

ЛЕКЦИЯ

**СНОТВОРНЫЕ,  
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ и  
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ  
СРЕДСТВА**

**Снотворные средства – ЛС, угнетающие ЦНС, способствующие наступлению сна, увеличивающие его продолжительность и глубину при инсомнии.**

**Диссомния, инсомния, гиперсомния и парасомния — «нарушения сна» — нарушение количества, качества сна, может привести к сонливости в дневное время, трудностям в концентрации внимания, нарушениям памяти и состоянию тревоги.**

**Более 40% населения недовольны своим сном, 1/3 популяции страдает постоянными или эпизодическими нарушениями сна, требующими лечения (особенно в пожилом возрасте).**

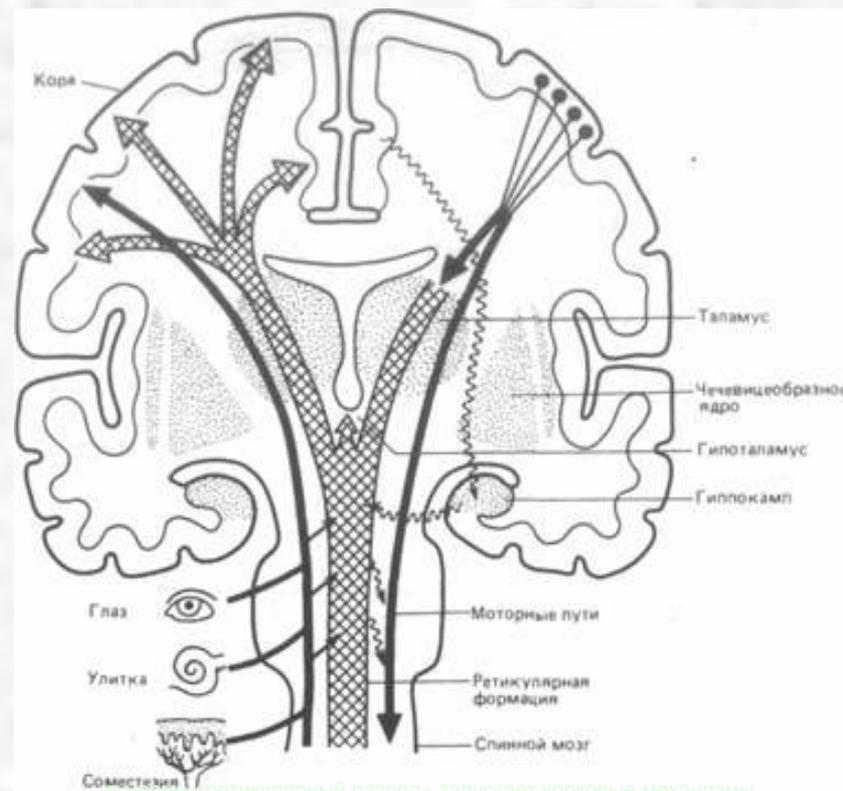
**При психогенных невротических расстройствах частота инсомнии достигает 90%.**

**Сон - это физиологическое угнетение сознания, регулируемое биологическими часами (суточным ритмом).**

**Бодрствование поддерживается восходящей ретикулярной формацией, которая оказывает неспецифическое возбуждающее действие на кору больших полушарий. При этом активизируется деятельность холинергических и адренергических синапсов. Нейроны генерируют потенциалы действия в непрерывном частом режиме. Энцефалограмма десинхронизирована.**

**Регулируют цикл бодрствование-сон**  
**серотонин (фактор, индуцирующий сон),**  
**мелатонин (синхронизация фаз сна),**  
**ГАМК,**  
**эндорфины и энкефалины,**  
**пептид  $\delta$ -сна,**  
**АХ, адреналин, дофамин,**  
**гистамин.**

**Нейроны дорзального и латерального гипоталамуса выделяют медиатор орексин А (гипокретин).**



«Ядро» (ретикулярный разряд) запускает корковые механизмы бодрствования, которые, в свою очередь, регулируют тонус ретикулярной формации ствола.

## **В структуре сна выделяют 2 фазы, объединенные в циклы по 1,5-2 часа**

В течение цикла фазы чередуются, МВС – 90 мин, занимает 75-80%; БВС – 20 мин, 20-25% продолжительности сна:

### **1 фаза – Медленноволновой (ортодоксальный, переднемозговой)**

- на ЭЭГ медленные волны, нейроны синхронно генерируют низкочастотные импульсы, разряды чередуются с длительными паузами;
- глазные яблоки неподвижны;
- мышечный тонус сохранен, мышцы подчелюстной области напряжены;
- ЧД и ЧСС замедлены, АД понижено;
- повышена секреция гормона роста, тестостерона у мужчин и прогестерона у женщин;
- преобладает тонус ПНС, у больных людей возможны бронхоспазм и остановка сердца.

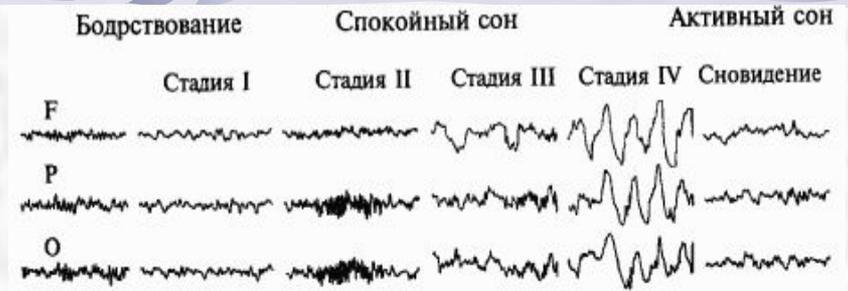


Рис. 3.3. Стадии сна у человека по ЭЭГ.

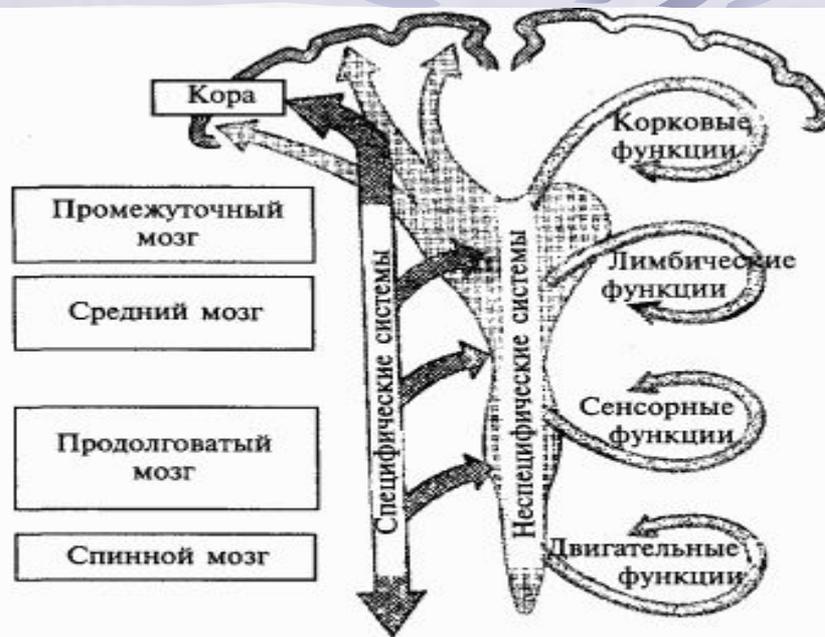
Точки отведения ЭЭГ: F – лобная кора, P – теменная кора и O – затылочная кора.

*Стадия II* (В-стадия) – регулярно возникающие веретенообразные ритмы частотой 14–18 колебаний в секунду (так называемые *сонные веретена*), а также вертекс-потенциалы и К-комплексы. Под К-комплексами понимают вертекс-потенциалы с последующими сонными веретенами.

*Стадии III, IV* (С-, D-, E-стадии) – собственно «медленный» сон (дельта-сон) (III стадия занимает 25–50%, IV стадия – 50%).

### **При дефиците ортодоксального сна возникает**

- чувство хронической усталости, тревоги;
- снижение умственной работоспособности;
- двигательная неуравновешенность.



*Рис. 3.2.* Участие структур ретикулярной формации мозга человека в различных функциях.

Согласно данным нейрофизиологических исследований «медленный» сон запускается ядрами шва. Эта цепочка ядер, содержащих серотонинергические нейроны, протянулась по средней линии через весь мозговой ствол от продолговатого до среднего мозга. Торможение синтеза серотонина в головном мозге приводит к бессоннице, которую можно прекратить введением умеренных доз 5-гидроокситриптофана (предшественника серотонина). Разрушение ядер шва также приводит к хронической бессоннице.

## 2 фаза - Быстроволновой (парадоксальный, заднемозговой) сон.

Парадокс состоит в том, что, несмотря на глубокий сон, на ЭЭГ – картина бодрствования

- ЭЭГ десинхронизирована (Быстрые волны)
- Быстрые движения глазных яблок,
- Возникновение снов,
- Расслабление мышц,
- Увеличение ЧД, ЧСС, АД нестабильно,
- повышена секреция глюкокортикоидов, тонус СНС.

Необходим

- для эмоциональной разрядки,
- отбора информации,
- консолидации долговременной памяти,
- забывания ненужной информации,
- формирования программ будущей деятельности мозга.

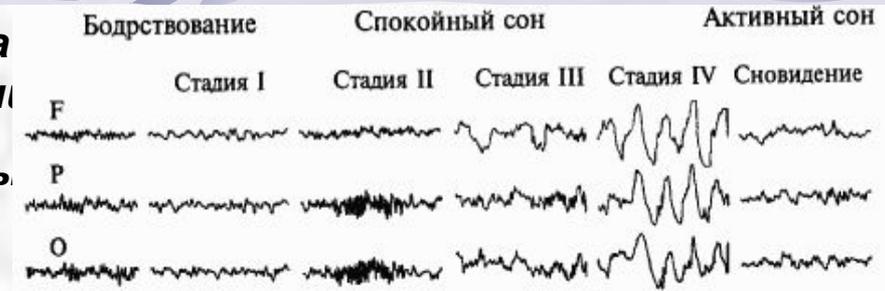


Рис. 3.3. Стадии сна у человека по ЭЭГ.

Точки отведения ЭЭГ: F – лобная кора, P – теменная кора и O – затылочная кора.

*Стадия II (В-стадия)* – регулярно возникающие веретенообразные ритмы частотой 14–18 колебаний в секунду (так называемые *сонные веретена*), а также вертекс-потенциалы и К-комплексы. Под К-комплексами понимают вертекс-потенциалы с последующими сонными веретенами.

