



**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ  
И  
ПРОТИВОПАРКИНСОНОВЫЕ  
СРЕДСТВА**

1. Патофизиологические основы эпилепсии
2. Противозэпилептические средства
3. Болезнь Паркинсона
4. Противопаркинсонические средства



# ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

- ЛС, которые предупреждают или ослабляют судороги

**Судороги** - непроизвольные сокращения мышц:

- ▣ периферические (обычно - переохлаждение или ишемия)
  - дефицит калия и магния в мышцах,
  - избыток кальция в мышцах,
- ▣ **центральные - эпилепсия**, травма, инфекция, опухоль, интоксикация, **паркинсонизм**, кома.

**Эпилепсия** - это хроническое заболевание ЦНС с судорожными припадками и специфической психопатией.

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

**I. Генерализованная эпилепсия** (общие судороги всех мышц).

**1. Большие судорожные припадки**

(*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с аурой, потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.

**2. Малые судорожные припадки**

(*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.

**II. Парциальная эпилепсия** (миоклонус-эпилепсия, фокальная, Кожевническая) - судороги отдельных мышц с потерей или без потери сознания.

**Эпилептический статус** - следующие одни за другими или непрекращающиеся генерализованные судороги.

# Факторы, способствующие возникновению эпилепсии

## Внешние

1. Травмы головы,
2. Инфекции,
3. Интоксикации, включая алкоголь

## Внутренние

1. Генетические факторы
2. Врожденные особенности ЦНС
3. Нарушение функции желез внутренней секреции
4. Изменения ВНС

# Патогенез эпилепсии обусловлен

функционированием в головном мозге эпилептогенного очага. Он состоит из  $10^3$  —  $10^5$  нейронов с патологически измененными мембранами, имеющими повышенную проницаемость для ионов натрия и кальция.

Эти нейроны, спонтанно генерируя высокочастотные потенциалы действия, образуют гиперсинхронный разряд. В центре эпилептогенного очага находятся постоянно «эпилептично» функционирующие нейроны, по периферии локализованы «дремлющие» нейроны. Их включение в импульсную активность повышает мощность гиперсинхронного разряда.

Чаще всего эпилептогенный очаг формируется в структурах с низким порогом возбуждения — медиобазальных отделах коры больших полушарий, гиппокампе, амигдале, таламусе, ретикулярной формации среднего мозга.

Дальнейшим этапом в прогрессировании заболевания становится формирование эпилептической системы — возбуждение проводящих систем и центров головного мозга.

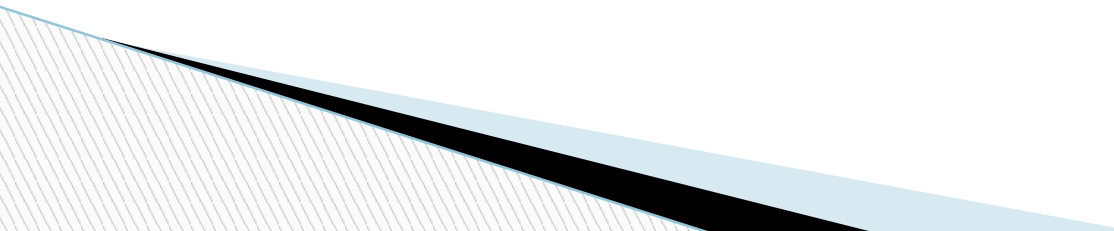
При правополушарных очагах эпилептическая активность распространяется сначала на субкортикальные структуры левого полушария, при левополушарных очагах возбуждаются в первую очередь центры своего полушария.

При прогрессирующем течении эпилепсии развивается тотальная эпилептизация нейронов («эпилептический мозг»).

Систему противэпилептической защиты составляют структуры с хорошо функционирующей системой ГАМК-ергического торможения — фронтоорбитальная кора, полосатое тело, мозжечок, ретикулярная формация моста. Они генерируют медленные волны, подавляющие эпилептические разряды.

При эпилепсии нарушается функция тормозящих ГАМК-ергических синапсов, возрастает функция синапсов, выделяющих **возбуждающие аминокислоты (ВАК)** — глутаминовую и аспарагиновую.

Уменьшение работы тормозящих синапсов всего на 20 % сопровождается развитием судорожных припадков.





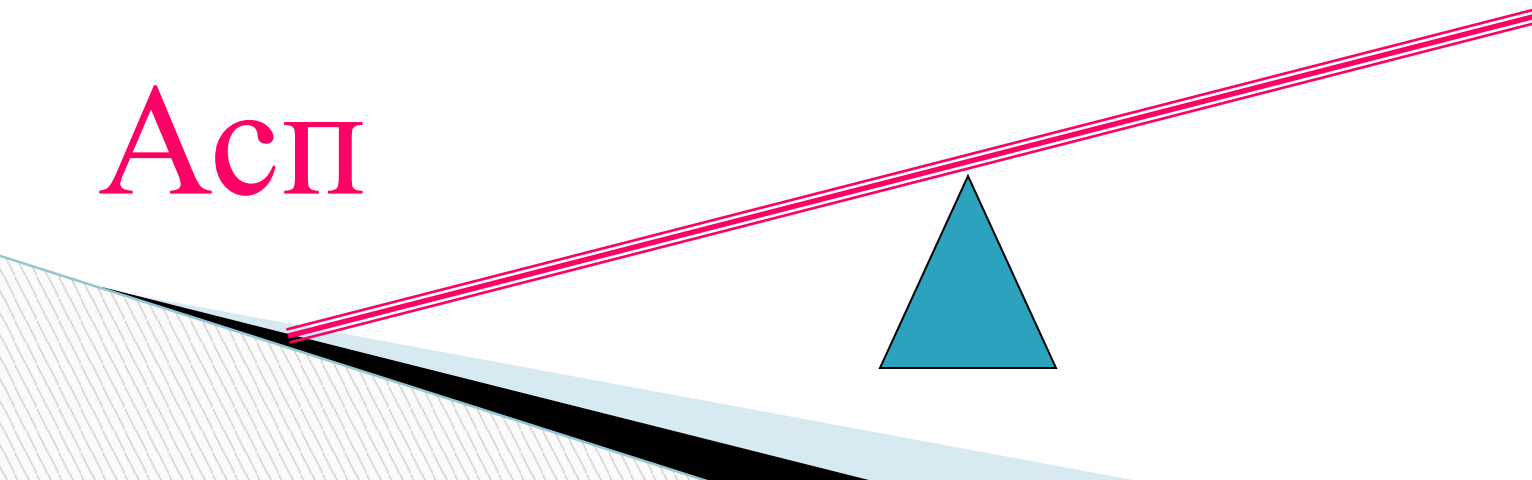
**Причина развития центральных судорог -**  
нарушение баланса между:  
тормозными медиаторами (ГАМК, глицин), и  
**возбуждающими (глутамат, аспаргинат).**

