

Противоэпилептические средства

Тезисы лекции для СПО

Эпилепсия

- от лат. *epilepsia*
 - историческое русское название – «падучая»
- хроническое заболевание, которое проявляется внезапно возникающими стереотипными судорожными приступами

Эпидемиология

- 5-8 человек на 1000 людей

Причины: травма мозга (в родах),

Инсульт

Опухоль мозга

Риск у потомков - 2-4 раза выше

Повреждение мозга → рубец, киста
отек

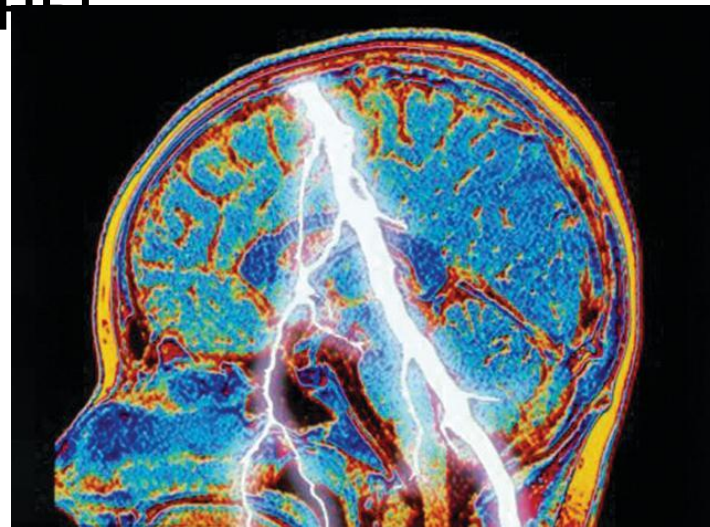


эпилептогенный ←

сдавление

Эпилептогенный очаг

- Генерирует нервные импульсы – вспышки
- Электрическая волна возбуждения переходит на соседние зоны
- Локальное возбуждение – локальное проявление
- Тотальное возбуждение - Генерализация



ЭПИПРИПАДОК - внезапные, патологически избыточные нервные импульсы-разряды, которые распространяются из эпилептогенного очага и могут затрагивать отдельные группы мышц или все тело.

Классификация эпилептических приступов

(1/5)

1) Простые парциальные приступы (50-70%)

а) Моторные приступы:

- судороги в отдельной части тела (фокальные без марша),
- джексоновские (с маршем),
- голосовые (фонаторные),
- напряжение мышц или вынужденная поза (тонические)

б) Соматосенсорные (галлюцинации):

- Зрительные
- Слуховые
- Обонятельные
- Вкусовые
- Тактильные

Классификация эпилеприпадков

(2/5)

в) вегетативные

внезапная потливость, покраснение лица,
сужение-расширение зрачков,
сердцебиение, неприятные ощущения в
животе, в горле

г) психические

«дежа вю», нарушение чувства времени,
страх, звучание музыкальных
произведений

Классификация эпилеприпадков (3/5)

2. Сложные парциальные припадки:

Первоначально парциальный компонент,
затем отключение сознания (1-1,5 мин)

Сознание после парциального припадка
спутанное

Классификация эпилеприпадков

(4/5)

3. Генерализованные припадки:

а) абсанс (petit mal)

кратковременный приступ нарушения сознания
(сознание не спутанно; типичный/атипичный)

б) миоклонус:

короткие мышечные подергивания (голова,
шея)

в) клонический припадок:

серия мышечных сокращений сгибателей-
разгибателей конечностей, туловища

г) атонический припадок

д) большой судорожный припадок grand

Классификация эпилеприпадков

(5/5)

- Неклассифицируемые припадки
- Случайные и провоцируемые (стресс, алкоголь, менструация, засыпание, свет)

