

NAPE-PLD та інші ферменти, що беруть участь у біосинтезі ендоканабіноїдів.

Активация рецепторів СВ пов'язана з явищем, відомим як *індуковане деполаризацією пригнічення гальмування* (англ. *depolarisation-induced suppression of inhibition, DSI*). DSI виникає в пірамідних клітинах гіпокампа; коли вони деполаризовані збудливим входом, це пригнічує опосередкований ГАМК гальмівний вхід до пірамідних клітин, що забезпечує ретроградний потік інформації від деполаризованої пірамідної клітини до гальмівних аксонів, що закінчуються на ній. Такий зворотний потік інформації від пост- до пресинаптичної клітини є особливістю інших випадків пластичності нейронів, таких як «накручування» в ноцицептивних шляхах (розд. 43, рис. 43.2) та тривале потенціювання в гіпокампі (розд. 39, рис. 39.7). DSI блокується антагоністом СВ₁ **римонабантом**. Пресинаптичне розташування рецепторів СВ₁ та клітинний розподіл ферментів DAGL і моноацилгліцеринлі-

пази (MAGL) (див. рис. 20.4) добре поєднуються з припущенням, що ендоканабіноїд 2-AG може бути «ретроградним» месенджером у DSI (див. розд. 40, рис. 40.7).

Нейромодулювальні дії ендоканабіноїдів можуть впливати на широкий спектр фізіологічних ефектів, зокрема ноцицепцію, серцево-судинну, дихальну та шлунково-кишкову функції. Вважають, що взаємодія канабіноїдів з гормонами гіпоталамуса впливає на споживання їжі та репродуктивну функцію. Моделі на мишах, які не мають рецепторів СВ, свідчать на користь важливої і збалансованої ролі ендоканабіноїдної сигналізації в чоловічій і жіночій плодючості та участі такої сигналізації в сперматогенезі, заплідненні, розвитку ранньої преімплантації ембріона (Battista et al., 2012). Вплив ендоканабіноїдів на споживання їжі являє особливий інтерес через важливість проблеми ожиріння (розд. 33).

УЧАСТЬ У ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Під час експериментів на тваринах і на тканинах людини було отримано дані щодо порушення ендоканабіноїдної сигналізації при різних нейродегенеративних захворюваннях (див. розд. 41). До інших захворювань, при яких спостерігалось порушення сигналізації канабіноїдів у тканинах людини, а також на експериментальних моделях, належать гіпотензивний шок (геморагічний і септичний; див. розд. 23), цироз печінки, що прогресує (якщо є докази, що вазодилатація опосередкована ендоканабіноїдами, які діють на судинний рецептор СВ₁, – див.: Batkai et al., 2001), судинні (див.: Battista et al., 2012) та злякисні захворювання. Ймовірно, при деяких розладах ендоканабіноїдна активність є компенсаторним механізмом, який обмежує прогресування захворювання або виникнення симптомів, тоді як в інших випадках, навпаки, сприяє прогресуванню захворювання. Отже, під час лікування можуть застосовуватися препарати, які потенціюють або пригнічують канабіноїдну систему (детальніше про це див.: Pertwee, 2015).

Ендоканабіноїдна система



- Канабіноїдні рецептори (СВ₁, СВ₂) – зв'язані з G-білками (G_{i/o}).
- Активация СВ₁ інгібує аденілатциклазу і кальцієві канали, а також активує калієві канали, інгібуючи синаптичну передачу.
- Рецептор СВ₂ експресується в клітинах імунної системи, а при деяких патологічних станах його експресія також підвищується в центральній нервовій системі (ЦНС).
- Розроблено селективні агоністи та антагоністи.
- Ендогенні ліганди рецепторів СВ відомі як ендоканабіноїди. Вони є ейкозаноїдними медіаторами (див. розд. 18).
- Найвідомішими ендоканабіноїдами є анандамід та 2-арахідоноілгліцерин (2-AG), які відіграють величезну кількість ролей, у тому числі виконують функцію «ретроградних» медіаторів, що передають інформацію від постсинаптичних до пресинаптичних нейронів.
- Основним ферментом, який інактивує анандамід, є амідна гідролаза жирних кислот (FAAH).
- Передбачуваний «мембранний транспортер ендоканабіноїдів» може транспортувати канабіноїди від постсинаптичних нейронів, де вони синтезуються, до синаптичної щілини, де вони отримують доступ до пресинаптичних рецепторів СВ₁, і до пресинаптичних закінчень, де 2-AG метаболізується.
- Миші з «нокаутованим» FAAH мають підвищений вміст анандамиду в мозку та підвищений поріг болю; селективні інгібітори FAAH виявляють знеболювальні й анксиолітичні властивості, забезпечуючи ендоканабіноїдний вплив на ноцицепцію та тривожність. Один з таких препаратів спричинив катастрофічне ураження ЦНС у здорових добровольців з незрозумілих причин.

СИНТЕТИЧНІ КАНАБІНОЇДИ

Коли в 1970-х роках було розроблено агоністи канабіноїдних рецепторів, то сподівалися, що вони виявляться корисними неопіоїдними/нестероїдними протизапальними анальгетиками (див. розд. 43 і 27, відповідно, про обмеження застосування опіоїдних і нестероїдних протизапальних препаратів), але проблематичними стали несприятливі ефекти, зокрема седація та погіршення пам'яті. Проте один із таких препаратів, **набілон**, іноді клінічно застосовують для полегшення нудоти та блювання, спричинених цитотоксичною хіміотерапією, якщо хворому не допомагають звичайні протиблювотні засоби (розд. 31). Крім того, синтетичні агоністи

канабіноїдів (тобто «спайс») використовували як легальні наркотики⁵. Понад 20 із них було введено в обіг у Великій Британії у 2012–2013 рр. як спроба обійти закон про зберігання конопель. Клонування рецепторів CB₂ та їх відсутність у здорових нейрональних клітинах мозку спонукали до синтезу CB₂-селективних агоністів у надії, що останні не матимуть пов'язаних з ЦНС побічних ефектів рослинних канабіноїдів. Декілька таких препаратів досліджують з метою можливого застосування при запальних та невропатичних болях.

Перший селективний антагоніст рецептора CB₁, **римонабант**, також має зворотні агоністичні властивості в деяких системах. Він отримав ліцензію в Європі для лікування ожиріння, а також були сподівання, що цей засіб допоможе позбутися тютюнової залежності, але згодом його вилучили з обігу, оскільки він зумовлював психічні проблеми, зокрема депресію. Синтетичні інгібітори поглинання та/або метаболізму ендоканабіноїдів показали потенційно корисні ефекти на тваринних моделях болю, епілепсії, розсіяного (множинного) склерозу, хвороби Паркінсона, тривоги та діареї.

На додаток до центральних CB₁-рецепторів, рецептори CB₁ гепатоцитів також пов'язані з ожирінням і неалкогольною жирною хворобою печінки, а дослідження селективних периферійних антагоністів триває (Klumpers et al., 2013).

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Клінічне застосування ліків, які діють на систему канабіноїдів, залишається суперечливим, але як у Великій Британії, так і в США канабіноїди використовували як протиблювотні засоби та для стимулювання збільшення маси тіла у пацієнтів з хронічними захворюваннями, такими як ВІЛ/

⁵ Зверніть увагу на минулий час: усі «законні наркотики» зараз незаконні – принаймні у Великій Британії.

СНІД і злоякісні новоутворення. Екстракт конопель (**sativex**) застосовують для лікування спастичності у пацієнтів з розсіяним склерозом (див.: Borgelt et al., 2013). Небажані явища, як правило, були незначними при звичайних дозах (див.: UK Research Group, 2003). З ендоканабіноїдами пов'язані гіпотензивний шок, хвороби печінки (Malinowska et al., 2008), і регулювання цієї системи є потенційною терапевтичною мішенню. Інші види потенційного клінічного застосування наведено у відповідному блоці нижче.

Потенційне та фактичне клінічне застосування агоністів та антагоністів канабіноїдів



Екстракт конопель ліцензовано як допоміжний засіб для фахівців, які лікують спастичність при розсіяному склерозі, і відбувається оцінювання агоністів та антагоністів канабіноїдів щодо широкого кола можливих показань, зокрема:

- Агоністи:
 - нудота/блювання, пов'язані з хіміотерапією раку;
 - рак та СНІД (для зменшення втрати маси тіла);
 - невропатичний біль;
 - травма голови;
 - глаукома;
 - синдром Туретта (для зменшення тиків – швидких мимовільних рухів, що є особливістю цього розладу);
 - хвороба Паркінсона (для зменшення мимовільних рухів, спричинених несприятливим ефектом **леводопи**; див. розд. 41);
 - судоми.
- Антагоністи:
 - ожиріння;
 - тютюнова залежність;
 - наркоманія;
 - алкоголізм.

Нейродегенеративні захворювання

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Зазвичай нейрони, що зазнали ушкодження в центральній нервовій системі дорослої людини, не відновлюються¹, і їх закінчення не регенерують, коли аксони перериваються. Тому будь-який патологічний процес, що спричиняє загибель нейронів, переважно має незворотні наслідки. На перший погляд, це виглядає як вельми неперспективна царина для фармакологічного втручання, і насправді медикаментозна терапія нині дуже обмежена, за винятком лікування хвороби Паркінсона (ХП). Тим не менш, частота нейродегенеративних розладів мозку в осіб похилого віку та вплив захворювання на суспільство змушують учених в останні роки наполегливо працювати над розв'язанням цієї проблеми.

У цьому розділі описано низку нейродегенеративних станів: ішемічне ураження головного мозку (інсульт), хворобу Альцгеймера (ХА), хворобу Паркінсона (ХП), хворобу Гантінгтона (ХГ), бічний аміотрофічний склероз (БАС), спинну м'язову атрофію (СМА) та розсіяний склероз (РС).

Основними темами, що розглядаються в цьому розділі, є:

- механізми, що відповідають за загибель нейронів, із фокусом на генетичних дефектах, агрегації білка (наприклад амілоїдоз), ексайтотоксичності, оксидативному стресі та апоптозі;
- фармакологічні підходи до нейропротекції, засновані на зазначених механізмах;
- фармакологічні підходи до компенсації нейрональних втрат (застосовуються переважно до ХА та ХП).

МІСФОЛДИНГ ТА АГРЕГАЦІЯ БІЛКІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Місфолдинг та агрегація білків є першим кроком у багатьох нейродегенеративних захворюваннях (див.: Peden & Ironside, 2012). Місфолдинг означає набуття аномальних конформацій пев-

ними нормально експресованими білками, що спричиняє утворення ними великих нерозчинних агрегатів (рис. 41.1). Перетворення лінійного амінокислотного ланцюга, що виробляється рибосомами, у функціональний білок потребує його правильного згортання в компактну конформацію зі специфічними амінокислотами, правильно розміщеними на його поверхні. Ця складна поетапна послідовність може легко порушитися і призвести до неправильно згорнутих варіантів, які не можуть знайти шлях до правильної «нативної» структури. Неправильно згорнуті молекули не виявляють функції нормального білка, але, тим не менше, можуть завдати шкоди цілій клітині. Місфолдинг часто означає, що гідрофобні залишки, які в нормі мали би бути захованими всередині білка, потрапляють на його поверхню, що надає молекулам властивість прилипати до клітинних мембран і агрегувати, спочатку як олігомери, а потім як нерозчинні мікроскопічні агрегати (див. рис. 41.1), що призводить до загибелі нейронів. Тенденція до набуття таких конформацій може бути зумовлена специфічними мутаціями відповідного білка або зараженням пріонами².

Неправильно згорнуті конформації можуть генеруватися спонтанно у незначній кількості протягом усього життя, так що агрегати накопичуються поступово з віком. У нервовій системі агрегати часто утворюють виразні структури, загальновідомі як *амілоїдні відкладення*, які помітні під мікроскопом і характерні для нейродегенеративних захворювань. Хоча механізми не відомі, такі агрегати, або неправильно згорнуті попередники білка, призводять до загибелі нейронів. Приклади нейродегенеративних захворювань, спричинених таким місфолдингом та агрегацією білка, наведені в табл. 41.1.

Мозок має різні захисні механізми, які обмежують накопичення таких білкових агрегатів. Основні з них включають вироблення білків-«шаперонів», які зв'язуються з нещодавно синтезованими або неправильно згорнутими білками і спонукають їх згортатися правильно, а також реакцію «убіквітинації», яка готує білки до руйну-

¹ Визнано, що нові нейрони утворюються з клітин-попередників (нейрогенез) у певних ділянках дорослого мозку та можуть стати функціонально інтегрованими навіть у приматів (див.: Rakic, 2002; Zhao et al., 2008). Вважається, що нейрогенез у гіпокампі відіграє роль у навчанні та пам'яті, але не бере участі у відновленні мозку. Однак вивчення того, як використати природжену здатність попередників (стовбурих клітин) формувати нові нейрони, розглядається як перспективний підхід до лікування нейродегенеративних розладів.

² До таких пріонових хвороб належать хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ) та її новий варіант, що виникає внаслідок вживання яловичини або тісного контакту з тканинами людини, інфікованої губчастою енцефалопатією великої рогатої худоби (ГЕВР). На жаль, поки немає доступних фармакологічних методів лікування, що запобігають прогресуванню захворювання, і лікування спрямоване на полегшення симптомів.

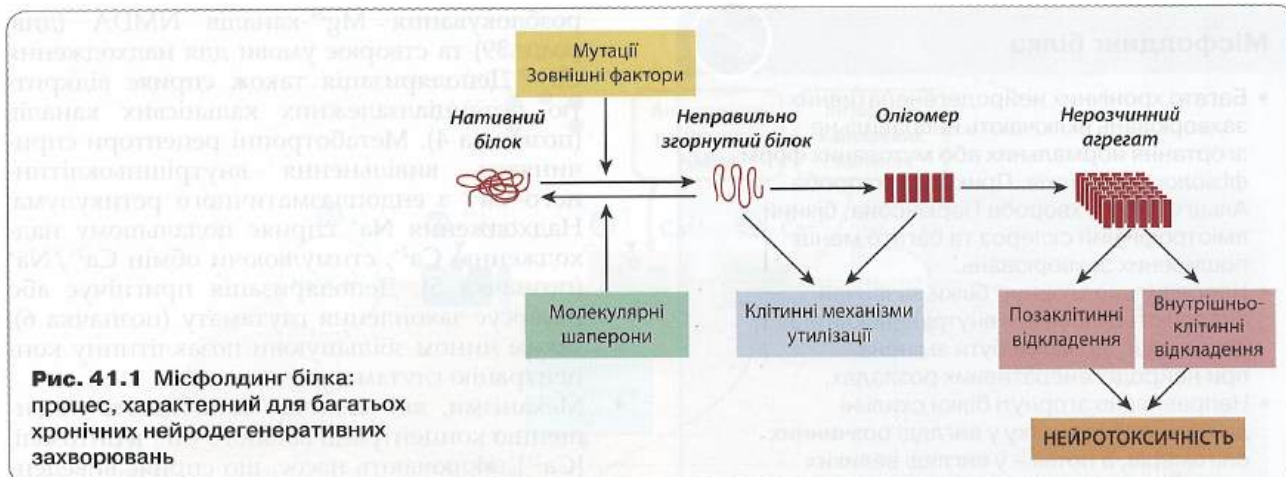


Рис. 41.1 Місфолдинг білка: процес, характерний для багатьох хронічних нейродегенеративних захворювань

Таблиця 41.1 Приклади нейродегенеративних захворювань, пов'язаних з неправильним згортанням та агрегацією білків^a

Хвороба	Білок	Характеристика патології	Примітки
Хвороба Альцгеймера	Бета-амілоїд (Aβ)	Амілоїдні бляшки	Мутації Aβ виявляються при рідкісних сімейних формах хвороби Альцгеймера
	Тау	Нейрофібрилярні клубки	Причетний до інших патологій («тауопатій»), так само як і до хвороби Альцгеймера
Хвороба Паркінсона	α-Синуклеїн	Тільця Леві	Мутації альфа-синуклеїну трапляються при деяких типах сімейної форми хвороби Паркінсона
Хвороба Кройтц-фельдта-Якоба	Пріонний білок	Нерозчинні агрегати пріонного білка	Передається інфекцією з пріонним білком у неправильно згорнутому стані
Хвороба Гантінгтона	Гантінгтин	Відсутність тяжких уражень	Одне з кількох генетичних розладів «повторення поліглутаміну»
Бічний міотрофічний склероз (форма захворювання мотонейронів)	Супероксид-дисмутаза	Втрата мотонейронів	Мувана супероксиддисмутаза має тенденцію утворювати агрегати; втрата функції ферментів збільшує чутливість до оксидативного стресу

^a Порушення агрегації білка часто називають амілоїдозом, зазвичай призводить до уражень інших органів, крім мозку

вання всередині клітини. Накопичення білкових відкладень відбувається, коли ці захисні механізми не можуть впоратися.

МЕХАНІЗМИ НЕЙРОНАЛЬНОЇ СМЕРТІ

Гостре ураження клітин призводить до їх *некрозу*, патологічними ознаками якого є набряк, вакуолізація та лізис, що пов'язаний із перевантаженням клітин кальцієм та пошкодженням мембран (див. с. 42). Некротичні клітини зазвичай поширюють свій вміст у прилеглі тканини, зумовлюючи запальну реакцію. Хронічне запалення характерне для більшості нейродегенеративних розладів (див.: Schwab & McGeer, 2008) та може бути можливою мішенню для терапевтичного втручання.

Клітини також можуть загинути внаслідок *апоптозу* (запрограмованої загибелі клітин, див.

розд. б), механізму, який є важливим для багатьох процесів протягом усього життя, включаючи розвиток, імунну регуляцію та ремоделювання тканин. Апоптоз, як і некроз, виникає як при гострих нейродегенеративних розладах (таких як інсульт та травма голови), так і при хронічних (таких як хвороба Альцгеймера та Паркінсона). Різниця між некрозом та апоптозом як процесами, що ведуть до нейродегенерації, не є абсолютною, оскільки при таких патологічних станах, як ексайтотоксичність та оксидативний стрес, може бути достатньо безпосереднього знищення клітин шляхом некрозу або, якщо вони менш виражені, клітини руйнуються шляхом апоптозу. Тому обидва процеси розглядаються як можливі мішені для можливої нейропротекторної терапії. Фармакологічне втручання у процес апоптозу може стати можливим у майбутньому, але наразі найбільше зусиль спрямовано на процеси клітинного некрозу і на фармакологічну компенсацію втрати нейронів.

Місфолдинг білка



- Багато хронічних нейродегенеративних захворювань включають неправильне згортання нормальних або мutowаних форм фізіологічних білків. Приклади: хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз та багато менш поширених захворювань.
- Неправильно згорнуті білки зазвичай видаляються шляхом внутрішньоклітинної деградації, що може бути змінена при нейродегенеративних розладах.
- Неправильно згорнуті білки схильні до агрегації спочатку у вигляді розчинних олігомерів, а потім – у вигляді великих нерозчинних агрегатів, які накопичуються всередині клітини або позаклітинно як мікроскопічні відкладення, що є стабільними та стійкими до протеолізу.
- Неправильно згорнуті білки часто містять гідрофобні поверхневі залишки, які сприяють агрегації та асоціації з мембранами.
- Механізми, що відповідають за загибель нейронів, неясні, але є докази того, що як розчинні агрегати, так і мікроскопічні відкладення можуть бути нейротоксичними.

ЕКСАЙТОТОКСИЧНІСТЬ

Незважаючи на надважливу роль нейромедіатора, **глутамат** є високотоксичним для нейронів, такий феномен називають *ексайтотоксичністю* (див. розд. 39). Глутамат у низькій концентрації, введений у середовище клітинної культури нейронів, вбиває клітини, і відкриття 1970-х років про те, що глутамат, введений перорально, проковує нейродегенерацію *in vivo*, викликало значну тривогу у зв'язку з широким використанням глутамату як харчової добавки, що покращує смак. Добре відомим є «синдром китайського ресторану» – гострий напад скутості шиї та болю в грудях, але більш серйозні випадки нейротоксичності не підтверджені.

Локальна ін'єкція агоніста глутаматних рецепторів *каїнової кислоти* використовується експериментально для отримання нейротоксичних уражень. Вона діє шляхом збудження нейронів, що вивільняють глутамат, а вивільнення глутамату, який діє на NMDA-рецептори та метаботропні рецептори (розд. 39), призводить до загибелі нейронів.

Перевантаження кальцієм є важливим фактором для виникнення ексайтотоксичності. Механізми, за допомогою яких це відбувається і призводить до загибелі клітин, такі (див. також рис. 41.2):

- Глутамат активує NMDA, AMPA та метаботропні рецептори (позначки 1, 2 та 3 на рис. 41.2). Активація рецепторів AMPA спричиняє деполяризацію клітини, що веде до

розблокування Mg^{2+} -каналів NMDA (див. розд. 39) та створює умови для надходження Ca^{2+} . Деполяризація також сприяє відкриттю потенціалзалежних кальцієвих каналів (позначка 4). Метаботропні рецептори спричиняють вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулума. Надходження Na^+ сприяє подальшому надходженню Ca^{2+} , стимулюючи обмін Ca^{2+}/Na^+ (позначка 5). Деполяризація пригнічує або реверсує захоплення глутамату (позначка 6), таким чином збільшуючи позаклітинну концентрацію глутамату.

- Механізми, які зазвичай запобігають підвищенню концентрації вільного Ca^{2+} в цитозолі, $[Ca^{2+}]_i$, включають насос, що сприяє виведенню Ca^{2+} (позначка 7), і, опосередковано, Na^+ насос (позначка 8).
- Мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум функціонують як місткі сховища для Ca^{2+} і зазвичай утримують $[Ca^{2+}]_i$ під контролем. Однак надмірне перевантаження мітохондріальних сховищ порушує функцію мітохондрій, зменшуючи синтез АТФ та енергії, необхідної для мембранних насосів та накопичення Ca^{2+} в ендоплазматичному ретикулумі. Також посилюється утворення активних форм кисню (АФК). Це створює небезпечні умови, за яких позитивний зворотний зв'язок посилює процес.
- Підвищений вміст $[Ca^{2+}]_i$ має вплив на багато процесів, пов'язаних з нейротоксичністю, головними з яких є:
 - посилене вивільнення глутамату з нервових закінчень;
 - активація протеаз (кальпаїнів) та ліпаз, що спричиняє пошкодження мембран;
 - активація синтази оксиду азоту; хоча низькі концентрації оксиду азоту є нейропротекторними, високі концентрації за наявності АФК генерують пероксинітрид та гідроксильні вільні радикали, які пошкоджують багато важливих біомолекул, включаючи ліпіди мембран, білки та ДНК;
 - посилене вивільнення арахідонової кислоти, що збільшує вироблення вільних радикалів та запальних медіаторів, а також інгібує захоплення глутамату (позначка 6).

