

Противоэпилептические и противопаркинсонические средства

Кафедра фармакологии ДГМА

Профессор Ш.М. Омаров
2013 г.

Противоэпилептические средства

- Предупреждают и снижают частоту и интенсивность судорожных припадков или их эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства).
- Эпилепсией страдает 0,5-1% взрослого населения и 1-2% детей. Начало эпилепсии приходится на возраст до 12 лет.

Патогенез эпилепсии

- Эпилептогенный очаг генерирует высокочастотные потенциалы действия, локализуется в структурах с низким порогом возбуждения – медиобазальных отделах коры больших полушарий, гиппокампе, амигдале, таламусе, ретикулярной формации среднего мозга.
- Формирование эпилептической системы – возбуждение проводящих систем и центров головного мозга. Развитие «эпилептического мозга».
- Противозэпилептическую систему составляет система ГАМК: фронтоорбитальная кора, полосатое тело, мозжечок, ретикулярная формация моста.
- Различают генерализованную (5-6%) и парциальную (83%) формы эпилепсии.

Классификация

противоэпилептических средств

по применению при определенных формах эпилепсии:

1. Генерализованная форма эпилепсии:

- Большие припадки (тонико-клонические судороги): вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, дифенин, гексамидин, топирамат, бензонал.
- Эпилептический статус: диазепам, лоразепам, клоназепам, фенобарбитал-натрий, дифенин-натрий, средства для наркоза.
- Малые припадки (абсанс): этосуксимид, вальпроат натрия, клоназепам, ламотриджин, триметин.
- Миоклонус-эпилепсия: клоназепам, вальпроаты, ламотриджин, нитрозепама.

2. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии:

карбамазепин, вальпроаты, дифенин, ламотриджин, фенобарбитал, гексамидин, клоназепам, топирамат, габапентин, тиагабин, вигабатрин.

Классификация противоэпилептических средств

По механизму действия:

1. Блокаторы **натриевых** каналов: дифенин, карбамазепин, ламотриджин, вальпроаты, топирамат.
2. Блокаторы **кальциевых** каналов Т-типа: этосуксимид, триметин, вальпроаты.
3. Активаторы **ГАМК**-эргической системы:
 1. Агонисты ГАМК и ГАМК-А-рецепторов: бензодиазепины (диазепам, лоразепам, клоназапам), фенобарбитал.
 2. Стимуляторы синтеза ГАМК: вальпроаты.
 3. Антагонисты инактивации ГАМК: вигабатрин.
 4. Блокаторы обратного захвата ГАМК: тиагабин.
4. Инактиваторы **глутаматергической** системы:
 1. Уменьшение высвобождения из пресинаптической мембраны: ламотриджин.
 2. Блокаторы глутаматных AMPA-рецепторов: топирамат.

Побочные эффекты противоэпилептических средств

Препараты	Нежелательные эффекты
Фенобарбитал (люминал)	Кумуляция, седативное, снотворное влияние, нарушение памяти, аллергия, психическая и физическая зависимость
Дифенин (фенитоин)	Нейротоксичность, гепатотоксичность, атаксия, головокружение, нарушение речи, двоение в глазах, нистагм, судороги, галлюцинации, нейропатия, гиперпазия десен, кровотечение, аллергия
Карбамазепин (финлепсин)	Сонливость, головокружение, диплопия, гепатотоксичность, лейкопения, тромбоцитопения, аритмии, анемия
Этосуксимид	Сонливость, летаргия, головокружение головная боль, икота, паркинсонизм, светобоязнь, апластическая анемия
Вальпроаты	Гепатотоксичность, седация, атаксия, тремор, повышение аппетита, аллергия, поликистоз яичек, редко синдром Рейе, панкреатит

