



Противоэпилептические лекарственные средства

Эпилéпсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными не провоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Эпилептический припадок – неспецифическая реакция головного мозга на нарушения различной природы в виде парциальных (фокальных, локальных) или генерализованных судорожных приступов.

Эпилептический статус — судорожный припадок продолжительностью более 30 мин или повторяющиеся припадки без полного восстановления сознания между приступами, опасен для жизни больного (у взрослых смертность составляет 6-18% случаев, у детей – 3-6%).

Формы судорожных припадков

- Парциальные (фокальные, локальные) – в судороги вовлекаются отдельные мышечные группы, сознание, как правило, сохранено.
- Генерализованные – сознание нарушено, судороги охватывают всё тело:
 - ✓ первично-генерализованные – двустороннее вовлечение коры головного мозга;
 - ✓ вторично-генерализованные – локальное вовлечение коры с последующим двусторонним распространением.

Характер судорог:

- тонические – длительное сокращение мышц;
- клонические – следующие сразу друг за другом краткие сокращения мышц;
- тонико-клонические.

Этиология:

- идиопатическая – первичная, генетически детерминированная, генуинная;
- симптоматическая – следствие известных экзогенных факторов;
- криптогенная – неизвестная причина.

Введение

Формы эпилепсии

Клиника

Генерализованные припадки

Тонико-клонический припадок (большой припадок, *Grand mal*)

Потеря сознания, аура (сенсорная, моторная, вегетативная, психическая в зависимости от локализации эпилептогенного очага), тонические судороги с остановкой дыхания, клонические судороги; продолжительность – 1-2 мин

Абсанс (малый припадок, *Petit mal*)

Внезапная потеря сознания, иногда с кратковременными судорогами (кивки, клевки); продолжительность – около 30 с

Миоклонус-эпилепсия

Кратковременные (иногда в течение 1 с) внезапные сокращения мышц одной конечности или генерализованные сокращения мышц без потери сознания

Парциальные припадки

Простые припадки

Различные симптомы в зависимости от локализации эпилептогенного очага, например, при судорожной активности в моторной коре – клонические подергивания мышц, при возбуждении соматосенсорной коры – парестезия; сознание сохранено; продолжительность – 20-60 с

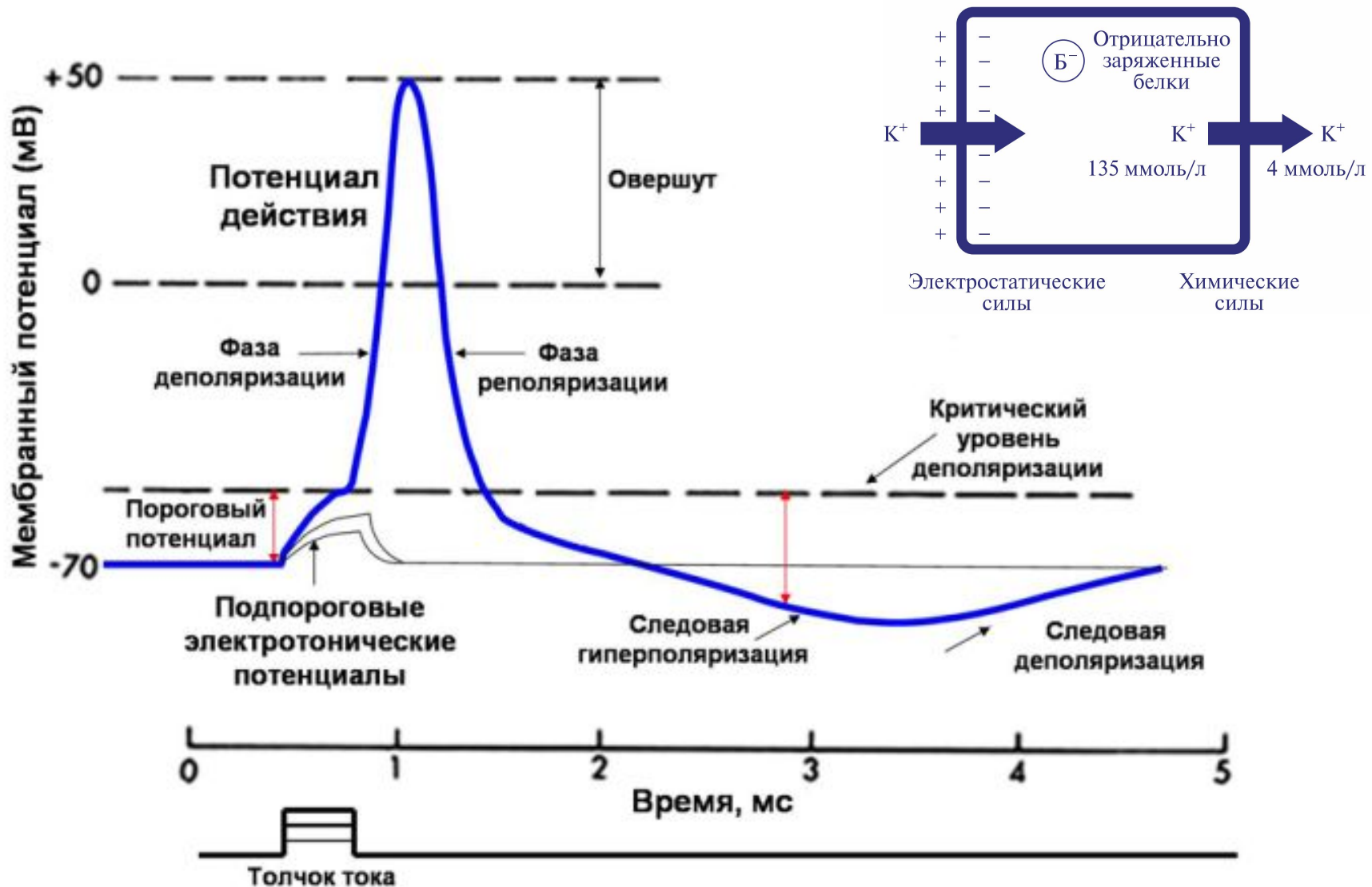
Психомоторные припадки

Сумеречное сознание с автоматизмами и неосознанными, немотивированными поступками, о которых больной не помнит

