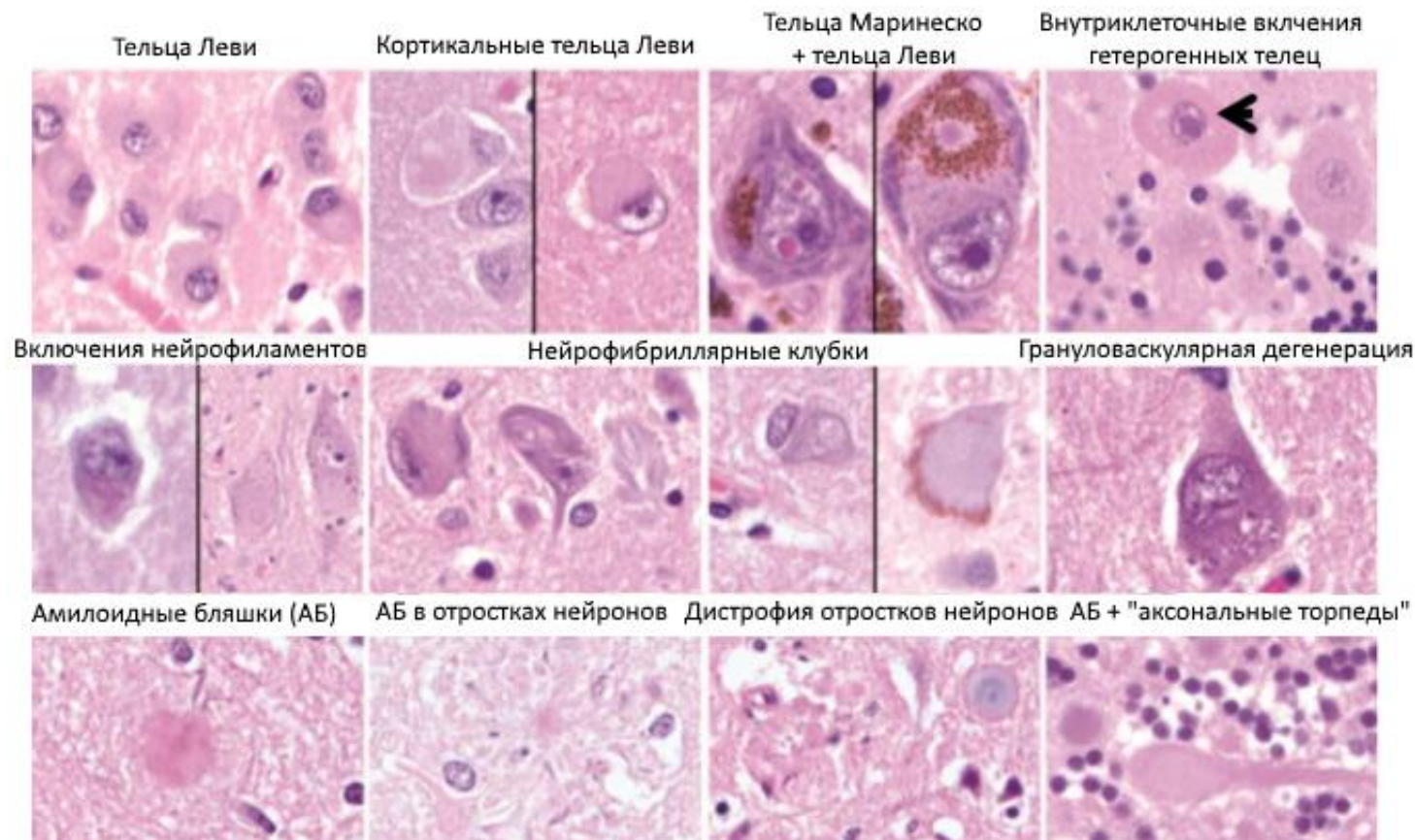




Фармакология ЦНС

Молекулярная фармакология лекарственных средств для
терапии нейродегенеративных заболеваний, эпилепсии

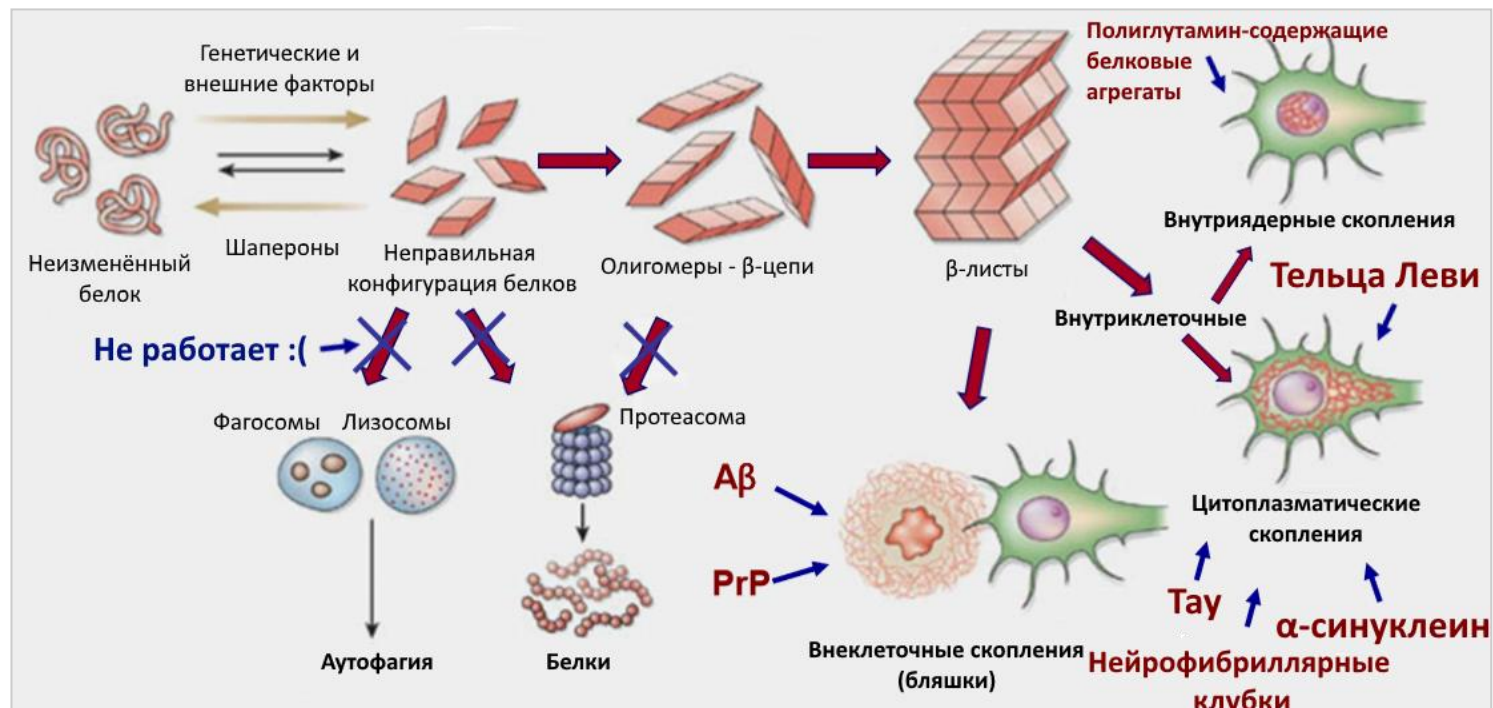
Медико-биологический факультет



Нейродегенеративные заболевания (НДЗ)
— заболевания, сопровождающиеся
медленно прогрессирующим
необратимым снижением числа нейронов