*Стадии III, IV (С-, D-, E-стадии)* – собственно «медленный» сон (дельта-сон) (III стадия занимает 25–50%, IV стадия – 50%).

- Дефицит 2 фазы** может привести
- к снижению памяти,
  - повышению возбудимости, неврозу и психозу,
  - трудностям межличностного общения,
  - профессиональным проблемам.

## **ПРИЧИНЫ нарушений сна:**

- **физиологические** – изменение нормального биоритма (работа в ночное время и смена часового пояса);
- **психологические** – стресс, повышенное беспокойство, положительные и отрицательные эмоции, напряженная умственная деятельность в течение дня и вечером;
- **патологические** – боли, кашель, зуд;
- **психиатрические** – депрессия, бред, галлюцинации;
- **фармакологические** – из-за приема лекарственных средств, возбуждающих ЦНС (ПС, АД);
- **при специфических синдромах** – ночное апное, насильственные движения конечностей;
- **идиопатические** – без видимых причин.

## **Виды нарушений сна – инсомнии**

- **пресомнические** – нарушен только процесс засыпания – 60%;
- **интрасомнические** – поверхностный сон, частые пробуждения, чувство непрекращающейся умственной деятельности, кошмарные сновидения;
- **постсомнические** – раннее пробуждение, возможна последующая сонливость – 20%.

Выбор СС зависит от причины и вида нарушений сна, назначают только при хронической бессоннице (3-4 недели).

### ***ТРЕБОВАНИЯ, предъявляемые к снотворным средствам:***

1. СС должны способствовать быстрому засыпанию, уменьшению числа ночных пробуждений;
2. вызывать достаточно глубокий сон с продолжительностью 6-8 часов;
3. не нарушать структуру сна и жизненно важные функции;
4. иметь большую широту терапевтического действия;
5. не вызывать кумуляции, привыкания, зависимости, «возвратной бессонницы», последствий.

## Историческая справка.

- Попытки лечения бессонницы известны с глубокой древности. В качестве снотворных средств использовали алкоголь, травы, препараты опия.
- В середине 19 века в медицинскую практику были введены бромиды, хлоралгидрат
- Барбитуровая кислота (малонилмочевина) была синтезирована в 1864 г. Адольфом Байером в день святой Барбары и имела слабое седативное и снотворное действие.

Первое снотворное - барбитал (веронал) был предложен для медицинской практики в 1903 году Э. Фишером и И. Мерингом (назван в честь Вероны, где развивались события трагедии «Ромео и Джульетта»).

- Фенобарбитал предложен для лечения бессонницы и судорог в 1912 году
- С середины 60-х годов лидерами среди снотворных средств стали бензодиазепины.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ снотворных средств**

### **А. Ненаркотического типа действия**

#### **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов**

1. Производные бензодиазепаина по продолжительности действия
  - короткого действия  $T_{1/2}$  1,5-3 часа - триазолам (хальцион), мидазолам (дормикум)
  - среднего действия  $T_{1/2}$  12-18 час. - лоразепам, нозепам, тазепам, темазепам
  - длительного действия  $T_{1/2}$  24 часа – нитразепам (радедорм, эуноктин)
  - сверхдлительного действия  $T_{1/2}$  30-40 час. - флунитразепам, феназепам, диазепам (Реланиум, сибазон, седуксен)
2. Производное циклопирролонов - зопиклон (имован);
3. Производное имидазопиридина - золпидем (индавал), золеплон

#### **В. Наркотического типа действия**

1. Гетероциклические соединения: производные барбитуровой кислоты
  - длительного действия – 6-8 час. фенобарбитал (люминал),
  - средней продолжительности действия 4-6 час этаминал-натрий (нембутал)
2. Алифатические соединения - хлоралгидрат, бромизовал, клометиазол
3. Производные ГАМК – натрия оксибутират

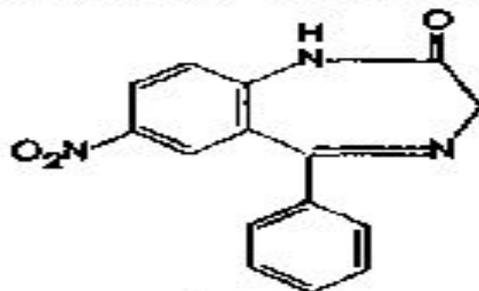
#### **С.ПРОЧИЕ**

1. Блокатор  $H_1$  – гистаминовых рецепторов – доксиламин (донормил), дифенгидрамин (димедрол)
2. Агонисты мелатониновых рецепторов – мелатонина: мелаксен, рамелтеон

## Химические структуры некоторых спотворных средств

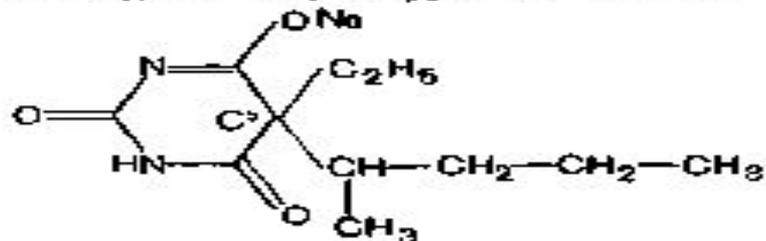
Гетероциклические соединения

Производные бензодиазепина



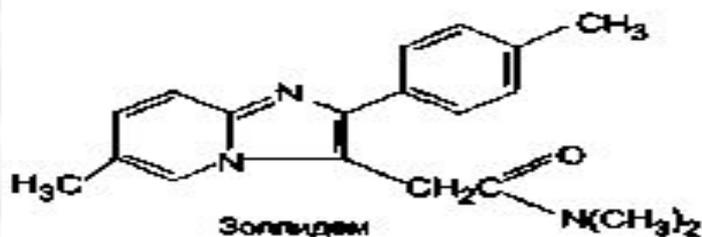
Нитразепам

Производные барбитуровой кислоты

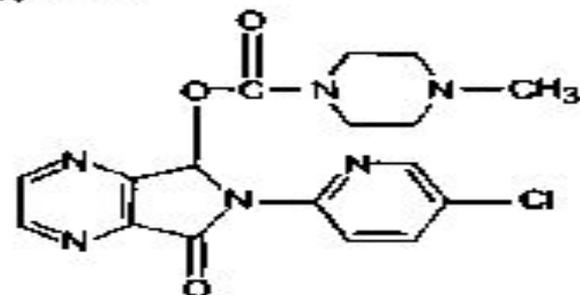


Этаминал-натрий

Разного химического строения

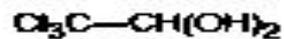


Золпидем



Золмитлон

Алкогольные соединения

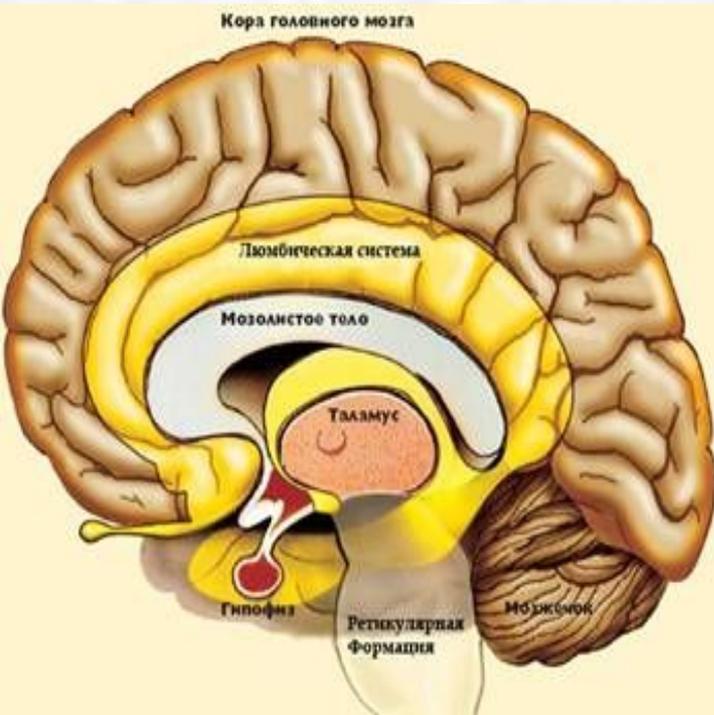


Хлорагидрат

Спотворный св-вами  
вероятно ф-ла I), его на  
барбитал этаминал-на

# По локализации действия в ЦНС

снотворные средства можно разделить на



- **«Корковые»**, действующие преимущественно на кору больших полушарий головного мозга (препараты алифатического ряда);
- **«Стволовые»**, действующие преимущественно на восходящую часть ретикулярной формации (барбитураты) - подавляют как систему бодрствования - ретикулярную формацию, так и гипногенную систему заднего мозга, отвечающего за быстрый сон. В итоге преобладает синхронизирующее влияние на кору БП системы медленного сна - таламуса, переднего гипоталамуса и ядер шва;
- **Действующие на лимбическую систему** (бензодиазепины, ЗД,ЗП, ЗЛ) - вызывают торможение коры БП ГМ, центров гипоталамуса и лимбической системы (эмоциональные центры).

## ***Различают 3 генерации снотворных средств:***

- **1 генерация**- барбитураты;
- **2 генерация** - производные бензодиазепина, этаноламина, производные алифатического ряда;
- **3 генерация** - производные циклопирролона и имидазопиридина.

### **Препараты 2-3 поколений**

- **меньше нарушают** фазовую структуру сна,
- практически не вызывают последствий,
- менее опасны в плане формирования зависимости.
- Фармакодинамика препаратов 3-х генераций отличается очередностью появления эффектов при увеличении дозы.

# Фармакодинамика снотворных средств.

## Эффекты

Препараты *наркотического типа (барбитураты и алифатические производные)* оказывают :

1. седативное (успокаивающее);
2. противосудорожное;
3. снотворное – барбитураты сильное действие, хлоралгидрат – умеренное, бромизовал – слабое действие;
4. наркотическое действие;
5. потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС и этанола и ослабляют действие средств, возбуждающих ЦНС.

Снотворные средства – *производные бензодиазепина* оказывают

1. анксиолитическое (противотревожное действие, устраняют страх, тревогу, внутреннее напряжение);
2. седативное (успокаивающее);
3. снотворное (сильное или умеренное);
4. противосудорожное;
5. мышечнорасслабляющее;
6. амнестическое (нарушает память);
7. потенцируют действие средств, угнетающих ЦНС.

***Золпидем и зопиклон*** обладают теми же эффектами, что и БД, оказывают

- избирательное, умеренно выраженные снотворное, седативное действия;
- анксиолитическое, противосудорожное, противотревожное мышечнорасслабляющее действия незначительны.

