



Кафедра: фармакологии

Лекция на тему: «Противоэпилептические средства. Средства для купирования судорожных состояний»

**Для студентов 2-го курса
«Общая медицина»**

**Выполнила: доцент Кадырова Д.М.
2017 г**

- Эпилепсия является одной из наиболее распространенных заболеваний нервной системы
- Заболеваемость эпилепсией составляет 50-70 случаев на 100 тысяч человек, и у 20-30% больных заболевание является пожизненным.
- В 1/3 случаев причина смерти больных связана с припадком

Международная классификация эпилептических припадков

1. Парциальные (80-85%)
2. Генерализованные (5-6%)

- Противозэпилептические средства применяются только для профилактики, а не для устранения судорожных или иных припадков у больных эпилепсией.
- Они не излечивают эпилепсию, сдерживают развитие заболевания или приостанавливают его.

Патогенез эпилепсии

- Функционирование в головном мозге эпилептогенного очага
- Эпилептогенный очаг – группа нейронов, мембраны которых обладают высокой проницаемостью для ионов натрия, кальция и калия.

Эффекты противоэпилептических средств

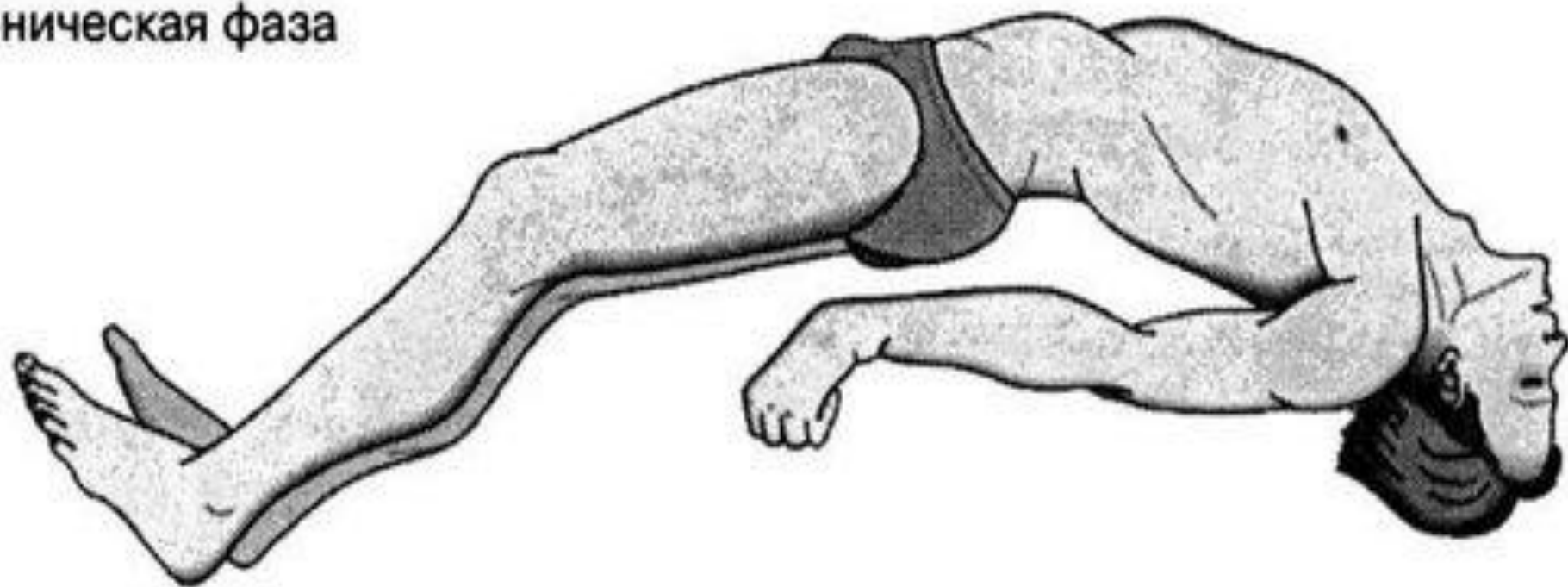
- Подавление возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге
- Снижение распространения возбуждения из очага по ЦНС