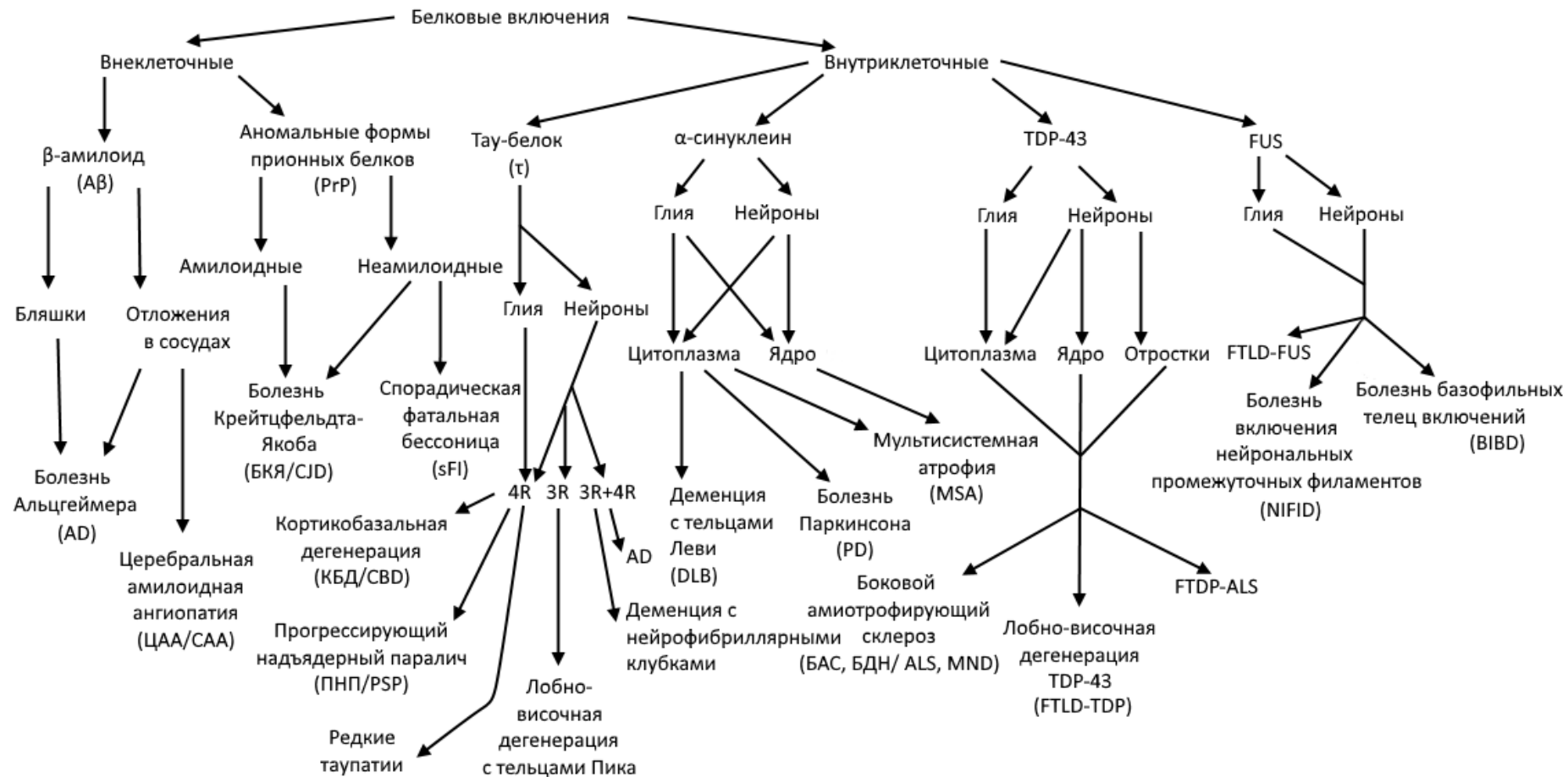
- Болезнь Паркинсона
- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Хантингтона
- Боковой амиотрофический склероз

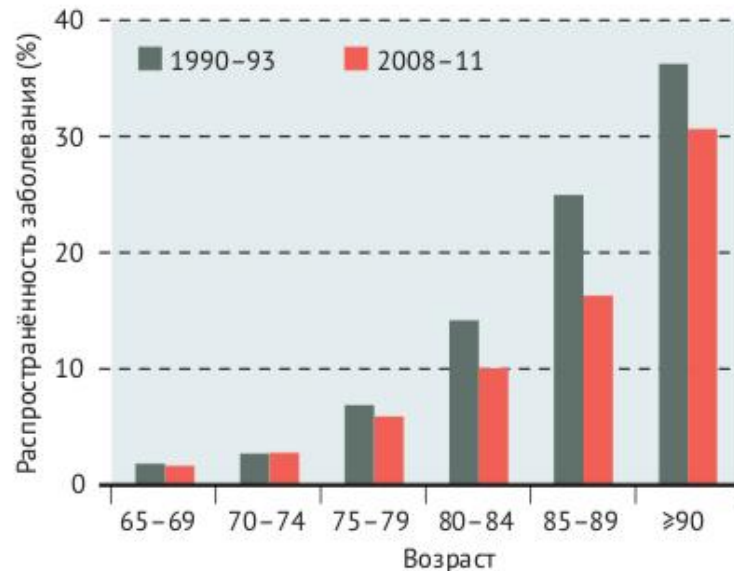
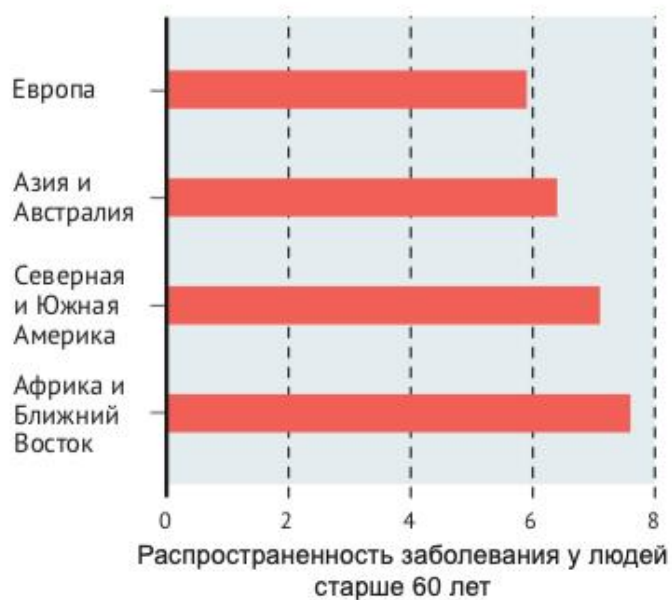
Процесс формирования патологических включений при НДЗ



- При болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваниях избыточно фосфорилированный тау-белок образует нейрофибриллярные клубки, прекращая стабилизировать микротрубочки

Классификация протеинопатий ЦНС

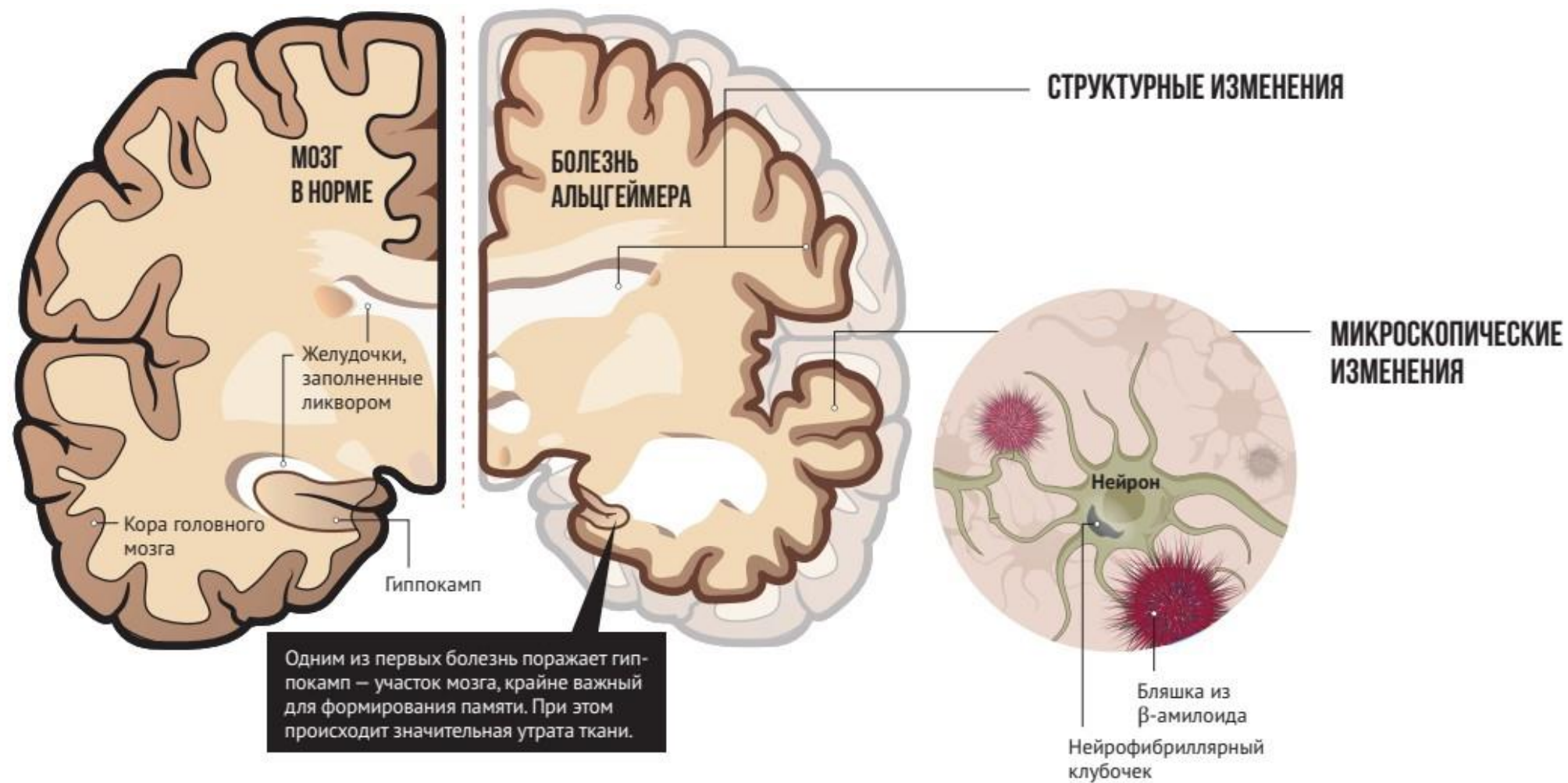




1. Деменция – это синдром, обычно хронический или прогрессирующий, при котором происходит деградация памяти, мышления, поведения и способности выполнять ежедневные действия
2. Во всем мире насчитывается 47,5 млн. людей с деменцией, и ежегодно происходит 7,7 млн. новых случаев заболевания
3. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции – на нее приходится 60–70% всех случаев

