

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ,
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ

ЭПИЛЕПСИЯ

- Эпилепсия – группа заболеваний головного мозга, единственным или доминирующим проявлением которых являются повторяющиеся эпилептические припадки.
- Эпилептический припадок проявляется внезапно возникающей преходящей неврологической дисфункцией, связанной с чрезмерным гиперсинхронным разрядом корковых нейронов

- **Термин «эпилепсия» (греч. epilepsy - схватка, судорога, припадок) введен древнегреческим врачом Гиппократом (460-370 гг. до н.э.) как обозначение особой болезни мозга, проявляющейся припадками**
- **Гиппократ считал - эпилепсия может быть наследственной, но приступы "провоцируются солнцем, ветрами, холодом, изменяющими консистенцию мозга"**

Помимо эпилептических, существуют пароксизмы, имеющие не эпилептический генез



Винсент ван Гог
голландский
художник



Ф. М. Достоевский
русский писатель



Альфред Нобель
шведский химик



Жан-Батист Мольер
французский
драматург, актер



Жанна д'Арк
французская
национальная героиня



Св. Павел
апостол

- В начале 19 века во многих странах существовали колонии для больных эпилепсией, и законы, лимитирующие вступление пациентов в брак и рождение детей.
- В Греции и Риме эпилепсия считалась заразной болезнью. Больные жили в обстановке стыда, презрения и горя.
- В 1907 году в США, штате Индиана был впервые принят закон о принудительной стерилизации больных эпилепсией. Во многих штатах врачи должны были извещать государственные власти обо всех случаях эпилепсии, как это делалось в отношении оспы и сифилиса.
- Последний закон, лимитирующий вступление в брак больных эпилепсией, отменили лишь в 1982 году.
- Общество перешло от изоляции и стерилизации пациентов к лечению и созданию научных программ, лабораторий и современных технических средств для изучения и лечения эпилепсии.

- ✓ **Цель лечения эпилепсии – улучшение качества жизни больного, путем**
 - ✓ предупреждения (контроля) приступов
 - ✓ предотвращения побочных эффектов лечения
- ✓ **Лечение эпилепсии носит, в основном, симптоматический характер**

● **Основной задачей**

лечащего врача является выбор наиболее эффективного противоэпилептического препарата, который бы отличался хорошей переносимостью и безопасностью, а также оказывал бы наименьшее негативное влияние на качество жизни пациента.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

(ИСТОРИЯ ВОПРОСА)

- 1857 год - использование бромидов
- 1912 год - использование фенобарбитала
- 1938 год - использование фенитоина в США
- 1952 год - использование примидона, карбамазепина и этосуксимида
- 1964 год - использование диазепама (Седуксен)
- 1967 год - использование вальпроевой кислоты и вальпроата натрия (Конвулекс, Депакин, Энкорат, Конвульсофин)
- 1993 год – начало использования ламотриджина (Ламиктал)
- 1995 год – начало использования топирамата (Топамакс)
- 2004 год – начало использования леветирацетама (Кеппра)
- 2005 год – начало использования окскарбазепина (Трилептал)

Основные правила фармакотерапии эпилепсий

(Л.Р. Зенков, 2004)

- Точный диагноз формы эпилепсии и типа приступов
- Правильный выбор препарата
- Монотерапия препаратом первой линии
- Принцип постепенного наращивания дозы до наступления эффекта или появления побочных эффектов
- Переход на монотерапию альтернативным препаратом первой линии при отсутствии эффекта от предыдущего
- При неэффективности монотерапии допустима дуо- и политерапия
- Если дуотерапия препаратами первой линии не эффективна, вводятся препараты новейшего поколения
(топирамат, ламотриджин, леветирацетам)
- Использование пролонгированных форм препаратов для поддержания стабильной концентрации

Противоэпилептические средства

- Средства, применяемые для профилактики приступа
- Средства применяемые для купирования приступа

Генерализованные формы эпилепсии

Большие судорожные припадки

Натрия вальпроат

Карбамазепин

Ламотриджин

Топирамат

Дифенин

Фенобарбитал

левитирацетам

Малые приступы эпилепсии

Этосуксимид

Триметин

Клоназепам

Натрия вальпроат

ламотриджин

Фокальные (парциальные) формы эпилепсии

Карбамазепин

Натрия вальпроат

Топирамат

Ламотриджин

Левитирацетам

Дифенин

фенобарбитал

Классификация

противоэпилептических препаратов по механизму действия

I. Средства, блокирующие натриевые каналы

Дифенин Ламотриджин Топирамат

Карбамазепин Натрия вальпроат

II. Средства, блокирующие кальциевые каналы Т-типа

Этосуксимид Триметин Натрия Вальпроат

III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

1. Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК_A рецепторам

БДА (диазепам, лоразепам, клоназепам)

