

**РАЗРАБОТКА НОВОГО
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
ГИМАНТАНА**

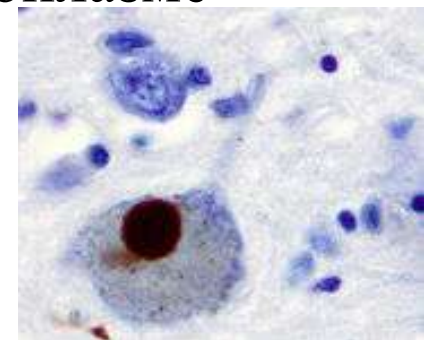
Вальдман Елена Артуровна

НИИ фармакологии имени

В.В.Закусова РАМН

Болезнь Паркинсона

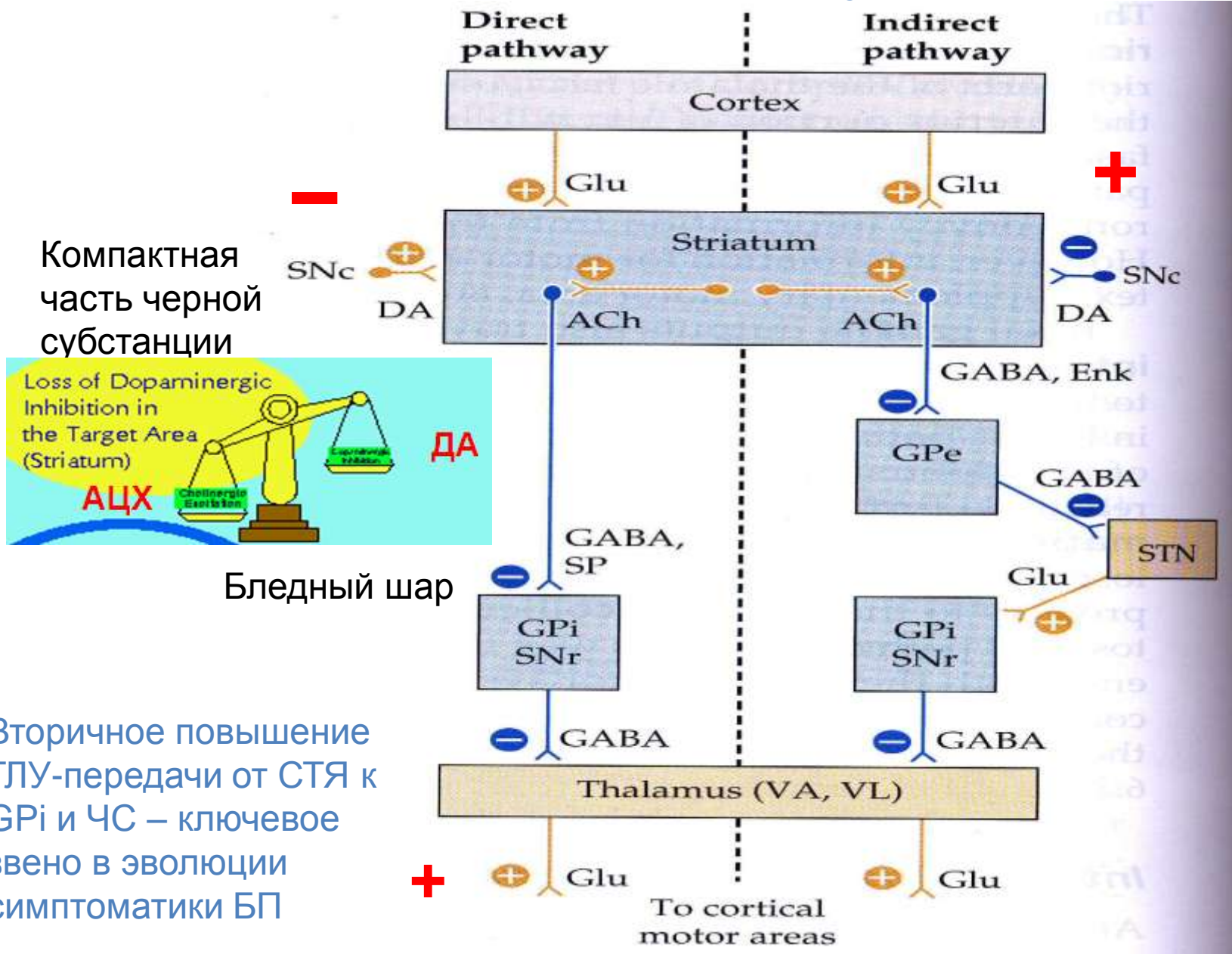
- хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений. Распространенность в России
1.8 : 1000 в общей популяции
1.0: 100 в популяции тех, кому за 70
1.0 : 50 в популяции тех, кому за 80
- средний возраст начала БП - 55 лет. У 10% больных заболевание дебютирует до 40 лет.
- специфический признак дегенеративных изменений дофаминергических нейронов – тельца Леви - сферические включения, содержащие альфа-синуклеин, в цитоплазме пигментсодержащих клеток базальных ганглиев



Этиология и патогенез БП

- Причина развития неизвестна
- Вклад генетических факторов, эндо- и экзогенные – вследствие оксидативных процессов в клетке - токсические воздействия
- Две основные гипотезы патогенеза:
- Мисфолдинг белков
- Дисфункция митохондрий и оксидативный стресс
- + токсический эффект глутамата, кальция, цитокинов, воспаление, снижение трофических факторов...

Прямой двигательный путь Непрямой



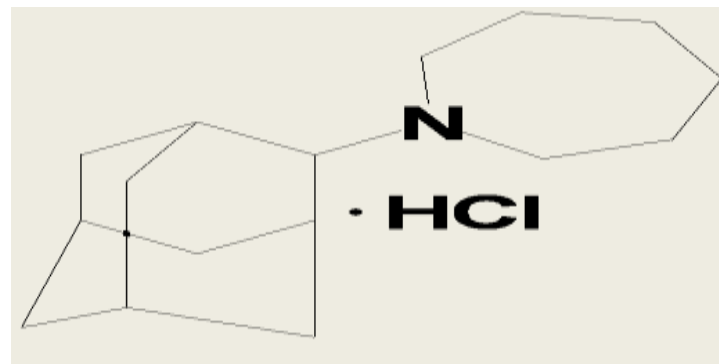
Компактная часть черной субстанции



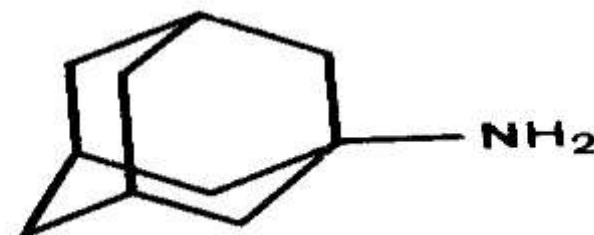
Блестящий шар

Вторичное повышение ГЛУ-передачи от СТЯ к GPi и ЧС – ключевое звено в эволюции симптоматики БП

