

Направление/специальность: **060301 —
Фармация**

Дисциплина: **Фармакология СЗ.Б.1**

Уровень образования, форма обучения, курс,
семестр: **ВПО, 3 курс, 6 семестр**

Тема лекции № 16

«Противопаркинсонические средства»

Общее количество часов: 2

Ответственный

исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2015 г.

Болезнь Паркинсона
(дрожательный
паралич) - хроническое
прогрессирующее
заболевание головного
мозга, впервые
описанное в **1817 г.**
английским врачом
Дж. Паркинсоном





Средний возраст начала БП - **55** лет.

У 10% больных заболевание дебютирует в молодом возрасте, до **40** лет.

Распространённость среди населения достигает **1%**.

В России, по разным данным, насчитывается от 117 тыс. до 338 тыс. больных болезнью Паркинсона...

Заболеваемость не зависит от половой и расовой принадлежности, социального положения и места проживания.

Происхождение БП остается до конца не изученным.

В качестве причины заболевания рассматривается сочетание нескольких факторов:

- **старение;**
- **наследственность;**
- **некоторые токсины и вещества** (типичные нейролептики, резерпинсодержащих средства, оксид азота, марганец, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6,-тетрагидропиридин (МФТП)).

Различают паркинсонизм идиопатический (первичный) - основная золь принадлежит наследственному фактору, (20 - 25%) и симптоматический (вторичный).

Вторичный может быть обусловлен инфекционным, травматическим поражением головного мозга, инфекционными или лекарственными воздействиями, а так же сосудистыми или опухолевыми заболеваниями.

Патофизиологической основой развития симптомов паркинсонизма являются нарушение механизма внутренней регуляции функций экстрапирамидной системы и усиление импульсации, идущей к передним рогам спинного мозга по **стрио-нигро- ретикуло-спинальному путям с развитием ригидности, акинезии, тремора в покое, мышечной дистонии.**

Putamen

Globus pallidus
(lateral part)

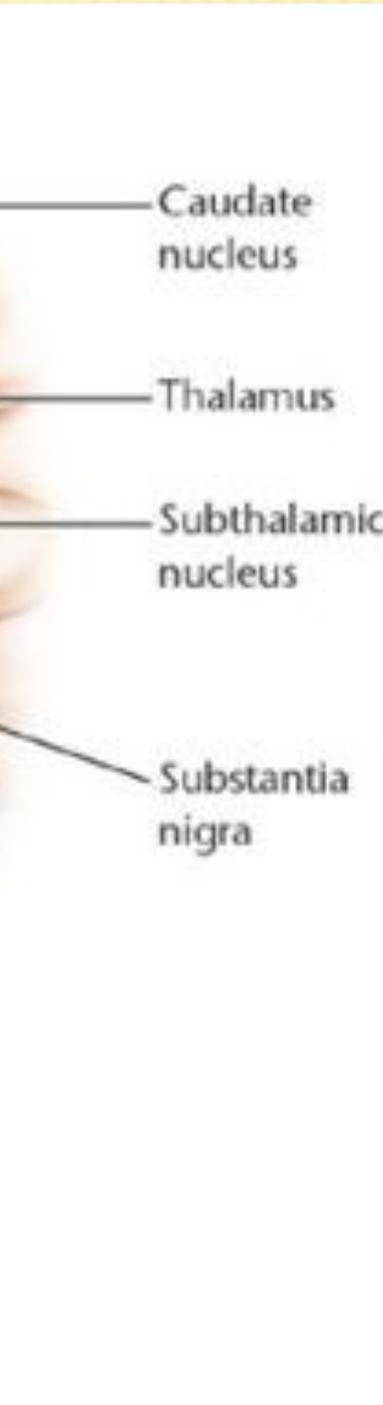
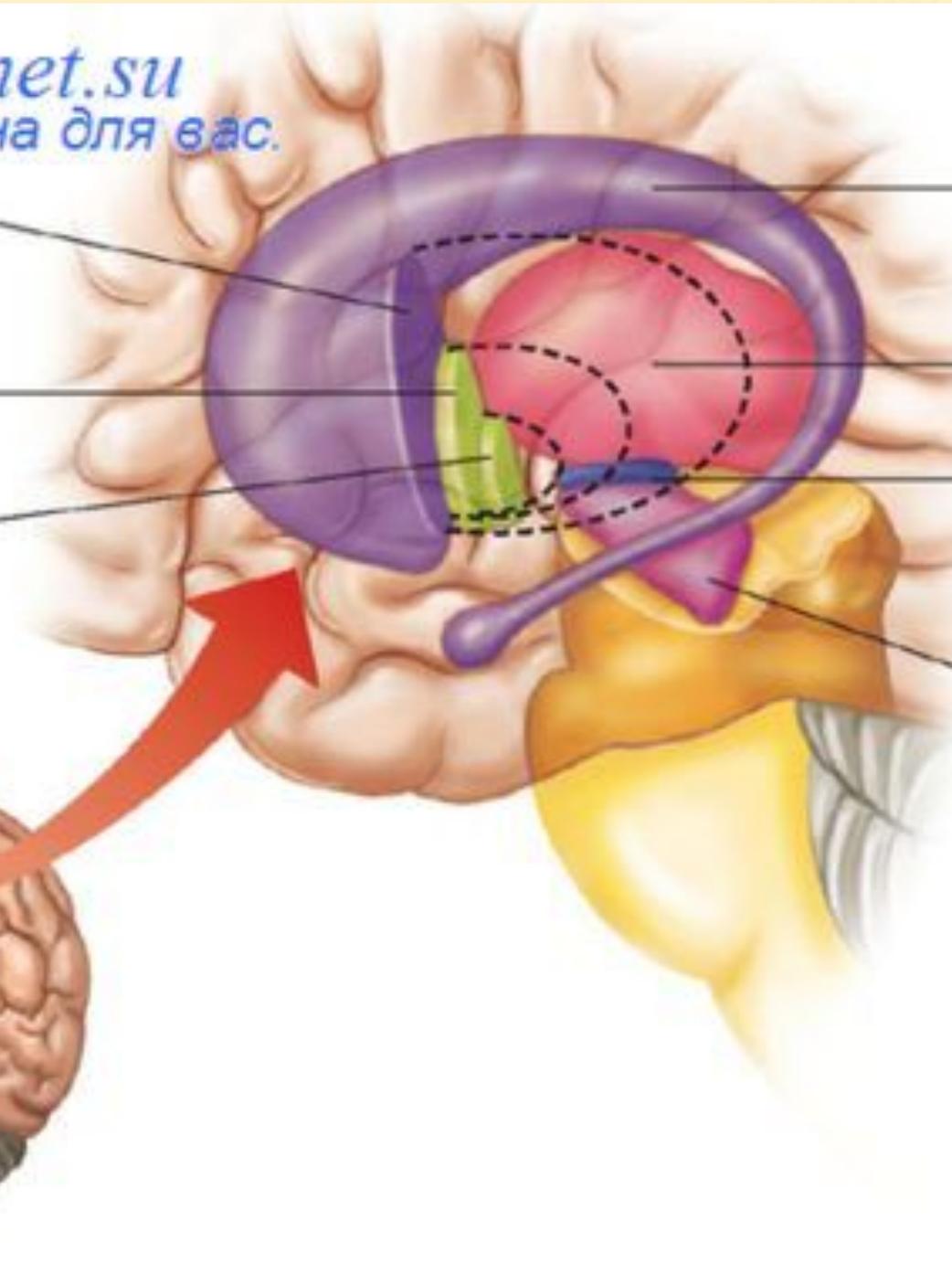
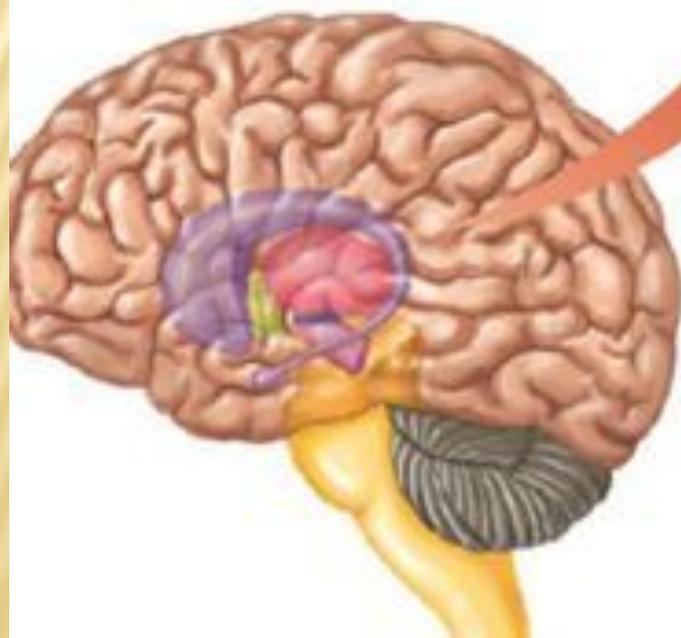
Globus pallidus
(medial part)