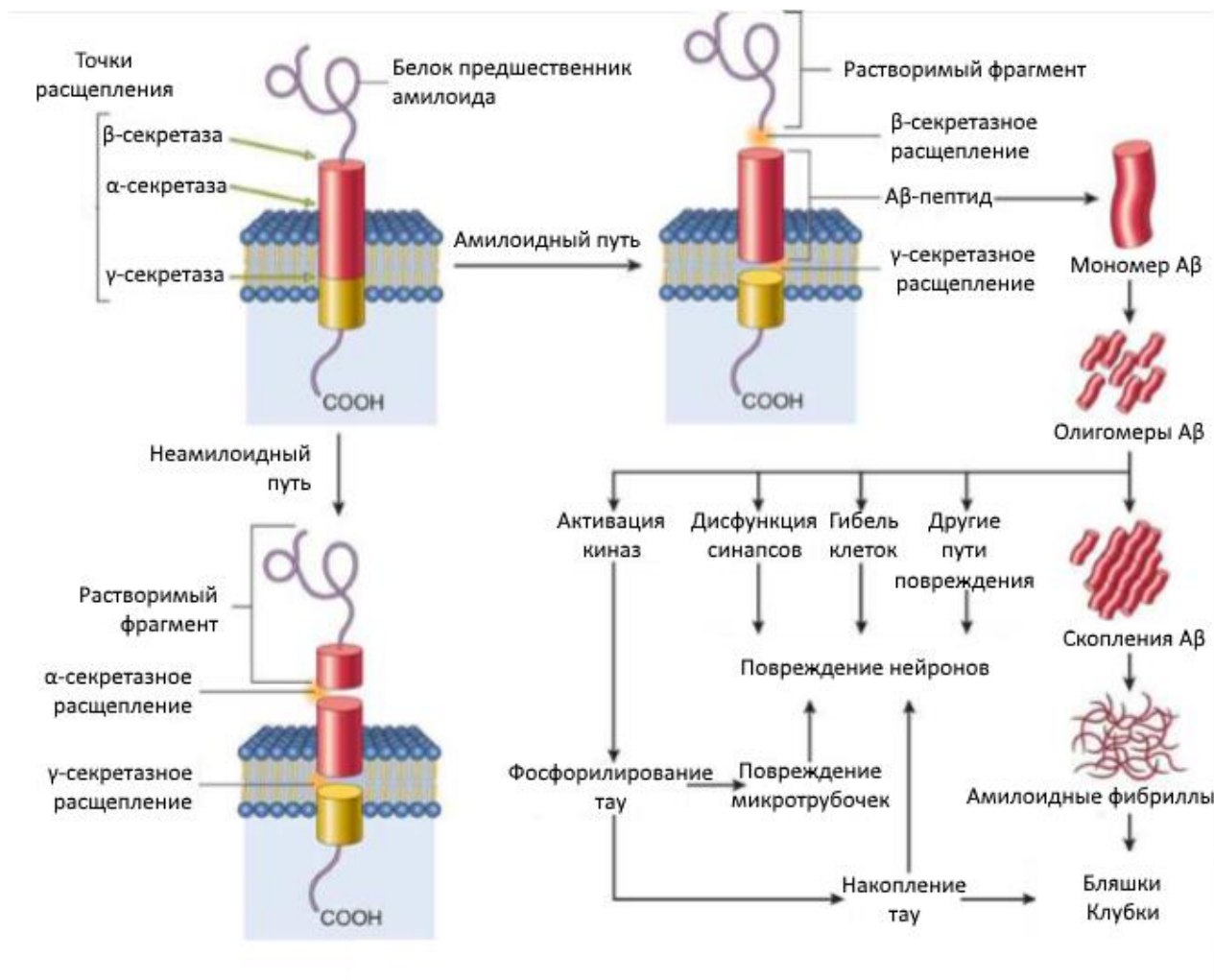
Болезнь Альцгеймера

Патофизиология болезни Альцгеймера

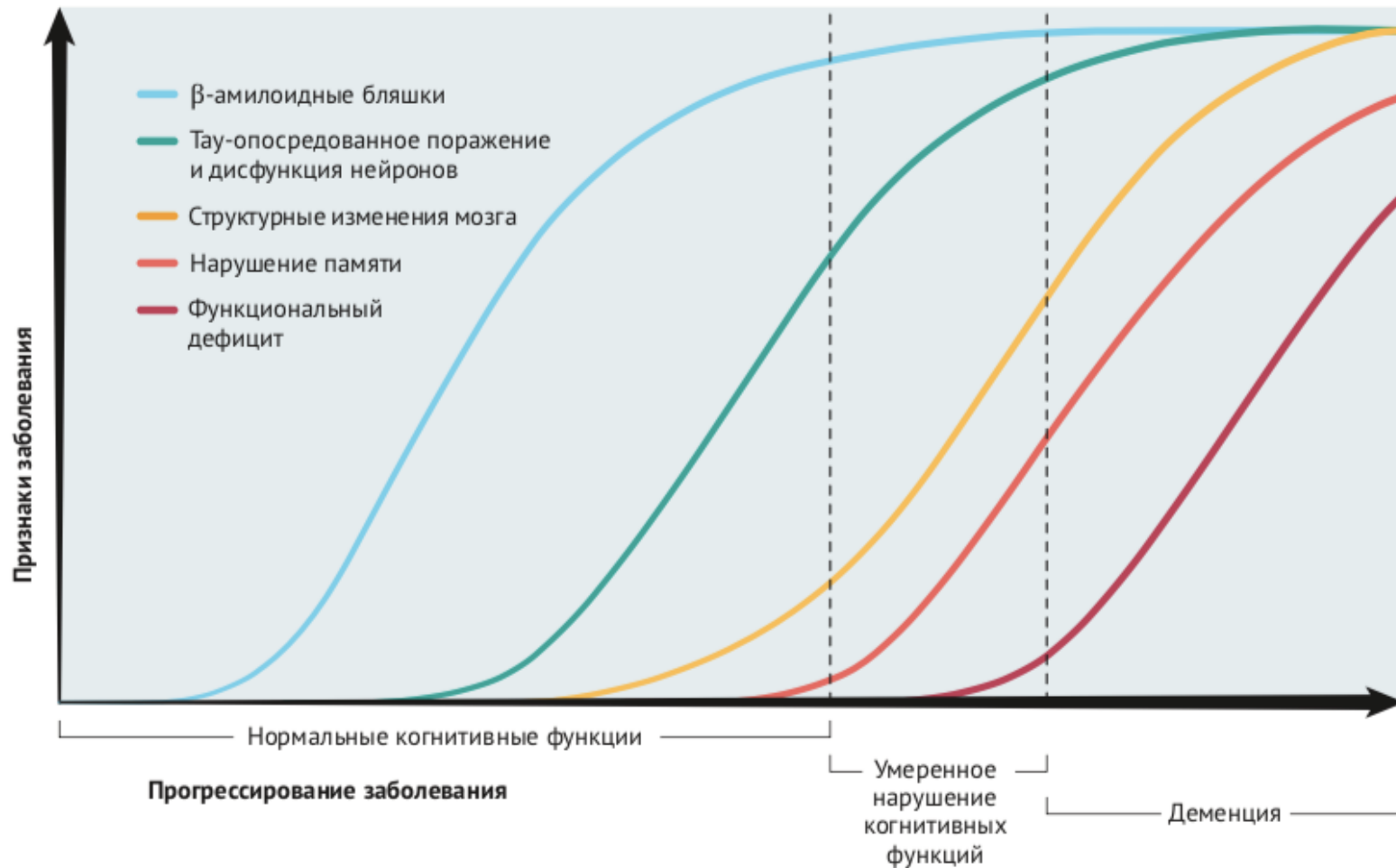


Каскад образования A β

- Расщепление белка-предшественника амилоида (APP) может протекать двумя путями – неамилоидным (α - и γ -секретазы) и амилоидным (β - и γ -секретазы)



