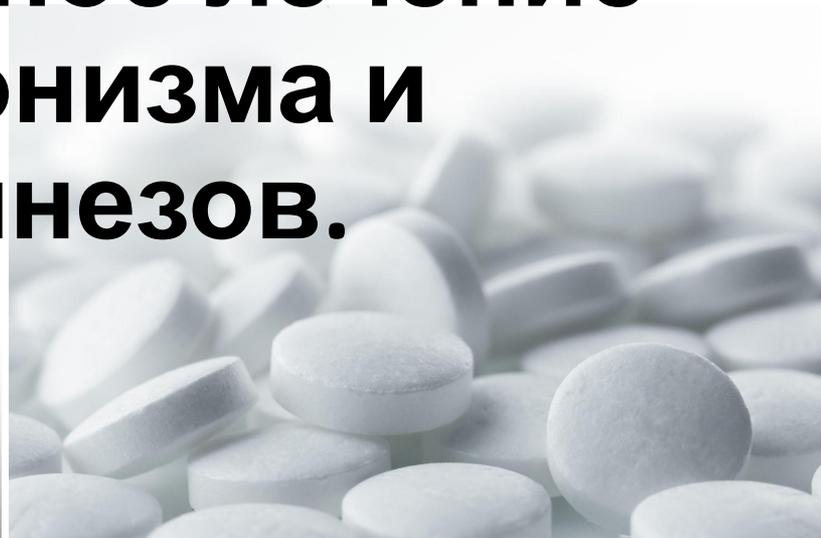




Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования « Уральский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики

Консервативное лечение паркинсонизма и гиперкинезов.

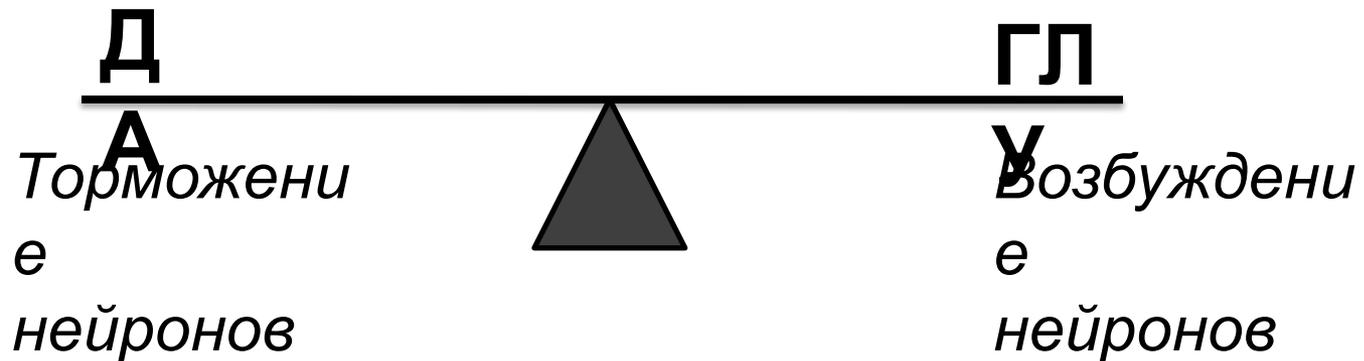


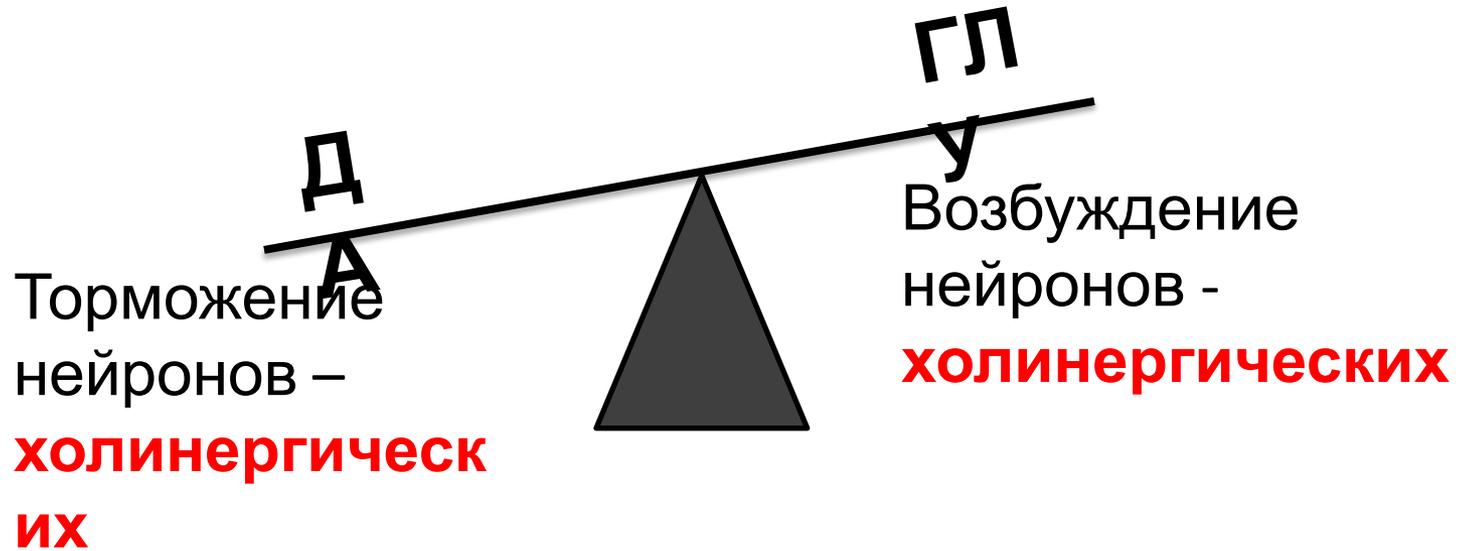
Выполнила: Козлова Мария
ОЛД-404

Болезнь Паркинсона

Патогенез:

1. гибель **ДОФАМИН**ергических нейронов, входящих в структуры стриопаллидарной системы — важнейшей составляющей экстрапирамидной системы, обеспечивающей организацию и построение движений.
2. дефицит синтеза **ДОФАМИНА (ДА)**
3. избыток нейромедиатора глутамата (**ГЛУ**)