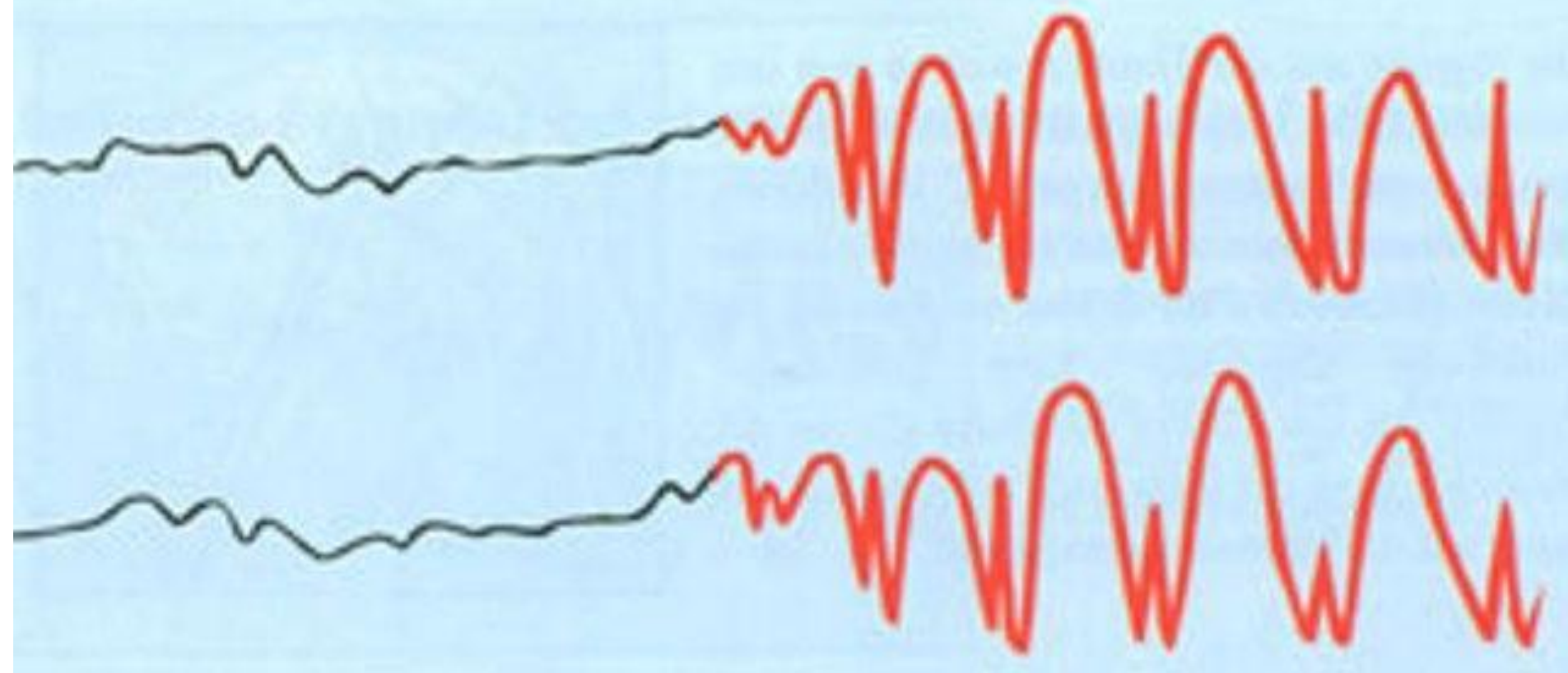
«Аура» (с греч. – «дуновение», «ветерок») - предчувствие, предощущение, предвестник приступа: ощущения, эмоции

Эпилептический статус - припадки, продолжающиеся настолько часто, что больной между ними не приходит в сознание.