Глутамат і Ca^{2+} , безперечно, є двома найпоширенішими хімічними сигнальними молекулами, позаклітинними і внутрішньоклітинними, відповідно, що забезпечують функції мозку, і коли вони виходять з-під контролю, то можуть спровокувати цитотоксичний хаос, що викликає занепокоєння. Обидва вони зберігаються в небезпечній кількості в субклітинних органелах, як ручні гранати в магазині боеприпасів. Захист від ексайтотоксичності, безумовно, є надзвичайно важливим, щоб наш мозок мав шанс залишитися неушкодженим. Мітохондріальний енергетичний метаболізм забезпечує одну лінію захисту

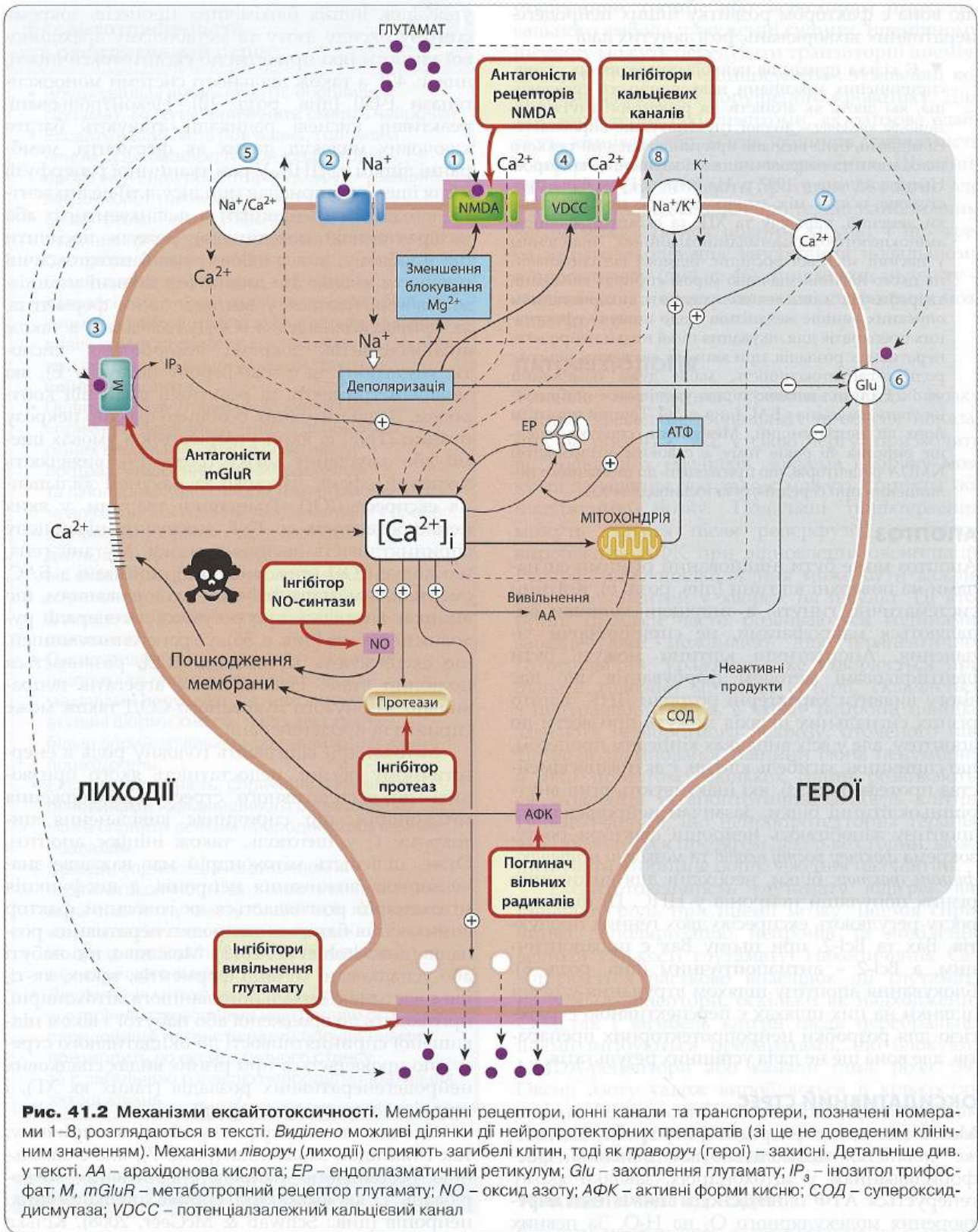


Рис. 41.2 Механізми ексайтотоксичності. Мембранні рецептори, іонні канали та транспортери, позначені номерами 1–8, розглядаються в тексті. Виділено можливі ділянки дії нейропротекторних препаратів (зі ще не доведеним клінічним значенням). Механізми ліворуч (лиходії) сприяють загибелі клітин, тоді як праворуч (герої) – захисні. Детальніше див. у тексті. AA – арахідонова кислота; EP – ендоплазматичний ретикулум; Glu – захоплення глутамату; IP₃ – інозитол трифосфат; M, mGluR – метаботропний рецептор глутамату; NO – оксид азоту; АФК – активні форми кисню; СОД – супероксид-дисмутаза; VDCC – потенціалзалежний кальцієвий канал

(див. с. 44), а порушення мітохондріальної функції, спричиняючи вразливість нейронів до ексайтотоксичних пошкоджень, може бути фактором розвитку різних нейродегенеративних станів, включаючи ХП. Крім того, порушення мітохон-

дріальної функції може зумовлювати вивільнення цитохрому С, який є важливим ініціатором апоптозу.

Роль ексайтотоксичності при ішемічному ураженні мозку добре відома (див. с. 45), вважається,

що вона є фактором розвитку інших нейродегенеративних захворювань, розглянутих далі.

▼ Є кілька прикладів нейродегенеративних станів, спричинених токсинами навколишнього середовища, які діють як агоністи на рецептори глутамату. *Домова кислота* – аналог глутамату, що виробляється мідіями, була визнана причиною епідемії тяжкого психічного та неврологічного погіршення на острові Ньюфаундленд у 1987 р. На острові Гуам було простежено зв'язок між синдромом, що поєднує ознаки деменції, паралічу та ХП, та ексайтотоксичною амінокислотою, β -метиламінорганом, знайденим у насінні місцевої рослини. Відмова від споживання цього насіння значною мірою сприяла елімінації хвороби. На жаль, великі зусилля з використанням описаних раніше механізмів щодо пошуку ефективних препаратів для лікування цілої низки нейродегенеративних розладів, при яких, як вважають, відіграє роль ексайтотоксичність, мали дуже обмежений успіх. *Рилузол* певною мірою уповільнює погіршення стану пацієнтів з БАС (див. с. 56). Точний механізм його дії незрозумілий. *Мемантин*, сполука, вперше описана 40 років тому, є слабким антагоністом NMDA-рецепторів, що призводить до незначного поліпшення при середньотяжких випадках ХА.

АПОПТОЗ

Апоптоз може бути ініційований різними сигналами на поверхні клітини (див. розд. 6). Клітини систематично гинуть, а зморщені залишки видаляються макрофагами, не спричиняючи запалення. Апоптотичні клітини можуть бути ідентифіковані методом фарбування, що дає змогу виявити характерні розриви ДНК. Багато різних сигнальних шляхів можуть призвести до апоптозу, але у всіх випадках кінцевим процесом, що спричиняє загибель клітин, є активація сімейства протеаз (каспаз), які інактивують різні внутрішньоклітинні білки. Зазвичай нейрональному апоптозу запобігають нейронні фактори росту, зокрема *фактор росту нервів* та *мозковий нейротрофічний фактор*, білки, необхідні для виживання різних популяцій нейронів у ЦНС. Ці фактори росту регулюють експресію двох генних продуктів, *Bax* та *Bcl-2*, при цьому *Bax* є проапоптотичним, а *Bcl-2* – антиапоптотичним (див. розд. 6). Блокування апоптозу шляхом втручання у певні ділянки на цих шляхах є перспективною стратегією для розробки нейропротекторних препаратів, але вона ще не дала успішних результатів.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

Мозок має великі енергетичні потреби, що майже повністю задовольняються окисним фосфорилуванням у мітохондріях, завдяки якому генерується АТФ одночасно зі зниженням перетворення молекулярного O_2 на H_2O . За певних умов високоактивні форми кисню, наприклад оксигенові та гідроксильні вільні радикали, а також H_2O_2 , можуть утворюватися як побічні продукти цього процесу (див.: Barnham et al., 2004). Оксидативний стрес є результатом надмірного продукування цих реактивних форм. Вони також можуть вироблятися як побічний продукт

унаслідок інших біохімічних процесів, зокрема синтезу оксиду азоту та метаболізму арахідонової кислоти (які причетні до ексайтотоксичності; див. с. 42), а також діяльності системи монооксигенази P450 (див. розд. 10). Неконтрольовані, реактивні кисневі радикали атакують багато ключових молекул, таких як ферменти, мембранні ліпіди та ДНК. У разі тканинної реперфузії після ішемії (наприклад при інсульті) делінквентні лейкоцити (лейкоцити з делінквентною або нехарактерною поведінкою) можуть посилити цю проблему, вивільняючи власні цитотоксичні продукти кисню. Не дивно, що захисні механізми забезпечуються у вигляді таких ферментів, як *супероксиддисмутаза* (СОД) і *каталаза*, а також антиоксидантів, зокрема аскорбінової кислоти, глутатіону та α -токоферолу (вітаміну Е), які зазвичай тримають ці реактивні види під контролем. Деякі цитокіни, особливо фактор некрозу пухлин (TNF) α , який утворюється в умовах ішемії або запалення мозку (розд. 19), виявляють захисний ефект, частково за рахунок збільшення експресії СОД. Трансгенні тварини, у яких немає рецепторів до TNF, виявляють підвищену сприйнятливості до ішемії мозку. Мутації гена, що кодує СОД (див. рис. 41.2), пов'язані з БАС, смертельним, паралітичним захворюванням, що виникає внаслідок прогресуючої дегенерації рухових нейронів (див. с. 56), у трансгенних мишей, що експресують мутований СОД, розвивається подібний стан³. Накопичення агрегатів неправильно згорнутого мутованого СОД також може сприяти нейродегенерації.

Мітохондрії відіграють головну роль в енергетичному обміні, недостатність якого призводить до оксидативного стресу. Пошкодження мітохондрій, що спричиняє вивільнення цитохрому С у цитозоль, також ініціює апоптоз. Отже, цілісність мітохондрій має важливе значення для виживання нейронів, а дисфункція мітохондрій розглядається як головний фактор виникнення багатьох нейродегенеративних розладів (див.: Itoh et al., 2013). Можливо, що набуті або успадковані мутації ферментів, таких як ті, що є частиною дихального ланцюга мітохондрій, призводять до вродженої або набутої з віком підвищеної сприйнятливості до оксидативного стресу, що проявляється при різних видах спадкових нейродегенеративних розладів (таких як ХГ), і при віковій нейродегенерації.

Оксидативний стрес становить як причину, так і наслідок запалення (розд. 7), яке є загальною особливістю нейродегенеративних захворювань і, як вважають, сприяє пошкодженню нейронів (див.: Schwab & McGeer, 2008). Кілька можливих мішеней для терапевтичного втручання за допомогою нейропротекторних препаратів показано на рис. 41.2.

³ Дивно, але деякі мутації СОД, асоційовані з БАС, пов'язані переважно з підвищеною активністю ферменту. Механізм, відповідальний за нейродегенерацію, ймовірно, передбачає аномальне накопичення ферменту в мітохондріях.

Ексайтотоксичність та оксидативний стрес



- Збуджувальні амінокислоти, особливо глутамат, можуть спричинити смерть нейронів.
- Ексайтотоксичність пов'язана, головним чином, з активацією NMDA-рецепторів, проте інші види рецепторів до збуджувальних амінокислот також мають значення.
- Ексайтотоксичність є наслідком стійкого підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} (перевантаження Ca^{2+}).
- Ексайтотоксичність може виникати за патологічних станів (наприклад, церебральна ішемія, епілепсія), коли відбувається надмірне вивільнення глутамату. Це також може статися при введенні хімічних речовин, таких як **каїнова кислота**.
- Підвищений внутрішньоклітинний Ca^{2+} спричиняє загибель клітин за допомогою різних механізмів, зокрема активації протеаз, утворення вільних радикалів та ліпопероксидації. Формування оксиду азоту та арахідонової кислоти також залучені у процес.
- У нормальних умовах різні механізми діють, щоб захистити нейрони від ексайтотоксичності, головними з них є транспортні системи Ca^{2+} , мітохондріальна функція та вироблення поглиначів вільних радикалів.
- Оксидативний стрес належить до станів (наприклад гіпоксія), при яких захисні механізми порушуються, накопичуються активні форми кисню і нейрони стають більш сприйнятливими до ексайтотоксичних пошкоджень.
- Ексайтотоксичність, спричинена хімічними речовинами навколишнього середовища, може сприяти деяким нейродегенеративним розладам.
- Заходи, спрямовані на зменшення ексайтотоксичності, охоплюють використання антагоністів глутамату, блокаторів кальцієвих каналів та поглиначів вільних радикалів; проте жоден із препаратів ще не затверджений для клінічного використання.
- Дисфункція мітохондрій, асоційована зі старінням, токсинами навколишнього середовища та генетичними порушеннями, призводить до оксидативного стресу та є загальною ознакою нейродегенеративних захворювань.

ІШЕМІЧНЕ УРАЖЕННЯ МОЗКУ

Після серцевих захворювань та раку, інсульти є найпоширенішою причиною смерті в Європі та Північній Америці, а 70 % випадків, що не є детальними, становлять найпоширенішу причину інвалідності. Приблизно 85 % інсультів є ішемічними і виникають зазвичай унаслідок оклюзії мозкових артерій, спричиненої місцевим

утворенням тромбу або заляганням циркулювального ембола у звуженні судини. Ішемічному інсульту можуть передувати транзиторні ішемічні атаки (ТІА) або «мініінсульти», зумовлені короткими епізодами порушеного кровотоку. Для ТІА характерні такі симптоми, як раптова слабкість кінцівок або м'язів обличчя, нездатність говорити, двоїння та запаморочення. Ці симптоми зазвичай зникають протягом 24 годин, але служать попередженням про те, що найближчим часом може статися повний інсульт і що треба вжити заходів для запобігання подальшому атеросклерозу (див. с. 46). Інший тип інсульту – *геморагічний*, що виникає внаслідок розриву мозкової артерії.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Тривале порушення кровопостачання мозку ініціює каскад нейрональних процесів, показаних на рис. 41.2, які, у свою чергу, призводять до подальших наслідків, зокрема набряку мозку та запалення, які також можуть сприяти пошкодженню мозку. Подальші пошкодження можуть статися після реперфузії,⁴ унаслідок вироблення АФК при відновленні оксигенації. Реперфузійне пошкодження може бути важливим компонентом у хворих на інсульт. Ці вторинні процеси часто розвиваються годинами, забезпечуючи можливість для терапевтичного втручання. Ураження, яке утворюється при оклюзії головної мозкової артерії, складається з центрального ядра, в якому нейрони швидко зазнають незворотного некрозу, оточеного півтінню зі зруйнованої тканини (зона пенумбри), в якій протягом декількох годин розвиваються запалення та апоптотична загибель клітин. Передбачається, що нейропротекторна терапія, яка проводиться протягом декількох годин, може інгібувати вторинне пошкодження цієї півтини.

Ексайтотоксичність глутамату відіграє вирішальну роль при ішемії мозку. Ішемія спричиняє деполяризацію нейронів та виділення великої кількості глутамату. Накопичення Ca^{2+} відбувається частково внаслідок дії глутамату на NMDA-рецептори, оскільки як надходження Ca^{2+} , так і загибель клітин після церебральної ішемії інгібуються препаратами, що блокують NMDA-рецептори або канали (див. розд. 39). Оксид азоту також виробляється в кількостях, значно більших, ніж внаслідок нормальної активності нейронів (тобто до рівнів, які є більше токсичними, ніж модульовальними).

ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Єдиним препаратом, затвердженим на сьогодні для лікування інсультів, є рекомбінантний тканинний активатор плазміногену – **альтеплаза**, що вводиться внутрішньовенно та допомагає

⁴ Проте рання реперфузія (протягом 4,5 год після тромбозу) є явно корисною з огляду на клінічні дані щодо фібринолітичних препаратів.

відновити кровотік шляхом розчинення тромбу (див. розд. 25). Клінічні випробування виявили, що його введення не зменшило смертність, але дало значну функціональну користь пацієнтам, які вижили. Щоб досягти ефективності, його слід вводити протягом приблизно 4,5 год (терапевтичне «вікно») після тромботичного епізоду. Крім того, його не варто застосовувати у 15 % випадків, коли причиною є крововилив, а не тромбоз, тому необхідна попередня комп'ютерна томографія. Ці суворі вимоги серйозно обмежують використання фібринолітичних засобів для лікування інсульту, за винятком випадків, коли доступні спеціальні засоби швидкого реагування. Застосування внутрішньоартеріальних апаратів для вилучення згустків (механічна тромбектомія) у поєднанні з альтиплазою дало більші переваги, і ця технологія впроваджується у спеціалізованих центрах лікування гострого інсульту.

Альтернативним підходом було б використання нейропротекторних засобів, спрямованих на порятунок клітин у ділянці півтіні (пенумбри) ураження, які в іншому випадку можуть загинути. На тваринних моделях оклюзії мозкової артерії багато ліків, націлених на механізми, показані на рис. 41.2 (не кажучи вже про багато інших, перевічених на основі ґрунтовніших теорій), діють таким чином, щоб зменшити розмір інфаркту. Сюди входять антагоністи глутамату, інгібітори кальцієвих та натрієвих каналів, поглиначі вільних радикалів, протизапальні препарати, інгібітори протеази тощо (див.: Green, 2008). Схоже, на цих тваринних моделях майже все працює. Однак із багатьох лікарських засобів, які були протестовані в понад 100 клінічних випробуваннях, жоден не був ефективним. До невтішного списку належать блокатори кальцієвих та натрієвих каналів (наприклад, **німодипін**, **фосфенітоїн**), антагоністи NMDA-рецепторів (**селфотел**, **еліпродил**, **декстрометорфан**), препарати, що інгібують вивільнення глутамату (аналоги аденозину, **любелузол**), препарати, що посилюють ефекти ГАМК (наприклад **хлорметіазол**), антагоністи 5-НТ, хелатори металів та різні поглиначі вільних радикалів (наприклад **тірліазад**). Була надія, що антагоністи рецепторів mGlu1 або негативні алостеричні модулятори можуть бути ефективними для лікування ішемічного пошкодження мозку, але нещодавно ентузіазм щодо цього напрямку зменшився.

Контрольовані клінічні випробування на хворих, що перенесли інсульт, є проблематичними та дуже дорогими, частково у зв'язку з великою мінливістю результатів з погляду функціонального відновлення, це означає, що великі групи пацієнтів (скажімо, тисячі) мають перебувати під спостереженням протягом декількох місяців. Додатковою проблемою є необхідність розпочати терапію впродовж декількох годин після нападу.

Лікування інсульту, безумовно, не є – принаймні поки – однією з історій успіху фармакології, і медичні сподівання більше покладаються

Інсульт



- Пов'язаний з внутрішньомозковим тромбозом або крововиливами (рідше), що призводить до швидкої загибелі нейронів шляхом некрозу в центрі ураження з подальшою більш поступовою (години) дегенерацією клітин напівтіні внаслідок ексайтотоксичності та запалення.
- Мимовільне функціональне відновлення відбувається вкрай мінливо.
- Хоча багато видів препаратів, які перешкоджають ексайтотоксичності, здатні зменшити розмір інфаркту в експериментальних тварин, проте досі жоден з них не виявився ефективним для людей.
- Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (**альтеплаза**), який розчиняє тромби, ефективний, якщо його вводити протягом 4,5 год; перед його введенням слід виключити геморагічний інсульт за допомогою візуалізації.

на профілактику (наприклад, на контроль артеріального тиску, вживання **аспірину**, **тикагрелору** або **статинів** для запобігання атеросклерозу (див. розд. 25)), ніж на лікування⁵.

Одним із перспективних напрямків є використання субанестетичних доз **ксенону**, який має властивості антагоністів NMDA-рецепторів (розд. 42), у поєднанні з гіпотермією для лікування пошкодження мозку в новонароджених, спричиненого гіпоксією (Escanan et al., 2013).

ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА

Втрата когнітивних здібностей із віком вважається нормальним процесом, швидкість і ступінь якого дуже варіабельні. Спочатку ХА визначали як пресенільну деменцію, але нині виявляється, що одна і та сама патологія лежить в основі деменції незалежно від того, в якому віці починається захворювання. ХА належить до деменції з поступовим початком у зрілому віці, яка може супроводжувати раніше отриману травму мозку, але часто не має відомої причини. Її поширеність різко зростає з віком, приблизно від 2 % у віці 65–69 років до 20 % у віці 85–89 років. Загальними симптомами ХА є труднощі з запам'ятовуванням імен та останніх подій, втрата працездатності, апатія та депресія. Спочатку вважалося, що вікова деменція є наслідком стійкої втрати нейронів, яка зазвичай триває протягом усього життя та, можливо, посилюється при недостатньому кровопостачанні, пов'язаному з атеросклерозом.

⁵ Вживання чорного шоколаду, як вважають, зменшує ризик інсульту. Флавоноїди в шоколаді можуть виконувати захисну функцію завдяки антиоксидантним, протитромботичним та протизапальним властивостям. Однак це не привід для зловживання!

Проте дослідження останніх років виявили специфічні генетичні та молекулярні механізми, що лежать в основі ХА (див.: Frigero & De Strooper, 2016). Ці досягнення породили надію на більш ефективне лікування, але успіх виявився примарним, частково тому, що хворобі сприяють багато факторів, а не одна причина, і тому, що симптоми захворювання стають очевидними лише після прогресування основної патології.

ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ХА пов'язана зі зменшенням мозку та втратою нейронів у багатьох його ділянках, особливо в гіпокампі та основній частині переднього мозку. Втрата холінергічних нейронів у гіпокампі та лобовій корі є особливістю захворювання і, як вважають, лежить в основі когнітивного дефіциту та втрати короточасної пам'яті. Для захворювання характерні дві мікроскопічні ознаки, а саме позаклітинні *амілоїдні бляшки*, що складаються з аморфних позаклітинних відкладень β -амілоїдного білка (відомого як β), і внутрішньонейронні *нейрофібрилярні клубки*, що містять нитки фосфорильованої форми білка, пов'язаного з мікротрубочками (Tau). Обидва ці відкладення є білковими агрегатами; це результат неправильного згортання нативних білків, що було розглянуто раніше. Вони з'являються також у здоровому мозку, хоча і в меншій кількості. Рання поява амілоїдних відкладень є передвісником розвитку ХА, хоча симптоми можуть не розвиватися протягом багатьох років. Порушена переробка амілоїдного білка з його попередника (*амілоїдного білка-попередника*, APP) залучена у патогенез ХА. Це базується на кількох групах доказів, зокрема на генетичному аналізі певних, відносно рідкісних типів сімейної ХА, при якій були виявлені мутації гена APP або інших генів (наприклад, *пресенілінів* та *сортилін-зв'язним рецептором 1*), які контролюють обробку амілоїду⁶.

▼ Амілоїдні бляшки складаються з агрегатів β (рис. 41.3), 40- або 42-залишкового сегмента APP, що утворюються під дією специфічних протеаз (*секретаз*). β 40 виробляється здебільшого у невеликих кількостях, тоді як β 42 надмірно продукується внаслідок згаданих вище генетичних мутацій. Обидва білки агрегуються, утворюючи амілоїдні бляшки, але β 42 виявляє сильнішу тенденцію, ніж β 40, і є головним винуватцем амілоїдних утворень. APP – це 770-амінокислотний мембранний білок, який зазвичай експресується багатьма клітинами, включаючи нейрони ЦНС. Внаслідок розщеплення α -секретазою вивільняється великий позаклітинний домен у вигляді *розчинного APP*, який, як вважають, виконує фізіологічну трофічну функцію. Формування β передбачає розщеплення у двох різних точках, включаючи одну у внутрішньомембранному домені APP, за допомогою β - та γ -секретаз (див. рис. 41.3). γ -Секретаз є «незграбним» ферментом, точніше

великим внутрішньомембранним комплексом із кількох білків, і йому не вистачає точності, тому він різко APP у різних точках трансмембранного домену, утворюючи фрагменти β різної довжини, зокрема β 40 та β 42. Мутації в цій ділянці APP гена впливають на бажану точку розщеплення, схиляючи до переважного утворення β 42. Мутації не пов'язаних між собою генів пресеніліну призводять до підвищення активності γ -секретаз, оскільки білки пресеніліну утворюють частину комплексу γ -секретаз. Ці різні мутації, пов'язані з ХА, збільшують співвідношення β 42: β 40, яке можна виявити в плазмі, що слугує маркером для сімейної ХА. Мутації в іншому гені, що кодує ліпідний транспортний білок ApoE4, який полегшує кліренс олігомерів β , також сприяють розвитку ХА, можливо, тому, що мутантна форма білка ApoE4 менш ефективна у цій функції.