***Натрия Оксипутират*** обладает

выраженным и длительным (3-8 час) снотворным действием;

- понижает тонус скелетной мускулатуры;
- устраняет судороги;
- обладает болеутоляющим и антигипоксическим действием;
- вызывает наркоз (в высоких дозах).

***Фенибут*** кроме

- психоседативного и снотворного действия обладает
- ноотропным и противопаркинсоническим действием.

***Дифенгидрамин (димедрол)*** известен как антигистаминное средство,

***Доксиламин*** - используют как снотворное, не влияет на структуру сна.

## Механизм снотворного действия

БД и ББ взаимодействуют с бензодиазепиновыми (БД, ВЗ) или барбитуровыми (БР, ВВ) рецепторами ББ-БД-ГАМК-ергического рецепторного комплекса (РК), связанного с ионофором Cl.

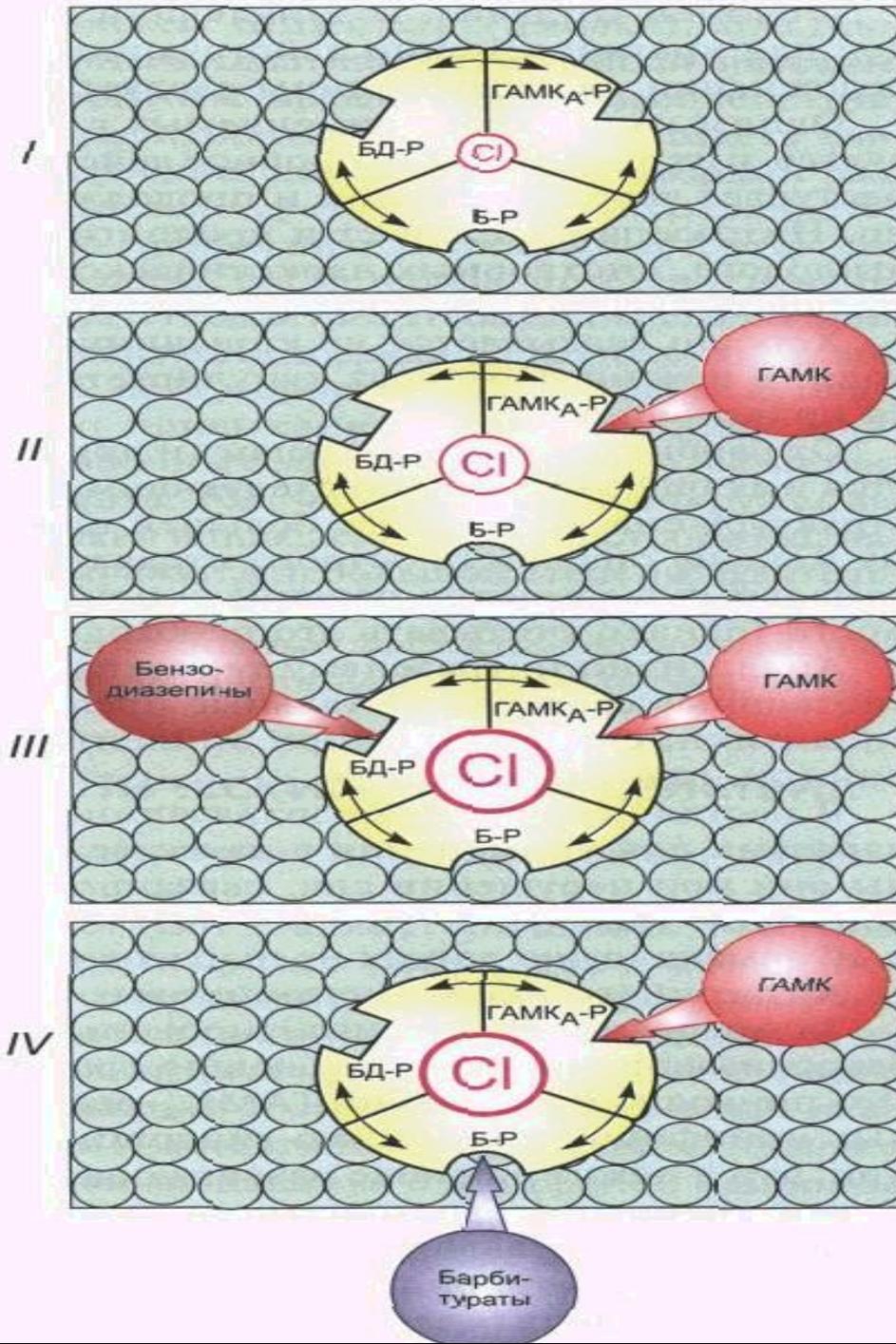
В результате аллостерического взаимодействия с рецептором повышается аффинитет ГАМК к ГАМК-А рецепторам и развивается ГАМК-миметический тормозной эффект: открытие Cl каналов

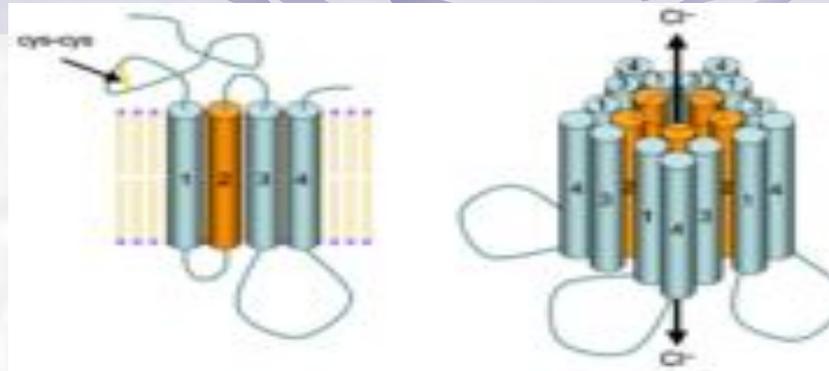
Cl- поступает в нейрон

гиперполяризация мембраны

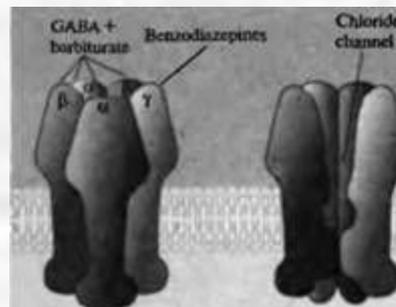
снижение чувствительности нейрона

Золпидем и зопиклон также взаимодействуют с ББ-БД-ГАМК-РК, но имеет иные места связывания.





Схематичное изображение: слева - одна субъединица ГАМК-А рецептора, справа - пять субъединиц, симметрично окружающих канал, по которому в клетку поступает анион хлора.



- Шесть α субъединиц ([GABRA1](#), [GABRA2](#), [GABRA3](#), [GABRA4](#), [GABRA5](#), [GABRA6](#))
- Три β субъединицы ([GABRB1](#), [GABRB2](#), [GABRB3](#))
- Три γ субъединицы ([GABRG1](#), [GABRG2](#), [GABRG3](#))
- δ-субъединица ([GABRD](#)), ε-субъединица ([GABRE](#)), π-субъединица ([GABRP](#)), θ-субъединица ([GABRQ](#))

ГАМК является главным тормозным медиатором в ЦНС (головной и спинной мозг). В обеих областях ЦНС ГАМК синтезирует подавляющее большинство местных вставочных нейронов. ГАМК выделяется в 1/3 всех центральных синапсов.

ГАМК-рецепторы делятся на 2 типа: ГАМК А и ГАМК В.

ГАМК В–рецепторы сопряжены с G-белками; они состоят из единственного белка с 7 трансмембранными доменами.

ГАМК А-рецептор – постсинаптический рецептор, специфически активируется мусцимолом. Антагонистами ГАМК А-рецепторов являются конвульсанты (судорожные яды) пикротоксин и бикукулин, которые вызывают генерализованные судороги. Эти конвульсанты напрямую блокируют каналы (пикротоксин) или нарушают связывание ГАМК (бикукулин).

Макромолекулярный комплекс ГАМК А-рецептор-хлорный канал – это гетероолигомерный гликопротеиновый комплекс, который, по-видимому, состоит из 5 или более трансмембранных субъединиц. ГАМК может связываться с гамма- и с альфа субъединицами.

При взаимодействии ГАМК с ГАМК А-рецептором происходит открытие хлорного канала, увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Это приводит к гиперполяризации мембран нейронов и уменьшению их возбудимости.

В отличие от барбитуратов, бензодиазепины сами не активируют ГАМК А-рецептор и требуют присутствия ГАМК, то есть лишь моделируют ее действие.

По последним данным, отдельные эффекты бензодиазепинов связаны с действием на определенные субъединицы ГАМК А-рецепторов.

## **Дополнительный механизм снотворного и седативного действия**

- барбитураты угнетают освобождение АХ из пресинаптических окончаний, нарушают физико-химические свойства мембраны нейрона и транспорт натрия, калия, кальция;**
- барбитураты являются антагонистами возбуждающих медиаторов (глутамата);**
- Натрия оксибутират и фенибут - производные ГАМК, усиливают ГАМК-ергическое торможение;**

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

## 1.Нарушение фазовой структуры сна:

удлинение латентного периода фазы быстрого сна и уменьшение продолжительности фазы быстрого сна.

ББ >БД> натрия оксибутират>золпидем = зопиклон.

## 2.Постсомнические расстройства и последствие:

вялость, разбитость, нарушение координации, быстрая утомляемость, задержка эякуляции, нарушение менструального цикла, *снижение полового влечения и потенции*, у некоторых больных – психомоторное возбуждение, ярость, агрессия. Чаще после приема препаратов, имеющих длительное действие и нарушающих фазовую структуру сна (ББ).

3.«Феномен отдачи» - возникает при отмене СС после длительного его приема и клинически проявляется в обилии сновидений, ночных кошмарах, частых пробуждениях. Связан с компенсаторным увеличением быстрого сна и укорочением его латентного периода. Чаще вызывают средства, нарушающие «структуру» сна (ББ).

**4.Кумуляция материальная** – накопление вещества – чаще возникает при применении ББ длительного действия - повышается опасность хронического отравления.  $T_{1/2}$  - 3,5 дня (для ББ), при ежедневном приеме повышается концентрация вещества в организме.

**5.Расстройства дыхания во сне** – апноэ (БД, как центральные миорелаксанты).

**6.**

**Парадоксальная реакция** на прием БД в виде эйфории, отсутствия отдыха, гипоманиакальное состояние, галлюцинации.

**7.Привыкание или толерантность** – при регулярном употреблении в течение 2-х недель. Для получения эффекта требуется большая доза (создает потенциальную опасность возникновения острого и хронического отравления, особенно в сочетании с «лекарственным автоматизмом»).