Диагностика - ЭЭГ

нормальная
ЭЭГ активность

эпилептическая
ЭЭГ активность







**Sky Dive
12000ft
Goes wrong**

Прогноз

- без лечения тяжелые формы могут приводить к летальному исходу
- у 70% больных – ремиссия
- у 20% больных ремиссия составляет более 25 лет
- 20-30% больных не поддаются лечению
- раннее начало лечение – предиктор успеха
- социальные ограничения (проф.деят-ть)

- Я выбрала себе профессию дизайнера (компьютерный дизайн рекламы) и работаю вот уже 10 лет - может дело в том, что очень люблю свою работу, однако приступов она не вызывает. Зато когда попадаетесь нудная и мелкая работа, у меня случаются «провалы» - приходится отвлекаться, расслабиться, иногда даже принять полтаблетки Феназепама, и через минут 20 уже можно продолжить полноценно работать, коллеги даже не замечают (они и не знают...)

- *Я преподаватель информатики. Сюжет такой: чувствую, что "накатывается". Сразу же выхожу из аудитории. В это время, если нет "отключки" мне лучше молча постоять, посидеть. Но если с "уплыванием", я продолжаю что-то делать и не помню. Но интересно, что делаю, то что собиралась. Вот недавно, ехала в автобусе, собралась выйти через три остановки. Чувствую, что "уплываю". Дальше не помню, пришла в себя как иду по улице, вышла на той остановке, что и собиралась... .*

- *Я сначала работала гидом -переводчиком, затем менеджером во франц. турфирме. А вообще - даже с приступами, можно учить языки и зарабатывать переводами и репетиторством на дому!*

- *За 2 года с момента первого приступа поменяла три места работы: старший кассир, бухгалтер-кассир. Вроде знаю работу досконально, а внимание рассеяно - отсюда ошибки. С долговременной памятью всё в порядке, владею финским и английским языками. Эпилептолог мне на мои жалобы ответила, что с таким диагнозом вообще разрешено только 3 часа в день у телевизора на расстоянии 2-х метров, а я за компом каждый день по 8 часов.*

- *Болею 20 лет. Работаю в аптеке. Заведующая. Понятно, что на работе не знают о том, какой у меня диагноз. Знают, что иногда болею, но с чем связано - нет. Работаю тоже за компьютером, заказы, оприходование товара и т.д. Проблема есть с концентрацией внимания. В результате чего много времени уходит на работу, которую можно было сделать быстрее. Ну и конечно устаю быстро. А еще подседа на кофе, он дает мне возможность долго и упорно работать...*

Лечение эпилепсии

- Цель лечения – повысить качество жизни
- **Медикаментозное лечение:**
уменьшить кол-во приступов при
минимуме побочных действий лекарств
- Госпитализация при необходимости
- Нейрохирургическая операция,
психотерапия, диетотерапия,
музыкотерапия, иглоукалывание
- Постоянное наблюдение неврологом

Лечение эпилептических приступов

- Курсовое, симптоматическое лечение (травма, нейроинфекция) – купирование острого состояния
- Длительное (постоянное) лечение – профилактика приступов эпилепсии при ее подтверждении (!):

ЭЭГ-признаки, морфологические изменения в ГМ, возникший эпилептический статус, повторение приступов, отягощенная наследственность, социальные факторы

Тактика эпилептолога

- Решение о необходимости фармакотерапии (**2 и более неспровоцированных приступа**)
- Выбор противосудорожного средства - монотерапия
- Поиск этиологии (причины) эпилепсии
- Проведение монотерапии
- При неэффективности монотерапии – политерапия
- Решение о прекращении лечения

Монотерапия

- Минимальная доза в начале лечения
- Титрование дозы до достижения стойкого эффекта или проявления значимых ПД.
- Хорошая эффективность - продолжение лечения
- Низкая эффективность – добавляют второе ЛС (или замена)
- Плохая переносимость – замена монопрепарата

При неэффективности монотерапии -
политерапия

Преимущества монотерапии

- достаточная эффективность у большинства пациентов (70%)
- добавление второго препарата дает прирост эффективности лишь у каждого 2-3 больного, не поддающегося адекватной терапии одним препаратом
- меньше побочных эффектов, чем при использовании 2 препаратов
- меньше риск лекарственных взаимодействий
- удобство применять 1 препарат, большая приверженность к лечению
- меньшая стоимость