Невідомо, як саме накопичення β може спричинити нейродегенерацію та в який спосіб здійснено пошкодження – розчинними β -мономерами чи олігомерами, чи амілоїдними бляшками. Є дані про те, що клітини гинуть внаслідок апоптозу, хоча запальна реакція також очевидна. Експресія мутацій, пов'язаних з хворобою Альцгеймера, у трансгенних тварин (див.: Götz & Ittner, 2008) спричиняє утворення бляшок та нейродегенерацію, а також підвищує сприйнятливості нейронів ЦНС до інших стресів, таких як ішемія, ексайтотоксичність та оксидативний стрес, і ця підвищена вразливість може бути причиною прогресуючої нейродегенерації при ХА. Однак той факт, що декілька нових потенційних методів лікування, спрямованих на зменшення продукування β (див. с. 50), до цього часу виявилися неефективними в клінічних випробуваннях на хворих з ХА, поставив під сумнів важливість утворення амілоїдних бляшок при ХА (див.: Herrup, 2015 – для критичного погляду).

Іншим головним гравцем на біохімічній стадії є *Tau*, білок, з якого складаються нейрофібрилярні клубки (див. рис. 41.3). Його роль у нейродегенерації незрозуміла, хоча подібні «тауопатії» трапляються при багатьох нейродегенеративних станах (див.: Brunden et al., 2009; Hanger et al., 2009). *Tau* є нормальною складовою нейронів, будучи пов'язаним з внутрішньоклітинними мікротрубочками, які служать доріжками для транспортування матеріалів вздовж нервових аксонів.

При ХА та інших «тауопатіях» *Tau* аномально фосфорильється під дією різних кіназ, зокрема глікогенсинтази кінази-3 β (GSK-3 β) та циклінозалежної кінази 5 (CDK5), і дисоціює від мікротрубочок, щоб відкластися внутрішньоклітинно у вигляді *спарених спіральних філаментів* з характерним мікроскопічним виглядом. Коли клітини гинуть, ці філаменти агрегують у вигляді позаклітинних *нейрофібрилярних клубків* (сплетень). Фосфорильовання *Tau* посилюється за наявності β , можливо, шляхом активації кіназ. І навпаки, гіперфосфорильовання *Tau* сприяє утворенню амілоїдних відкладень. Чи гіперфосфорильовання та внутрішньоклітинна депозиція *Tau* безпосередньо шкодять клітині, невідомо, хоча встановлено, що це погіршує швидке аксональне транспортування, процес, який залежить від мікротрубочок.

Втрата холінергічних нейронів

Незважаючи на те що зміни у багатьох медіаторних системах встановлені переважно за результатами вимірювань у тканинах мозку від мертвих пацієнтів з ХА, виявлено відносно селективну втрату холінергічних нейронів у ядрах основної частини переднього мозку (розд. 40). Це відкрит-

⁶ Ген APP міститься в хромосомі 21, додаткова копія якої є причиною синдрому Дауна, при якому рання деменція, подібна до ХА, виникає у зв'язку з надмірною експресією APP.

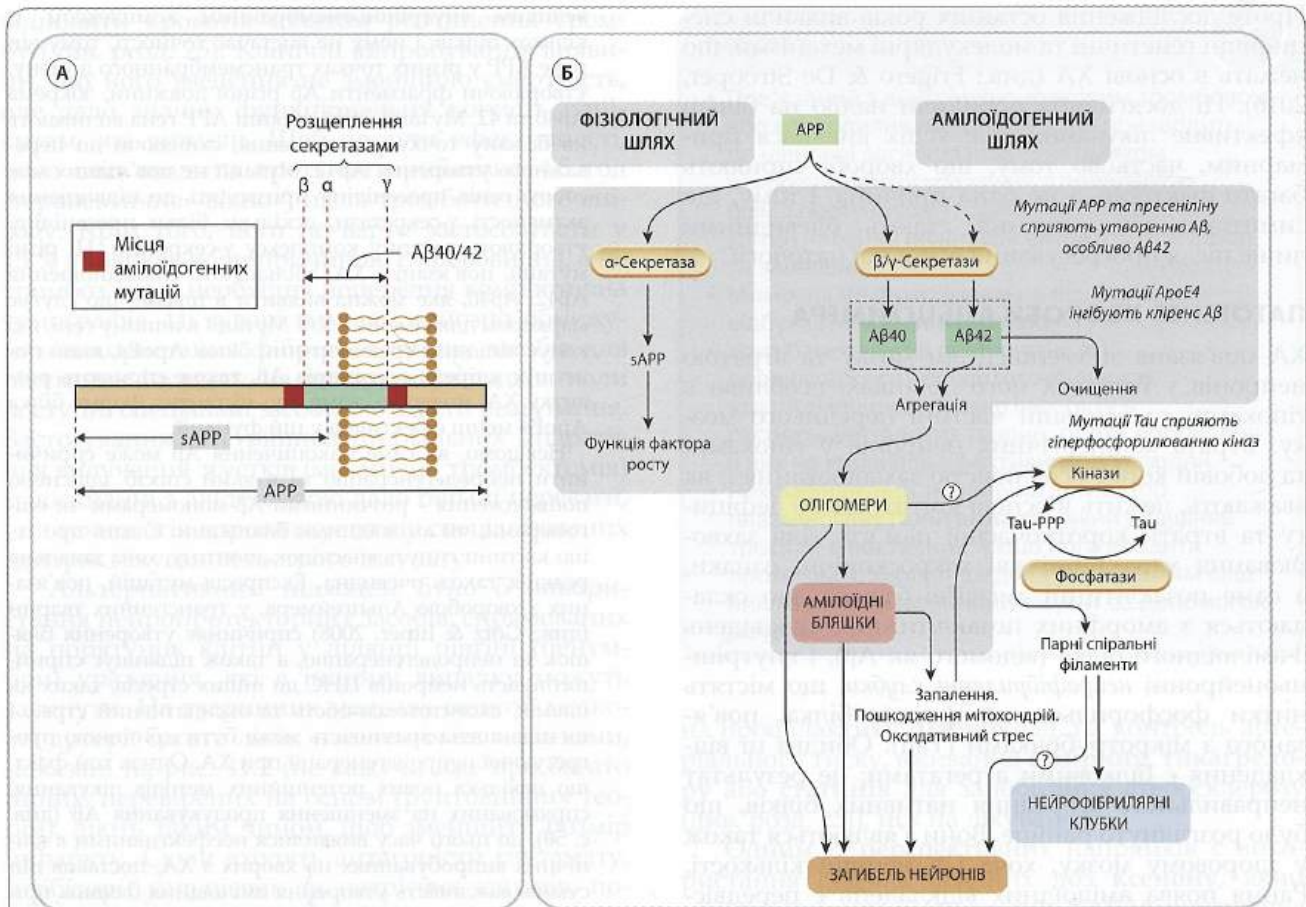


Рис. 41.3 Патогенез хвороби Альцгеймера. **А.** Структура білка-попередника амیلлоїду (*APP*), що показує походження секретованого *APP* (*sAPP*) та $A\beta$ -амілоїдного білка. Ділянки, задіяні в амілоїдогенних мутаціях, виявлені у деяких випадках сімейної хвороби Альцгеймера, демонструють прилягання до $A\beta$ -последовності. У розщепленні *APP* беруть участь три протеази: секретази α , β та γ . α -Секретаза продукує розчинний *APP*, тоді як β - та γ -секретази генерують $A\beta$ -амілоїдний білок. γ -Секретаза може розрізати в різних точках, утворюючи пептиди $A\beta$ різної довжини, зокрема $A\beta_{40}$ та $A\beta_{42}$, останні мають високу тенденцію до агрегації у вигляді амілоїдних бляшок. **Б.** Обробка *APP*. Основний фізіологічний шлях дає початок *sAPP*, який виконує низку трофічних функцій. Розщеплення *APP* на різних ділянках породжує $A\beta$, формою якого є переважно $A\beta_{40}$, який є слабо амілоїдогенним. Мутації в *APP* або пресенілінах збільшують частку *APP*, яка розкладається за допомогою амілоїдогенного шляху, а також збільшують частку, перетворену на значно сильнішу амілоїдогенну форму $A\beta_{42}$. Очищення $A\beta$ погіршується мутаціями гена *ApoE4*. Гіперфосфорильований *Tau* призводить до дисоціації *Tau* від мікротрубочок, неправильного згортання та агрегації, утворюючи парні спіральні філаменти, які посилюють токсичність $A\beta$

Хвороба Альцгеймера

- Хвороба Альцгеймера (ХА) – поширена вікова деменція, відмінна від судинної деменції, пов'язаної з інфарктом мозку.
- Основними патологічними ознаками ХА є амілоїдні бляшки, нейрофібрилярні клубки та втрата нейронів (особливо холінергічних нейронів основної частини переднього мозку).
- Амілоїдні бляшки складаються з агрегатів $A\beta$ -фрагмента білка-попередника амیلлоїду (*APP*), нормального білка мембран нейронів, що утворюється під дією β - та γ -секретаз. ХА пов'язана з надмірним утворенням $A\beta$, що призводить до нейротоксичності.
- Сімейна ХА (рідкісна) виникає внаслідок мутацій гена *APP* або генів пресеніліну (залучених до функціонування γ -секретази), які спричиняють посилене утворення $A\beta$.
- Мутації ліпопротеїну *ApoE4* збільшують ризик розвитку ХА, ймовірно, перешкоджаючи кліренсу $A\beta$.
- Нейрофібрилярні клубки містять внутрішньоклітинні агрегати високо фосфорильованої форми нормального нейронального білка (*Tau*). Гіперфосфорильовані *Tau* та $A\beta$ діють синергетично, спричиняючи нейродегенерацію.
- Втрата холінергічних нейронів, як вважають, обумовлює значною мірою дефіцит навчання та пам'яті при ХА.

тя, зроблене в 1976 р., передбачало можливість застосування фармакологічних підходів для відновлення холінергічної функції, що дасть змогу використовувати інгібітори холінестерази для лікування ХА (див. далі).

Активність холінацетилтрансферази, вміст ацетилхоліну та темпи транспортування ацетилхолінестерази й холіну в корі та гіпокампі значно знижуються при ХА, але не при інших розладах, таких як депресія чи шизофренія. Щільність мускаринчутливих рецепторів, визначена у пов'язаних з цим питанням дослідженнях, не змінюється, але кількість нікотинчутливих рецепторів, особливо у корі, зменшується. Причина селективної втрати холінергічних нейронів унаслідок утворення А β не відома.

ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Нині інгібітори холінестерази (див. розд. 14) та **мемантин** – єдині препарати, дозволені для лікування ХА. З 2003 р. не було запроваджено нових методів лікування, незважаючи на інтенсивні дослідження основних причин захворювання та величезні інвестиції у розробку ліків. Розкриття механізму нейродегенерації при ХА ще не привело до того, що терапія зможе його уповільнити, і, з огляду на деякі вражаючі невдачі, що супроводжували дорогі клінічні випробування нових препаратів, оптимізм з приводу того, що нове ефективне лікування не за горами, зменшується.

ІНГІБІТОРИ ХОЛІНЕСТАРАЗИ

Такрин був першим препаратом, затвердженим для лікування ХА, але через його гепатотоксичність та подальшу доступність інших антихолінестеразних засобів застосування такрину було припинено. До пізніших засобів належать **доне-**

пезил, ривастигмін та галантамін (табл. 41.2). Клінічні випробування продемонстрували незначне поліпшення результатів у тестуванні пам'яті та пізнання, але не мали стійкого впливу на прогресування захворювання або поліпшення інших поведінкових та психологічних показників, які впливають на якість життя. До інших досліджуваних препаратів, спрямованих на поліпшення холінергічної функції, належать інші інгібітори холінестерази та різноманітні агоністи мускарин- та нікотинчутливих рецепторів. На сьогодні відсутність селективності мускаринових ортостеричних агоністів перешкоджає їх використанню для лікування розладів ЦНС через частоту побічних ефектів, але є надія, що позитивні алостеричні модулятори (див. розд. 3), які є селективними (наприклад щодо рецептора M₁), буде розроблено.

МЕМАНТИН

Іншим препаратом, затвердженим на сьогодні для лікування ХА, є **мемантин**, активний слабкий антагоніст NMDA-рецепторів для перорального використання. Спочатку він був представлений як противірусний препарат і визнаний потенційним інгібітором ексайтотоксичності. На диво, він спричиняє помірне когнітивне поліпшення перебігу ХА середньої або тяжкої форми, але, здається, не є нейропротекторним. Цей засіб може працювати, вибірково пригнічуючи надмірну патологічну активацію NMDA-рецепторів, водночас зберігаючи більшу фізіологічну активацію. Він має тривалий період напіввиведення з плазми, і його побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, сонливість, закріп, задишку та артеріальну гіпертензію, а також безліч менш поширених

Таблиця 41.2 Інгібітори холінестерази, що застосовуються при лікуванні хвороби Альцгеймера^a

Препарат	Тип інгібування	Тривалість дії та дозування	Основні побічні ефекти	Примітки
Донепезил	ЦНС, AChE селективний	~24 год 1 раз на добу перорально	Легкі холінергічні побічні ефекти	
Ривастигмін	ЦНС селективний	~8 год 2 рази на добу перорально	Холінергічні побічні ефекти, які, зазвичай, зменшуються при продовженні лікування	Поступове збільшення дози для мінімізації побічних ефектів Випускається у вигляді трансдермального пластиру
Галантамін	Впливає на AChE і BuChE Також посилює активацію нікотинчутливих ацетилхолінових рецепторів шляхом алостеричної дії	~8 год 2 рази на добу перорально	Легкі холінергічні побічні ефекти	

^a Схожий рівень обмеженої клінічної користі для всіх препаратів. Немає клінічних доказів уповільнення процесу захворювання, хоча випробування на тваринах свідчать про зменшення формування А β та бляшок за допомогою механізму, не пов'язаного з інгібуванням холінестерази. AChE – ацетилхолінестераза; BuChE – бутирилхолінестераза

Клінічне застосування препаратів при деменції



- Інгібітори ацетилхолінестерази та антагоністи NMDA помітно зменшують когнітивні порушення в клінічних випробуваннях, але мають значні побічні ефекти та обмежене клінічне застосування. Вони не затримують нейродегенерацію.
- Ефективність періодично контролюється в окремих пацієнтів, і вживання продовжується лише в тому випадку, якщо вважається, що ліки діють, і їх ефект уповільнення функціонального та когнітивного погіршення переважає побічні ефекти.

Інгібітори ацетилхолінестерази:

- **Донепезил, галантамін, ривастигмін.** Можуть турбувати небажані холінергічні ефекти.
- Застосовуються при хворобі Альцгеймера легкої та середньої тяжкості.

Антагоністи NMDA-рецепторів:

- Наприклад мемантин (див. розд. 39).
- Застосовуються при хворобі Альцгеймера середньої та тяжкої форми.

проблем. Потенціал інших ліків, що діють як агоністи або алостеричні модулятори на NMDA-рецептори для поліпшення когнітивних функцій, розглянуто в роботі: Collingridge et al. (2013).

Розробка ліків у майбутньому

▼ Для більшості розладів, про які йдеться в цьому розділі, зокрема ХА, Святим Граалем, який поки що нам недоступний, був би препарат, що уповільнює нейродегенерацію. Хоча було виявлено кілька добре охарактеризованих мішеней, таких як формування А β за допомогою β - та γ -секретаз, агрегація А β та нейротоксичність А β , а також підготовлено низку трансгенних тваринних моделей ХА, на яких можна перевіряти сполуки, подальші клінічні випробування препаратів, націлених на ці процеси, були невтішними.

Прикладами ліків, які виявились не такими ефективними у припиненні або оборотності прогресування ХА, як сподівались, є:

- *верубецестат*, інгібітор β -секретаз 1 (BACE1);
- *соланезумаб*, моноклональне антитіло проти пептиду А β .

Усе це є надія, що ці або аналогічно діючі засоби (наприклад *адуканумаб*) можуть виявитися ефективними, якщо їх вводити на ранній стадії розвитку захворювання. Те, що стратегії лікування, спрямовані на зниження А β , не змогли реверсувати прогресування ХА, свідчить про те, що захворювання є наслідком більш складної патофізіології і що орієнтація лише на А β може бути недостатньою для лікування ХА.

Детальніше про понад 100 препаратів, що використовуються на різних етапах клінічного випробування для полегшення симптоматики або модифікації захворювання при ХА, можна прочитати в дослідженні: Cummings et al. (2017). Когнітивний дефіцит спостерігається при інших розладах ЦНС, таких як ХП, шизофренія та депресія. Розробку ліків, що покращують когнітивні функції і можуть бути корисними при цих розладах, розглянуто в розд. 49.

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА

ОЗНАКИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

ХП – прогресивний розлад руху, який виникає переважно в осіб похилого віку. Уперше цю хворобу охарактеризував у 1817 р. Джеймс Паркінсон. С. Пшедборський (Przedborski, 2017) детально описує, як розуміння ХП та її лікування розвивалося упродовж 200 років.

Основними симптомами є:

- пригнічення довільних рухів (*брадикінезія*), частково через ригідність м'язів, а також через властиву інерційність рухової системи; це означає, що рухову активність важко як зупинити, так і розпочати;
- тремор у стані спокою, що зазвичай починається в руках (*pill-rolling*) і зменшується під час довільної активності;
- ригідність м'язів, що проявляється як підвищений опір при пасивному русі кінцівок;
- змінний ступінь когнітивних порушень.

Для ходи хворих на паркінсонізм характерне човгання. Їм важко розпочати рух, але коли вони рухаються, то не можуть швидко зупинитися або змінити напрямок. ХП часто асоційована з деменцією, депресією, галюцинаціями та вегетативною дисфункцією, оскільки дегенеративний процес не обмежується базальними гангліями, а також уражує інші відділи мозку. Немоторні симптоми можуть з'являтися раніше, ніж моторні, і часто переважають на пізніх стадіях хвороби.

ХП часто виникає без очевидної причини, але вона може бути наслідком ішемії головного мозку, вірусного енцефаліту, травми голови або інших видів патологічних пошкоджень. Симптоми також можуть бути спричинені препаратами, основними з яких є ті, що блокують дофамінові рецептори (наприклад, протиблювотні та антипсихотичні засоби, такі як **хлорпромазин**; див. розд. 31 та 47). Найвні поодинокі випадки сімейної ХП з раннім початком, і було виявлено кілька генних мутацій, зокрема таких, що кодують *синуклеїн* та *паркін* (див. с. 52). Мутації гена, що кодує насичену лейцином повторну кіназу 2 (LRRK2), також були пов'язані з ХП. Вивчення генних мутацій дало деякі підказки про механізм, що лежить в основі нейродегенеративного процесу.

Нейрохімічні зміни

ХП уражує базальні ганглії, і її нейрохімічне походження було виявлено в 1960 р. О. Горнікевичем (Hornykiewicz), який продемонстрував, що вміст дофаміну в чорній субстанції та смугастому тілі (див. розд. 40) у мозку пацієнтів, хворих на ХП, після смерті був надзвичайно низьким (зазвичай менш як 10 % від норми), що пов'язано із втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції та дегенерацією нерво-

вих закінчень у смугастому тілі⁷. Нейрони, що містять інші моноаміни, такі як норадреналін та 5-гідрокситриптамін, також зазнають впливу. Поступова втрата дофаміну відбувається протягом декількох років, при цьому симптоми ХП з'являються лише тоді, коли вміст дофаміну в смугастому тілі знижується до 20–40 % від норми. Ураження нігостріального шляху або хімічно індуковане виснаження дофаміну в експериментальних тварин також спричиняють симптоми ХП. Симптомом, який найбільш чітко пов'язаний з дефіцитом дофаміну, є *брадிகінезія*, яка виникає одразу і незмінно у тварин з патологією. Ригідність і тремор включають складніші нейрохімічні порушення інших нейромедіаторів (зокрема, ацетилхоліну, норадреналіну, 5-гідрокситриптаміну та ГАМК), а також дофаміну. В експериментальних ураженнях після пошкодження нігостріального шляху виникають два вторинні наслідки, а саме: гіперактивність решти дофамінергічних нейронів, які демонструють підвищену швидкість обороту нейромедіатора, і збільшення кількості дофамінових рецепторів, що створює стан денерваційної гіперчутливості (див. розд. 13). Нейрони в смугастому тілі експресують головним чином рецептори D₁ (збудливі) та D₂ (інгібувальні) (див. розд. 40), меншою мірою рецептори D₃ та D₄. Спрощено задіяні нейрональні схеми та шляхи, які в основному уражаються при ХП та ХГ, зображено на рис. 41.4.

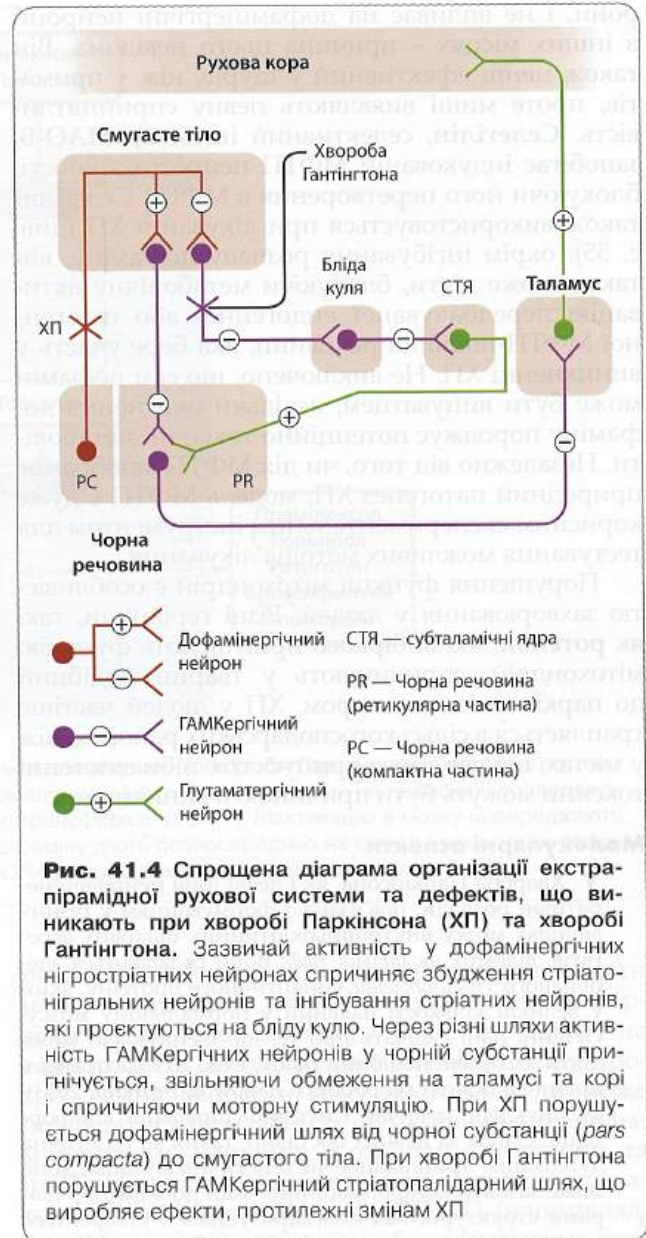
Холінергічні інтернейрони смугастого тіла (не показано на рис. 41.4) також залучені при ХП та ХГ. Вивільнення ацетилхоліну зі смугастого тіла значно пригнічується дофаміном, і вважається, що гіперактивність цих холінергічних нейронів сприяє виникненню симптомів ХП. При ХГ спостерігається протилежне, і за обох станів терапія, спрямована на встановлення балансу між дофамінергічним та холінергічним нейронами, є ефективною до певної міри.

ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Як і в разі інших нейродегенеративних розладів, пошкодження нейронів при ХП спричинене неправильним згортанням та агрегацією протеїнів, чому допомагають та сприяють інші відомі несприятливі чинники, а саме: ексайтотоксичність, дисфункція мітохондрій, оксидативний стрес, запалення та апоптоз. Аспекти патогенезу та тваринні моделі ХП описані в праці: Duty and Jenner (2011).

Нейротоксини

Нове світло було пролито на можливу етіологію ХП завдяки випадку. У 1982 р. у групи молодих наркоманів у Каліфорнії раптово розвинулась надзвичайно тяжка форма ХП (відома як син-



дром «замороженого наркомана»), і причину виявили у сполуці 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФТП), який був забруднювачем під час незаконного виготовлення замінича героїну (див.: Langston, 1985). МФТП спричиняє незворотне руйнування нігостріатних дофамінергічних нейронів у різних видів тварин та провокує схожий до паркінсонізму стан у приматів. МФТП діє, перетворюючись на токсичний метаболіт, МФТП⁺ (1-метил-4-фенілпіридин), ферментом моноаміноксидазою (MAO, зокрема, підтипом MAO-B, яка локалізована в гліальних клітинах; див. розд. 15 і 48). МФТП⁺ захоплює транспортна система дофаміну, і тому він селективно впливає на дофамінергічні нейрони; пригнічує реакції мітохондріального окиснення, що спричиняє оксидативний стрес. МФТП діє селективно, руйнуючи нігостріатні ней-

⁷ Встановлено, що уражаються також інші типи нейронів. Тут ми концентруємося на дофамінергічному нігостріальному шляху, оскільки він є найважливішим з погляду сучасних методів лікування.

рони, і не впливає на дофамінергічні нейрони в інших місцях – причина цього невідома. Він також менш ефективний у шурів, ніж у приматів, проте миші виявляють певну сприйнятливості. **Селегілін**, селективний інгібітор МАО-В, запобігає індукованій МФТП нейротоксичності, блокуючи його перетворення в МФП⁺. Селегілін також використовується при лікуванні ХП (див. с. 55); окрім інгібування розпаду дофаміну, він також може діяти, блокуючи метаболічну активацію передбачуваної ендогенної або екзогенної МФТП-подібної речовини, яка бере участь у виникненні ХП. Не виключено, що сам дофамін може бути винуватцем, оскільки окиснення дофаміну породжує потенційно токсичні метаболіти. Незалежно від того, чи дія МФТП відображає природний патогенез ХП, модель МФТП є дуже корисним експериментальним інструментом для тестування можливих методів лікування.

Порушення функції мітохондрій є особливістю захворювання у людей. Різні гербіциди, такі як **ротенон**, які вибірково пригнічують функцію мітохондрій, спричиняють у тварин подібний до паркінсонізму синдром. ХП у людей частіше трапляється в сільськогосподарських районах, ніж у містах, що дає змогу припускати, ніби екзогенні токсини можуть бути причиною її виникнення.

Молекулярні аспекти

▼ Хвороба Паркінсона, як і деякі інші нейродегенеративні розлади, пов'язана з формуванням у різних відділах мозку внутрішньоклітинних білкових агрегатів, відомих як *тільця Леві*. Вони складаються здебільшого з α -синуклеїну, синаптичного протеїну, який у великій кількості наявний у нормальному мозку. Останні дані свідчать про те, що α -синуклеїн може діяти як пріоноподібний білок, і що ХП насправді є пріоноподібною хворобою (Olanow & Brundin, 2013). α -Синуклеїн зазвичай існує в α -спіральній конформації. Однак за певних обставин, таких як генетична дуплікація, триплікація чи генетична мутація, вона може зазнати конформаційних змін до багатой β -шарами структури, яка полімеризується з утворенням токсичних агрегатів та амілоїдних бляшок. Мутації характерні для рідкісних типів спадкової ХП (див. с. 50). Вважається, що неправильно згортання та агрегація роблять білок стійким до деградації в клітинах, змушуючи його накопичуватися в тільцях Леві. У пацієнтів з паркінсонізмом, які отримували дофамінергічні трансплантати нейронів плода (див. с. 56), трансплантовані нейрони з часом розвивали тільця Леві. Вважається, що неправильно згорнутий α -синуклеїн мігрував з нативної тканини в пересажену тканину.

Можливо (див.: Lotharius & Brundin, 2002), що нормальна функція α -синуклеїну пов'язана з циркуляцією синаптичних везикул і що неправильно згорнута форма втрачає цю функціональність, унаслідок чого везикулярне зберігання дофаміну порушується. Це може призвести до підвищення цитозольного дофаміну, деградація якого сприяє продукуванню АФК і, як наслідок, виникає нейротоксичність. Відповідно до гіпотези про α -синуклеїн, інша мутація, пов'язана з ХП (*паркін*), також включає

Хвороба Паркінсона



- Дегенеративне захворювання базальних гангліїв, що спричиняє гіпокінезію, тремор у стані спокою та ригідність м'язів, часто з деменцією та вегетативною дисфункцією.
- Пов'язана з агрегацією α -синуклеїну (білка, який зазвичай бере участь у циркуляції синаптичних везикул) у формі характерних тілець Леві.
- Часто ідіопатична, але може бути наслідком інсульту або вірусної інфекції; може індукуватися ліками (антипсихотичними препаратами). Також трапляються рідкісні сімейні форми, пов'язані з різними генними мутаціями, включаючи α -синуклеїн.
- Пов'язана з дегенерацією дофамінергічних нігостриатних нейронів, що породжує рухові симптоми, а також із загальною нейродегенерацією, що призводить до деменції та депресії.
- Може бути індукована 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридином (МФТП), нейротоксином, що впливає на дофамінергічні нейрони. Схожі нейротоксини навколишнього середовища, а також генетичні фактори можуть бути задіяні у виникненні хвороби Паркінсона у людей.

білок, який бере участь у внутрішньоклітинній деградації шкідливих білків.

▼ Інші мутації генів, які були визначені як фактори ризику для раннього виникнення ХП, кодують білки, що беруть участь у функції мітохондрій, роблячи клітини більш сприйнятливими до оксидативного стресу. Таким чином, повільно вимальовується картина, схожа до патогенезу ХА. Неправильно згорнутий α -синуклеїн, що зумовлено надмірною експресією, генетичними мутаціями або, можливо, факторами зовнішнього середовища, накопичується в клітині внаслідок порушення деградації білка (дефектного паркіну) у вигляді тілець Леві, які за невідомим механізмом порушують виживання клітин. Якщо оксидативний стрес посилюється як наслідок ішемії, мітохондріальних отрут або мутацій певних мітохондріальних білків, це призводить до загибелі клітин.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Нині основними ліками, що використовуються (рис. 41.5), є:

- **леводопа** (іноді в поєднанні з **карбідопом** та **ентакапоном**);
- **агоністи дофаміну** (наприклад, **праміпексол**, **ропінірол**, **бромокриптин**);
- **інгібітори МАО-В** (наприклад, **селегілін**, **разагілін**);
- іноді застосовують **антагоністи мускаринчутливих холінергічних рецепторів** (наприклад, **орфенадрин**, **проциклідин** та **тригексифенідил**).

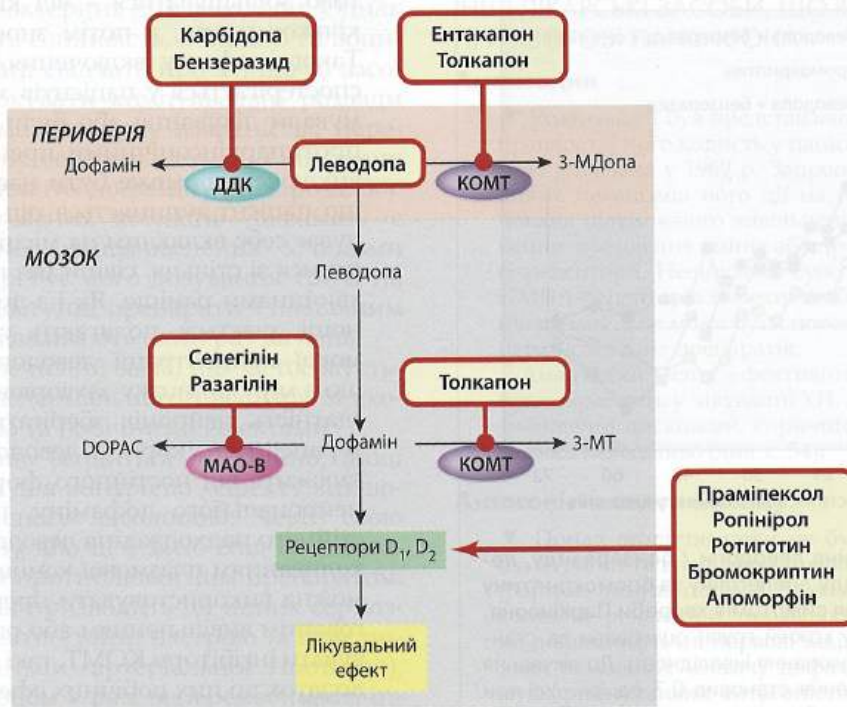


Рис. 41.5 Мішені, на які впливають ліки, що застосовуються для лікування хвороби Паркінсона. Леводопа потрапляє в мозок і перетворюється на дофамін (дефіцитний нейромедіатор). Інактивацию леводопи на периферії попереджають інгібітори допа-декарбоксілази (ДДК) та катехол-О-метилтрансферази (КОМТ). Інактивацию в мозку попереджають інгібітори КОМТ та моноаміноксидаз-В (МАО-В). Агоністи дофаміну діють безпосередньо на стріатні рецептори дофаміну. 3-МДопа – 3-метоксидопа; 3-МТ – 3-метокситирозин; DOPAC – дигідроксифенілоцтова кислота

Жоден із препаратів, що застосовуються для лікування ХП, не впливає на прогресування захворювання.

ЛЕВОДОПА

Леводопа є препаратом першої лінії для лікування ХП, і її комбінують з інгібітором допа-декарбоксілази периферійної дії, таким як **карбідоба** або **бензеразид**, що знижує необхідну дозу приблизно в 10 разів і зменшує периферійні побічні ефекти. Вона добре всмоктується з тонкої кишки, цей процес залежить від активного транспортування, хоча значною мірою інактивується МАО в стінці кишківника. Період напіввиведення з плазми короткий (близько 2 год). Розроблені пероральні та підшкірні препарати з повільним вивільненням. Перетворенню дофаміну на периферії, яке в іншому разі становило б близько 95 % дози леводопи та спричиняло б тяжкі побічні ефекти, в основному запобігають інгібітором декарбоксілази. Декарбоксілювання відбувається в мозку швидко, оскільки інгібітори декарбоксілази не проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

Точно невідомо, чи ефект залежить від підвищеного вивільнення дофаміну з небагатьох уцілілих дофамінергічних нейронів чи від «затоплення» синапсу дофаміном, що утворюється в інших місцях. Оскільки синтетичні агоністи дофаміну (див. с. 54) однаково ефективні, останнє пояснення є вірогіднішим, і дослідження на тва-

ринах показують, що леводопа може діяти навіть тоді, коли немає дофамінергічних нервових закінчень. З іншого боку, терапевтична ефективність леводопи зменшується в міру прогресування хвороби, тому частина її дії може покладатися на наявність функціональних дофамінергічних нейронів. Комбінація леводопи та інгібітора допа-декарбоксілази з інгібітором катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) (наприклад, **ентакапоном**, **толкапоном** або **опікапоном**, див. розд. 15), щоб пригнітити його деградацію, застосовується у пацієнтів, яких турбують рухові коливання «кінця дози».

Терапевтична ефективність

У близько 80 % пацієнтів виникає початкове поліпшення стану при застосуванні леводопи, особливо зменшуються ригідність та брадикінезія, і близько 20 % практично відновлюють нормальну рухову функцію. З часом ефективність леводопи поступово знижується (рис. 41.6). У типовому дослідженні, проведеному за участі 100 пацієнтів, які отримували леводопу протягом 5 років, лише у 34 із них стан був кращий, ніж на початку випробування, 32 пацієнти померли і 21 вибув із дослідження. Цілком ймовірно, що втрата ефективності леводопи в основному відображає природний розвиток хвороби, але даун-регуляція рецепторів та інші компенсаторні механізми також можуть відігравати певну роль.



Рис. 41.6 Порівняння леводопи / бензеразиду, леводопи / бензеразиду / селегіліну та бромокриптину щодо прогресування симптомів хвороби Паркінсона. Пацієнтів (249–271 у кожній групі) оцінювали за стандартною шкалою оцінювання інвалідності. До лікування середній темп зниження становив 0,7 од./рік. Усі три способи лікування забезпечили поліпшення, порівняно з початковими показниками протягом 2–3 років, але ефект знизився або через рефрактерність до препаратів, або через прогресування захворювання. Бромокриптин виявився дещо менш ефективним, ніж лікування леводопою, і спостерігався вищий рівень відмови у зв'язку з небажаними ефектами у представників цієї групи. (Parkinson's Disease Research Group, 1993. Br. Med. J. 307, 469–472)

Немає доказів того, що леводопа може насправді прискорити нейродегенеративний процес за рахунок надмірного продукування дофаміну, як припускали чисто теоретично. Загалом леводопа збільшує тривалість життя хворих на ХП, ймовірно, внаслідок поліпшення рухової функції, хоча деякі симптоми (наприклад, дисфагія, когнітивний спад) не покращуються.

Небажані ефекти

Є два основних типи небажаних ефектів:

1. Мимовільні рухи (дискінезія), які не з'являються на початку лікування леводопою, але розвиваються у більшості пацієнтів протягом 2 років після початку її застосування. Ці рухи зазвичай впливають на обличчя та кінцівки і можуть стати дуже сильними. Вони виникають у момент пікового терапевтичного ефекту, і межа між корисним та дискінетичним ефектом поступово звужується. Леводопа діє короткочасно, і коливання плазмової концентрації препарату може сприяти розвитку дискінезій, оскільки агоністи дофаміну тривалішої дії з цього погляду менш проблематичні.
2. Швидкі зміни клінічного стану, коли прояви брадикінезії та ригідності можуть рап-

тово збільшуватися – від кількох хвилин до кількох годин, а потім знову зменшуватися. Такого «ефекту включення/виключення» не спостерігається у пацієнтів з ХП, які не отримували лікування або були ліковані іншими протипаркінсонічними препаратами. «Ефект виключення» може бути настільки раптовим, що пацієнт зупиняється під час ходьби і відчуває себе вкляким на місці або не може піднятися зі стільця, сівши без проблем кількома хвилинами раніше. Як і з дискінезіями, труднощі, здається, полягають у коливанні плазмової концентрації леводопи, припускають, що в міру розвитку захворювання втрачається здатність нейронів зберігати дофамін, тому терапевтична користь леводопи дедалі більше залежить від постійного формування екстра-нейронального дофаміну, що потребує постійного надходження леводопи. Для протидії коливанням плазмової концентрації леводопи можна використовувати препарати з пролонгованим вивільненням або одночасно застосувати інгібітори КОМТ, такі як **ентакапон**. На додаток до цих побічних ефектів, які повільно розвиваються, леводопа спричиняє кілька гострих ефектів, які спочатку виникають у більшості пацієнтів, але зазвичай зникають через кілька тижнів. Основні з них такі:

- Нудота та анорексія. **Домперидон**, антагоніст дофаміну, який діє в пусковій зоні хеморецепторів (де гематоенцефалічний бар'єр менш щільний), але не має доступу до базальних гангліїв, може бути корисним для запобігання цьому ефекту.
- Артеріальна гіпотензія. Постуральна гіпотензія є визнаною проблемою, особливо у пацієнтів старшого віку.
- Психологічні ефекти. Леводопа, посилюючи активність дофаміну в головному мозку, може спричинити синдром, подібний до шизофренії (див. розд. 47) із маренням та галюцинаціями. Здебільшого приблизно у 20 % пацієнтів це спричиняє дезорієнтацію, безсоння або кошмари.

АГОНІСТИ ДОФАМІНУ

Бромокриптин, **перголід** і **каберголін** демонструють незначну вищу селективність щодо $D_{2/3}$, ніж до рецепторів D_1 (див. розд. 40). Бромокриптин, який інгібує вивільнення пролактину з передньої частини гіпофіза, спочатку був призначений для лікування галактореї та гінекомастії (розд. 34). Незважаючи на ефективність у контролі симптомів ХП, користь цих препаратів обмежена побічними ефектами, такими як нудота, блювання, сонливість і ризик фібротичних реакцій у легенях, заочеревинному просторі та перикарді. Такі недоліки зумовили заміну цих препаратів **праміпексолом** та **ропініролом**, які є селективними щодо рецепторів $D_{2/3}$, краще переносяться та не виявляють коливань

ефективності, характерних для леводопи. Однак вони спричиняють сонливість, а іноді й галюцинації, і останні дані свідчать про те, що ці засоби можуть провокувати компульсивні розлади поведінки, зокрема надмірну азартність⁸, переїдання та надмірну сексуальність, що пов'язано з функціями «відплати» дофаміну (див. розд. 50).

Недоліком сучасних агоністів дофаміну є їх короткий період напіввиведення з плазми (6–8 год), що потребує його дозування тричі на добу, хоча нині доступні препарати з повільним вивільненням, які вживають один раз на день.

Ротиготин – це новий засіб, що застосовується у вигляді трансдермального пластиру зі схожою ефективністю та побічними ефектами.

Апоморфін, що вводиться ін'єкційно, іноді використовується для контролю «ефекту виключення», спричиненого леводопою. Через свою потужну блювотну дію цей засіб слід поєднувати з пероральним протиблювотним препаратом. Його застосування призводить до інших серйозних побічних ефектів (зміни настрою та поведінки, серцевих аритмій, артеріальної гіпотензії), він є крайнім засобом у разі непереносимості інших препаратів.

ІНГІБИТОРИ МАО-B

Селегілін є селективним інгібітором МАО-B⁹, у якого немає небажаних периферійних ефектів, таких як у неселективних інгібіторів МАО, що використовуються для лікування депресії (розд. 48), і, на відміну від них, не провокує «сирний синдром» або не так часто взаємодіє з іншими ліками. Інгібування МАО-B захищає дофамін від екстранейронної деградації, і спочатку препарат використовувався як допоміжний до леводопи. Тривалі дослідження показали, що комбінація селегіліну та леводопи була більш ефективною, ніж лише леводопа, для полегшення симптомів та продовження життя. Визнання ролі МАО-B у нейротоксичності (див. с. 52) свідчить, що селегілін може бути нейропротекторним, а не лише посилювати дію леводопи, але клінічні дослідження цього не підтверджують. Широкомасштабне випробування (див. рис. 41.6) не показало різниці, коли селегілін додавали до лікування леводопою/бензеразидом. Селегілін метаболізується до амфетаміну та іноді спричиняє збудження, неспокій і безсоння. **Разагілін**, дуже схожий препарат, не зумовлює цього небажаного ефекту і може дещо уповільнити прогресування хвороби, а також полегшити симптоми (Olanow et al., 2009). **Сафінамід** пригнічує як зворотне захоплення МАО-B, так і дофаміну.

⁸ У 2008 р. за рішенням суду США було компенсовано 8,2 млн дол. збитків позивачу, який став компульсивним азартним гравцем (і втратив багато грошей) після вживання праміпексолу для лікування ХП, про побічний ефект якого фармацевтична компанія знала.

⁹ МАО-B у головному мозку міститься головним чином у гліальних клітинах, а також у серотонінових нейронах (хоча, як не дивно, він не експресується у дофамінових нейронах).

ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

Амантадин

▼ Амантадин був представлений як противірусний препарат, і його користь у пацієнтів з ХП була випадково виявлена у 1969 р. Запропоновано багато можливих механізмів його дії на основі нейрохімічних доказів підвищеного вивільнення дофаміну, пригнічення захоплення амінів або прямої дії на дофамінові рецептори. Нещодавно було описано блокування NMDA-рецепторів шляхом стабілізації закритих станів каналу, і це може бути новою мішенню для антипаркінсонічних препаратів.

Амантадин менш ефективний, ніж леводопа або бромокриптин, у лікуванні ХП, але він ефективний у зменшенні дискінезій, спричинених тривалим лікуванням леводопою (див. с. 54).

Антагоністи ацетилхоліну

▼ Понад століття, поки не було відкрито леводопу, атропін та аналогічні препарати були основною формою лікування ХП. Мускаринчутливі ацетилхолінові рецептори проявляють інгібувальну дію на дофамінергічні нервові закінчення, пригнічення яких компенсує нестачу дофаміну. Побічні ефекти мускаринчутливих антагоністів (розд. 14) – сухість у роті, закріп, порушення зору, затримка сечі – зав-

Препарати, що застосовуються при хворобі Паркінсона



- Препарати, що протидіють дефіциту дофаміну в базальних гангліях або блокуючи мускаринчутливі рецептори. Жоден з доступних засобів не впливає на нейродегенерацію, що лежить в основі хвороби.
- До цих препаратів належать:
 - **леводопа** (попередник дофаміну; розд. 15), що вводиться з інгібітором периферійної допа-декарбоксілази (наприклад **карбидопою**) для мінімізації побічних ефектів; іноді також застосовують інгібітор катехол-О-метилтрансферази (наприклад **ентакапон**), особливо у пацієнтів з моторними коливаннями «кінця дози»;
 - агоністи рецепторів дофаміну (**праміпексол**, **ропінірол**, **ротиготин**, **бромокриптин**); **ротиготин** випускається у вигляді трансдермального пластиру;
 - інгібітори моноаміноксидази-B (**селегілін**, **разагілін**);
 - **амантадин** (який може посилити вивільнення дофаміну);
 - **орфенадрин** (антагоніст мускаринчутливих рецепторів, що застосовується при паркінсонізмі, спричиненому антипсихотичними препаратами).
- Нейротрансплантація, яка все ще перебуває на експериментальній фазі, може бути ефективною, але результати відрізняються, також можуть виникати дискінезії, що повільно розвиваються (пізні дискінезії).

дають клопоту, і нині ці препарати застосовують рідко, за винятком лікування симптомів паркінсонізму у пацієнтів, які приймають антипсихотичні препарати (які є антагоністами дофаміну і, отже, нівелиюють дію леводопи; див. розд. 47). Застосовувани препарати – **орфенадрин**, **проциклідин** та **тригексифенідил**.

НОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ

▼ Потенційні нові методи лікування ХП на різних етапах клінічного випробування розглянуто в роботі: Oertel та Schulz (2016). Активна та пасивна імунізація проти α -синуклеїну та інгібітори або модулятори агрегації α -синуклеїну можуть запобігти прогресуванню захворювання. Інші фармакологічні підходи спрямовані на полегшення симптомів після розвитку захворювання. Наприклад, нещодавно **пімавансерин**, зворотний агоніст рецептора 5-HT_{2A}, був введений для лікування галюцинацій та марень, пов'язаних з психозом при ХП. Інші потенційні методи лікування включають антагоністи рецепторів аденозину A_{2A} (наприклад **істрадефілін** та **преладевант**), антагоністи 5-HT_{1A} (наприклад **саризотан**) та антагоністи рецепторів глутамату або негативні алостеричні модулятори (діють на рецептори mGluR5, AMPA або NMDA), а також нові, вдосконалені інгібітори КОМТ.

НЕЙРОННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ, ГЕННА ТЕРАПІЯ І СТИМУЛЯЦІЯ МОЗКУ

▼ Хвороба Паркінсона (ХП) – це перше нейродегенеративне захворювання, для лікування якого в 1982 р., на тлі широкого розголосу, було зроблено спробу нейронної трансплантації. Були випробувані різні підходи до трансплантації, засновані на введенні дисоційованих клітин плода (нейробластів) безпосередньо в смугасте тіло. Випробування на пацієнтах з ХП (Barker et al., 2013) включали в основному ін'єкції клітин середнього мозку із абортіваних плодів людини. Хоча було показано, що такі трансплантати виживають і встановлюють функціональні дофамінергічні зв'язки, цей підхід останнім часом перестали застосовувати. У деяких пацієнтів розвиваються серйозні дискінезії, можливо, через надмірне продукування дофаміну. Використання фетального матеріалу, звичайно, обтяжене етичними труднощами (звичай для однієї трансплантації потрібні клітини від п'яти і більше плодів), і надії на майбутнє покладаються головним чином на розвиток трансплантації стовбурових клітин (Nishimura et al., 2013); невеликі клінічні випробування тривають. Генна терапія (див. розд. 5) при ХП спрямована на збільшення синтезу нейромедiatorів та нейротрофічних факторів, таких як:

- дофаміну в смугастому тілі – шляхом експресії тирозингідроксилази або допа-декарбоксілази;
- ГАМК у субталамічному ядрі – шляхом надмірної експресії декарбоксілази глутамінової кислоти (для зменшення збуджувального входу в чорну субстанцію) (див. рис. 41.4);
- нейрутин, аналог нейротрофічного фактора, отриманого з глії (GDNF).

Електрична стимуляція субталамічних ядер з імплантованими електродами (яка пригнічує постійну нервову активність, еквівалентну оборотній абляції) застосовується у тяжких випадках і може покращити рухову дисфункцію при ХП, але не покращує когнітивні та інші симптоми і не зупиняє нейродегенеративний процес (див.: Okun, 2012).

ХВОРОБА ГАНТІНГТОНА

▼ Хвороба Гантінгтона (ХГ) є спадковим (аутосомно-домінантним) розладом, що призводить до прогресувальної дегенерації мозку, яка починається у дорослому віці й спричиняє швидке погіршення стану та смерть. Окрім деменції, вона зумовлює тяжкі моторні симптоми у вигляді хорейформних (тобто швидких, різких, мимовільних) рухів, особливо пальців, обличчя або язика. Це найпоширеніша група так званих нейродегенеративних захворювань з *три-нуклеотидними повторами*, пов'язана зі збільшенням кількості повторів послідовності CAG у конкретних генах, а отже, і кількості (50 і більше) послідовних залишків глутаміну в N-кінцевому експресованому білку (див.: Walker, 2007). Чим більше число повторів, тим раніше з'являються симптоми. Білок, кодований геном ХГ, *гантінгтин*, який зазвичай має ланцюг із менше ніж 30 залишків глутаміну, є розчинним цитозольним білком з невідомою функцією, який міститься у всіх клітинах. ХГ розвивається, коли мутований білок містить 40 і більше повторів. Довгі полі-Gln ланцюги зменшують розчинність гантінгтину і сприяють формуванню агрегатів, які утворюються внаслідок протеолітичного розщеплення мутованого білка, виділяючи N-кінцеві фрагменти, що включають ділянку полі-Gln. Як і в разі ХА та ХП, агрегація, ймовірно, відповідальна за втрату нейронів, що уражає головним чином кору та смугасте тіло і призводить до прогресувальної деменції та сильних мимовільних хорейформних рухів. Дослідження на мертвому мозку показали, що вміст дофаміну в смугастому тілі був нормальним або дещо підвищеним, тоді як спостерігалось зниження активності декарбоксілази глутамінової кислоти, ферменту, відповідального за синтез ГАМК, на 75 % (розд. 39). Вважається, що втрата ГАМК-опосередкованого інгібування у базальних гангліях спричиняє гіперактивність дофамінергічних синапсів, тому синдром у деяких сенсах є дзеркальним відображенням ХП (див. рис. 41.4).

Ефекти лікарських засобів на дофамінергічну передачу відповідно протилежні ефектам, які спостерігаються при ХП, антагоністи дофаміну ефективні у зменшенні мимовільних рухів, тоді як такі препарати, як леводопа та бромокриптин, посилюють їх. До препаратів, що застосовуються для полегшення моторних симптомів, належать **тетрабеназин** (інгібітор везикулярного транспортера моноаміну) (див. розд. 15), що зменшує зберігання дофаміну, антагоністи дофаміну, такі як **хлорпромазин** та **галоперидол** (розд. 47), і агоніст рецепторів ГАМК_B **баклофен** (розд. 39). Серед інших лікарських засобів – антидепресанти, стабілізатори настрою (див. розд. 48) та бензодіазепіни (див. розд. 45) для зменшення депресії, перепадів настрою та тривоги, пов'язаної з цим розладом. Жоден із цих препаратів не впливає на деменцію та не уповільнює перебіг захворювання. Можливо, що лікарські засоби, які пригнічують ексайтотоксичність, антисенсові олігонуклеотиди як методи лікування для зменшення експресії мутованого гантінгтину або, можливо, процедура нейронної трансплантації зможуть виявитися корисними, коли стануть доступними.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) – захворювання з найпоширенішою формою ураження мотонейронів, при якому їх дегенерація призво-

дить до паралічу та можливої смерті. При БАС дегенерація відбувається в обох верхніх мотонейронах, тих, що несуть інформацію з вищих центрів на спинний мозок, і в нижніх мотонейронах, тих, що несуть інформацію з переднього рогу спинного мозку до скелетних м'язів. Причини БАС невідомі, але є дані, що у виникненні захворювання задіяні як генетичні, так і зовнішні фактори, такі як вплив бактеріальних токсинів, важких металів, пестицидів та травм¹⁰ (див.: Pochet, 2017). Мутації кількох генів – *SOD1*, *C9orf72* та *NEK1* – були пов'язані з деякими випадками сімейного типу БАС (див.: Pochet, 2017).

Препаратами, які нині використовуються для лікування БАС, є **рилузол** та **едаравон**. Рилузол може діяти, зменшуючи вивільнення глутамату, тоді як едаравон може зменшити оксидативний стрес. Однак ці препарати забезпечують лише обмежене поліпшення. Антисенсові олігонуклеотидні методи терапії, призначені для пригнічення експресії мутованих генів, та лікування за допомогою стовбурових клітин проходять клінічні випробування.

СПІНАЛЬНА М'ЯЗОВА АТРОФІЯ

Спинальна м'язова атрофія (СМА) – це група успадкованих нервово-м'язових розладів, для яких характерна дегенерація мотонейронів та прогресувальна втрата м'язів. Це найпоширеніша генетична причина дитячої смерті. Мотонейронам потрібна експресія білка, який відповідно називається *білком виживання мотонейронів* (англ. *survival motor neuron protein*, SMN), щоб вони виживали і нормально функціонували. СМА спричинена генетичним дефектом гена *SMN-1*, що кодує SMN. **Нусінерсен**, представлений у 2016 р., є засобом нової генної терапії розладу, про яку повідомляли в ранніх дослідженнях, щоб зупинити прогресування захворювання у деяких пацієнтів. Це антисенсова олігонуклеотидна послідовність (див. розд. 5), яка вводиться за допомогою інтратекальних ін'єкцій, які сприяють експресії SMN, не від мутованого гена *SMN-1*, а від *SMN-2*, «резервного» гена, який за звичайних умов, обходячи екзон, не виробляє багато функціональних SMN. Нусінерсен запобігає пропуску, тим самим даючи змогу клітині виробляти SMN.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Розсіяний склероз (РС) – це захворювання, пов'язане з демієлінізацією нервових аксонів та дегенерацією нейронів, що призводить до уражень, які можуть виникати в усій ЦНС. Зазвичай симптоми починають розвиватися у віці від 20 до 30 років і залежать від місця ураження. Поширені симптоми включають проблеми із зором, запамороченнями, рівновагою, ходьбою, втомою, нетриманням, жорсткістю м'язів та болочими м'язовими спазмами. РС також може впливати на когнітивний процес та настрій. Він уражує майже втричі більше жінок, ніж чоловіків. Є дві форми захворювання, *рецидивно-ремітивна*, за якої у пацієнтів виникають симптоми, які частково або повністю зникають, але згодом рецидивують, та *первинно-прогресивна*, за якої симптоми зберігаються і наростають з часом. Однак рецидивно-ремітивна форма в майбутньому може перерости у вторинно-прогресивну. Причина РС невідома; як і інші нейродегенеративні стани, це може бути наслідком поєднання факторів генетичної схильності (Hollenbach & Oksenberg, 2015) та впливу факторів навколишнього середовища, таких як інфекція.

РС здавна вважається аутоімунним демієлінізувальним захворюванням, хоча білки, ліпіди та гангліозиди мієліну, які діють як антигени, не були ідентифіковані. Запалення (див. розд. 27), посилена проникність гематоенцефалічного бар'єра, демієлінізація та дегенерація аксонів є поширеними патологічними ознаками. Однак досі незрозуміло, чи РС є первинним аутоімунним захворюванням, яке уражує ЦНС, чи нейродегенеративним захворюванням із вторинною запальною демієлінізацією (див.: Trapp & Nave, 2008). Сучасні методи лікування спрямовані на пригнічення нейрозапалення РС (табл. 41.3), але їх застосування обмежене з огляду на неефективність. Унаслідок застосування цих методів можна зменшити рівень клінічного погіршення та частоту рецидивів, але в основному вони не реверсують нейродегенерацію, що відбулася. Деякі з них (**наталізумаб**, **алемтузумаб**, **даклізумаб** та **окрелізумаб**) – це моноклональні антитіла, націлені на специфічні білки, експресовані на В- і Т-лімфоцитах, щоб обмежити їх поширення в головний і спинний мозок, де вони атакують мієлінову оболонку навколо рухових нервів. Однак терапія моноклональними антитілами несе ризик серйозних аутоімунних ускладнень (див. розд. 5), які потребують моніторингу. Патологічні механізми, які лежать в основі нейродегенерації, що робить хворобу незворотною, все ще недостатньо вивчені, але можуть бути ключовими у пошуку методів лікування. Симптоматичне лікування РС включає **баклофен** і **набіксимолі**, рослинний екстракт канабісу, що містить **тетрагідроканнабінол** (ТГК) і **каннабідіол** (КБД) (див. розд. 20), для спастичності та **фампрідин** (блокатор калієвих каналів, який підсилює поширення потенціалу дії в демієлінізованих аксонах) для незначного поліпшення швидкості ходи.

¹⁰ Вважається, що інтенсивні фізичні вправи є одним із потенційних зовнішніх факторів, відомі приклади того, як це захворювання з часом уражує провідних спортсменів (регбісти Йост ван дер Вестхюйзен, великий південноафриканський півзахисник, і Додді Вейр, який грав за Шотландію та за «Британських та ірландських левів»).

Медикаментозне лікування розсіяного склерозу



У лікуванні розсіяного склерозу (РС) з'явилося кілька нових та ефективних засобів, але вони також несуть значний ризик виникнення серйозних побічних ефектів. Оскільки ступінь тяжкості та перебігу РС суттєво різняться серед пацієнтів, у підборі відповідної терапії потрібно враховувати не тільки користь та шкоду запропонованих препаратів, але також клінічний стан пацієнта й супутні захворювання. Негайне застосування хворобомодифікувальних засобів рекомендовано пацієнтам, які мають клінічні та/або рентгенологічні дані про активне захворювання. Прикладами терапевтичних опцій для пацієнтів з активною рецидивно-ремісивною формою РС є:

- Препарати середньої ефективності, такі як **інтерферон-бета** або **глатирамер ацетат** для

ін'єкцій. **Терифлуномід** або **диметилфумарат** можна застосовувати, якщо перевага надається пероральній терапії.

- Препарати високої ефективності, такі як **наталізумаб** або **алемтузумаб**, можуть бути застосовані у пацієнтів з більш активним захворюванням.

Кількість доказів щодо інтерферону при прогресивному РС обмежена, але **окрелізумаб** є відомим засобом, що застосовується при первинно-прогресивному захворюванні.

До препаратів, які використовуються для лікування симптомів або ускладнень захворювання при розсіяному склерозі, належать **баклофен** (для усунення спастичності м'язів) та **амітриптилін** (для усунення емоційної лабільності).

Таблиця 41.3 Хворобомодифікувальні препарати для лікування розсіяного склерозу

Препарат	Механізм дії	Шлях(и) і частота застосування	Примітки
Глатирамер ацетат	Випадковий полімер (приблизно 6 кД) з чотирьох амінокислот, який перешкоджає імунній відповіді на мієлін	Підшкірно (зазвичай вводять щодня)	Зменшує рецидиви
Диметилфумарат	Невідомий	Внутрішньо (двічі на день)	Знижує частоту рецидивів і уповільнює прогресування
Фінголімод	Інгібує цитотоксичні CD8-експресувальні Т-клітини Фосфорильоване похідне є агоністом рецепторів S1P	Внутрішньо (щоденно)	Знижує частоту рецидивів. Підвищений ризик прогресувальної мультифокальної лейкоенцефалопатії та серйозних шлуночкових аритмій
Бета-інтерферони (IFN-β) (див. розд. 19)	Модуляція імунної функції	Підшкірно (тричі на тиждень) Внутрішньом'язово (раз на тиждень)	Зменшують рецидиви приблизно на 30 %, але не всі пацієнти реагують
Наталізумаб (див. розд. 27)	Гуманізоване моноклональне антитіло, націлене на α4-інтегрин (див. розд. 27, табл. 27.3)	Внутрішньовенна інфузія (кожні 4 тижні)	Уповільнює прогресування інвалідності при рецидиві розсіяного склерозу У деяких випадках може спричинити прогресувальну мультифокальну лейкоенцефалопатію
Алемтузумаб (див. розд. 27, 57 і табл. 27.3)	Гуманізоване моноклональне антитіло, націлене на CD52 на В- і Т-лімфоцитах	Внутрішньовенна інфузія (5-денні короткі курси з інтервалом у 12 міс.)	Також застосовується при лікуванні лімфоцитної лейкемії
Даклізумаб (див. розд. 27)	Гуманізоване моноклональне антитіло, націлене на CD25, альфа-субодиницю рецептора IL-2 на Т-клітинах	Підшкірно (раз на місяць)	Ризик серйозної гепатотоксичності; застосовується обмежено для пацієнтів, яким не підходить інша терапія
Окрелізумаб	Гуманізоване моноклональне антитіло, націлене на CD20 на В-лімфоцитах	Внутрішньовенна інфузія (кожні 6 міс. після початкового лікування)	Перевершує бета-інтерферон при рецидивному та прогресивному розсіяному склерозі
Терифлуномід	Імуносупресант. Активний метаболіт лефлуноміду (див. розд. 27)	Внутрішньо (1 раз на день)	Помірна ефективність у зменшенні рецидивів
Кладрибін	Аналог пуринових нуклеозидів з імуносупресантними ефектами внаслідок виснаження лімфоцитів	Пероральна терапія проводиться двома короткими курсами протягом 2 років	Застосовується при швидко прогресувальному або тяжкому рецидивно-ремісивному РС. Також відіграє роль при ворсинчастоклітинному лейкозі

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальні механізми нейродегенеративних захворювань

- Barnham, K.J., Masters, C.L., Bush, A.I., 2004. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 205–214. (Описано модель оксидативного стресу при нейродегенерації, зокрема доказову базу, засновану на різних трансгенних моделях тварин.)
- Brunden, K., Trojanowski, J.O., Lee, V.M.Y., 2009. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 783–793. (Хороший детальний огляд поточного стану досліджень Tau-спрямованих препаратів з реальною оцінкою проблем, які необхідно подолати.)
- Coyle, J.T., Puttfarcken, P., 1993. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 262, 689–695. (Хороша оглядова стаття.)
- Hanger, D.P., Anderton, B.H., Noble, W., 2009. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol. Med.* 15, 112–119.
- Itoh, K., Nakamura, K., Iijima, M., Sesaki, H., 2013. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. *Trends Cell Biol.* 23, 64–71. (Узагальнює докази участі мітохондріальної дисфункції в низці нейродегенеративних захворювань.)
- Okouchi, M., Ekshyyan, O., Maracine, M., Aw, T.Y., 2007. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid. Redox Signal.* 9, 1059–1096. (Детальний огляд ролі апоптозу, факторів, що його індукують, та можливих терапевтичних стратегій, спрямованих на запобігання йому при різних нейродегенеративних розладах.)
- Peden, A.H., Ironside, J.W., 2012. Molecular pathology in neurodegenerative diseases. *Curr. Drug Targets* 13, 1548–1559. (Порівнює молекулярну патологію нейродегенеративних та пріон-опосередкованих розладів.)
- Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H., 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132, 645–660. (Огляд одного з першовідкривачів у цій суперечливій галузі. Нейрогенез, ймовірно, сприяє навчанню, але докази участі у нервовій репарації є слабкими.)

Хвороба Альцгеймера

- Breitner, J.C., Baker, L.D., Montine, T.J., et al., 2011. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimers Dement.* 7, 402–411. (Звіти про тривале випробування НПЗЗ при ХА.)
- Brioni, J.D., Esbenshade, T.A., Garrison, T.R., 2011. Discovery of histamine H₃ antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336, 38–46. (Огляд доклінічних та клінічних даних про ефективність антагоністів H₃ для лікування різних розладів ЦНС.)
- Collingridge, G.L., Volianskis, A., Bannister, N., et al., 2013. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 64, 13–26. (Огляд доклінічних доказів того, що різні типи ліків, які діють на рецептор NMDA, можуть покращити когнітивну функцію.)
- Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., et al., 2012. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 833–846. (Огляд нещодавніх невдач у розробці ліків та аналіз того, як ліки, що використовуються нині для інших станів, можуть бути ефективними при лікуванні ХА.)
- Cummings, J., Lee, G., Mortsdorf, T., Ritter, A., Zhong, K., 2017. Alzheimer's disease drug development pipeline. *Alzheimers Dement. (N Y)* 3, 367–384. (Опис препаратів, що розробляються для ХА, які або змінюють симптоми, або модифікують захворювання.)
- Frigo, C., De Strooper, B., 2016. Alzheimer's disease mechanisms and emerging roads to novel therapeutics. *Ann. Rev. Neurosci.* 39, 57–79. (Аналіз того, як генетика, моделі *in vitro* та вдосконалені моделі на тваринах сприятимуть розробці нових ліків.)
- Gotz, J., Ittner, L.M., 2008. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 532–544. (Детальний огляд, присвячений трансгенним моделям.)

- Herrup, K., 2015. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat. Neurosci.* 18, 794–799. (Вагомі дані, що хвороба Альцгеймера – це не просто розлад, спричинений зміненою переробкою амілоїду.)
- Querfurth, H.W., LaFerla, F.M., 2010. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 329–344.
- Rakic, P., 2002. Neurogenesis in the primate cortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 65–71.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al., 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400, 173–177. (Звіт про геніальний експеримент, який може мати наслідки для лікування ХА у людей.)
- Schwab, C., McGeer, P.L., 2008. Inflammatory aspects of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *J. Alzheimer Dis.* 13, 359–369. (Обговорення ролі запалення в нейродегенерації та репарації.)
- Weggen, S., Rogers, M., Eriksen, J., 2007. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 536–543. (Узагальнення даних, що стосуються впливу НПЗЗ на ХА, і висновки, що інші механізми, крім інгібування циклооксигенази, можуть бути доречними при пошуку нових препаратів проти ХА.)

Хвороба Паркінсона

- Barker, R.A., Barrett, J., Mason, S.L., Bjorklund, A., 2013. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 12, 84–91. (Оновлення першовідкривачами у галузі.)
- Duty, S., Jenner, P., 2011. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br. J. Pharmacol.* 164, 1357–1391. (Опис цінності різних моделей тварин у пошуку нових методів лікування ХП.)
- Langston, W.J., 1985. MPTP and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 8, 79–83. (Легка для читання розповідь про історію МФТП першовідкривачем.)
- Lotharius, J., Brundin, P., 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 833–842. (Огляд патогенезу ХП, де підкреслено можливу роль самого дофаміну як ймовірного джерела нейротоксичних метаболітів.)
- Nishimura, K., Takahashi, J., 2013. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. *Biol. Pharm. Bull.* 36, 171–175.
- Oertel, W., Schulz, J.B., 2016. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem.* 139, S1, 325–337. (Аналіз сучасних терапевтичних підходів та ліків, які були нещодавно затверджені або перебувають на стадії клінічних випробувань для лікування ХП.)
- Okun, M.S., 2012. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 367, 1529–1538. (Огляд клінічного використання глибокої стимуляції мозку для лікування ХП.)
- Olanow, C.W., Brundin, P., 2013. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov. Disord.* 28, 31–40.
- Olanow, C.W., Rascol, O., Hauser, R., et al., 2009. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 361, 1268–1278. (Гарне дослідження, яке показало, що разагілін може значно уповільнювати прогресування захворювання у пацієнтів з ранніми проявами ХП.)
- Przedborski, S., 2017. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 251–259. (Широкий огляд 200-річної історії досліджень ХП.)
- Schapira, A.H.V., 2009. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 41–47. (Короткий огляд патофізіології та лікування ХП.)

Інсульт

- Esencan, E., Yuksel, S., Tosun, Y.B., Robinot, A., Solaroglu, I., Zhang, J.H., 2013. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med. Gas Res.* 3, 4. (Окреслено потенціал ксенону як нейропротекторного агента.)

Green, A.R., 2008. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S325-S338. (Теорії були хорошими, але подальші спроби розвинути їх для розробки нейропротекторних засобів з метою лікування людей виявилися безуспішними.)

Хвороба Гантінгтона

Walker, F.O., 2007. Huntington's disease. *Lancet* 369, 218-228. (Загальний огляд генетики, патогенезу та лікування ХГ.)

Бічний аміотрофічний склероз

Pochet, R., 2017. Genetics and ALS: cause for optimism. *Cerebrum* 2017, 1-13.

Захворювання мотонейронів

Trapp, B.D., Nave, K.A., 2008. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder. *Ann. Rev. Neurosci.* 31, 247-269. (Огляд даних про те, що РС є первинним нейродегенеративним розладом із вторинним запаленням.)

Розсіяний склероз

Hollenbach, J.A., Oksenberg, J.R., 2015. The immunogenetics of multi-ple sclerosis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 64, 13-25.

Протиепілептичні препарати

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі ми описуємо природу епілепсії, нейробиологічні механізми, що лежать в її основі, та моделі на тваринах, які можуть бути використані для її вивчення. Потім ми розглянемо різні класи препаратів, які використовуються для її лікування, механізми їх дії та фармакологічні характеристики. Інформацію про м'язові релаксанти центральної дії стисло викладено в кінці розділу.

ВСТУП

Епілепсія є дуже поширеним розладом, який характеризується наявністю *судомних нападів*, що проявляються у різних формах і є результатом епізодичних нейрональних розрядів. Форма епілептичного нападу залежить від частини мозку, залученої до патологічного процесу. Епілепсія уражує 0,5–1 % населення, тобто ~50 млн людей у всьому світі. Вона може бути спадковою (ідіопатичною) або розвиватися внаслідок ушкодження мозку (травми, інсульту, інфекційного процесу чи росту пухлин) або ж інших видів неврологічних захворювань. У деяких випадках причина захворювання залишається невідомою. Зазвичай лікування епілепсії засноване на використанні лікарських препаратів, хоча при тяжкому перебігу можуть мати місце і хірургічні втручання на головному мозку. Сучасні протиепілептичні препарати ефективно контролюють напади приблизно у 70 % випадків, але часто їх використання обмежене побічними ефектами. Окрім епілепсії, протиепілептичні препарати використовуються і для лікування чи запобігання судом, спричинених іншими патологічними станами головного мозку, наприклад травмою (зокрема нейрохірургічним втручанням), інфекцією (як доповнення до антибіотиків), пухлиною мозку та інсультом. З цієї причини їх іноді називають антиконвульсантами, а не протиепілептичними засобами. Усе частіше деякі з них виявляють свою терапевтичну ефективність при несудомних розладах, таких як нейропатичний біль (розд. 43), біполярна депресія (розд. 48) і тривога (розд. 45). За останні 25 років розроблено багато нових протиепілептичних препаратів з метою поліпшення їх ефективності та профілю безпечності, наприклад, шляхом модифікації їх фармакокінетики. Завдяки чому контроль епілепсії став стабільнішим, однак ці показники не є значними, тому і сьогодні ця хвороба залишаєть-

ся складною медичною проблемою, незважаючи на те, що контроль ревербераційних розрядів нейронів здається набагато простішою проблемою, ніж контроль тих аспектів функцій мозку, які визначають емоції, настрої і когнітивні функції.

ПРИРОДА ЕПІЛЕПСІЇ

Термін «епілепсія» застосовується для визначення групи неврологічних розладів, кожний з яких проявляється періодичними нападами. Інформацію про основні причини епілепсії та фактори, що спричиняють періодичні напади, див. у праці: Browne and Holmes (2008). Як було з'ясовано з часом, не всі напади супроводжуються судомами. Судоми пов'язані з епізодичним високочастотним розрядом імпульсів групою нейронів (іноді їх називають *вогнищем*) у мозку. Причому локальні аномальні розряди можуть поширитися і на інші ділянки мозку. Місце первинного розряду та ступінь його поширення визначають симптоми, що виникають та проявляються як короткою затримкою уваги, дивними відчуттями чи зміною поведінки, так і генералізованим судомним нападом, який може тривати протягом декількох хвилин. Особливості симптоматики епілептичного нападу залежать від функціональності ураженої анатомічної ділянки мозку. Наприклад, залучення рухової кори ініціює судом, гіпоталамуса – периферійні вегетативні розряди, а ретикулярної формації у верхньому стовбурі мозку – втрату свідомості.

Аномальну електричну активність під час та після нападу можна виявити на основі методу електроенцефалографії (ЕЕГ) за допомогою електродів, розподілених на поверхні шкіри голови. Характер і розподіл патологічних розрядів дає можливість розпізнати різні типи судом (рис. 46.1). Сучасні методи візуалізації головного мозку, такі як магнітно-резонансна та позитронно-емісійна томографія, нині регулярно використовуються для оцінювання стану пацієнтів з епілепсією (рис. 46.2) з метою виявлення структурних відхилень (наприклад, ішемічних уражень, пухлин; див.: Deblaere & Achten, 2008).

ВИДИ ЕПІЛЕПСІЇ

Клінічна класифікація епілепсії проводиться на основі характеристик нападу, а не на основі причини або основної патології. Є дві основні

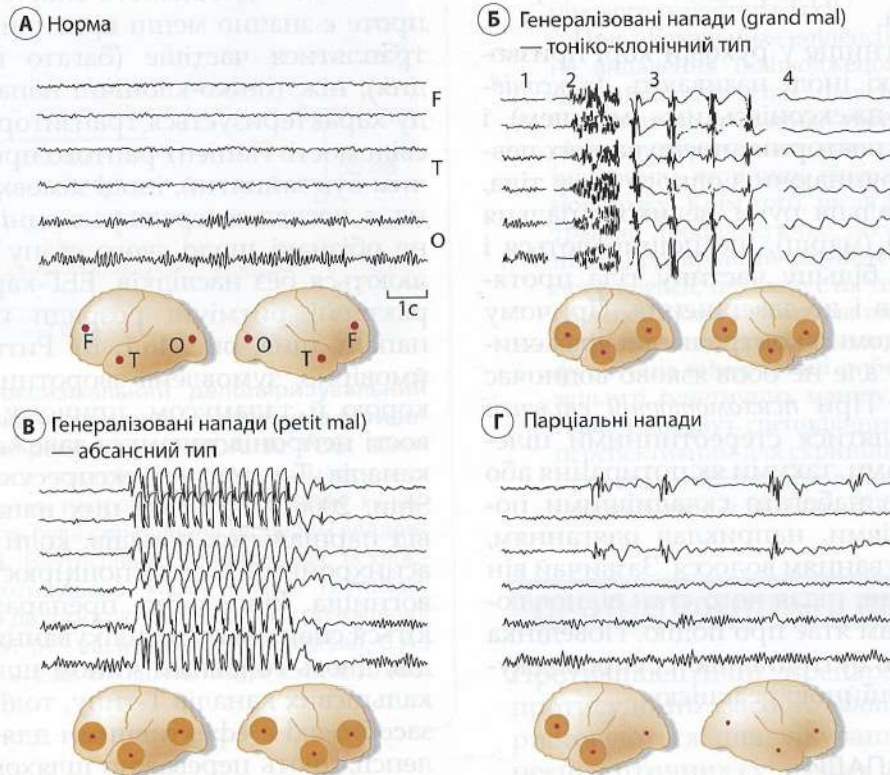


Рис. 46.1 Записи електроенцефалограми (ЕЕГ) при епілепсії. **А.** Нормальна ЕЕГ, записана з лобної (F), скроневої (T) та потиличної (O) ділянок з обох боків. Ритм α (10/с) видно в потиличній ділянці. **Б.** Відрізки ЕЕГ, записані під час генералізованого тоніко-клонічного (великого) нападу: 1 – нормальний запис; 2 – початок тонічної фази; 3 – клонічна фаза; 4 – післясудомна кома. **В.** Генералізований абсанс (petit mal), що демонструє раптовий короткий епізод розряду «спайк-хвиля» (3/с). **Г.** Парціальний напад із синхронними аномальними розрядами в лівій лобовій та скроневої ділянках. (За: Eliasson, S.G. et al., 1978. Neurological Pathophysiology, second ed. Oxford University Press, New York)

категорії судом, а саме *парціальні* (локалізовані у певній ділянці мозку) та *генералізовані* (поширені у всьому мозку).

ПАРЦІАЛЬНІ СУДОМИ

Парціальними (фокальними) нападами є ті, за яких розряди починаються локально і часто залишаються локалізованими. Симптоми залежать від локалізації ділянки мозку чи задіяних ділянок і включають мимовільні скорочення м'язів, аномальні сенсорні відчуття, вегетативні реакції чи психічні феномени, які часто називають *психомоторною епілепсією* і які можуть виникати внаслідок локалізації вогнища в скроневої ділянці мозку. Для цього типу епілепсії характерні розряди на ЕЕГ, що зазвичай обмежуються однією півкулею (див. рис. 46.1, Г). Парціальні напади часто можна зарахувати до локальних уражень головного мозку, і їх частота зростає з віком. За складних парціальних нападів втрата свідомості може статися на початку нападу або дещо пізніше, коли розряд пошириться від місця його виникнення до ділянок ретикулярної формації (сітчастого утвору) стовбура мозку. У деяких осіб парціальний напад може поширитися на півкулі мозку білатерально, коли аномальна нейрональна активність виявляється в усьому мозку, що клінічно супроводжується втратою

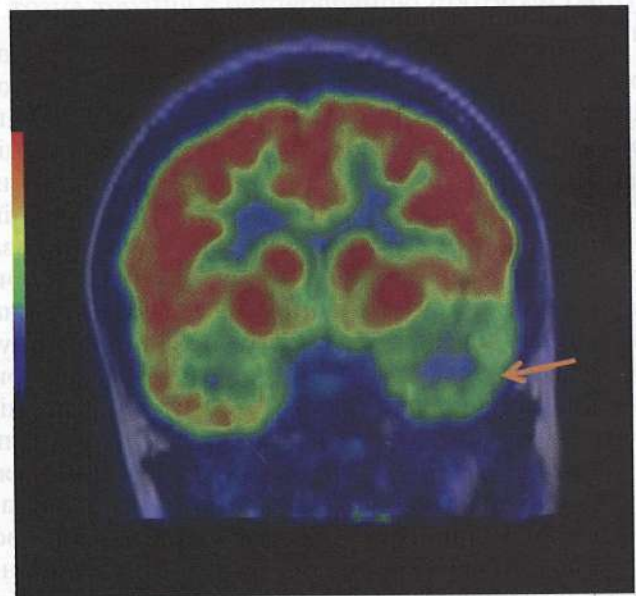


Рис. 46.2 Зображення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) мозку пацієнтки із використанням [^{18}F]-фтор-2-дезоксиглюкози (FDG), хворої на епілепсію скроневої частки. Інтериктальна ділянка гіпометаболізму в лівій скроневої частці (позначена стрілкою) свідчить про місце епілептичного осередку. (Фото люб'язно надано: Prof. John Duncan and Prof. Peter Eil, UCL Institute of Neurology, London)

свідомості, а сам напад завершується як вторинно-генералізований.

Епілептичне вогнище у руховій корі призводить до нападів, які іноді називають *джексонівською епілепсією*¹ («джексонівським» маршем) і які проявляються в повторних посіпуваннях певної групи м'язів, починаючи з одного боку тіла, часто з великого пальця руки, великого пальця ноги або кута рота (марш), що поширюються і можуть уражувати більшу частину тіла протягом приблизно 2 хв і до завершення. Причому пацієнт втрачає свідомий контроль над ураженими частинами тіла, але не обов'язково водночас втрачає свідомість. При *психомоторній епілепсії* напад може проявлятися стереотипними цілеспрямованими рухами, такими як потирання або поплескування, або набагато складнішими поведінковими реакціями, наприклад одяганням, ходьбою або розчісуванням волосся. Зазвичай він триває кілька хвилин, після чого стан відновлюється і пацієнт не пам'ятає про подію. Поведінка під час нападу може бути дивною і супроводжуватися сильною емоційною реакцією.

ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ НАПАДИ

Генералізовані напади охоплюють весь мозок, включаючи ретикулярну формацію, а аномальна електрична активність поширюється в обох півкулях. Раптова втрата свідомості характерна для генералізованих нападів. Розрізняють два важливих їх види: *безсудомні* (абсанси, *petit mal*, див. рис. 46.1, Б) і *судомні тоніко-клонічні* (раніше їх називали *grand mal*, див. рис. 46.1, В); а також виокремлюють міоклонічні, тонічні, клонічні й атонічні напади.

Тоніко-клонічний напад проявляється раптовою втратою свідомості, початковим сильним тонічним напруженням усіх м'язів: екстензією ніг, тонічним напруженням згиначів верхніх кінцівок, тонічним відведенням очей вгору. Дихання зупиняється, часто трапляються акти дефекації, сечовипускання та слинотеча. Ця тонічна фаза триває близько 1 хв, протягом якої колір обличчя міняється і стає синюшним (важлива клінічна відмінність від непритомності – основного стану, з яким необхідно диференціювати напади і при якому обличчя має бліді відтінки). Ця фаза змінюється низкою сильних, синхронних скорочень м'язів, які за 2–4 хв поступово припиняються. Після чого пацієнт ще декілька хвилин залишається в непритомному стані, а потім поступово приходиться до свідомості, відчуваючи нездужання та розгубленість. Під час судомного епізоду він може зазнати травм. ЕЕГ демонструє узагальнену безперервну високочастотну активність у тонічній фазі та періодичні розряди у клонічній фазі (див. рис. 46.1, Б).

Абсанси здебільшого спостерігаються у дітей, проте є значно менш критичними, хоча можуть траплятися частіше (багато нападів протягом дня), ніж тоніко-клонічні напади. Клініка нападу характеризується транзиторним порушенням свідомості. Пацієнт раптово припиняє робити те, чим був зайнятий, іноді замовкає посеред речення, а погляд зосереджує в одній точці. Пацієнти не обізнані щодо свого стану і швидко відновлюються без наслідків. ЕЕГ-картина показує характерні ритмічні розряди протягом періоду нападу (див. рис. 46.1, В). Ритмічність розрядів, ймовірно, зумовлена зворотним зв'язком поміж корою й таламусом, причому особливі властивості нейронів таламуса залежать від кальцієвих каналів Т-типу, які експресуються ними (див.: Shin, 2006). Характер цих нападів відрізняється від парціальних нападів, коли високочастотний асинхронний розряд поширюється з локального вогнища. Відповідно, препарати, які застосовуються спеціально для лікування абсансних нападів, діють головним чином шляхом блокування кальцієвих каналів Т-типу, тоді як протисудомні засоби, які є ефективними для інших типів епілепсії, діють переважно шляхом блокування натрієвих каналів або посилення опосередкованого ГАМК гальмування.

Особливо тяжким видом епілепсії є *синдром Леннокса-Гасто*, характерний для дітей. Ця форма захворювання асоційована з розумовою відсталістю, що прогресує і, ймовірно, є відображенням ексайтотоксичної нейродегенерації (див. розд. 41).

Близько третини випадків епілепсії є сімейними та в основі мають генетичні мутації. Хоча деякі з них і обумовлені однією мутацією, проте здебільшого є наслідком полігенетичних мутацій (див.: Pandolfo, 2011). Більшість генів, пов'язаних із сімейними епілепсіями, кодують нейронні іонні канали, активно задіяні у процесі контролю генерації потенціалу дії (див. розд. 4), наприклад потенціалзалежні натрієві та калієві канали, а також рецептори ГАМК і нікотинчутливі холінергічні рецептори. Деякі інші гени кодують білки, які взаємодіють з іонними каналами.

Епілептичний статус – це серія безперервних нападів, що потребують екстреної медичної допомоги.

НЕЙРОННІ МЕХАНІЗМИ ТА МОДЕЛІ ЕПІЛЕПСІЇ У ТВАРИН

▼ Основні патологічні зміни нейронів при епілепсії недостатньо вивчені. Збудження в основному поширюється по мережі взаємопов'язаних нейронів, проте зазвичай цьому процесу перешкоджають гальмівні механізми. Отже, *епілептогенез* може виникнути, або якщо передача збудження полегшена, або процеси гальмування пригнічені (наприклад, антагоністи рецепторів ГАМК_A спричиняють судоми; див. розд. 39). У деяких аспектах епілептогенез нагадує тривалу потенціацію (розд. 39), до якої можуть бути залучені подібні типи синаптичної пластичності. Нейрони, з яких генерується епілептичний розряд, виявляють

¹ На честь Хаглінгса Джексона – відомого йоркширського невролога XIX ст., який опублікував свою видатну роботу у *Annals of the West Riding Lunatic Asylum*.

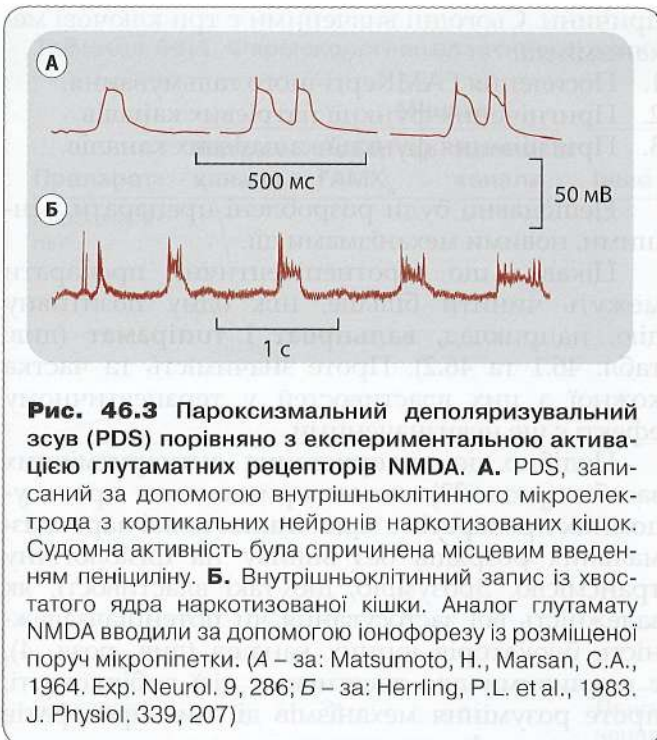


Рис. 46.3 Пароксизмальний деполяризувальний зсув (PDS) порівняно з експериментальною активацією глутаматних рецепторів NMDA. **А.** PDS, записаний за допомогою внутрішньоклітинного мікроелектрода з кортикальних нейронів наркотизованих кішок. Судомна активність була спричинена місцевим введенням пеніциліну. **Б.** Внутрішньоклітинний запис із хвостатого ядра наркотизованої кішки. Аналог глутамату NMDA вводили за допомогою іонофорезу із розміщеної поруч мікропіпетки. (А – за: Matsumoto, H., Marsan, C.A., 1964. *Exp. Neurol.* 9, 286; Б – за: Herrling, P.L. et al., 1983. *J. Physiol.* 339, 207)

незвичайний тип електричної поведінки, який називають пароксизмальним деполяризувальним зсувом (PDS), під час якого мембранний потенціал раптово зменшується приблизно на 30 мВ і залишається деполяризованим протягом декількох секунд, перш ніж прийти в норму. Таку деполяризацію часто супроводжує сплеск потенціалів дії (рис. 46.3). Цей процес, ймовірно, є результатом аномально збільшеної та тривалої дії збуджувального трансмітера. Активація рецепторів NMDA (див. розд. 39) зумовлює «платоподібні» деполяризаційні відповіді, дуже подібні на PDS.

Оскільки детальні дослідження на хворих з епілепсією провести важко, сьогодні є багато вивчених тваринних моделей цієї патології ЦНС (див.: Bialer & White, 2010; Grone & Baraban, 2015). Повідомлялося про трансгенні лінії мишей, для яких характерні спонтанні судоми. Вони включають нокаутні мутації різних іонних каналів, рецепторів та інших синаптичних білків. Місцеве нанесення кристалів пеніциліну на кору головного мозку призводить до появи фокальних судом, ймовірно, пов'язаних з втручанням у механізми інгібіторної синаптичної передачі. Для моделювання судом також часто використовують конвульсанти (наприклад **пенгілентетразол** [PTZ]), як і електричну стимуляцію всього мозку. У *каінатній моделі* одноразове введення каїнової кислоти – агоніста глутаматного рецептора в ядро мигдалика щура може спричинити появу спонтанних нападів уже через 2–4 тиж., і вони тривають нескінченно довго. Вважається, що це відбувається внаслідок ексайтотоксичного пошкодження гальмівних нейронів.

У *моделі кіндлінеу* (розгойдування) нетривала низькоінтенсивна електрична стимуляція певних ділянок лімбічної системи, таких як мигдалик, зазвичай не провокує появу судом. Проте якщо цю маніпуляцію повторювати щоденно, протягом декількох днів, реакція на неї зростає поступово до тих пір, поки дуже низькі рівні стимуляції не ініціюватимуть появу судом. Урепті-репті судомні напади виникають спонтанно. Цей стан підвищеної збудливості може зберігатися нескінченно довго, але йому запобігають

антагоністи рецептора NMDA або делеція нейротрофінового рецептора TrkB.

При фокальних епілепсіях у людини хірургічне видалення пошкодженої ділянки кори може і не покращити стан пацієнта. За таких обставин складається враження, ніби аномальні розряди з ділянки первинного ушкодження якимось чином ініціювали вторинну гіперзбудливість інших ділянок мозку. Крім того, після тяжкої черепно-мозкової травми профілактичне лікування протиепілептичними препаратами зменшує частоту посттравматичної епілепсії, що вказує на те, що в основі цієї форми епілепсії може лежати явище, подібне до кіндлінеу. У нещодавніх досліджах для вивчення епілептичних фенотипів використані рибки даніо, вирощені в результаті генетичних маніпуляцій, таких як «нокаут гена» і «нокаут специфічних мутацій». Цей підхід є перспективним для скринінгу препаратів, які можуть бути активними проти певних форм генетичних епілепсій (Grone & Baraban, 2015).

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Протиепілептичні препарати (іноді відомі як протисудомні засоби, *антиконвульсанти*) використовуються для лікування епілепсії, а також неепілептичних судомних розладів.

За умови оптимальної медикаментозної терапії епілепсія повністю контролюється приблизно в 75 % пацієнтів, але близько 10 % (50 000 у Великій Британії) продовжують страждати від нападів з інтервалом в 1 місяць чи менше, що серйозно порушує їхню життєдіяльність і працездатність. Тому є потреба у підвищенні ефективності лікування.

Зазвичай у пацієнтів з епілепсією медикаментозна терапія є безперервною протягом багатьох років, тому особливо важливо у цьому процесі уникати побічних ефектів. Тим не менше, деякі препарати, які спричинюють серйозні побічні реакції, і досі широко використовуються, хоча і не є препаратами вибору для пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією². Є нагальна потреба у більш специфічних та ефективних протиепілептичних засобах. Нещодавно для клінічного використання було введено низку нових препаратів, які перебувають на пізніх стадіях клінічних випробувань. Давно відомі протиепілептичні препарати наведені у табл. 46.1. Нові лікарські засоби (див. табл. 46.2) із механізмами дії, подібними до давніших препаратів, або ж з новими механізмами дії мають переваги з погляду ефективності за стійких до лікарських засобів видів епілепсії, кращого фармакокінетичного профілю, поліпшеної переносимості, меншого

² Броміди були першими протиепілептичними засобами. Проте їх здатність спричиняти седативний ефект та інші небажані побічні ефекти призвели до того, що сьогодні вони більшою мірою вилучені з клінічного використання у людей, хоча в деяких країнах ці препарати все ще схвалені для лікування людей і, можливо, використовуються при стійких до лікарських засобів епілепсіях. Вони широко застосовуються у ветеринарній практиці для лікування епілепсії у собак і котів.

Природа епілепсії



- Епілепсія уражує близько 0,5 % населення.
- Характерним проявом є судоми, які можуть проявлятися конвульсіями, а також в інших формах.
- Судоми є наслідком асинхронних високочастотних розрядів, які генеруються групою нейронів, починаються локально і поширюються різною мірою на інші відділи мозку. При абсансах розряди мають регулярний і коливальний характер.
- Парціальні напади уражують локальні ділянки мозку, і судомний напад може проявлятися в основному руховими, сенсорними або поведінковими феноменами. Непритомність виникає, коли до процесу залучається ретикулярна формація.
- Генералізовані напади уражують весь мозок. Два найпоширеніші види генералізованих нападів: тоніко-клонічні та абсанси. Епілептичний статус – це стан, що загрожує життю і за якого судомна активність є безперервною.
- Парціальні напади можуть стати вторинно-генералізованими, якщо локальна аномальна нейрональна активність згодом пошириться на весь мозок.
- Розроблено багато тваринних моделей, зокрема й генералізованих судом, індукованих електричним чи хімічним способом, спричинених місцевим хімічним пошкодженням і кіндлінгом. Вони забезпечують об'єктивне прогностичне оцінювання ефективності протиепілептичних засобів у людини.
- Нейрохімічна природа аномальних розрядів є недостатньо вивченою. Вона може бути пов'язана як з посиленою передачею збудливих амінокислотних нейротрансмітерів чи порушенням гальмівної передачі, так і аномальним електрогенезом уражених клітин. Було виявлено декілька залучених до процесу генів, в основному тих, які кодують нейронні іонні канали.
- Повторні епілептичні розряди можуть спричинити загибель нейронів (ексайтотоксичність).
- Сучасна медикаментозна терапія епілепсії ефективна у 70–80 % пацієнтів.

потенціалу взаємодії з іншими медикаментозними препаратами (див. розд. 58) та меншої кількості побічних ефектів. Найбільш раціональне використання доступних препаратів із цього об'ємного переліку залежить від багатьох клінічних факторів (див.: Shih et al., 2017).

МЕХАНІЗМИ ДІЇ

Використання протиепілептичних препаратів спрямоване на пригнічення аномальної нейрональної активності, а не на усунення основної

причини. Сьогодні вивченими є три ключові механізми дії:

1. Посилення ГАМКергічного гальмування.
2. Пригнічення функції натрієвих каналів.
3. Пригнічення функції кальцієвих каналів.

Нещодавно були розроблені препарати з іншими, новими механізмами дії.

Цікаво, що протиепілептичні препарати можуть чинити більше, ніж одну позитивну дію, наприклад, **вальпроат** і **топірамат** (див. табл. 46.1 та 46.2). Проте значимість та частка кожної з цих властивостей у терапевтичному ефекті є ще невизначеними.

Подібно до використання антиаритмічних засобів (розд. 22), метою призначення протисудомних препаратів є запобігання появі пароксизмальних розрядів без впливу на фізіологічну трансмісію. Зрозуміло, що такі властивості, як залежність від застосування чи потенціалзалежність блокаторів іонних каналів (див. розд. 4), є важливими для досягнення цієї вибірковості, проте розуміння механізмів дії цих препаратів залишається фрагментарним.