**Механизм привыкания:**

- 1.понижается чувствительность рецепторов,
2. происходит индукция микросомальных ферментов печени.

**Клиническое значение:** фенобарбитал используют в лечении отравлений с целью быстрой элиминации отравляющих веществ, билирубиновой энцефалопатии новорожденных.

### 8. Психическая и физическая зависимость. ББ>БД.

Формируется через 1-3 месяца, чем выше доза, тем быстрее развивается зависимость. Прием снотворных (более 4-х нед.) не рекомендуется.

**Симптомы лишения:** раздражительность, потливость, страх, нервозность, нарушение засыпания, расстройства зрения, ортостатическая гипотензия, судороги. Симптомы нарастают к 3-4 дню отмены, а затем, как правило, исчезают за 2-4 недели.

### 9. Гепато-, нефро-, кардиотоксичность (хлоралгидрат, барбитураты).

10. Аллергические реакции (чаще ББ, АРНТ – крапивница, сыпь, АРЗТ – гепатит, артралгия, лихорадка).

11. Диспептические расстройства: тошнота, рвота, металлический привкус во рту – зопиклон.

12. Явления бромизма (слюно-, слезотечение, понижение секреции желудочного сока, снижение памяти и внимания) – при использовании бромизовала.

13. раздражающее действие выражено у хлоралгидрата, поэтому его назначают в микстуре со слизями внутрь и в клизме, но не более 1-3 дней.

### 14. тератогенное действие.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

### ● **Инсомния**

Снотворные средства – средства симптоматической терапии.

Для правильного назначения их требуется установить причину, вызвавшую нарушение сна и устранить ее, провести гигиенические мероприятия, релаксацию, психотерапию, лечение растительными ЛС.

В настоящее время отдают предпочтение анксиолитикам короткого действия.

- ✓ Продолжительность назначения СС не более 4-х недель минимальными дозами в прерывистом режиме, с перерывами 2-3 дня.
- ✓ Пожилым пациентам препараты назначают в меньшей (1/2) дозе,
- ✓ не назначают пациентам с апноэ во сне,
- ✓ при продолжительности сна 6 час. и более.

● **Эпилепсия и судорожный синдром** (фенобарбитал, диазепам, хлоралгидрат)

● **Наркоз** (оксипутират натрия, нембутал – в эксперименте на животных, другие препараты наркотического действия непригодны для дачи наркоза, т.к. имеют малую ШНД).

● **Неврозы** (анксиолитики, бромизовал, барбитураты в малых дозах).

● **Премедикация наркоза**

## ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.***

- **Профессиональные ограничения для лиц, работа которых требует внимания.**
- **Тяжелые заболевания печени, почек, сердца, нарушения кроветворения.**
- **Аллергические реакции на СС.**
- **Миастения (для анксиолитиков).**
- **Беременность (тератогенное действие).**

**Золпидем, зопиклон, залеплон** оказывают избирательное, умеренно выраженные снотворное, седативное действия, анксиолитическое, противосудорожное, противотревожное мышечно-расслабляющее действия незначительны.

Преимущества по сравнению с бензодиазепинами: реже сонливость и разбитость, утреннее пробуждение с ощущением «свежести после полноценного сна», поскольку восстанавливают физиологическую структуру здорового сна, не вызывают усиления бессонницы при резкой отмене. Эффективны при плохом засыпании, можно назначать курсами по 7–10 суток.

Зопиклон - короткого действия (период полувыведения 5–6 час.)

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, продолжительная сонливость, изредка повышенная раздражительность, галлюцинации, агрессивность, депрессия.

Золпидем - селективный агонист  $\omega$  (омега)1-подтипа БД рецепторов ГАМК А-РК.  $T_{1/2}$  около 2 часов и его действие длится большую часть 8-часового сна, назначают только на ночь, биодоступность - 70%.

Побочные эффекты золпидема не отличались от эффекта плацебо, не вызывает привыкания, антероградной амнезии и дневного последствия.

Залеплон – связывается с бензодиазепиновыми рецепторами на ГАМКА-рецепторах, содержащих  $\alpha$ 1-субъединицу. Препарат быстро всасывается, его макс. концентрация через 1 ч. биодоступность не превышает 30%.  $T_{1/2}$  - около 1 ч., это позволяет принимать его в течение ночи, самое позднее – за 4 час. до планируемого утреннего пробуждения

Метаболиты неактивны, не отмечается толерантности к нему, рикошетной бессонницы. Назначают на ночь и при ночных пробуждениях. Из-за короткого  $T_{1/2}$  не отличается от плацебо по длительности сна и числу пробуждений.

**Доксиламин (донормил)** - антигистаминный препарат из группы этаноламинов. Действует на организацию цикла сон-бодрствование. Хорошо абсорбируется из ЖКТ и проходит через ГГБ. Блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Гистамин – это один из ключевых нейромедиаторов бодрствования и блокада рецепторов, приводит к седативному эффекту. Преимуществом считается его угнетающее воздействие на механизмы бодрствования, что принципиально отличает его от остальных снотворных средств. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна.

Используют при смене или отмене других препаратов для уменьшения эффекта отдачи (усиления инсомнии после отмены снотворного средства), *например, требуется сменить феназепам на доксиламин: в течение двух вечеров нужно назначать феназепам в дозе в 2 раза меньше обычной, добавив полтаблетки доксиламина, а на 3-ю ночь вообще исключить феназепам, а дозу доксиламина увеличить до целой таблетки.*

Побочные эффекты: сонливость в утренние часы после пробуждения, М-холинолитическое действие: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, дизурия, повышение температуры. Противопоказан при закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы.

Потенцирует действие ингибиторов ЦНС.

**Дифенгидрамин (димедрол)** известен как антигистаминное средство

**Фенибут** кроме психоседативного и снотворного действия обладает

ноотропным и противопаркинсоническим действием.

## **Мелатонин (N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил) этил]ацетамид – гормон шишковидной железы (эпифиза).**

Источником образования мелатонина является триптофан, из него синтезируется нейромедиатор серотонин, который с помощью N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. Секреция мелатонина подчинена циркадному ритму, определяющему ритмичность выработки гормонов гипофиза. Мелатонин тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени – кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Синтез и секреция мелатонина зависят от освещенности – избыток света тормозит его образование, а снижение освещенности повышает синтез и секрецию мелатонина. На ночные часы приходится 70% выработки мелатонина, активность его синтеза начинает повышаться с 8 часов вечера, а пик его концентрации приходится на 3 часа ночи.

В качестве ЛС используют синтетический аналог мелатонина. Он регулирует циркадные ритмы, повышает устойчивость к стрессу, улучшает качество сна, ритм сна-бодрствования, глубину сна, является адаптогеном.

Мелатонин увеличивает концентрацию ГАМК в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина, улучшает микроциркуляцию и кровоснабжение мозга.

Применяется для лечения расстройств сна, неврозов, депрессии, синхронизации суточных ритмов, при смене часовых поясов.

Не рекомендуется применять при состояниях, сопровождающихся ваготонией, при бронхиальной астме, коллагенозах, аутоиммунных заболеваниях, аллергии, хронической почечной недостаточности.

Нежелателен длительный приём детьми, т.к. угнетают развитие половых желёз и их активность, а также детьми с замедлением полового развития и роста.

Следует ограничить пребывание при ярком освещении.

Усиливает эффект препаратов, угнетающих ЦНС и бета-адреноблокаторов.

## **Острое и хроническое отравления**

Возможно при суицидальных попытках и непреднамеренном отравлении при явлении лекарственного автоматизма, чаще при использовании ББ и БД. Наиболее «популярными» в первой половине XX в. были ББ (20-25%, поступивших в центр по лечению отравлений, 3% смертей от интоксикаций). В настоящее время они «уступили» место БД. Смертельные исходы нечасты и наступают при комбинации с этанолом, антидепрессантами, нейролептиками. Симптомы острого отравления ББ наступают при употреблении 10-кратных разовых ТД у взрослых (от 2,0-5,0 до 20,0-22,0). У детей 1-3 лет интоксикация с летальным исходом может наступить от 1-кратной ТД взрослых.

**Симптомы отравления** связаны с угнетением ЦНС.

**При легких формах интоксикации** ББ-сонливость и снижение рефлексов, БД – оглушение.

**При тяжелом отравлении** наступает

- глубокий сон, переходящий в кому, сознание отсутствует,
- исчезают рефлексы (сужожиленные, роговичный, зрачковый),
- снижается чувствительность, мышечный тонус,
- снижается объем дыхания (угнетение ДЦ) и АД (ББ-угнетение СДЦ, ганглиоблокирующее, миотропное сосудорасширяющее действие, снижение МОС).
- гипоксия, дыхательный и метаболический ацидоз.
- нарушается функция почек,
- снижается температура тела

