

# 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

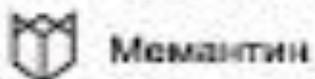
- \* Подавление процесса возбуждения нейронов
- \* Усиление тормозных влияний ( в том числе за счет стимуляции тормозных нейронов)

# 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  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, вызывая повышение активности нейрона.

# Схема глутаматного рецептора NMDA-типа

## Блокаторы каналов



Мемантин



Mg<sup>2+</sup>

## Антагонисты

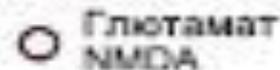


AP5



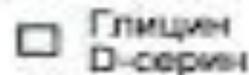
5,7- $\delta$ -C-KYN

## АГОНИСТЫ

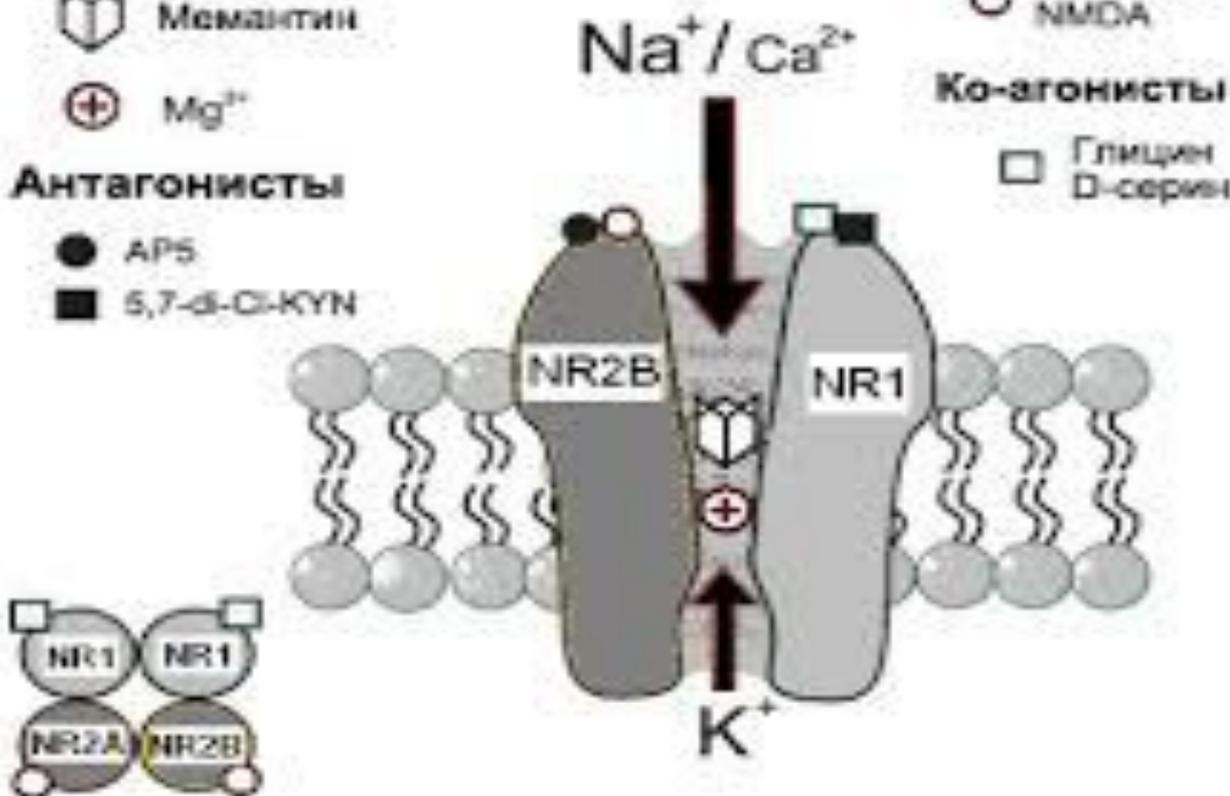


Глутамат  
NMDA

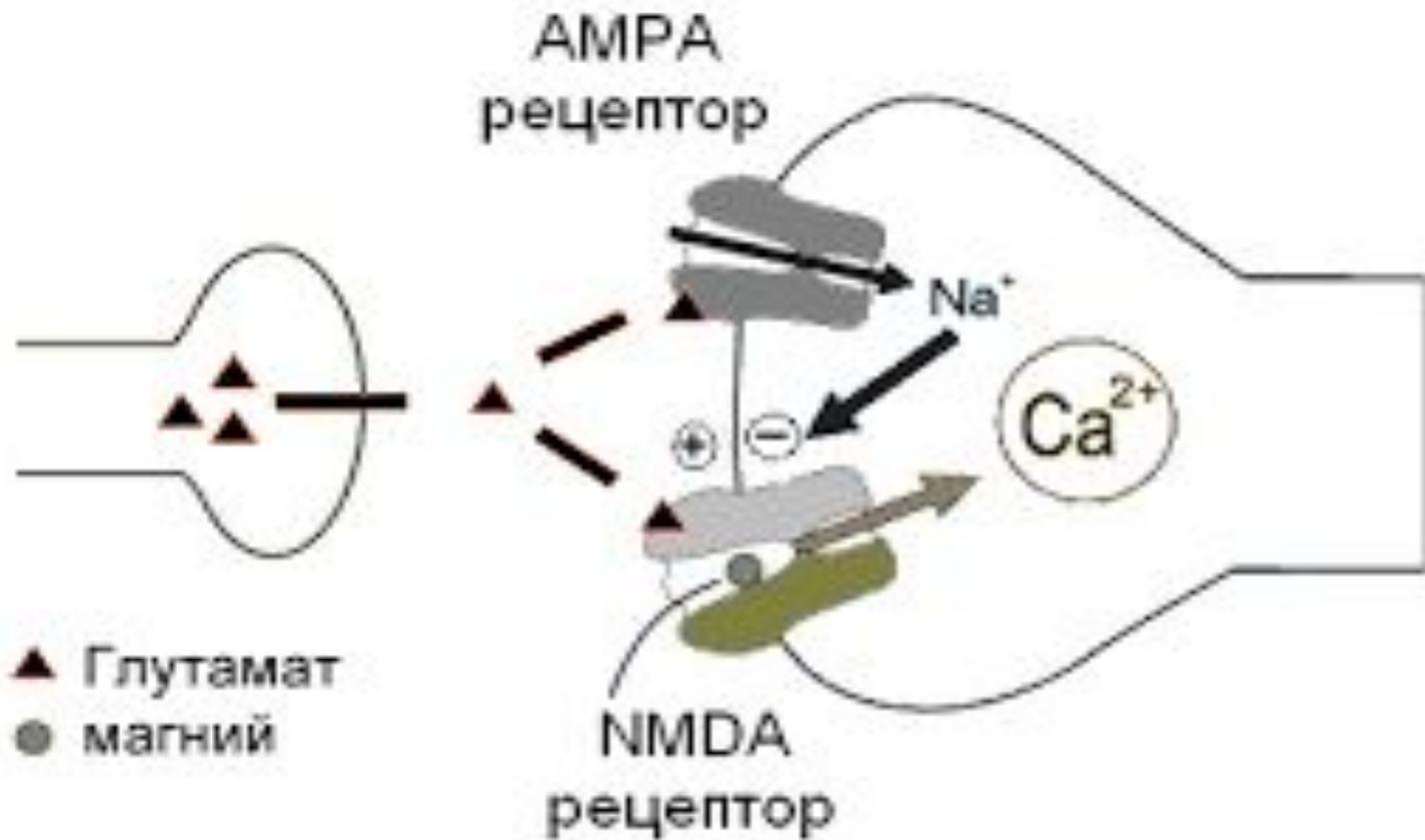
## Ко-агонисты



Глицин  
D-серин



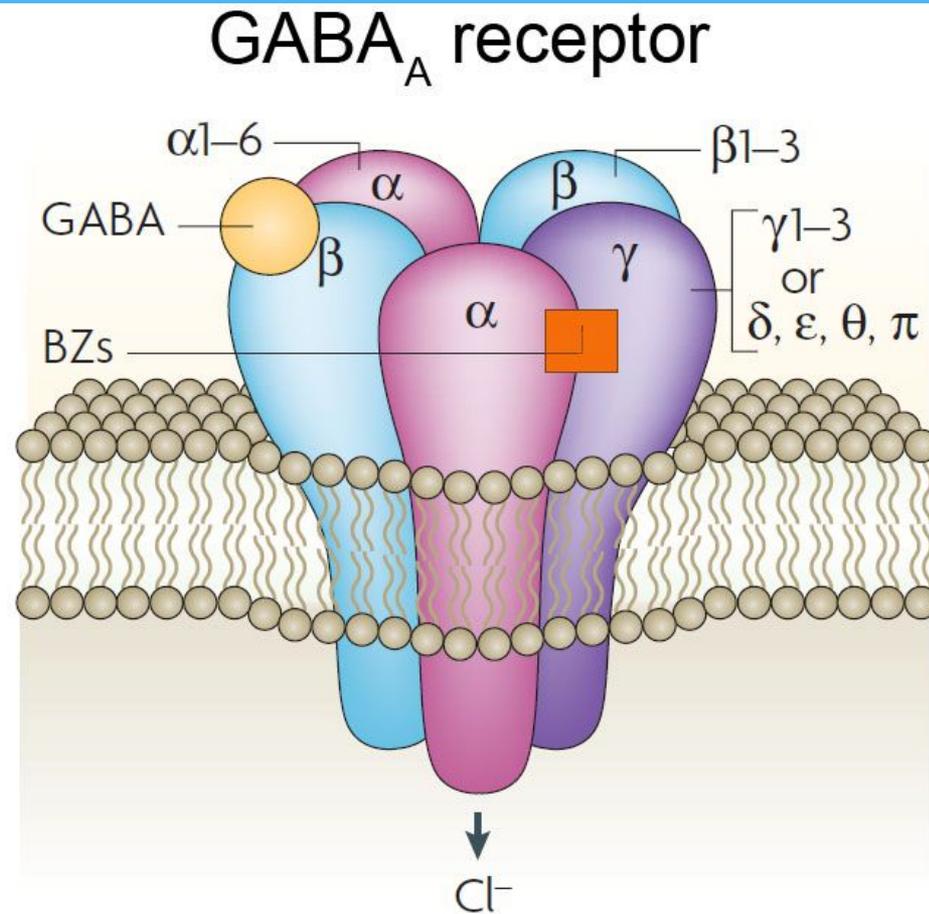
# Схема возбуждающего глутаматергического синапса