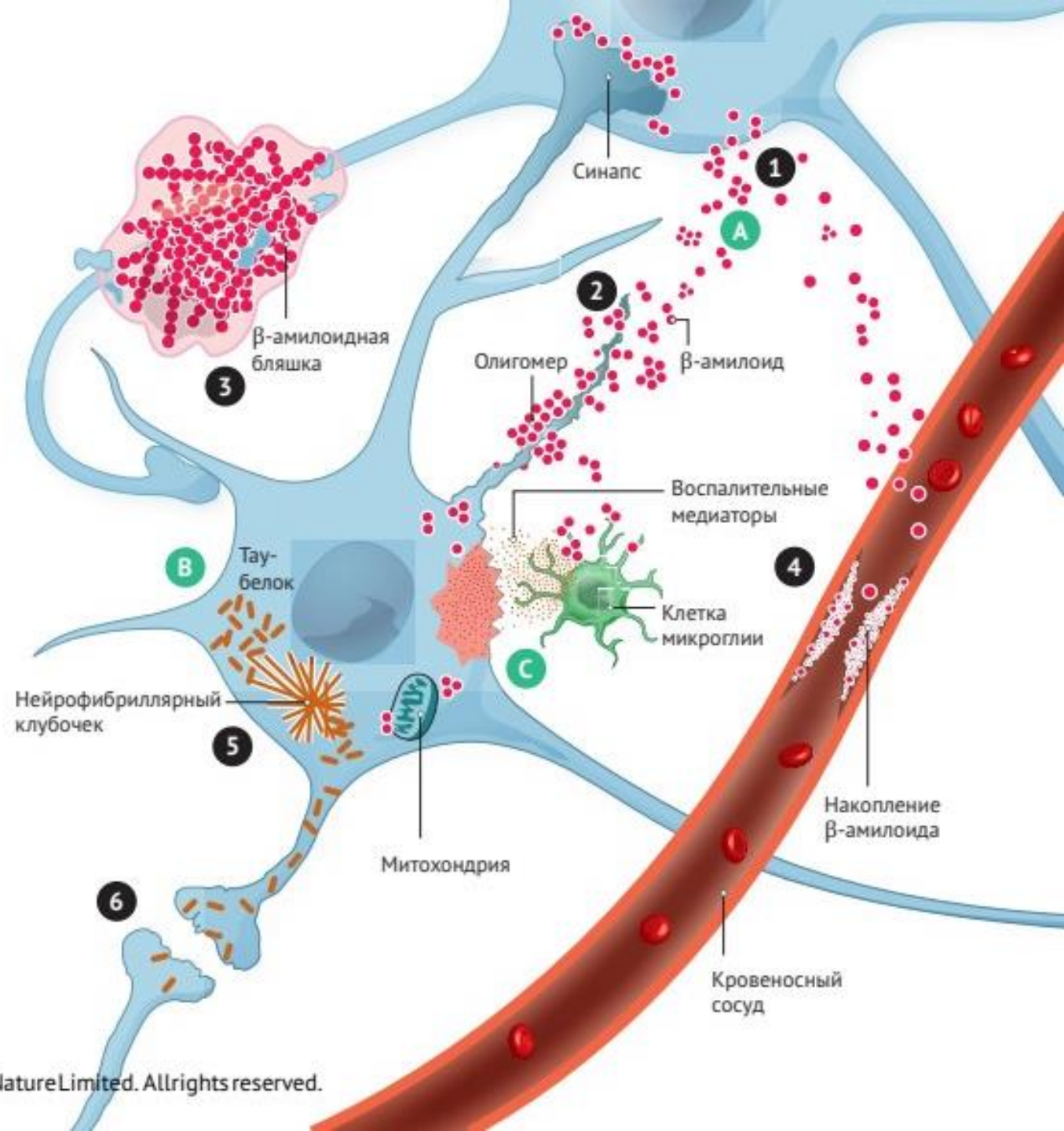
«Медленный марш»



- Накопление β -амилоида, считающееся первой стадией заболевания, может на 10–15 лет опережать начало клинической симптоматики
- Накопление тау-белка происходит значительно позже, ближе к началу нейродегенерации

Возможности для вмешательства

- Положительных результатов не показали ни ингибиторы ферментов, расщепляющих APP, ни антитела, которые связываются с различными формами β -амилоида
- Также разрабатываются иммунотерапия и низкомолекулярные препараты, ингибирующие агрегацию и распространение тау-белка
- Если будет показано, что развитию болезни Альцгеймера способствует воспаление, эффективными для пациентов могут оказаться противовоспалительные препараты



Препараты для лечения болезни Альцгеймера

FDA-approved drugs

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved five medications (listed below) to treat the symptoms of Alzheimer's disease.

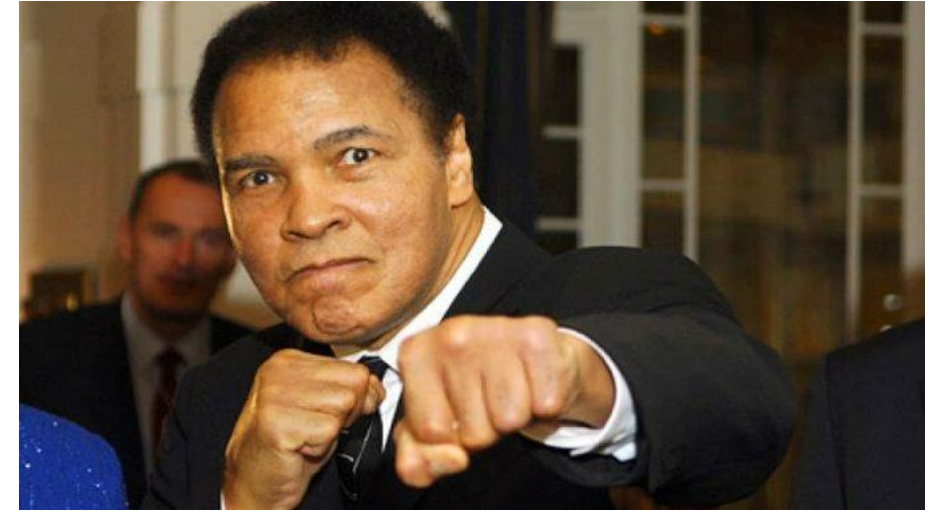
Drug name	Brand name	Approved For	FDA Approved
1. donepezil	Aricept	All stages	1996
2. galantamine	Razadyne	Mild to moderate	2001
3. memantine	Namenda	Moderate to severe	2003
4. rivastigmine	Exelon	All stages	2000
5. donepezil and memantine	Namzaric	Moderate to severe	2014

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

- Донепезил, Галантамин, Ривастигмин

Антагонисты NMDA-рецепторов

- Мемантин



Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции.

Основные симптомы:

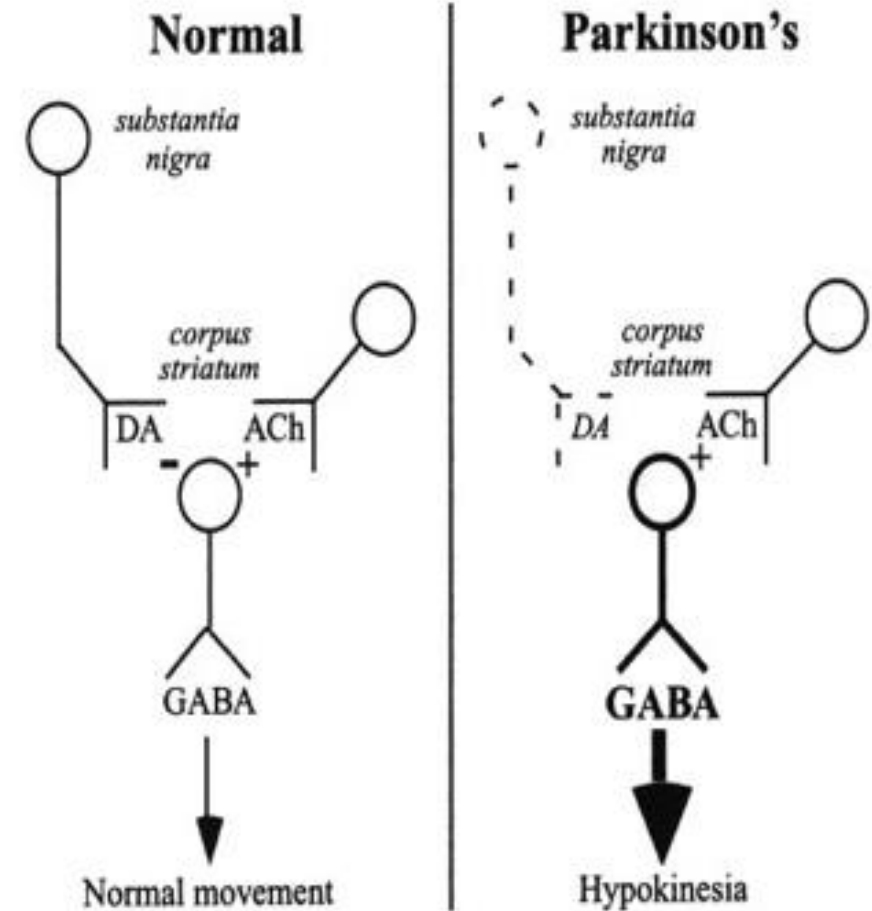
- Ригидность («скованность» и повышение мышечного тонуса)
- Тремор (избыточная непроизвольная подвижность)
- Постуральная неустойчивость (неспособность удерживать равновесие)
- Гипокинезия
- Психические расстройства (страх, бессонница, растерянность, галлюцинации и др.)