Caudate
nucleus

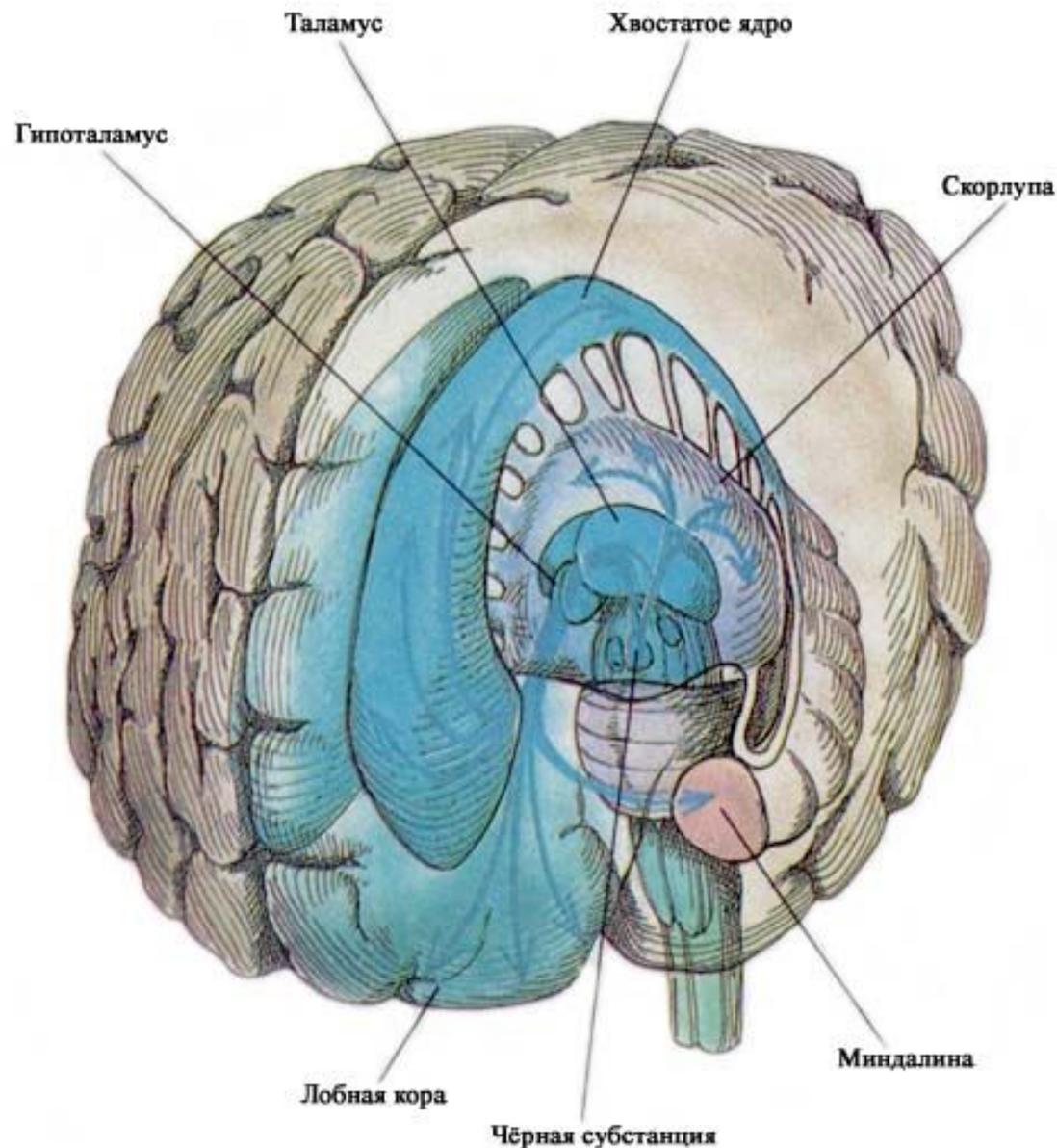
Thalamus

Subthalamic
nucleus

Substantia
nigra



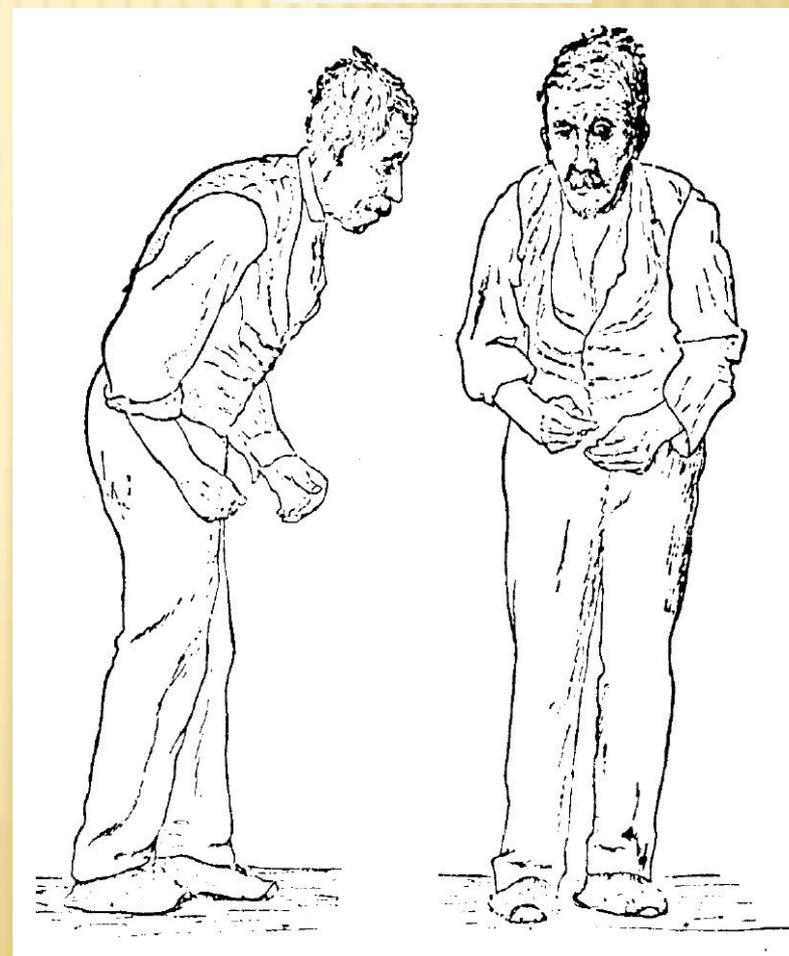
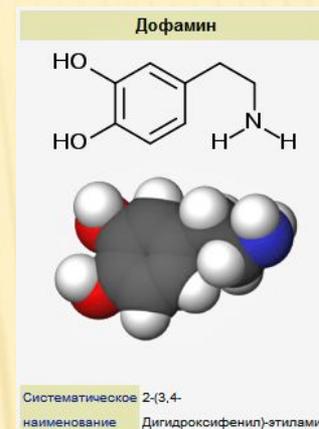
При болезни Паркинсона поражается участок мозга, называемый **черная субстанция**, где вырабатывается **дофамин**.



У больных с болезнью Паркинсона отмечено резкое снижение уровня дофамина не только в базальных ганглиях, но и в тех областях мозга, которые иннервируются мезолимбическим путем. Его вовлечение в патологический процесс может объяснить часто встречающиеся при этом заболевании эмоциональные и другие психические нарушения. Мезолимбический дофаминергический путь связан также с двигательной активностью и контролирует начало двигательного акта и двигательные аффективные реакции. Соответственно, его дисфункция может иметь значение в развитии акинезии.

Функция дофамина заключается в плавной передаче импульсов для обеспечения нормальных движений.

Уменьшение продукции дофамина, вызывает нарушение нормальной передача нервных импульсов и появляются основные симптомы **паркинсонизма**, такие как:
дрожание
"скованность" мышц
замедленность движений .



**Уменьшение продукции дофамина,
вызывает нарушение нормальной
передача нервных импульсов и
появляются основные симптомы
паркинсонизма, такие как:
дрожание
"скованность" мышц
замедленность движений .**

При паркинсонизме
происходит
дегенерация
нейронов черного
вещества,
выделяющих
дофамин и
регулирующих
таким образом
работу базальных
ганглиев в целом.