**Глу,**

**Асп**

ГАМК,

Глицин



# Роль ВАК-эргической системы в механизмах эпилепсии



# К противоэпилептическим средствам предъявляется ряд требований:

1. Обладать высокой активностью и большой продолжительностью действия (для профилактики приступов эпилепсии)
2. Обладать хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта
3. Желательно, чтобы они были эффективны при разных формах эпилепсии, что особенно важно при лечении смешанных ее форм.
4. Не иметь седативный, снотворный и другие побочные эффекты неаллергической и аллергической природы.
5. Не должны возникать кумуляция, привыкание и лекарственная зависимость.
6. Иметь малую токсичность и большую широту терапевтического действия.

# Классификация противоэпилептических средств по применению при определенных формах эпилепсии:

## 1. Генерализованная форма эпилепсии:

- **Большие припадки (тонико-клонические судороги):** вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, дифенин, гексамидин, топирамат, бензонал.
- **Эпилептический статус:** диазепам, лоразепам, клоназепам, фенобарбитал-натрий, дифенин-натрий, средства для наркоза.
- **Малые припадки (абсанс):** этосуксимид, вальпроат натрия, клоназепам, ламотриджин, триметин.
- **Миоклонус-эпилепсия:** клоназепам, вальпроаты, ламотриджин, нитрозепам.

## 2. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии:

карбамазепин, вальпроаты, дифенин, ламотриджин, фенобарбитал, гексамидин, клоназепам, топирамат, габапентин, тиагабин, вигабатрин.

# Классификация противоэпилептических средств по механизму действия:

1. Блокаторы **натриевых** каналов: дифенин, карбамазепин, ламотриджин, вальпроаты, топирамат.
2. Блокаторы **кальциевых** каналов Т-типа: этосуксимид, триметин, вальпроаты.
3. Активаторы **ГАМК-эргической** системы:
  1. Агонисты ГАМК и ГАМК-А-рецепторов: бензодиазепины (диазепам, лоразепам, клоназапам), фенобарбитал.
  2. Стимуляторы синтеза ГАМК: вальпроаты.
  3. Антагонисты инактивации ГАМК: вигабатрин.
  4. Блокаторы обратного захвата ГАМК: тиагабин.
4. **Инактиваторы глутаматергической** системы:
  1. Уменьшение высвобождения из пресинаптической мембраны: ламотриджин.
  2. Блокаторы глутаматных AMPA-рецепторов: топирамат.

# Формы эпилепсии и средства для их терапии

Формы эпилепсии	Клиника	Противоэпилептические средства*
<b>Генерализованные припадки</b>		
Тонико-клонический припадок (большой припадок, <i>Grand mal</i> )	Потеря сознания, аура (сенсорная, моторная, вегетативная, психическая в зависимости от локализации эпилептогенного очага), тонические судороги с остановкой дыхания, клонические судороги; продолжительность — 1 — 2 мин	Вальпроаты Дифенин Фенобарбитал Ламотриджин Карбамазепин Гексамидин Бензонал
Абсанс (малый припадок, <i>petit mal</i> )	Внезапная потеря сознания, иногда с кратковременными судорогами (кивки, клевки); продолжительность — около 30 с	Этосуксимид Клоназепам Вальпроаты Ламотриджин
Миоклонус-эпилепсия	Кратковременные (иногда в течение 1 с) внезапные сокращения мышц одной конечности или генерализованные сокращения мышц без потери сознания	Вальпроаты Клоназепам Нитразепам Пирацетам (8 — 24 г в сутки)
<b>Парциальные припадки</b>		
Простые припадки	Различные симптомы в зависимости от локализации эпилептогенного очага, например, при судорожной активности в моторной коре — клонические подергивания мышц, при возбуждении соматосенсорной коры — парестезия; сознание сохранено; продолжительность — 20 — 60 с	Карбамазепин Вальпроаты Дифенин Фенобарбитал Гексамидин Габапентин Ламотриджин
Психомоторные припадки	Сумеречное сознание с автоматизмами и неосознанными, немотивированными поступками, о которых больной не помнит	Карбамазепин Дифенин Вальпроаты Фенобарбитал Гексамидин Клоназепам Габапентин Ламотриджин

*Примечание.* \* — средства указаны в порядке уменьшения терапевтической эффективности.

# Механизмы действия противоэпилептических средств

Механизм действия	Традиционные противоэпилептические средства	Новые
Блокада натриевых каналов	Дифенин, карбамазепин, вальпроаты	Фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, окскарбамазепин, зонисамид
Блокада потенциалозависимых кальциевых каналов	Этосуксимид, вальпроаты	Фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, окскарбамазепин, зонисамид
Усиление ГАМК-ергического торможения	Фенобарбитал, гексамидин, бензонал, клоназепам, вальпроаты	Вигабатрин, тиагабин, фелбамат, габапентин, топирамат, зонисамид
Уменьшение глутаматергического возбуждения	—	Ламотриджин, фелбамат, топирамат
Уменьшение образования тетрагидрофолата	Дифенин, фенобарбитал, гексамидин	—

# БАРБИТУРАТЫ

## 1. Фенобарбитал (Люминал)

1. Барбитурат с выраженным снотворным эффектом, усиливает ГАМК-ергическое торможение, воздействуя на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМКА-рецепторном комплексе; уменьшает выделение возбуждающих аминокислот, блокирует AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты.
2. Используется в сублипнотических дозах при тонико-клонических и парциальных припадках. К снотворному влиянию фенобарбитала развивается привыкание при сохранении противосудорожной активности.
3. Препарат обеспечивает защиту ЦНС от гемодинамических и гипоксических нарушений, способствует перераспределению крови в пользу зон ишемии, снижает потребность мозга в кислороде и внутричерепное давление.
4. Полностью, но медленно всасывается из кишечника. Создает максимальную концентрацию в крови через несколько часов. 40 — 60 % дозы связано с альбуминами крови.