Патогенез болезни Паркинсона

Дегенерация нигростриарного дофаминергического пути, сопровождающаяся **снижением синтеза и высвобождения дофамина** из терминальных отделов аксонов в полосатом теле приводит к:

- дисбалансу между глутамат- и дофаминергическими системами головного мозга с преобладанием глутаматергических стимулирующих влияний
- преобладанием холинергических стимулирующих влияний



Упрощенная схема связи предполагаемых факторов в этиологии болезни Паркинсона





Принципы лекарственной терапии болезни Паркинсона

Классификация противопаркинсонических средств

1. Дофаминомиметики

1.1. Предшественник дофамина

- Леводопа

1.2. ППС в комбинациях

- Леводопа + Карбидопа (ингибитор периферической декарбоксилазы) (Наком®)
- Леводопа + Карбидопа + Энтакapon (ингибитор катехол-О-метилтрансферазы) (Сталево®)
- Леводопа + Бенсеразид (ингибитор периферической декарбоксилазы) (Мадопар®)

1.2. Агонисты дофаминовых рецепторов

- Бромокриптин
- Прамипексол (Мирапекс®)
- Ропинирол (Синдранол®)

1.3. Ингибиторы моноаминоксидазы В

- Селегелин (Юмекс®)
- Разагилин (Азилект®)

1.4. Стимулятор высвобождения дофамина

- Амантадин (Мидантан®)

2. Антихолинергические средства

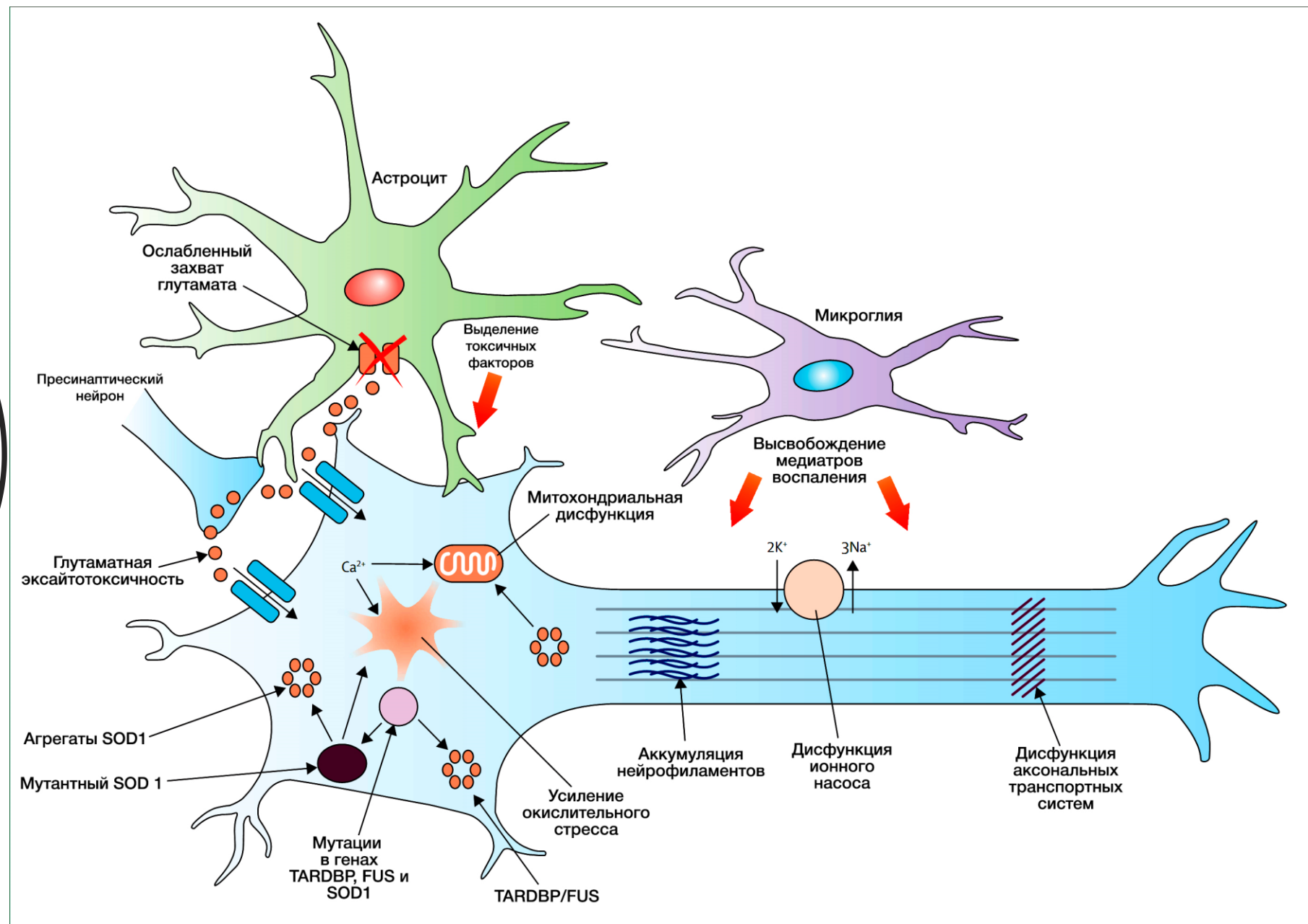
- Бипериден (Мендилекс®)
- Тригексифенидил (Циклодол®)

Боковой амиотрофический склероз (БАС)

- Идиопатическое нейродегенеративное заболевание двигательных отделов ЦНС человека с абсолютной летальностью
- Точная этиология неизвестна
- Ключевую роль в патогенезе заболевания играет повышенная активность глутаматергической системы



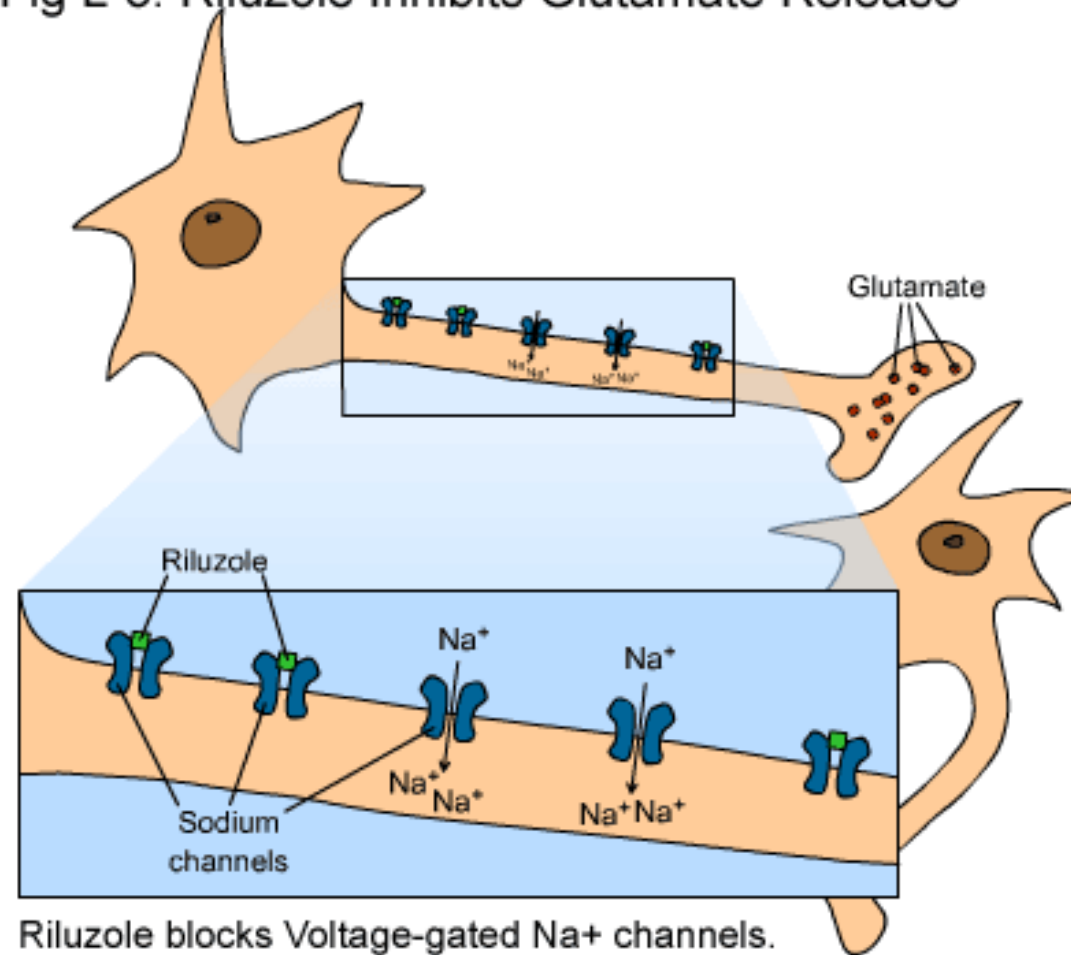
Механизмы, вызывающие дегенерацию нейронов при БАС

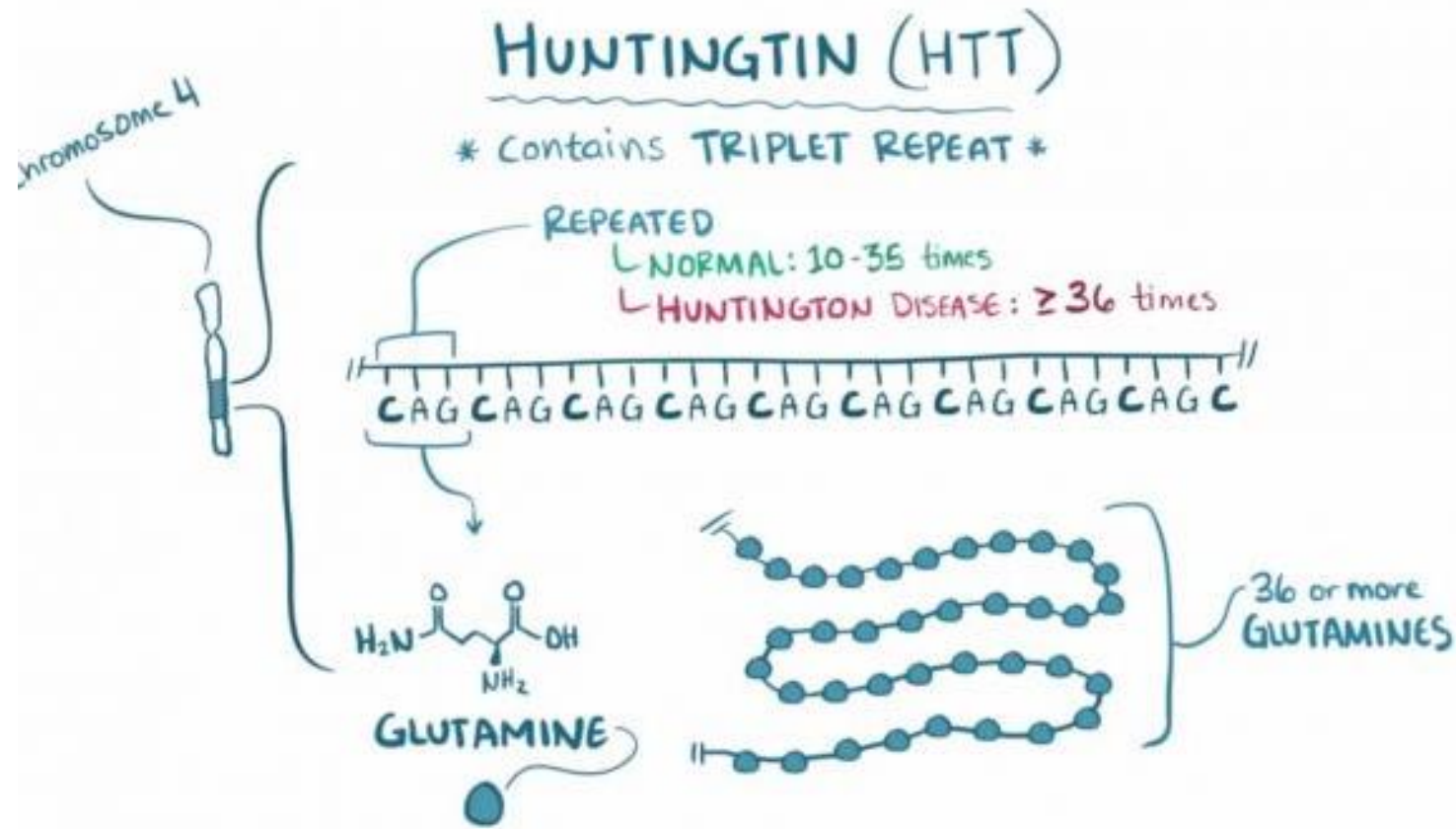


Препараты для лечения БАС

- **Рилузол (Рилутек®)** – блокатор тетродотоксин-чувствительных Na^+ -каналов, снижает токсическую концентрацию глутамата
- **Эдаравон (Радикава®)** – акцептор свободных радикалов, защищает от оксидативного стресса и нейронного апоптоза

Fig L-3: Riluzole Inhibits Glutamate Release





Болезнь Хантингтона (Гентингтона)

- Аутосомно-доминантное неврологическое расстройство, вызванное мутацией в гене *HTT*, кодирующего белок гентингтин
- Заболевание манифестирует во взрослом возрасте и характеризуется прогрессирующими моторными и когнитивными нарушениями, а также изменениями поведения
- Заболевание неизлечимо, терапия – симптоматическая

Психоневрологические проявления болезни Хантингтона

- Апатия, раздражительность, депрессия
- Когнитивные нарушения, преобладают невнимательность, нарушение распознавания эмоций
- Двигательная дисфункция преимущественно имеет форму хореи (непроизвольного сокращения мышц)



Image from: Netter's Neurology, Second Edition

Стратегия лечения пациентов

- Только один препарат одобрен FDA для лечения гиперкинезов при болезни Хантингтона – Тетрабеназин (Нормокинезин®)
- Остальное лечение – симптоматическое (антидепрессанты, атипичные антипсихотики, противопаркинсонические и противоэпилептические средства)



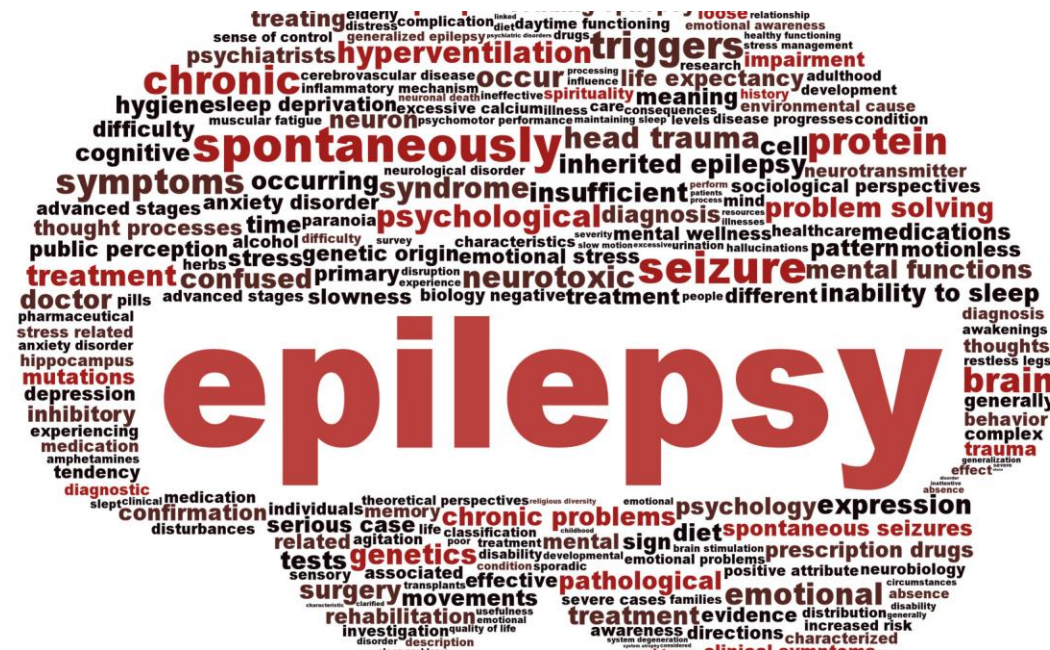
Tetrazin® does not cure the cause of the involuntary movements, and it does not treat other symptoms of Huntington's disease, such as problems with thinking or emotions.



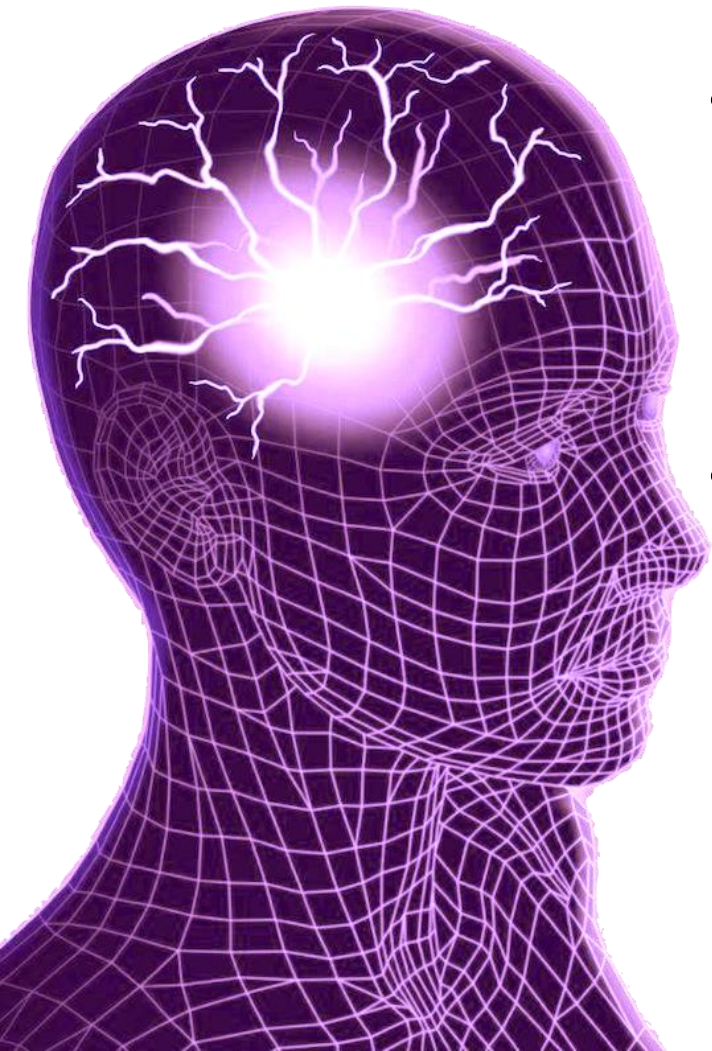
TAJ PHARMA INDIA

Эпилепсия

- Расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации (развитию) эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния



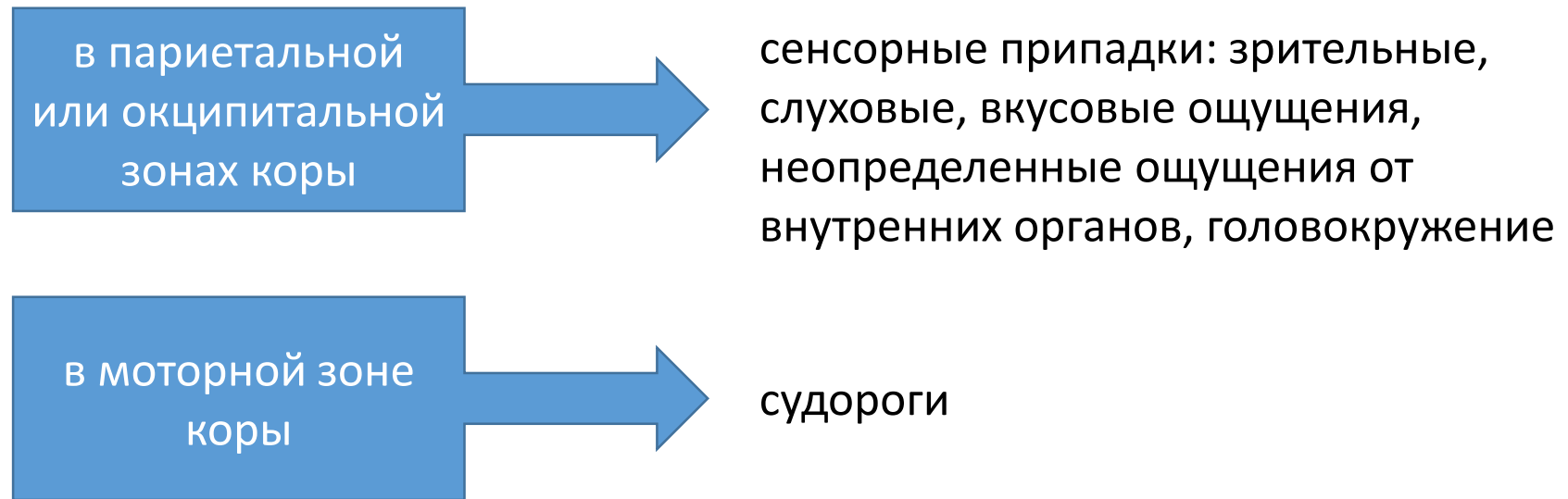
Эпилептические приступы



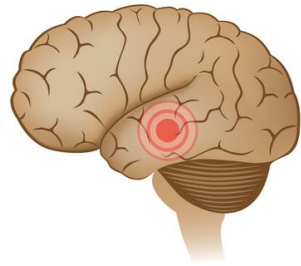
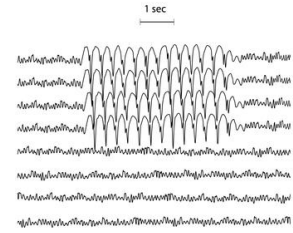
- Эпилептический приступ – это развитие транзиторных знаков и/или симптомов, вызванных аномальной чрезмерной или синхронной нейрональной активностью головного мозга
- Приступы могут иметь форму как незначительных провалов в памяти или мышечных спазмов, так и тяжелых, продолжительных конвульсий

Эпилептические приступы

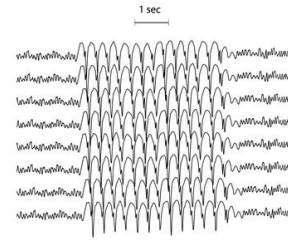
- Характерные признаки приступов изменчивы и зависят от того, в каком участке мозга начинается нарушение, и как далеко оно распространяется



НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТИПОВ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ



Partial seizure



Generalized seizure

Фокальное начало
(с сохраненной осознанностью,
с нарушением осознанности)

Моторные:

- автоматизмы
- атонические
- клонические
- эпилептические спазмы
- гиперкинетические
- миоклонические
- тонические

Без двигательных симптомов:

- вегетативные
- поведенческие
- когнитивные
- эмоциональные
- сенсорные

С переходом в билатеральный
тонино-клонический

Генерализованное начало

Моторные:

- тонино-клонические
- клонические
- тонические
- миоклонические
- миоклонико-тонино-клонические
- миоклонико-атонические
- атонические
- эпилептические спазмы

Абсансы:

- типичные
- атипичные
- миоклонические
- с миоклонией век

С неизвестным началом

Моторные:

- тонино-клонические
- эпилептические спазмы

Без двигательных симптомов:

- поведенческие

Неклассифицированные

Эпилептические приступы

Происхождение эпилептических приступов

Нарушение баланса между тормозными (ГАМК, глицин) и возбуждающими нейромедиаторами (глутамат, аспартат):

- Содержание **ГАМК** в тканях мозга больных эпилепсией **понижено**;
- Содержание **глутамата** в тканях мозга в области эпилептогенного очага **увеличено**;
- Генетические мутации потенциал-зависимых Na^+ - и K^+ -каналов ведут к нарушению генерации потенциала действия;
- Развитие абсансов провоцируется активацией Ca^{2+} -каналов Т-типа.

Направленность действия противоэпилептических препаратов

- Противоэпилептические препараты применяются не только для лечения эпилепсии (коррекция аномальной мышечной активности, потери сознания), а также в качестве нормотимиков или средств для лечения хронической боли:

Модификация ионных токов (подавление деполяризации Na^+ - или Ca^{2+} -каналов)

ИЛИ

Облегчение ГАМК-зависимой передачи (тормозные влияния)

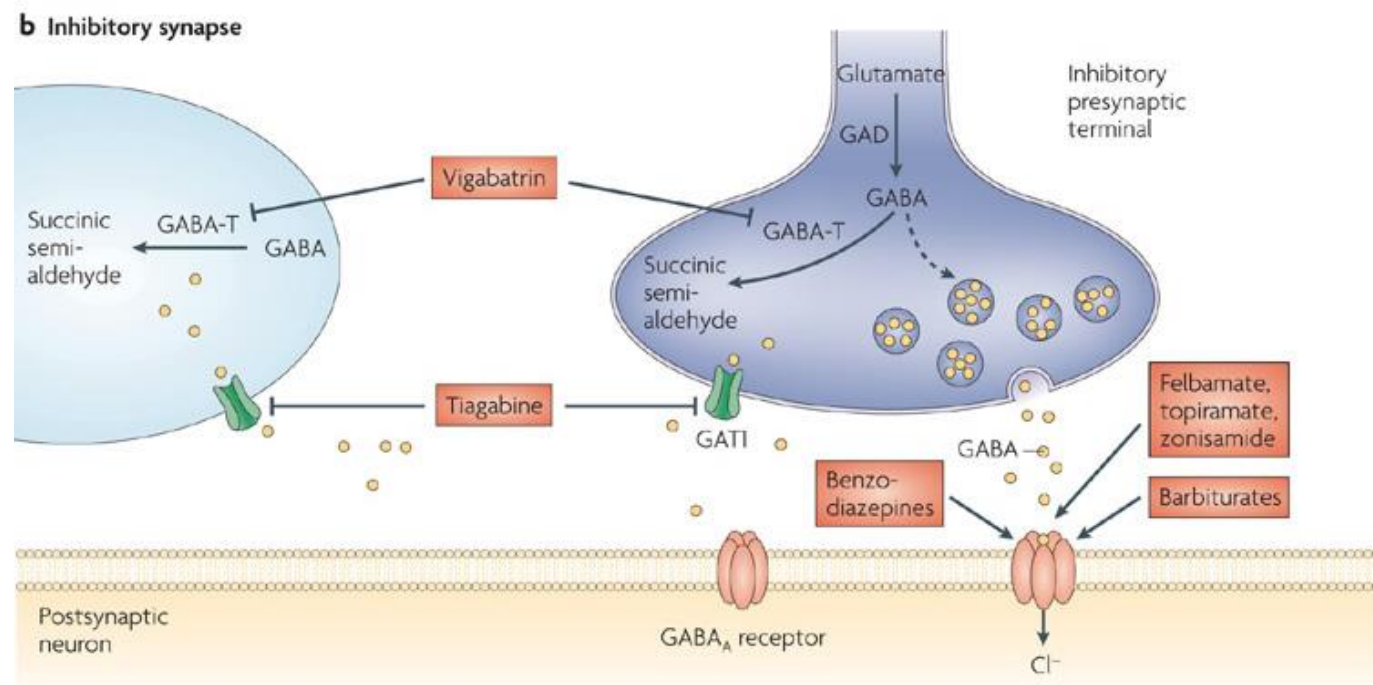
ИЛИ

Подавление возбуждающей (обычно глутаматергической) передачи

Классификация антиконвульсантов на основе их механизма действия

1. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему:

- блокирующие нейрональный и глиальный захват ГАМК – Тиагабин
- препятствующие инактивации ГАМК (ингибирование трансаминазы ГАМК) – Вигабатрин
- способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации – Вальпроевая кислота
- повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК_A-рецепторам – бензодиазепины (Диазепам, Лоразепам, Клоназепам), барбитураты (Фенобарбитал), Топирамат



Классификация антиконвульсантов на основе их механизма действия

2. Средства, понижающие активность глутаматергической системы:

- двойной механизм – блокирование глутаматных (AMPA/каинат) рецепторов и повышение аффинитета ГАМК к ГАМК_A-рецепторам – Топирамат
- уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний – Ламотриджин