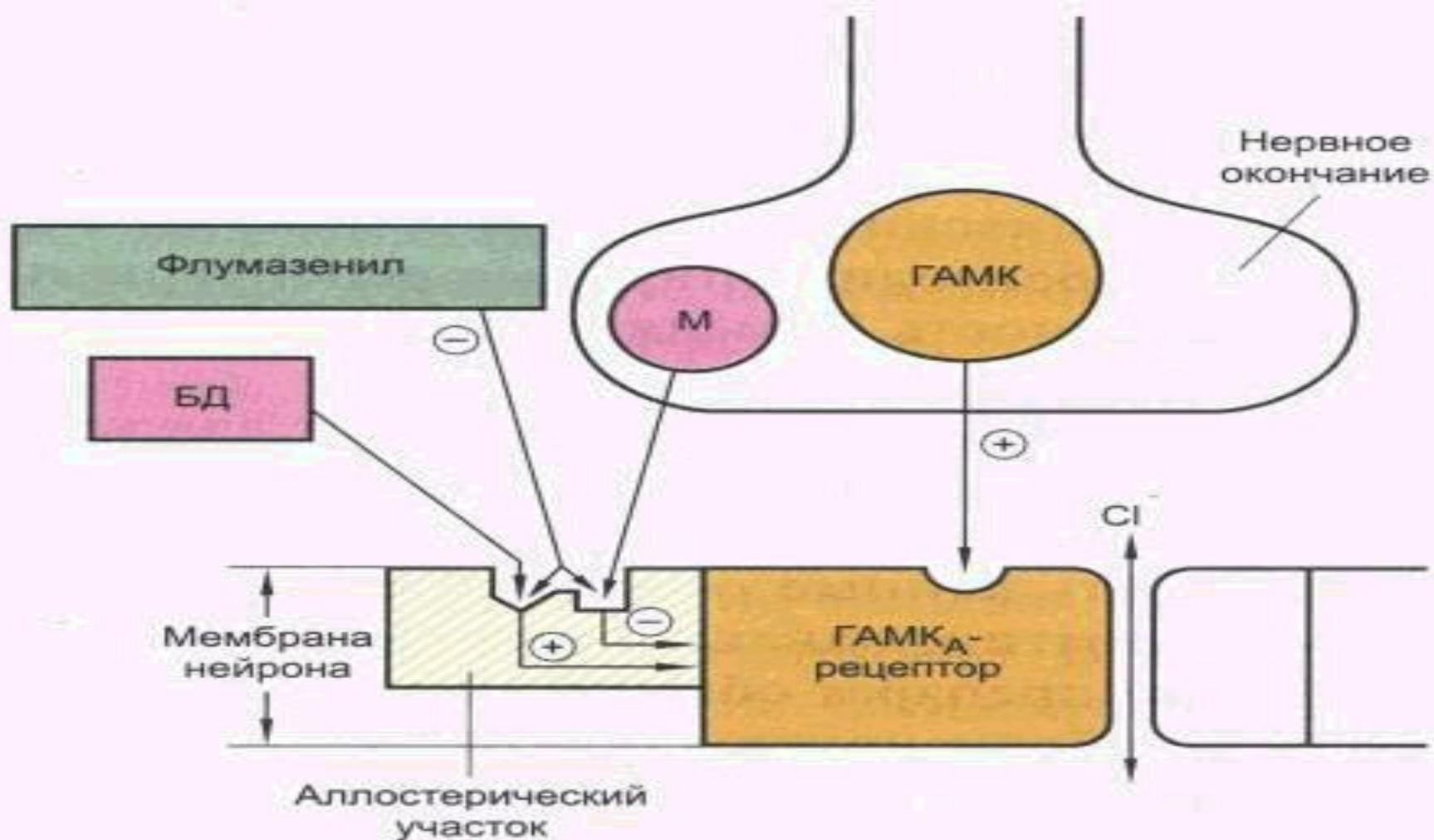
После ликвидации симптомов острого отравления БД – длительные нарушения ЦНС (когнитивных функций) и ВНС, легко возникает бронхопневмония, инфицирование мочевого пузыря при его катетеризации, трофические поражения кожи. печени, почек, иммунной системы.

**Симптомы хронического отравления:**

апатия, сонливость, слабость, нарушение равновесия, головокружение, нечленораздельная речь, галлюцинации, судороги, психомоторное возбуждение.

## **МЕРЫ ПОМОЩИ.**

- **Удаление невсосавшегося яда** (промывание желудка, адсорбенты - 1 г акт. угля адсорбирует 300-350 мг ББ, солевые слабительные).
- **Уменьшение концентрации яда в организме** (ББ - форсированный диурез с использованием растворов электролитов и петлевых или осмотических диуретиков, гемодиализ - повышает элиминацию в 45-50 раз, перитонеальный диализ, гемосорбция).
- **Мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций: дыхания** - проведение ИВЛ и кислородотерапии, **поддержание АД** и работы сердца (адреномиметики, ангиотензин, сердечные гликозиды).
- **Восстановление кислотно-щелочного баланса** – введение щелочных растворов (ускоряют элиминацию ББ, слабых кислот, в 8-10 раз), переливание крови и кровезаменителей).
- **Введение фармакологических антагонистов.** При отравлении ББ – это **аналептики (бемегрид, коразол)**, но они применяются при легком отравлении, в тяжелых случаях могут ухудшить состояние больного, повышая судорожную готовность и потребность мозга в кислороде.
- При отравлении БД, золпидемом и зопиклоном – **флумазенил** (устраняет снотворный и седативный эффекты, восстанавливает дыхание и сознание).



Локализация действия модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и их антагониста флумазенила. БД – бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М – эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor – ингибитор связывания диазепам). Плюс – стимулирующее (активирующее) действие, минус – угнетающее.

## **ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ППС) - ЛС, которые применяют для лечения болезни Паркинсона или паркинсонизма.**

**БП** - самостоятельное наследственно-дегенеративное хроническое, прогрессирующее заболевание ЦНС – дрожательный паралич. **Паркинсонизм** м.б. лекарственным, связан с приемом нейролептиков, БКК, метоклопрамида; или возникать как следствие отравления марганцем, угарным газом, травмы, инфекции, атеросклероза.

Описал Джеймс Паркинсон в книге «Эссе о дрожательном параличе», Пьер Мари Шарко предложил называть эту болезнь именем Паркинсона и лечить препаратами красавки.

### **Характеризуется триадой симптомов:**

- **гипокинезия** – обеднение и скованность движений,
- **ригидность** – повышенный тонус скелетных мышц, симптом «зубчатого колеса»;
- **тремор** покоя - постоянное дрожание пальцев, кистей рук, н. челюсти, головы.
- Часто присоединяются **психические нарушения, гиперсаливация, потливость, раздражительность, плаксивость.**

**Лечение БП симптоматическое, действие ППС сохраняется только на время их применения.**

- При сохранении работоспособности, бытовой адаптации **лечение не проводят.** Раннее начало лечения часто оборачивается ранним развитием побочных эффектов.
- **Отменяют лечение постепенно. Терапию подбирают индивидуально.**



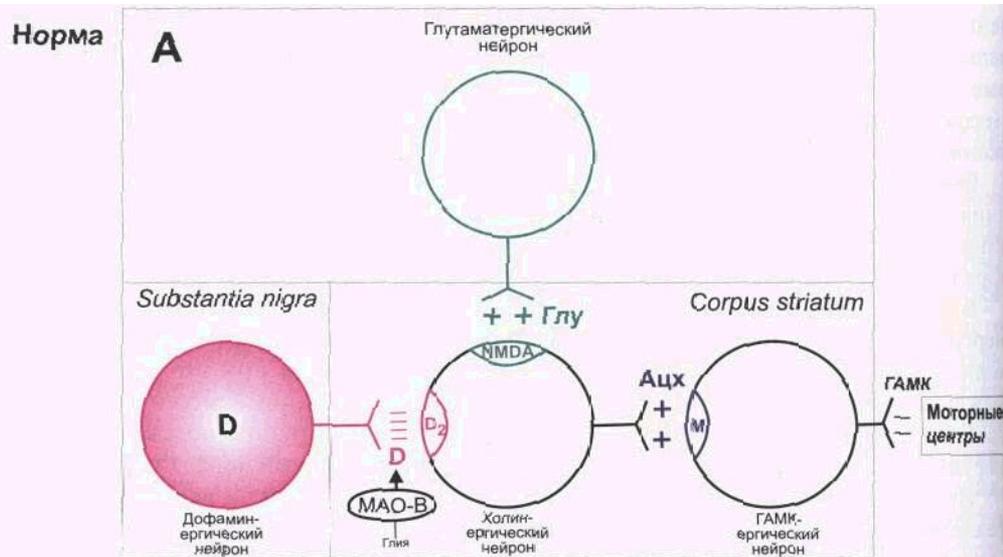
При БП имеется дисбаланс между

- **дофаминергическими,**
- **холинергическими и**
- **глутаматергическими** влияниями в ЦНС.

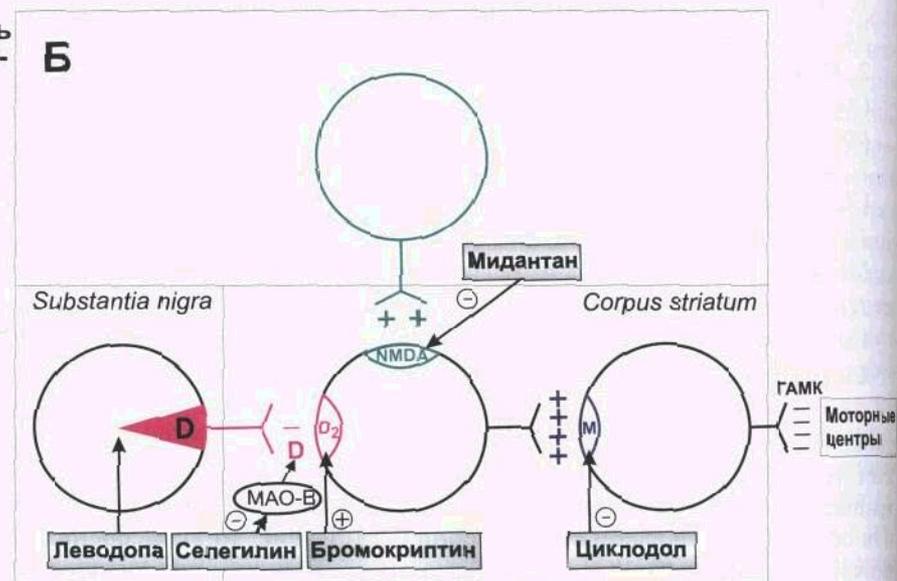
В паллидуме (черной субстанции, бледном шаре и красном ядре) **снижается** содержание **дофамина** и его **тормозное** влияние на **холинергические структуры в неостриатуме** (хвостатое ядро и скорлупа).

Преобладают **холинергические и глутаматергические** влияния. Это и ведет к нарушениям в двигательной и психической сферах.

**Цель** медикаментозного лечения в активизации **дофаминергических** влияний и **блокаде холинергических и глутаматергических** влияний. Следует учитывать, что сам дофамин применяться не может, т.к. он не проникает через ГЭБ.



Болезнь Паркинсона



Глу - глутамат; D - дофамин;

Ацх - ацетилхолин; ГАМК - γ-аминомасляная кислота

Основная направленность действия противопаркинсонических средств (схема).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ППС

### А. Средства, усиливающие дофаминергические влияния:

- предшественник дофамина – леводопа, леводопа с карбидопой (синимет, наком) или с бенсеразидом (мадопар)
- дофаминомиметики (агонист D2 рецепторов) - бромокриптин (парлодел)
- ингибиторы MAO-B – селегилин (депренил)
- ингибиторы КОМТ – энтакапон, толкапон.

### Б. Средства, угнетающие глутаматергические влияния

- мидантан

### В. Средства, уменьшающие холинергические влияния

- тригексифенидил (циклодол, паркопан),
- динезин,
- тропацин,
- бензтропина мезилат (когнетин),
- норакин

## Леводопа

- Средство заместительной терапии.
- предшественник Д, под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в Д, накапливаясь в базальных ганглиях.