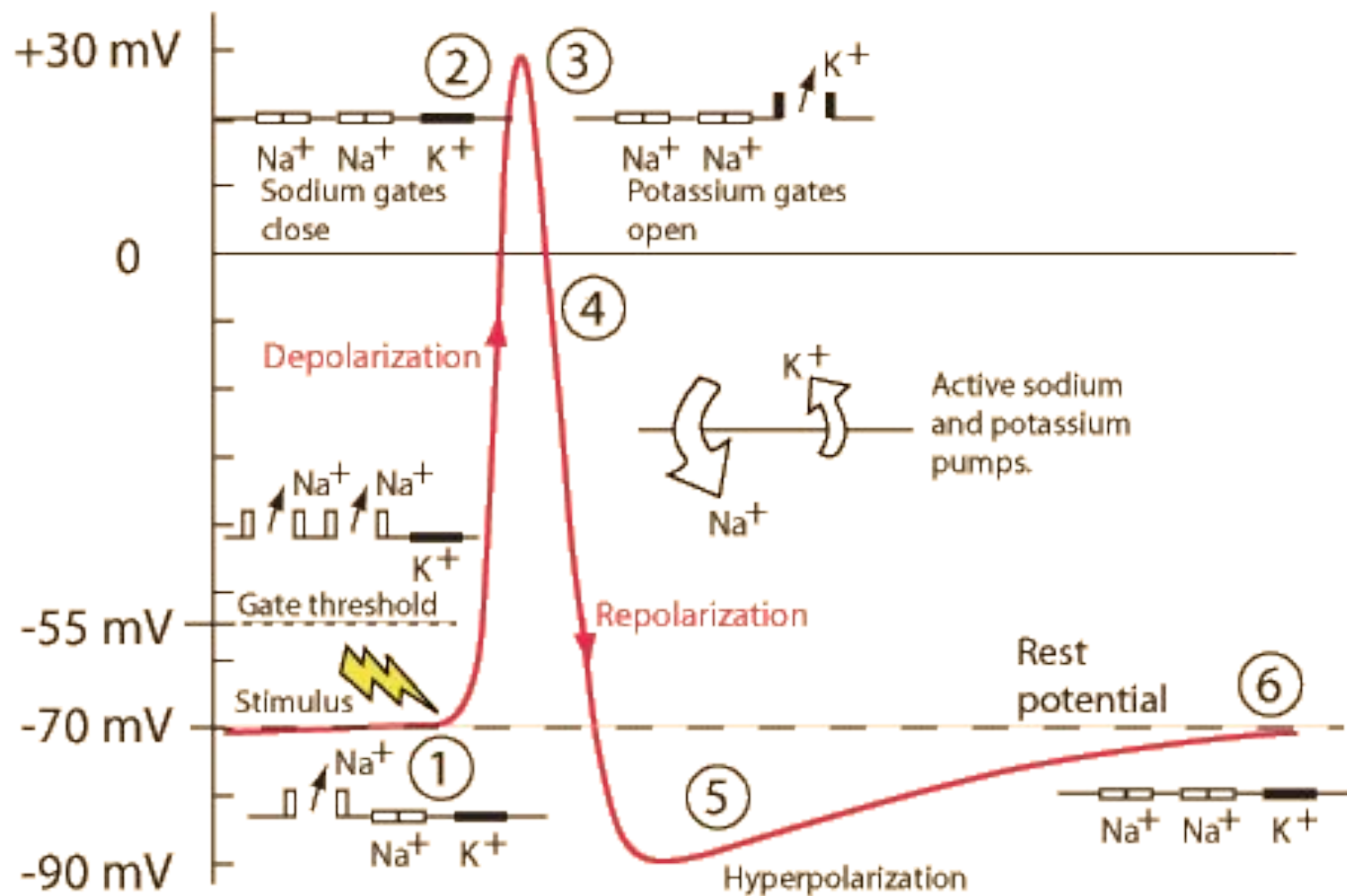
Этиология судорожных пароксизмов

| Возраст пациента | Причина |
|----------------------------------|---|
| До 10 лет | <ul style="list-style-type: none">• Судороги на фоне лихорадки (простые или сложные)• Инфекции ЦНС• Резидуальная эпилепсия (травмы головного мозга в раннем детском возрасте)• Идиопатическая эпилепсия• Врождённые нарушения обмена веществ• Факоматозы (лейкодермия и гиперпигментация кожи, ангиомы и дефекты нервной системы)• Травмы |
| 10-25 лет | <ul style="list-style-type: none">• Идиопатическая эпилепсия• Резидуальная эпилепсия (травмы головного мозга в раннем детском возрасте)• Травмы• Инфекции ЦНС• Ангиома• Опухоли головного мозга |
| 25-60 лет (поздняя эпилепсия) | <ul style="list-style-type: none">• Алкоголизм• Травмы• Опухоли головного мозга, метастазы в головной мозг• Резидуальная эпилепсия (травмы головного мозга в раннем детском возрасте)• Цереброваскулярные заболевания• Воспаление (васкулит, энцефалит) |
| Старше 60 лет | <ul style="list-style-type: none">• Цереброваскулярные заболевания• Опухоли головного мозга, метастазы в головной мозг• Передозировка лекарственных средств |

Патогенез судорожных припадков



Патогенез судорожных припадков



Эпилептогенный очаг

- 10^3 - 10^5 нейронов с патологически измененными мембранами, имеющими повышенную проницаемость для ионов Na^+ и Ca^{2+} .
- Эти нейроны, спонтанно генерируя высокочастотные потенциалы действия, образуют гиперсинхронный разряд.
- Чаще формируется в структурах с низким порогом возбуждения — медиобазальных отделах коры больших полушарий, гиппокампе, амигдале, таламусе, ретикулярной формации среднего мозга.

Эпилептическая система

- Возбуждение проводящих систем и центров головного мозга.

Система противэпилептической защиты

- Структуры с хорошо функционирующей системой ГАМК-ергического торможения — фронтоорбитальная кора, полосатое тело, мозжечок, ретикулярная формация моста.
- Генерирует медленные волны, подавляющие эпилептические разряды.

Патогенез судорожных припадков

Генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки

- Возникают вследствие частых потенциалов действия, вызванных входом в нейроны Na^+ .
- Противозепилептические средства, эффективные при тонико-клонических припадках (*дифенин, карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, топирамат*), пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов и замедляют реполяризацию.
- Это отодвигает наступление следующего потенциала действия и приводит к более редкой генерации разрядов в нейронах.