4. избыток нейромедиатора

ацетилхолина (АЦХ) — антагонист ДА

5. избыток нейромедиатора гамма-

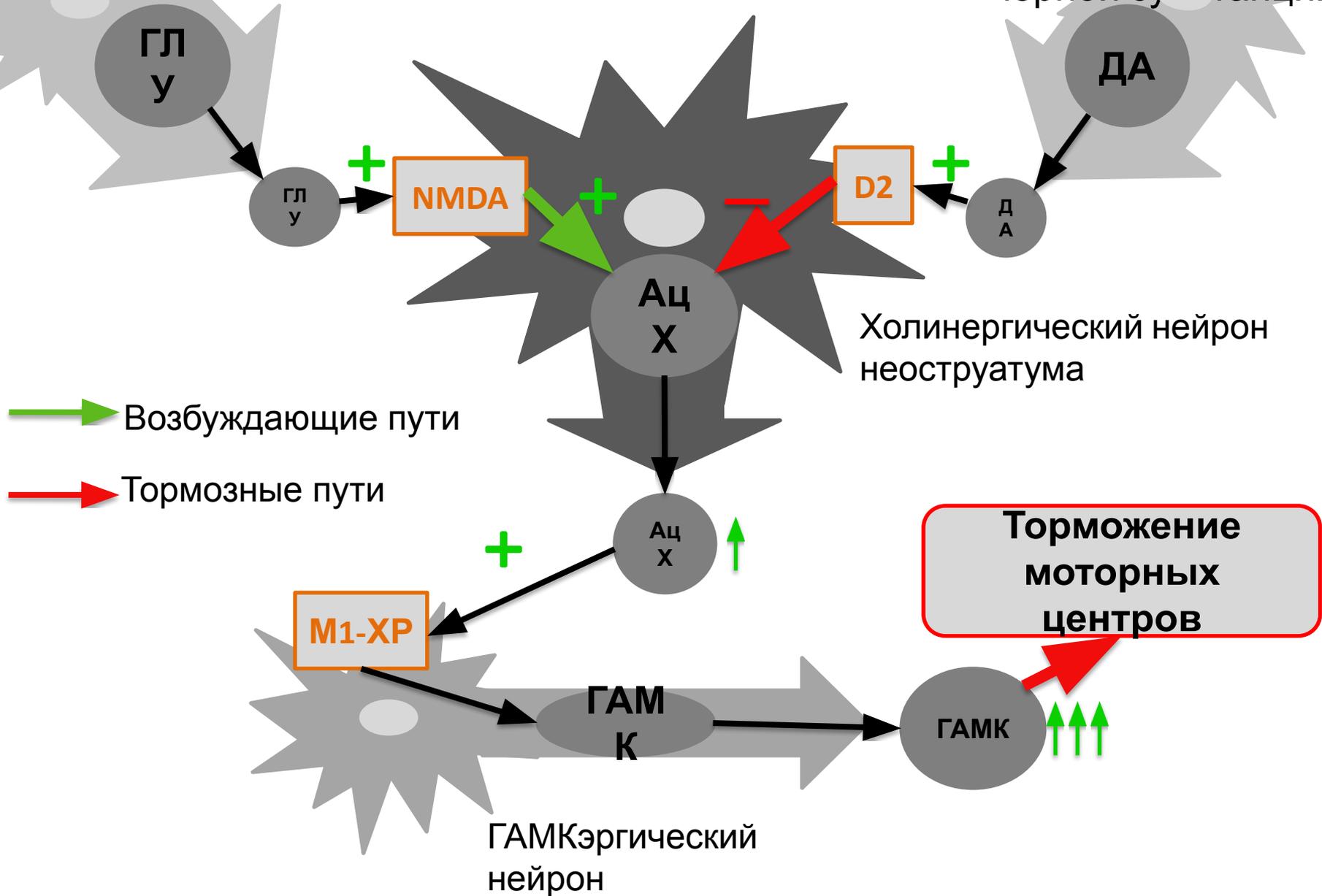
аминомасляной кислоты (**ГАМК**) –

тормозной нейромедиатор –

торможение моторных центров

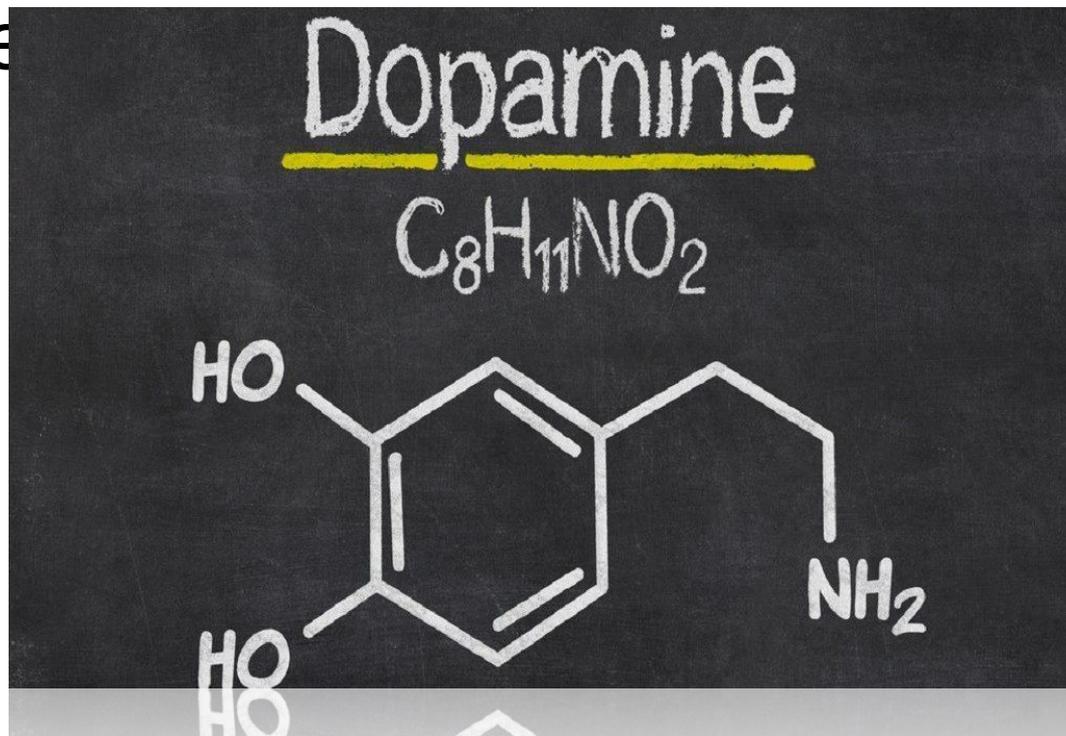
Глутаматергический нейрон лобной коры

Дофаминергические нейроны черной субстанции



Основные принципы лечения Болезни Паркинсона

1. Восполнить дефицит дофамина (ДА)
2. Восполнить функцию дофамина (ДА)
3. Воздействие на холинергическую систему



Основные группы препаратов

- Агонисты дофаминовых рецепторов
- Препараты ДОФА-содержащие (предшественники ДА)
- Группа амантадинов (Адамантаны)
- Холинолитические препараты (М-холиноблокаторы центрального действия)
- Ингибиторы MAO
- Ингибиторы КОМТ



Агонисты дофаминовых рецепторов

Фармакодинамика: Прямая стимуляция дофаминовых рецепторов в ЦНС

Препараты:

- Пирибедил (Проноран) – 150 мг/сут
- Прамипексол (Мирапекс) 1,5-4,5 мг/сут
- Ропинирол (Реквип) – 1,5-24 мг/сут
- Ротиготин (Неупро) – трансдермальный пластырь 2-8 мг/сут



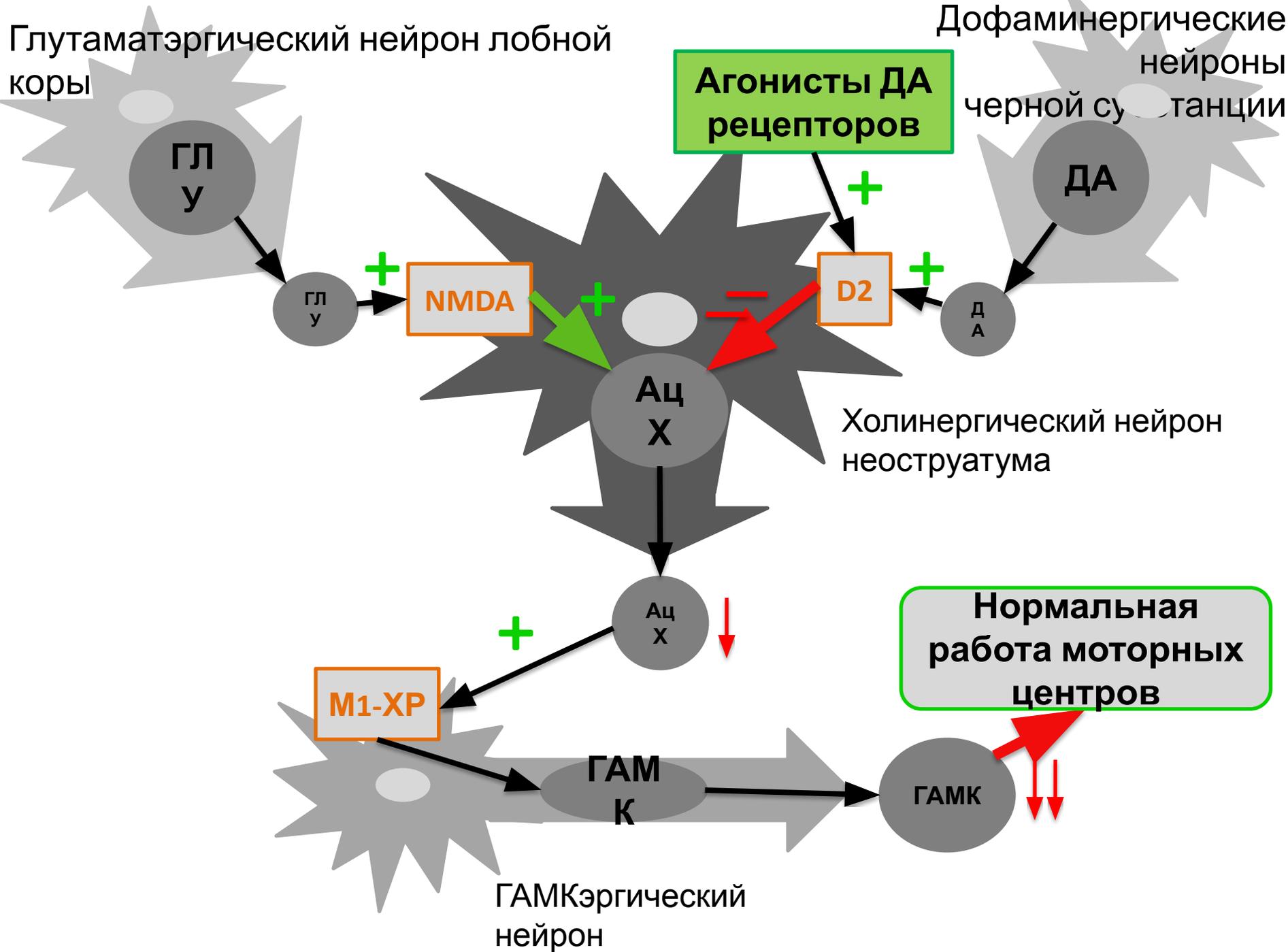
Неупро



Глутаматэргический нейрон лобной коры

Дофаминэргические нейроны черной субстанции

Агонисты ДА рецепторов



Холинергический нейрон неостриатума

Нормальная работа моторных центров

ГАМКэргический нейрон

Препараты ДОФА-содержащие



Препарат: Леводопа +
Карбидопа

(Наком) 1 таблетка - 250/75 мг;—
оптимально 300-800 мг в
сутки в 3-4 приема;