**NB!!! Необходимо, чтобы процесс превращения проходил в ЦНС, а не на периферии.**

**При увеличении содержания Д. на периферии центральный противопаркинсонический эффект снижается при выраженном побочном действии Д. на ССС – аритмии и ортостатической гипотензии.**

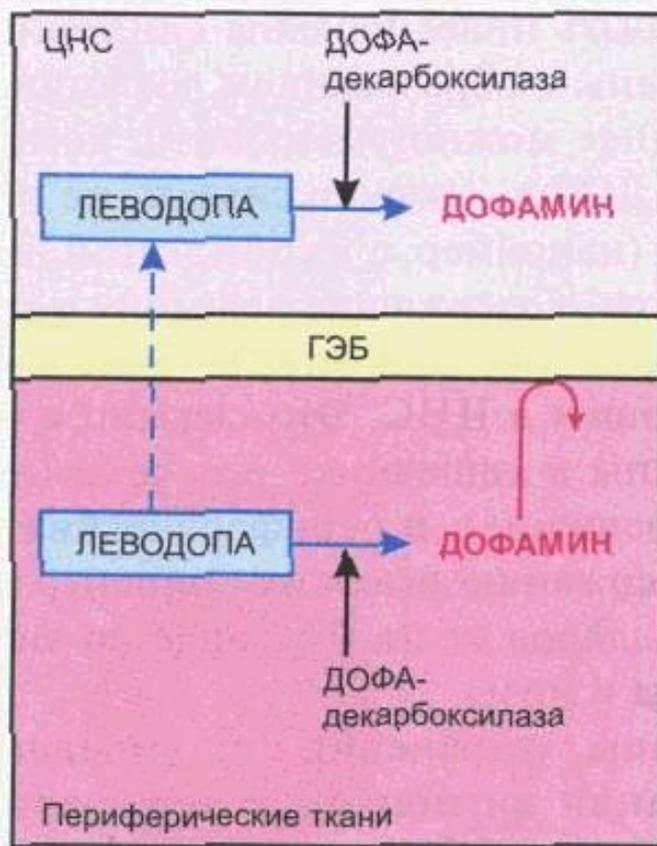
- Леводопу комбинируют с **ингибиторами периферической декарбоксилазы**
- **карбидопой**
- **бенсеразидом (не проникают через ГЭБ),**

**в результате образование Д. в ЦНС увеличивается, а на периферии уменьшается.**

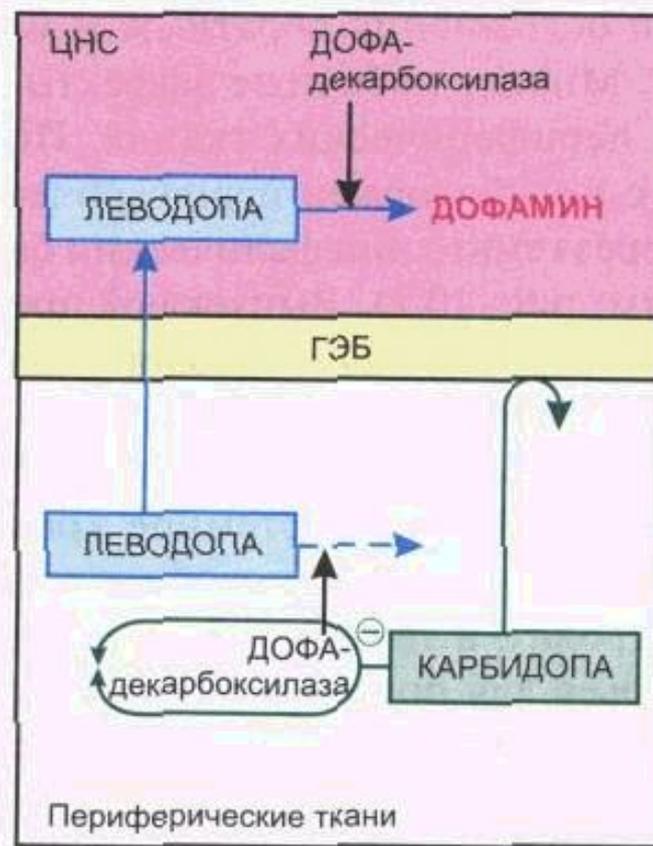
**Дофаминергические средства (леводопа)**

- **уменьшает гипокинезию,**
- **меньше влияет на ригидность**
- **практически не устраняет тремор.**

**Эффект наступает через 1 неделю, достигая максимума через 1 месяц.**



а



б

**Действие Леводопы (а) и Леводопы с карбидопой (б)**

## Нежелательные побочные эффекты леводопы (типичны и для других дофаминергических средств):

- анорексия, тошнота, рвота – связаны с возбуждением D рецепторов в пусковой зоне рвотного центра, для купирования - домперидон),
- психические нарушения (для уменьшения – клозапин),
- нарушения сна,
- гипотензия, аритмии,
- мышечные дистонии,
- стимуляция развития меланомы.

С целью уменьшения побочных эффектов надо

- снизить дозу ППС.
- рационально комбинировать с мидантаном,
- нерационально с ингибиторами MAO (повышение АД) и пиридоксином (снижается активность леводопы).

**Показания к применению леводопы.**

- Болезнь Паркинсона,
- вторичный паркинсонизм.

**NB!!! Не применяют при лекарственном П., связанным с приемом нейролептиков.**

## Бромокриптин=парлодел

- алкалоид спорыньи,
- агонист D2 рецепторов, имитирует действие дофамина, антагонист D1R
- снижает продукцию пролактина и гормона роста,
- возникает непереносимость этанола.

Основные и побочные эффекты схожи с Л., рациональна их комбинация.

### Применяется

- при болезни Паркинсона,
- галакторее,
- бесплодии,
- импотенции, снижении полового влечения,
- олиго-и аменорее.

## Мидантан

- блокирует глутаматные рецепторы и снижает их чрезмерное стимулирующее влияние на неостриатум,
- на фоне дефицита Д., оказывает нейропротекторное и М-ХБ действие.

Устраняет

- гипокинезию,
- меньше влияет на тремор и ригидность.
- эффект появляется через 1-2 дня, максимум через недели.

Побочные эффекты

Вызывает бессонницу, галлюцинации, гипотензию, диспепсические явления, головную боль.

## ***Селегилин = депренил***

- необратимо и избирательно блокирует MAO-B, не происходит инактивация дофамина и его количество увеличивается.
  - Оказывает нейропротекторное, антиоксидантное действие, уменьшает повреждение нейронов, вызывает индукцию факторов роста нервов,
  - положительное действие при болезни Альцгеймера.
  - В отличие от неизбирательных ингибиторов MAO не вызывает «сырного синдрома» и повышения АД в комбинации с непрямыми АМ.
  - Менее эффективен, чем леводопа, рациональна их комбинация.
- Побочное действие.*** Вызывает нарушения сна, тошноту и рвоту.

## *Тригексифенидил (циклодол), бенактизин(амизил)*

- блокируют М-ХР в ЦНС и подавляют стимулирующие холинергические влияния на базальные ганглии, уменьшая двигательные нарушения,
- эффективно уменьшает тремор, в меньшей степени ригидность, мало влияет на гипокинезию.

### *Применяют*

- при болезни Паркинсона
- лекарственном паркинсонизме, вызванном антипсихотиками.

### *Побочное действие.*

Оказывает периферическое М-ХБ и папавериноподобное действие:

- вызывает сухость во рту,
- тахикардию,
- паралич аккомодации, повышает ВГД,
- обстипацию, нарушает эвакуацию мочи.
- **NB!!!** Вызывает галлюцинации (алкоголь усиливает это действие), ослабляет память и мышление. Является препаратом количественного учета.

*Противопоказан* при глаукоме, аденоме простаты, тахикардии.

# **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА(ПСС) - предназначены для устранения или профилактики судорог любого генеза.**

**Причиной судорог** могут быть

- менингит, энцефалит,
- эпилепсия,
- опухоли и травмы мозга,
- нарушения обменных процессов: гипоСаемия, гипертермия, гипоксия, гипогликемия
- прием лекарств (коразол, бемеград, морфин, НПВС).

**NB!!!** У детей до 5 лет судороги бывают в 5 раз чаще, чем у взрослых (высокая проницаемость ГЭБ, дефицит ГАМК, склонность к отеку мозга). Судорожный синдром опасен развитием гипоксии из-за резкого увеличения потребления мозгом кислорода.

## **Тактика ПС терапии**

- Как можно скорее устранить причину судорог (при гипоСа-емии ввести препараты Са<sup>2+</sup>, при гипогликемии - глюкозу, жаропонижающие - при гиперпирексии, противомикробные - при инфекции).
- Начинают терапию со средств мало угнетающих дыхание, в случае неэффективности применяют наркотные средства и миорелаксанты.

## **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА**

- угнетают повышенную активность нейронов в очаге возбуждения
- подавляют иррадиацию возбуждения, нарушая передачу НИ в синапсах
- влияют на кору, ретикулярную формацию и гиппокамп.

## 1. ПСС, слабо угнетающие дыхание

- **Бензодиазепины (диазепам)** действуют на ББ-БД-ГАМК-ергический РК, оказывая ГАМК-миметическое действие, вводят внутривенно.
- **Натрия оксибутират** - влияет на ГАМК-рецепторы и уменьшает высвобождение возбуждающих медиаторов, вызывает постсинаптическое торможение, улучшает мозговой кровоток, оказывает антигипоксическое действие, вводят внутривенно, действует через 10-15 мин. в течение 3 часов. Противопоказан при гипертензии.

## 2. ПСС, сильно угнетающие дыхание

- **Барбитураты (фенобарбитал)** - Для купирования судорог - натриевые соли фенобарбитала для внутривенного или внутримышечного введения, эффект - через 5 мин. или 30-60 мин.
- **Магния сульфат** -  $Mg^{2+}$  конкурирует с  $Ca^{2+}$ , подавляют высвобождение медиаторов – в ЦНС и АХ в нервно-мышечных синапсах, вводят внутримышечно, применяют редко при гипомагниемии и при отеке мозга, повышении АД. **NB!!!** при внутривенном введении большой риск угнетения дыхания.
- **Хлоралгидрат** механизм изучен мало, в высоких дозах уменьшает процессы возбуждения, в малых - ослабление! Тормозных процессов. Вводят ректально в клизме с обволакивающими средствами (раздражение слизистой кишечника). Эффект- через 10-20 минут. Оказывает кардио- и гепатотоксическое действие.
- **Неингаляционный анестетик (гексенал)**
- **Периферические миорелаксанты антидеполяризующего действия (анатруксоний).**

Побочные эффекты: угнетение дыхания, снижение рефлексов, снижение АД, заторможенность и др.