Абсансы

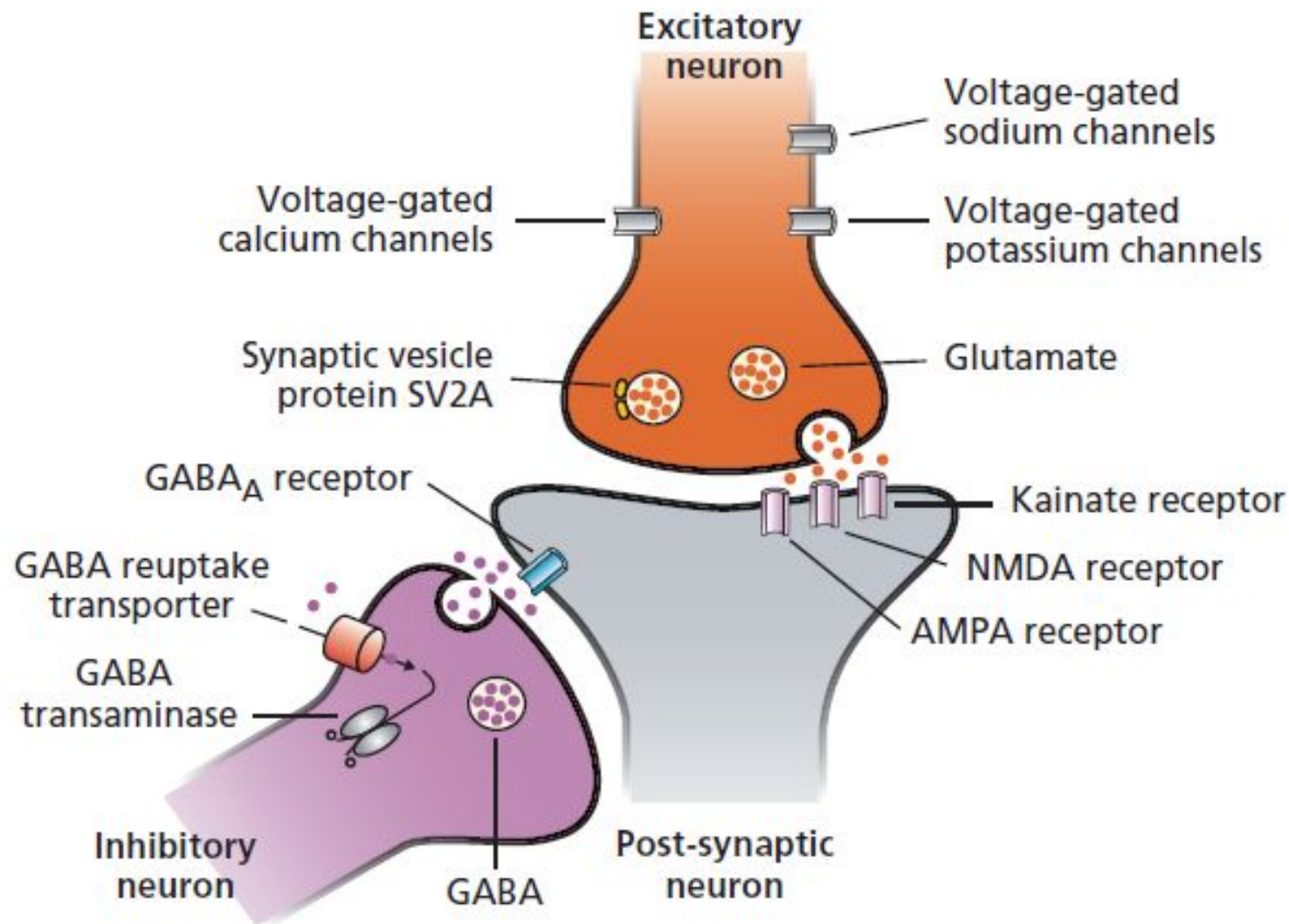
- Очаг судорожной активности локализован в таламусе.
- Нейроны таламуса генерируют потенциалы действия с частотой три за 1 с в результате входа Ca^{2+} по каналам *T*-типа (англ. *transient* — преходящий, кратковременный).
- Таламические импульсы возбуждают кору больших полушарий.
- Ионы кальция, оказывая нейротоксическое действие, создают опасность прогрессирующего нарушения психики.
- Препараты, эффективные при абсансах (*этосуксимид, вальпроаты*), блокируют *T*-каналы, подавляют потенциалы действия кальциевого типа в таламусе, устраняют их возбуждающее воздействие на кору, обладают нейропротективным влиянием.

Важные медиаторы ЦНС

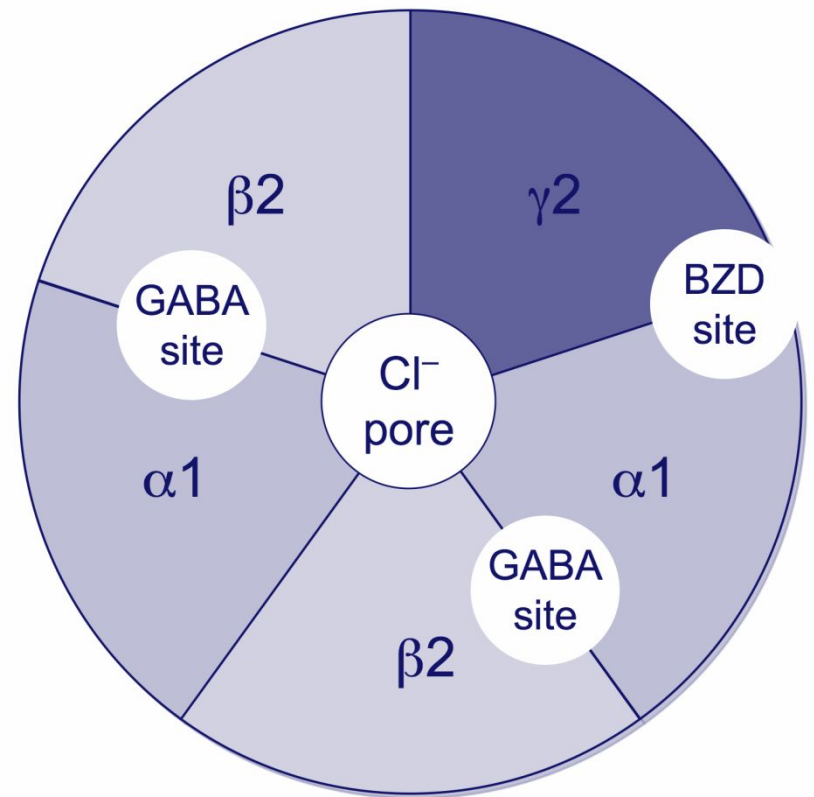
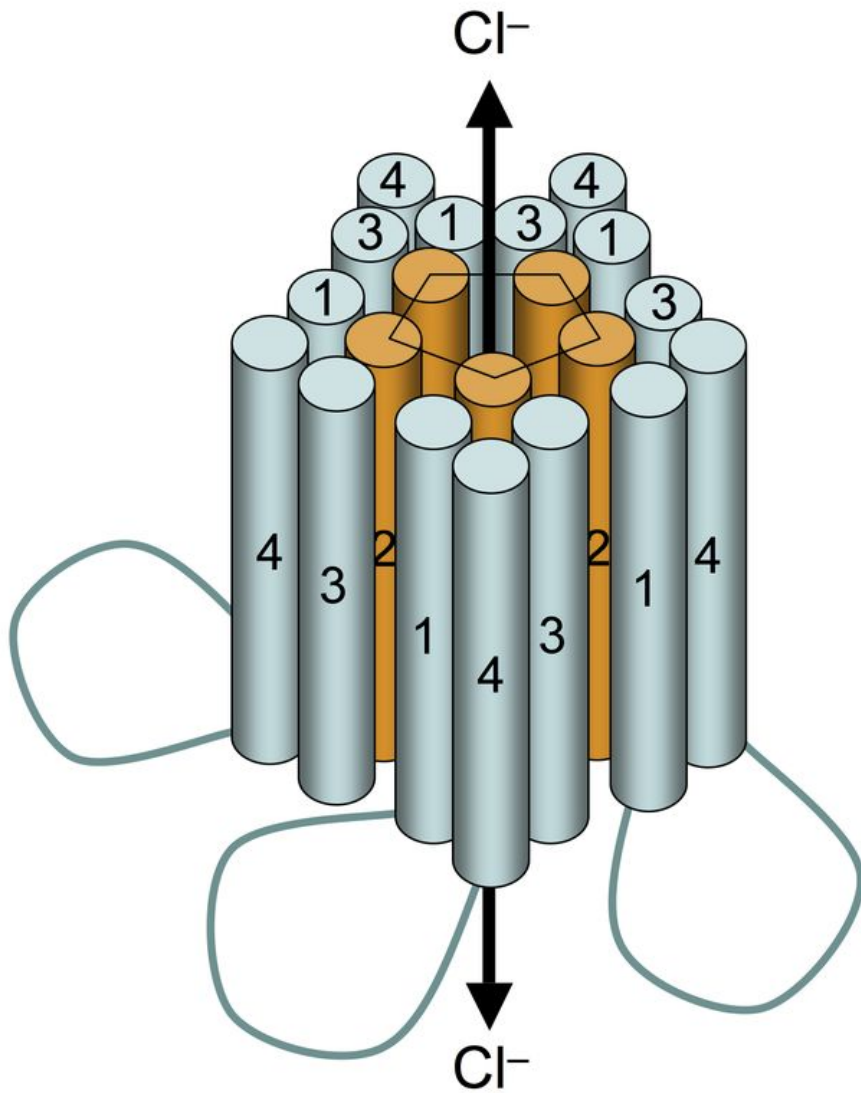
| Медиатор | Рецепторы | Агонисты | Антагонисты | Эффекторный механизм |
|---|---|---|-----------------------------|---|
| ГАМК | ГАМК _A (ИК) | Мусцимол* Изогувацин* | Бикукуллин* Пикротоксин* | ↑Cl ⁻ проводимости ↓цАМФ |
| | ГАМК _B (G) | Баклофен | Саклофен* | ↑ K ⁺ и Ca ²⁺ проводимости |
| Глутаминовая кислота Аспарагиновая кислота | AMPA (ИК) Glu ₁₋₄ (ИК) | α-Амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (квисквалат)* | - | ↑ Na ⁺ и K ⁺ проводимости |
| | Каинатные (ИК) Glu ₅₋₇ (ИК) | Каиновая кислота* | - | ↑ Na ⁺ и K ⁺ проводимости |
| | NMDA _{1,2A-D} (ИК) | N-метил-D-аспартат* | Кетамин Фенциклидин* | ↑ Na ⁺ , K ⁺ и Ca ²⁺ проводимости |
| | NMDA с субъединицей NR2B (ИК) | | Ифенпродил* Элипродил* | |
| | Glu ₁₋₇ (G) | - | - | ↓ цАМФ ↑ ИФ ₃ /ДАГ |