Фенобарбитал Топирамат

2. Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации

Натрия вальпроат

*3. Средства, препятствующие инактивации
ГАМК*

Вигабатрин

*4. Средства, блокирующие нейрональный и
глиальный захват ГАМК*

Тиагабин

**IV. Средства, блокирующие глутаматные
AMPA-рецепторы**

Топирамат

Характеристика отдельных препаратов

ФЕНОБАРБИТАЛ (ЛЮМИНАЛ)

- Производное барбитуровой кислоты
- Повышает аффинитет ГАМК к ГАМК_A рецепторам
- Тормозит глутаматергическую нейротрансмиссию
- В высоких концентрациях влияет на ток ионов натрия и блокирует кальциевые каналы L- и N-типов
- Угнетает возбудимость нейронов эпилептогенного очага

ФЕНОБАРБИТАЛ

ПОКАЗАНИЯ

- Эпилепсия с парциальными и генерализованными припадками и (препарат второго ряда)
- Неэффективен при абсансах, миоклонических припадках, инфантильных спазмах

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к барбитуратам
- Дыхательная недостаточность
- Печеночная и/или почечная недостаточность
- Миастения
- Беременность и лактация

Фенобарбитал побочные эффекты

- Сонливость
- Депрессия
- Артериальная гипотензия
- Брадикардия
- Парадоксальное возбуждение
- Беспокойство
- Тромбоцитопения
- Агранулоцитоз
- Гиперактивность и нарушение внимания (у детей)
- Спутанность сознания
- Кожные высыпания
- Снижение либидо
- Гипокальциемия
- Остеомаляция
- Нарушения функции печени

ФЕНИТОИН

- Производное гидантоина
- Блокирует натриевые каналы
- Возможно ингибирует кальциевые каналы

ФЕНИТОИН

ПОКАЗАНИЯ

- Эпилепсия с парциальными и генерализованными судорожными припадками
- Невралгия тройничного нерва и другие невропатической боли
- Лицевой гемиспазм
- И др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность
- Эпилепсия с миоклоническими припадками и абсансами
- Нарушение функций печени и почек
- Сердечная недостаточность
- Кахексия
- Порфирия
- В период беременности назначается только по жизненным показаниям

Фенитоин побочные эффекты

- Головокружение
- Возбуждение
- Тремор
- Гиперплазия десен
- Остеопатии
- Гипокальциемия
- Мегалобластная анемия
- Контрактура Дюпюитрена
- Кожные аллергические реакции
- Лимфаденопатия
- Гирсутизм

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

- Препарат выбора для лечения большинства форм эпилепсии
- Ингибирует ГАМК-трансаминазу
- Блокирует натриевые каналы
- Блокирует кальциевые каналы Т-типа
- Относительно редко встречаются побочные эффекты

ВАЛЬПРОАТЫ

ПОКАЗАНИЯ

- Эпилепсия любого генеза
- Эпилептические припадки (генерализованные, парциальные, а также на фоне органических заболеваний мозга)
- Расстройства характера и поведения, связанные с эпилепсией (эпилептические психозы)
- Фебрильные судороги у детей
- Маниакально – депрессивный синдром с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами лития или другими лекарственными средствами

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте
- Выраженные нарушения функции печени и/или поджелудочной железы
- Порфирия
- Геморрагический диатез
- Выраженная тромбоцитопения
- Беременность (1 триместр)
- Период лактации
- Детский возраст, до 3 лет (таблетки ретард)

Вальпроаты

Побочные действия

Дозо-зависимые - тремор, увеличение веса, обратимое выпадение волос, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, периферические отеки, сонливость, гипераммониемия, поликистоз яичников.

По механизму идиосинкразии - острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, тератогенность.

Серьезные осложнения со стороны печени встречаются редко - у взрослых при монотерапии вальпроатами - 1:45000, у детей до 2 лет - 1:500

(M.Brodie, M.Dichter, 1997; A.Guberman, J.Bruni, 1999)

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

- Стимулируют БДА часть рецептора ГАМК
- Блокируют натриевые каналы
- Применяются для купирования эпилептического статуса, в качестве комбинированной терапии миоклонус - эпилепсии

ЛАМОТРИДЖИН

- Производное фенилтиразина
- Блокирует натриевые каналы
- Снижает высвобождение возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний
- Требуется контроль функции печени и почек

ТИАГАБИН

- Производное нипектовой кислоты
- Ингибирует обратный захват ГАМК
- Возможны побочные эффекты:
головокружение, нервозность депрессия,
сонливость

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Болезнь Паркинсона – идиопатическое медленно прогрессирующее заболевание ЦНС, характеризующееся замедленностью движений, ригидностью мышц, тремором в покое и нарушением позных рефлексов.
- Описана врачом Джеймсом Паркинсоном как дрожательный паралич