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ПЭС)** - это ЛС, для лечения эпилепсии с целью предупреждения или уменьшения частоты и интенсивности судорог или их эквивалентов.

Их нельзя отождествлять с противосудорожными средствами.

Эпилепсия - хроническое нервно-психическое заболевание, обычно сопровождается судорожными припадками, изменением личности и развитием когнитивных расстройств. Есть бессудорожные формы эпилепсии.

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными не провоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов. Эта группа распространенных заболеваний имеет хроническое течение и высокий уровень инвалидизации.

#### **Требования к ПЭС:**

- **высокая активность и продолжительность действия,**
- **низкая токсичность,**
- **не должны вызывать привыкания, пристрастия, кумуляции, нарушения когнитивных функций.**

## Форма эпилепсии

## Клиническое течение

## Используемые препараты

### **Парциальные судороги**

психомоторные припадки – немотивированные действия с выключенным сознанием, автоматизмами, судороги не возникают

**фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, натрия вальпроат, гексамидин, ламотриджин, хлоракон, клоназепам, топирамат, габапентин, тиагабин, вигабатрин**

### **Генерализованные судороги с большими судорожными припадками (grand mal)**

генерализованные клонико-тонические судороги, потеря сознания

**фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, натрия вальпроат, гексамидин, ламотриджин, топирамат**

### **эпилептический статус**

генерализованные клонико-тонические судороги, потеря сознания

**диазепам, клоназепам, фенобарбитал натрий, дифенин натрий, наркотические средства.**

### **малые приступы эпилепсии (petit mal, absence epilepsy)**

кратковременная утрата сознания, абсансы, «кивки», «клевки», миоклонические судороги

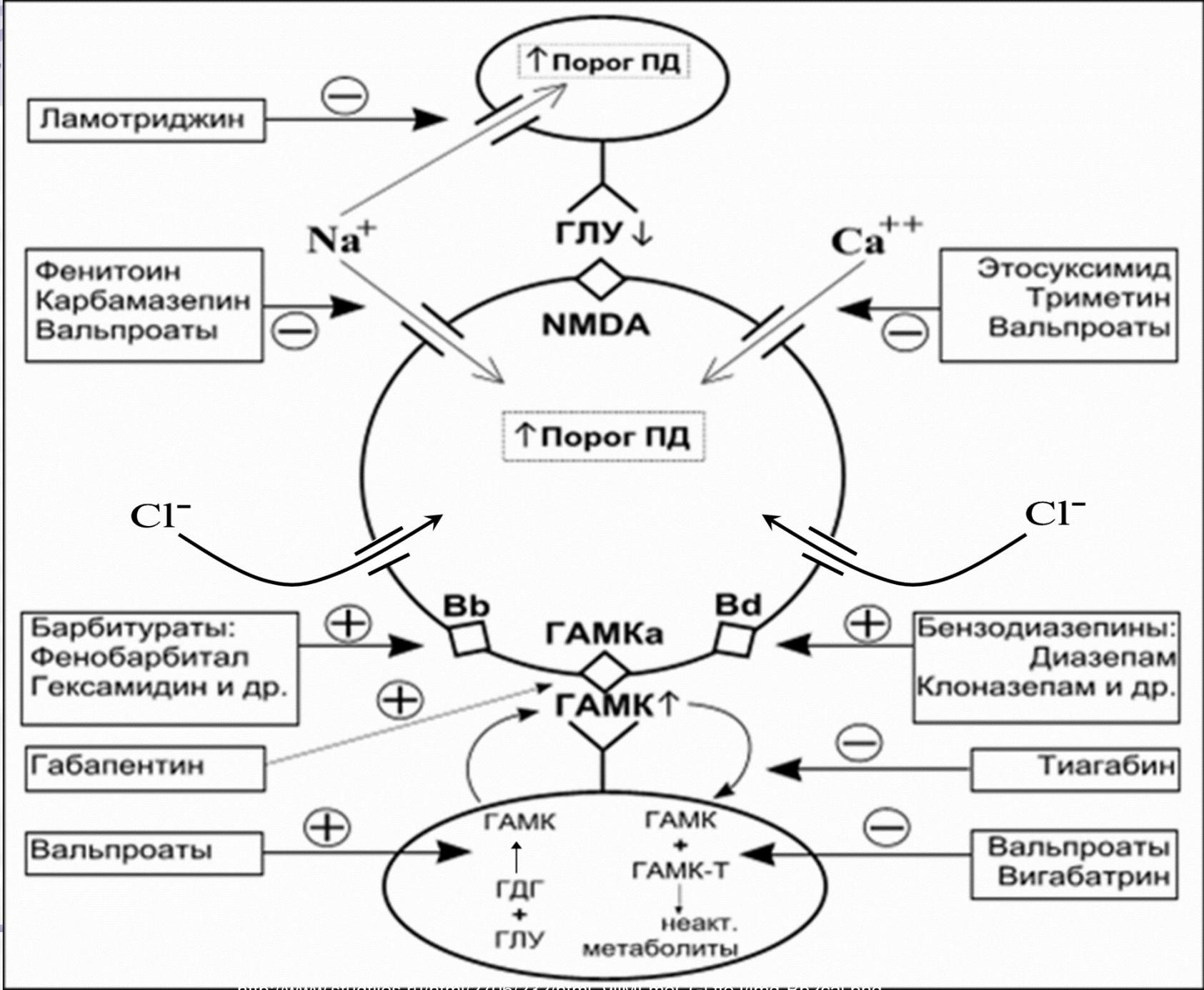
**триметин, этосуксимид, натрия вальпроат, клоназепам, ламотриджин**

### **Миоклонус-эпилепсия**

кратковременные судорожные подергивания мышц без утраты сознания

**лоразепам  
натрия вальпроат**

Группа ЛС	Препараты	Механизм действия ПЭС
1. Средства, блокирующие натриевые каналы	<p>Дифенин карбамазепин</p> <p>вальпроат Na ламотриджин фенобарбитал топирамат</p>	<p>блокируют Na- каналы в мембране нейрона - связываются с неактивными каналами, препятствуют их открытию, нарушают возникновение потенциала действия в эпилептогенном очаге;</p> <p><i>дифенин имеет противоаритмическое действие, карбамазепин эффективен при невралгии тройничного нерва, повышает настроение</i></p>
2.ЛС блокирующие Са каналы Т-типа	Этосуксимид и триметин	уменьшает вход Ca <sup>2+</sup> в нейрон по потенциал-зависимым Са-каналам (Т-типа), повышает порог потенциала действия и снижает возбудимость нейронов в таламусе.
3. ЛС, активирующие ГАМК- систему, усиливающие ГАМК торможение	<p>Фенобарбитал Бензодиазепины</p> <p>Вальпроат натрия</p> <p>вигабатрин</p> <p>тиагабин</p>	<p>а). возбуждают БР БД-ББ-ГАМКа РК и повышают аффинитет ГАМК к ГАМК-АР; снижает возбудимость эпилептогенного очага и иррадиацию нервных импульсов от него</p> <p>б).повышают образование ГАМК (активирует глутаматдекарбоксилазу и образование ГАМК из глутаминовой кислоты) и угнетают разрушение ГАМК (ингибирует ГАМК-трансаминазу)</p> <p>в).Ингибирует ГАМК-трансаминазу, уменьшает разрушение ГАМК</p> <p>г). блокирует нейрональный и глиальный захват ГАМК и увеличивает содержание ГАМК в синапсе</p>
4.ЛС, подавляющие глутаматергическую систему	Ламотриджин	тормозит высвобождение глутамата (возбуждающей аминокислоты) из пресинаптического аппарата, блокирует глутаматные рецепторы



NMDA-рецептор (NMDAR; НМДА-рецептор) — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA). ретигабин действует преимущественно через открытие калиевых каналов (KCNQ2 и KCNQ3) в нейронах. Это стабилизирует мембранный потенциал покоя и контролирует подпороговую возбудимость нейронов, предотвращая, таким образом, начало эпилептиформного действия потенциальных импульсов. Мутации в каналах KCNQ происходят при некоторых наследственных заболеваниях человека, включая эпилепсию (KCNQ2 и 3).

Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеротетрамер двух субъединиц — NR1 и NR2. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом магния.

Ион магния удаляется при деполяризации постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор. Одновременно с этим для функционирования рецептора должен поступить в синаптическую щель глутамат. Такая активация рецептора вызывает открытие ионного канала, селективного к катионам, что ведёт к притоку в клетку  $\text{Na}^+$  и, в небольшом объёме,  $\text{Ca}^{+2}$ , а  $\text{K}^+$  покидает клетку. Ионы кальция, вошедшие через канал, активируют протеинкиназу CaMK-II. Происходит её аутофосфорилирование и фосфорилирование ряда белков нейрона-реципиента.

# Эсликарбазепин

Эсликарбазепина ацетат –(s)–10-ацетокси-10,11- дигидро-5Н-добензазепин-5-карбоксамид – новейший противоэпилептический препарат

Механизм действия: **инактивация потенциал-зависимых Na-каналов** пресинаптической терминали возбуждающего синапса. Дополнительный эффект связан с влиянием на Са-каналы.

Показания: Назначают взрослым в качестве препарата дополнительной терапии при **фокальной эпилепсии** с вторичной генерализацией или без генерализации. Также применяется в случае доказанной ранее эффективности карбамазепина/окскарбазепина, но при плохой их переносимости, при недостаточной эффективности ламотриджина, при некомплаентности, при когнитивных или эмоциональных нарушениях в анамнезе.

# Зонисамид

Зонисамид – бензоизоксазол – 3-илметанезилсульфонамид.

**Множественный механизм действия.** Блокирует потенциал-чувствительные натриевые и кальциевые, усиливает тормозное влияние гамма-масляной кислоты, блокирует карбоангидразу.

Показания: монотерапия у взрослых пациентов впервые диагностированной **фокальной эпилепсии** с вторичной генерализацией или без нее. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Уникальность препарата заключается в его множественном механизме действия, благодаря которому он обладает потенциально более высокой эффективностью и длительным периодом полувыведения, позволяющим принимать его 1 раз в сутки.