* - не зарегистрирован в РФ как лекарственное средство

Основные мишени противосудорожных средств



Строение ГАМК_A-рецептора



Механизм действия противозептических ЛС

| Механизм действия | Противозептические ЛС |
|---|--|
| Блокада натриевых каналов | Фенитоин, карбамазепин, вальпроаты, габапентин, ламотриджин, топирамат, зонисамид, лакосамид, окскарбазепин, руфинамид, фелбамат* |
| Блокада потенциалозависимых кальциевых каналов | Этосуксимид, вальпроаты, габапентин, ламотриджин, топирамат, зонисамид, окскарбазепин, фелбамат* |
| Усиление ГАМК-ергического торможения | Фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, диазепам, клоназепам, вальпроаты, габапентин (?), топирамат, зонисамид, вигабатрин*, тиагабин*, фелбамат* |
| Уменьшение глутаматергического возбуждения | Ламотриджин, топирамат, фелбамат* |
| Уменьшение образования тетрагидрофолата | Фенитоин, фенобарбитал |

* - не зарегистрирован в РФ как лекарственное средство

Вальпроевая кислота *per os, в/в*

Механизм действия:

- *Блокирует* натриевые каналы, кальциевые каналы L и T типов.
- *Активирует* калиевые каналы, ГАМК_A-рецепторы (?).
- *Угнетает* фермент ГАМК-трансаминаза (*катализирует превращение ГАМК и 2-оксиглутарата в янтарный семиальдегид и глутамат*).
 - ✓ *Увеличивает* содержание ГАМК в мозге.
 - ✓ *Уменьшает* образование глутамата.

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 90-95%
- Метаболизм в печени (*глюкуронирование, микросомальное окисление*)
- Выведение – почки (*небольшое количество с фекалиями и выдыхаемым воздухом*)

Показания к применению:

- Лечение генерализованных эпилептических приступов
- Лечение парциальных эпилептических приступов
- Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств
- Эпилептический статус
- Фебрильные судороги у детей
- Синдромы Веста и Леннокса-Гасто

Вальпроевая кислота *per os, в/в*

Противопоказания к применению:

- Печеночная недостаточность
- Острый и хронический гепатит
- Нарушения функции поджелудочной железы
- Порфирия
- Геморрагический диатез
- Выраженная тромбоцитопения
- Комбинация с мефлохином (*риск снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови*), зверобоем продырявленным (*риск снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови*), ламотриджином (*повышенный риск токсического эпидермального некролиза*)
- Нарушения обмена мочевины, в т.ч. в семейном анамнезе
- Период лактации

С осторожностью:

- Беременность
- Детский возраст до трех лет
- Угнетение костномозгового кроветворения
- Врожденные энзимопатии
- Органические поражения мозга
- Гипопротеинемия

Противоэпилептические ЛС

Вальпроевая кислота *per os, в/в*

Важные лекарственные взаимодействия:

- Карбамазепин (↑ *С* активного метаболита карбамазепина, ↓ *С* вальпроевой к-ты)
- Фенобарбитал (↑ *С* фенобарбитала, ↓ *С* вальпроевой к-ты)
- Фенитоин (↕ *С* фенитоина, ↓ *С* вальпроевой к-ты)
- Этосуксимид (↕ *С* этосуксимида)
- Топирамат (*риск развития гипераммониемии и энцефалопатии*)
- Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты (*уменьшение эффективности вальпроевой к-ты вследствие снижения порога судорожной готовности, вальпроевая к-та потенцирует действие данных психотропных препаратов и бензодиазепинов*)
- Циметидин, эритромицин (↑ *С* вальпроевой к-ты)
- Зидовудин (↑ *С* зидовудина, ↑ *его токсичности*)
- Карбапенемы, монобактамы (↓ *С* вальпроевой к-ты)
- Ацетилсалициловая кислота (*вытесняет вальпроевую к-ту из связи с белками плазмы, ↑ ее эффектов, вальпроевая кислота ↑ эффекты АСК*)
- Непрямые антикоагулянты (↑ *эффектов непрямых антикоагулянтов*)
- Нимодипин (↑ *С* нимодипина)
- Этанол, гепатотоксичные ЛС, миелотоксичные ЛС (↑ *риска поражения печени, угнетения костномозгового кроветворения*)

Карбамазепин *per os*

Механизм действия:

- Блокирует натриевые каналы
- Угнетает выделение глутаминовой кислоты (*блокада пресинаптических натриевых каналов*)
- Усиливает ГАМК-ергическое торможение

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 75%
- Метаболизм в печени (*глюкуронирование, микросомальное окисление CYP3A4*)
- $T_{1/2} = 30-40$ часов
- Выведение – моча (70%) и кал (30%)