ПОЛИТЕРАПИЯ:

ОПАСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

- **МЕЖДУ СОБОЙ**
- **МЕЖДУ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ (МОЩНАЯ ИНДУКЦИЯ
ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ)**

История использования ПЭС

- 1857 Г. – НАТРИЯ БРОМИД
- ФЕНОБАРБИТАЛ
- ФЕНИТОИН
- КОНЕЦ XX В - примидон, этосуксимид, карбамазепин, вальпроевая кислота, бензодиазепины
- Новые ПЭС:

Топирамат, лакосамид,
леветирацетам

МНН	Торговое название
Вальпроевая кислота	Депакин, Конвулекс, Конвульсофин
Габапентин	Нейронтин, Габагамма, Конвалис
Зонисамид	Зонегран
Карбамазепин	Тегретол, Финлепсин
Лакосамид	Вимпат
Ламотриджин	Ламиктал, Конвульсан
Леветирацетам	Кеппра, Зеницетам
Оскарбазепин	Трилептал
Эсликарбазепин	Эксалиеф
Прегабалин	Лирика, Альгерика
Топирамат	Топамакс, Макситопир, Топалепсин
Фенитоин	Дифенин
Фенобарбитал	
Примидон	Гексамидин
Бензобарбитал	Бензонал
Этосуксимид	Суксилеп

Механизм действия	Препараты
Блокада вольтажзависимых Na^+ -каналов ($\downarrow \text{Na}^+$)	Карбамазепин Ламотриджин Окскарбазепин* Фенитоин
Множественный (в основном за счет блокады Na^+ -каналов)	Фенобарбитал ($\downarrow \text{Na}^+$, Ca^{2+} , $\uparrow$ ГАМК, $\downarrow$ глутамат) Топирамат ($\downarrow \text{Na}^+$, Ca^{2+} , $\uparrow$ ГАМК, $\downarrow$ глутамат) Вальпроат ($\downarrow \text{Na}^+$, Ca^{2+} , $\uparrow$ ГАМК, $\downarrow$ глутамат) Зонисамид* ($\downarrow \text{Na}^+$, Ca^{2+})
Повышение активности тормозной ГАМК	Клобазам* (ГАМК _A) Клоназепам (ГАМК _A) Тиагабин* (ГАМК в нейронах и глии) Вигабатрин (селективный ингибитор ГАМК-трансаминазы)
Блокада Т-типа Ca^{2+} -каналов ($\downarrow \text{Ca}^{2+}$)	Этосуксимид
Модификация Ca^{2+} -каналов и высвобождение нейротрансмиттеров	Габапентин Прегабалин
Новый, связанный с синаптическими везикулами SV2A	Леветирацетам

Вальпроевая кислота –вальпроат натрия

(Депакин, Депакин Хроно, Конвулекс)

- Сироп, табл., гран., р-р д/ин 200, 300, 500 мг
- Начальная доза 400 мг; поддерживающая доза – 1000-2500 мг (в 2-3 приема)
- **П:** все формы Э!
- **ПД:** сонливость, тремор (временное снижение дозы), диспепсия, отеки, нар.менстр.ц., аллопеция
- Лекарственные взаимодействия (замедление разрушения других лекарств, кроме КПК)
- **ПП:** берем!, заб.печени, панкреатит, геморр.

Фенитоин

- Таблетки 100 мг
- Начальная доза до 300 мг/сут, поддерж.доза 300-500 мг/сут в 3 приема
- **П:** все формы Э, кроме абсансов
- **ПД:** сонливость, нарушение зрения, оволосение, стоматит, агрессия, депрессия, рвота, сыпь, пораж.печени и крови
- Лекарственные взаимодействия (ускорение разрушения других лекарств)
- **Сейчас не является препаратом выбора: нелинейная ФК, ПД**
- **ПП:** АВ нарушения, берем.