**2. ГЕКСАМИДИН (ПРИМИДОН)** — дезоксибарбитурат, превращается в фенобарбитал (25 %) и фенилэтилмалонамид, оказывающие противосудорожное действие. При эпилепсии гексамидин в три раза менее активен, чем фенобарбитал. Обладает слабыми снотворными свойствами. Токсические эффекты гексамидина такие же, как у фенобарбитала (седативное влияние, головокружение, атаксия, диплопия, нистагм, рвота, кожная сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, ускорение инактивации витаминов). У больных парциальной эпилепсией гексамидин может вызывать острый психоз.

**3. БЕНЗОНАЛ (БЕНЗОБАРБИТАЛ)** - бензоильное производное фенобарбитала применяют для лечения судорожных форм эпилепсии различного происхождения, включая случаи с парциальными припадками. В сочетании с гексамидином и карбамазепином он показан для лечения бессудорожных и полиморфных припадков. Бензонал не нарушает функцию системы бодрствования — ретикулярной формации среднего мозга и не вызывает снотворный эффект; подавляет таламо-кортикальную синхронизирующую систему, что предотвращает гиперсинхронные разряды в корковых нейронах и развитие судорожных приступов. У больных эпилепсией бензонал, помимо предупреждения припадков, уменьшает вязкость мышления, злобность, агрессию, улучшает настроение.

**ДИФЕНИН (ФЕНИТОИН, ДИЛАНТИН)** — производное гидантоина, эффективен при тонико-клонических и парциальных (простых, психомоторных) припадках. Дифенин пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов, что снижает частоту генерации потенциалов действия. Не обладает седативным и снотворным влиянием. В дозах, в 5 — 10 раз больших, чем терапевтические дозы, потенцирует ГАМК-ергическое торможение.

После приема внутрь или введения в мышцы всасывается медленно и неполно. Пик концентрации достигается через 3 — 12 ч, 90% дозы связано с альбуминами крови. Хорошо проникает в ЦНС.

**КАРБАМАЗЕПИН (МАЗЕПИН, СТАЗЕПИН, ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН, ЭПИАЛ)** — трициклическое производное иминостильбена, применяется с 1974 г. для терапии тонико-клонических, простых и психомоторных эпилептических припадков. Карбамазепин увеличивает продолжительность инактивированного состояния натриевых каналов в нейронах, тормозит выделение глутаминовой кислоты. Обладает свойствами трициклического антидепрессанта, сглаживает симптомы эпилептического характера — вязкость мышления, депрессию и агрессивность. Карбамазепин является основным анальгетиком при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов.

**КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН, РИВОТРИЛ)** — производное бензодиазепина, оказывает не только противосудорожное, но и противотревожное и антидепрессивное влияние. Потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, так как воздействует на бензодиазепиновые рецепторы ГАМК-комплекса. В большой концентрации пролонгирует инактивацию натриевых каналов.

Клоназепам показан при всех формах эпилепсии за исключением тонико-клонических припадков. Его назначают кратковременно (10 — 30 дней) в периоды нарастания частоты припадков. Препарат также вводят в вену для купирования эпилептического статуса. Вливание препарата в вену иногда приводит к угнетению дыхания, брадикардии, артериальной гипотензии. Внезапная отмена клоназепама опасна ухудшением течения эпилепсии вплоть до эпилептического статуса.

Клоназепам хорошо всасывается из кишечника, создает пик концентрации в крови спустя 1 — 4 ч. После введения в вену распределяется в организме как липофильное вещество. Быстро проникает в головной мозг, но затем перераспределяется в другие органы. 85 % дозы связано с белками крови. В печени нитрогруппа клоназепама восстанавливается в аминогруппу. Период полуэлиминации — 24ч.

**ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)** — производное сукцинимида, обладает избирательным лечебным действием при абсансах. Блокирует кальциевые каналы Т-типа в эпилептогенных очагах таламуса, уменьшает эффекты аспарагиновой кислоты.

Этосуксимид полностью всасывается после приема внутрь, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Мало связывается с белками крови.

Длительная терапия этосуксимидом снижает порог развития тонико-клонических и миоклонических припадков, что может переводить течение эпилепсии с абсансов на указанные виды припадков.

Для профилактики этого осложнения этосуксимид принимают совместно с дифенином или карбамазепином.

**ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ** (АЦЕДИПРОЛ, ДЕПАКИН, ОРФИРИЛ), **КИСЛОТА ВАЛЬПРОЕВАЯ** (ДИПРОМАЛ, КОНВУЛЕКС) и комбинированные препараты вальпроата натрия и кислоты вальпроевой (**ДЕПАКИН ХРОНО**) — производные 2-пропилвалериановой кислоты (карбоновая кислота с разветвленной цепью).

Вальпроаты, диссоциируя на ионы, нарушают проводимость натриевых каналов аналогично дифенину и блокируют кальциевые каналы по типу действия этосуксимида; активируют калиевые каналы. Они также способствуют накоплению ГАМК в синапсах головного мозга.

Показаны для терапии тонико-клонических припадков, абсансов, миоклонус-эпилепсии, парциальной эпилепсии, эпилептической энцефалопатии.

Достоинством пролонгированных лекарственных форм вальпроатов является возможность приема один раз в сутки на ночь. Вальпроаты реже других противосудорожных средств вызывают парадоксальную аггравацию припадков.

**ВИГАБАТРИН (САБРИЛ)** — селективный, необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы, значительно увеличивает содержание ГАМК в головном мозге. Эффективность вигабатрина зависит от скорости ресинтеза ГАМК-трансаминазы. Вигабатрин назначают для лечения наиболее тяжелых форм эпилепсии, когда другие противоэпилептические средства неэффективны.

Препарат быстро и хорошо всасывается из кишечника, его биодоступность не зависит от приема пищи. Не связывается с белками плазмы и не участвует в реакциях окисления, катализируемых цитохромом Р-450. 70 % дозы выводится почками за 24 ч, период полуэлиминации составляет 5 — 8 ч.

Во время лечения вигабатрином необходима консультация офтальмолога каждые 6 мес.