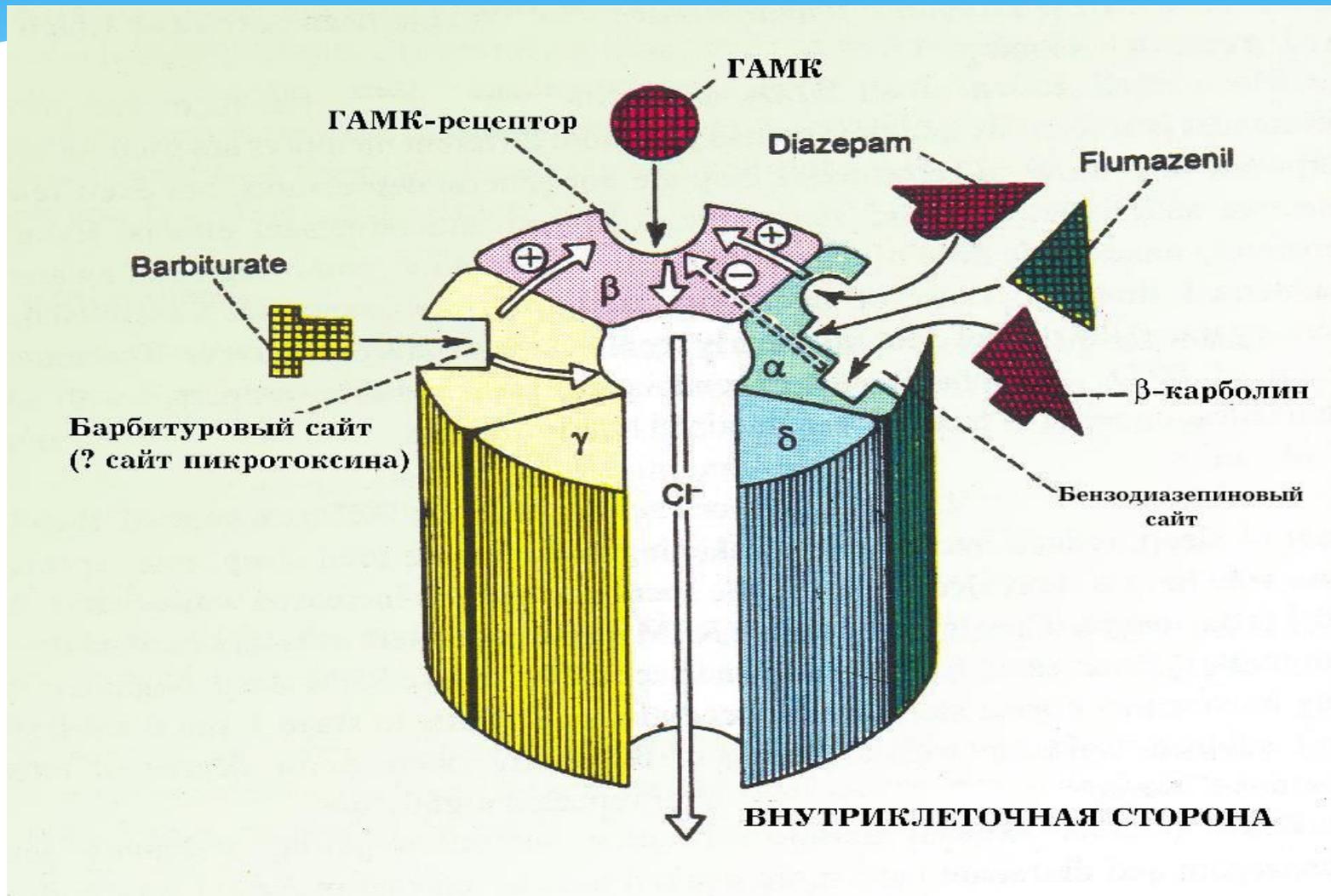
# Усиление тормозных влияний

- \* 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<sub>A</sub>-рецепторный комплекс



# ГАМК<sub>A</sub>-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<sub>A</sub>-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