Посилення ГАМКергічних процесів

Декілька протиепілептичних препаратів (наприклад, **фенобарбітал** та **бензодіазепіни**) посилюють активацію рецепторів ГАМК_A і тим самим полегшують опосередковане ГАМК відкриття хлоридних каналів (див. розд. 3 і 45)³. **Вігабатрин** чинить свій вплив шляхом незворотного інгібування ферменту ГАМК-трансамінази, який відповідає за інактивацію ГАМК (див. розд. 39) в астроцитах і ГАМКергічних нервових закінченнях. **Тіагабін** є інгібітором «нейронального» транспортера ГАМК – GAT1, який експресується на ГАМКергічних нервових закінченнях і, меншою мірою, на сусідніх астроцитах і, тим самим, пригнічує виведення ГАМК з синапсу. Це підвищує позаклітинну концентрацію ГАМК, яку можна вимірювати в експериментах за допомогою мікродіалізу, а також посилює та подовжує опосередковані ГАМК синаптичні відповіді у мозку.

Пригнічення функції натрієвих каналів

Чимало протиепілептичних препаратів (наприклад, **карбамазепін**, **фенітоїн** та **ламотриджин**; див. табл. 46.1 і 46.2) впливають на збудливість нейрональної мембрани, діючи на потенціалзалежні натрієві канали (див. розд. 4 і 44), які переносять мембранний заряд, необхідний для генерації потенціалу дії. Їх блокувальна дія залежить від застосування; іншими словами, вони переважно блокують збудження клітин, які стимулюються повторно, і чим вища частота

³ Як не парадоксально це звучить, але абсанси часто посилюються препаратами, що підвищують активність ГАМК, проте краще піддаються лікуванню засобами, які діють за різними механізмами, такими як інгібування кальцієвих каналів T-типу.

Таблиця 46.1 Фармакологічні властивості давновідомих протиепілептичних препаратів

Препарат	Мішень				Показання до застосування	Основні побічні ефекти	Фармакокінетика
	Натрієві канали	Рецептор ГАМК _A	Кальцієві канали	Інше			
Карбамазепін ^a	+	-	-	-	Усі типи, окрім абсансів. Особливо фокальні напади, такі як скронева епілепсія Також невралгія трійчастого нерва	Седація, атаксія, затуманення зору, затримка рідини, реакції гіперчутливості, лейкопенія, печінкова недостатність (рідко)	Період напіввиведення 12–18 год (спочатку довше) Виразена індукція ферментів печінки, тому існує ризик медикаментозних взаємодій
Фенітоїн ^b	+	-	-	-	Усі типи, окрім абсансів	Атаксія, запаморочення, гіпертрофія ясен, гірсутизм, мегалобластна анемія, вади розвитку плода, реакції гіперчутливості	Період напіввиведення ~ 24 год Кінетика насичення, тому непередбачувані рівні в плазмі Часто необхідний моніторинг плазми
Вальпроат	+	?+	+	Пригнічення ГАМК-трансамінази	Більшість типів судом, зокрема абсанси	Зазвичай рідше, ніж при використанні інших препаратів Нудота, випадіння волосся, збільшення ваги, вади розвитку плода	Період напіввиведення 12–15 год
Етосуксимід ^c	-	-	+	-	Абсанси Можливе посилення тоніко-клонічних нападів	Нудота, анорексія, зміна настрою, головний біль	Тривалий період напіввиведення з плазми (~ 60 год)
Фенобарбітал ^d	?+	+	-	-	Усі типи, окрім абсансів	Седативний ефект, депресія	Тривалий період напіввиведення з плазми (> 60 год) Сильна індукція ферментів печінки, отже, ризик лікарських взаємодій (наприклад, з фенітоїном)
Бензодіазепіни (наприклад, клоназепам, клозапам, лоразепам, діазепам)	-	+	-	-	Лоразепам застосовують внутрішньовенно для контролю епілептичного статусу	Седативний ефект Синдром відміни (див. розд. 45)	Див. розд. 45

^a Оксарбазепін та ескарбазепін, нещодавно запроваджені, подібні; стверджується, що мають менше побічних ефектів.

^b Фосфенітоїн – це водорозчинний пропрепарат фенітоїну, який безпечніший за фенітоїн при ін'єкційному введенні.

^c Триметадін подібний до етосуксиміду тим, що діє селективно проти абсансів, але має більшу токсичність (особливо ризик серйозних реакцій гіперчутливості та тератогенності).

^d Примідон фармакологічно подібний на фенобарбіталу і в організмі перетворюється на нього. Не має чітких переваг і може спричинити реакції гіперчутливості, тому нині використовується рідко

та імпульсів, тим сильніша блокувальна дія. Ці властивості пов'язані зі здатністю препаратів блокувати високочастотні розряди, які генеруються при епілептичному нападі, але не задіяні в низькочастотному фізіологічному збудженні нейронів. Це пов'язано зі здатністю препаратів-блокаторів розрізняти стан натрієвих кана-

лів: спокою, відкритий та інактивований (див. розд. 4 та 44). Деполяризація нейрона (та, яка спостерігається при пароксизмальному деполяризуючому зсуві, описаному раніше) збільшує частку інактивованих натрієвих каналів. Протиепілептичні препарати переважно зв'язуються з каналами у цьому стані, не даючи їм

Таблиця 46.2 Фармакологічні властивості новіших протиепілептичних препаратів^a

Препарат	Мішень				Показання до застосування	Основні побічні ефекти	Фармакокінетика
	Натрієві канали	Рецептор ГАМК _d	Кальцієві канали	Інше			
Вігабатрин	-	-	-	Інгібування ГАМК-трансамінази	Всі типи. Може бути ефективним у пацієнтів, резистентних до інших препаратів	Седативний ефект, зміни поведінки та настрою (зрідка психоз), дефекти поля зору	Короткий період напіввиведення з плазми, але тривалентне пригнічення ферментів
Ламотриджин	+	-	?+	Інгібування вивільнення глутамату	Всі типи	Запаморочення, седативний ефект, шкірні висипання	Період напіввиведення з плазми 24–36 год
Габапентин Прегабалін	-	-	+	-	Парціальні напади	Здебільшого седативний ефект	Період напіввиведення з плазми 6–9 год
Фелбамат	+	+	?+	? Блокатор рецепторів NMDA	Застосовується переважно при тяжкій епілепсії (синдром Леннокса–Гасто) з огляду на ризик побічної реакції	Кілька гострих побічних ефектів, але може спричинити апластичну анемію та пошкодження печінки (рідко, але істотно)	Період напіввиведення з плазми ~20 год. Виводиться у незміненому вигляді
Тіагабін	-	-	-	Інгібування захоплення ГАМК	Парціальні напади	Седативний ефект, запаморочення	Період напіввиведення з плазми ~7 год. Метаболізм печінки
Топірамат	+	?+	?+	Блокада рецепторів AMPA	Парціальні та генералізовані тоніко-клонічні напади. Синдром Леннокса–Гасто	Седация, менше фармакокінетичних взаємодій, ніж у фенітоїну. Вади розвитку плода	Період напіввиведення з плазми ~20 год. Виводиться у незміненому вигляді
Леветирацетам ^a	-	-	-	Зв'язування з білками SV2A	Парціальні та генералізовані тоніко-клонічні напади	Седативний ефект (незначний)	Період напіввиведення з плазми ~7 год. Виводиться у незміненому вигляді
Зонісамід	+	?+	+	-	Парціальні напади	Седативний ефект (незначний). Пригнічення апетиту, втрата маси тіла	Період напіввиведення з плазми ~70 год
Руфінамід	+	-	-	?+ Інгібування зворотного захоплення ГАМК	Парціальні напади	Головний біль, запаморочення, втома	Період напіввиведення з плазми 6–10 год
Лакозамід	+	-	-	-	Парціальні напади	Нудота і блювання, запаморочення, порушення зору та координації, зміни настрою	Період напіввиведення з плазми 13 год
Перампанел	-	-	-	Неконкурентний AMPA-антагоніст	Парціальні напади	Запаморочення, збільшення ваги, седативний ефект, порушення координації, зміна настрою та поведінки	Період напіввиведення з плазми 70–100 год

^a Бріварацетам є структурним аналогом. SV2A – білок синаптичних везикул 2A

змоги повертатися у стан спокою, і, тим самим, зменшують кількість функціональних каналів, доступних для подальшого потенціалу дії. **Лакозамід** посилює інактивізацію натрієвих каналів, але на відміну від інших протиепілептичних препаратів, схоже, впливає на повільні, а не швидкі процеси інактивізації.

Пригнічення функції кальцієвих каналів

Препарати, які використовуються для лікування абсансів (наприклад **етосуксимід** та **вальпроат**), виявляють здатність блокувати повільні кальцієві канали Т-типу. Активність каналів Т-типу відіграє важливу роль в утворенні ритмічних розрядів таламічних нейронів, пов'язаних з абсансами (Khosravani et al., 2004).

Габапентин, створений як простий аналог ГАМК, є досить добре розчинним у ліпідах і проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Його антиепілептичні властивості переважно пов'язані з впливом на кальцієві канали Р-/Q-типу. При частковому зв'язуванні з субодиницею ($\alpha 2\delta 1$) каналу габапентин і **прегабалін** (пов'язаний аналог) порушують утворення кальцієвих каналів плазматичної мембрани, які вміщують цю субодиницю, і тим самим, гальмують надходження кальцію в нервові закінчення і вивільнення різних нейромедіаторів та модуляторів.

Інші механізми

Багато новіших протиепілептичних препаратів було розроблено емпірично на основі встановлення їх активності на тваринних моделях. Проте механізми їх дії на клітинному рівні залишаються до кінця не вивченими.

Вважається, що **леветирацетам** заважає вивільненню нейромедіаторів, зв'язуючись зі специфічним білком синаптичної везикули 2А (SV2А), який бере участь у стикуванні та злитті синаптичних везикул. **Бриварацетам** подібний до леветирацетаму протиепілептичний засіб, що також зв'язується з SV2А, але при цьому має 10-кратно більшу спорідненість з біологічною мішенню.

Хоча препарати можуть чинити свій вплив завдяки одному з основних описаних механізмів, детальний аналіз часто виявляє й інші властивості, які також можуть мати терапевтичне значення. Наприклад, **фенітоїн** не тільки спричиняє залежне від застосування блокування натрієвих каналів (див. с. 122), а й впливає на інші аспекти функціонування клітинної мембрани, зокрема кальцієві канали та посттетанічне потенціювання, а також внутрішньоклітинне фосфорилування білків кальмодулін-активованими кіназами, що може перешкоджати збудливості мембрани та синаптичній передачі.

Важливим напрямком пошуку нових протиепілептичних препаратів також був антагонізм з іонотропними рецепторами збудливих амінокислот. Попри встановлену ефективність

Механізм дії протиепілептичних препаратів



- Вважається, що основні протиепілептичні препарати діють за трьома основними механізмами:
 - зниження електричної збудливості клітинних мембран, головним чином завдяки блокуванню натрієвих каналів, що залежить від застосування препаратів;
 - посилення опосередкованого ГАМК-синаптичного гальмування; це може бути досягнуто підсиленням постсинаптичної дії ГАМК, інгібуванням ГАМК-трансамінази або гальмуванням захоплення ГАМК нейронами та гліальними клітинами;
 - блокада кальцієвих каналів Т-типу (важливо для контролю абсансів).
- Нові препарати діють за іншими механізмами, деякі з них ще й досі не з'ясовані.

на тваринних моделях епілепсії ці потенційні лікарські засоби в цілому не стали корисними в клініці, оскільки їх терапевтичний діапазон виявився занадто вузьким, адже протисудомна ефективність була асоційована з неприйнятними побічними ефектами, такими як втрата рухової координації. Хоча неконкурентний антагоніст рецепторів АМРА **перампанел** схвалений як допоміжний засіб лікування парціальних нападів.

КАРБАМАЗЕПІН

Карбамазепін за хімічною структурою подібний до трициклічних антидепресантів (див. розд. 48) і був виявлений під час звичайного скринінгового тесту в мишей, в яких пригнічували судоми, ініційовані електричним струмом. Фармакологічно та клінічно карбамазепін нагадує фенітоїн, хоча з'явилися відомості, що він є особливо ефективним для лікування деяких парціальних нападів (наприклад психомоторної епілепсії). Карбамазепін також використовується для лікування інших станів, таких як нейропатичний біль (розд. 43) та біполярний розлад (розд. 48).

Фармакокінетичні аспекти

Карбамазепін повільно, однак добре всмоктується після перорального приймання. Період напіввиведення з плазми становить близько 30 год при одноразовому введенні. Однак він є потужним індуктором печінкових ферментів, і період його напіввиведення з плазми при повторному застосуванні може скорочуватися до 15 год. Деякі його метаболіти мають протиепілептичні властивості. Карбамазепін також існує у лікарській формі з уповільненим вивільненням, яку застосовують у пацієнтів з тимчасовими небажаними ефектами, які збігаються з піками плазмової концентрації після вживання.

Небажані ефекти

Карбамазепін зумовлює різноманітні небажані ефекти, починаючи від сонливості, запаморочення та атаксії до серйозніших психічних та рухових розладів.⁴ Він також може спричинити затримку води (а отже, гіпонатріємію; розд. 30) й різноманітні побічні ефекти з боку травної та серцево-судинної систем. Частота і тяжкість цих ефектів досить незначні порівняно з іншими препаратами. Зазвичай лікування починають з низької дози, яку збільшують поступово, щоб уникнути дозозалежної токсичності. Карбамазепін також може спричинити тяжку супресію кісткового мозку і, як наслідок, нейтропенію, а також інші тяжкі форми реакцій гіперчутливості, особливо в осіб азійського походження (див. розд. 12).

Карбамазепін є потужним індуктором міросомальних ферментів печінки і, тим самим, прискорює метаболізм багатьох інших препаратів, таких як фенітоїн, оральні контрацептиви, варфарин та кортикостероїди, а також власний. На початку лікування застосовується стратегія, протилежна тій, яка передбачає використання «навантажувальної дози»: низькі початкові дози поступово збільшуються, оскільки на початку терапії немає індукції ферментів, які метаболізують карбамазепін, і тому навіть його низькі дози можуть спричинити побічні ефекти (особливо атаксію). У міру індукції ферментів, дозу препарату необхідно збільшувати для підтримки терапевтичних концентрацій у плазмі крові. Зазвичай карбамазепін недоцільно поєднувати з іншими протиепілептичними засобами, а його взаємодія з іншими препаратами (наприклад варфарином), які метаболізуються ферментами цитохрому P450 (CYP), є клінічно важливою. **Окскарбазепін** є фармакологічно неактивним, але в процесі метаболізму перетворюється на сполуку, яка нагадує карбамазепін і має подібні ефекти, проте характеризується меншою тенденцією до індукції ферментів. Інший структурно споріднений препарат **еслікарбазепін** також може чинити менший вплив на ферменти, які беруть участь у метаболізмі.

ФЕНІТОЇН

Фенітоїн – найважливіший представник групи сполук гідантоїну, за структурою пов'язаних з барбітуратами. Він високоефективний у зменшенні інтенсивності та тривалості конвульсій у мишей унаслідок застосування електричного струму, хоча неефективний проти судом, спричинених пентилентетразолом (PTZ). З огляду на значну кількість побічних ефектів та непередбачувану фармакокінетичну поведінку, фенітоїн застосовують дедалі рідше. Він ефективний

проти різних форм парціальних та генералізованих нападів, проте не рекомендований для лікування абсансів, адже може навіть погіршити стан хворого.

Фармакокінетичні аспекти

Фенітоїн має певні фармакокінетичні особливості, які необхідно враховувати в клінічній практиці. Він добре засвоюється при пероральному застосуванні й приблизно на 80–90 % зв'язується з альбумінами плазми. Деякі препарати, такі як саліцилати, фенілбутазон та вальпроат, є конкурентами за місце зв'язування фенітоїну (див. розд. 58). Одночасне застосування збільшує концентрацію вільного фенітоїну, а також підвищує його печінковий кліренс. Наслідками такої взаємодії можуть бути непередбачуване посилення чи зменшення ефектів фенітоїну. Він метаболізується печінковою функціонально-змішаною оксидазною системою і виводиться переважно у вигляді глюкуроніду. Унаслідок цих процесів індуються ферменти і, отже, може збільшуватися швидкість метаболізму інших лікарських препаратів (наприклад пероральних антикоагулянтів). Метаболізм самого фенітоїну також може або посилюватися, або конкурентно пригнічуватися різними іншими препаратами, які залучають однакові печінкові ферменти. **Фенобарбітал** чинить обидва ефекти. Спочатку він шляхом негайного конкурентного пригнічення ферментів посилює, а згодом зменшує фармакологічну активність фенітоїну, адже індукція ферментів потребує часу. Подібний подвійний ефект має і **етанол**.

Метаболізм фенітоїну демонструє характер насичення (див. розд. 11), тобто в терапевтичному діапазоні рівнів препарату в плазмі швидкість його інактивації не зростає пропорційно до плазмових концентрацій. Наслідками цього є:

- зростання періоду напіввиведення з плазми (приблизно 20 год), пов'язане зі збільшенням дози;
- рівноважна концентрація в плазмі, яка зазвичай досягається введенням постійних добових доз, змінюється непропорційно введеній дозі. Зокрема, на рис. 46.4 показано, що збільшення дози фенітоїну на 50 % зумовило зростання рівноважної концентрації у плазмі в пацієнта більш ніж у чотири рази.

Діапазон концентрацій у плазмі, за яких фенітоїн є ефективним, проте не зумовлює істотних небажаних ефектів, є досить вузьким (приблизно 40–100 ммоль/л). Тісний зв'язок між дозою і концентрацією в плазмі, а також безліч інших пов'язаних факторів свідчать про значні індивідуальні коливання рівня фенітоїну в плазмі в разі використання однакових доз. Регулярний контроль концентрації препарату в плазмі істотно допомагає досягнути оптимального терапевтичного ефекту. У минулому, за браку належної терапевтичної ефективності в окремо взятого

⁴ Один із авторів, зятятий хокеїст, грав у команді з воротарем, який іноді робив дурні помилки на початку матчу. Виявилось, що він страждав на епілепсію і приймав карбамазепін незадовго до початку матчу.

протиепілептичного препарату, використовували комбіновану терапію. Нині визнано, що непередбачуваність ефективності більшою мірою пов'язана насамперед з фармакокінетичною варіабельністю, а регулярний контроль концентрації в плазмі зменшує частоту поліпрагмазії.

Небажані ефекти

Небажані ефекти фенітоїну починають проявлятися за концентрації в плазмі понад 100 ммоль/л і можуть ставати істотними, коли її рівень сягає близько 150 ммоль/л. Помірними небажаними ефектами є запаморочення, атаксія, головний біль та ністагм, проте не седативний ефект. За вищих концентрацій у плазмі спостерігається порушення інтелектуальних функцій; а парадоксальне збільшення частоти нападів може стати пасткою для необережного лікаря. Ці ефекти виникають гостро, але мають швидкий зворотний характер. Характерні побічні реакції, які часто розвиваються поступово, – гіперплазія ясен, гірсутизм та маскулінізація рис обличчя, що, ймовірно, є наслідком посиленої секреції андрогенів. Поява мегалобластної анемії, пов'язаної з порушеннями метаболізму фолатів, може бути виправлена включенням препаратів фолієвої кислоти (розд. 26). Досить поширеними також є реакції гіперчутливості, які переважно виявляються шкірними висипами. Фенітоїн також вважається причиною збільшення частоти вад розвитку у дітей, народжених від жінок з епілепсією, особливо характерним є розщеплення піднебіння («вовча паща»), пов'язане з утворенням епоксидного метаболіту. Тяжкі ідіосинкратичні реакції, зокрема гепатит, шкірні реакції та новоутворення лімфоїдної тканини, спостерігаються у невеликої кількості пацієнтів.

ВАЛЬПРОЕВА КИСЛОТА (ВАЛЬПРОАТ)

Вальпроєва кислота є простою монокарбоною кислотою, яку зазвичай використовують у вигляді натрієвої солі. Вона хімічно не пов'язана з жодним іншим класом протиепілептичних препаратів, а її потенціал було виявлено цілком випадково у 1963 р. при дослідженні протисудомних властивостей на мишах. Вальпроат інгібує більшість видів експериментально спричинених судом і ефективний при багатьох видах епілепсії. Особливо корисний він при деяких типах дитячої епілепсії, коли важливою є низька токсичність та відсутність седативного ефекту, а також у підлітків з наявними як тоніко-клонічними, так і міоклонічними судомами й абсансами. Як і карбамазепін, вальпроат також застосовується для лікування психічних розладів, таких як біполярна депресія (розд. 48).

Вальпроєва кислота чинить свої ефекти завдяки кільком механізмам (див. табл. 46.1), відносно значення кожного з яких ще залишається остаточно не з'ясованим. Вона зумовлює значне збільшення вмісту ГАМК у мозку, проте є слабким інгібітором ферментативної системи, що інактивує ГАМК, а саме ГАМК-трансаміназу та бурштинову семіальдегіддегідрогеназу (розд. 39), але дослідження *in vitro* вказують на те, що ці ефекти були б дуже незначними в разі використання терапевтичних доз. Інші, сильніші інгібітори цих ферментів (наприклад **вігабатрин**; див. с. 129) також збільшують вміст ГАМК та чинять протисудомну дію на експериментальних тварин. Сьогодні є дані, що вальпроат посилює постсинаптичні ефекти ГАМК, але чітких доказів, що він впливає на гальмівні синаптичні відповіді, немає. Також вальпроєва кислота пригні-

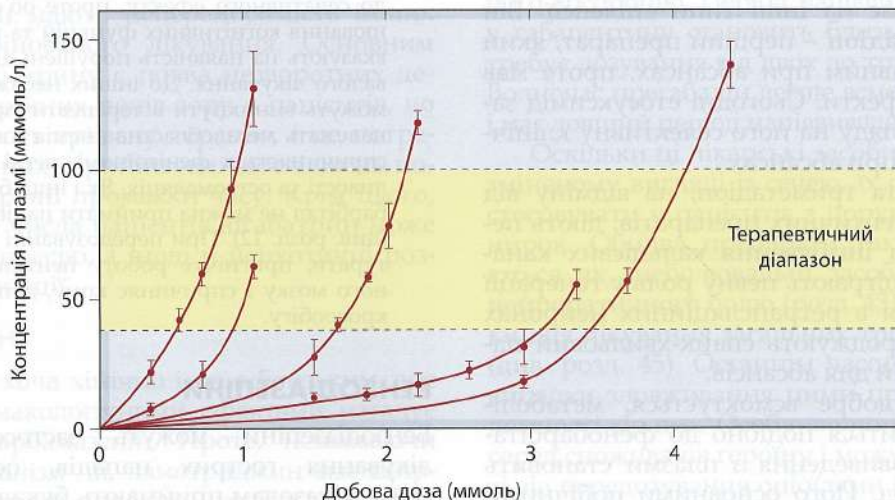


Рис. 46.4 Нелінійна залежність між добовою дозою фенітоїну та рівноважною концентрацією у плазмі крові в п'яти осіб. Добова доза, необхідна для досягнення терапевтичного діапазону плазмових концентрацій (40–100 ммоль/л), значно варіює у різних осіб, тому має бути досить точно персонально відкоригована, щоб залишатися у межах допустимого діапазону плазмових концентрацій. (Перемальовано з: Richens, A., Dunlop, A., 1975. *Lancet* 2, 247)

чує натрієві канали, хоча менше, ніж фенітоїн, та кальцієві канали Т-типу, що певною мірою пояснює його ефективність проти абсансів.

Вальпроат добре адсорбується при вживанні і виводиться зазвичай у вигляді глюкуроніду із сечею. Період напіввиведення з плазми становить близько 15 год.

Небажані ефекти

Вальпроат протипоказаний жінкам дітородного віку, оскільки він є потужним тератогеном (навіть більше, ніж інші протисудомні препарати, які також наділені такими небажаними ефектами) (див. с. 131) і спричиняє розщеплення хребта (*spina bifida*) та інші дефекти нервової трубки.