Побочные эффекты противоэпилептических средств

Препараты	Нежелательные эффекты
Ламотриджин	Редко головокружения, атаксия, сыпь
Габапентин (нейронтин)	Редко сонливость, нервозность, головокружение, головная боль, амнезия, слепота, ринит, фарингит, миалгия
Вигабатрин (сабрил)	Депрессия, утомляемость, слабость, сужение поля зрения (атрофия сетчатки)
Бензодиазепины	Сонливость, летаргия, антеградная амнезия, слабость, атаксия, головокружение, нарушение речи (дизартрия), агрессия, раздражительность, снижение концентрации внимания, анорексия, психическая и физическая зависимость, привыкание к дозе, остановка дыхания
Гексамидин (примидон)	Седация, атаксия, диплопия, психоз, нистагм, тромбоцитопения, рвота, лейкопения, лимфоаденопатия, гиповитаминоз

Болезнь Паркинсона

- Хроническое прогрессирующее заболевание пожилых людей, при котором поражается дофаминергическая система.
- Проявления заболевания: ригидность (повышенный тонус мышц), тремор (дрожание), гипокинезия (скованность движения).

Патогенез паркинсонизма

- Недостаток дофамина (тормозной медиатор мозга) при паркинсонизме приводит к двигательным и психическим нарушениям.
- Преваляирование активности глутаматергической системы над дофаминергической системой головного мозга.

Классификация противопаркинсонических средств

1. Активаторы дофаминергического влияния:
 - Предшественник дофамина: леводопа, леводопа+карбидопа (наком, мадопар).
 - Стимуляторы дофаминовых рецепторов (дофаминомиметики): бромокриптин.
 - Ингибиторы моноаминоксидазы В: селегилин.
2. Блокаторы глутаматергического влияния: мидантан.
3. Блокаторы холиергического влияния: циклодол.

Леводопа (L-ДОФА)

- Для повышения транспорта леводопы через гематоэнцефалический барьер и для уменьшения побочных эффектов его комбинируют с карбидопой или бенсеразидом (ингибиторами декарбоксилаз).
- Действие препарата начинается через 1 нед. Наиболее эффективна леводопа в течение 2-5 лет. Постепенно развивается привыкание и дискинезии.
- Побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, гипотензия, психоз, хорей, аритмия.
- Противопоказан при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы, психозах.

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Бромокриптин - агонист дофаминовых D2-рецепторов.
- Ропинирол - агонист дофаминовых D2-, D3-, D4-рецепторов.
- Тормозят активность и продукцию пролактина и гормона роста.
- Применяются как правило в комбинации с леводопой.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, гипотензия, а при длительном лечении: психоз, дискинезия, непереносимость алкоголя, запор, сонливость, отеки ног.
- Ропинирол превосходит бромокриптин по эффективности.

Ингибиторы МАО-В

- Селегилин (депренил) обычно применяют с леводопой.
- Обладает нейропротективным действием при болезни Альцгеймера.
- Терапевтический эффект развивается через 3-4 недели.
- Обладает слабым антидепрессивным эффектом, улучшает память.

Мидантан (амантадин)

- Блокирует глутаматные NMDA-рецепторы и тем самым уменьшает ригидность, тремор и гипокинезию.
- Обладает нейропротективным и м-холиноблокирующим эффектами.
- Эффект наступает через 1-2 сутки.
- Побочные эффекты: бессонница, галлюцинация, гипотензия, диспепсия, головная боль.

Центральные холиноблокаторы

- Циклодол (артан) уменьшает или устраняет экстрапирамидные расстройства.
- Эффективно уменьшает тремор, в меньшей степени – ригидность и гипокинезию.
- Длительный прием приводит к привыканию.
- Нежелательные эффекты: сухость во рту, тахикардия, нарушение аккомодации, запоры, снижение памяти, редко возбуждение, галлюцинация.
- Противопоказан при глаукоме, аденоме простаты, аритмии, болезнях печени и почек.
- Другие препараты: тропацин, бензтропина мезилат (когентин) и др.