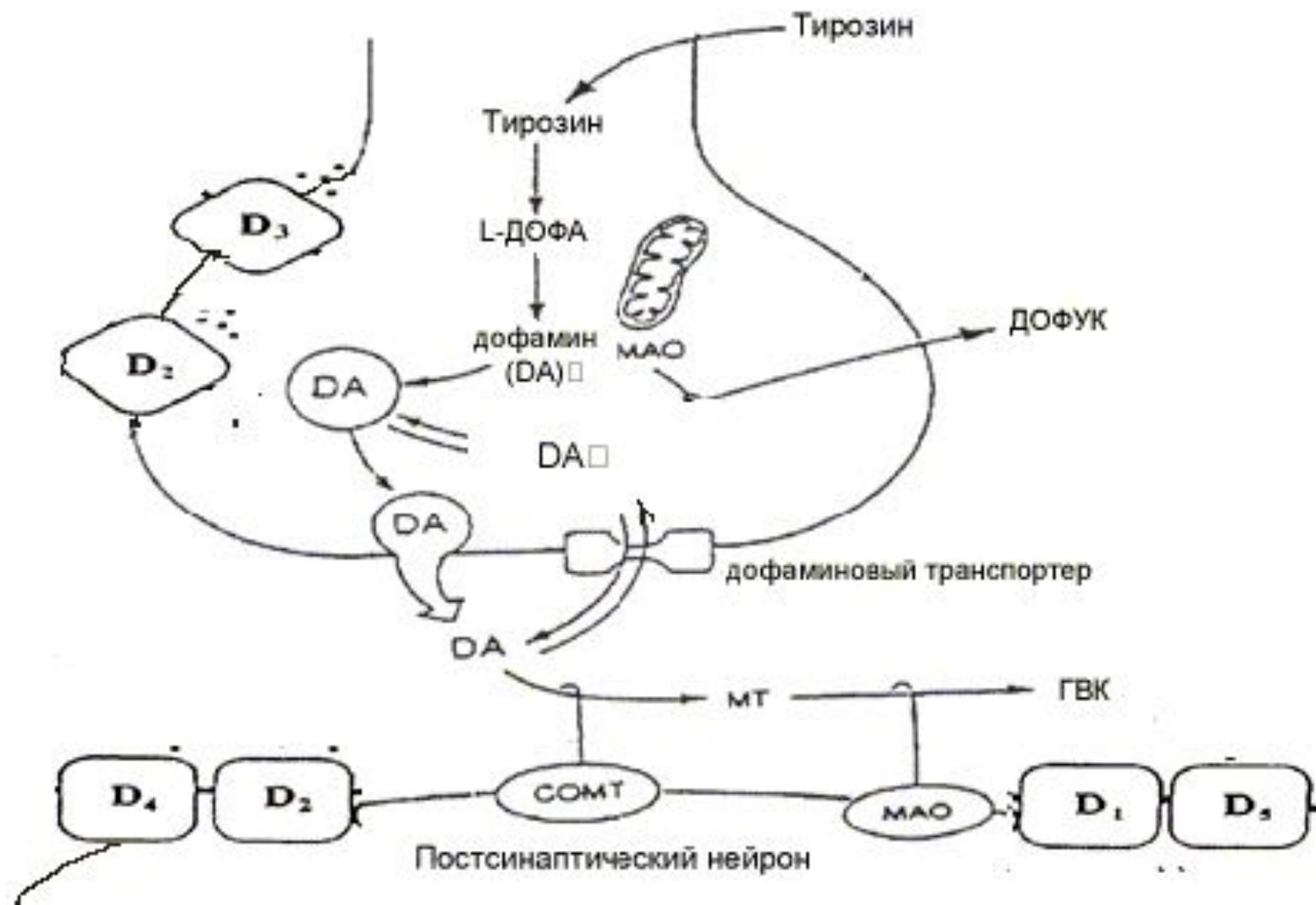
Черная субстанция при паркинсонизме постепенно обесцвечивается, так как в ней гибнут нейроны, содержащие пигмент нейромеланин. Данный пигмент образуется из катехоламинов ДОФА и дофамина. Кроме того, в патогенезе отдельных проявлений паркинсонизма могут участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМКергические и пептидергические системы.

Важным фактом является то, что дофаминергические нейроны локализуются не только в черной субстанции, но и в других структурах лимбико-ретикулярного комплекса:

- в лимбической и префронтальной коре;**
- в ядрах миндалевидного комплекса;**
- в системах, связывающих гипоталамус с гипофизом. Отсюда понятна огромная роль дофамина, принимающего участие в контроле психических, двигательных и эндокринных функций организма.**

Высвобождение дофамина в синаптическую щель происходит под влиянием нервного импульса. Медиатор взаимодействует с дофаминергическим рецептором постсинаптической мембраны и вызывает ее деполяризацию. Медиатор удаляется из синаптической щели двумя способами:

- 1) около 80% выделившегося медиатора возвращается в пресинаптическое пространство;**
- 2) оставшаяся часть дофамина инактивируется в основном с помощью фермента моноаминооксидазы (МАО).**



Вначале последствия гибели нейронов в этой области компенсируют другие нейроны, но когда доля утраченных клеток достигает **50-80%, незатронутые области головного мозга не справляются с перегрузкой. С этого момента части головного мозга, тоже вовлеченные в регуляцию двигательной активности, в том числе остальная часть базального ганглия, таламус и кора головного мозга, перестают работать согласованно, и движения становятся неконтролируемыми.**



Недавно ученые доказали, что одной из причин старения и **болезни Паркинсона** являются дефектные митохондрии, быстро размножающиеся в нейронах головного мозга и приводящие к их дегенерации. Дефектными они становятся в результате соматической мутации — удаления участка митохондриальной ДНК.

В основе болезни Паркинсона лежит поражение базальных ганглиев (**хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар**). Основная причина этого заболевания – обширные дегенеративные изменения в дофаминэргическом **нгигростриальном тракте**, хотя механизм их возникновения до сих пор не известен. Клетки этого тракта расположены в «**чёрной субстанции**» в среднем мозге. Выраженные симптомы заболевания возникают только при дегенерации **80%** нейронов. Со временем примерно у **одной трети** пациентов развивается **деменция**.

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ:

1. Средства, стимулирующие дофаминэргическую передачу (заместительная терапия) :

**Леводопа,
Амантадин,
Бромкриптин,
Пеголид,
Каберголин,
Прамапексол,
Ропинирол.**

2. Ингибиторы МАОв:

Селегинин

3. Ингибиторы КОМТ:

Энтакапон 4.

Средства, угнетающие холинэргическую передачу (М – холиноблокаторы):

**Тригексифенидил,
Бипепрден.**

После 5 лет лечения вероятность улучшения состояния не превышает 50%

Заместительная терапия направлена на:

- 1. Синтез дофамина**
- 2. Выброс дофамина в синаптическую щель**
- 3. Взаимодействие с рецептором**
- 4. Обратный захват дофамина (80%)**
- 5. Предотвращение разрушения ДА (20% ДА разрушается в синаптической щели с помощью 2-х ферментов МАО и КОМТ)**

ПОВЫШЕНИЕ СИНТЕЗА ДОФАМИНА В МОЗГЕ.