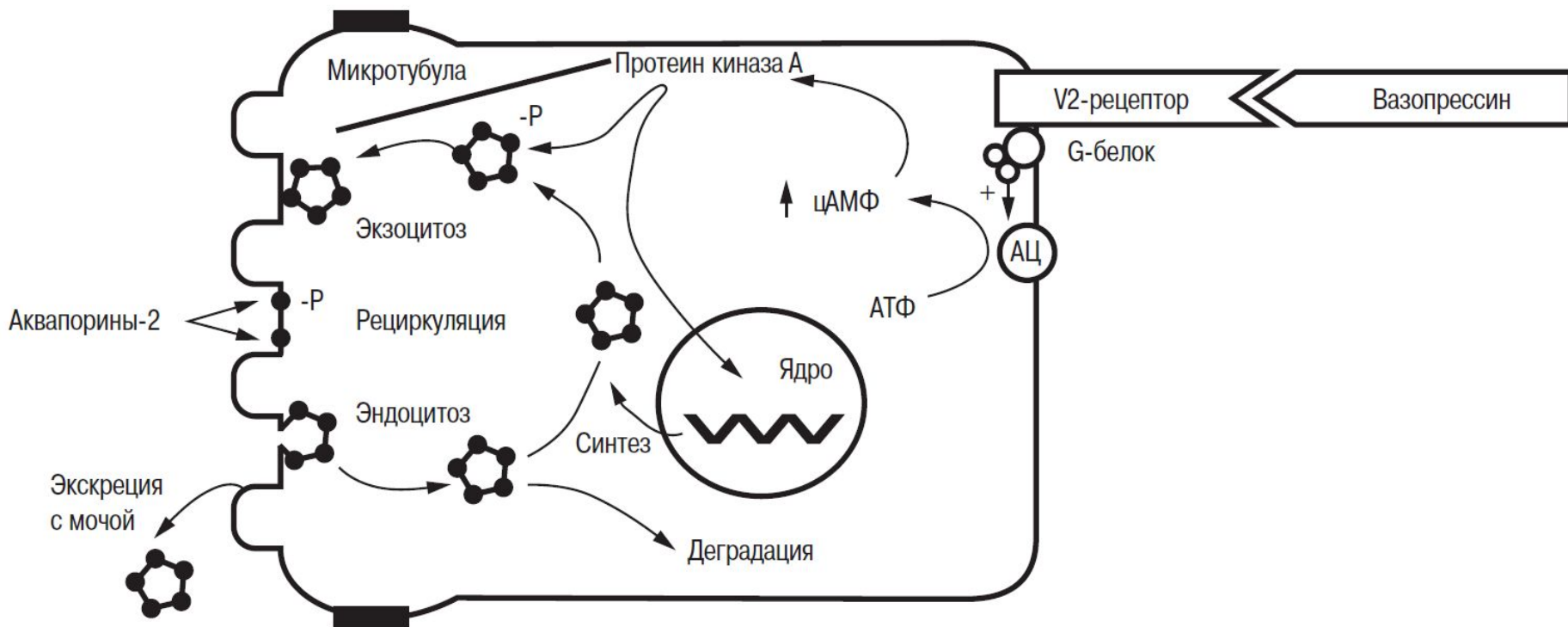
Карбамазепин *per os*

Показания к применению:

- Эпилепсия
- Невралгия тройничного и языкоглоточного нервов
- Нейрогенный болевой синдром (в т.ч. диабетическая нейропатия)
- Синдром алкогольной абстиненции
- Мании
- Биполярные аффективные расстройства
- Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы при несахарном диабете центрального генеза (*уменьшает диурез и чувство жажды, может стимулировать высвобождение вазопрессина из задней доли гипофиза, а также влияет непосредственно на почечные канальцы, увеличивая реабсорбцию воды даже в условиях отсутствия аргинин-вазопрессина in vitro. Данный эффект связан с влиянием на цАМФ: у лабораторных животных карбамазепин способствовал реабсорбции и большей проницаемости для воды в собирательных канальцах посредством прямого действия на G-комплекс белка V2-рецептора и увеличения экспрессии аквапорина 2*)

Противоэпилептические ЛС

Карбамазепин *per os*



Карбамазепин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к карбамазепину
- Нарушения костно-мозгового кроветворения (*анемия, лейкопения*)
- Атриовентрикулярная блокада
- Одновременный прием препаратов лития и ингибиторов MAO

Важные лекарственные взаимодействия:

Карбамазепин – индуктор CYP3A4

↑ *С карбамазепина (ингибиторы CYP3A4)*

- Ибупрофен
- Даназол
- Эритромицин, кларитромицин, джозамицин
- Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, тразодон, виллоксазин
- Стирипентол, вигабатрин
- Итроконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол
- Терфенадин, лоратадин

- Оланзапин
- Изониазид

- Ритонавир

Карбамазепин *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

↓ С карбамазепина (*индукторы CYP3A4*)

- Фелбамат, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, мезуксимид, фенсускимид, клоназепам
- Цисплатин, доксорубицин
- Рифампицин
- Теофиллин, аминофиллин
- Изотретионин

Окскарбазепин *per os*

Механизм действия:

- *Блокирует* натриевые каналы
- *Угнетает* выделение глутаминовой кислоты (*блокада пресинаптических натриевых каналов*)
- Усиливает ГАМК-ергическое торможение

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 40%
- Метаболизм в печени (*глюкуронирование, микросомальное окисление CYP3A4*)
- $T_{1/2} = 8-10$ часов
- Выведение – моча (*95%*)

Показания к применению:

Монотерапия (в качестве препарата первого выбора), а также в составе комбинированной терапии:

- простые и сложные парциальные эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания), в т.ч. со вторичной генерализацией;
- генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей от 1 месяца и старше.

Окскарбазепин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к окскарбазепину
- Детский возраст до 1 месяца

Важные лекарственные взаимодействия:

Окскарбазепин – индуктор CYP2C19

Снижает концентрацию в плазме следующих препаратов:

- фенобарбитал,
- фенитоин

Окскарбазепин – индуктор CYP3A4 и CYP3A5

Снижает концентрацию в плазме следующих препаратов:

- дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов,
- пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела),
- противоэпилептических ЛС (в т.ч. Фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина)

- Вальпроевая кислота может снижать концентрацию окскарбазепина на 18%.

Зонисамид *per os*

Механизм действия:

- *Блокирует* натриевые, кальциевые каналы
- Усиливает ГАМК-ергическое торможение

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 40-50%
- Метаболизм в печени (*N-ацетилирование, CYP3A4*)
- $T_{1/2} = 60$ часов
- Выведение – моча

Показания к применению:

- В составе дополнительной терапии взрослых с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к зонисамиду
- Тяжелая печеночная недостаточность (*применение не изучалось*);
- Острая почечная недостаточность;
- Беременность и период грудного вскармливания (*данных по безопасности для данной категории пациентов недостаточно*);
- Детский возраст до 18 лет

Зонисамид *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении зонисамида с ингибиторами карбоангидразы (*например топирамат и ацетазоламид*)

Зонисамид является слабым ингибитором Р-гликопротеина с осторожностью комбинировать с субстратами Р-gp (*например дигоксин, хинидин*)

Индукторы СYP3A4 вызывают снижение концентрации зонисамида в плазме крови

Фенитоин *per os*

Механизм действия:

- *Блокирует* натриевые, калиевые, кальциевые каналы, Na^+/K^+ -АТФазу
- *Угнетает* выделение глутаминовой и аспарагиновой кислот (*блокада пресинаптических натриевых каналов*)
- Усиливает ГАМК-ергическое торможение

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 90%
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 22$ часа
- Выведение – моча (35-60%) и кал (40-65%)

Показания к применению:

- Большие судорожные припадки (grand mal)
- Профилактика и лечение судорог, возникающих вовремя или после нейрохирургических операций и/или тяжелой травмы головного мозга
- Аритмии сердца, обусловленные передозировкой сердечных гликозидов

НЕ эффективен для профилактики и лечения фебрильных судорог, при абсансах и миоклонических припадках

Фенитоин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к фенитоину
- Декомпенсированная сердечная недостаточность
- Атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада
- Синдром слабости синусового узла
- Легочная недостаточность
- Выраженная гипотензия
- Брадикардия
- Мерцательная аритмия, трепетание предсердий
- Одновременный прием с другими противоэпилептическими препаратами
- Первые три месяца после инфаркта миокарда и при снижении сердечного выброса (фракция выброса левого желудочка более 35%)
- Детский возраст до трех лет

Фенитоин *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

ЛС, которые могут снижать уровень фенитоина в крови

Карбамазепин, резерпин, сукральфат, антациды.