Карбамазепин (Тегретол, Финлепсин)

- Таблетки 200, 400 мг
- Начальная доза 200 мг/сут, поддерживающая доза 600-1200 мг/сут (в 3 приема)
- **П:** парциальная Э, тонико-клоническая генерализованная Э; невралгия тр.нерва, МДП
- **ПЭ:** сонливость, нарушение зрения, сыпь, анемия, пор.печени
- Лекарственные взаимодействия (ускорение разрушения других лекарств, в т.ч. КПК)
- **ПП:** AV-нарушения, анемия, абсансы,

Ламотриджин (Ламиктал, Конвульсан, Ламолеп)

- Таблетки 25, 50, 100, 200 мг
- Начальная доза 25 мг/сут, поддерживающая доза 100-200 мг/сут в 2 приема
- **П:** парциальная, генерализованная Э, в т.ч. абсансы
- **ПД:** сыпь, сонливость, диплопия, тремор
- Взаимодействия: не индуктор, не ингибитор, совместим с КПК
- **ПП:** возраст до 2 лет

Габапентин (Нейронтин, Тебантин)

- Таблетки, капсулы 100, 300, 400, 600, 800 мг
- Начальная доза 900 мг, поддерживающая 900-3600 мг в 3 приема
- П: сложные парциальные приступы, резистентная Э (как доп.средство); невралгия
- ПД: сонливость, атаксия, тремор
- Не метаболизирует
- ПП: нет

Тип припадка	Первая линия	Вторая линия
Первично генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические	Вальпроат Ламотриджин Топирамат	Карбамазепин Фенобарбитал Прегабалин Леветирацетам
Миоклонические	Вальпроат Леветирацетам	Ламотриджин Топирамат Леветирацетам
Абсансы	Вальпроат Этосуксимид	Ламотриджин Этосуксимид Топирамат Леветирацетам

Парциальные	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепин Топирамат	Фенитоин Прегабалин Габапентин Леветирацетам
Вторично генерализованные	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепин Топирамат	Фенитоин Фенобарбитал Прегабалин Габапентин Леветирацетам
Недифференцированные	Вальпроат Топирамат	Топирамат Ламотриджин Леветирацетам

При резистентной эпилепсии

- Новые ПЭС:

Топирамат, лакосамид, леветирацетам, прегабалин, зонисамид, эсликарбазепин (практически не метаболизируют)

- Практически нет взаимодействий с ЛС
- Стоимость лечения

ЭПИЛЕПСИЯ И ДЕПРЕССИЯ

При депрессии высокий риск депрессии:
ТЦА – п/п, показаны СИОЗС

Прекращение лечения

ОТСУТСТВИЕ ПРИСТУПОВ – НЕ ПОВОД ДЛЯ
ОТМЕНЫ ЛЕЧЕНИЯ!

40% рецидивов вызваны прекращением приема ЛС
в течение первого года у больных без приступов

Отмена лечения

- при неэпилептических припадках (эпилепсия диагностирована ошибочно);
- при возрастзависимой эпилепсии (роландическая);
- **припадков нет более 2 лет** (низкий риск рецидива)
- припадков нет более 5 лет (высокий риск

Эпилептический статус

- состояние, при котором припадки часты и/или продолжительны, что формирует стабильно и качественно иное эпилептическое состояние, а в период между приступами не наступает полного восстановления сознания.
- с практической точки зрения это приступ Э > 30 минут.
- преобладает у детей, у мальчиков
- апноэ, отек мозга, ишемия мозга

Лечение

- Диазепам, медазепам, клоназепам в/м, в/в, и/р
- Фенитоин
- Тиопентал натрия
- Мидазолам
- Пропофол

Первая помощь при приступе эпилепсии

- Уложить на мягкое место
- Зажать в зубах ткань (челюсти не разжимать)
- Для избежания аспирации слюной – голову набок
- Вызвать «скорую»