Фармакодинамика:

- Леводопа - является предшественником дофамина, восполняет недостаток последнего в экстрапирамидной системе
- Карбидопа - ингибитор периферической дофа-декарбоксилазы

Препараты ДОФА-содержащие

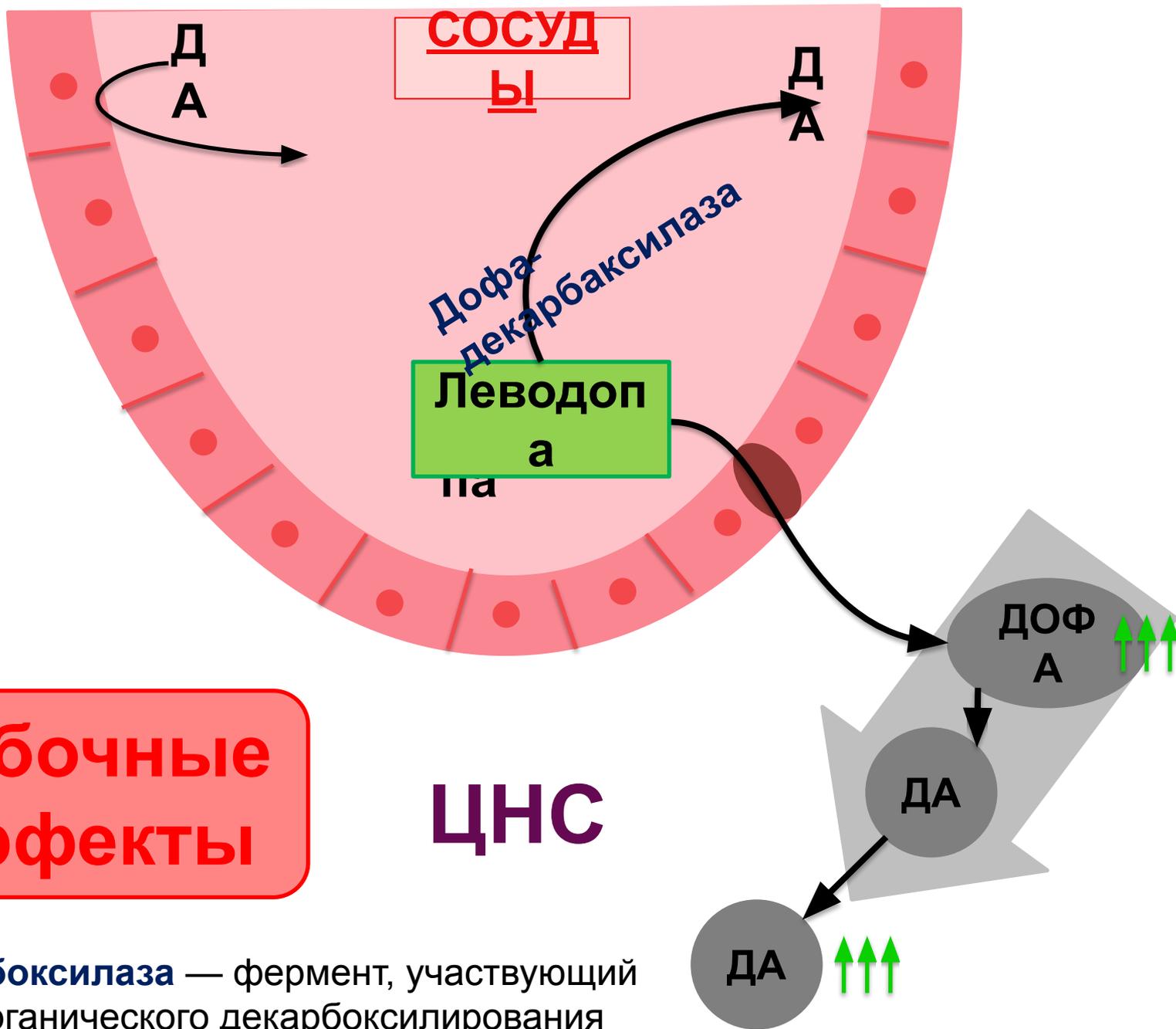
Препарат: Леводопа + Бенсеразид (Мадопар) 1 таблетка - 250/100 мг; 1,5-4 таблетки в сутки.

Фармакодинамика:

- Леводопа - является предшественником дофамина, восполняет недостаток последнего в экстрапирамидной системе
- Бенсеразид - ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы, снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС и к уменьшению проявлений побочного действия.



ГЭ
Б



**Побочные
эффекты**

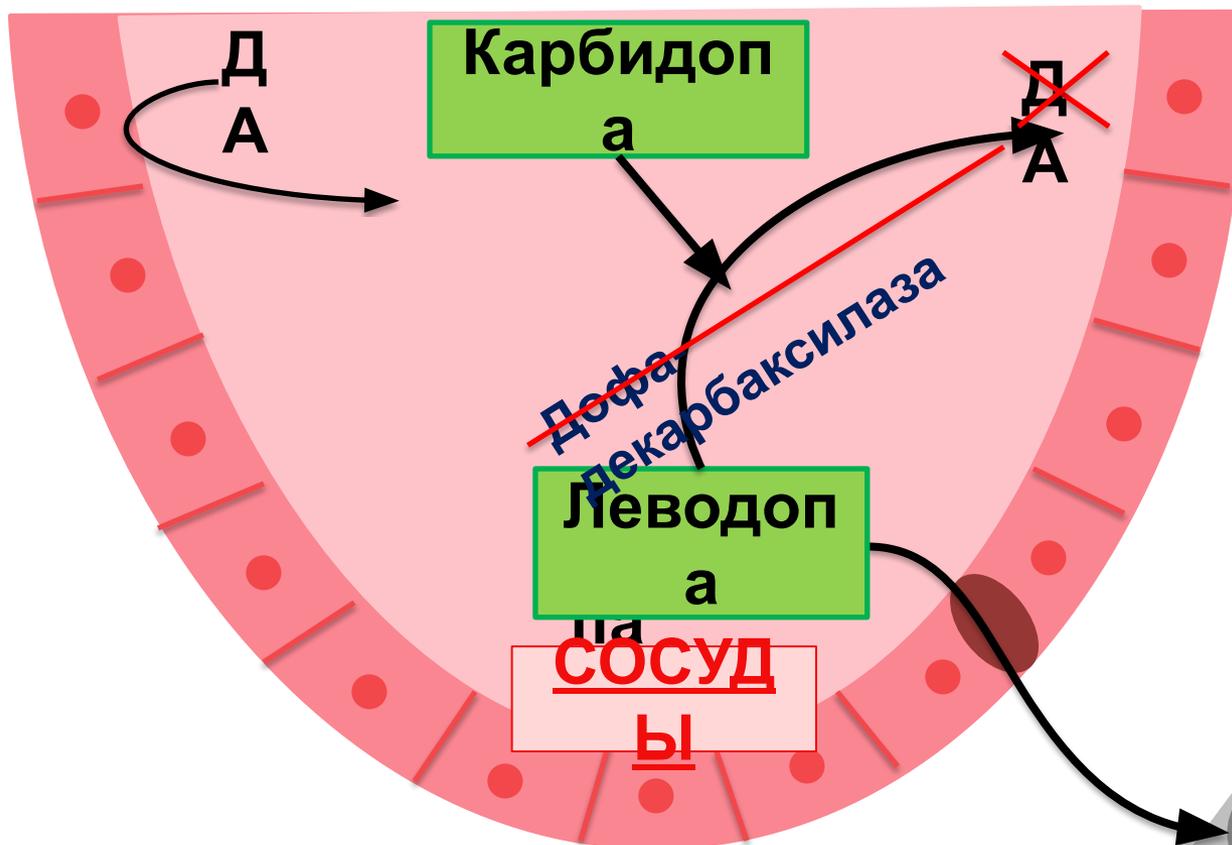
ЦНС

Дофа-декарбоксилаза — фермент, участвующий в процессе органического декарбоксилирования

Периферические эффекты Леводопы (побочка):