**ГАБАПЕНТИН (НЕЙРОНТИН)** — молекула ГАМК, ковалентно связанная с липофильным циклогексановым кольцом. Стимулирует освобождение ГАМК из пресинаптических окончаний ЦНС. Взаимодействует с габапентинсвязывающим белком в кальциевых каналах, что уменьшает поступление  $Ca^{2+}$  в пресинаптические окончания с последующим снижением выделения возбуждающих нейромедиаторов.

Показан для терапии парциальной эпилепсии, противопоказан при тонико-клонических припадках.

Габапентин полностью всасывается из кишечника, не связывается с белками плазмы, выводится почками в неизменном виде (препарат выбора при парциальной эпилепсии у больных гепатитом). Период полуэлиминации — 5 — 7 ч. Габапентин хорошо переносят 86 % пациентов.

**ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)** — производное фенилтриазина, блокирует натриевые каналы нейронов, тормозит выделение глутаминовой кислоты и устраняет ее нейротоксические эффекты.

Применяется для лечения тонико-клонических припадков, абсансов и парциальной эпилепсии. Не рекомендован для терапии миклонус-эпилепсии из-за опасности аггравации припадков.

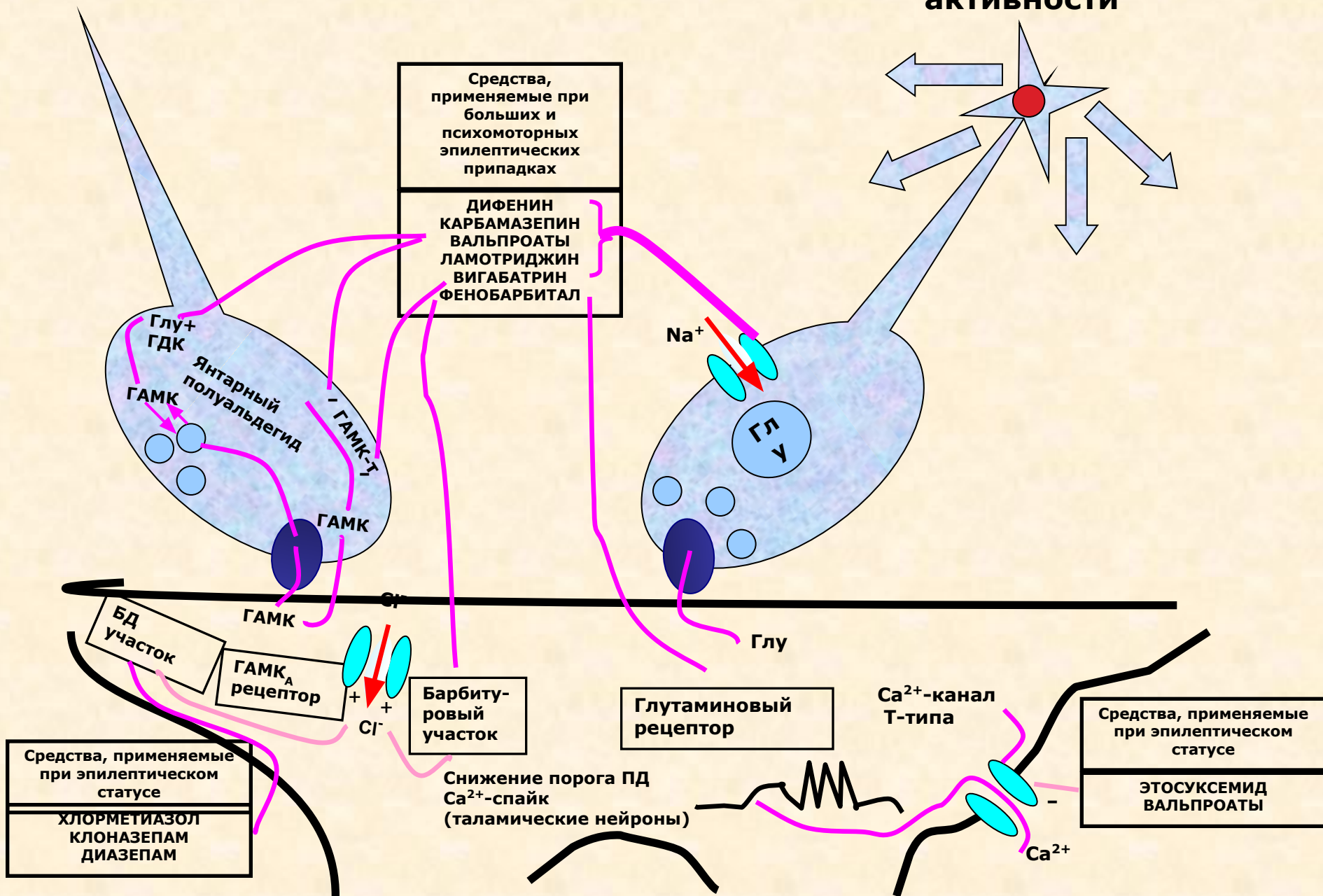
Ламотриджин полностью всасывается при приеме внутрь. Выводится почками в виде глюкуронидов. Период полуэлиминации — 24 ч. Индукторы биотрансформации — дифенин, фенобарбитал, гексамидин и карбамазепин укорачивают этот показатель до 15 ч, ингибиторы метаболизма — вальпроаты удлинляют вдвое. Ламотриджин снижает на 25 % концентрацию вальпроатов в крови через несколько недель совместного применения; способствует преобразованию карбамазепина в токсический метаболит — 10,11-эпоксид.

Ламотриджин оценивают как безопасное противоэпилептическое средство.



# ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Очаг эпилептической активности



# Побочные эффекты противоэпилептических средств

Препараты	Нежелательные эффекты
Фенобарбитал (люминал)	Кумуляция, седативное, снотворное влияние, нарушение памяти, аллергия, психическая и физическая зависимость
Дифенин (фенитоин)	Нейротоксичность, гепатотоксичность, атаксия, головокружение, нарушение речи, двоение в глазах, нистагм, судороги, галлюцинации, нейропатия, гиперпазия десен, кровотечение, аллергия
Карбамазепин (финлепсин)	Сонливость, головокружение, диплопия, гепатотоксичность, лейкопения, тромбоцитопения, аритмии, анемия
Этосуксимид	Сонливость, летаргия, головокружение головная боль, икота, паркинсонизм, светобоязнь, апластическая анемия
Вальпроаты	Гепатотоксичность, седация, атаксия, тремор, повышение аппетита, аллергия, поликистоз яичек, редко синдром Рейе, панкреатит

# Побочные эффекты противоэпилептических средств

Препараты	Нежелательные эффекты
Ламотриджин	Редко головокружения, атаксия, сыпь
Габапентин (нейронтин)	Редко сонливость, нервозность, головокружение, головная боль, амнезия, слепота, ринит, фарингит, миалгия
Вигабатрин (сабрил)	Депрессия, утомляемость, слабость, сужение поля зрения (атрофия сетчатки)
Бензодиазепины	Сонливость, летаргия, антеградная амнезия, слабость, атаксия, головокружение, нарушение речи (дизартрия), агрессия, раздражительность, снижение концентрации внимания, анорексия, психическая и физическая зависимость, привыкание к дозе, остановка дыхания
Гексамидин (примидон)	Седация, атаксия, диплопия, психоз, нистагм, тромбоцитопения, рвота, лейкопения, лимфоаденопатия, гиповитаминоз

# ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ** - это лекарственные средства,  
применяемые для лечения  
**ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

- Болезнь Паркинсона
- Вторичный паркинсонизм

**Болезнь Паркинсона** (дрожательный паралич) – заболевание, возникающее при поражении 70% и более базальных дофаминергических ганглиев.

**Проявления заболевания:**

**акинезия** (скованностью движений),  
**ригидность** (повышением тонуса мышц),  
**тремор** (дрожанием конечностей).

Паркинсонизм описан английским врачом Джеймсом Паркинсоном в XVIII веке, встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% более старшего возраста.

**Причина болезни Паркинсона** -аутосомно-доминантное наследование неполноценности ферментативных систем обмена катехоламинов в ЦНС (или свободные радикалы).

**Причина синдрома П.**– инфекции (энцефалит), травмы, НМК, интоксикации (СО, этанол), RW.

**Патогенез** паркинсонических расстройств обусловлен нарушением деятельности экстрапирамидной системы. Экстрапирамидная система выполняет миостатическую функцию, регулируя тонус различных групп скелетных мышц для осуществления плавных, точно соразмеренных во времени и пространстве произвольных движений. Она также осуществляет психорефлексы, выразительные мимические акты, участвует в выполнении автоматических, заученных движений (письмо, ходьба).

Центром экстрапирамидной системы является базальный ганглий полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупа). В нем значительное представительство имеют холинергические нейроны, несущие пресинаптические D<sub>2</sub>-рецепторы дофамина и NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты. При этом D<sub>2</sub>-рецепторы тормозят выделение ацетилхолина, NMDA-рецепторы — повышают.

Дофамин выделяется из окончаний аксонов дофаминергических нейронов, тела которых расположены в компактной части черной субстанции среднего мозга. При болезни Паркинсона погибают 80 — 90 % дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга. Дефицит дофамина в полосатом теле сопровождается повышенным выделением ацетилхолина. Лечение болезни Паркинсона направлено на приостановление нейродегенеративных нарушений (нейропротективная терапия) и нормализацию дисбаланса нейромедиаторов (симптоматическая терапия).