- Основное звено патогенеза БП – гибель дофаминергических нейронов черной субстанции
- Активация стимулирующих холинергических влияний в стриарной системе

ИСТОРИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- Антихолинергические препараты
- Агонисты дофаминовых рецепторов
- Препараты леводопы
- Амантадин
- Ингибиторы МАО В

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Тригексифенидил (Циклодол)**
- Бипериден (акинетон)
- Бензтропин
- Проциклидин

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Угнетают холинергические влияния в ЦНС
- Эффективны, в основном, при дрожательной форме БП
- Обладают выраженными побочными эффектами за счет периферических холиноблокирующих влияний
- Противопоказаны при глаукоме и аденоме предстательной железы

АНТАГОНИСТЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

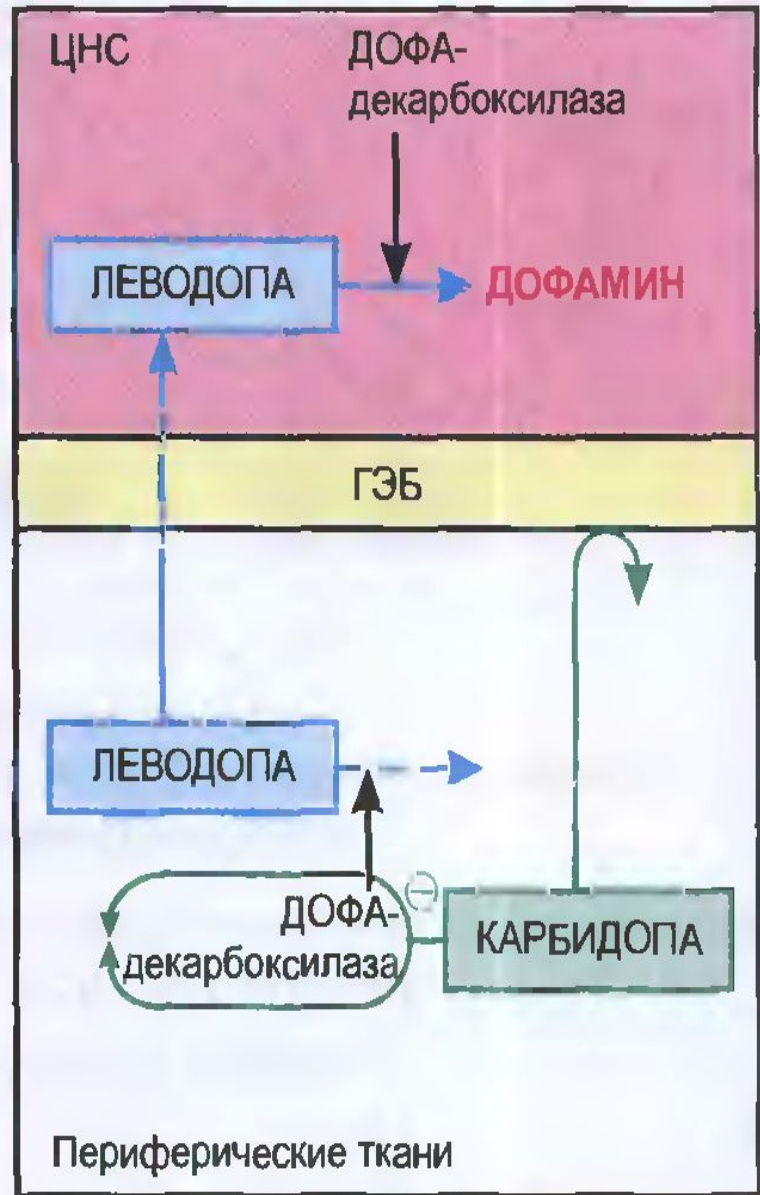
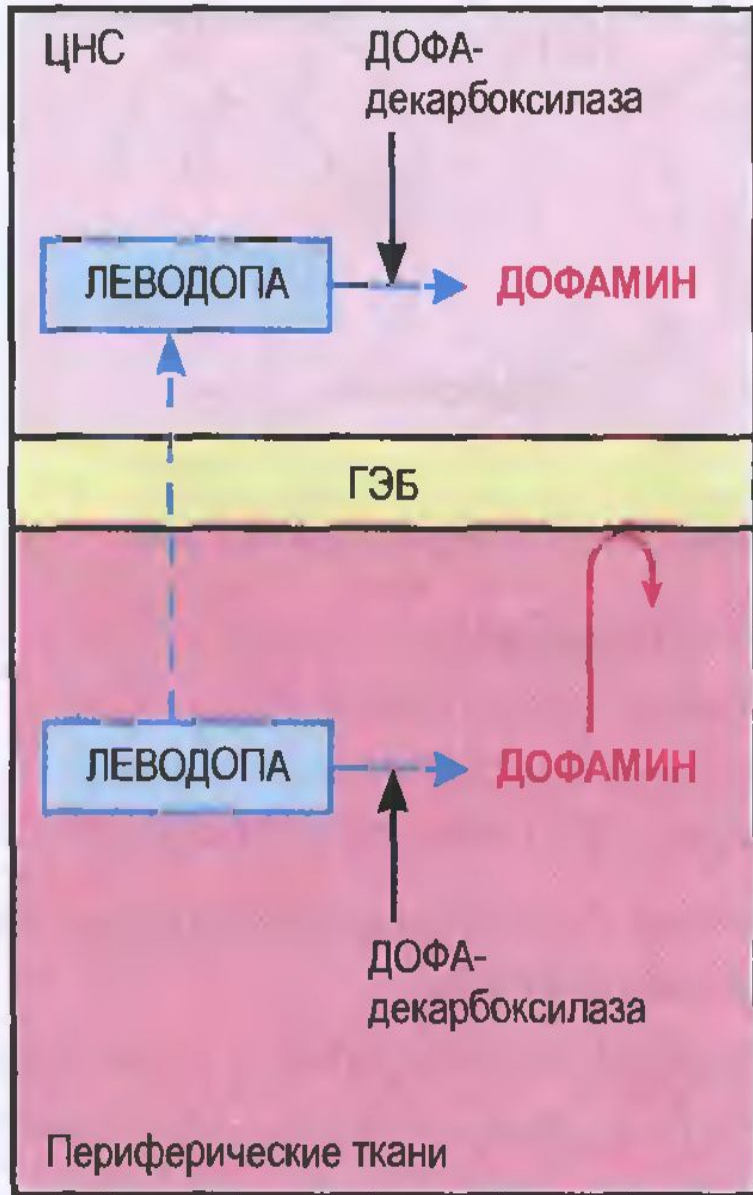
- Амантадин (мидантан, ПК-мерц)
 - Угнетают глутаматергические влияния в ЦНС
 - Стимулирует выброс дофамина из пресинаптических окончаний
 - Обладает периферическим холиноблокирующим эффектом
 - В меньшей степени, чем центральные холинолитики, влияет на тремор
 - Уменьшает ригидность и олигокинезию