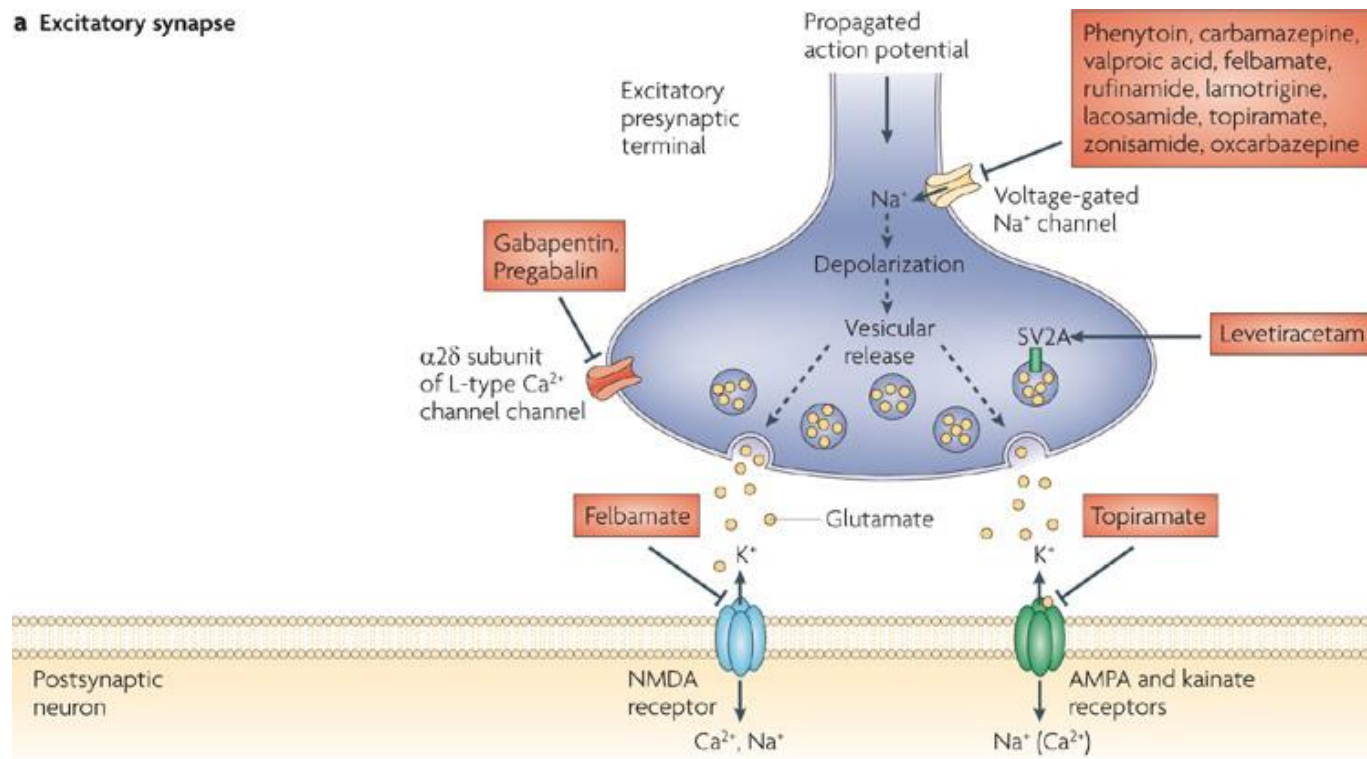
3. Средства, блокирующие Na⁺-каналы:

- Фенитоин, Карбамазепин, Ламотриджин, Вальпроевая кислота

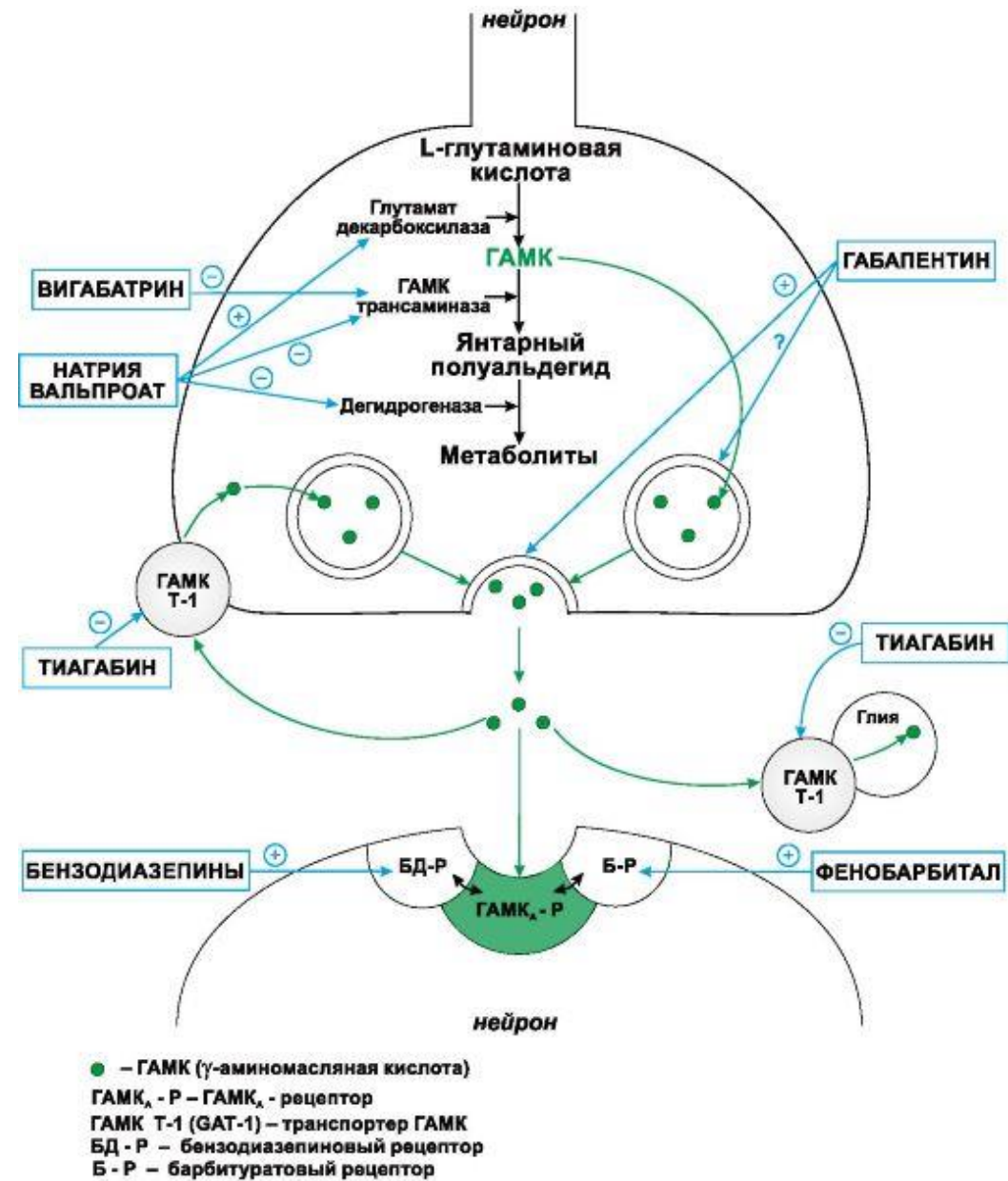
4. Средства, блокирующие Ca²⁺-каналы Т-типа

- Этосуксимид, Вальпроевая кислота

a Excitatory synapse



Сайты действия различных препаратов на метаболизм ГАМК



Классификация антиконвульсантов, исходя из их применения при определенных формах эпилепсии

1. Генерализованные формы эпилепсии

■ Большие судорожные припадки (**grand mal**; тонико-клонические судороги)

- Фенитоин, Карбамазепин, Фенобарбитал (препараты первого выбора),
- Вальпроевая кислота, Диазепам, Топирамат, Ламотриджин

■ Малые приступы эпилепсии (**petit mal**, абсансы)

- Этосуксимид (препарат первого выбора),
- Вальпроевая кислота, Ламотриджин, Клоназепам

2. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии

- Карбамазепин, Фенитоин (препараты первого выбора),
- Вальпроевая кислота, Клоназепам, Топирамат, Ламотриджин, Фенобарбитал, Тиагабин, Вигабатрин, Габапентин

3. Миоклонус-эпилепсия

- Вальпроевая кислота (препарат первого выбора), Этосуксимид, Клоназепам

4. Эпилептический статус

- Фенитоин, Диазепам (препарат первого выбора), Клоназепам, Лоразепам, Фенобарбитал

Классификация по «поколениям» антиконвульсантов

➤ **Антиконвульсанты 1-го поколения:**

Фенобарбитал, Фенитоин, Карбамазепин, Вальпроевая кислота, Этосуксимид.

➤ **Антиконвульсанты 2-го поколения:**

Фелбамат, Габапентин, Ламотриджин, Топирамат, Тиагабин, Окскарбазепин, Леветирацетам, Зонизамид, Клобазам, Вигабатрин.

➤ **Антиконвульсанты 3-го поколения (многие на стадии клинических испытаний):**

Бриварацетам, Валпроцемид, Ганаксолон, Караберсат, Карисбамат, Лакосамид, Лозигамон, Прегабалин, Ремацемид, Ретигабин, Руфинамид, Сафинамид, Селетрацетам, Соретолид, Стирипентол, Талампанел, Флуорофелбамат, Фосфенитоин, Эсликарбазепин, DP-вальпроевая кислота