# Стриопаллидарная система

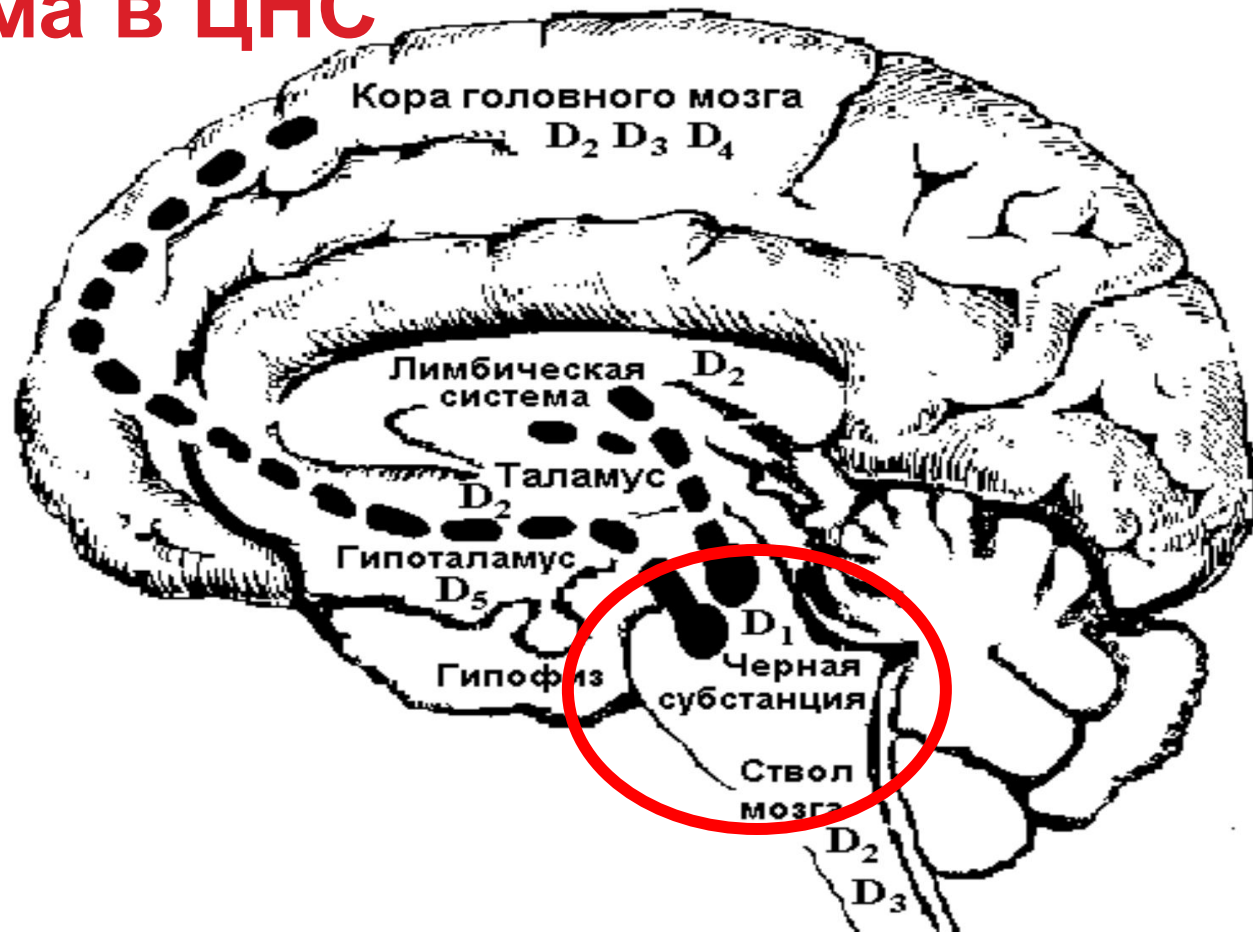


# Дофаминовые рецепторы

$D_1$   $D_2$   $D_3$   $D_4$   $D_5$  и их подтипы



# Дофаминергическая экстрапирамидная» система в ЦНС



# Формы паркинсонизма:

- 1. Дрожательный** ( $\uparrow$  АХ, легкий) – постоянный тремор рук, головы при нормальном тоне мышц и сохранении темпа произвольных движений.
- 2. Ригидно-брадикинетический** ( $\downarrow$  дофамина, тяжелый) - повышение тонуса мышц, скованность произвольных движений вплоть до полной обездвиженности.
- 3. Дрожательно-ригидный** (смешанный) – тремор (4-8 Гц), усиливающийся при волнении, практически исчезающий во сне. К тремору постепенно присоединяется скованность.

# Лечение болезни Паркинсона



# Противопаркинсонические средства

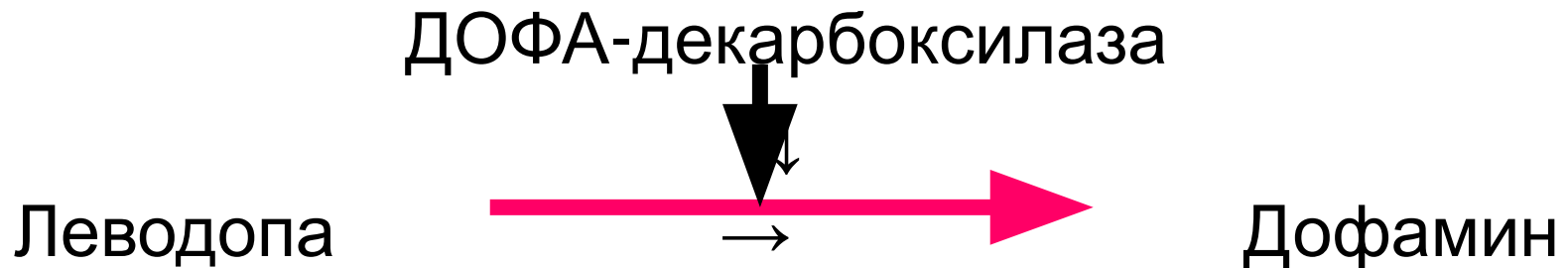
*классификация по механизму действия*

1. АНТИХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА  
Тригексифенидил (Циклодол), Бипериден
2. ДОФАМИНЭРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
  - ▢ предшественники дофамина Леводопа, Наком
  - ▢ ингибиторы моноаминооксидазы Селегелин (Юмекс)
  - ▢ стимуляторы выделения дофамина Амантадин (Мидантан)
  - ▢ агонисты дофаминовых рецепторов Бромкриптин (Парлодел), Ропинирол

**Леводопа** – непосредственный предшественник дофамина, способный проникать в мозг и устранять акинезию.

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ** -

в неповрежденных дофаминергических нейронах:



В меньшей степени уменьшает ригидность, не влияет на тремор.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА** - всасывается из ЖКТ за счет активного транспорта, в той же системе доставки (система транспорта аминокислот) через мембраны, что и в головном мозге. Поэтому белки пищи - снижают абсорбцию.

**В стенке кишечника и в печени** Леводопа подвергается интенсивному метаболизму декарбоксилазой ароматических аминокислот, что приводит к превращению в дофамин более 90% введенного препарата.

Образовавшийся в периферических тканях дофамин не проникает в мозг и вызывает ряд побочных эффектов.

# Побочные эффекты (встречаются часто):

- тошнота, рвота
- аритмии
- повышение АД
- тахикардия
- ортостатическая гипотензия
- тревога, двигательное беспокойство.

Значительная часть побочных эффектов связана с периферическим декарбоксилированием L-ДОФА.

