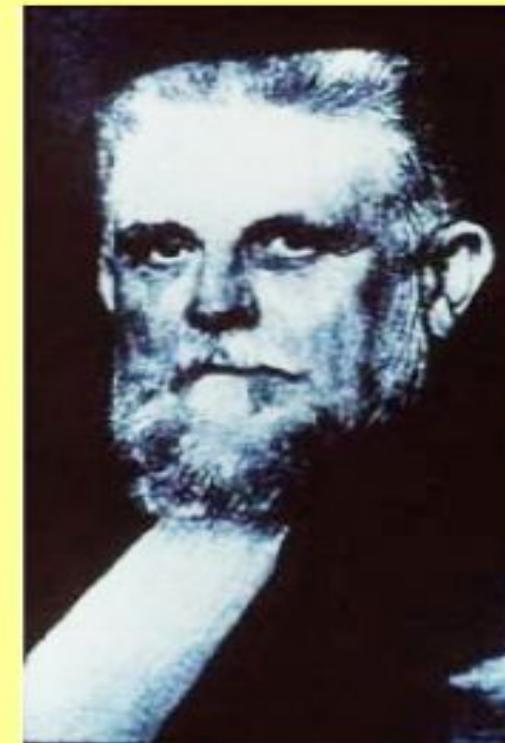


ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ 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

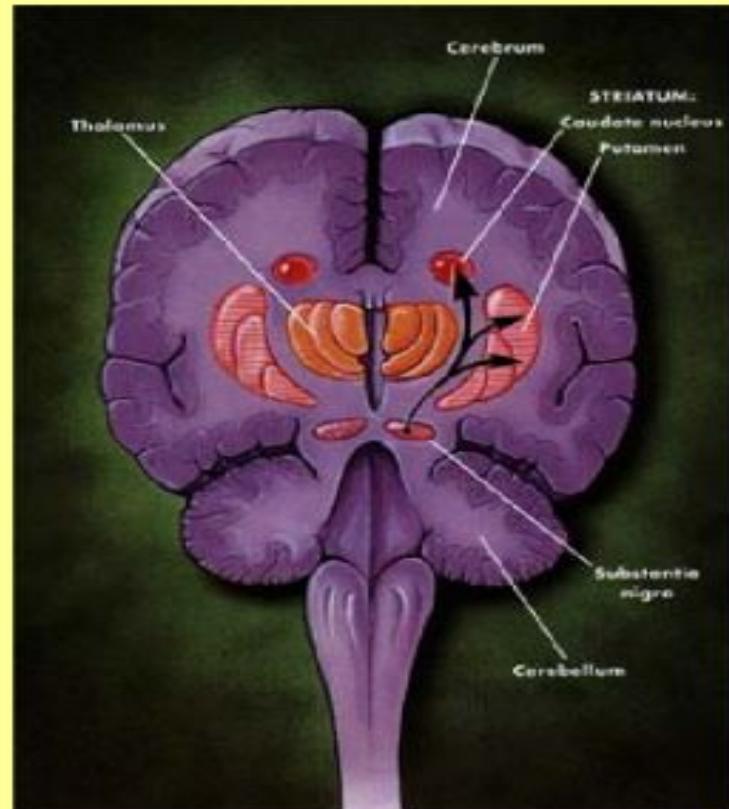
Чаще болеют мужчины

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%

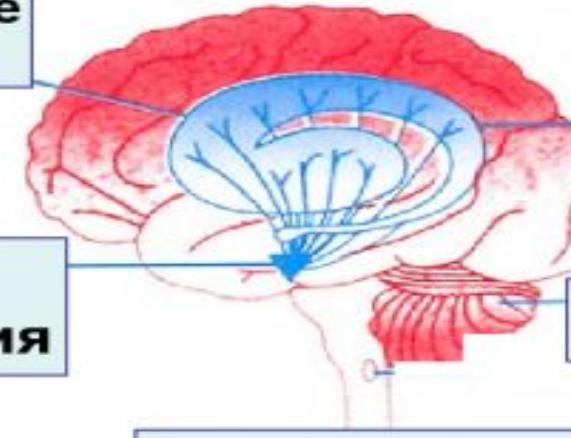
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА



Нигростриарные
пути

Кора больших
полушарий

Черная
субстанция



Стриатум

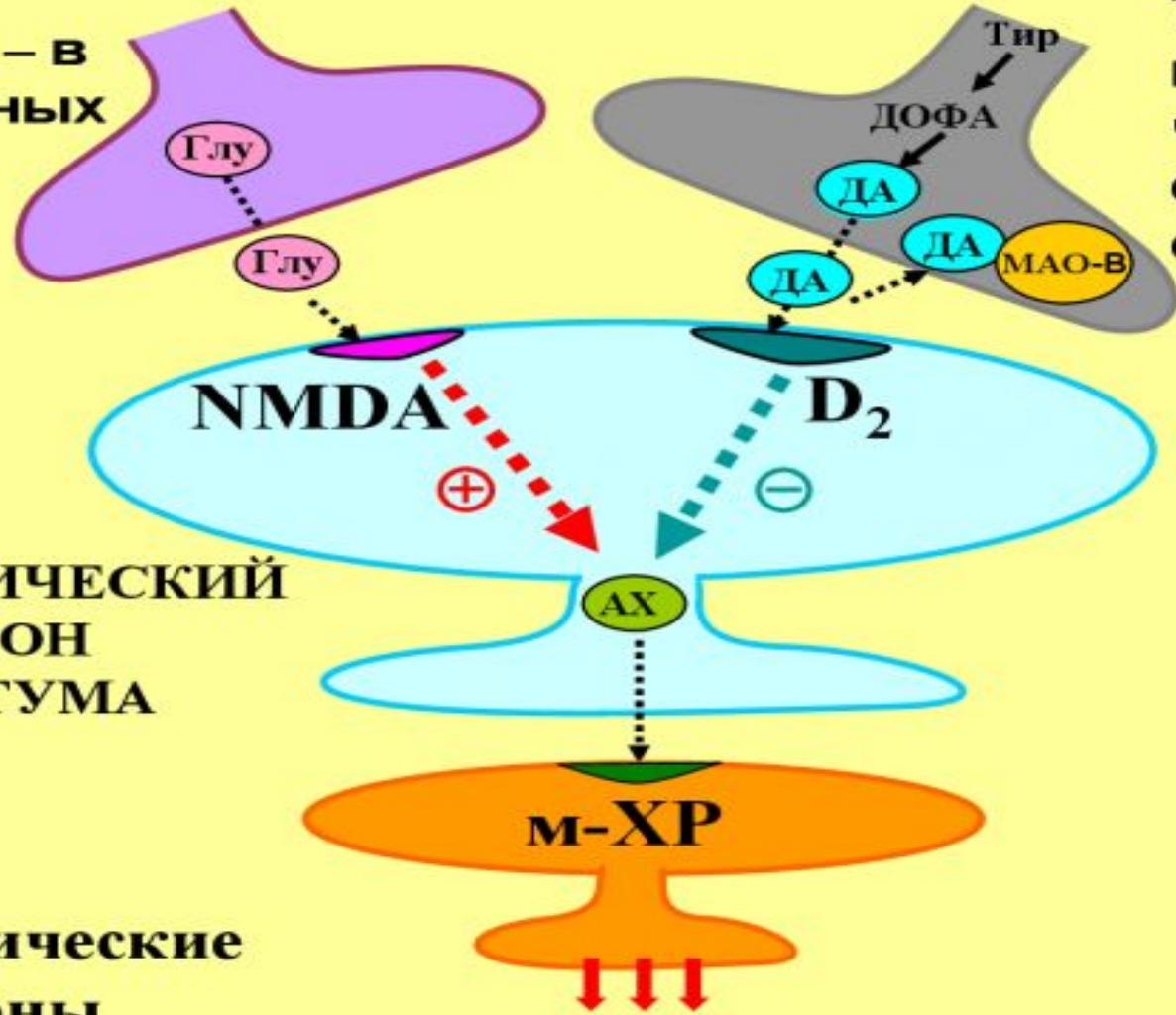
Мозжечок

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

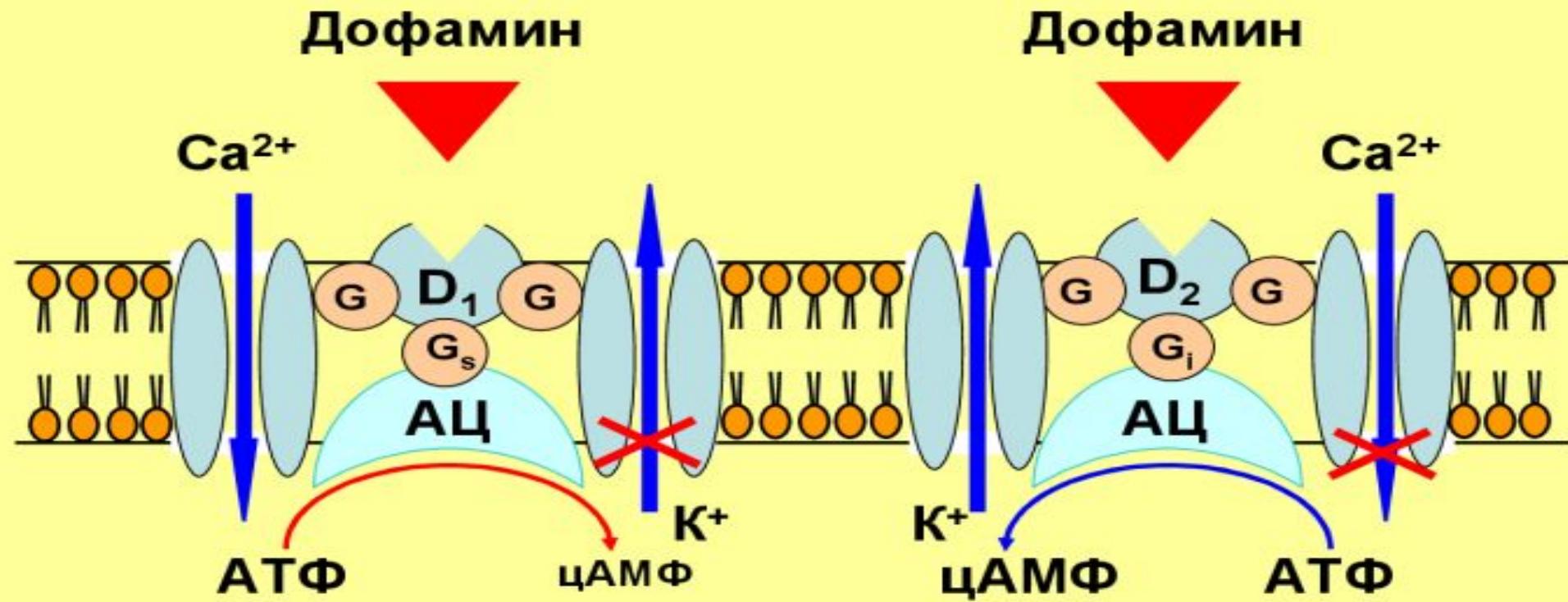


Тела нейронов - в компактной части черной субстанции среднего мозга

**ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ
НЕЙРОН
СТРИАТУМА**

**ГАМК-ергические
нейроны**

**Ригидность
Олигокинезия
Тремор**



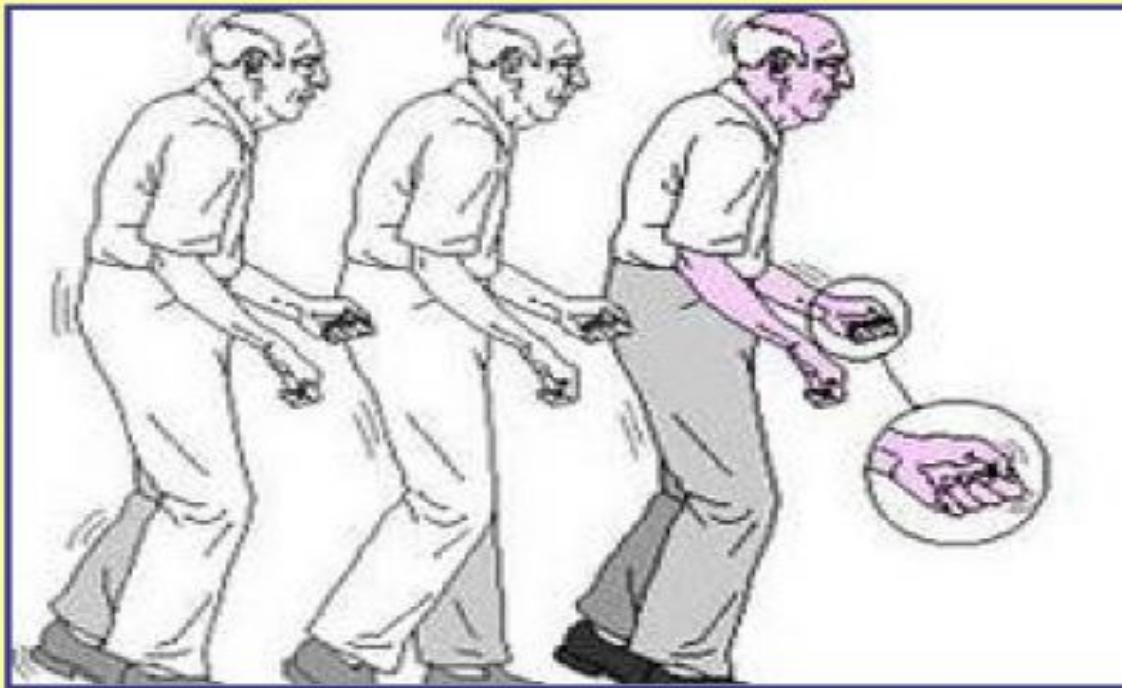
СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- 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