Гимантан – N-2-адамантил-гексаметиленimina гидрохлорид

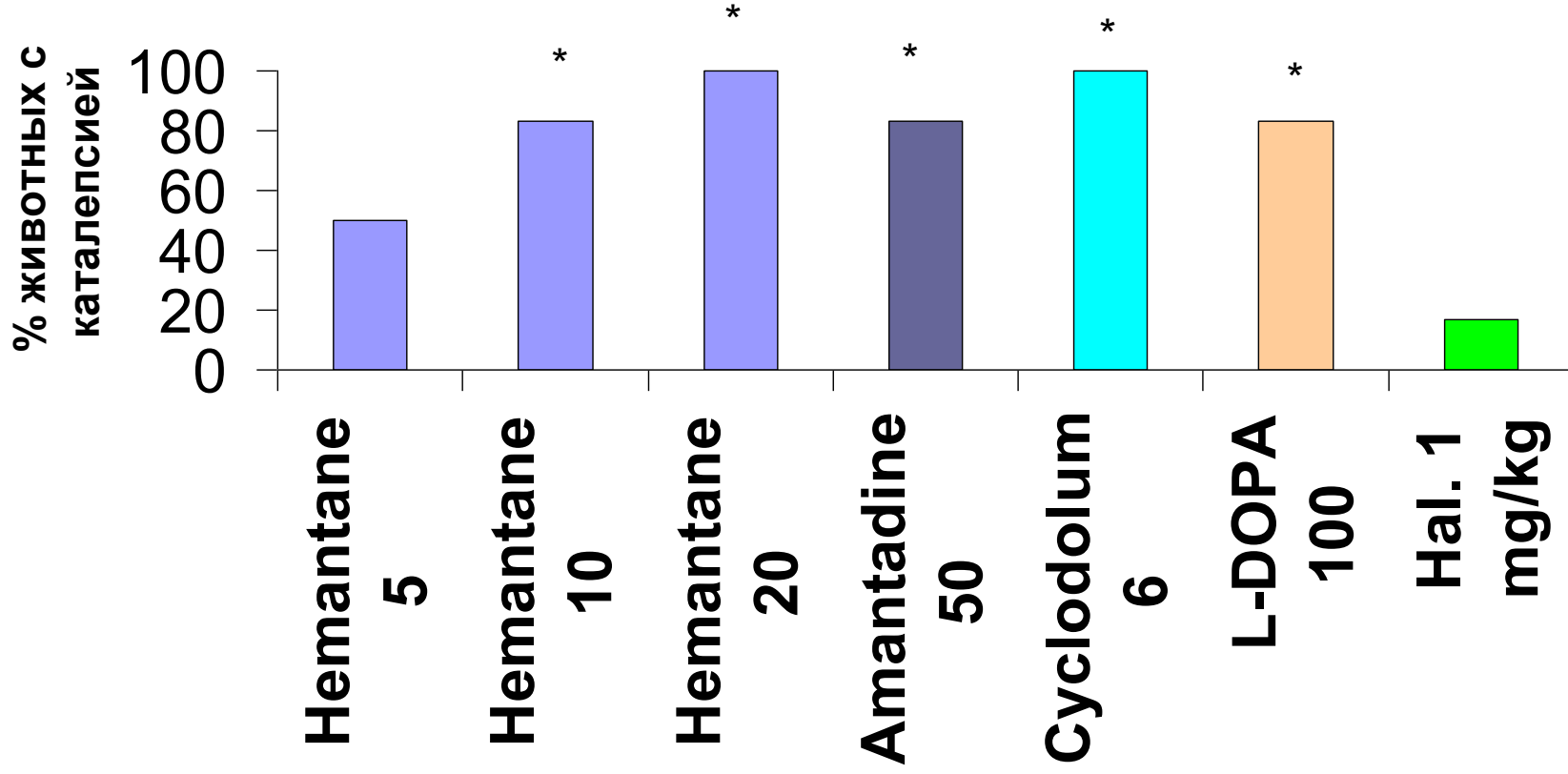


Препарат сравнения - амантадин – 1
-аминоадамантан

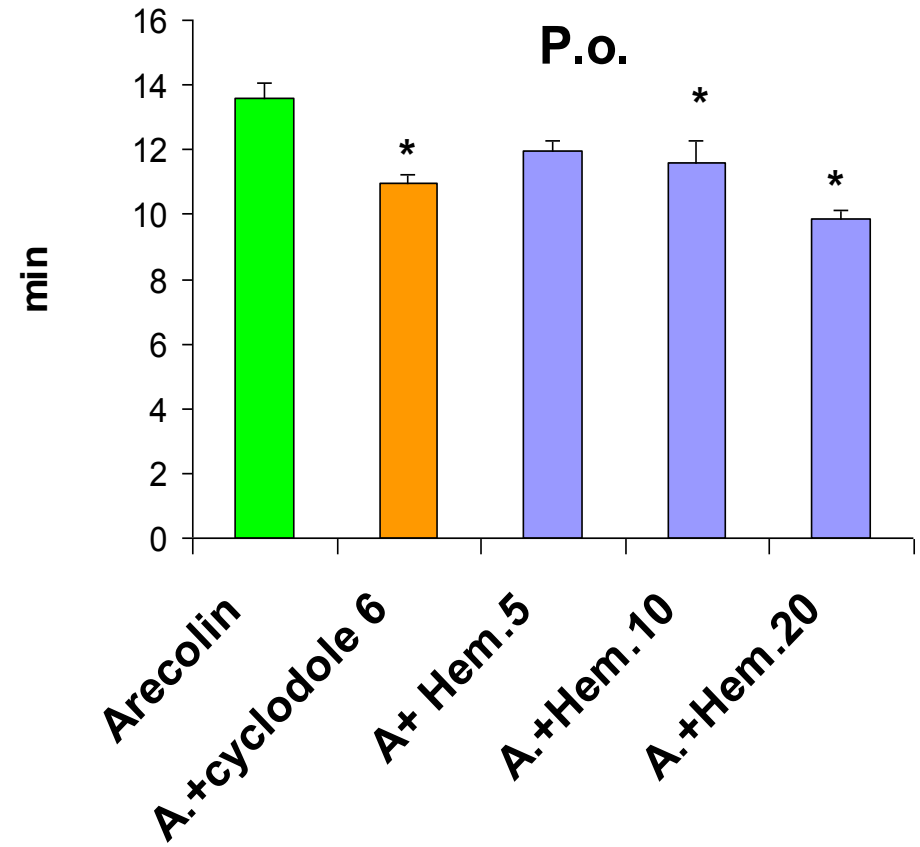
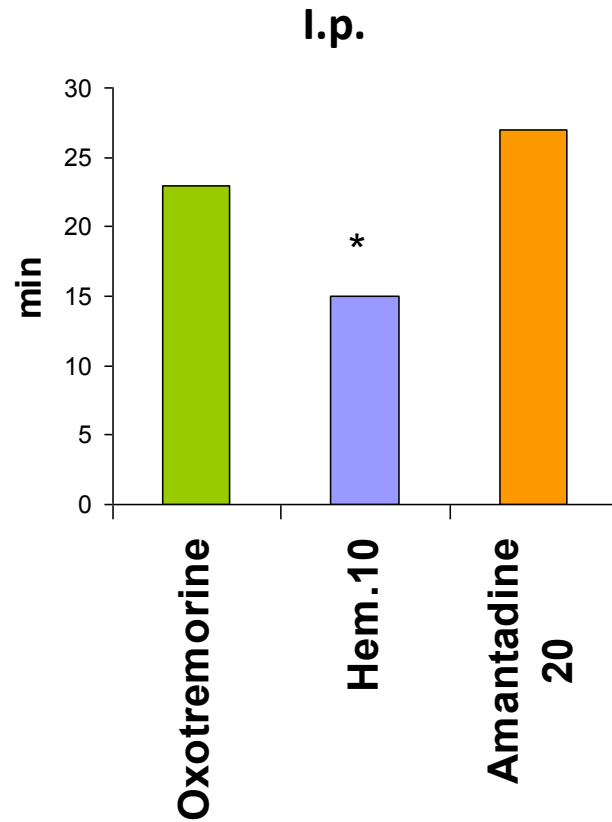


Патент №1825499 (1991)
«Гидрохлорид N-2-адамантил)-гексаметиленimina, обладающий антикаталептической активностью (С.Б.Середенин, Т.А.Воронина, Н.И.Авдюнина, И.С.Морозов, Н.П.Быков, Л.Н.Неробкова и др).

Эффекты гимантана и препаратов сравнения на модели каталепсии (галоперидол)