# Перампанел

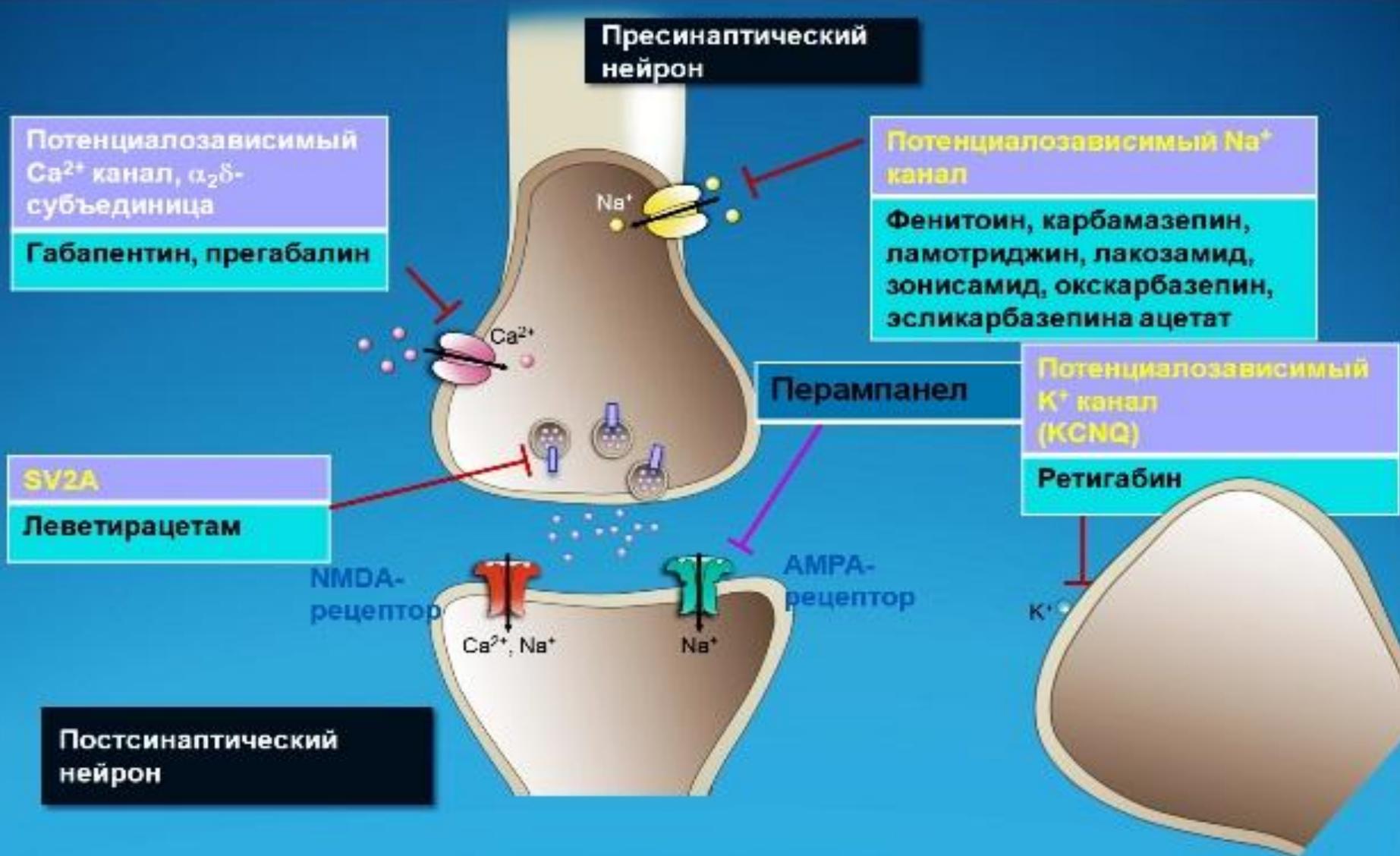
Перампанел – 5-(2-цианофенил)-1-фенил-2,3-бипиридинил-6(1H)-ОН

Селективный неконкурентный **антагонист ионотропных АМРА-глутаматных рецепторов** постсинаптической мембраны нейрона.

Показания: в составе дополнительный терапии **парциальных приступов**, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше. В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов также, с 12-летнего возраста.

Уникальность заключается в его механизме действия- это первый и пока единственный препарат класса селективных неконкурентных антагонистов глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов. Однократный прием повышает комплаентность. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично, так и вторично генерализованных приступов.

# Механизмы действия ПЭП



# Перампанел — неконкурентный антагонист AMPA-рецептора

В присутствии перампанела<sup>1</sup>



1. Глутамат связывается, но не может активировать рецептор<sup>1</sup>

- Na<sup>+</sup>
- Глутамат
- P Перампанел

## Побочные эффекты и противопоказания.

### Дифенин

- не вызывает угнетения ЦНС, атаксия, депрессия, агрессивность, нистагм
- диспепсические явления,
- кожные сыпи,
- анемия,
- гиперпластический гингивит,
- остеомаляция,
- тератогенное действие (уродство лицевой части черепа, неба, губы, пороки сердца, косоглазие, птоз, широкие дистальные фаланги, гипоплазия ногтей, грыжа, косолапость – гидантоиновый синдром плода).

**Противопоказан** при беременности, печеночной, почечной, СН.

**Карбамазепин** = тигретол уменьшает нейропатическую боль

- улучшает настроение и социальную адаптацию,
- диплопия,
- диспепсия, нейтропения,
- гипонатри- и гипокальциемия, аритмии,
- сонливость, головная боль, головокружения,
- снижает переносимость этанола.

**Противопоказан** водителям, диспетчерам, АВ-блокаде, нарушении

кровообразования. **Вальпроат натрия** может вызывать тремор, алопецию, увеличение массы тела, диспепсию, кровоточивость (гипопротромбин- и –фибриногенемия), поражение печени. Обладает тератогенным действием.

**Фенобарбитал** часто вызывает побочные эффекты (22% случаев).

- утомляемость, подавленность, агрессивность, ухудшение памяти,
- дефицит фолиевой кислоты,
- гепатотоксичность,
- гиповитаминоз Д, остеомаляция, гипокальциемия,
- привыкание, зависимость.
- Тератогенный агент.

**Противопоказан** при беременности и лактации, нарушениях функции почек и печени, миастении, алкоголизме.

**Ламотриджин** вызывает сонливость, диплопию, нарушение координации движений, тремор, тошноту.

**Этосуксимид** часто сонливость, кожные высыпания, лейкопения, агранулоцитоз, анемия.

**Триметин** оказывает седативное действие, вызывает гемералопию, аллергические реакции, апластическую анемию, агранулоцитоз, повреждает печень и почки, тератогенный агент - У-образные брови, низко расположенные ушные раковины, пороки сердца, трахеи, верхнего неба, зубов, гирсутизм, задержка роста, речи, развития, без аномалий развития пальцев.

## **Показания.**

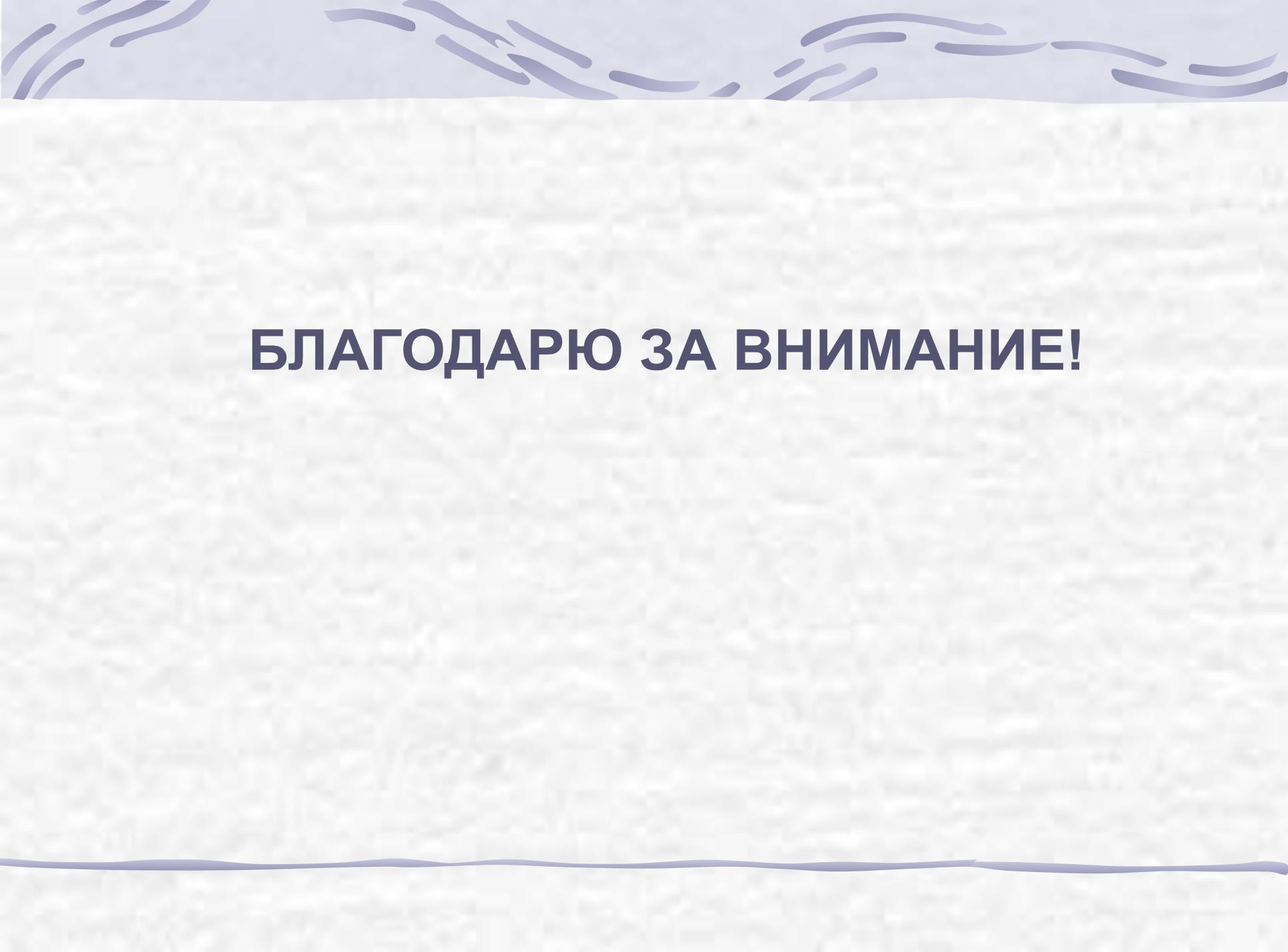
Эпилепсия, выбор препарата зависит от характера припадков.

Лечение может быть пожизненным, главная цель - уменьшение частоты и интенсивности приступов.

Начинают лечение с монотерапии, затем возможны комбинации.

Препаратом 1 ряда при генерализованных приступах является вальпроат натрия и ламотриджин.

При парциальных судорогах карбамазепин и вальпроат натрия.



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**