



**Кафедра: фармакологии**

**Лекция на тему: «Противоэпилептические средства. Средства для купирования судорожных состояний»**

**Для студентов 2-го курса  
«Общая медицина»**

**Выполнила: доцент Кадырова Д.М.**

**2017 г**

- Эпилепсия является одной из наиболее распространенных заболеваний нервной системы
- Заболеваемость эпилепсией составляет 50-70 случаев на 100 тысяч человек, и у 20-30% больных заболевание является пожизненным.
- В 1/3 случаев причина смерти больных связана с припадком

# Международная классификация эпилептических припадков

1. Парциальные (80-85%)
2. Генерализованные (5-6%)

- Противозэпилептические средства применяются только для профилактики, а не для устранения судорожных или иных припадков у больных эпилепсией.
- Они не излечивают эпилепсию, сдерживают развитие заболевания или приостанавливают его.

# Патогенез эпилепсии

- Функционирование в головном мозге эпилептогенного очага
- Эпилептогенный очаг – группа нейронов, мембраны которых обладают высокой проницаемостью для ионов натрия, кальция и калия.

# Эффекты противоэпилептических средств

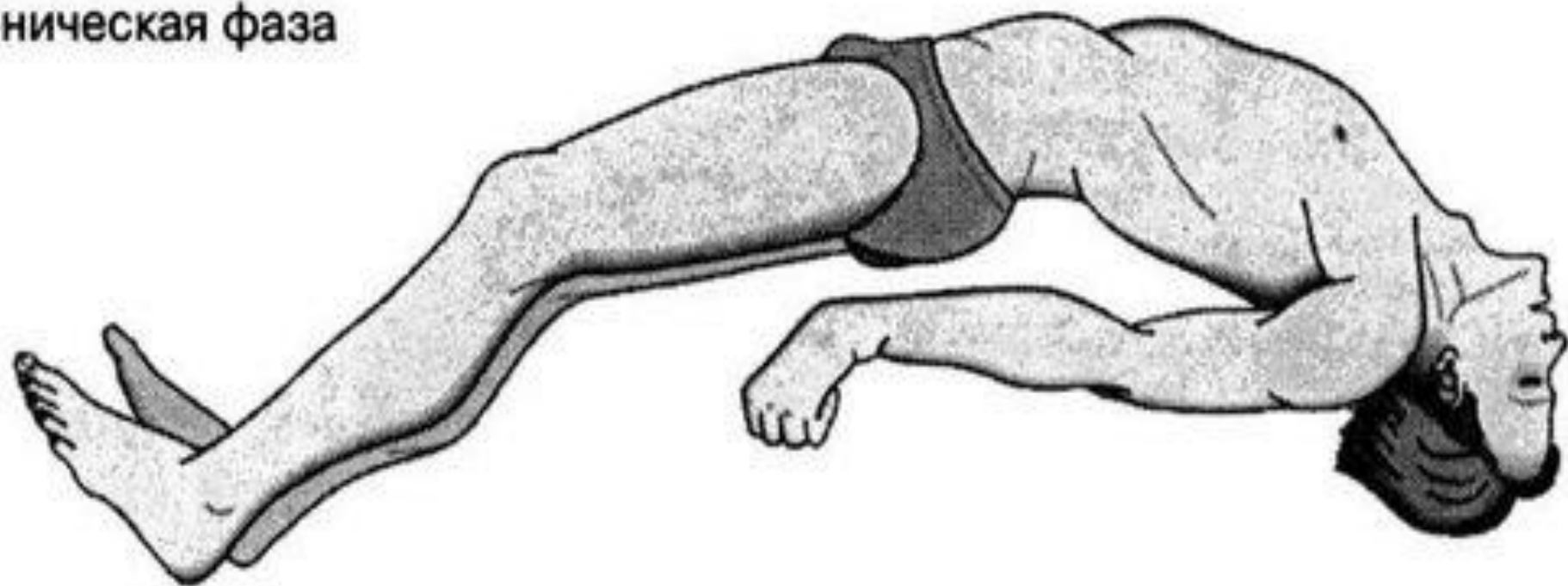
- Подавление возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге
- Снижение распространения возбуждения из очага по ЦНС

# Виды различных форм эпилепсии

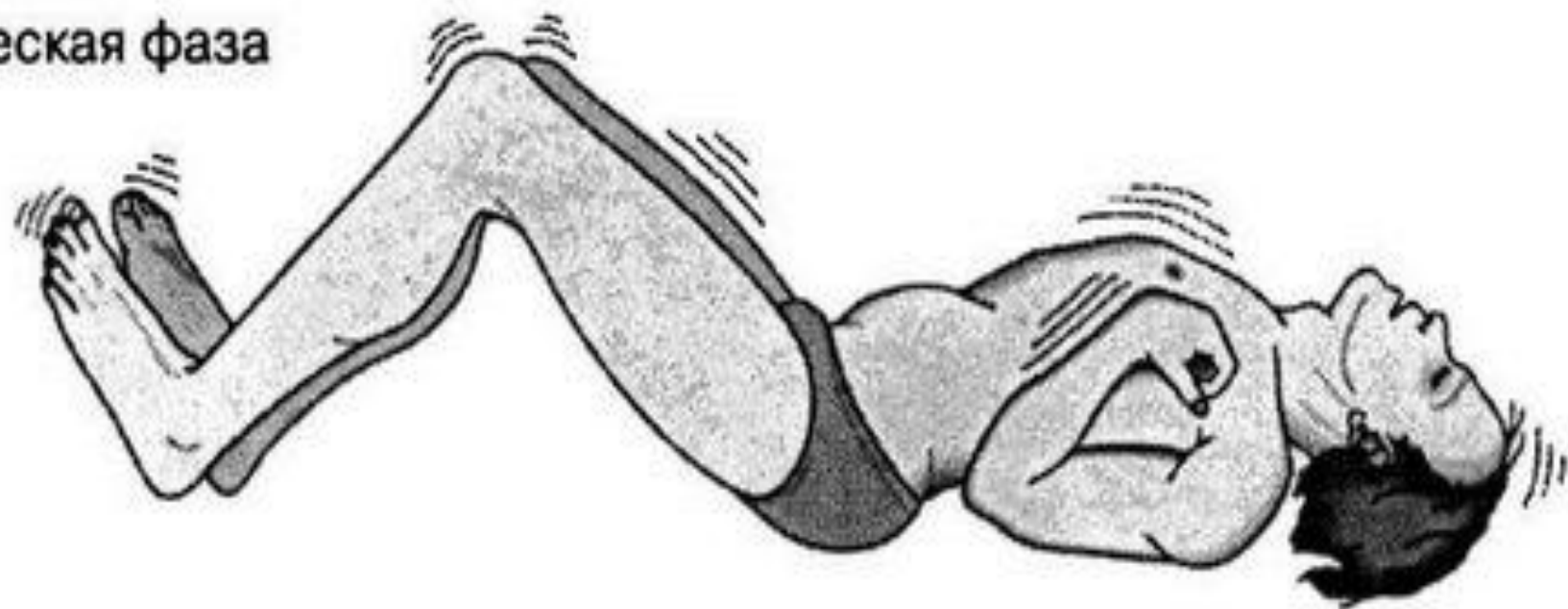
Генерализованные припадки судорог, при которых эпилептогенный очаг охватывает всю кору головного мозга

- Большие судорожные припадки (grand mal)
- Абсансы ( petit mal)
- Миоклонус-эпилепсия

Тоническая фаза



Клоническая фаза





# Продолжение

**Парциальные (фокальные) судорожные припадки.** Эпилептогенный очаг охватывает четко ограниченную область коры головного мозга

- Простые парциальные припадки
- Сложные парциальные припадки-  
сумеречное расстройство сознания

**Эпилептический статус**

# Классификация противоэпилептических средств по механизму действия

- Средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС
  1. Повышающие ГАМК-ергическую активность
- Средства, угнетающие эффекты возбуждения ЦНС
  1. Блокаторы натриевых каналов
  2. Угнетающие эффекты возбуждающих аминокислот
  3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа

# Классификация

1. Средства для предупреждения больших судорожных припадков
  - карбамазепин
  - натрия вальпроат
  - фенитоин (дифенин)
  - ламотриджин
  - фенобарбитал
  - топирамат

# Продолжение

2. Средства для предупреждения малых припадков эпилепсии
  - этосуксимид
  - натрия вальпроат
  - клоназепам
  - ламотриджин

# Продолжение

## 3. Средства для предупреждения миоклонус-эпилепсии

- натрия вальпроат
- клоназепам
- диазепам
- нитразепам
- ламотриджин

# Продолжение

## 4. Средства для предупреждения парциальных судорог (фокальных припадков)

- Карбамазепин
- Фенитоин (дифенин)
- Натрия вальпроат
- Фенобарбитал

# Продолжение

- Клоназепам
- Ламотриджин
- Топирамат
- Габапентин
- Тиагабин

# Продолжение

## 5. Средства для купирования эпилептического статуса

- Диазепам
- Лоразепам
- Клоназепам
- Дифенин-натрий
- Фенобарбитал-натрий
- Средства для наркоза



# Классификация по принципу действия

- 1. Блокаторы натриевых каналов**
  - дифенин, карабамазепин, натрия вальпроат, ламотриджин, топирамат
- 2. Блокаторы  $\text{Ca}^{++}$  каналов Т-типа**
  - этосуксимид, натрия вальпроат,

# Активирующие ГАМК-ергическую систему

## 1. Бензодиазепины

- Диазепам
- Лоразепам
- Клоназепам

## 2. Барбитураты (фенобарбитал)

## 3. Натрия вальпроат

## 4. Тиагабин

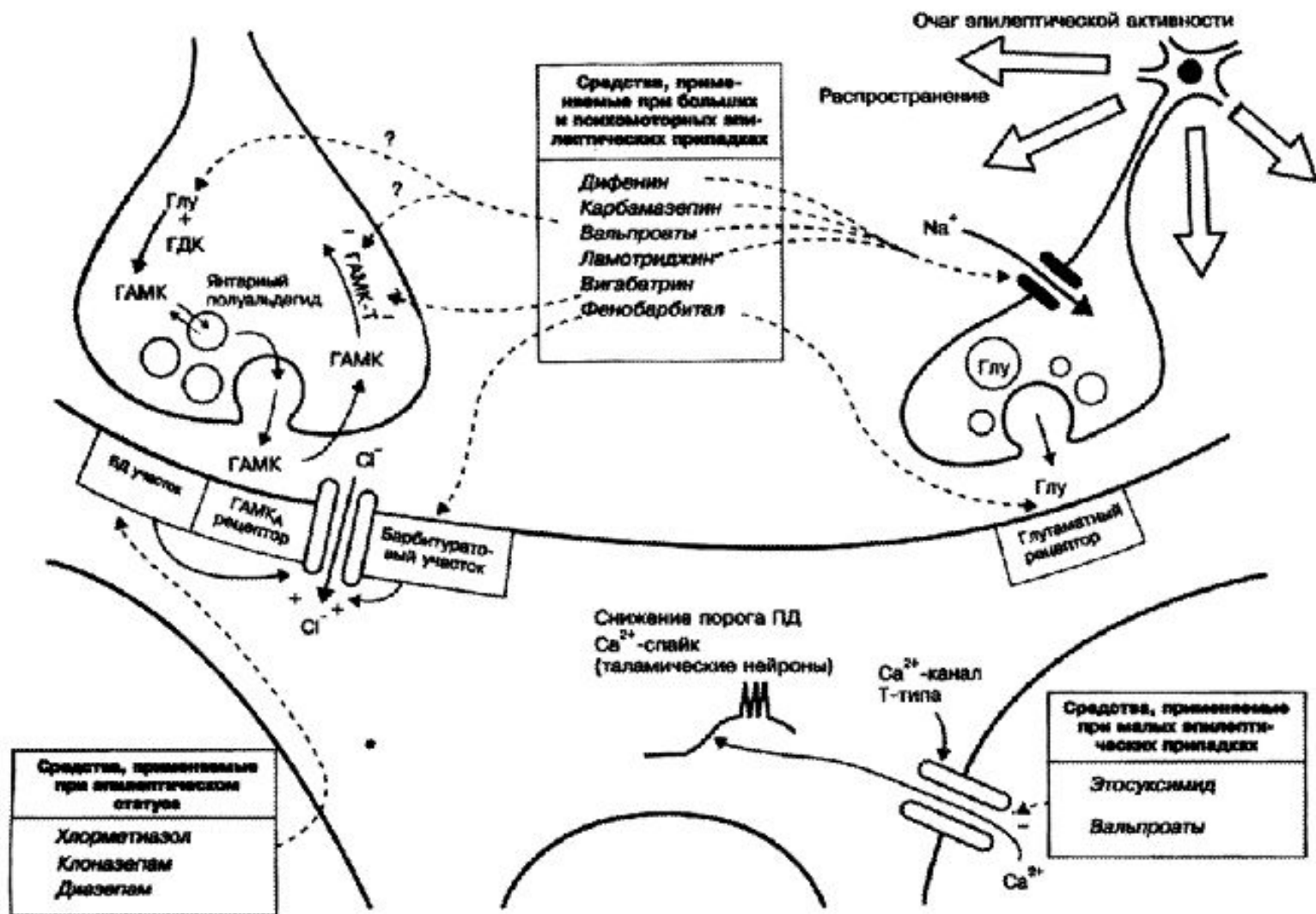
## 5. Габапентин

# Снижающие активность глутаматергической системы

**рецепторы NMDA и AMPA,  
связанные с натриевыми  
каналами**

- **Ламотриджин**
- **Топирамат**

# Противоэпилептические средства



# Принципы лечения

- **Монотерапия**
- **Политерапия (лечение 2 ПЭП и более) целесообразна только при невозможности адекватной монотерапии**
- **Необходим регулярный прием противоэпилептических препаратов, резкая отмена угрожает жизни больных.**

# Продолжение

- **Начинать лечение с небольших доз. При неэффективности лечения или выявления побочного действия назначается другой препарат**
- **У детей суточная доза несколько выше, чем у взрослых (на 1кг массы) в связи с более высокой интенсивностью обмена**
- **У пожилых людей суточная доза уменьшается в связи с менее интенсивным обменом веществ**

# Особенности действия препаратов

## Фенобарбитал

Производное барбитуровой кислоты

*Фармакодинамика*

Активация барбитурового участка  
аллостерического центра ГАМК<sub>A</sub>- хлоридного  
ионоформного комплекса

Повышает сродство ГАМК<sub>A</sub> рецепторов к ГАМК

Понижает выделение возбуждающих  
медиаторов и блокирует AMPA -рецепторы

## Продолжение

### Фармакокинетика

- **Всасывается медленно**
- **Метаболизируется в печени**
- **Выводится медленно**
- **Индукцирует ферменты печени**



# Продолжение

## Показания к применению субгипнотические дозы

- Генерализованные припадки (препарат резерва)
- Парциальная форма (простые припадки)
- Купирование эпилептического статуса (натриевая соль)

# Продолжение

## Побочные эффекты

- **Лекарственная зависимость (психическая и физическая)**
- **Ускорение метаболизма витамина Д, В-12 и др. (остеопороз, мегалобластическая анемия)**

# НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТ

## Фармакодинамика

- Нарушает обратный нейрональный захват ГАМК
- Активирует ГАМК<sub>A</sub> – рецепторы
- ГАМК открывает хлорные каналы
- ↑ выделение хлора
- Гиперполяризация
- ↓ возбудимость нейронов

## **продолжение**

- **Блокирует натриевые каналы и кальциевые T - типы**
- **Активирует калиевые каналы**
- **Нейропротективное действие**
- **Противоопухолевое действие**
- **Повышает апоптоз и дифференцировку опухолевых клеток**

# Продолжение

## Фармакокинетика

- хорошо всасывается в ЖКТ,
- связывается с белками около 90%
- метаболизируется в основном в печени
- является ингибитором микросомальных ферментов печени

## Продолжение

**Показания: все формы эпилепсии, атипичные, средство 1го ряда, препарат выбора при генерализованной форме**

**Противопоказания: болезни печени**

# Продолжение

## Побочные действия

- Тремор
- Увеличение массы тела, повышение аппетита
- Диспепсия
- Тошнота, боль в области желудка
- Рвота
- Периферические отеки
- Выпадение волос

# Продолжение

- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- Нарушения функций печени
- Тератогенное действие – неполное закрытие позвоночного столба, вздернутая форма носа, низкий лоб, кардиопатии, нарушение психического развития



# Карбамазепин

## Фармакодинамика

- Блокирует натриевые каналы

## Фармакологические эффекты

- Противозепилептический
- Анальгезирующий
- Антидепрессивный

# Продолжение

## Фармакокинетика

- Всасывается на 75-85%
- Связывается с белками на 70-80%
- Метаболизируется в печени

# Продолжение

## Показания к применению

1. Парциальные припадки (препарат выбора)
2. Генерализованные припадки (тонико-клонические), смешанные формы
3. Невралгия тройничного нерва

# Продолжение

## Противопоказания

- **Нарушения атриовентрикулярной проводимости**
- **Нарушения костномозгового кроветворения**

# Продолжение

## Побочные действия

Диплопия      Апластическая анемия

Головные боли      Атаксия

Возбуждение      Сонливость

Галлюцинации      Нейтропения

Нарушения ритма сердца

# Ламотриджин

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

- ↓ выделение из синаптических окончаний возбуждающих аминокислот – аспарагиновой и глутаминовой
- Блокирует натриевые каналы (продолжает инактивированное состояние натриевых каналов)

# Продолжение

- **Фармакокинетика**

- при приеме внутрь всасывается хорошо
- связывается с белками на 55%
- метаболизируется в печени

## Показания

- Ламотриджин, как и вальпроаты, эффективен при всех видах эпилептических припадков.
- монотерапия
- дополнительная терапия парциальных и генерализованных припадков
- Влияет на когнитивные процессы
- Назначается беременным

# Продолжение

## Противопоказания

– печеночная недостаточность

## Побочные действия

- безопасное средство
- головокружение      атаксия  
сонливость      тремор, тошнота
- лейкопения, тромбоцитопения



# Дифенин ( производное гидантоина)

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

- **Связывается с инактивированными натриевыми каналами, ↓ поступление натрия внутрь клетки**
- **Не обладает седативным и снотворным эффектами**

# Продолжение

## Фармакокинетика

- Хорошо всасывается
- Связывается с белками на 90%
- Обезвреживается в печени

## Фармакологические эффекты

- Противосудорожный
- Противозепилептический
- Противоаритмический

# Продолжение

## Показания к применению

- Парциальные припадки
- Генерализованные припадки
- Эпилептический статус ( натриевая соль)
- Аритмии ( желудочковые)

# Побочные эффекты

- **Дифенина**
  - возбуждение, тремор, нистагм, диплопия, лихорадка, кожные аллергические реакции, гиперплазия дёсен (при длительном применении, особенно у детей), мегалобластная анемия, боль в желудке, тошнота, рвота, огрубение черт лица, гирсутизм, остеопороз, остеомаляция, диспептические расстройства

## Продолжение

- тератогенное действие – «гидантоиновый» синдром (задержка умственного развития, уплощенная седловидная форма носа, незаращение верхних губ и неба, косоглазие, аномалии костей)

## Продолжение

**Габапентин – молекула ГАМК,  
выделение ГАМК↑**

- **Болеутоляющее действие**
- **Анксиолитическая активность**
- **Показания: при парциальной  
форме эпилепсии,  
нейропатические боли**



- **Побочные эффекты**

**хорошо переносится, редко –  
нервозность, сонливость,  
вестибулярное нарушения, потеря  
зрения, атаксия, тремор**

# Топирамат

## Фармакодинамика

- Блокирует Na каналы
- ↑ взаимодействие ГАМКа с ГАМК – рецепторами
- Антагонизм с NMDA и AMPA рецепторами

## Фармакокинетика

- Хорошо всасывается
- Незначительно связывается с белками крови
- Выводятся в неизменном виде почками



# Продолжение

- **Топирамат**

**применяется при генерализованной и парциальной эпилепсии, как в комбинации, так и в виде монотерапии.**

**Не влияет на массу тела**

- **Побочные эффекты**

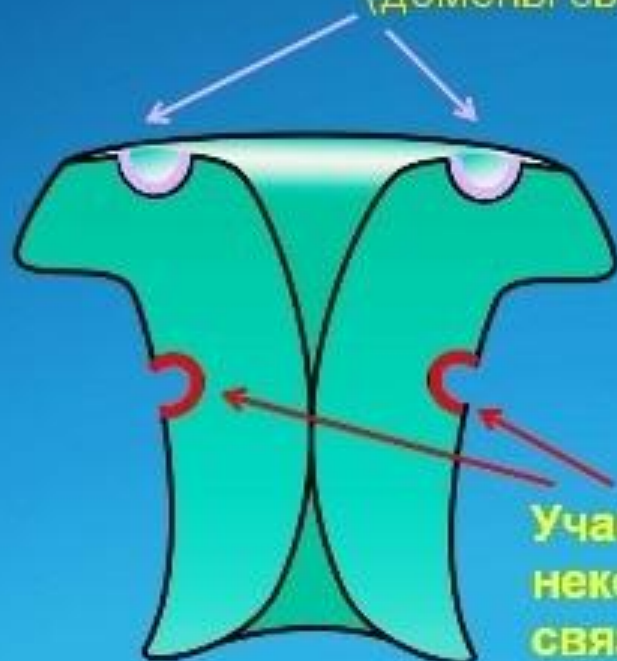
**утомляемость, головокружение, головная боль, затруднение мышления, атаксия**

# Структура AMPA-рецептора

AMPA-рецептор  
(закрытое, неактивное  
состояние)

AMPA-рецептор  
(открытое, активное  
состояние)

Участки связывания глутамата  
(домены связывания лиганда)



Ионный канал рецептора  
обеспечивает входящий ток ионов  
 $Na^+$  (и иногда ионов  $Ca^{2+}$ ) в  
нейрон

# Этосуксимид

## Фармакодинамика

- Блокирует кальциевые каналы
- В высоких дозах ингибирует активность ГАМК – трансминазы

## **продолжение**

### **Фармакокинетика**

- **Хорошо всасывается из ЖКТ**
- **Не связывается с белками крови**
- **Метаболируется в печени (цитохром P<sub>450</sub>)**
- **Выделяется из организма медленно**

# Продолжение

## Показания к применению

- Узкий спектр действия
- Эффективен только при абсансах

# Побочные эффекты

- **атаксия, сонливость, раздражительность, агрессивность, паркинсонизм, раздражение ЖКТ, тромбоцитопения, панцитопения**

# Клоназепам

**Производное бензодиазепина**

**Фармакодинамика**

- **ГАМК – бензодиазепиновый рецепторный комплекс**
- **Противосудорожное, противотревожное действия**

# Продолжение

## Фармакокинетика

- Хорошо всасывается из кишечника, липофильный
- Связывается с белками крови на 85%

## Показания к применению

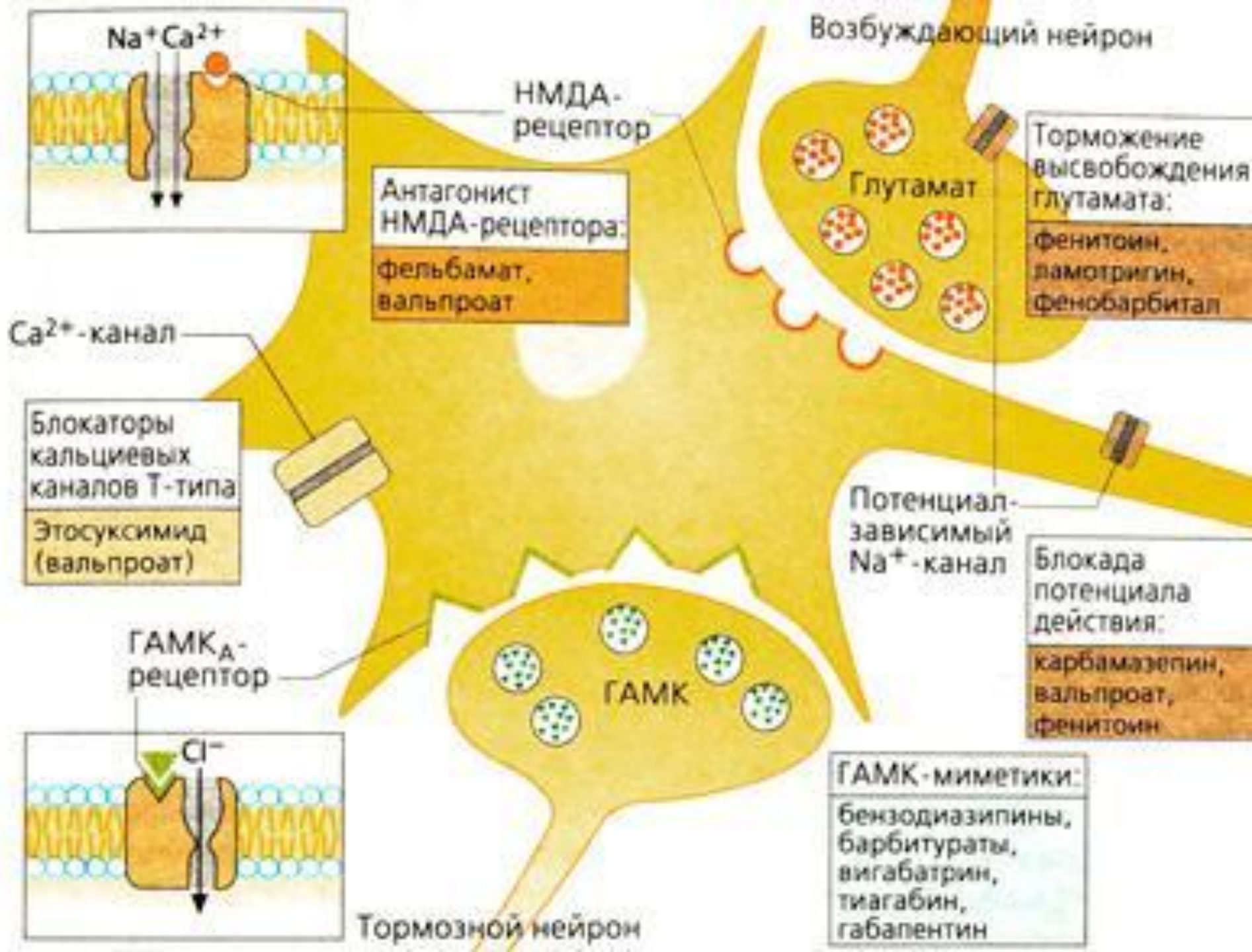
- Абсансы
- Миоклонус – эпилепсия
- Купирование эпилептического статуса



# Продолжение

## Побочные эффекты

- Сонливость
- Мышечная слабость
- Атаксия
- Головокружение
- Дизартрия



# Эпилептический статус

**Эпилептический статус – патологическое состояние, характеризующееся эпилептическими припадками длительностью более 5 минут, либо повторяющиеся припадки в промежутке между которыми функции ЦНС полностью не восстанавливаются**

# Лечение эпилептического статуса

- 1. Введение диазепама в/в**  
Недостаток – короткий период действия – 2 часа  
Тормозящее влияние на дыхание  
Через 30 мин можно повторить введение

# Продолжение

- 1. Оксibuтират натрия в/в, в/м**  
Вводится очень медленно  
Длительность введения 2-3 часа  
Повторное применение 2- 4 раза в сутки
- 2. Дегидратационная терапия**  
1-2 мл фуросемида в/в или в/м,  
кроме того можно использовать 25 % р-р  
сульфата магния

## Продолжение

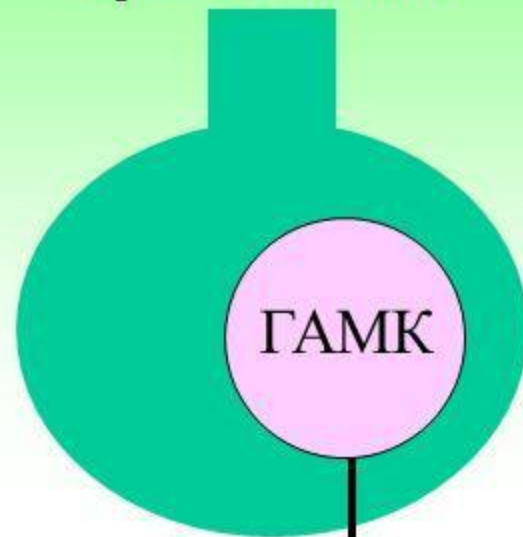
- При отсутствии эффекта – тиопентал – натрия, ингаляционный наркоз закисью азота с кислородом
- Глюкокортикоиды, гепарин

# Механизм действия ГАМК-ергических средств

## ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

нервное окончание



Постсинаптическая мембрана нейронов коры, подкорковых областей, и спинного мозга



Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup>

Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup>

# Противосудорожные средства, используемые для устранения судорог любого происхождения

## Причина судорог

- Заболевания ЦНС (менингит, энцефалит, эпилепсия, травма головы, опухоль мозга)
- Нарушения обменных процессов в организме (гипокальциемия, гипогликемия, гипертермия, гипоксия)
- Прием лекарств в чрезмерной дозе



# Классификация

- Средства, мало угнетающие дыхания (натрия оксибутират, бензодиазепины, лидокаин, фентанил + дроперидол)
- Средства, существенно угнетающие дыхание (барбитураты, магния сульфат, хлоралгидрат).

## Продолжение

- **Бензодиазепины угнетают активность нейронов и распространение нервного импульса в головном и спинном мозге за счет активизации тормозных эффектов ГАМК. Оказывают антигипоксическое действие.**

# Продолжение

- Лидокаин – нормализует ионную проходимость через клеточную мембрану
- Фентанил + дропиродол действует на гиппокамп – пусковую зону судорог различной локализации.
- Фентанил – у детей до года может вызвать угнетение дыхания.

## Продолжение

- **Натрия оксипутират – производное ГАМК, легко проникает через ГЭБ, подобно ГАМК подавляет высвобождение возбуждающих медиаторов из пресинаптических окончаний (влияя на ГАМК – В рецепторы) и вызывает постсинаптическое торможение (влияя на ГАМК – А рецепторы)**

# Продолжение

- **Фенобарбитал – терапевтический эффект его развивается медленно, применяется для купирования и профилактики судорог любой этиологии. Действует длительно, у новорожденных эффект может сохраняться до 2-х суток. Защищает мозг от гипоксии.**

## Продолжение

**Оказывает антиоксидантное действие, предотвращает повреждение клеточных мембран,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - насоса. Развитие внутриклеточного отека и повышение внутричерепного давления. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к соответствующему медиатору.**

## Продолжение

- **Магния сульфат – небольшая широта терапевтического действия. Ионы магния подавляют высвобождение медиатора, преимущественно ацетилхолина из пресинаптических окончаний, как в центральной нервной системе, так и в нервно-мышечных синапсах.**

## Продолжение

**Как противосудорожное средство магния сульфат применяют в настоящее время в детской практике редко, преимущественно при судорогах, связанных с гипوماгнией, отеком мозга или артериальной гипертензией.**



## Продолжение

- **Хлоралгидрат применяют очень редко. Вводят ректально с обволакивающим веществом, так как он обладает местнораздражающим действием. Нарушает функции миокарда, печени, почек. Противосудорожный эффект возникает через 10-30 минут.**