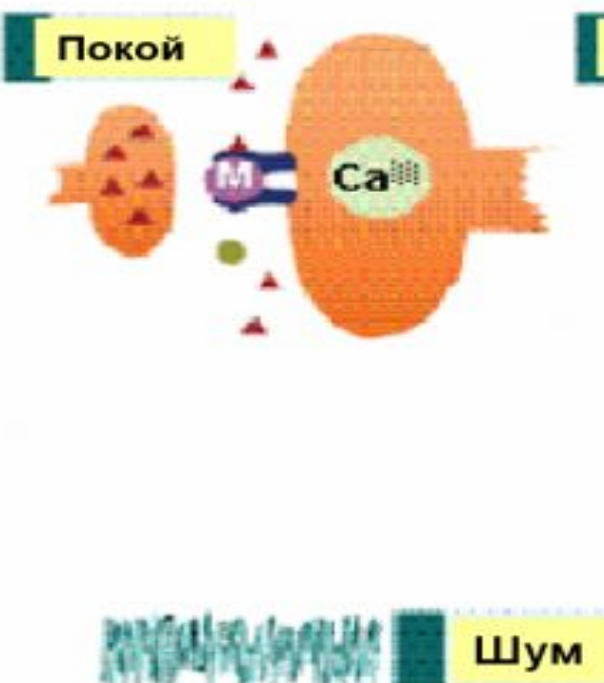
Мемантин замещает ион  $Mg^{2+}$  в поре канала NMDA-рецептора

# Механизм действия мемантина

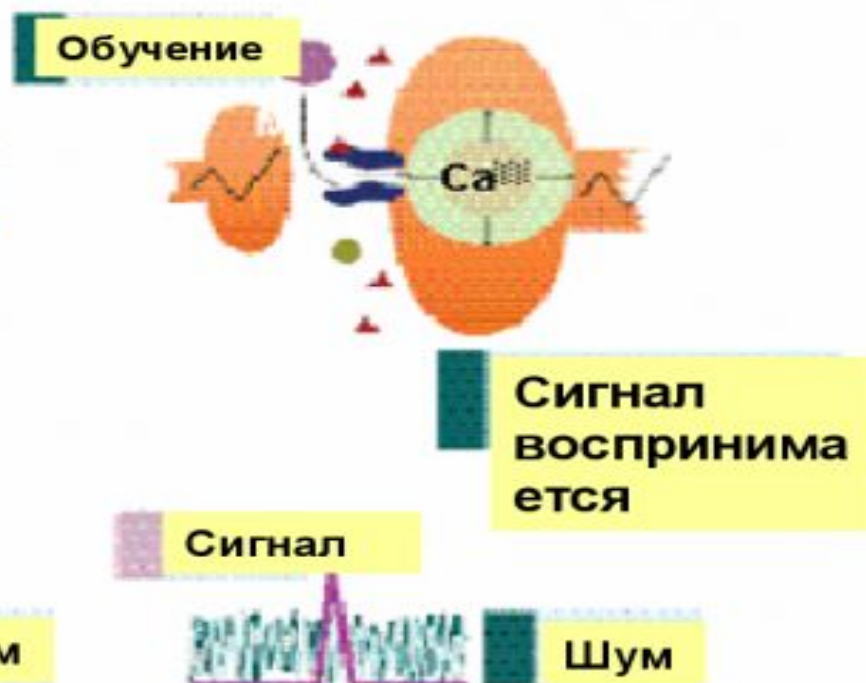
Патологическая активация рецептора NMDA



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**

**$\alpha$ -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**