

# ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

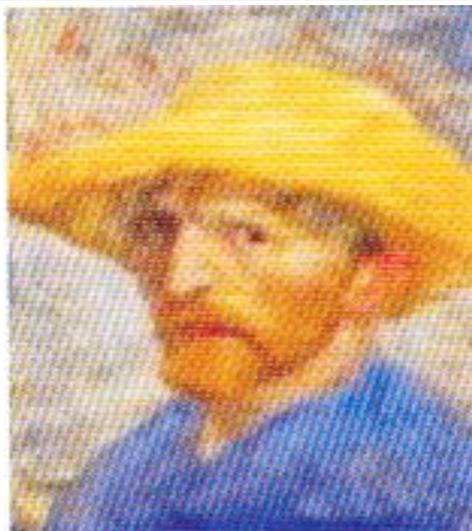
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ,  
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ

# 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<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 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

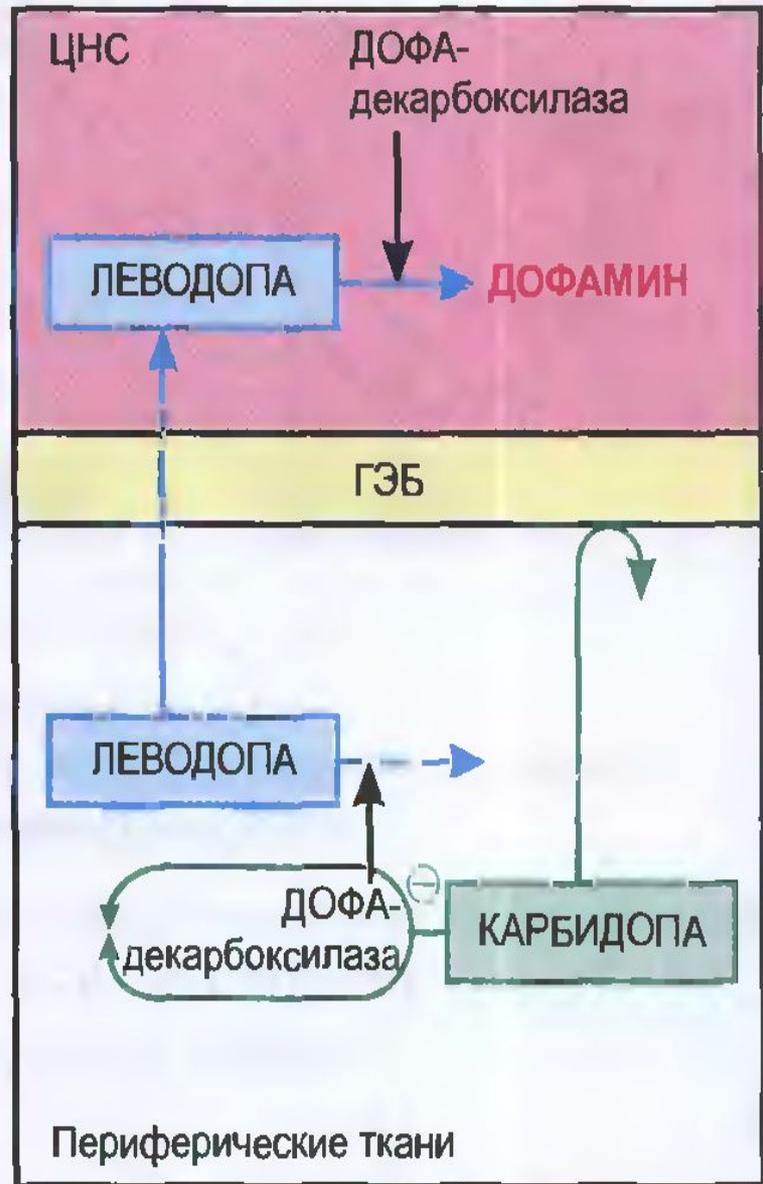
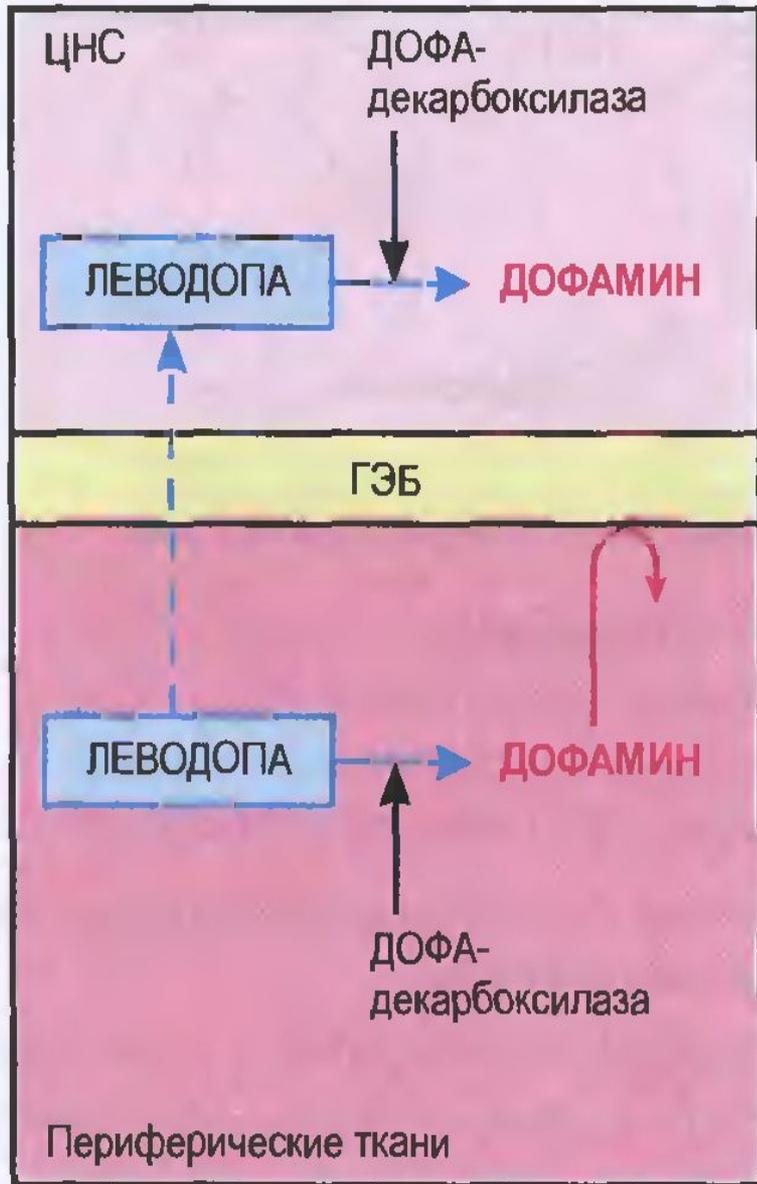
- Амантадин (мидантан, ПК-мерц)
  - Угнетают глутаматергические влияния в ЦНС
  - Стимулирует выброс дофамина из пресинаптических окончаний
  - Обладает периферическим холиноблокирующим эффектом
  - В меньшей степени, чем центральные холинолитики, влияет на тремор
  - Уменьшает ригидность и олигокинезию

# 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 MAO B

- 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!**