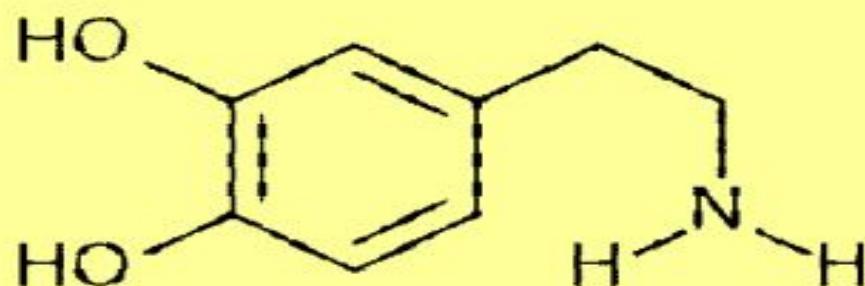


ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

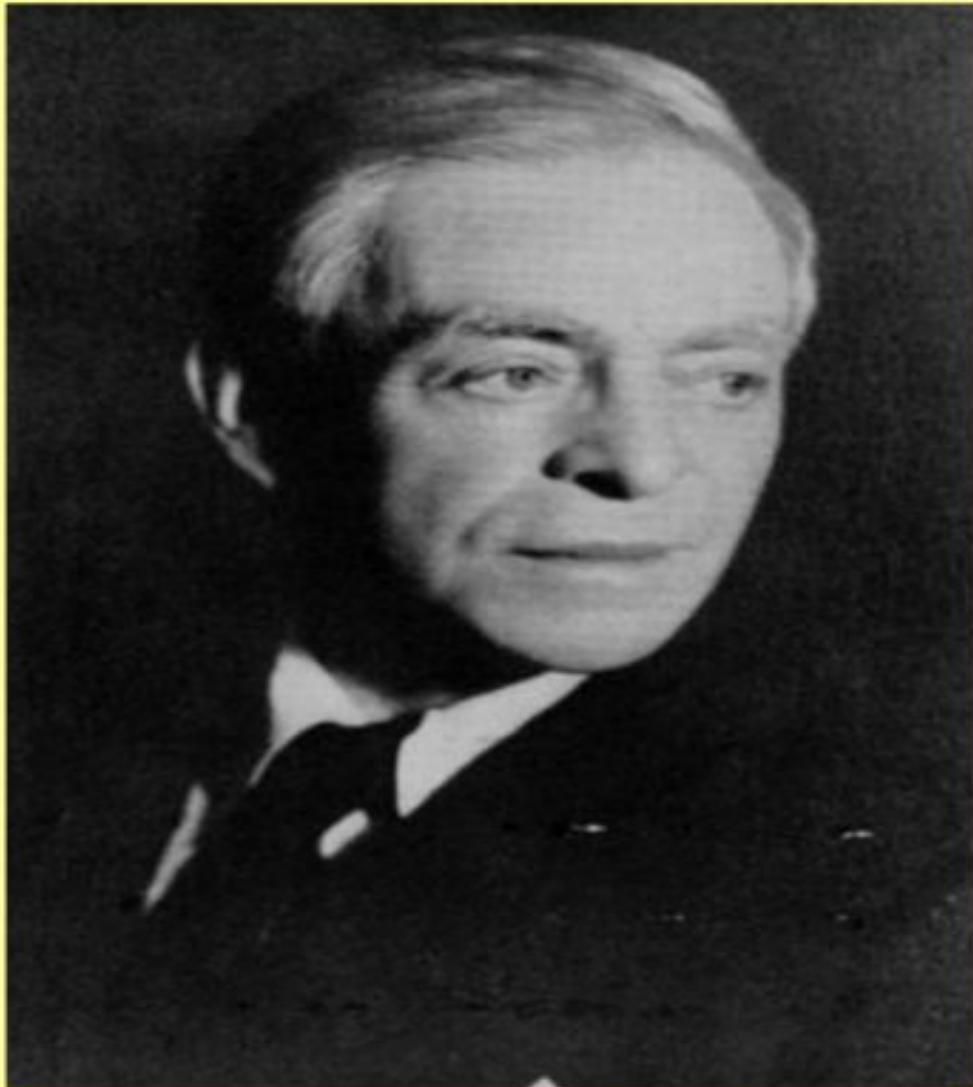
1. Уменьшение выделения ацетилхолина в стриатуме с помощью дофаминомиметиков различного механизма действия (допамин не применяют, так как он не проникает в ЦНС)
2. Уменьшение освобождения ацетилхолина с помощью блокаторов NMDA-рецепторов
3. Ослабление эффектов ацетилхолина с помощью центральных м-холиноблокаторов



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

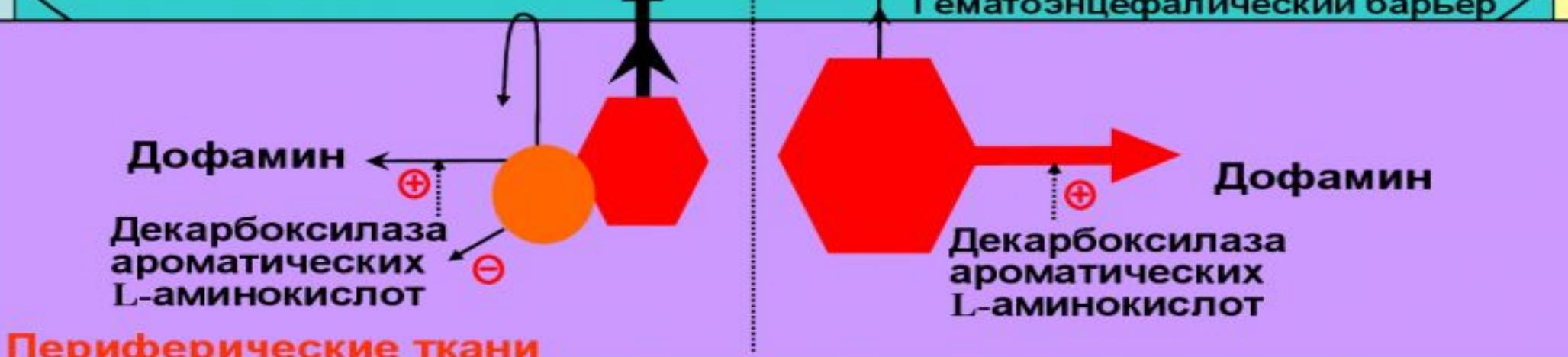
**Ингибиторы периферических
декарбоксилаз ароматических
L-аминокислот – КАРБИДОПА и
БЕНСЕРАЗИД**

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

ЛЕВОДОПА+ КАРБИДОПА



ЛЕВОДОПА



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 – насильтственные 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:

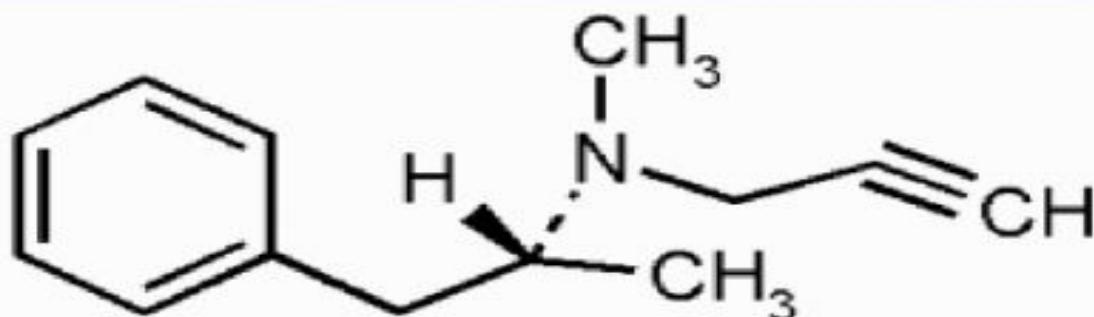
- прекращении лечения,**
- неадекватной замене леводопы на другое противопаркинсоническое средство,**
- выраженном привыкании,**
- нарушении всасывания,**
- приеме блокаторов рецепторов дофамина**

АКИНЕТИЧЕСКИЙ КРИЗ

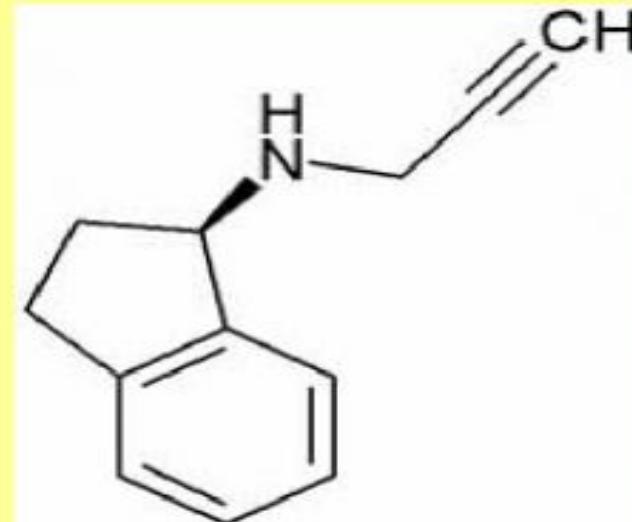
**Полная иммобилизация, грубый
тремор, злокачественная
гипертермия, нарушения
бульбарных функций (диартирия,
дисфагия), рабдомиолиз, сердечная,
дыхательная и почечная
недостаточность**