ЛЕВОДОПА

- Является предшественником дофамина
- Проникает через ГЭБ, превращается в дофамин и накапливается в нейронах базальных ганглиев
- На периферии превращается в дофамин ДОФА-декарбоксилазой

ИНГИБИТОРЫ ДОФА-ДЕКАРБОКСИЛАЗЫ

- Карбидопа
- Бенсеразид
 - Препятствуют превращению леводопы в дофамин на периферии
 - повышают количество леводопы, проходящей через ГЭБ



ИНГИБИТОРЫ КОМТ

- **Энтакапон (комтан)**
- **Толкапон (тасмар)**
 - Ингибируют КОМТ
 - Увеличивают длительность действия препаратов леводопы
 - Повышают период жизни эндогенного дофамина

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОДОПЫ

- ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА
- Наком Синемет Тинамет Дуэллин
- ЛЕВОДОПА/БЕНСЕРАЗИД
- Мадопар
- ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА/ЭНТАКАПОН
- Сталево

РАННИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОДОПЫ

- Тошнота
- Рвота
- Тахикардия и др. нарушения ритма
- гипергидроз

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОДОПЫ

- Феномен истощения конца дозы
- Феномен «включения-выключения»
- Моторные и немоторные флуктуации
- Развитие моторных дискинезий
- Дофаминовый дисрегуляторный синдром

АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ЭРГОЛИНОВЫЕ

- Бромокриптин (парлодел)
- Перголид

НЕЭРГОЛИНОВЫЕ

- Пирибедил (проноран)
- Прамипексол (мирапекс)
- Ропинирол (реквип)

ИНГИБИТОРЫ МАО В

- Селегилин
- Разагилин
 - Препятствуют инактивации эндогенного дофамина
 - Обладают некоторым нейропротекторным действием
 - Есть данные о способности замедлять гибель нейронов

ПРИНЦИПЫ

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Леводопа является препаратом выбора при развитии болезни после 70 лет
- При развитии болезни до 70 лет начинать лечение с препаратов леводопы нецелесообразно
- Дозу противопаркинсонического препарата наращивать постепенно
- Терапия БП носит пожизненный характер
- Проведение «лекарственных каникул» нецелесообразно
- Предпочтение отдавать пролонгированным формам препарата
- Возможна комбинация противопаркинсонических препаратов разных групп

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!