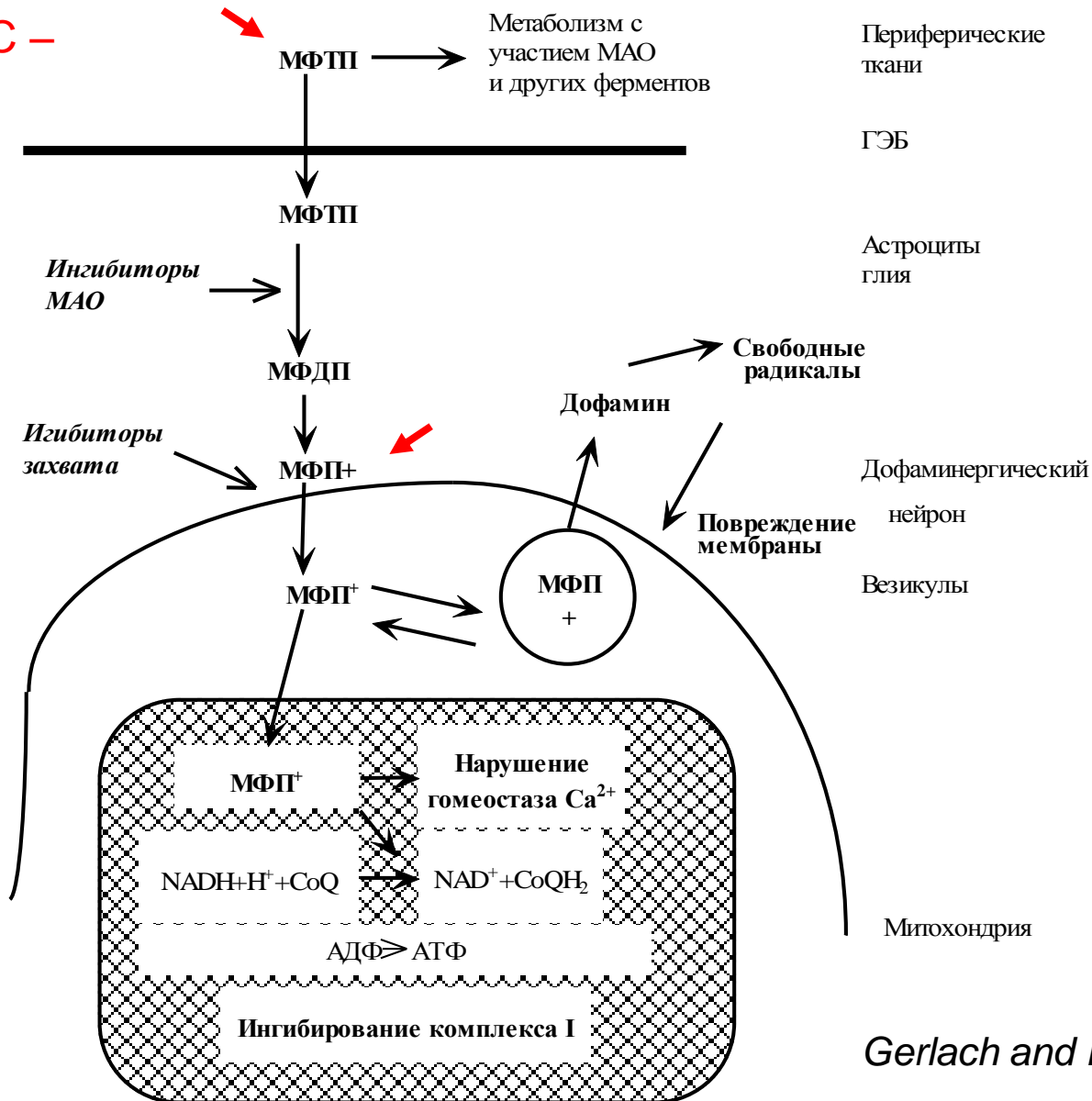


Эффекты гимантана на продолжительность тремора, вызванного ареколином

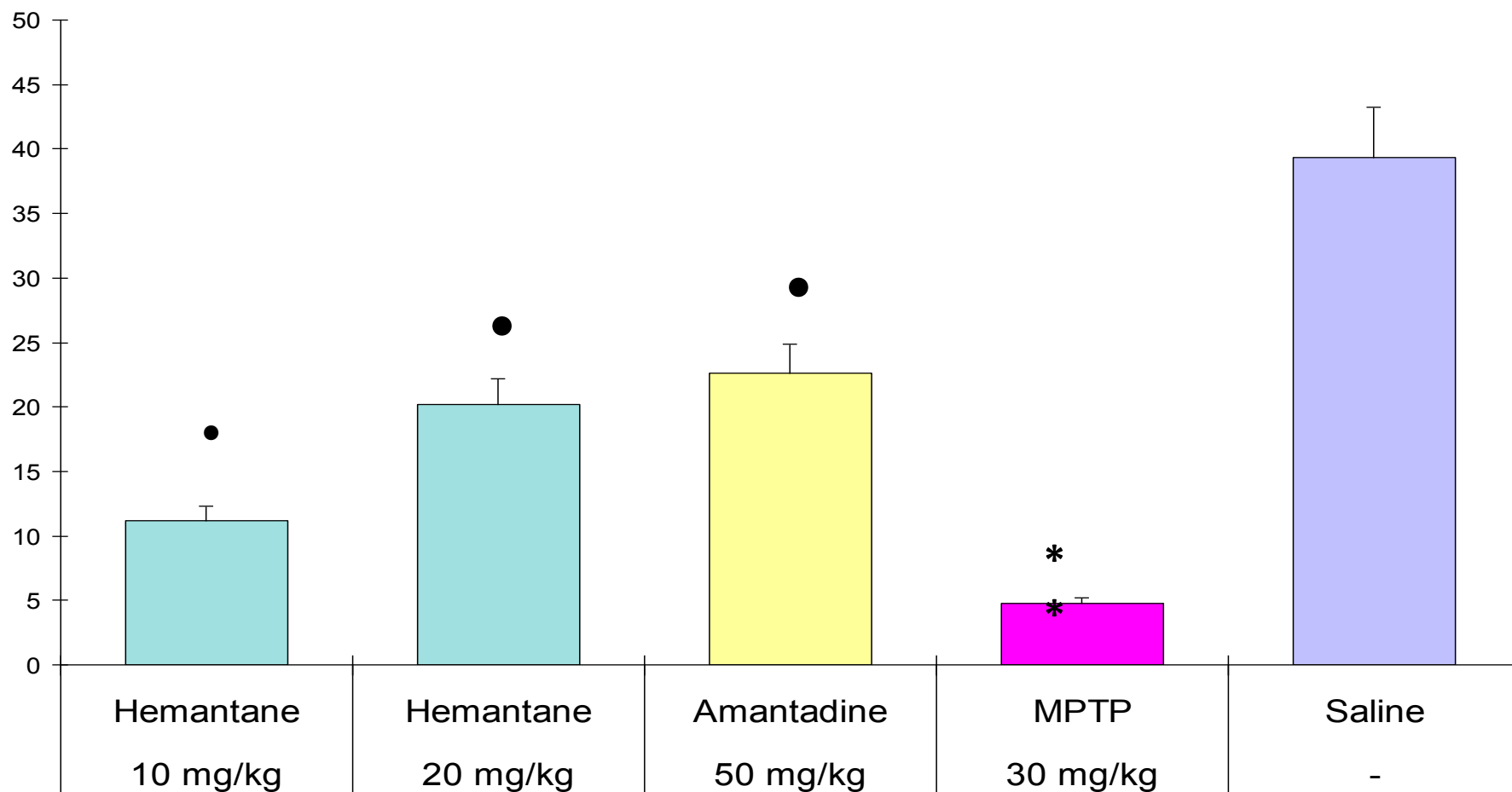


Патобиохимические механизмы нейротоксического действия МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6 тетрагидропиридин)

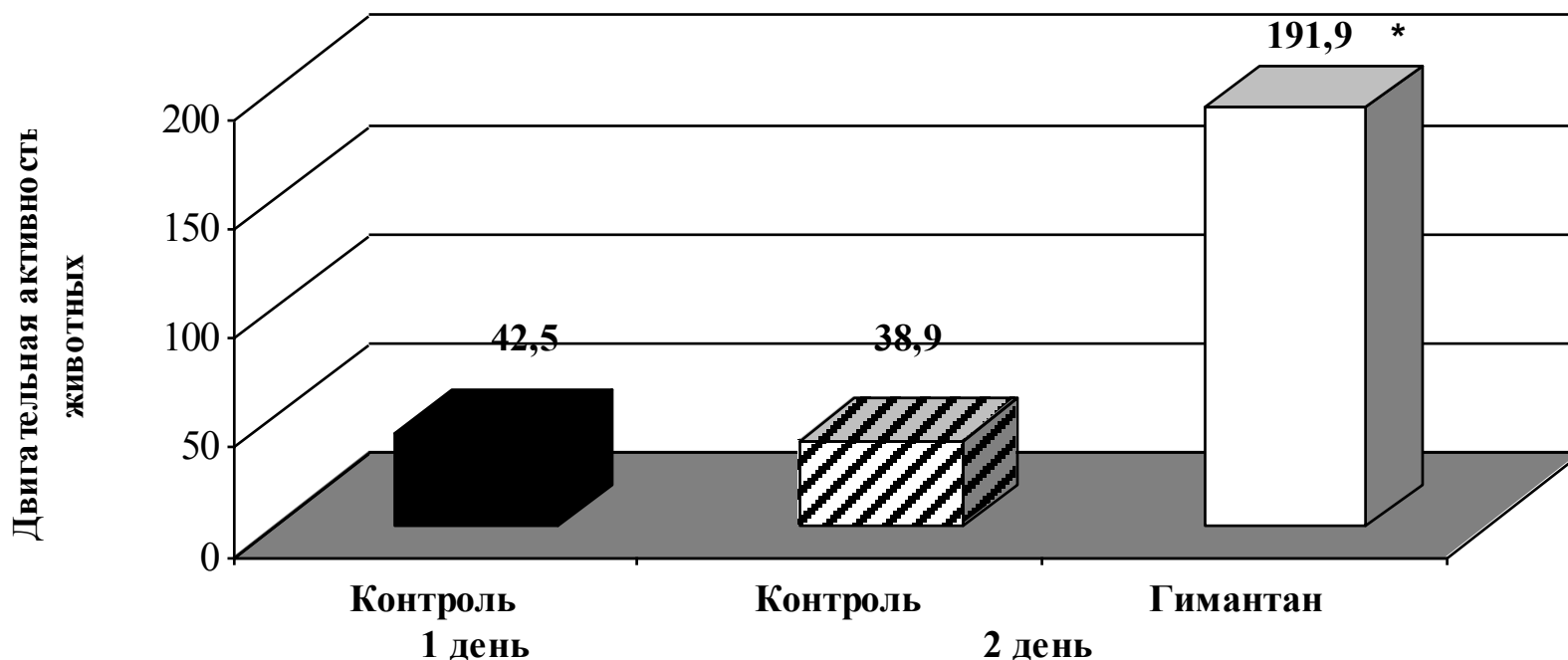
Модели ПС –
МФТП и
МФП+



Эффекты гимантана на МФТП-индуцированную олигокинезию у мышей С57В1/6



4 Влияние гимантана на двигательные нарушения, вызванные интранигральным введением МФП+ у крыс

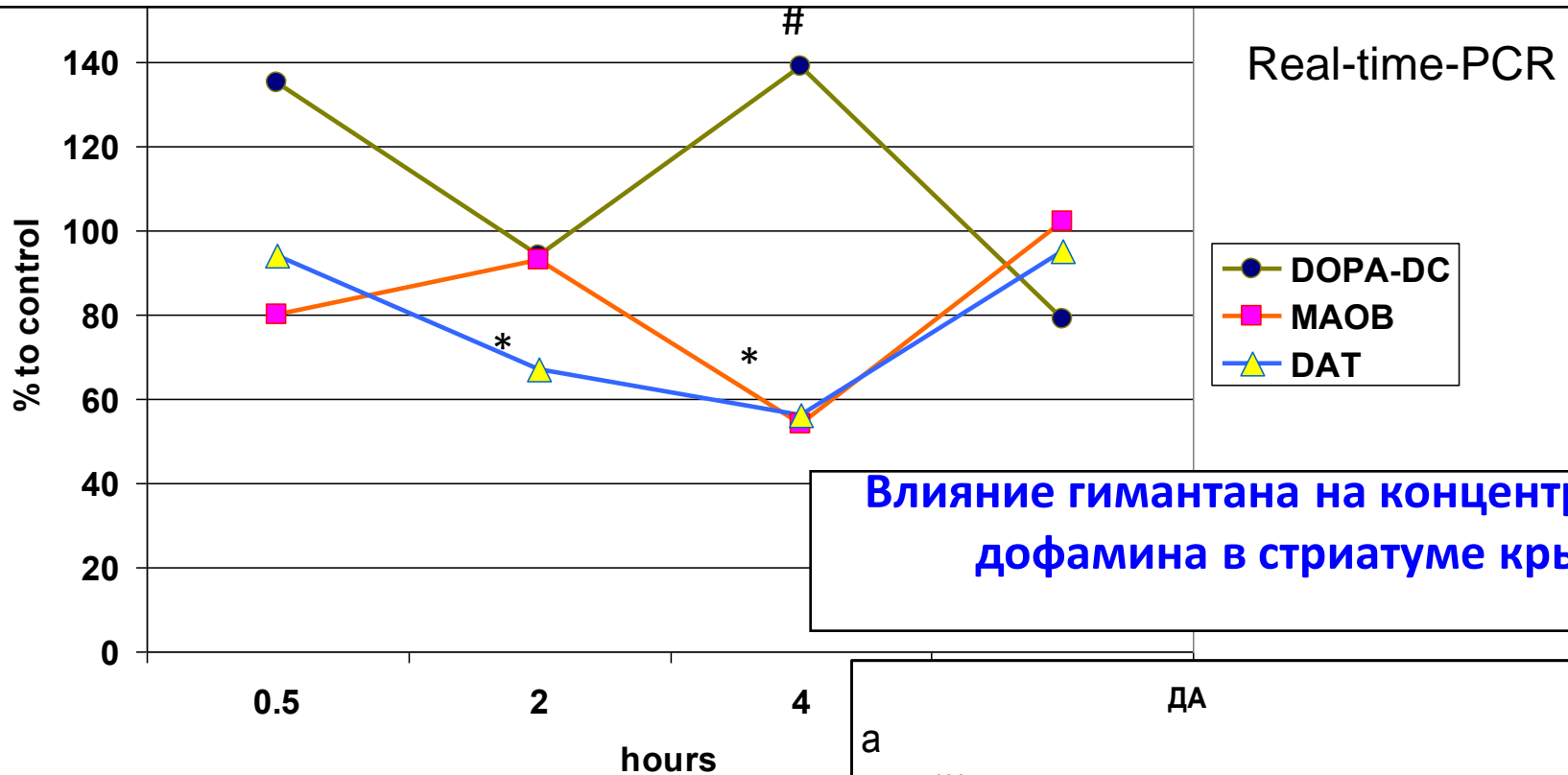


Гимантан 10 мг,кг вводился внутривбрюшинно через 24 ч после МФП+

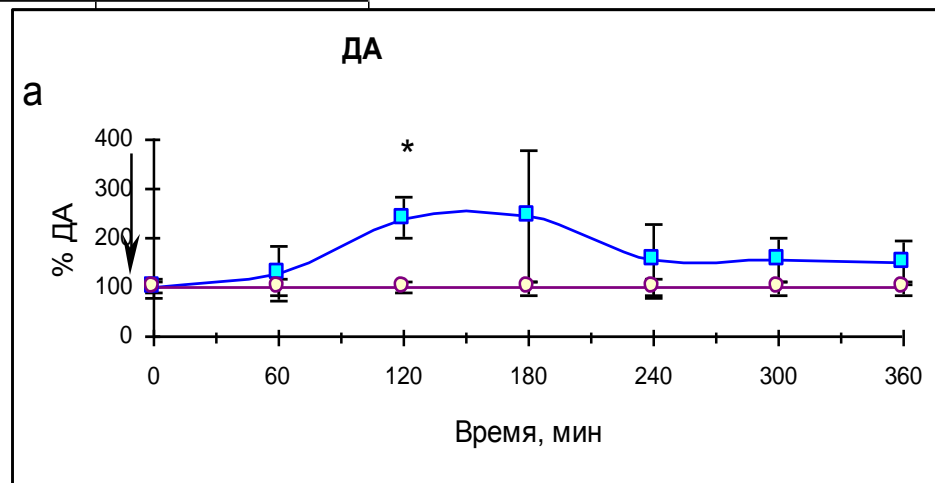
Электрофизиологическая оценка эффектов гимантана на моделях паркинсонического синдрома (МФТП и МФП+)

- Снижение выраженности тремора, ригидности и олигокинезии коррелирует с нормализацией ЭЭГ и ЭМГ
- **ЭЭГ** - уменьшение пароксизмальных разрядов, устранение вспышек веретен, снижение высокоамплитудной пароксизмальной активности, что приводит к снижению мощности спектра ЭЭГ, прежде всего в хвостатых ядрах.
- **ЭМГ** снижение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам периферических нервов, нормализация амплитуды нейромиографической кривой

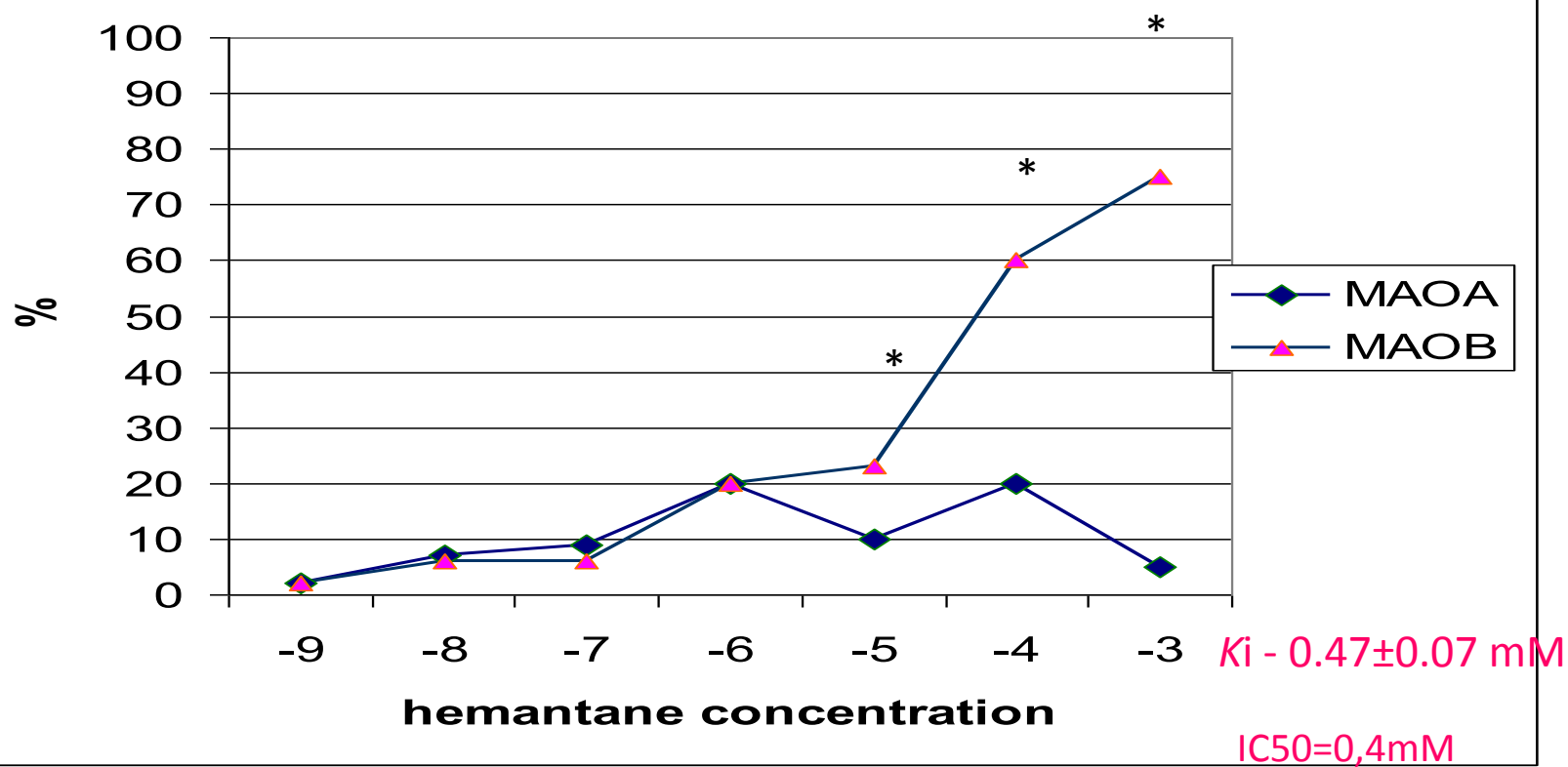
Эффекты гимантана на экспрессию генов ДОФА-декарбоксилазы, MAO-B и дофаминавого транспортера



Микродиализ
у свободноподвижных крыс
Гимантан 20 мг/кг в/бр

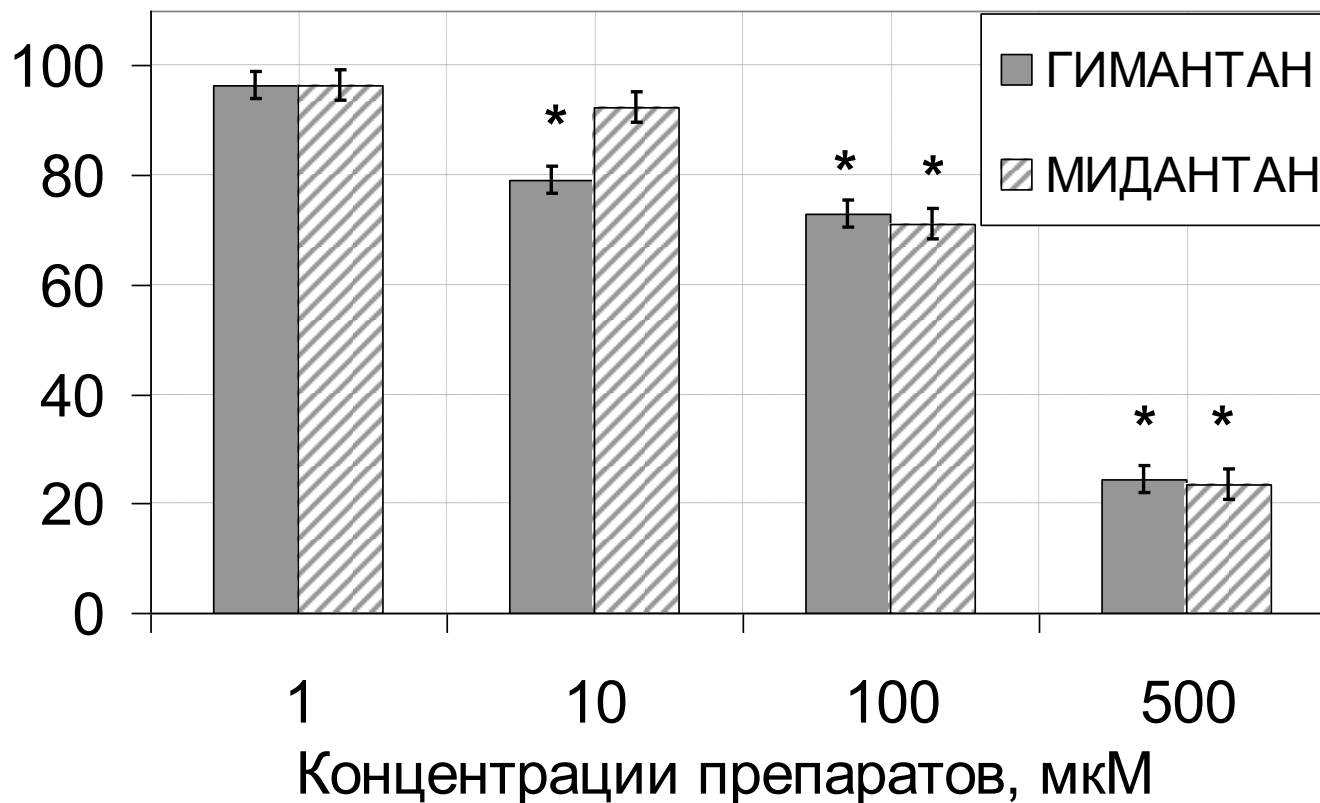


**Эффекты гимантана на
MAO-A и MAO-B в митохондриях
печени крыс
(% ингибирования к контролю)**

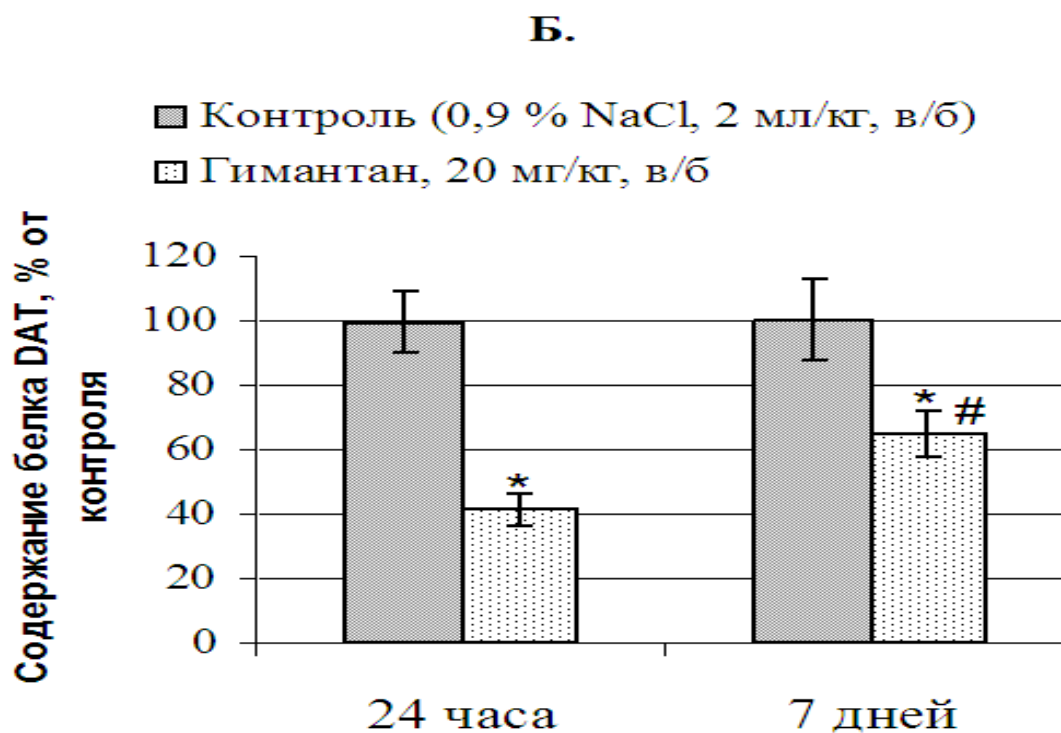
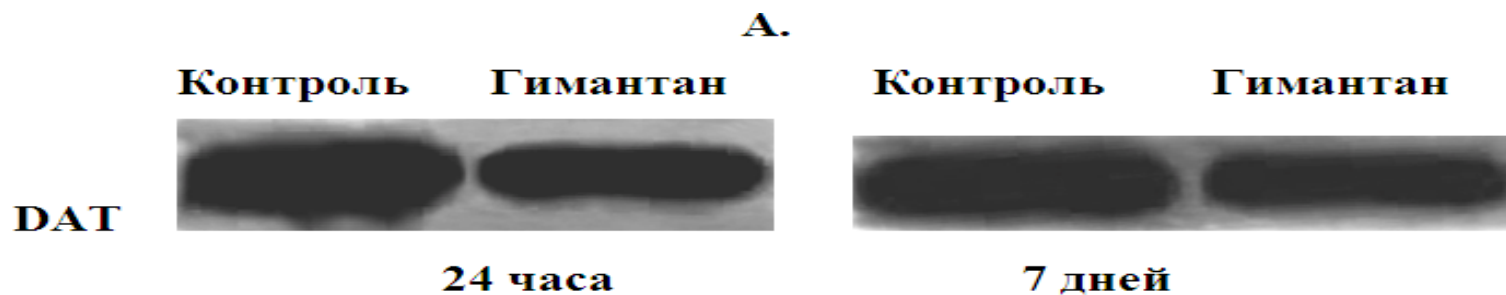


8 Влияние гимантана и мидантана на обратный захват дофамина в синапсоммах стриатума крыс

Захват ^3H -DA, в % от контроля

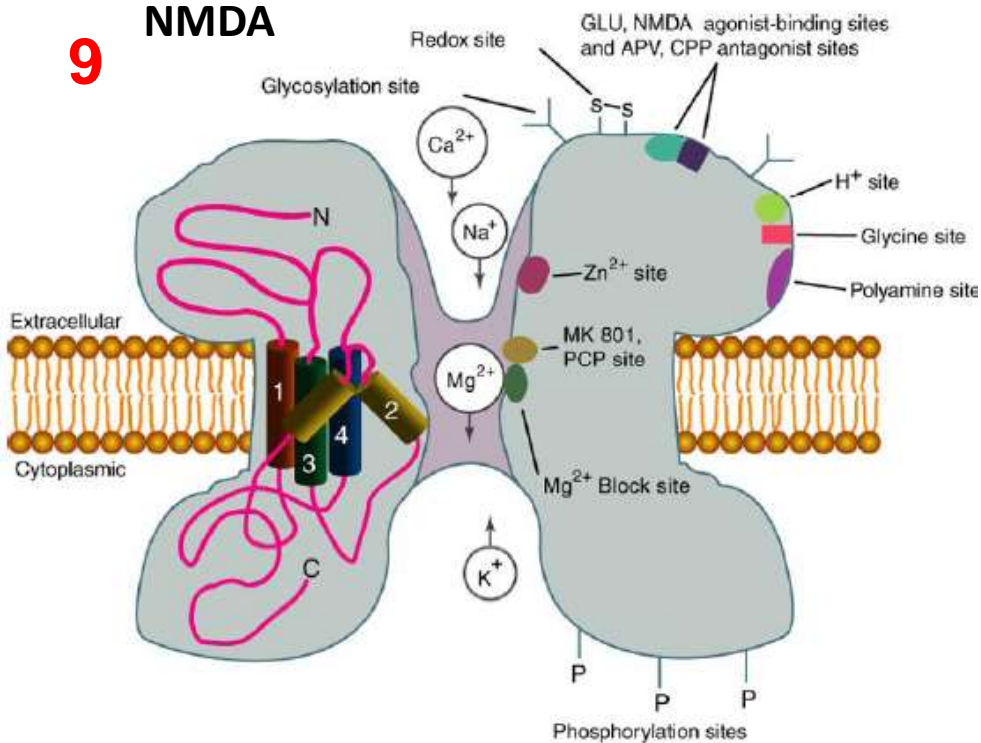


Влияние гимантана на содержание белка DAT в гомогенатах стриатума крыс (ex vivo)

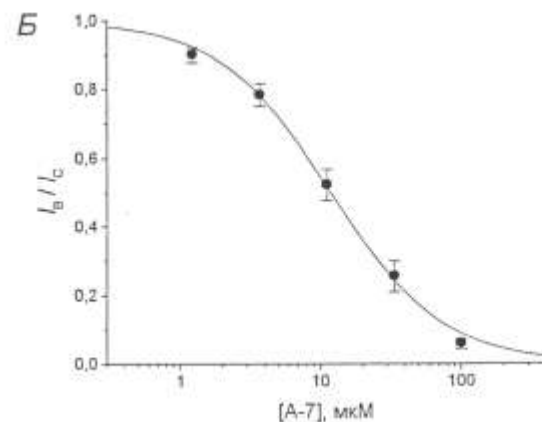
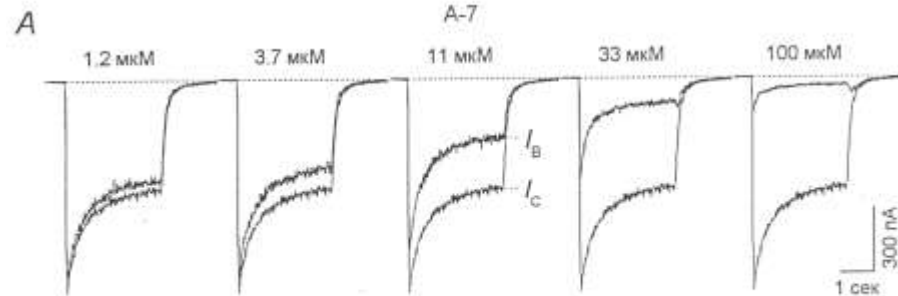


9

NMDA



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



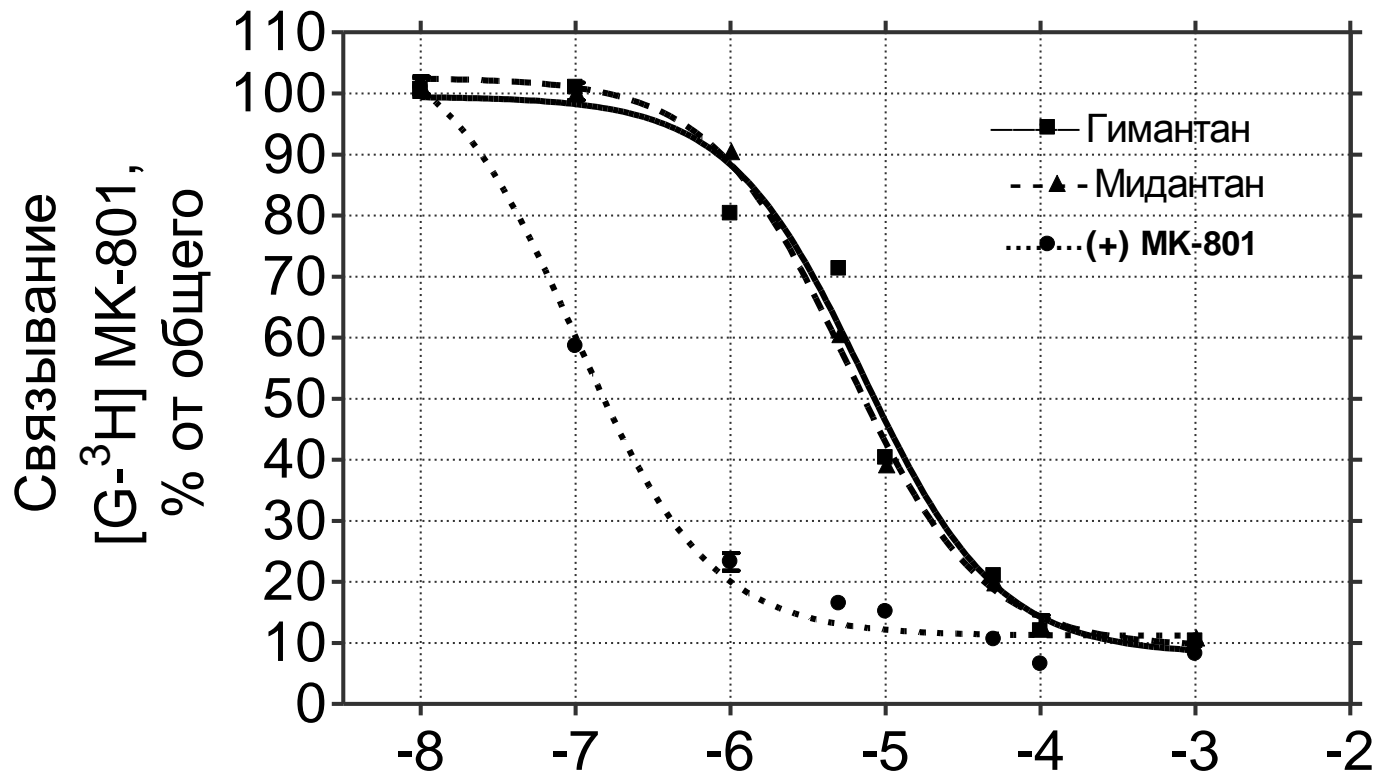
Гимантан

Гимантан ($IC_{50} = 11,8 \pm 0,6 \mu M$) является низкоафинным неконкурентным блокатором ионного канала NMDA рецептора.
(Амантадин $IC_{50} = 10,2 \pm 0,7 \mu M$)

метод пэтч-кламп, регистрации в конфигурации “целая клетка”
изолированные пирамидные нейроны гиппокампа крыс

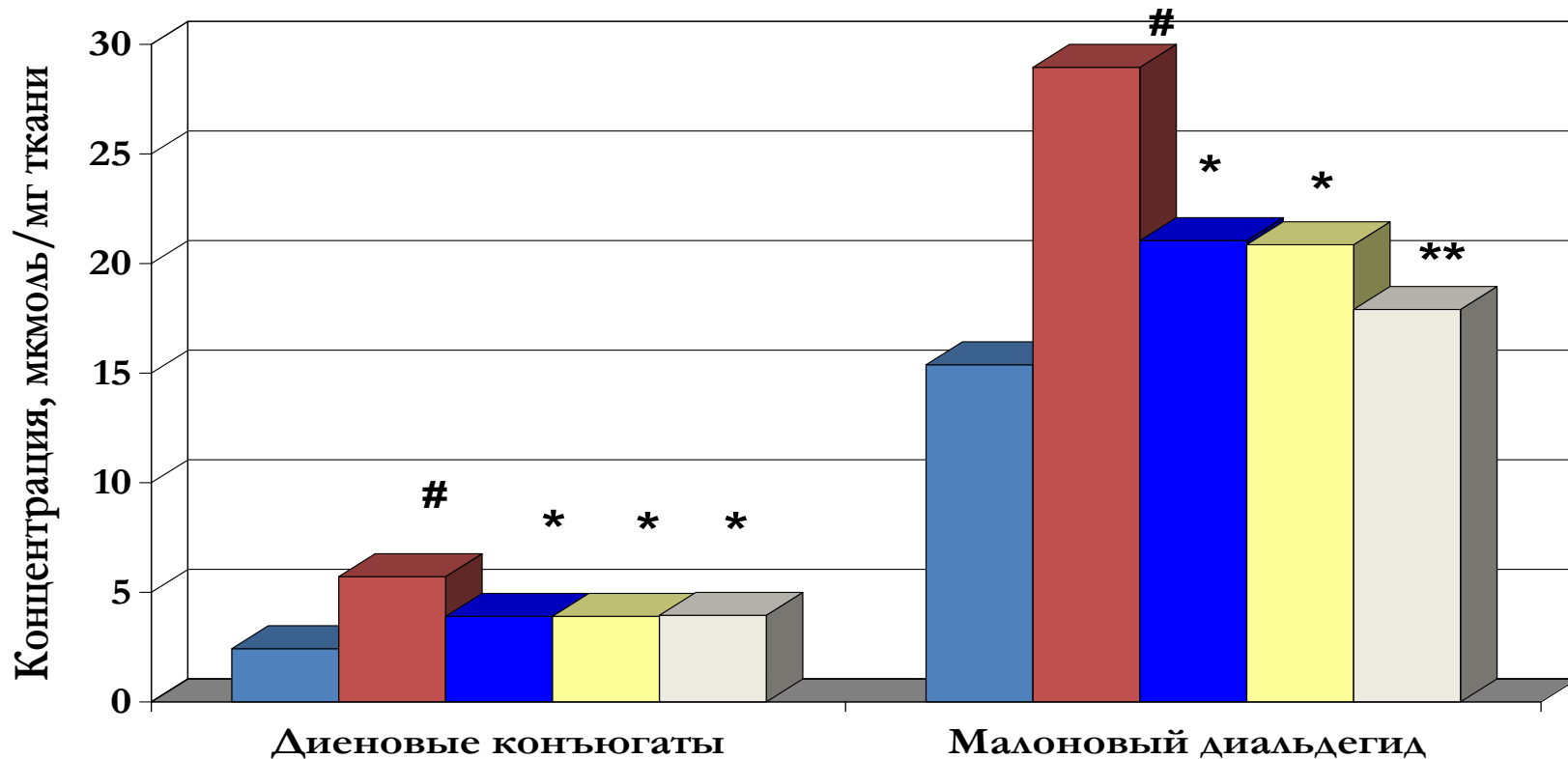
М.В. Елшанская, А.И. Соболевский, Е.А. Вальдман, Б.И. Ходоров, Экспер. и клин. фармакол., №1, 18-21 (2001).

Влияние на связывание селективных лигандов с NMDA-рецепторами гиппокампа



IC₅₀ 5,5 мкМ - гимантан и 4,0 мкМ - мидантан

Влияние гимантана и мексидола на содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах мозга мышей с МФТП-вызванным ПС



■ Контроль

■ Мексидол 200+МФТП

■ Мексидол+Гимантан+ МФТП

■ МФТП 30

■ Гимантан 10+МФТП

#, * - $p < 0,05$ относительно контроля и МФТП, соответственно.

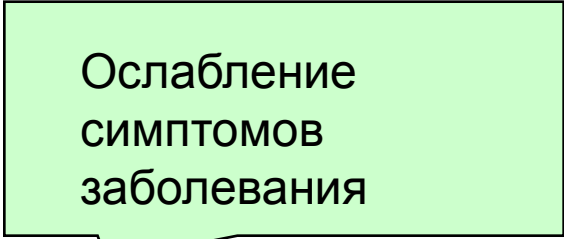
12

Оценка общей фармакологической активности

- Не вызывает седацию, миорелаксацию
- Нет стимулирующего эффекта
- Не изменяет обучение и память
- Не обладает аддиктивными свойствами
- Имеет умеренные антидепрессивный, анксиолитический и анальгетический эффекты

Поликомпонентный механизм действия гимантана

Дофаминергический
Антихолинергический



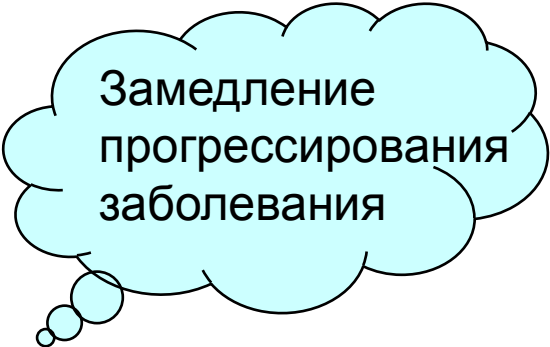
Ослабление
симптомов
заболевания

Антиглутаматергический

Ингибитор MAO-B

Иммуномодулятор

Антиоксидантные свойства



Замедление
прогрессирования
заболевания

ПРОТОКОЛ



«Открытое исследование особенностей противопаркинсонического действия, переносимости, безопасности и эффективности препарата гимантан у больных с болезнью Паркинсона (I–II фаза)»

- с установленным диагнозом болезнь Паркинсона в соответствии с критериями Банка мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 1992)
- в возрасте от 45 до 78 лет,
- стадия болезни соответствовала I-III стадии по шкале Hoehn M.M and Yahr M.D. (1967)
- без дискинезий
- ранее не получавшие лечение противопаркинсоническими препаратами
- не имеющие тяжелых нарушений функции основных органов и систем
- с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1,5-3 лет, согласно критериям включения/выключения.

- 30 человек – 15 с акинетико-ригидной и 15 – с дрожательной формой болезни Паркинсона
- Исследование проводилось на кафедре неврологии Российского государственного медицинского университета (зав. каф. акад. РАМН Е.И.Гусев)

Подбор дозы препарата гимантан :

Максимально-эффективная
доза – 25 мг в сутки,
однократно

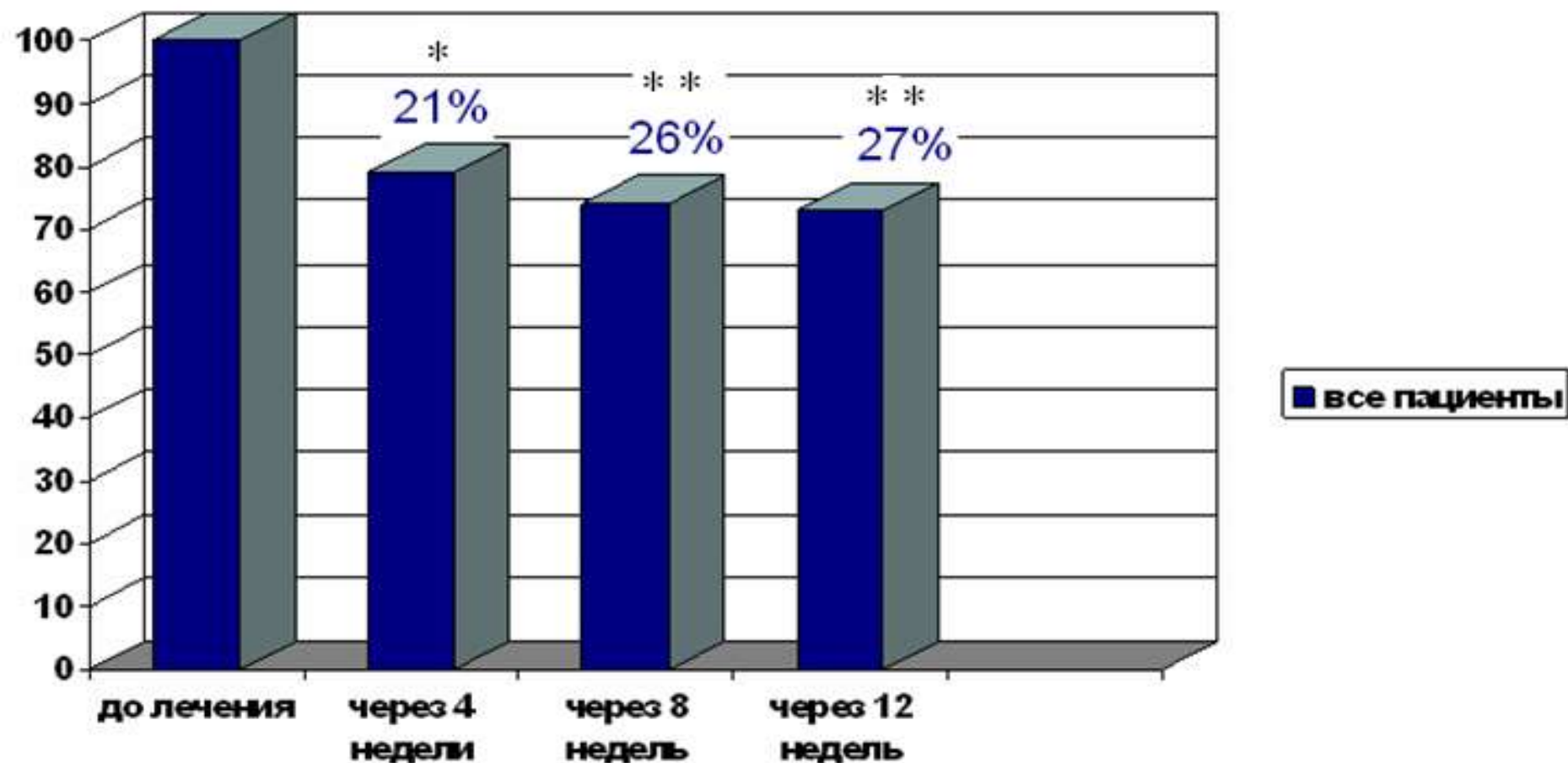


100 мг в сутки по
50мг два раза в день –
быстрое возникновение
побочных
эффектов центрального
и периферического
действия,
свойственных
группе адамантана

12,5 мг в сутки,
однократно,
-клинически
мало значимо

Увеличение дозы
свыше 25 мг –
развитие побочных
эффектов,
дозозависимого характера

Снижение суммарного балла по шкале UPDRS у пациента с болезнью Паркинсона на фоне лечения гимантаном

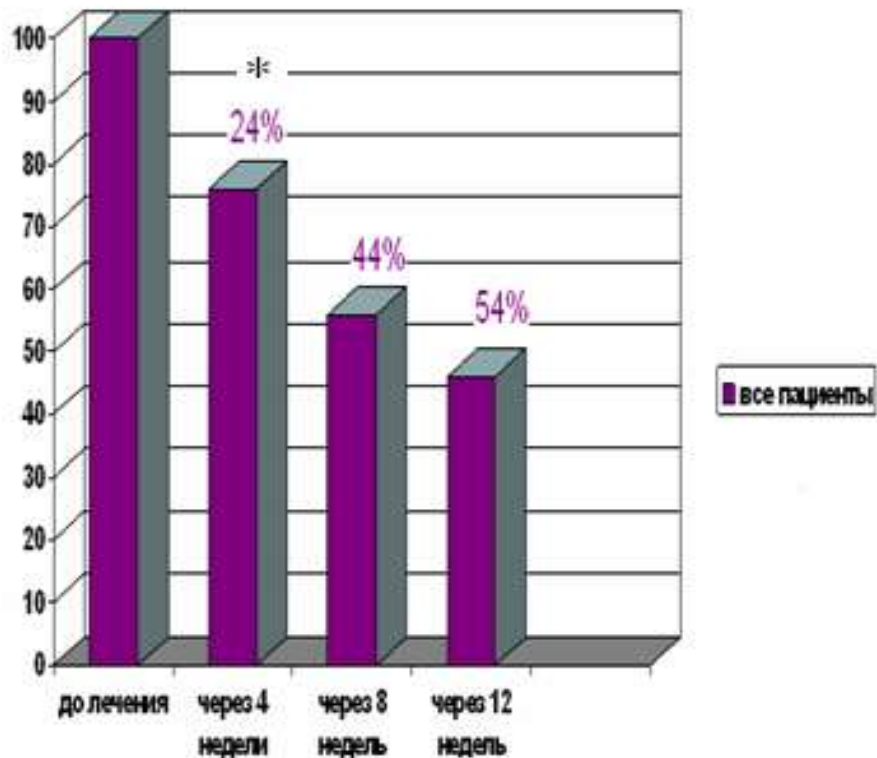


* ($p < 0,05$) - достоверное различие с началом лечения

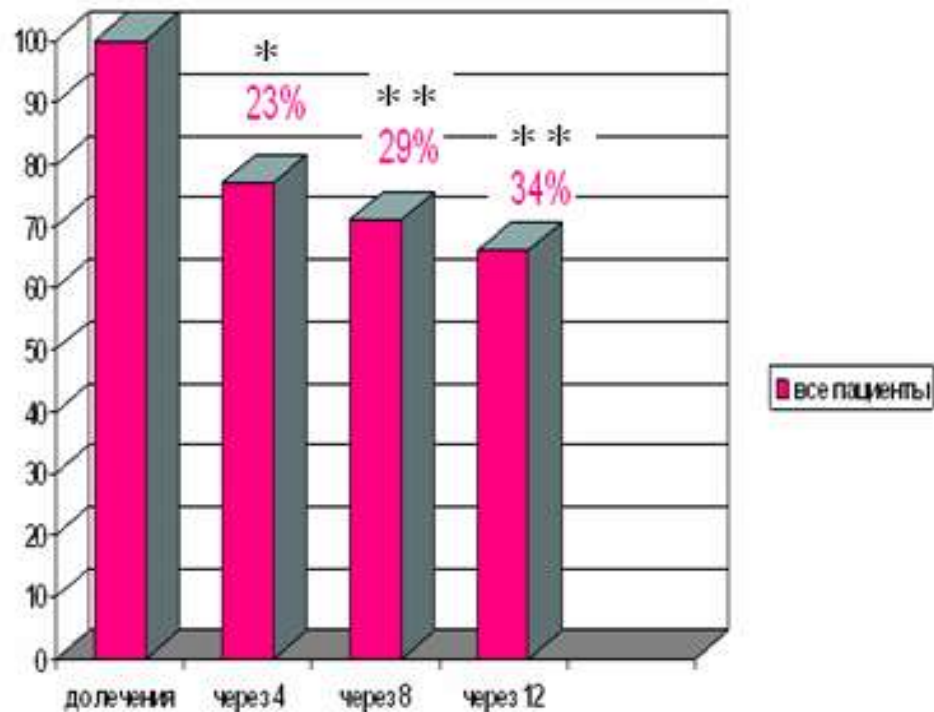
** ($p < 0,01$) - достоверное различие с началом лечения

Снижение показателей 2 и 3 разделов шкалы UPDRS

Снижение показателей суммарного балла по второму разделу «повседневная активность» шкалы UPDRS у пациента с болезнью Паркинсона на фоне лечения гимантаном



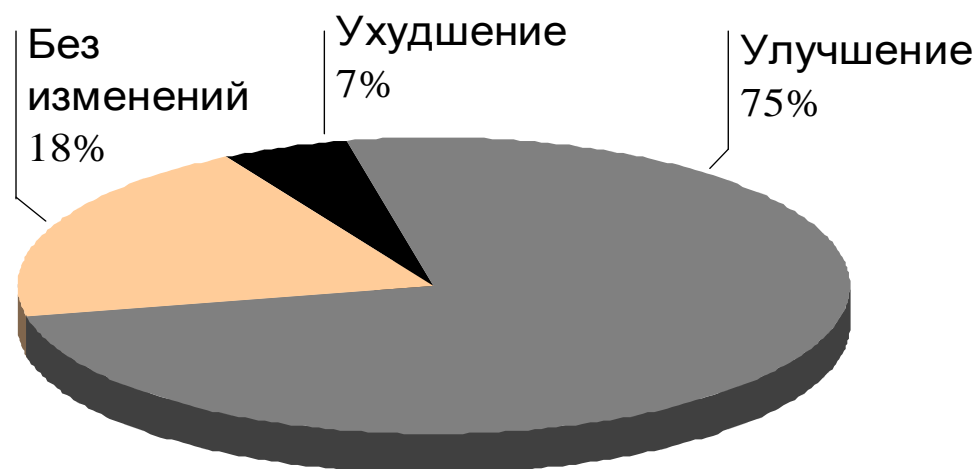
Снижение показателей суммарного балла по третьему разделу «двигательные нарушения» шкалы UPDRS у пациента с болезнью Паркинсона на фоне лечения гимантаном



* ($p < 0,05$) - достоверное различие с началом лечения

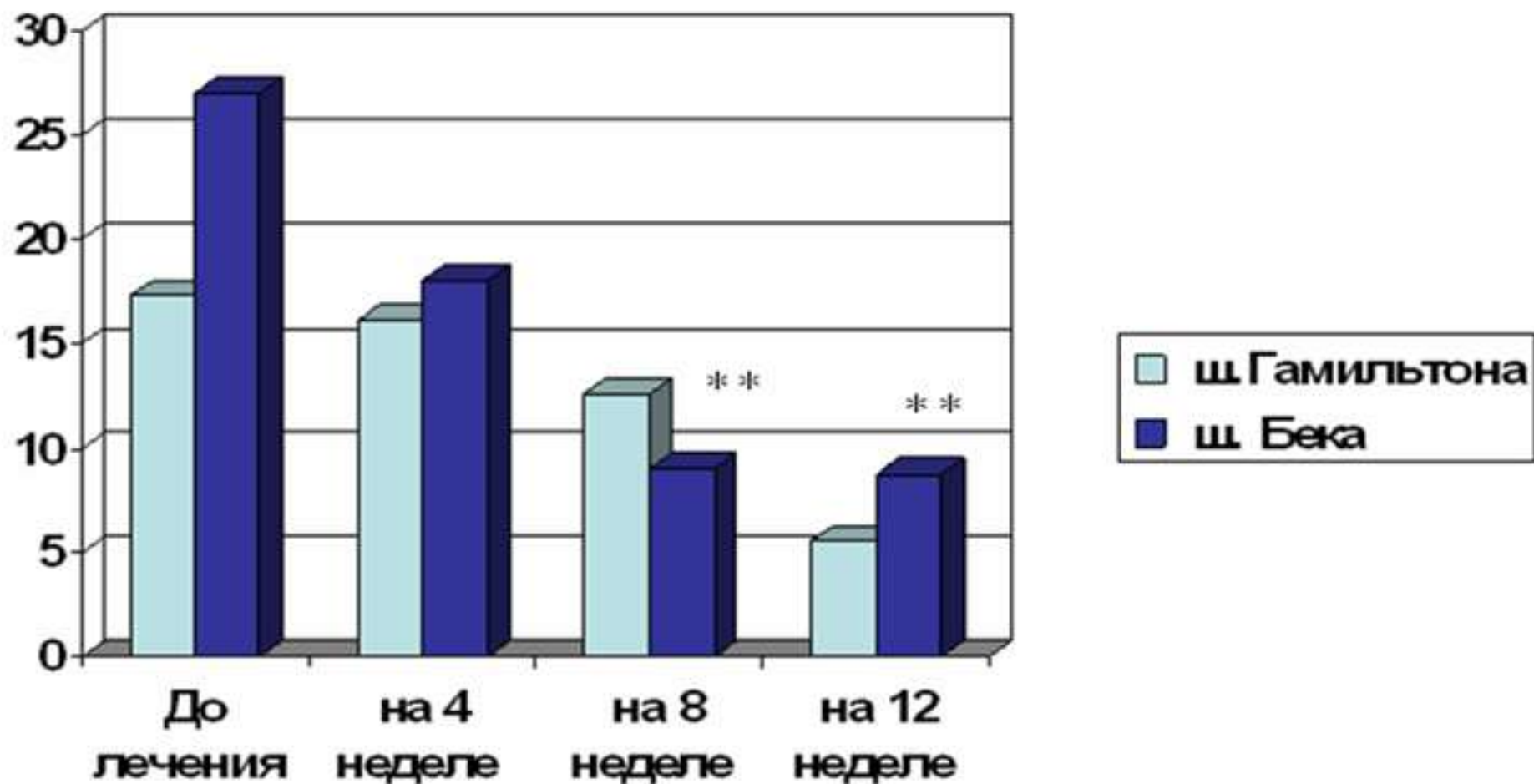
* * ($p < 0,01$) - достоверное различие с началом лечения

Эффективность гимантана по шкале «Глобальное клиническое воздействие – улучшение»



Высокая эффективность гимантана при начальных стадиях БП обосновывает целесообразность проведения следующей фазы клинического изучения гимантана в установленной эффективной дозе 25 мг в сутки.

Изменение показателей шкал Гамильтона и Бека у больных болезнью Паркинсона начальных форм, на фоне лечения препаратом гимантан



* (p < 0,05) - достоверное различие с началом лечения

** (p < 0,01) - достоверное различие с началом лечения

- **Оптимальная эффективная доза гимантана для лечения начальных форм болезни Паркинсона - 25 мг, однократно в утренние часы.**
- **В суточной дозе 25 мг гимантан вызывает регресс основных двигательных нарушений (брадикинезии, ригидности, тремора), а также снижает уровень аффективных расстройств.**
- ***Влияние гимантана на тремор, можно отнести к числу более «быстрых» его эффектов, которое проявляется в первые недели приема препарата.***
- ***Действие гимантана на брадикинезию и ригидность развивается медленнее, но эффект более выражен.***
- **Прием гимантана в дозе 25 мг в сутки, однократно, в течение 12 недель способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга и функционального состояния периферического нейромоторного аппарата.**
- **Рекомендовано продолжение клинического изучения**

Для оценки эффективности лечения использовались шкалы:

- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS, Fahn C, Elton S., et al., 1987) с подсчетом суммарного балла всей шкалы, суммарного бала первого раздела (интеллектуальные нарушения), второго раздела (повседневная активность), третьего раздела (двигательные нарушения). Оценивались отдельные показатели шкалы: тремор покоя, тремор действия, ригидность, проба с постукиванием пальцев, движение кистей рук, пронация-супинация .
- Стадий болезни Паркинсона Hoehn M.M and Yahr M.D. (1967)
- Шкала «глобального клинического воздействия - улучшение» (ГКВ-У)
шкала «глобального клинического воздействия - тяжесть»(ГКВ-Т)
- Шкала для оценки депрессии Бека,
- Шкала для оценки тревоги Гамильтона,