- ССС – D1-R – **снижение АД**
- ЖКТ – **тошнота и рвота**
- **психозы** – устраняем атипичными нейролептиками - наименьше сродство к D2 рецепторам и мультирецепторное действие на др (Амисульприд, Азенапин)
- **дискинезии** – непроизвольные сокращения мышц шеи и лица, блефароспазм
- **эпизоды брадикинезии** («on-off»-синдром)-
СИМПТОМЫ ПОЯВЛЯЮТСЯ И ИСЧЕЗАЮТ

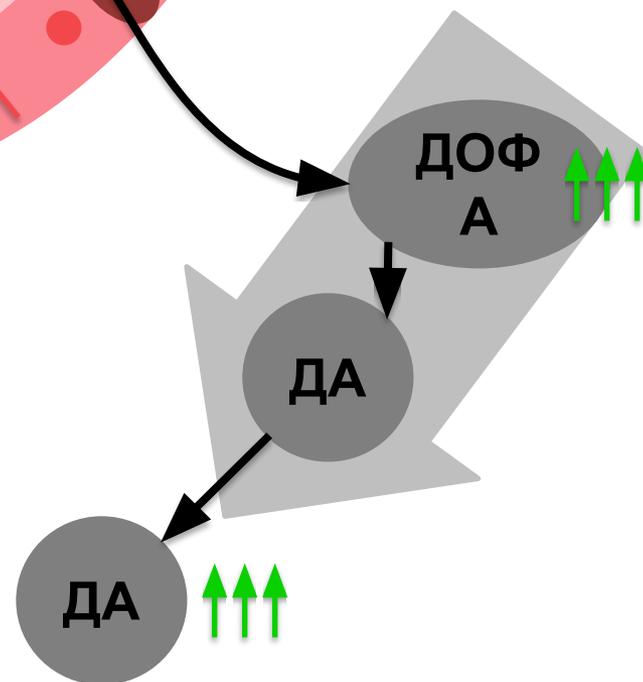
ГЭ
Б

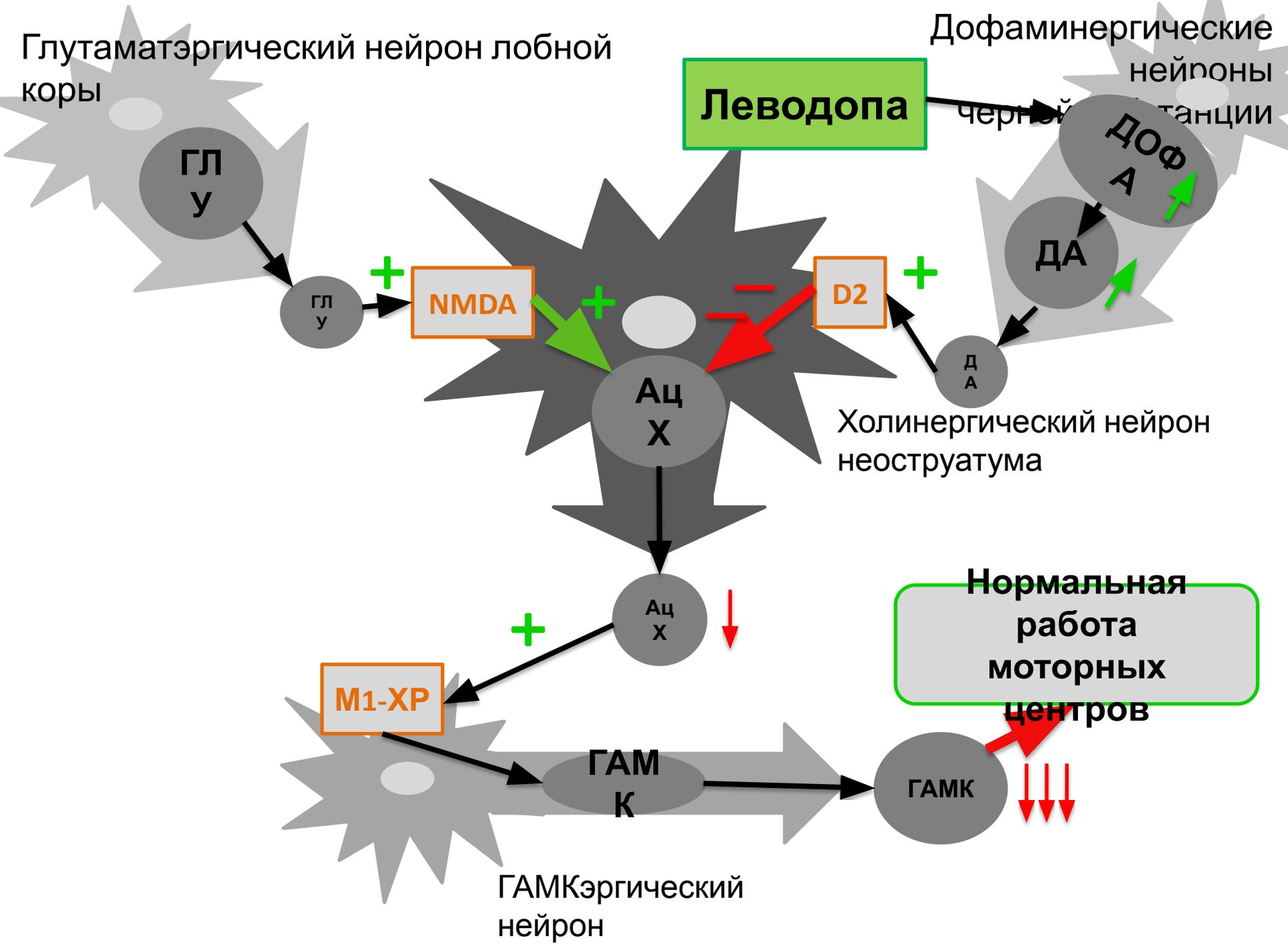


Побочные
эффекты



ЦНС





Группа амантадинов

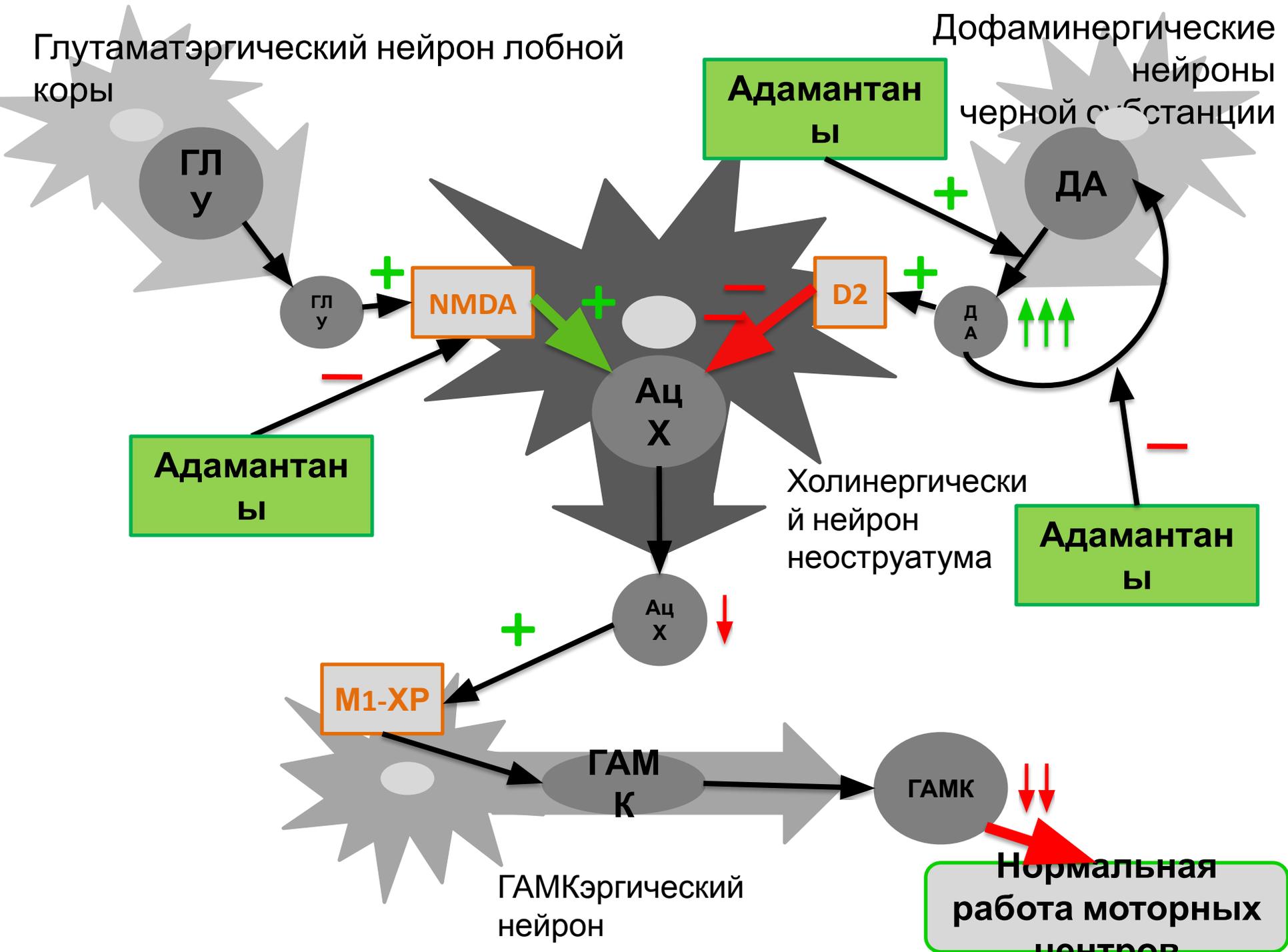
Фармакодинамика:

- Стимуляция процесса выброса дофамина в синаптическую щель
- Блокада NMDA-R
- Снижение обратного захвата ДА

Препараты:

- Амантадин (Мидантан) 100-600 мг/сут
- Мемантин (МЕМАНТИНОЛ) – 10-20 мг/сут





Холинолитические препараты

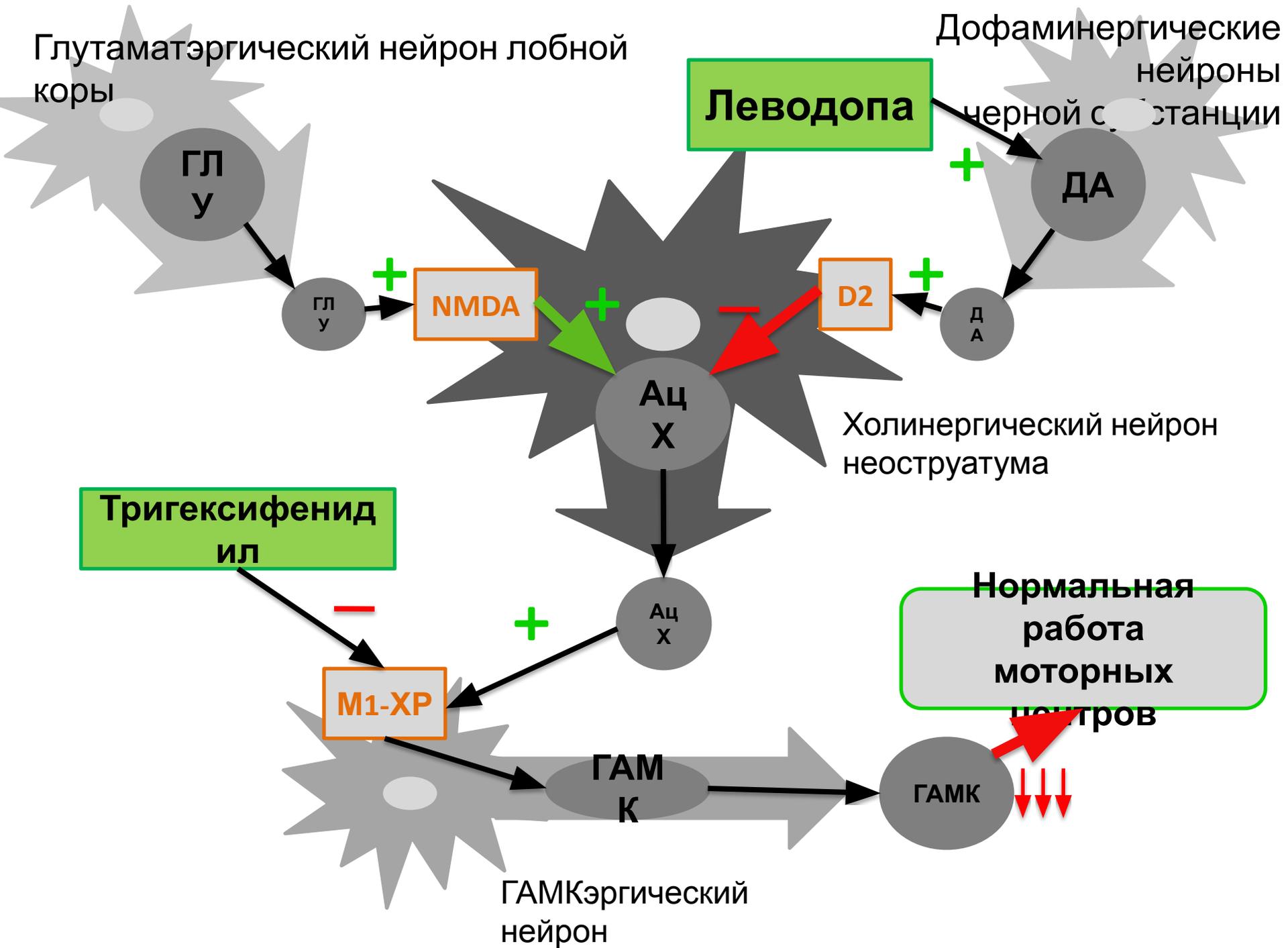


Препарат: Тригексифенидил
(Циклодол) 3-6 мг/сут при
приеме с Леводопой

Фармакодинамика: Оказывает
выраженное центральное
м-холиноблокирующее
действие (уменьшает
тремор)



нормализация дисбаланса
дофамина и АцХ



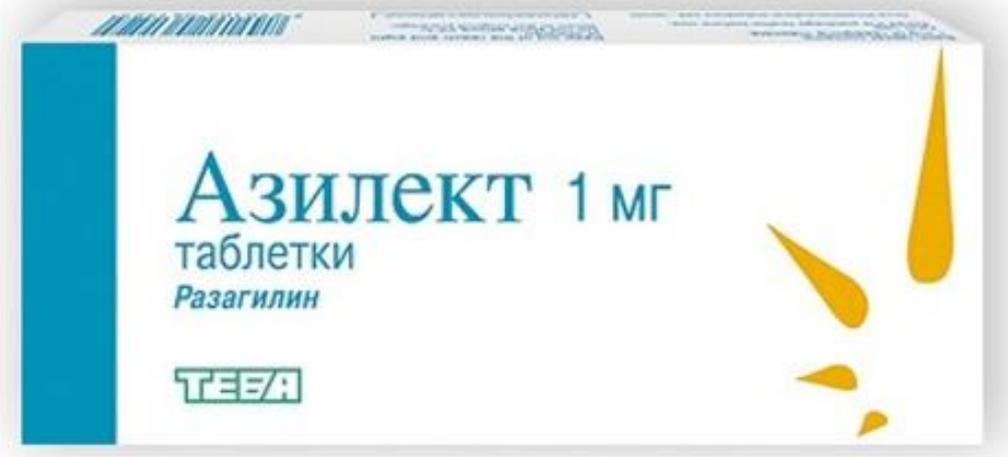
Ингибиторы МАО

- Препарат: Селегилин (Юмекс) 5-10 мг/сут
- Фармакодинамика: необратимо ингибирует МАО, преимущественно связывает МАО В, окисляющую катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин).