**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,
тироzin и тирамин пищи**

**Активность МАО В определяется
исключительно в астроцитах**

СЕЛЕГИЛИН

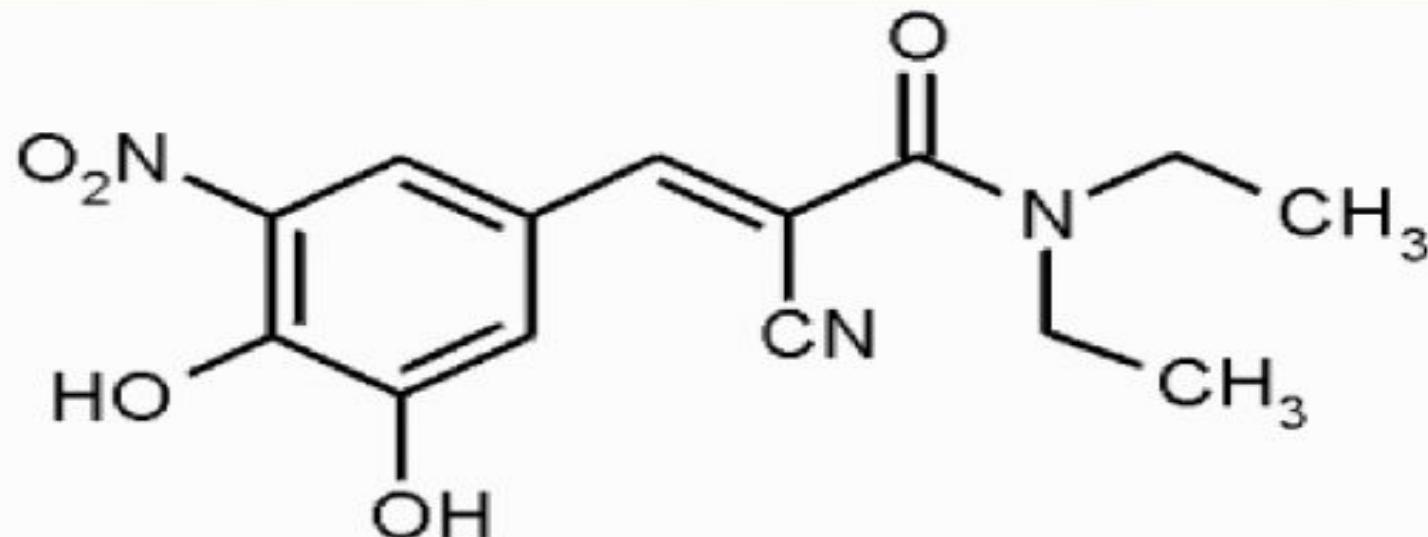
- Модифицированный амфетамин, необратимый ингибитор МАО типа В в астроцитах
- В малых дозах, не влияющих на активность МАО, уменьшает апоптоз нейронов, стимулирует синтез нейротрофических факторов глиальными астроцитами, повышает синтез антиоксидантных ферментов, тормозит выброс глутамата
- Обладает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

РАЗАГИЛИН

- Производное аминоиндана, 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 (куприрует трепмор) 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, удлиняет 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

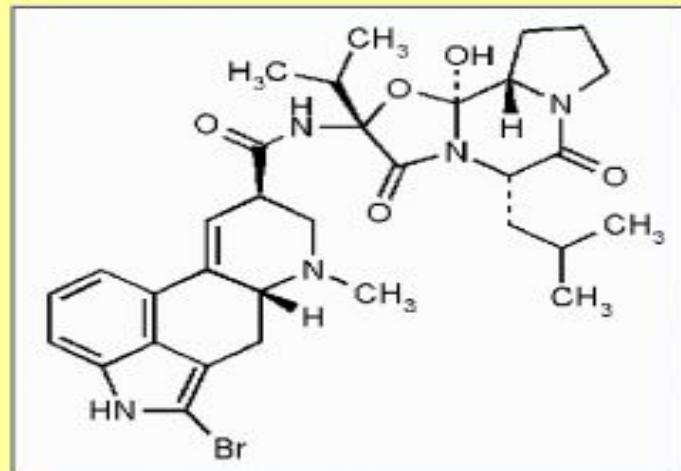
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

- 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 трепмор

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА

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

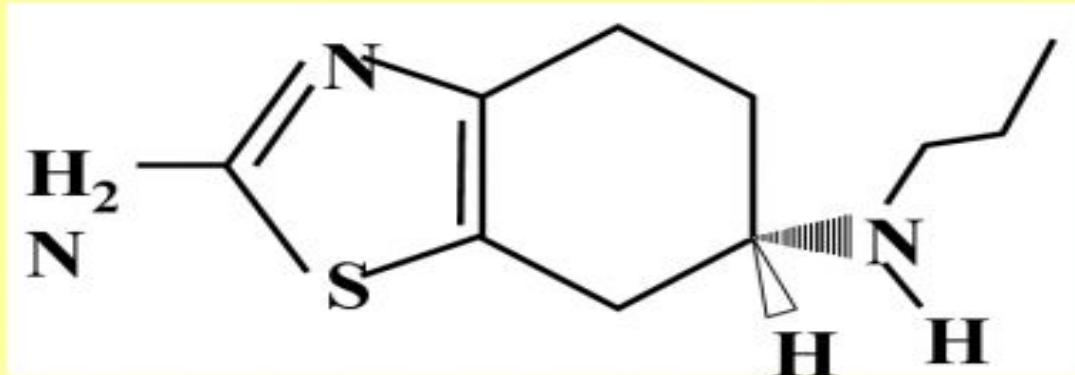
ЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



БРОМОКРИПТИН

**Агонист D2-рецепторов,
тормозит секрецию
пролактина и гормона роста
Вызывает побочные
эффекты у 30% больных:
спутанность сознания,
галлюцинации, тошнота,
рвота, фиброз легких**

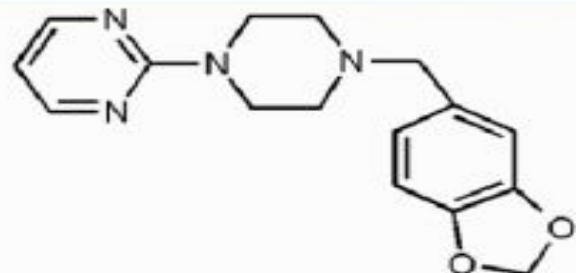
НЕЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



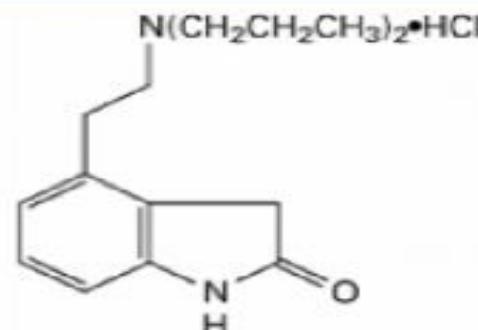
ПРАМИПЕКСОЛ

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

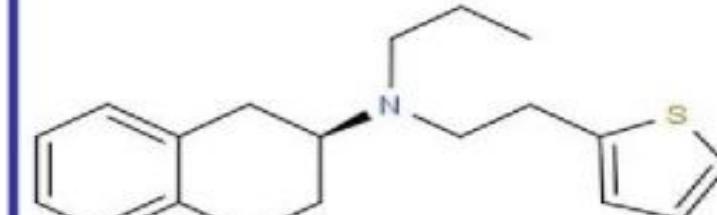
НЕЭРГОЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА



ПИРИБЕДИЛ

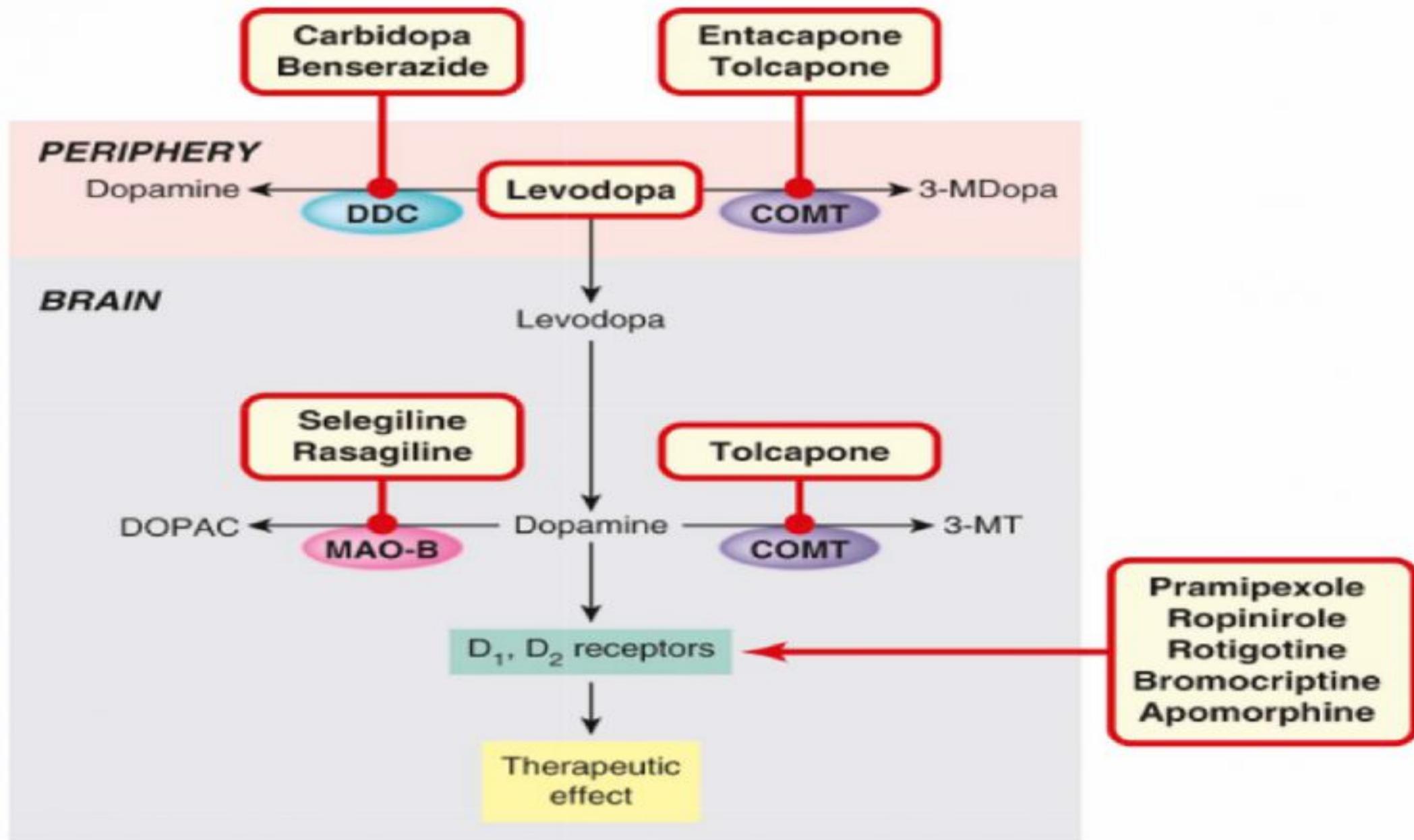


РОПИНИРОЛ

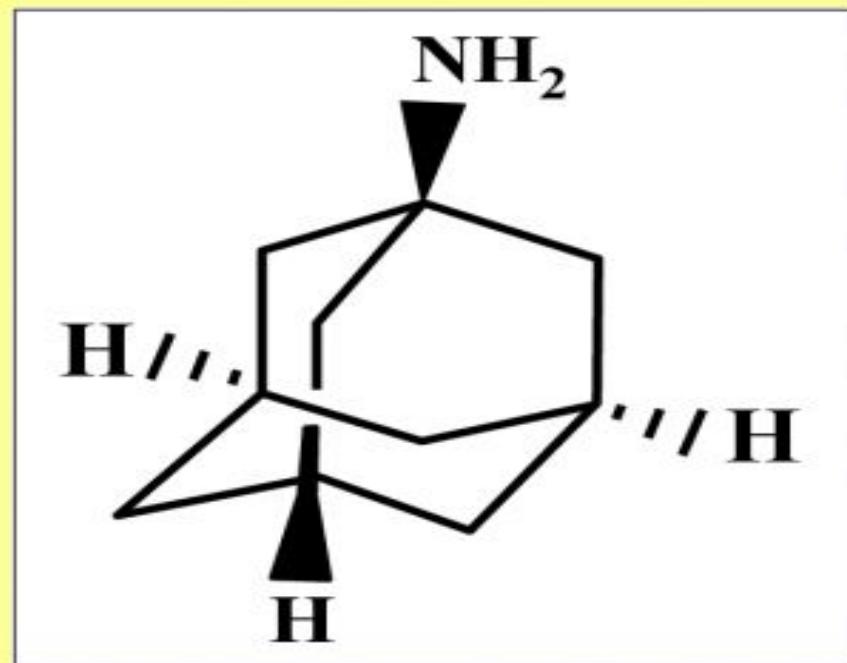


РОТИГОТИН

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



АНТАГОНИСТЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ



АМАНТАДИН

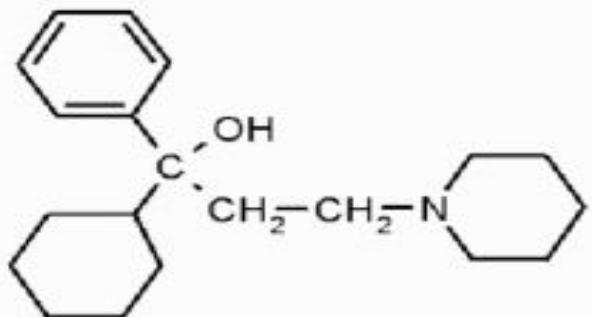
АМАНТАДИН

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 м-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ



ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ

БИПЕРИДЕН



Дополнительно блокирует NMDA-рецепторы, редко нарушает Когнитивные функции

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

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

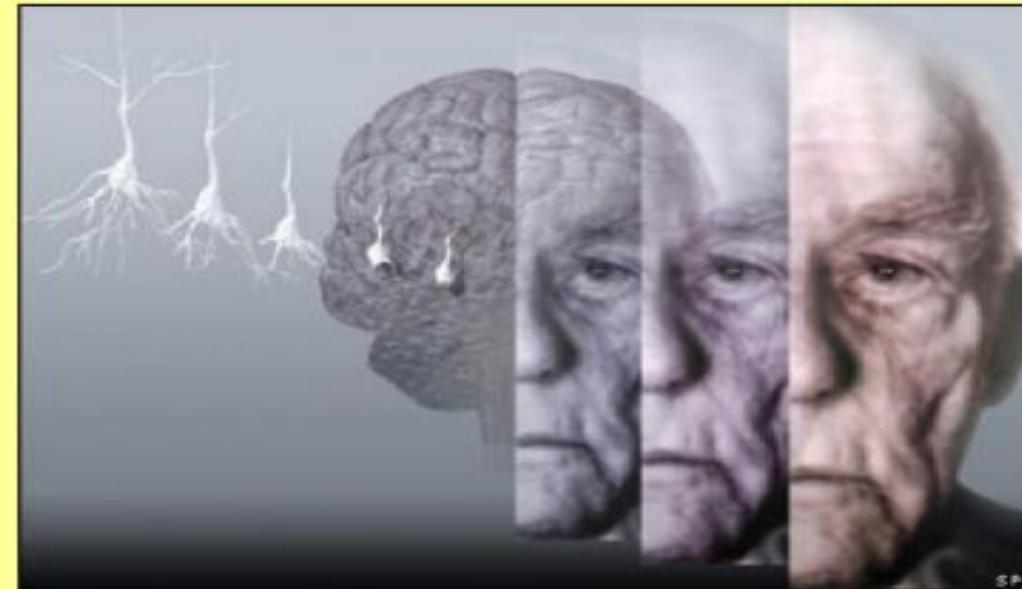
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Возраст больного старше 70 лет

**Выраженные двигательные и
когнитивные нарушения**

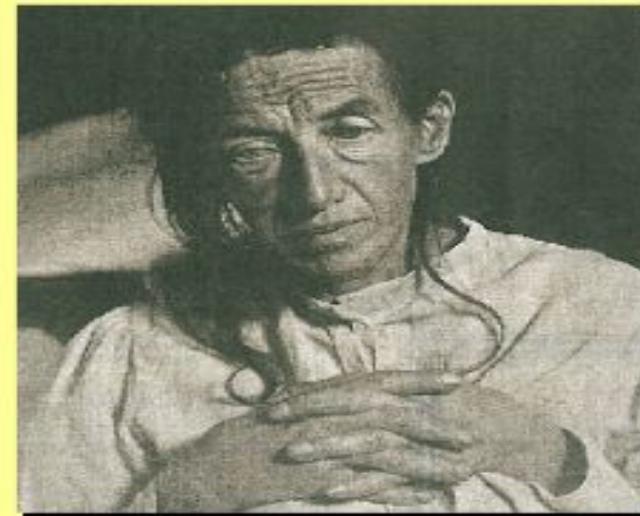
**Препараты леводопы с добавлением
других дофаминомиметиков (не более
трех)**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА





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



Августа Д., пациентка Алоиса Альцгеймера, 1901 г.

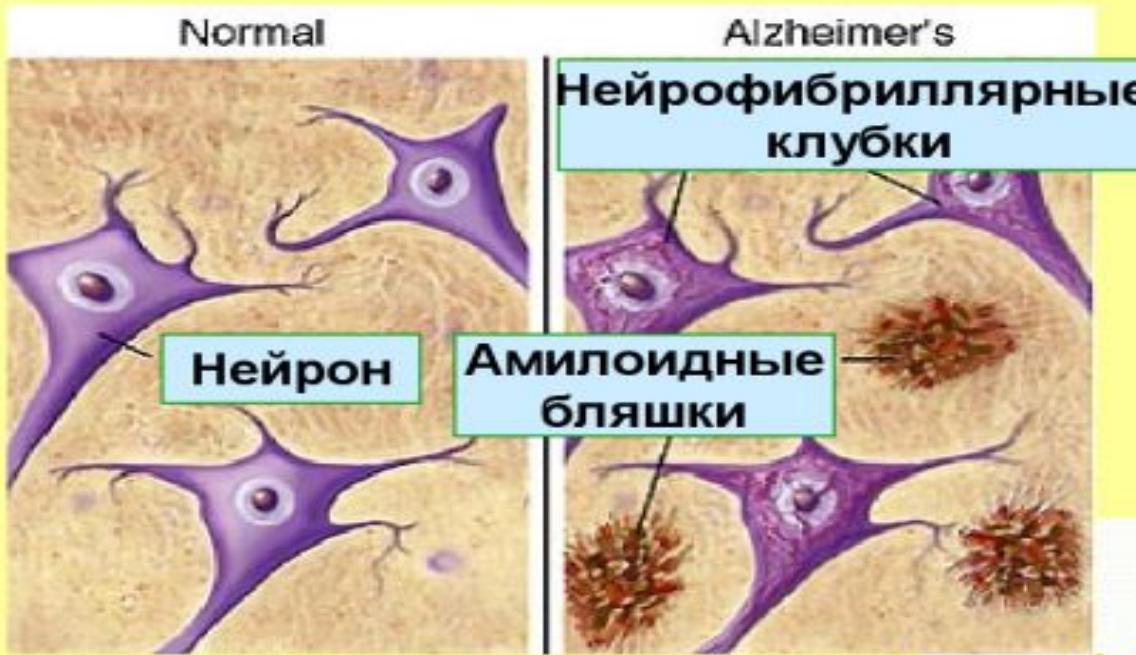
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- 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

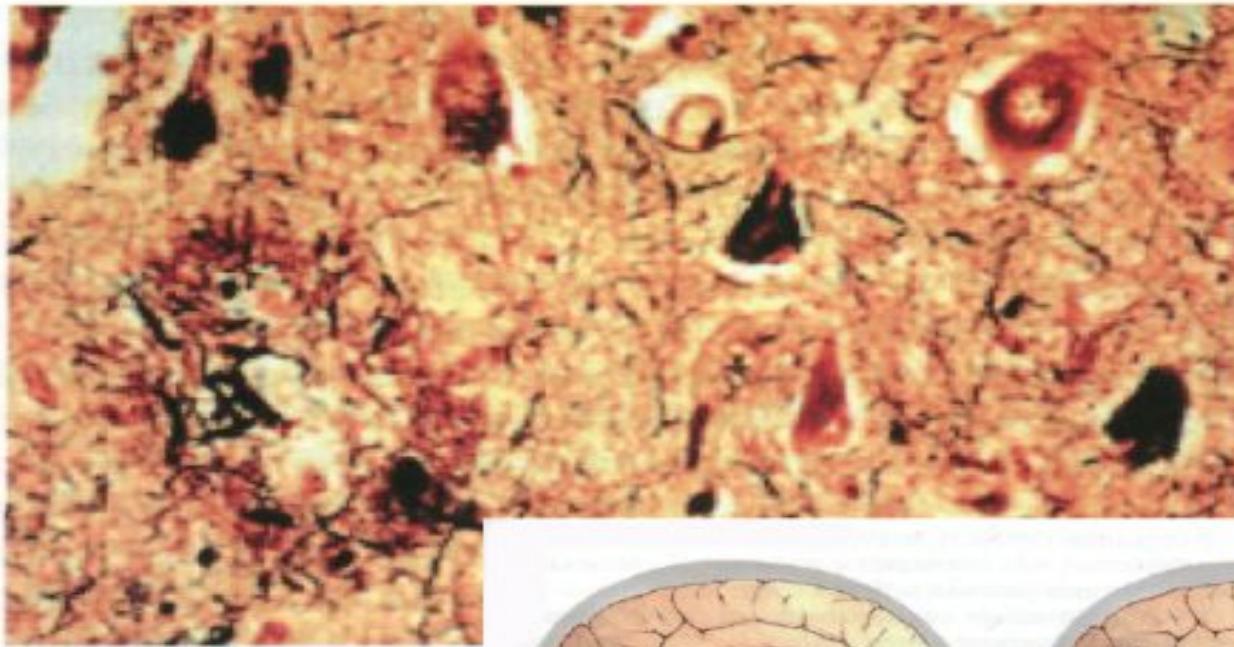
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