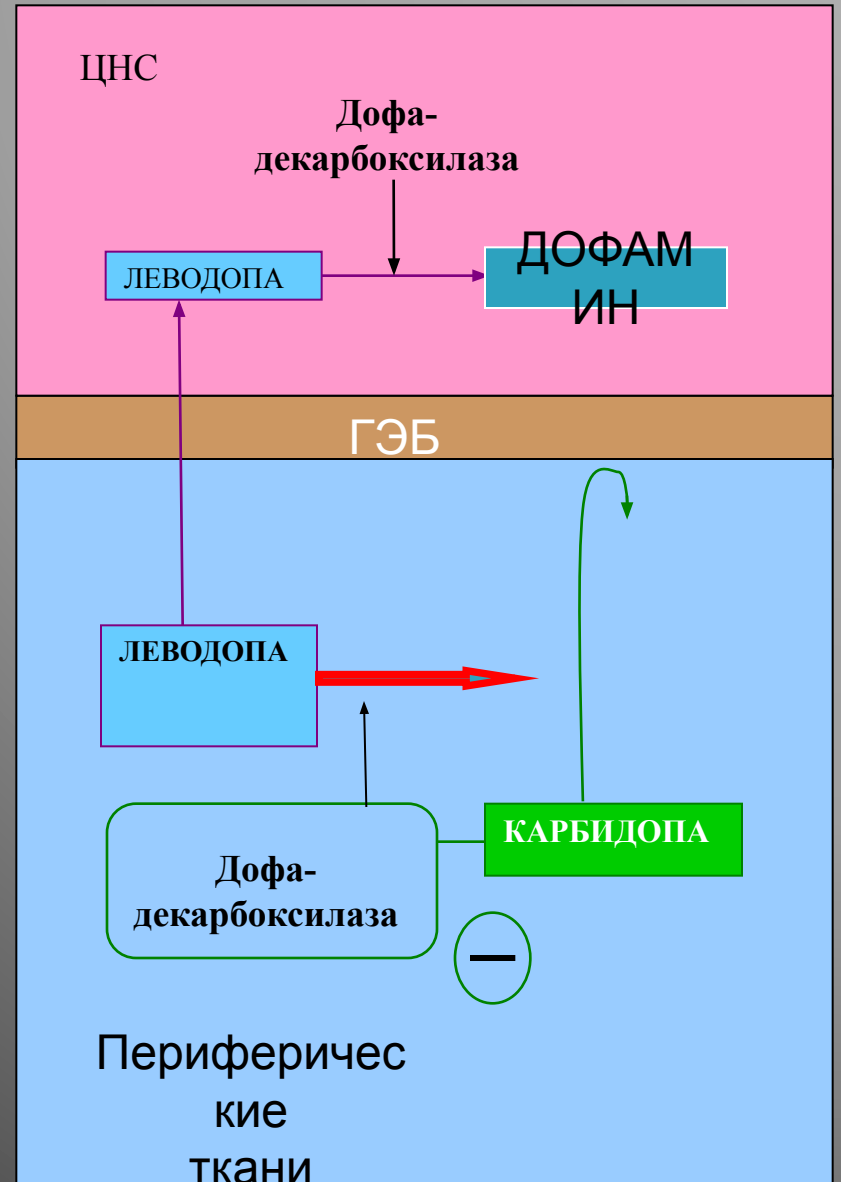
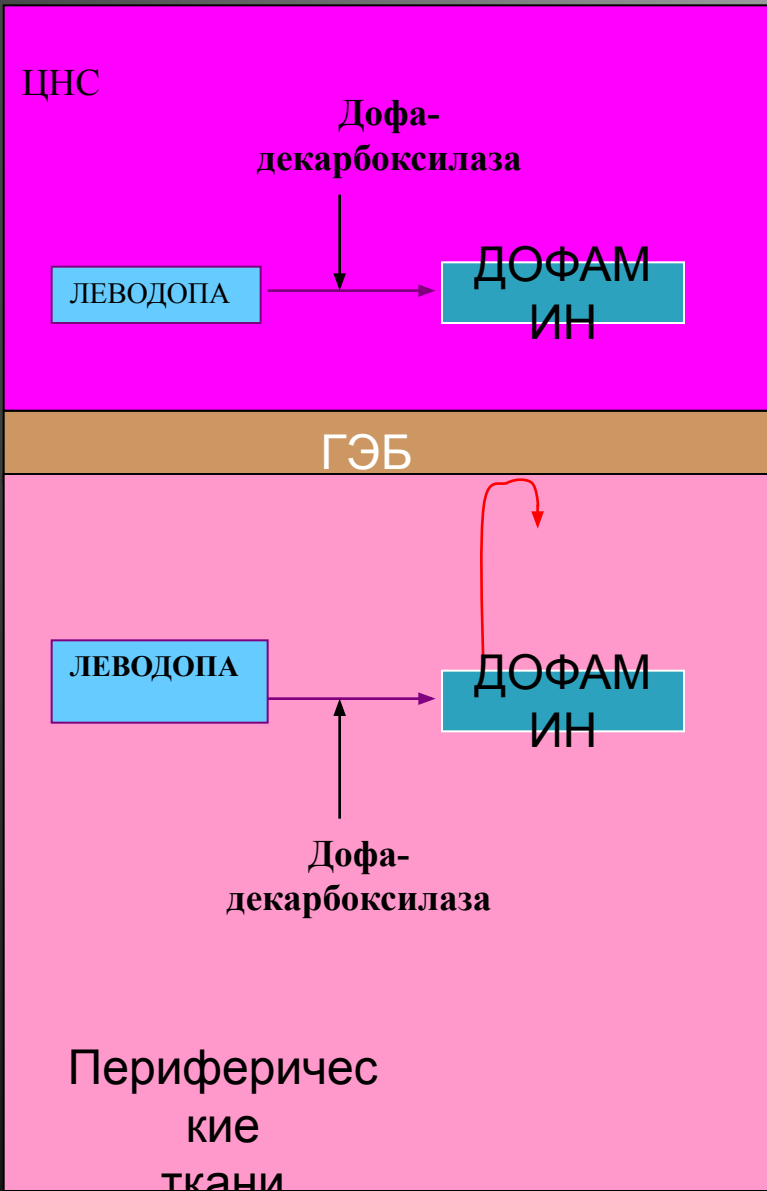
Для повышения транспорта леводопы через гематоэнцефалический барьер используют комбинированные препараты с ингибиторами периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот — **карбидопой** и **бенсеразидом**. Они не проникают в мозг и блокируют декарбоксилирование ДОФА на периферии.

Выпускают препараты леводопы и карбидопы (ДУЭЛЛИН, КРЕДАЛИН, НАКОМ, СИНЕМЕТ) и леводопы и бенсеразида (МАДОПАР).

Дозу леводопы в составе комбинированных препаратов снижают в пять раз.

Применение **накома** и **мадопара** снижает выраженность побочных эффектов и увеличивает противопаркинсоническое действие ДОФА





**Селегилин** - селективный ингибитор МАО-В в ткани мозга. Этот фермент избирательно разрушает дофамин, не действуя на норадреналин и серотонин.

Селегилин, уменьшает разрушение дофамина в нейронах черной субстанции, что позволяет уменьшить дозу Леводопы в среднем на 30%.

**Показания:** тяжелые формы болезни и синдрома Паркинсона (за исключением лекарственного паркинсонизма).

**Побочные эффекты:** тошнота, гипотония, нарушение способности к концентрации внимания и спутанность сознания.

## **Бромокриптин (парлодел) и ЛИЗУРИД (ДОПЕРГИН, ЛИЗЕНИЛ)**

— полные агонисты  $D_2$ -рецепторов дофамина и частичные агонисты  $D_1$ -рецепторов. Тормозят секрецию пролактина, подавляют физиологическую лактацию, нормализуют менструальную функцию, уменьшают выделение гормона роста.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА** - хорошо всасывается (около 65-95%), период полуабсорбции - 20 мин. В результате первого прохождения через печень только 7% дозы поступает в кровь в неизмененном виде.

$T_{1/2}$  - 2-8 ч (50-70 ч для метаболитов).

Выведение - через печень, около 6% - через почки.

**Показания:** тяжелые формы болезни и синдрома Паркинсона, в том числе - лекарственный паркинсонизм.

**Тригексифенидил (циклодол)**, блокируя в полосатом теле М-холинорецепторы, ослабляет возбуждающее действие ацетилхолина.