Дофамин образуется из аминокислоты - фенилаланин, из фенилаланина образуется тирозин, из тирозина - дофа, из дофы – дофамин. Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому используют не дофамин, а его предшественник - **дезоксифенилаланин (ДОФА)**.

1-3% левовращающего изомера (Л-ДОФА)

проникает через гематоэнцефалический барьер путём активного транспорта и превращается в дофамин под влиянием ДОФА - декарбоксилазы восполняя дефицит дофамина в мозге. Это

объясняется тем, что всасываясь в стенке кишечника, **Л-ДОФА** подвергается **декарбоксилированию**. Пища богатая белками снижает её всасывание на периферии, что приводит к превращению 90% введённого препарата в дофамин и сопровождается рядом побочных эффектов дофамина.

МАО и КОМТ метаболизируют часть леводопы.

Карбидопу и бенсеразид (ингибиторы ДОФА – декарбоксилазы, не проникающие через ГЭБ) применяют для предотвращения декарбоксилирования леводопы – препараты **Наком, Синемет, Дуэллин** (250 мг леводопы и 25 мг карбидопы) и **Мадопар** (50 (100 или 200) мг леводопы и 50 (100 или 200) мг бенсеразида). Кроме того, для повышения эффективности леводопы одновременно назначают **ингибиторы КОМТ.**

Таким препаратом является **Энтакапон (200 мг. Комтан)**. Уменьшает выраженность синдрома «включения/выключения».

Это позволяет снизить назначаемую дозу леводопы и уменьшить побочные эффекты.

MSD 100 ТАБЛЕТОК

НАКОМ®

карбидопы, MSD 25 мг
леводопы, MSD 250 мг

противопаркинсоническое средство

lek в сотрудничестве с фирмой
MSD MERCK SHARP & DOHME INTERNATIONAL
Div. of Merck & Co., Inc. USA

25/250 мг




Дуэллин®
Карбидола 25 мг
Леводопа 250 мг

25/250 EGIS

50 таблеток




30 таблеток

Сталево

таблетки, покрытые оболочкой
150 мг/37,5 мг/200 мг

Активные ингредиенты:
Леводопа 150 мг
Карбидола 37,5 мг
Энтакапон 200 мг
содержит маннитол

Применять по назначению врача

Произведено:
Орион Корпорейшн
ОРИОН ФАРМА
02200 Эспоо, Финляндия



Показания:

Болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (за исключением вызванного антипсихотическими ЛС) - постэнцефалитный, на фоне цереброваскулярных заболеваний.

Применяют препараты внутрь **ТОЛЬКО после еды.**

Леводопа хорошо всасывается из ЖКТ

Действие **развивается через 1 нед.** И достигает **максимума через 1 мес.**

Противопоказания:

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, тяжелый психоз, меланома, беременность, период лактации, возраст до 25 лет.

С осторожностью. Инфаркт миокарда с нарушениями ритма, бронхиальная астма, заболевания легких, эпилептические припадки, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, сахарный диабет, эндокринные заболевания, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН.

Побочные действия:

В начале лечения: тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в эпигастрии, дисфагия, ульцерогенное действие, нарушения ритма, ортостатическая гипотензия.

В ходе дальнейшего лечения - самопроизвольные движения, дискинезия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Психические расстройства, бессонница, повышенная возбудимость, депрессия. Тахикардия, запоры, увеличение массы тела, синдром «

включения/выключения»

У некоторых больных при длительном применении леводопы возникают дискинезии (непроизвольные хореиформные движения лица, шеи, конечностей).

Кроме того наблюдается синдром **«включения/выключения»**, проявляющийся внезапным резким усилением симптомов болезни.

Прямая стимуляция рецепторов, чувствительных к дофамину.

В случае полной деструкции "чёрной" субстанции, сколько бы вы не вводили Л-ДОФА не может синтезироваться дофамин, поскольку эффективность Л-ДОФА полностью зависит от способности нигральных дофаминергических нейронов декарбоксилировать последнюю в ДОФАМИН.

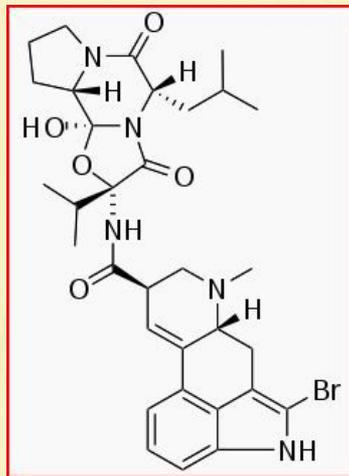
Тогда используются **агонисты дофаминовых рецепторов.**

К данным препаратам относятся **Парлодел (бромокриптин), перголид (Пермокс), прамипексол (Мираплекс), ропинерол (Реквил).**

Парлодел® (Бромокриптин* (Bromocriptine*), Parlodel® Таблетки по 2,5 мг;

Представляет собой полусинтетическое производное алкалоида спорыньи — эргокриптина.

Применяется в **неврологии, эндокринологии и гинекологии.**



3. Подавляет физиологическую лактацию.
4. Нормализует менструальную функцию.
5. Замедляет рост пролактиномы.
6. Уменьшает размеры и количество кист в молочной железе.

Агонист дофаминовых рецепторов (D₂).

Влияет на кругооборот дофамина и норадреналина в ЦНС.

Уменьшает выделение серотонина.

Противопаркинсоническая активность связана со стимуляцией D₂-рецепторов неостриатума.

Снижает в крови содержание катехоламинов

Оказывает рвотное и гипотензивное действие.

Снижает температуру тела.

Уменьшает акинезию, вызванную нейролептиками.

Действуя на дофаминовые рецепторы **гипоталамуса** уменьшает секрецию **пролактина** и уменьшает повышенную секрецию **соматотропина**.

Предупреждает и подавляет физиологическую лактацию, нагрубание молочных желез. Уменьшает количество кист в молочной железе. Замедляет рост пролактиномы .

Вызывает восстановление функции яичников и менструального цикла .

Способствует наступлению беременности.

Фармакокинетика

Абсорбция — 28 %.

Период полуабсорбции — 20 мин.

Обладает эффектом «первого прохождения» через печень.

Биодоступность — 6 %.

Связь с белками плазмы — 90-96 %.

$T_{1/2}$: 4-4.5 ч — 15 ч .

Выводится с желчью в виде метаболитов, через почки — 6 %.

ПОКАЗАНИЯ

- 1.Нарушения менструального цикла (гипер- или нормопрولاктинемические).**
- 2.Женское бесплодие.**
- 3.Пролактиномы (аденомы гипофиза).**
- 4.Доброкачественная мастопатия, масталгия.**
- 5.Акромегалия (в виде монотерапии или как дополнительное средство при хирургическом и лучевом лечении).**
- 6.Галакторея.**
- 7.Болезнь Паркинсона**

Применение при болезни Паркинсона и постэнцефалитическом паркинсонизме.

1. Увеличивает двигательную активность.
2. Уменьшает тремор, скованность, замедленность движений и походки.
3. Улучшает качество жизни пациентов.
4. Улучшает прогноз заболевания.
5. Может комбинироваться с другими противопаркинсоническими средствами (холинолитиками, мидантаном, ДОФА-содержащими препаратами).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одновременное назначение эритромицина приводит к увеличению концентрации Бромокриптина в плазме.

Нейролептики (производные бутирофенона, фенотиазина) уменьшают эффект Бромокриптина.

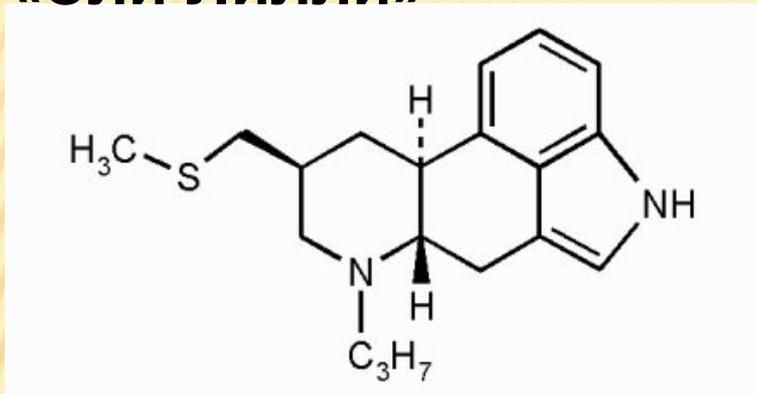
Не рекомендуется совместное применение с другими производными алкалоидов спорыньи.

Противопоказания

- 1. Гиперчувствительность,**
- 2. Артериальная гипертензия в послеродовом периоде.**
- 3. Заболевания сердечно-сосудистой системы, клапанного аппарата сердца.**
- 4. Психозы.**
- 5. Артериальная гипертензия,**
- 6. Печеночная недостаточность.**

ПЕРГОЛИД (PERGOLIDE)

таблетки 50 мкг, 250 мкг и 1 мг.
«Эли Лилли»



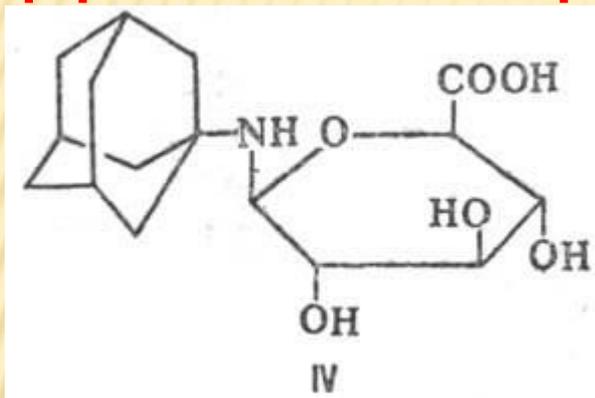
Алкалоид спорыньи, неселективный стимулятор дофаминовых рецепторов (D₂ и D₃) антипаркинсоническое средство, как и бромокриптин в основном **применяют в сочетании с леводопой**, когда не удаётся получить удовлетворительные результаты, а также в случае возникновения синдрома **« включения/выключения»**

Стимуляция выброса дофамина из пресинаптического пространства.

Препараты данной группы - Амантадин (симметрел), амантадина сульфат (ПК-Мерц) или мидантан.

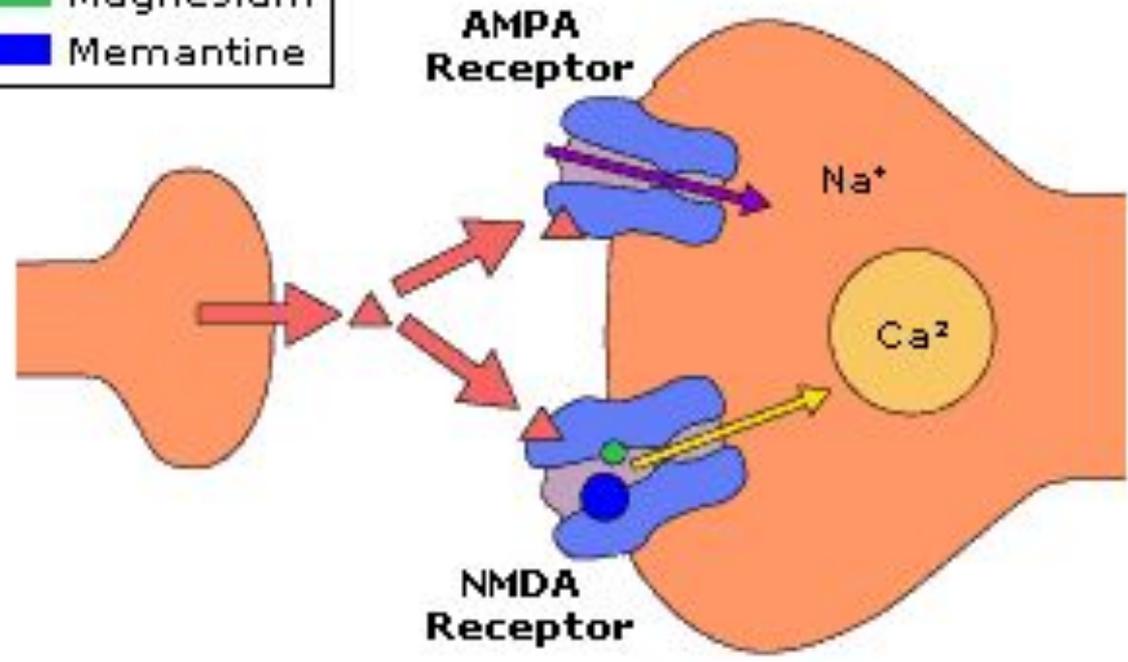
Противопаркинсонические свойства амантадина связывают с его способностью увеличивать синтез дофамина и его выделение при передаче нервного импульса и угнетать обратный захват. Предполагают, что препарат обладает также центральным холинолитическим действием. Считается также, что амантадин обладает нейропротективным (защитным для клеток нервной системы) эффектом.

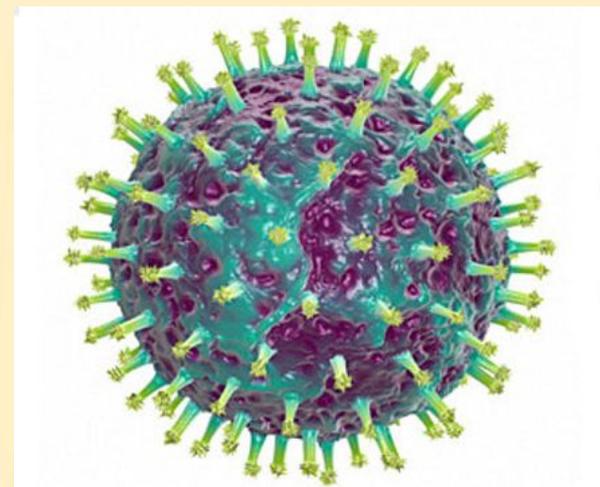
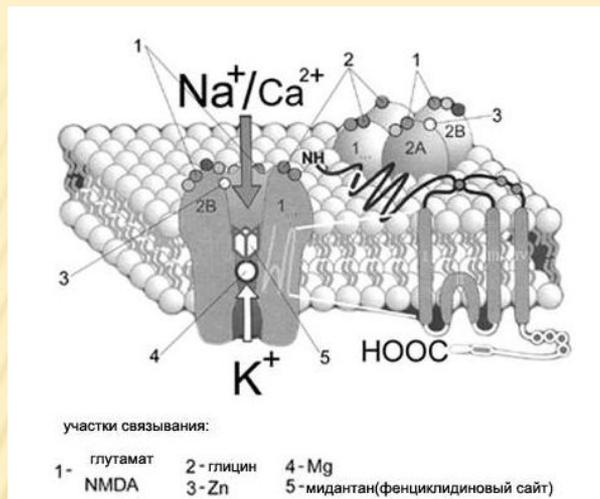
АМАНТАДИН* (AMANTADINE) 1 ТАБЛЕТКА, ПОКРЫТАЯ ОБОЛОЧКОЙ, СОДЕРЖИТ АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИДА 0.1 Г



Противопаркинсоническое и противовирусное средство, трициклический симметричный адамантамин. Блокирует глутаматные **NMDA**-рецепторы (в т.ч. в черной субстанции), тем самым снижая чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина

- Glutamate
- Magnesium
- Memantine





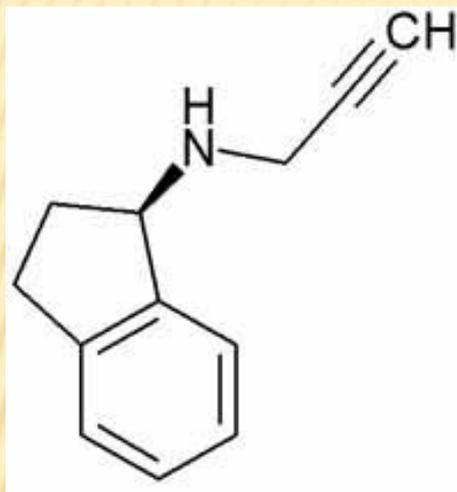
Уменьшая поступление ионизированного Ca^{2+} в нейроны, снижает возможность их деструкции. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию). Снижает проникновение вируса гриппа А в клетки (отмечена различная степень активности *in vitro* в отношении др. вирусов).

Употребление алкоголя запрещается. Препарат противопоказан при острых и хронических заболеваниях печени и почек, аденоме предстательной железы, глаукоме. Амантадин назначается в дозе по 100-200 мг 2-3 раза в день.

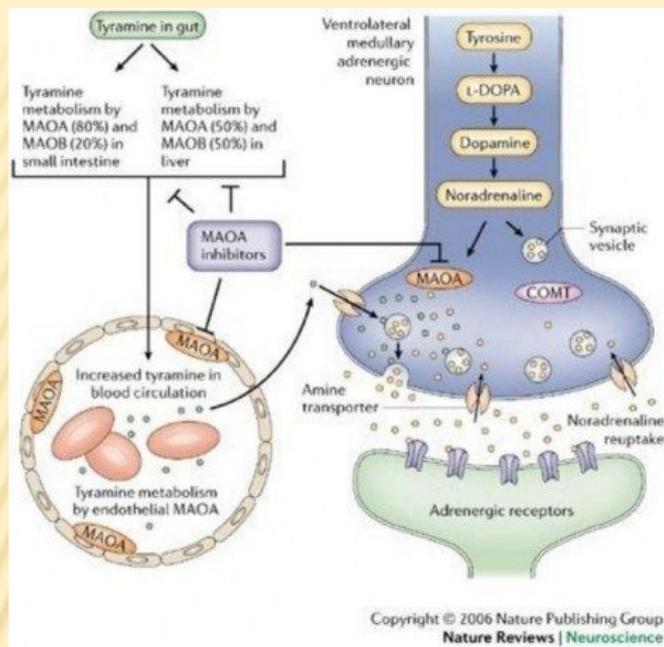
Блокада обратного захвата
дофамина пресинаптическими
структурами.