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

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦЕЙМЕРА



ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



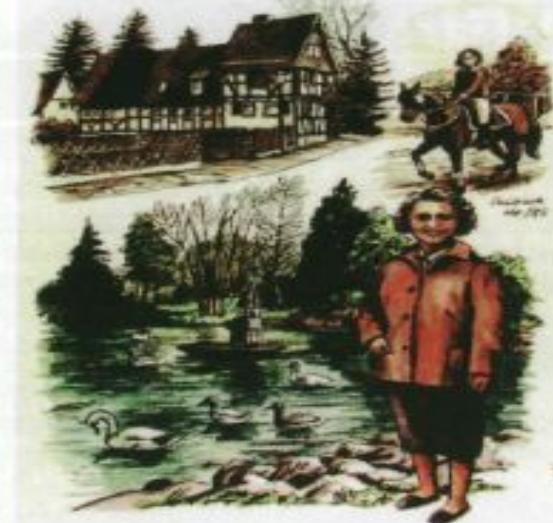
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- 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**

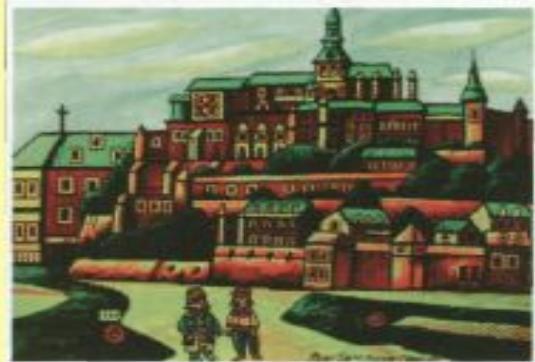
ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



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 Ее4**
- **Аномальные пресенилины**

β-АМИЛОИД

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

Аполипопротеин Ее4

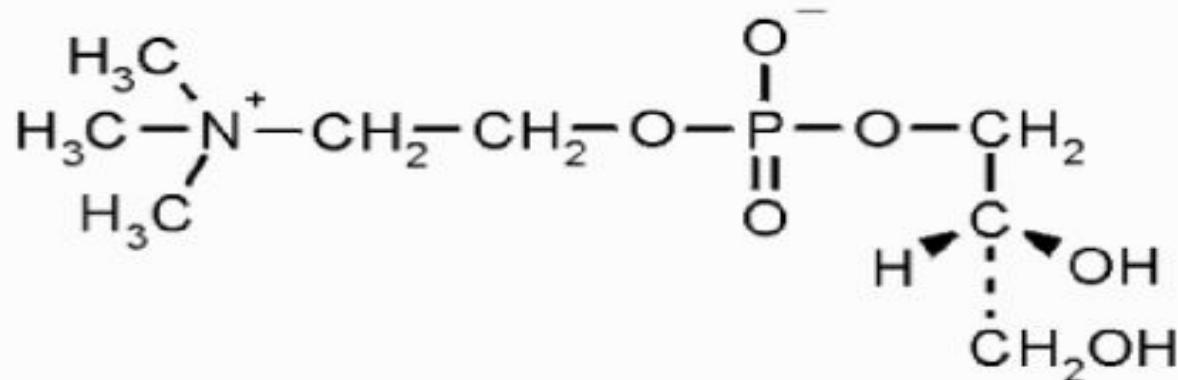
Пресенилин-1

- Аполипопротеин Е участвует в регенерации нервной ткани, компенсаторном холинергическом синаптогенезе
- Аномальный аполипопротеин Ее4 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 нейрофибриллярные 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

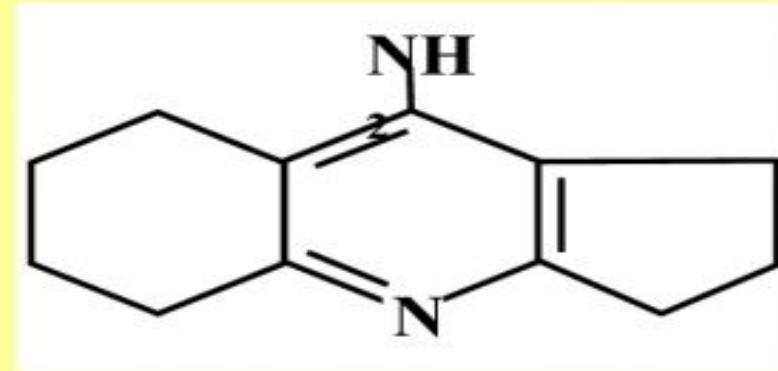


1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

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 кровоток

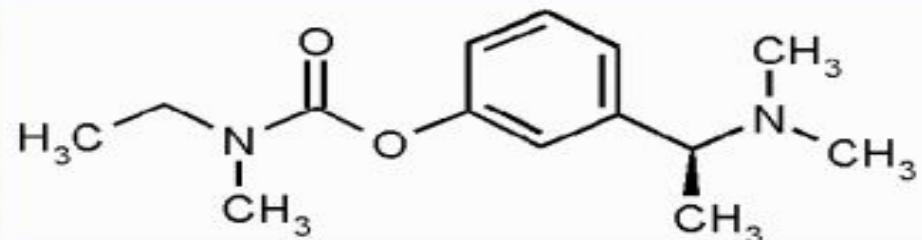
2. ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



ИПИДАКРИН

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

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС



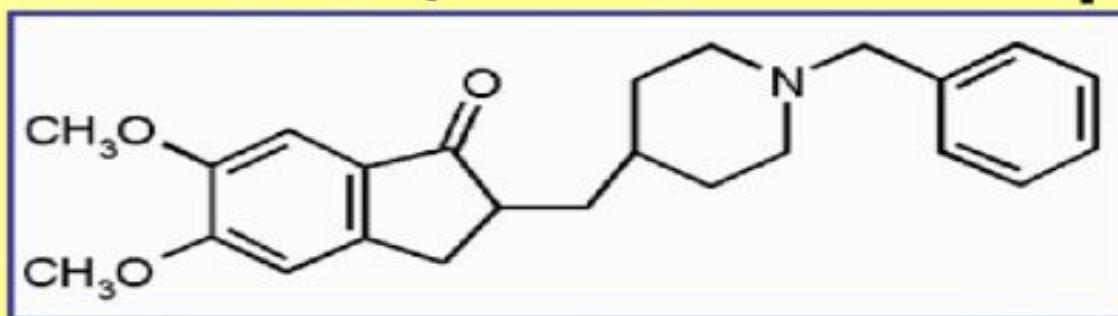
РИВАСТИГМИН

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

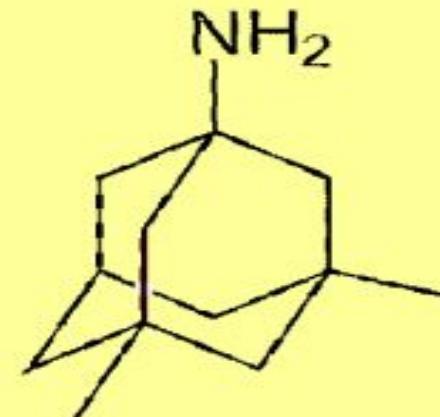
ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЦНС

ДОНЕПЕЗИЛ

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

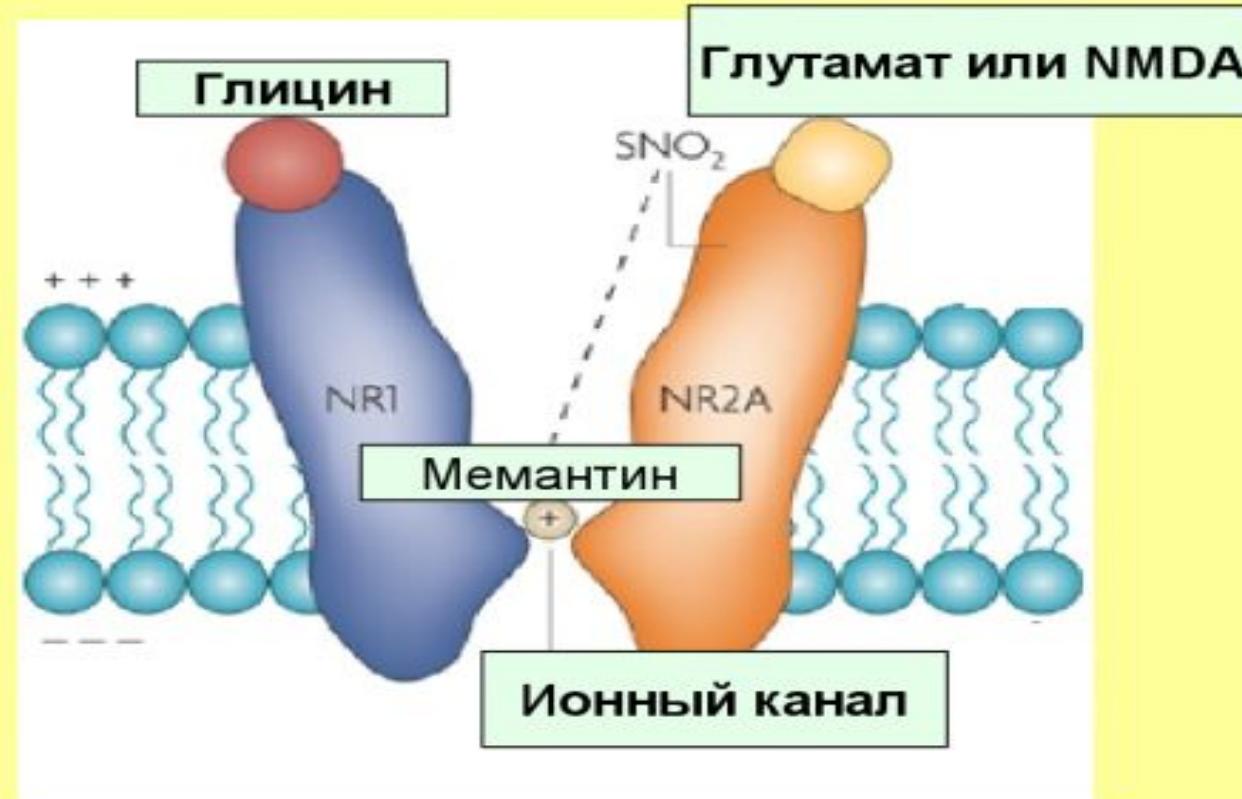


3. МЕМАНТИН



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

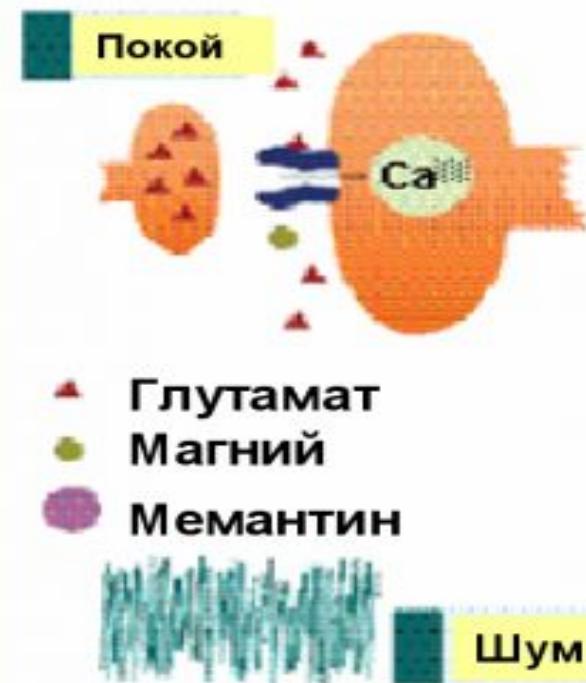
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕМАНТИНА



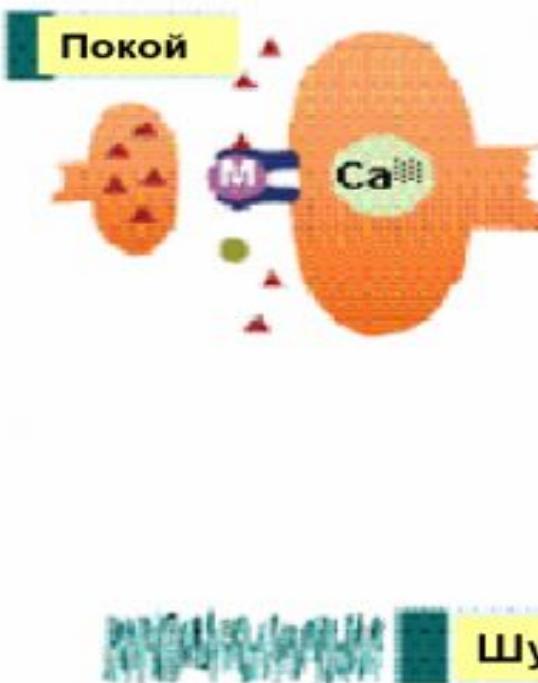
Мемантин замещает ион Mg^{2+} в поре канала NMDA-рецептора

Механизм действия мемантин

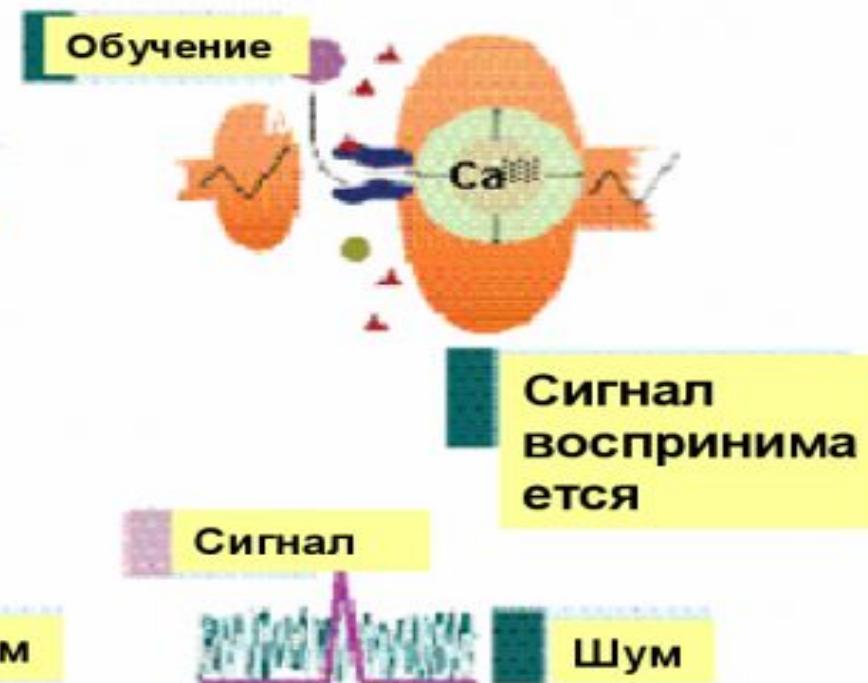
Патологическая
активация рецептора
NMDA



Нейропротективное
действие
мемантин



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, целеоксиб, хлорохин)

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