Ще одним важливим, але рідкісним побічним ефектом є гепатотоксичність. Часто спостерігається підвищення у плазмі рівня глутамінової оксалоцтової трансамінази (аспартатамінотрансферази, АсАТ, АСТ), яка певним чином сигналізує про пошкодження печінки, але доведені випадки індукованого вальпроатом гепатиту є рідкісними. Поодинокі випадки летального гепатиту в пацієнтів, які приймали вальпроат, цілком могли бути спричинені іншими факторами. Найчастіше вальпроат зумовлює потоншення та завивання волосся, що спостерігається приблизно у 10 % пацієнтів. Розробляються аналоги вальпроату з потенційно меншою кількістю побічних ефектів.

ЕТОСУКСИМІД

Етосуксимід – ще один препарат, розроблений емпірично шляхом модифікації кільцевої структури барбітурової кислоти. Однак з фармакологічного та клінічного погляду він відрізняється від наведених вище препаратів тим, що є активним проти судом, спричинених пентилентетразолом у тварин, і проти абсансів у людей, але майже не впливає на інші типи епілепсії. Він витіснив **триметадіон** – перший препарат, який виявився ефективним при абсансах, проте мав значні побічні ефекти. Сьогодні етосуксимід застосовується з огляду на його селективну клінічну ефективність при абсансах.

Етосуксимід та триметадіон, на відміну від інших протиепілептичних препаратів, діють переважно шляхом інгібування кальцієвих каналів Т-типу, які відіграють певну роль у генерації ритму збудження в ретрансляційних нейронах таламуса, що породжують спайк-хвильовий патерн, характерний для абсансів.

Етосуксимід добре всмоктується, метаболізується та виводиться подібно до фенобарбіталу. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 60 год. Його основними побічними ефектами є нудота та анорексія, іноді млявість і запаморочення. Є повідомлення, що етосуксимід може спричиняти тоніко-клонічні напади у чутливих пацієнтів. Також дуже рідко він може зумовлювати тяжкі реакції гіперчутливості.

ФЕНОБАРБІТАЛ

▼ Фенобарбітал був одним із перших розроблених барбітуратів, але в наш час використовується рідко. Його клінічна ефективність дуже нагадує ефективність фенітоїну; він впливає на тривалість та інтенсивність штучно спричинених судом, а не на судомний поріг, і є (як фенітоїн) неефективним у лікуванні судомних нападів. **Примідон** (нині також використовується рідко) у процесі метаболізму перетворюється на фенобарбітал. Він часто провокує реакції гіперчутливості. Клінічне застосування фенобарбіталу практично таке саме, як і фенітоїну, але тепер він застосовується рідко, оскільки чинить седативний ефект. Протягом кількох років фенобарбітал широко використовували у дітей, зокрема для профілактики фебрильних судом у грудному віці, однак він може спричинити порушення поведінки та гіперкінези. Сьогодні до нього часто вдаються у ветеринарній практиці.

Фармакокінетичні аспекти

▼ Фенобарбітал добре всмоктується, і близько 50 % препарату, який є в крові, зв'язується з плазмовим альбуміном. Він повільно виводиться з плазми (період напіввиведення від 50 до 140 год). Близько 25 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Оскільки фенобарбітал є слабкою кислотою, його іонізація і, отже, елімінація з нирок збільшуються, якщо спостерігається залуження сечі (див. розд. 10). Решта 75 % метаболізується головним чином шляхом окиснення та кон'югації мікросомальними ферментами печінки. Фенобарбітал є потужним індуктором ферментів сімейства цитохрому Р450 (СYP) печінки і тим самим знижує плазмову концентрацію ряду інших препаратів (наприклад, стероїдів, оральних контрацептивів, варфарину, трициклічних антидепресантів) настільки, що має клінічно важливе значення.

Небажані ефекти

▼ Основним небажаним ефектом фенобарбіталу є седация, яка часто виникає в разі концентрації в плазмі в межах терапевтичного діапазону для контролю нападів. Це є серйозним недоліком, оскільки препарат доводиться застосовувати роками. Передбачається, що є певна міра толерантності до седативного ефекту, проте об'єктивні тести оцінювання когнітивних функцій та рухової діяльності вказують на наявність порушень навіть під час тривалого лікування. До інших небажаних ефектів, які можуть виникнути в терапевтичному діапазоні доз, належать мегалобластна анемія (подібна до тієї, яка спричиняється фенітоїном), легкі реакції гіперчутливості та остеомаліяція. Як і інші барбітурати, фенобарбітал не можна приймати пацієнтам з порфірією (див. розд. 12). При передозуванні він, як і всі барбітурати, пригнічує роботу центрів стовбура головного мозку і спричиняє кому, депресію дихання та кровообігу.

БЕНЗОДІАЗЕПІНИ

Бензодіазепіни можуть застосовуватися для лікування гострих нападів, особливо у дітей – мідазолам приймають букально, **діазепам** – ректально, – а також для лікування епілептичного статусу (стану, що загрожує життю, коли епілептичні напади виникають безперервно), за якого такі препарати, як **лоразепам**, **діазепам**, або **клоназепам**, вводять внутрішньовенно. Їх перевага

при епілептичному статусі полягає в тому, що вони діють дуже швидко, порівняно з іншими протіепілептичними засобами. Для більшості бензодіазепінів (див. розд. 45) характерний значно виражений седативний ефект, який не дає змоги використовувати їх у підтримувальній терапії. Крім цього, протягом 1–6 міс. до бензодіазепінів розвивається толерантність. **Клоназепам** є унікальним серед бензодіазепінів тим, що окрім дії на рецептор ГАМК_A також блокує кальцієві канали Т-типу. Він і споріднений з ним **клобазам** вважаються відносно селективними як протіепілептичні препарати. Головним їх побічним ефектом є седация. Додатковою проблемою може стати і розвиток абстинентного синдрому, який призводить до загострення нападів у разі різкої відмови від їх вживання.

НОВІ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

ВІГАБАТРИН

Вігабатрин, перший «дизайнерський препарат» для лікування епілепсії, є вінілзаміщеним аналогом ГАМК, який був розроблений як незворотний інгібітор ферменту ГАМК-трансамінази. У досліджах на тваринах вігабатрин зумовлює збільшення вмісту ГАМК у мозку, а також сприяє зростанню спричиненого стимуляцією вивільнення ГАМК. Передбачається, що інгібування ГАМК-трансамінази здатне збільшити синаптичний пул ГАМК та ефективно посилити гальмівну нейротрансмісію. Встановлено, що в людини вігабатрин підвищує вміст ГАМК у спинномозковій рідині. Хоча період напіввиведення препарату з плазми короткий, однак він чинить тривалий ефект, оскільки блокада ферменту є незворотною. Завдяки цьому його можна вживати один раз на добу.

Використання вігабатрину обмежується пацієнтами з резистивною формою епілепсії, які не реагують чи мають непереносимість інших варіантів комбінованого лікування. Основним недоліком вігабатрину є поява незворотних дефектів периферійних полів зору в пацієнтів, до яких застосовують тривалу терапію, і це потребує систематичних скринінгових досліджень полів зору через рівні проміжки часу. Крім цього, у мінімального числа пацієнтів вігабатрин може спричинити депресію, а іноді й психотичні розлади та галюцинації.

ЛАМОТРИДЖИН

Ламотриджин, хоча хімічно і не є близьким, але за своїми фармакологічними ефектами нагадує фенітоїн та карбамазепін. Проте, незважаючи на схожий механізм дії, ламотриджин має ширший терапевтичний профіль, ніж більш «ранні» препарати. Він виявляє значну терапевтичну активність при абсансах, а також може бути використаний для лікування психічних порушень (біполярного розладу переважно з депресивними фазами). Основними побічними ефектами є

нудота, запаморочення й атаксія, а також реакції гіперчутливості (переважно легкі шкірні висипання, проте зрідка можуть виникати і більш серйозні). Період напіввиведення з плазми становить близько 24 год, без фармакокінетичних особливостей. Ламотриджин приймають перорально.

ФЕЛБАМАТ

Фелбамат – аналог застарілого анксиолітичного препарату **мепробамату**. Він активний у багатьох протисудомних тваринних моделях і має ширший клінічний спектр, ніж «ранні» протіепілептичні препарати, проте механізм його дії на клітинному рівні не визначений. Гострі побічні ефекти є легкими і головним чином проявляються нудотою, дратівливістю та безсонням. Проте іноді фелбамат спричиняє появу тяжких реакцій, які призводять до апластичної анемії чи гепатиту. З цих причин його рекомендоване застосування обмежується стійкими до лікування формами епілепсії (наприклад, у дітей із синдромом Леннокса-Гасто, які не реагують на інші препарати). Період напіввиведення з плазми крові становить близько 24 год. Одночасне використання фелбамату з іншими протіепілептичними засобами (фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом) може підвищити їх концентрацію в плазмі, що потребує корекції дозування.

ГАБАПЕНТИН І ПРЕГАБАЛІН

Габапентин та прегабалін ефективно проти парціальних нападів. Побічні ефекти, такі як сонливість, головний біль, втома, запаморочення та збільшення ваги, є менш вираженими, ніж у разі використання багатьох інших протіепілептичних препаратів. Рівень абсорбції габапентину в кишках залежить від L-амінокислотної системи-носія та насичення. Це означає, що збільшення дози препарату пропорційно не збільшує його абсорбцію. Період напіввиведення з плазми у габапентину становить близько 6 год, що потребує дозування від двох до трьох разів на добу. Водночас прегабалін легше всмоктується з кишківника і має довший період напіввиведення (6–12 год).

Оскільки ці лікарські засоби виводяться в незміненому вигляді із сечею, їх слід обережно застосовувати у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Обидва препарати також використовуються як знеболювальні засоби для лікування нейропатичного болю (розд. 43) та як анксиолітики для лікування загальних тривожних розладів (див. розд. 45). Останнім часом спостерігаються випадки зловживання цими препаратами та залежності від них. Особливо популярними вони є серед споживачів героїну і можуть сприяти смерті від передозування опіоїдами (див. розд. 50).

ТІАГАБІН

Тіагабін є аналогом ГАМК і здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Він має короткий період напіввиведення з плазми і в

основному використовується як додаткова терапія при парціальних судом. Його основними побічними ефектами є сонливість і сплутаність свідомості, запаморочення, втома, збудження і тремор.

ТОПІРАМАТ

Топірамаат – препарат, який, здається, має дуже широкий спектр дії: блокує натрієві та кальцієві канали, посилює дію ГАМК, блокує рецептори АМРА і на додаток слабко інгібує карбоангідразу. Його клінічна ефективність нагадує ефективність фенітоїну, проте, як стверджується, він спричиняє менш тяжкі побічні ефекти. Крім цього, топірамаат позбавлений фармакокінетичних особливостей, характерних для фенітоїну. Нині він в основному використовується як додаткова терапія при рефрактерних парціальних та генералізованих нападах.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Леветирацетам був розроблений як аналог **пірацетама**, препарату, створеного для покращення когнітивних функцій. Його протиепілептичну активність встановлено випадково на тваринних моделях. Незвично те, що він не є активним на звичайних моделях з використанням електрошоку чи пентилентетразолу, але ефективний на моделях аудіогенних судом і кіндлінгу (див. с. 121). Леветирацетам виводиться у незміненому вигляді із сечею. До поширених побічних ефектів належать головний біль, запальні процеси у носі та горлі, сонливість, блювота та дратівливість. **Бриварацетам** є подібним до леветирацетама препаратом.

ЗОНІСАМІД

Зонісамід – сульфаніламідна сполука, спочатку розроблена як антибактеріальний препарат з випадково виявленими протиепілептичними властивостями. Здебільшого він не має небажаних ефектів, хоча спричиняє сонливість та серйозну взаємодію з іншими препаратами. Зонісамід здатний пригнічувати апетит і спричинити втрату маси тіла, у зв'язку з чим іноді використовується з цією метою. Має тривалий період напіввиведення з плазми (60–80 год) і частково елімінує у незміненому вигляді, а частково перетворюється на глюкуронічний метаболіт. Він ліцензований у використанні як допоміжний засіб у лікуванні парціальних та генералізованих нападів, але може бути ефективним і в монотерапії.

РУФІНАМІД

Руфінамід – похідне триазолу, структурно не пов'язане з іншими протиепілептичними препаратами. Він ліцензований для лікування синдрому Леннокса-Гасто, а також може бути ефективним при парціальних нападах. Мало зв'язується з білками плазми крові й не метаболізується ферментами цитохрому P450 (CYP).

ПЕРАМПАНАЛ

Перампанел ефективний при рефрактерних парціальних нападах. Серед спричинених ним побічних ефектів спостерігаються запаморочення, седація, втома, дратівливість, збільшення маси тіла та втрата координації рухів. У деяких пацієнтів є ризик розвитку серйозних психічних проблем (суїцидальні думки та дії).

ЛАКОЗАМІД

Лакозамід застосовується для лікування парціальних судом. Серед побічних ефектів – нудота, запаморочення, седативний ефект і втома. Препарат також полегшує біль, спричинений діабетичною нейропатією.

СТИРИПЕНТОЛ

Стирипентол виявляє певну ефективність у допоміжній терапії у дітей. Подібно до фенобарбіталу, він посилює вивільнення ГАМК та подовжує опосередковані ГАМК синаптичні процеси. Крім цього, відомо, що стирипентол може пригнічувати лактатдегідрогеназу (ЛДГ), чим гальмує процеси метаболізму та утворення енергетичних субстратів, необхідних для підтримки судом.

НОВІ ПРЕПАРАТИ

Є низка нових протиепілептичних засобів із новим механізмом дії, які затверджені для клінічного використання або перебувають на пізніх стадіях клінічних випробувань⁵. Ганаксолон структурно нагадує ендогенні нейростероїди (див. розд. 39) і є позитивним алостеричним модулятором рецепторів ГАМК_A. У своїй структурі він містить 8 субодиниць і нещодавно був схвалений для лікування епілепсії, пов'язаної з мутацією гена CDLK5, рідкісної форми генетичної епілепсії, яка переважно уражує молодих дівчат. Канабідіол, основний непсихоактивний компонент конопель (див. розд. 20), нещодавно був схвалений у США для лікування синдрому Драве та синдрому Леннокса-Гасто. Механізми, які лежать в основі його протиепілептичної ефективності, є незрозумілими, оскільки він має незначну спорідненість з канабіноїдними рецепторами CB₁ та CB₂. Повідомляється, що інші фітоканабіноїди також мають протисудомні властивості, однак це потребує подальшого вивчення. Еверолімус, інгібітор мішені рапаміцину у ссавців (mTOR, див. розд. 27), перебуває на третій фазі клінічного випробування щодо парціальних нападів. Тонаберсат є препаратом нового класу – блокаторів щільних контактів. Він впливає на взаємодію між нейронами та гліальними клітинами і демонструє потенційні перспективи його використання.

⁵ На сайті Фонду епілепсії (<http://www.epilepsy.com/accelerating-new-therapies/new-therapies-pipeline#drugs>) наведено подробиці щодо великої кількості препаратів, які нині розробляються для лікування епілепсії.

Очікувалось, що ідентифікація епілептогенних мутацій генів, які кодують специфічні іонні канали та інші функціональні білки (див.: Weber & Lerche, 2008), приведе до появи нових препаратів, дія яких спрямована на ці потенційні мішені, однак дослідження у цьому напрямку все ще тривають.

ІНШІ ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Доведено, що протиепілептичні препарати мають набагато ширше клінічне застосування, ніж передбачалося спочатку, і клінічні випробування показали, що багато з них ефективні при таких станах:

- біполярний розлад (**вальпроат**, **карбамазепін**, **окскарбазепін**, **ламотриджин**, **топірамат**; розд. 48);
- профілактика мігрені (**вальпроат**, **габапентин**, **топірамат**; розд. 16);
- тривожні розлади (**габапентин**, **прегабалін**; розд. 45);
- нейропатичний біль (**габапентин**, **прегабалін**, **карбамазепін**, **ламотриджин**; розд. 43).

Це дивовижне розмаїття клінічних показань може свідчити про подібні нейробиологічні механізми, які характеризуються синаптичною

пластичністю та підвищеною збудливістю взаємопов'язаних популяцій нейронів, що лежать в основі кожного з цих розладів.

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ І ВАГІТНІСТЬ

Є кілька важливих наслідків для жінок, які приймають протиепілептичні препарати. Індукуючи печінкові ферменти цитохрому P450, а саме CYP3A4, деякі протиепілептичні препарати можуть пришвидшувати метаболізм оральних контрацептивів і тим самим знижувати їх ефективність (див. розд. 36). Вважається, що такі препарати, як фенітоїн, карбамазепін, ламотриджин, топірамат та вальпроат, можуть використовуватися під час вагітності, але несуть ризик тератогенних ефектів. Слід зазначити, що найбільше таких ускладнень виявляється при застосуванні вальпроату. Залишається з'ясувати, чи притаманні такі ефекти для «нових» препаратів. Разом з тим відомо, що індукція ферментів CYP може сприяти дефіциту вітаміну К у новонароджених (розд. 26).

М'ЯЗОВИЙ СПАЗМ ТА М'ЯЗОВІ РЕЛАКСАНТИ

Багато захворювань головного та спинного мозку спричиняють підвищення м'язового тону, що може бути болючим і нестерпним. Прикладом є спастичність, яка виникає внаслідок вродженої травми чи судинних захворювань головного мозку, та параліч, спричинений ураженням спинного мозку. Розсіяний склероз – це нейродегенеративне захворювання, зумовлене аутоімунним запальним процесом у центральній нервовій системі (див. розд. 41). Прогрес хвороби протягом декількох років може призводити до скруті м'язів та спазмів, а також появи інших симптомів, таких як біль, втома, ускладнення сечовипускання та тремор. Локальна травма або запальний процес, наприклад артрит, також може спричинити спазм скелетних м'язів. Крім цього, місцевий м'язовий спазм є причиною хронічного болю у спині.

Сьогодні на фармацевтичному ринку доступні препарати центральної дії, спроможні знижувати фоновий тонус м'язів без істотного впливу на усвідомлене його скорочення. Різниця між довільними рухами та «фоновим тоном» є нечіткою, а вибірковість дії цих препаратів умовна. Наприклад, міорелаксанти центральної дії порушують контроль постави. Крім того, препарати, які чинять вплив на контроль рухів, зазвичай мають досить широку дію на центральну нервову систему, а найбільш поширеними побічними ефектами цих засобів є сонливість і сплутаність свідомості.

Баклофен (див. розд. 39) – це хлорофенільне похідне ГАМК, початково синтезований як ліпофільна ГАМК-подібна сполука для кра-

Клінічне застосування протиепілептичних засобів



- Генералізовані тоніко-клонічні напади:
 - **вальпроат**, **ламотриджин** або **карбамазепін**;
 - бажаним є використання одного препарату, щоб уникнути фармакокінетичних взаємодій;
 - «нові» препарати, зокрема **топірамат**, **леветирацетам**.
- Парціальні (фокальні) напади: **карбамазепін** або **ламотриджин**; альтернативними засобами можуть бути **вальпроат**, **леветирацетам**, **клобазам**, **габапентин**, **топірамат**, **леветирацетам**.
- Абсанси: **етосуксимід**, **вальпроат**
 - **вальпроат** є препаратом першого вибору, коли абсанси межують з тоніко-клонічними нападами, оскільки більшість інших препаратів, які застосовуються при тоніко-клонічних нападах, можуть погіршити перебіг абсансів.
- Міоклонічні судоми: **вальпроат**, **топірамат**, **леветирацетам**
- Епілептичний статус: **лоразепам** внутрішньовенно або у разі недоступності вен внутрішньом'язово **мідазолам** чи ректально **діазепам**).
- Нейропатичний біль: наприклад, **карбамазепін**, **габапентин** (див. розд. 43).
- Для стабілізації настрою при моно- або біполярному афективному розладі (як альтернатива **літію**): **карбамазепін**, **вальпроат** (див. розд. 48).

щого проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, який, власне, є непроникним для ГАМК. Баклофен – селективний агоніст рецепторів ГАМК_B (див. розд. 39). Антиспастична дія баклофену опосередкована переважним впливом на спинний мозок, де він пригнічує як моносинаптичну, так і полісинаптичну активацію рухових нейронів. Він ефективний при пероральному вживанні і застосовується для лікування м'язової спастичності, пов'язаної з розсіяним склерозом або травмою хребта. Однак він неефективний у разі церебральної спастичності, спричиненої вродженою травмою.

Баклофену притаманний широкий спектр побічних ефектів, зокрема сонливість та нудота, порушення координації рухів, психічні розлади, а також зниження судомного порога, що небажано при епілепсії.

Бензодіазепіни детально розглядаються в розд. 45. Впливаючи на спинний мозок, вони чинять міорелаксантичний ефект. Проте насамперед вони є анксиолітиками.

Тизанідин – агоніст адренорецепторів α_2 , який полегшує м'язову спастичність, пов'язану з розсіяним склерозом та травмою спинного мозку.

Протягом багатьох років неофіційні дані свідчать про те, що куріння **конопель** (розд. 20) допомагає боротися з болісними м'язовими спазмами, пов'язаними з розсіяним склерозом. **Сатівекс**, екстракт конопель, який містить Δ^9 -тетрагідроканабінол (також відомий як ТНС або **дронабінол**; див. розд. 20) та канабідіол, у деяких країнах є дозволеним препаратом для лікування спастичності при розсіяному склерозі. Окрім цього, він виявляє знеболювальні властивості (див. розд. 20 і 43).

Метокарбамол використовується для лікування м'язового болю та скутості. Механізм його дії не зрозумілий.

Дантролен скоріше за все діє периферійно, ніж центрально, і також зменшує м'язову спастичність (див. розд. 4).

Ботулотоксин (див. розд. 14) при внутрішньом'язовому введенні пригнічує вивільнення ацетилхоліну і тим самим спричиняє тривалий параліч, обмежений місцем ін'єкції. Сьогодні його використання для лікування локального м'язового спазму зростає. Проте більшого поширення набуло немедикаментозне використання його як косметичного засобу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальна

Browne, T.R., Holmes, G.L., 2008. Handbook of Epilepsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (Компактний підручник, який охоплює більшість напрямків епілептіології та лікування епілепсії.)

Патогенез та види епілепсії

Deblaele, K., Achten, E., 2008. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. Eur. Radiol. 18, 119–129. (Описано використання методу візуалізації мозку в діагностиці епілепсії.)

Grone, V.P., Baraban, S.C., 2015. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. Nat. Neurosci. 18, 339–343. (Опис давно відомих тваринних моделей епілепсії та використання нових моделей на безхребетних для вивчення генетичної ідіопатичної епілепсії.)

Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., et al., 2004. Gating effects of mutations in the Cav3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. J. Biol. Chem. 279, 9681–9684. (Дослідження, яке експериментально показує, що мутації кальцієвих каналів, які спостерігаються при дитячих абсансних

епілептичних нападах, спричинені аномальними нейрональними розрядами у трансгенних мишей.)

Pandolfo, M., 2011. Genetics of epilepsy. Semin. Neurol. 31, 506–518.

Shin, H.S., 2006. T-type Ca^{2+} channels and absence epilepsy. Cell Calcium 40, 191–196.

Weber, Y.G., Lerche, H., 2008. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. Dev. Med. Child Neurol. 50, 648–654. (Огляд присвячений ролі мутацій у потенціалзалежних та лігандкеро-ваних іонних каналах, пов'язаних із синдромами ідіопатичної епілепсії.)

Протиепілептичні препарати

Bialer, M., White, H.S., 2010. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat. Rev. Drug Discov. 9, 68–82. (Цікавий опис етапів відкриття протиепілептичних препаратів.)

Shih, J.J., Whitlock, J.B., Chimento, N., Vargas, E., Karceski, S.C., Frank, R.D., 2017. Epilepsy treatment in adults and adolescents. Epilepsy Behav. 69, 186–222. (Представлені погляди визнаних експертів у лікуванні епілепсії щодо сучасних медикаментозних засобів терапії різних форм епілепсії.)