Препятствовать обратному захвату
дофамина (и некоторых других
нейротрансмиттеров - норадреналина,
серотонина) могут трициклические
антидепрессанты - **амитриптилин,**
мелипрамин и четырехциклические
антидепрессанты - **мапротилин**
(людиомил).

**СЕЛЕГИЛИН* (SELEGILINE*) 1 ТАБЛЕТКА
СОДЕРЖИТ СЕЛЕГИЛИНА ГИДРОХЛОРИДА 5
МГ;**



**Однократный прием 5 мг препарата
ингибирует 50% МАО в ЦНС.
Период восстановления фермента -
14 дней.**



Избирательный ингибитор MAO-B,
участвующей в метаболизме дофамина и др.
катехоламинов.

Угнетает метаболизм дофамина.
Обратный захват его на уровне
пресинаптических окончаний, способствуя тем
самым повышению его концентрации в ядрах
экстрапирамидной системы и др. отделах
головного мозга.

Показания:

**Болезнь Паркинсона,
симптоматический паркинсонизм,
дополнительное лечение пациентов
с болезнью Паркинсона, у которых на
фоне длительного приема леводопы
отмечается снижение
эффективности терапии - акинезия (в
ночной или ранний утренний
период).**

Противопоказания:

Гиперчувствительность, экстрапирамидные расстройства, не связанные с дефицитом дофамина. Беременность, период лактации. С осторожностью.

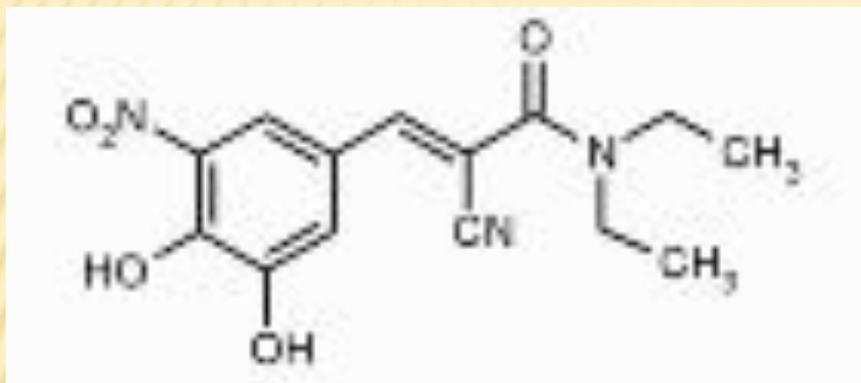
Прогрессирующая деменция, тяжелый психоз, крупноразмахистый тремор, пептическая язва ЖКТ, тиреотоксикоз, феохромоцитома, гиперплазия предстательной железы, закрытоугольная глаукома, тахикардия, тяжелая стенокардия, диффузный токсический зоб, возраст до 18 лет.

Побочные действия: снижение аппетита, тошнота, запоры или диарея, сухость во рту, дисфагия, повышение активности "печеночных" трансаминаз, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, тревожность, двигательное и психическое возбуждение, бессонница, галлюцинации, дискинезии; редко - спутанность сознания, психозы. ортостатическая гипотензия, редко - повышение АД, аритмия, нарушение остроты зрения, диплопия, задержка мочи, редко - болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия. Аллергические реакции.

Взаимодействие:

Усиливает эффекты леводопы, этанола, повышает риск возникновения побочных эффектов амантадина. Повышает эффект адреностимуляторов и ЛС, угнетающих ЦНС. Несовместим с опиоидными анальгетиками, неспецифическими ингибиторами МАО. При сочетании с флуоксетином возрастает риск развития "серотонинового синдрома", сопровождающегося манией, гипергидрозом, лихорадкой и повышением АД. Адреностимуляторы непрямого и смешанного действия увеличивают риск выраженного повышения АД.

КОМТАН (COMTAN) Entacapone 1 таб. 200 мг



Противопаркинсонический препарат,
ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)

Преимущественно в периферических тканях.

Специфически ингибируя фермент КОМТ, подавляет метаболическое разрушение леводопы и ее превращение в 3-О-метилдопу (3-ОМД). Это ведет к повышению биодоступности леводопы и увеличению количества леводопы, проникающей через ГЭБ в головной мозг.

Показания:

В качестве дополнения к терапии препаратами леводопы/бенсеразида или леводопы/карбидопы для лечения пациентов с болезнью Паркинсона в тех случаях, когда применение вышеуказанных комбинированных препаратов не приводит к стабилизации состояния.

Побочное действие:

Дискинезия, тошнота, изменение цвета мочи, усиление явлений паркинсонизма, головокружение, бессонница, сухость во рту, усталость, галлюцинации, дистония, повышенное потоотделение, гиперкинезия, головная боль, судороги икроножных мышц, дезориентация, ночные кошмары, падения, ортостатическая гипотензия, выраженное головокружение и тремор. Тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея. Моча может приобретать красновато-коричневый цвет. Это явление безвредно.

Противопоказания:

Нарушения функции печени, феохромоцитома, одновременный прием фенелзина, транилципромина. Кроме того сочетания селективного ингибитора МАО типа А с селективным ингибитором МАО типа В. Злокачественный нейрорептический синдром и/или рабдомиолиз, не связанный с травмой, беременность, лактация, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к энтакапону.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение энтакапона с ингибиторами МАО типа А, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата норадреналина (такими как дезипрамин, мапротилин и венлафаксин) и препаратами катехоловой структуры, метаболизируемыми КОМТ, не рекомендуется.

М - ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

В ранних стадиях болезни Паркинсона способны улучшать состояние пациента, однако при акинезии их лечебный эффект не значителен. Более того часто возникают побочные эффекты (например, сухость во рту, задержку мочеиспускания, запор). Они могут нарушать память и концентрацию внимания, спутанность сознания, галлюцинации, особенно у пожилых пациентов и у больных деменцией.