Преимущественно уменьшает тремор и мышечную ригидность, слабо влияет на акинезию.

**Дифенилтропин, Бипериден** – близкие по свойствам с тригексифенидилом.

### **Побочные эффекты:**

- ▣ **периферические** - нарушения зрения, обострение глаукомы, сухость во рту, сердцебиение, задержка мочеиспускания
- ▣ **центральные** - нарушения памяти и концентрации внимания, особенно у пожилых пациентов

Производные адамантана **АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД (МИДАНТАН)** и **АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ (ПК-МЕРЦ)**, блокируя NMDA-рецепторы холинергических нейронов, уменьшают освобождение ацетилхолина в полосатом теле. Они также повышают освобождение дофамина и тормозят его нейрональный захват, оказывают прямое нейропротективное действие.

**Фармакокинетика.** Принимают внутрь для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалический, церебро-васкулярный), вливают в вену при декомпенсации болезни Паркинсона — акинетических кризах с расстройствами глотания. Лечебное действие амантадина в 15 — 20 раз слабее, чем эффект леводопы, развивается через 3 — 5 дней (преимущественно уменьшается олигокинезия).

**Побочные эффекты** — головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость, депрессия, зрительные галлюцинации и иллюзии, летаргия, «мраморная» окраска кожи, периферические отеки, диспепсические расстройства.

**Противопоказан** при острых и хронических заболеваниях печени и почек, психических заболеваниях, эпилепсии, тиреотоксикозе, беременности, людям пожилого возраста.

**ЭТИОЛОГИЯ**

• В основном неизвестна  
**ТОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

- МФТП
- СО

• Марганец  
**ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕНЕЗА**

• **Нейролептики**  
(антагонисты дофамина)

Дегенерация nigrostriatalных нейронов

**Ингибиторы MAO-B**

- Селегилин (депренил)

**Холинэргические средства**  
**М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ**

- Циклодол
- Бензотропин
- Орфенадрин

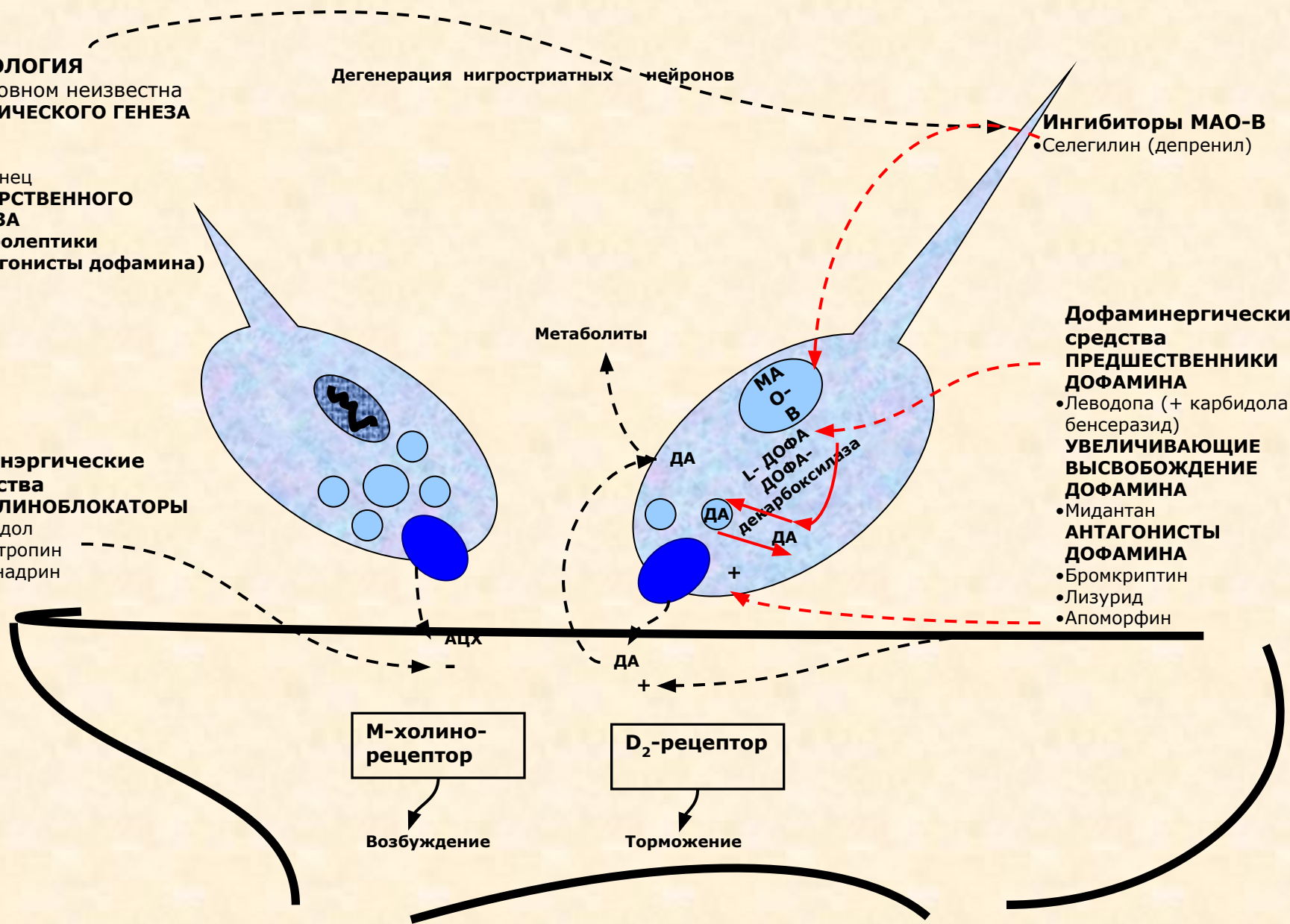
**Дофаминергические средства**  
**ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДОФАМИНА**

- Леводопа (+ карбидола или бенсеразид)

**УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДОФАМИНА**

• Мидантан  
**АНТАГОНИСТЫ ДОФАМИНА**

- Бромкриптин
- Лизурид
- Апоморфин



**M-холино-рецептор**

Возбуждение

**D<sub>2</sub>-рецептор**

Торможение



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !**