

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эпилепсия

-хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными (двумя и более) эпилептическими припадками, не спровоцированными непосредственной причиной, вызываемыми чрезмерными нейронными разрядами и сопровождающимися другими клиническими и параклиническими проявлениями, к важнейшим из которых относятся изменения психики и ЭЭГ

Эпилепсия

- * Инициируют эпилептический припадок клетки-«пейсмекеры», отличающиеся от остальных нейронов нестабильностью мембранного потенциала покоя.

Формы эпилепсии

- * Большие судорожные припадки (grand mal)
- * Малые приступы эпилепсии (petit mal)
- * Миоклонус-эпилепсия
- * Фокальная (парциальная) эпилепсия и др.

Противоэпилептические средства (ПЭП)

- * Применяют для предупреждения или уменьшения судорог или соответствующих им эквивалентов, наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии

Механизмы действия ПЭП

- * Снижение возбудимости нейронов эпилептогенного очага
- * Угнетающее влияние на распространение патологической импульсации

Механизмы угнетения ПЭП межнейронной передачи

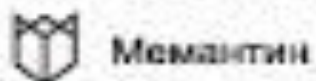
- * Подавление процесса возбуждения нейронов
- * Усиление тормозных влияний (в том числе за счет стимуляции тормозных нейронов)

Подавление процесса возбуждения нейронов

- * Большинство возбуждающих нейронов являются глутаматергическими.
- * Существует три вида глутаматных рецепторов, наибольшее значение из которых имеет подтип NMDA (селективный синтетический агонист — N-метил-D-аспартат).
- * NMDA рецепторы являются рецепторами ионных каналов и при возбуждении глутаматом увеличивают вход ионов Na^+ и Ca^{2+} в клетку, вызывая повышение активности нейрона.

Схема глутаматного рецептора NMDA-типа

Блокаторы каналов



Мемантин



Mg²⁺

Антагонисты

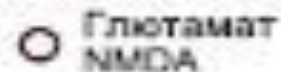


AP5



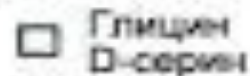
5,7-d-ICVYD

АГОНИСТЫ



Глутамат
NMDA

Ко-агонисты



Глицин
D-серин

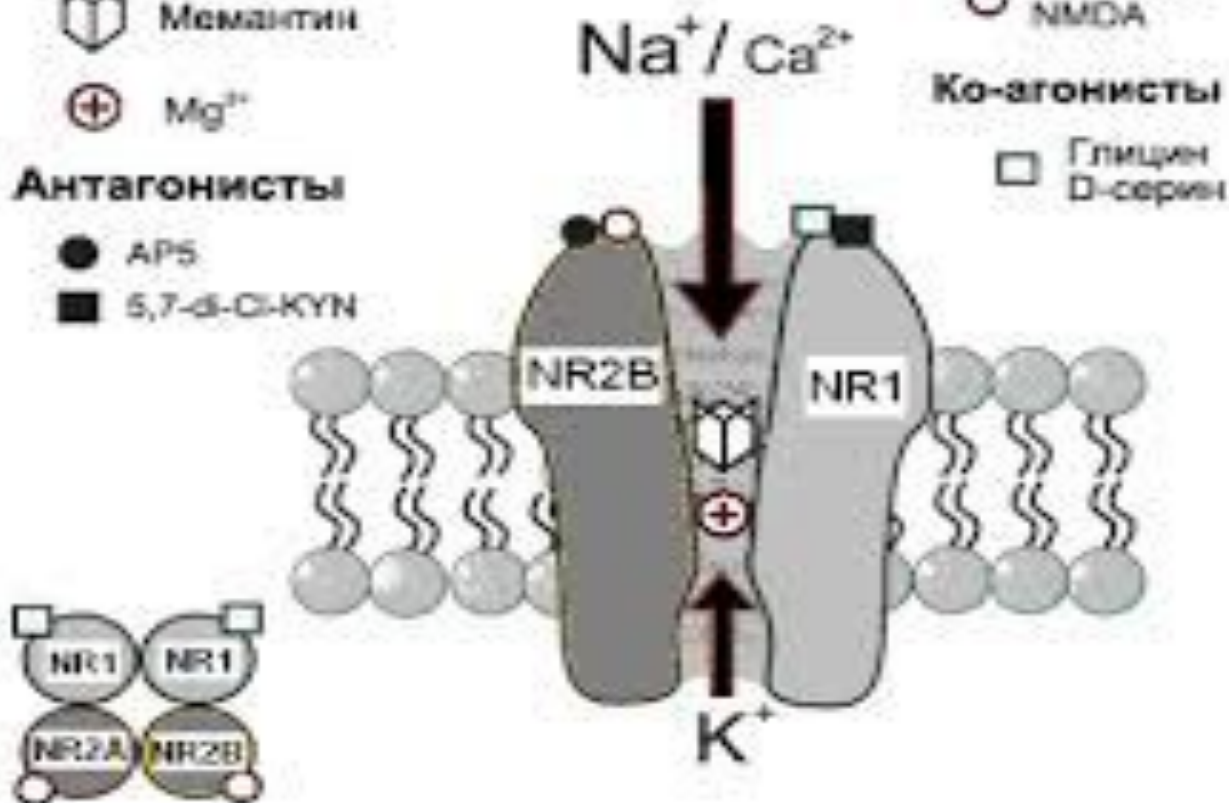
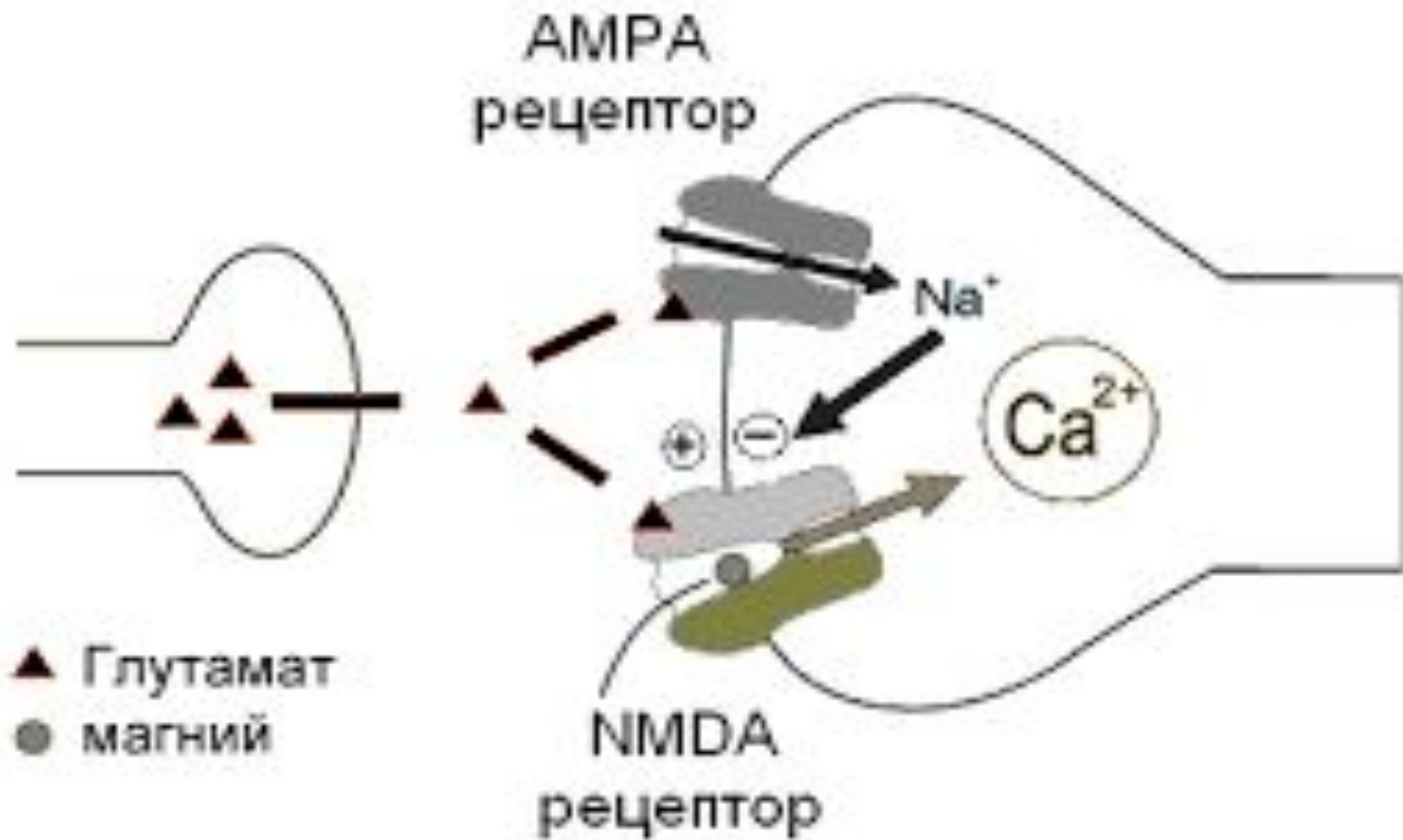


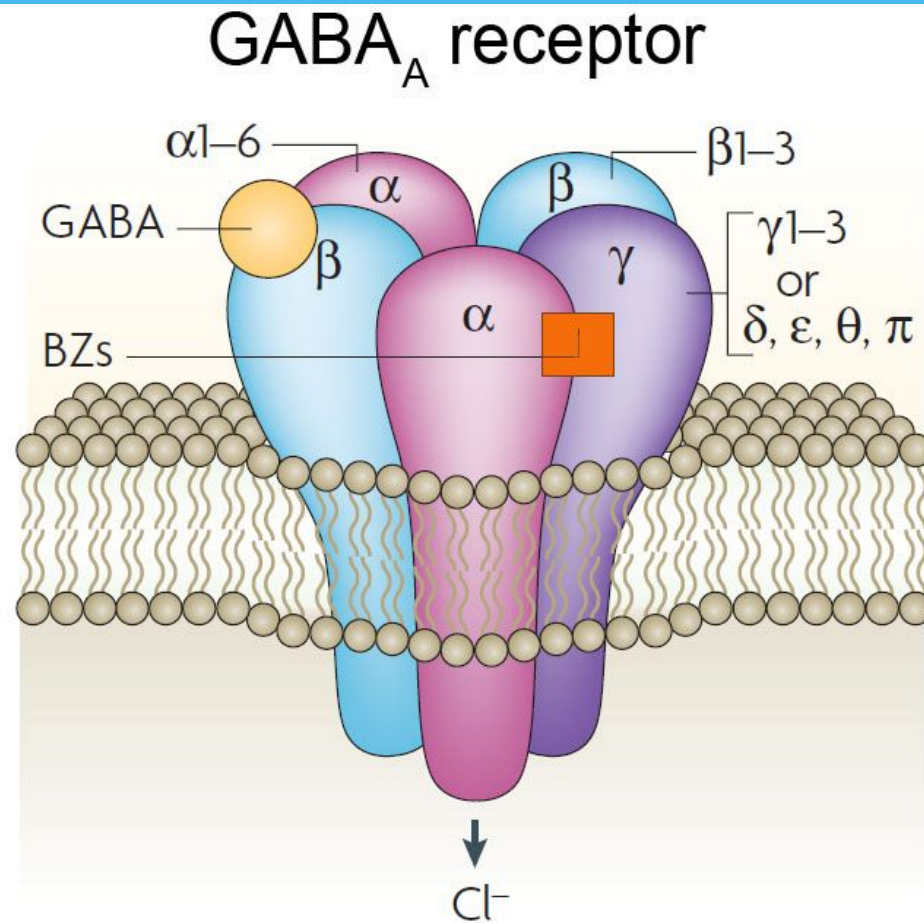
Схема возбуждающего глутаматергического синапса



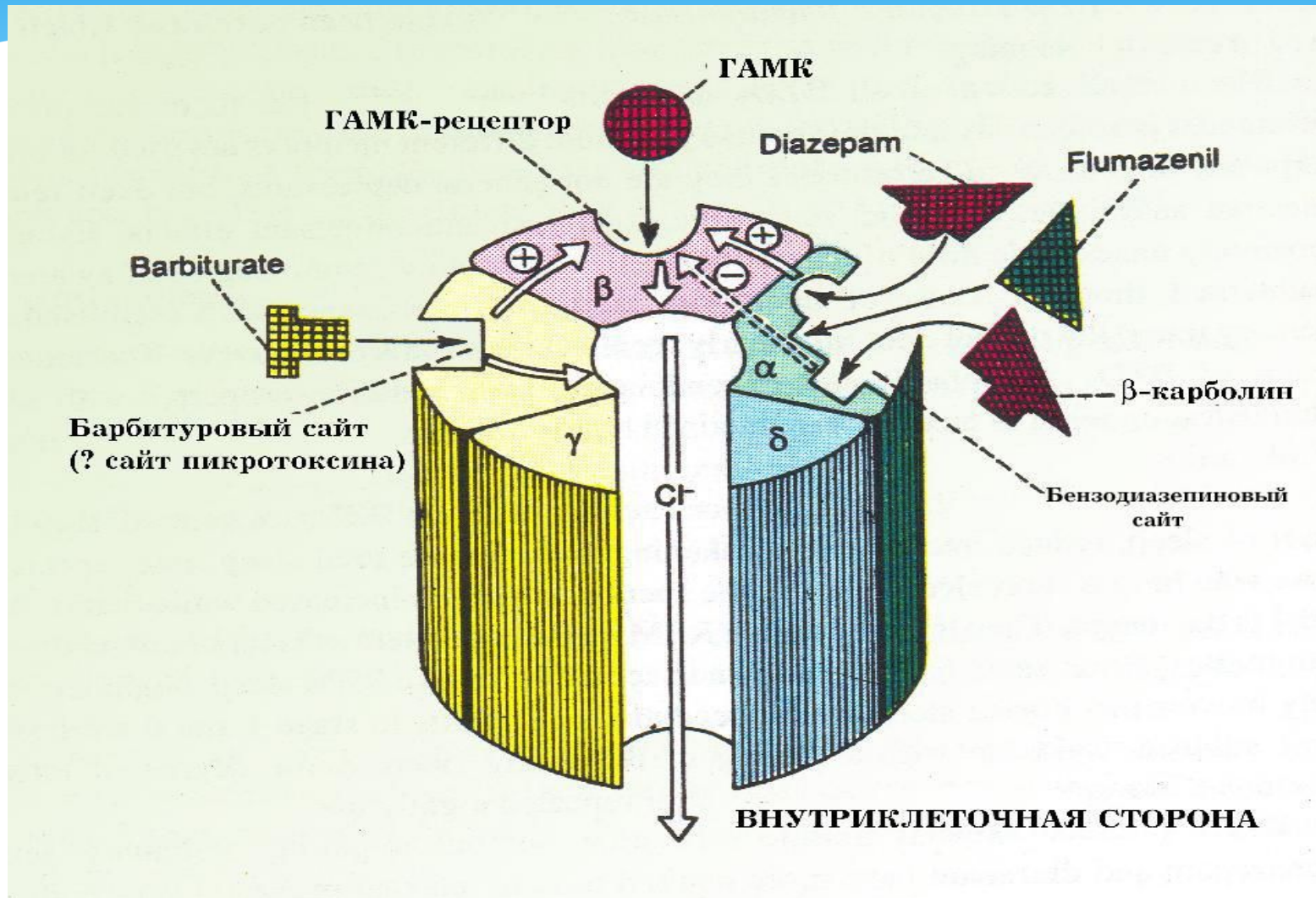
Усиление тормозных влияний

- * Трансммиттером ингибирующих нейронов является ГАМК.
- * Поэтому усиление ГАМКергической передачи (повышение активности ингибирующих нейронов) представляет собой еще один путь стабилизации потенциала покоя нейронов эпилептогенного очага.

ГАМК_A-рецепторный комплекс



ГАМК_A-рецепторный комплекс



Требования к ПЭП

- * Высокая активность
- * Большая продолжительность действия
- * Хорошая всасываемость из ЖКТ
- * Эффективность при различных формах эпилепсии
- * Нежелательны седативный, снотворный и другие побочные эффекты
- * Не должны вызывать кумуляцию, привыкание и лекарственную зависимость
- * Малая токсичность
- * Большая широта терапевтического действия

Классификация ПЭП

- * **ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ**
- * БОЛЬШИЕ СУДОРОЖНЫЕ ПРИПАДКИ (ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ)
- * - натрия вальпроат
- * - карбамазепин
- * - ламотриджин
- * - фенобарбитал
- * - дифенин
- * - гексамидин
- * - топирамат

Классификация ПЭП

- * **ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ**
- * ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС
- * -диазепам
- * -лоразепам
- * -клоназепам
- * - фенобарбитал-натрий
- * - дифенин-натрий
- * -средства для наркоза

Классификация ПЭП

- * **ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ**

- * *МАЛЫЕ ПРИСТУПЫ ЭПИЛЕПСИИ*

- * - этосуксимид
- * - натрия вальпроат
- * - клоназепам
- * - ламотриджин
- * - триметин

Классификация ПЭП

- * **ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ**
- * *МИОКЛОНУС-ЭПИЛЕПСИЯ*
- * - клоназепам
- * - натрия вальпроат
- * - ламотриджин

Классификация ПЭП

* ФОКАЛЬНЫЕ (ПАРЦИАЛЬНЫЕ) ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ

- * - карбамазепин
- * - натрия вальпроат
- * - дифенин
- * - ламотриджин
- * - фенобарбитал
- * - гексамидин
- * - клоназепам
- * - топирамат
- * - габапентин
- * - тиагабин
- * - вигабатрин

Классификация ПЭП (по механизму действия)

- * **1. Средства, блокирующие Na-каналы**
- * - дифенин
- * - карбамазепин
- * - ламотриджин
- * - натрия вальпроат
- * - топирамат

Классификация ПЭП (по механизму действия)

- * **2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ Ca-каналы Т-типа**
- * - этосуксимид
- * - триметин
- * - натрия вальпроат

Классификация ПЭП (по механизму действия)

- * **3. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему**
- * а) Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК_A-рецепторам
 - * - Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, клоназепам)
 - * - Фенобарбитал
 - * - Топирамат
- * б) Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации
 - * - Натрия вальпроат
- * в) Средства, препятствующие инактивации ГАМК
 - * - Вигабатрин
- * г) Средства, блокирующие нейрональный и глиальный захват ГАМК
 - * - тиагабин

Классификация ПЭП (по механизму действия)

- * **4. Средства, понижающие активность глутаматэргической системы**
- * А) Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний
 - Ламотриджин
- * Б) Средства, блокирующие глутаматные (AMPA) рецепторы
 - * - Топирамат

Фармакокинетика ПЭП

Препарат	F, % (энтерал. введение)	Tmax, ч	Связывание с белками плазмы, %	T1/2, ч	Индукция микросомальных ферментов печени	Метаболизм препарата в печени, %	Выведение препарата почками, %
Дифенин	87-93	3-12	70-90	8-24	+	~95	<10
Фенобарбитал	100	2-4	40-60	80-120	+	50-80	20-50
Карбамазепин	70-85	4-8	70-75	10-20	+	~99	<1
Ламотриджин	90-100	1-5	~55	24-35	+/-	~90	~10
Натрия вальпроат	>80	1-4	80-90	11-17	-	~95	<5
Тиагабин	90-100	0,5-1,5	~95	7-9	0	>90	1-2
Габапентин	~60	2-3	<3	5-8	0	0	~100
Клоназепам	90-100	1-4	~85	18-28	<u>±</u>	~100	<1
Этосуксимид	~100	0,7-2	0	40-60	0	80-90	10-20