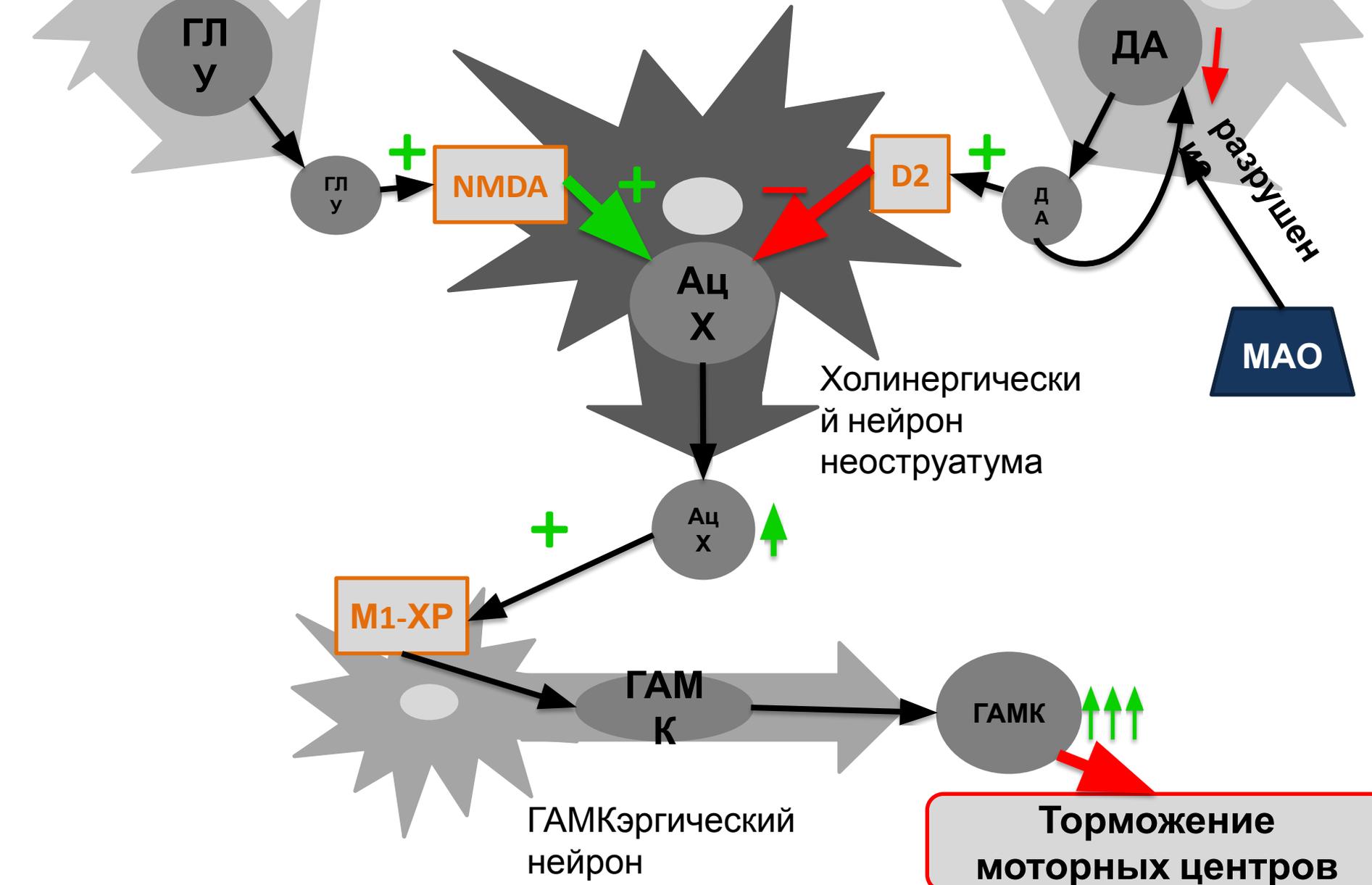
Ингибиторы МАО

- Препарат: Разагилин (Азилект) 1 мг/сут
- Фармакодинамика: необратимо ингибирует МАО, преимущественно связывает МАО В, окисляющую катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин). Обладает нейропротекторным действием.



Глутаматэргический нейрон лобной коры

Дофаминэргические нейроны черной субстанции



Ингибиторы КОМТ

Препарат:

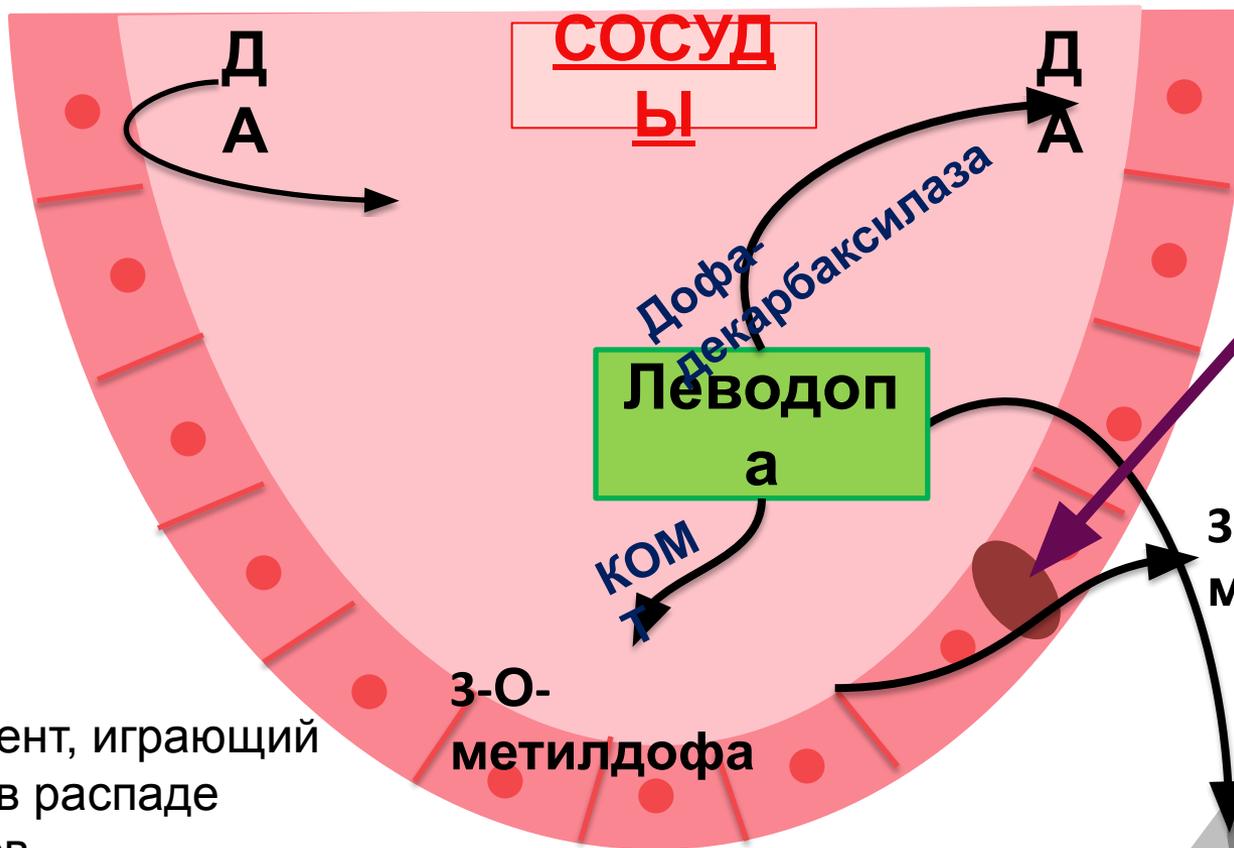
Леводопа+Карбидопа+Энтакапон (Сталево) 100/25/200 мг до 10 табл в сут.

Фармакодинамика:

- Энтакапон - обратимым, специфическим ингибитором КОМТ главным образом периферического действия, замедляет клиренс леводопы из кровотока, что приводит к увеличению биодоступности леводопы