ЛС, которые могут как увеличивать, так и снижать уровень фенитоина в крови

Фенобарбитал, вальпроат натрия, вальпроевая кислота.

Подобным образом эффект фенитоина на концентрации фенобарбитала, вальпроата натрия, вальпроевой кислоты непредсказуем.

ЛС, эффективность которых снижается при сочетанном применении с фенитоином

Кортикостероиды, кумариновые антикоагулянты, дигитоксин, доксициклин, эстрогены, фуросемид, пероральные контрацептивы, пароксетин, хинидин, рифампицин, теофиллин, витамин D.

Фенитоин *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

ЛС, которые могут увеличивать уровень фенитоина в крови

Амиодарон, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, циметидин, диазепам, дикумарол, дисульфирам, эстрогены, этосуксимид, флуоксетин, H₂-антгистаминные средства, галотан, изониазид, метилфенидат, фенотиазины, фенилбутазон, салицилаты, сульфонамиды, тиклопидин, толбутамид, тразодон. При одновременном применении фенитоина с другими ЛС рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в сыворотке крови.

Ламотриджин *per os*

Механизм действия:

- Блокирует натриевые каналы
- Угнетает выделение глутаминовой и аспарагиновой кислот (*блокада пресинаптических натриевых каналов*)

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 55%
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 24-35$ часов
- Выведение – моча (90%) и кал (10%)

Показания к применению:

- Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто у взрослых и детей старше 12 лет — дополнительная или монотерапия эпилепсии
- Монотерапия типичных абсансов;
- Профилактика нарушений настроения (депрессия, мания, гипомания, смешанные эпизоды) у больных старше 18 лет с биполярным расстройством

Ламотриджин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к ламотриджину
- Детский возраст до трех лет

Важные лекарственные взаимодействия:

ЛС, которые могут увеличивать уровень фенитоина в крови

Вальпроевая кислота/вальпроаты конкурентно блокируя ферменты печени, подавляют глюкуронизацию ламотриджина, снижают скорость его метаболизма и удлиняют его средний $T_{1/2}$ до 70 ч.

ЛС, которые могут уменьшать уровень фенитоина в крови

Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, парацетамол, рифампицин ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм

Топирамат *per os*

Механизм действия:

- *Блокирует* натриевые, кальциевые каналы, AMPA и каинатные рецепторы
- *Угнетает* выделение глутаминовой кислоты (*блокада пресинаптических натриевых каналов*)
- *Увеличивает* сродство ГАМК к ГАМК_A-рецепторам

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 13-17%
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 21$ час
- Выведение – моча (70%) и кал (30%)

Показания к применению:

- Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки в качестве монотерапии и в комбинации с другими противосудорожными средствами;
- Дополнительная терапия при лечении припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто (у взрослых и детей);
- Впервые диагностированная эпилепсия (у взрослых и детей старше 2 лет);
- Профилактика приступов мигрени у взрослых (*применение топирамата при лечении острых приступов мигрени не изучено*)

Топирамат *per os*

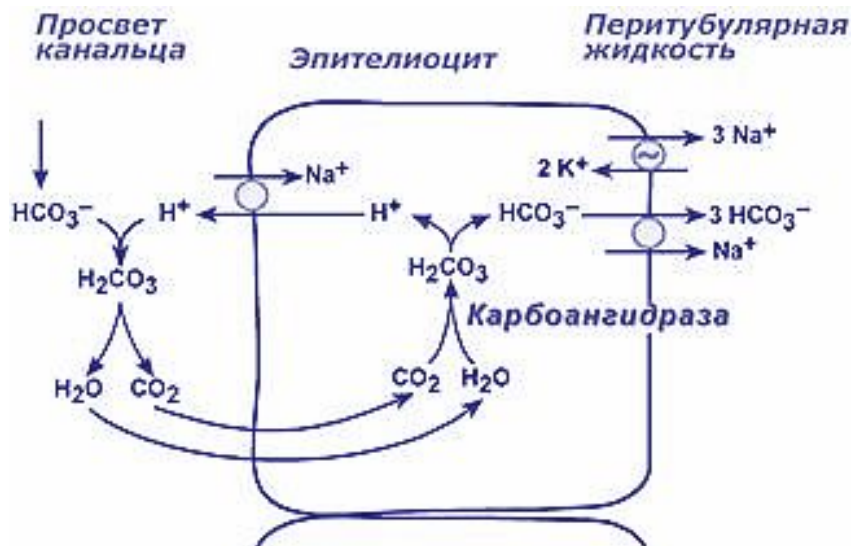
Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к топирамату
- Детский возраст до трех лет

Важные лекарственные взаимодействия:

- Фенитоин и карбамазепин понижают содержание топирамата в крови.
- Топирамат уменьшает уровень фенитоина в плазме и эффективность пероральных контрацептивов.
- Одновременное применение с препаратами, предрасполагающими к нефролитолазу, может увеличивать риск образования камней в почках

(топирамат блокирует карбоангидразу в почках, сдвигает рН мочи в щелочную сторону, увеличивает выведение фосфатов)



Противоэпилептические ЛС

Этосуксимид *per os*

Механизм действия:

- *Блокирует* кальциевые каналы
- *Угнетает* выделение аспарагиновой кислоты

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови незначительна
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 60$ часов
- Выведение – моча

Показания к применению:

Малые эпилептические припадки: пикнолептические абсансы, сложные или атипичные судорожные припадки, миоклонико-астатические малые припадки (*petit mal*), юношеские миоклонические припадки (импульсивные малые припадки).

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к этосуксимиду
- Детский возраст до шести лет

Важные лекарственные взаимодействия:

- Карбамазепин ускоряет метаболизм и снижает содержание этосуксимид в плазме.
- Вальпроевая кислота изменяет уровень (уменьшает или увеличивает) этосуксимид в крови.

Фенобарбитал *per os*

Механизм действия:

- *Активирует* барбитуровые рецепторы ГАМК-ергических комплексов
- *Блокирует* AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты, натриевые и кальциевые каналы

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 90%
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 22$ часа
- Выведение – моча (35-60%) и кал (40-65%)

Показания к применению:

- Лечение и профилактика всех форм эпилепсий, за исключением абсансов (*petit mal*),
- Судороги не эпилептического генеза,
- Хорея,
- Спастический паралич,
- Возбуждение,
- Нарушение сна,
- *Спазм периферических артерий,*
- *Гемолитическая болезнь новорожденных.*

Фенобарбитал *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к барбитуратам,
- Манифестирующая или латентная порфирия в анамнезе (*возможно усиление симптомов за счет индукции ферментов, ответственных за синтез порфирина*),
- Выраженная анемия,
- Респираторные заболевания, сопровождающиеся одышкой или обструкцией дыхательных путей,
- Печеночная и/или почечная недостаточность,
- Миастения,
- Алкоголизм,
- Лекарственная или наркотическая зависимость, в т.ч. в анамнезе,
- Беременность (особенно I триместр), кормление грудью.

Фенобарбитал *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

Усиливает метаболизм ЛС, биотрансформирующихся в печени (за счет активации микросомальных ферментов окисления) и снижает эффект:

- непрямых антикоагулянтов, в т.ч. варфарина, аценокумарола, фениндиона и др.,
- кортикостероидов,
- препаратов наперстянки,
- хлорамфеникола, метронидазола, доксициклина (уменьшает $T_{1/2}$ доксициклина, этот эффект может сохраняться в течение 2 нед после прекращения приема барбитурата),
- трициклических антидепрессантов,
- эстрогенов,
- салицилатов,
- парацетамола и др.

Фенобарбитал снижает всасывание гризеофульвина и уровень его в крови.

Фенобарбитал *per os*

Важные лекарственные взаимодействия:

Эффект барбитуратов на метаболизм противосудорожных средств:

- возможно понижение или повышение концентрации фенитоина в крови,
- вальпроевая кислота, вальпроат натрия повышают уровень фенобарбитала в крови,
- фенобарбитал снижает концентрацию в плазме карбамазепина, клоназепама.

При одновременном применении с другими средствами, угнетающими ЦНС (в т.ч. седативные, снотворные, некоторые антигистаминные, анксиолитики), и алкоголем возможен аддитивный угнетающий эффект.

Ингибиторы MAO пролонгируют эффект фенобарбитала (*вероятно, вследствие угнетения его метаболизма*).

Клоназепам *per os*

Механизм действия:

- *Активирует* бензодиазепиновые рецепторы ГАМК-ергических комплексов
- *Блокирует* натриевые каналы

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови 85%
- Метаболизм в печени
- $T_{1/2} = 20-60$ часов
- Выведение – моча (50-70%) и кал (10-30%)

Показания к применению:

- Все клинические формы эпилепсии и судорог у детей и взрослых
- Абсансы (*как правило, не является препаратом выбора вследствие побочных явлений и возможности привыкания*);
- Атонические и миоклонические припадки;
- Повышенный мышечный тонус,
- Панические расстройства;
- Психомоторное возбуждение на фоне реактивных психозов;
- *Эпилептический статус (парентеральное введение – нет зарегистрированных в РФ форм).*

Клоназепам *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к бензодиазепинам,
- Закрытоугольная глаукома,
- Миастения,
- Угнетение дыхательного центра,
- Выраженная дыхательная недостаточность,
- Выраженная печеночная и/или почечная недостаточность,
- Кормление грудью,
- Возраст до 18 лет (при панических расстройствах).

Важные лекарственные взаимодействия:

Угнетающее влияние на ЦНС усиливают

- алкоголь,
- наркотические анальгетики,
- снотворные средства (в т.ч. барбитураты),
- другие анксиолитики и противосудорожные средства,
- нейролептики (в т.ч. фенотиазины, тиоксантены и бутирофеноны),
- ингибиторы MAO,
- трициклические антидепрессанты,
- Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал ускоряют метаболизм клоназепама, снижают его уровень в крови на 30% и ослабляют действие.

Габапентин *per os*

Механизм действия:

- Связывается с габапентинсвязывающим белком в кальциевых каналах, что уменьшает поступление Ca^{2+} в пресинаптические окончания с последующим снижением выделения возбуждающих нейромедиаторов.
- Увеличивает высвобождение ГАМК из пресинаптической мембраны

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови <3%
- Метаболизм - нет
- $T_{1/2} = 5-7$ часов
- Выведение – моча (100%)

Показания к применению:

- Парциальные эпилептические припадки в т.ч. с вторичной генерализацией у взрослых и детей старше 12 лет (*монотерапия или комбинированная терапия*),
- Нейропатическая боль у взрослых.

Габапентин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к габапентину,
- Возраст до 18 лет (при панических расстройствах),
- Острый панкреатит,
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы.

Важные лекарственные взаимодействия:

- Антациды снижают биодоступность габапентина
- Циметидин незначительно снижает выведение габапентина.
- Морфин (60 мг) при приеме через 2 ч после приема габапентина (600 мг) увеличивал AUC габапентина на 44%.

Отсутствуют клинически значимые взаимодействия между габапентином и:

- другими противосудорожными средствами (фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, карбамазепин),
- пероральными контрацептивами, содержащими норэтистерон и/или этинилэстрадиол.

Прегабалин *per os*

Механизм действия:

- *связывается* с дополнительной субъединицей ($\alpha 2$ - δ -протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, угнетает высвобождение нейротрансмиттеров из терминалей

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови отсутствует
- Метаболизм – практически отсутствует
- $T_{1/2} = 6$ часов
- Выведение – моча (98%)

Показания к применению:

- Лечение нейропатической боли у взрослых;
- Эпилепсия (в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией);
- Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых;
- Лечение фибромиалгии у взрослых.

Прегабалин *per os*

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к прегабалину,
- Возраст до 17 лет.

Важные лекарственные взаимодействия:

- Опиоиды – ↑ вероятность запора,
- Этанол, лоразепам (*прегабалин усиливает действие данных препаратов*)

Отсутствуют клинически значимые взаимодействия между габапентином и:

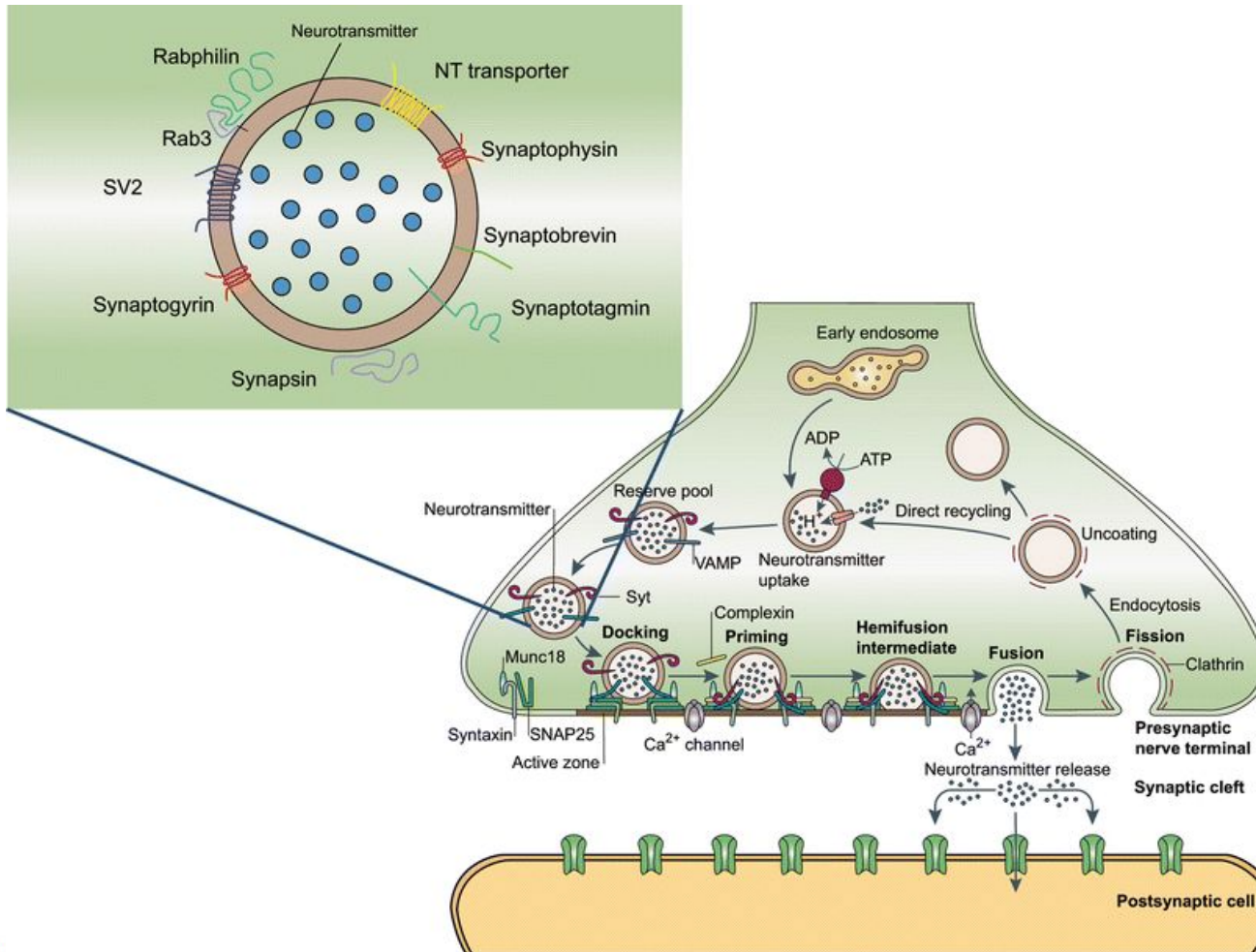
- фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом,
- пероральными гипогликемическими средствами, диуретиками, инсулином, фенобарбиталом, тиагабином и топираматом,
- пероральными контрацептивами, содержащими норэтистерон и/или этинилэстрадиол.

Противоэпилептические ЛС

Левитирацетам *per os, в/в* (временная альтернатива при невозможности приема *per os*)

Механизм действия:

- *Связывается* с синаптическим везикулярным белком SV2A и, вероятно, угнетает высвобождение нейротрансмиттеров из терминалей



Леветирацетам *per os, в/в* (временная альтернатива при невозможности приема *per os*)

Фармакокинетика:

- Связь с белками крови <10%
- Метаболизм – печень (без участия системы цитохрома)
- $T_{1/2}$ = 6-8 часов
- Выведение – моча (95%)

Показания к применению:

- Монотерапия парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.
- В составе дополнительной терапии:
 - парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией;
 - миоклонические судороги у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
 - первично-генерализованные судорожные тонико-клонические припадки у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противоэпилептические ЛС

Леветирацетам *per os, в/в* (временная альтернатива при невозможности приема *per os*)

Противопоказания к применению:

- Повышенная чувствительность к леветирацетаму,
- Возраст до 4 лет.

Важные лекарственные взаимодействия:

- При одновременном применении леветирацетама и метотрексата было отмечено снижение клиренса метотрексата, приводящее к повышению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней

Отсутствуют клинически значимые взаимодействия между леветирацетамом и:

- другими противосудорожными средствами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин, топирамат и примидон),
- пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел,
- дигоксином,
- варфарином.

Эффективность основных противоэпилептических ЛС

| Препарат | Фокальные приступы (простые или сложные) | Вторично-генерализованные ТКП | Первично-генерализованные ТКП | Миоклонические приступы | Абсансы |
|---------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------|
| <i>Карбамазепин</i> | + | + | + | Аггравация | Аггравация |
| Клобазам* | + | + | +? | +? | +? |
| Клоназепам | +? | +? | Аггравация? | + | + |
| Этосуксимид | - | Аггравация? | Аггравация? | + | + |
| <i>Габапентин</i> | + | + | - | Аггравация | Аггравация |
| Ламотриджин | + | + | + | Аггравация | + |
| Леветирацетам | + | + | + | + | +? |
| <i>Оскарбазепин</i> | + | + | + | Аггравация | Аггравация |
| Фенобарбитал | + | + | + | + | Аггравация? |
| <i>Фенитоин</i> | + | + | + | - | Аггравация |
| <i>Прегабалин</i> | + | + | Не известно | Аггравация | ? |
| <i>Тиагабин*</i> | + | + | - | Аггравация | Аггравация |
| Топирамат | + | + | + | + | +? |
| Вальпроат | + | + | + | + | + |
| <i>Вигабатрин*</i> | + | + | - | Аггравация | Аггравация |
| Зонисамид | + | + | + | + | +? |

Препараты, выделенные курсивом, не эффективны или противопоказаны при идиопатических генерализованных эпилепсиях, однако, карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин могут применяться при изолированных первично-генерализованных тонико-клонических приступах.

(?) - недостаточно надежных данных, подтверждающих данный эффект препарата.

Эффективность основных противоэпилептических ЛС

| Эпилептические приступы / синдромы | АЭП первого выбора в порядке убывания значимости | АЭП второго выбора в порядке убывания значимости |
|---|--|--|
| Фокальные (простые и сложные) приступы с или без вторичной генерализации в ГТКП | Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат | Клобазам*, вальпроат, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин* |
| Изолированные первично-генерализованные ТКП | Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин, леветирацетам, ламотриджин, топирамат | Карбамазепин, окскарбазепин |
| Изолированные миоклонические приступы | Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал, леветирацетам | Фенитоин, этосуксимид, топирамат, зонисамид |
| Изолированные абсансы (типичные и атипичные) | Вальпроат, этосуксимид, ламотриджин | Клоназепам, зонисамид, топирамат |
| Негативный миоклонус и атонические приступы | Этосуксимид, вальпроат, леветирацетам | Клоназепам, зонисамид, топирамат |
| Тонические приступы | Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал, топирамат, ламотриджин | Клоназепам, клобазам*, зонисамид |

* - не зарегистрирован в РФ как лекарственное средство

Эффективность основных противоэпилептических ЛС

| Эпилептические приступы / синдромы | АЭП первого выбора в порядке убывания значимости | АЭП второго выбора в порядке убывания значимости |
|--|--|--|
| Все синдромы фокальной эпилепсии | Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат | Клобазам*, вальпроат, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин* |
| Детская абсансная эпилепсия | Этосуксимид, вальпроат, ламотриджин | Клоназепам |
| Юношеская абсансная эпилепсия | Вальпроат, этосуксимид, ламотриджин | Клоназепам, зонисамид, топирамат, леветирацетам |
| Юношеская миоклоническая эпилепсия | Вальпроат, фенобарбитал, леветирацетам, топирамат | Клоназепам, этосуксимид, зонисамид, ламотриджин |
| Фотосенситивная эпилепсия и другие рефлекторные эпилептические приступы | Вальпроат, леветирацетам | Клоназепам, ламотриджин |
| Синдром Леннокса-Гасто и другие эпилептические энцефалопатии (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов) | Вальпроат, ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат, зонисамид | Клобазам*, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат |

* - не зарегистрирован в РФ как лекарственное средство