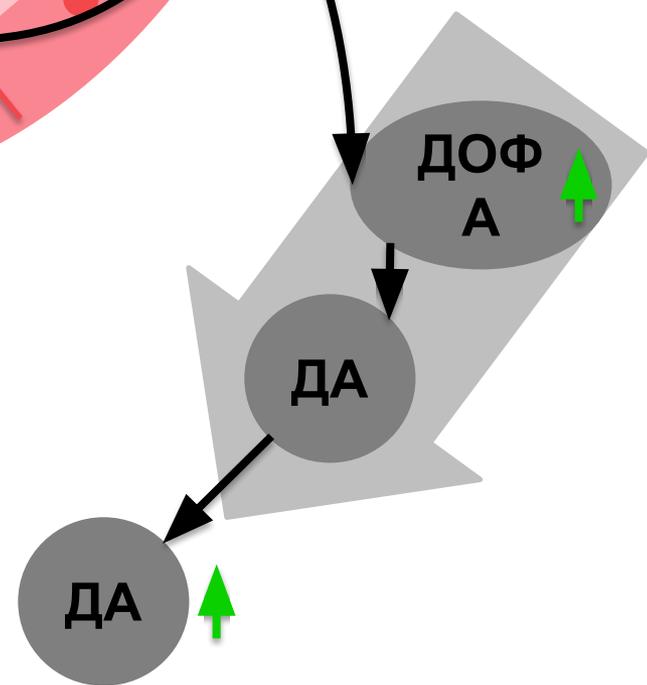
ГЭ
Б



КОМТ - фермент, играющий важную роль в распаде катехоламинов

Снижение концентрации Леводопы в ЦНС

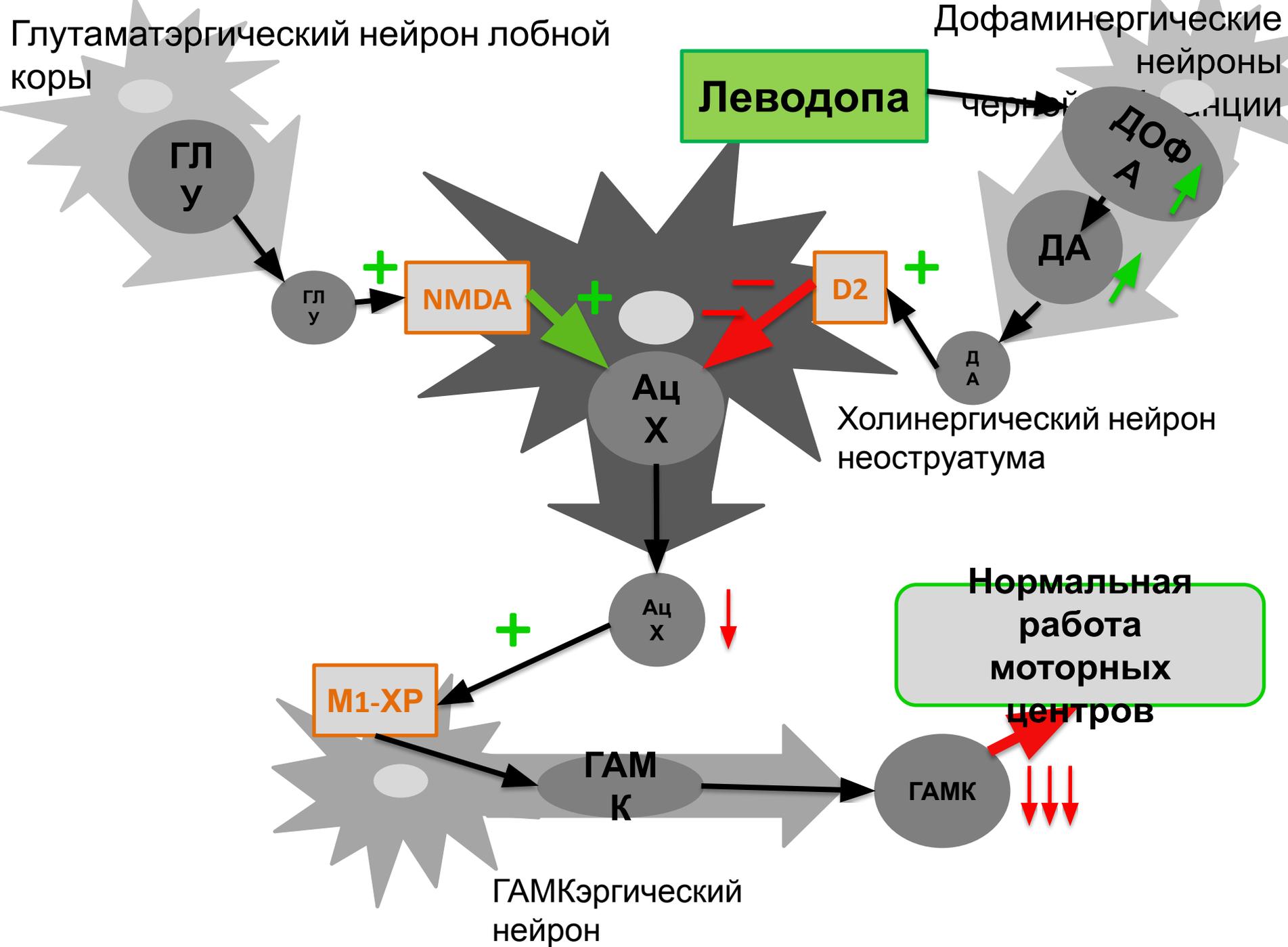
ЦНС



Глутаматэргический нейрон лобной коры

Дофаминэргические нейроны черной субстанции

Леводопа



ГАМКэргический нейрон

Нормальная работа моторных центров

Гиперкинезы

Классификация

По скорости непроизвольных движений:



Быстрые гиперкинезы:

- миоклонии,
- хорейя,
- тики,
- баллизм,
- тремор.
- Сочетаются с понижением мышечного тонуса



Медленные гиперкинезы:

- атетоз,
- торсионная дистония.
- Наблюдается повышение тонуса.
- Дофамин зависимые .

Тремор — быстрые гиперкинезы

- Средства первого ряда:
 - В-блокаторы (Пропранолол (Анаприлин), 60–360 мг/сут)
 - Противоэпилептические, производные барбитуратов (Примидон (Гексамидин), 125–500 мг/сут)



Выбор препарата производят исходя из риска побочного действия, сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациентов.



VS



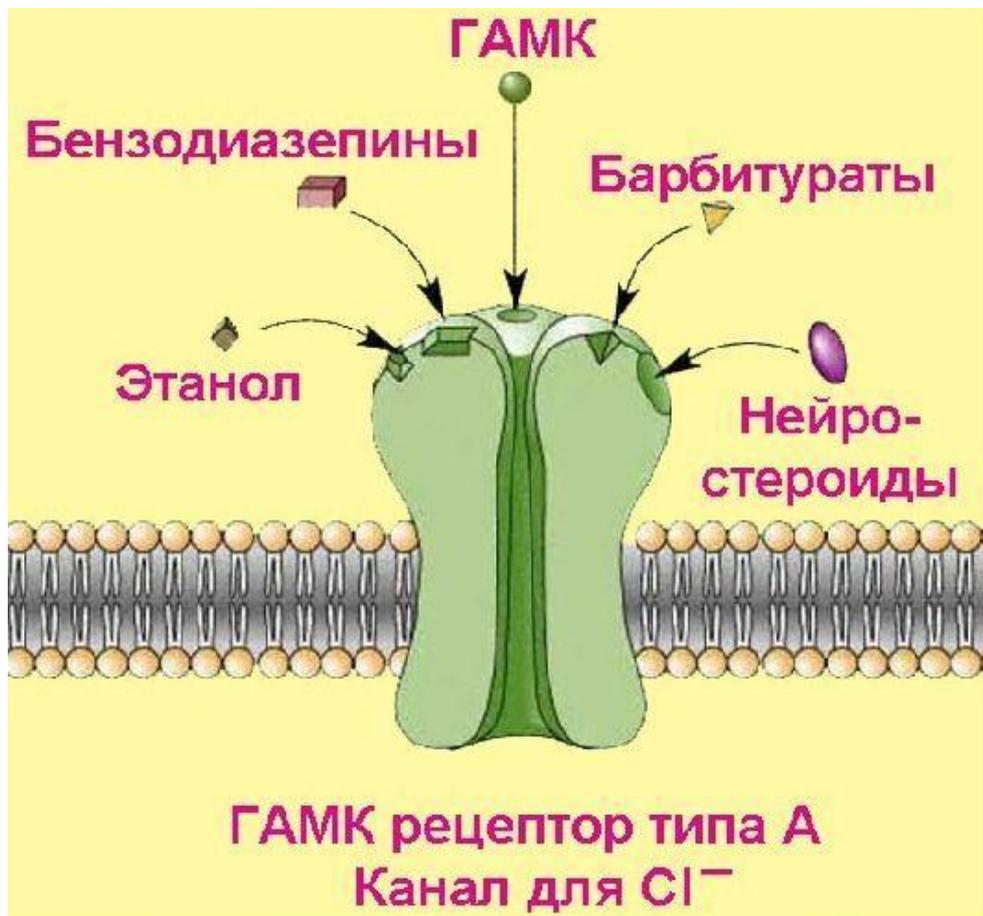
У пожилых пациентов, особенно чувствительных к побочному действию пропранолола на сердечно-сосудистую систему.

У молодых больных, а также пациентов с артериальной гипертензией

Тремор - быстрые гиперкинезы

- Средства второго ряда:
 - Противосудорожные, производные бензодиазепина (Клоназепам, Алпрозалам - особенно эффективны при кинетическом треморе и треморе головы)
 - Противосудорожные, производные барбитуратов (Фенобарбитал)
 - Антагонисты кальция (Флунаризин, Нимодипин)
 - Холинолитические препараты (Тригексифенидил)
- **В резистентных случаях возможна комбинация двух препаратов первого ряда либо их назначение в сочетании с препаратами второго**

Противоэпилептические препараты



Производные Бензодиазепина – повышение частоты открытия хлорных каналов

Производные Барбитуратов – повышение длительности периода открытия хлорных каналов

- Увеличение содержания ионов хлора; гиперполяризация клеточной мембраны и снижение ее возбудимости.
- В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Бензодиазепины

Препарат:

- Клоназепам 2 мг 3-4 раза в сутки
- Алпрозалам (Ксанакс) - 250-500 мкг 3 раза/сут

Показания: миоклония, тремор, тики, хорей.



Торсионная дистония — медленные гиперкинезы

- Наиболее курабельны ДОФА-зависимые формы дистонии при которых эффективны малые дозы препаратов Леводопы (суточную дозу — от 0,25 до 1,5 табл. Накома или Мадопара 250 — назначают в один или два приема).
- Поскольку ДОФА-зависимую дистонию не всегда удается дифференцировать клинически, препараты леводопы целесообразно испытывать во всех случаях генерализованной дистонии, развившейся в детском и юношеском возрасте.



Торсионная дистония — медленные гиперкинезы

- **В целом при генерализованной дистонии можно рекомендовать назначение препаратов в следующей последовательности:**

- 1) препараты леводопы (в детском и юношеском возрасте);
- 2) холинолитики (обычно в высокой дозе, например до 100 мг циклодола в сутки);
- 3) клоназепам и другие бензодиазепины;
- 4) карбамазепин (финлепсин);
- 5) препараты, истощающие запасы дофамина в пресинаптических депо (резерпин);
- 6) нейролептики — блокаторы дофаминовых рецепторов (галоперидол, пимозид, сульпирид, фторфеназин);
- 7) комбинация из перечисленных средств (например, холинолитика с резерпином и нейролептиком).

Холинолитические препараты



Препарат:

Тригексифенидил
(Циклодол) до 100 мг/сут

Фармакодинамика:

Оказывает выраженное
центральное
м-холиноблокирующее
действие.

**Умеренная
эффективность
отмечается при треморе,
писчем спазме,
торсионной дистонии.**

Резерпин

**Используются в
терапии торсионной
дистонии**



RESERPINE

CAS number: 50-55-5

Molecular Formula: C₃₃H₄₀N₂O₉

Molecular weight: 608.67900



Препарат: Резерпин по 0,1 мг
1–2 раза в день с
постепенным повышением
дозы 0,25–0,5 мг в сутки за
3–4 приема.

Фармакодинамика:

в пресинаптических
окончаниях

стимулирует высвобождение
из

везикул дофамина с

одновременным нарушением
его

транспорта, что быстро

Нейролептики

**Эффективны в отношении
блефароспазма, хореи,
баллизма,
лицевого параспазма,
атетоза,
торсионной дистонии.**

Препарат: Галоперидол (5 мг 3
раза в сутки), Пимозид,
Фторфеназин, Сульпирид

Фармакодинамика: купируют
чрезмерную
дофаминергическую
активность - блокируют
постсинаптические
дофаминергические
рецепторы, расположенные
в экстрапирамидной системе



Препаратами лечения фокальных дистоний является ботулинический токсин типа А

- Препарат применяют путем повторных **инъекций в спазмированные мышцы.**
- Действие** ботулинического токсина типа А начинается в течение **4–7 дней после инъекции** - проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли.
- Инъекции должны проводиться регулярно, в среднем, каждые 3 - 4 месяца.** Однако, интервал между инъекциями может варьировать в зависимости от самочувствия пациента и может быть уменьшен либо увеличен на 2 месяца.



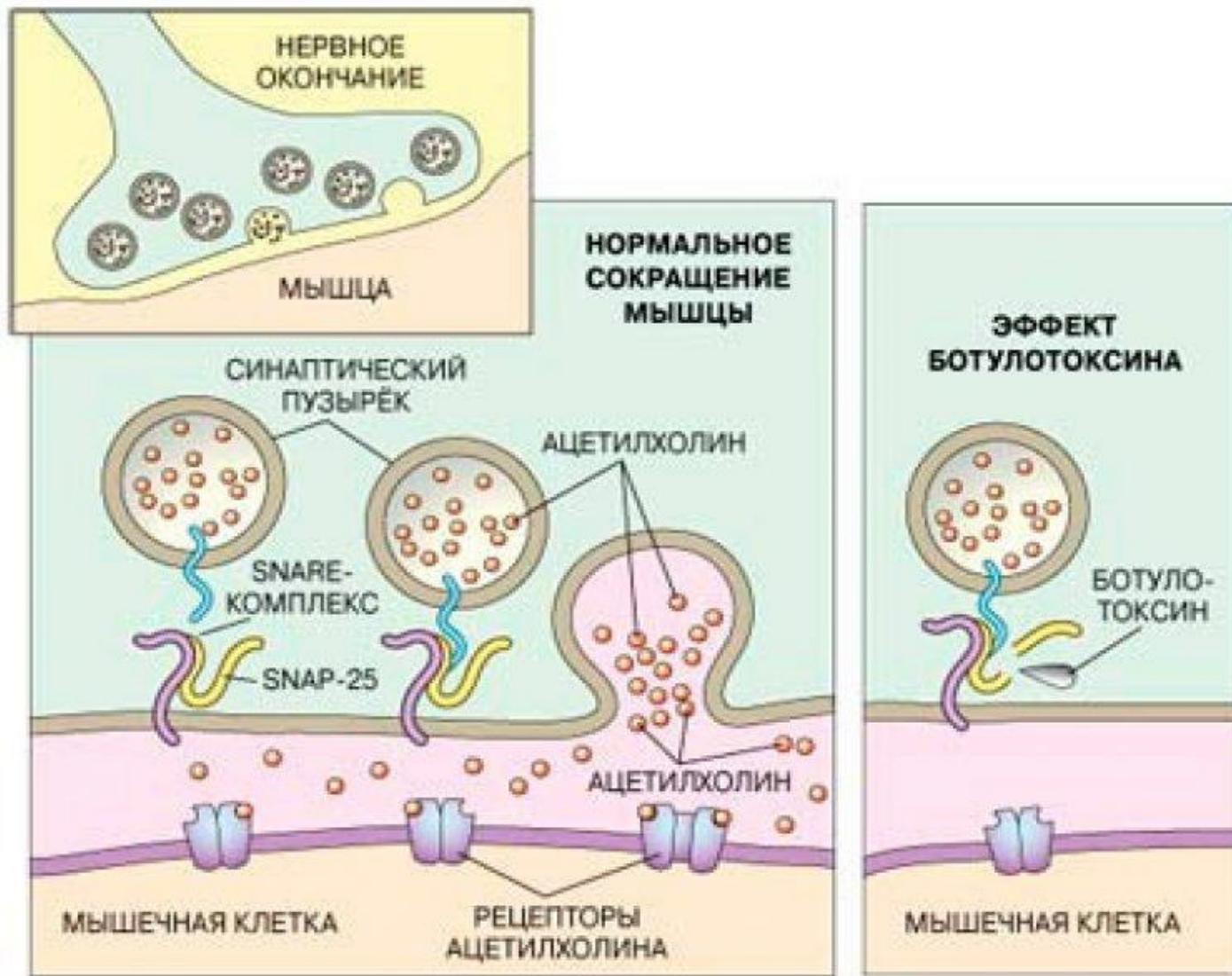
Препараты ботулотоксина



Комплекс ботулинический токсин типа А (БТА)

- Миорелаксант периферического действия.
- Оказывает локальное миорелаксирующее действие за счет блокирования периферической холинергической передачи в нервно-мышечном соединении.
- *Внутримышечно 50-100 МЕ.*

Ботулинический токсин типа А действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина



Хорея

- При тяжелой форме препаратами выбора являются нейролептики
 - галоперидол, пимозид, фторфеназин
 - менее эффективны сульпирид и тиаприд (но меньше побочных действий)
 - атипичные нейролептики, в первую очередь рисперидон, клозапин и оланзапин- обладают более низкой степени сродства к дофаминовым D2-рецепторам и наличии мультирецепторного профиля связывания
- При умеренном гиперкинезе средства блокирующие глутаматергические рецепторы (например, амантадин или мемантин), некоторые антиконвульсанты (например, топирамат), а также симпатолитики (например, резерпин).

Хорея

- При малой хорее средством выбора являются препараты вальпроевой кислоты и карбамазепины; только в том случае, если с их помощью не удастся контролировать гиперкинез, назначают нейролептики в минимальной эффективной дозе



Вальпроаты

Используются в
терапии миоклонии,
гемиспазма,



Препарат: Вальпроовая кислота (Депакин ХРОНО) 500 мг 3-4 раза в день
Фармакодинамика: Ингибируя ГАМК-трансферазу, повышает содержание в ЦНС гамма-аминомасляной кислоты, что и обуславливает снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон головного мозга.

Карбамазепин

Препарат: Карбамазепин

(Финлепсин) - 1–2 табл. 2 раза в день (соответствует 400–800 мг карбамазепина).

Фармакодинамика: блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутамата, аспартата), усиливает тормозные (ГАМКергические) процессы, угнетает метаболизм дофамина.



Тики

- В легких случаях показано нефармакологическое воздействие в виде психопедагогической коррекции, обучения методам самоконтроля и саморегуляции.
- При умеренно выраженных тиках применяют бензодиазепины (клоназепам, 0,5–6 мг/сут) и другие ГАМКергические средства (баклофен, 20–75 мг/сут; фенибут, 250–1000 мг/сут).
- В более тяжелых случаях назначают «мягкие» нейролептики (сульпирид, 100–400 мг/сут; тиаприд, 200–400 мг/сут) либо атипичные нейролептики (например, рисперидон, 0,5–4 мг/сут или оланзапин, 2,5–5 мг/сут).

Тики

- Нейролептики (галоперидол, пимозид, фторфеназин) назначаются при наиболее тяжелых случаях. Наиболее часто применяется галоперидол, который в дозе 1,5–3 мг/сут оказывает положительный эффект у 70% пациентов. Пимозид и фторфеназин не менее эффективны, чем галоперидол, но в меньшей степени оказывают седативное воздействие и лучше переносятся больными, особенно при длительной терапии. Лечение проводится длительно, реже прерывистыми курсами (в период обострения заболевания) .