Виды различных форм эпилепсии

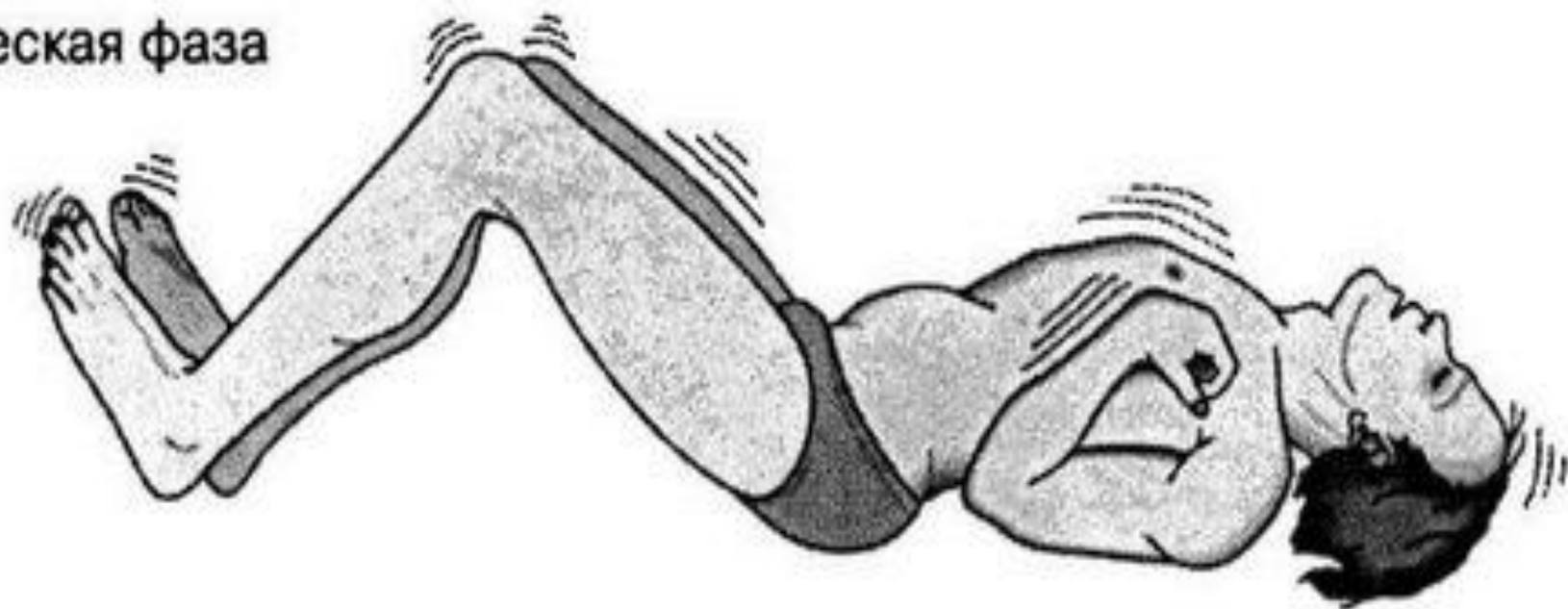
Генерализованные припадки судорог, при которых эпилептогенный очаг охватывает всю кору головного мозга

- Большие судорожные припадки (grand mal)
- Абсансы (petit mal)
- Миоклонус-эпилепсия

Тоническая фаза



Клоническая фаза



Продолжение

Парциальные (фокальные) судорожные припадки. Эпилептогенный очаг охватывает четко ограниченную область коры головного мозга

- Простые парциальные припадки
- Сложные парциальные припадки-
сумеречное расстройство сознания

Эпилептический статус

Классификация противоэпилептических средств по механизму действия

- Средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС
 1. Повышающие ГАМК-ергическую активность
- Средства, угнетающие эффекты возбуждения ЦНС
 1. Блокаторы натриевых каналов
 2. Угнетающие эффекты возбуждающих аминокислот
 3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа

Классификация

1. Средства для предупреждения больших судорожных припадков
 - карбамазепин
 - натрия вальпроат
 - фенитоин (дифенин)
 - ламотриджин
 - фенобарбитал
 - топирамат

Продолжение

2. Средства для предупреждения малых припадков эпилепсии

- этосуксимид
- натрия вальпроат
- клоназепам
- ламотриджин

Продолжение

3. Средства для предупреждения миоклонус-эпилепсии

- натрия вальпроат
- клоназепам
- диазепам
- нитразепам
- ламотриджин

Продолжение

4. Средства для предупреждения парциальных судорог (фокальных припадков)

- Карбамазепин
- Фенитоин (дифенин)
- Натрия вальпроат
- Фенобарбитал

Продолжение

- Клоназепам
- Ламотриджин
- Топирамат
- Габапентин
- Тиагабин

Продолжение

5. Средства для купирования эпилептического статуса

- Диазепам
- Лоразепам
- Клоназепам
- Дифенин-натрий
- Фенобарбитал-натрий
- Средства для наркоза

Классификация по принципу действия

1. **Блокаторы натриевых каналов**
 - дифенин, карабамазепин, натрия вальпроат, ламотриджин, топирамат
2. **Блокаторы Ca^{++} каналов Т-типа**
 - этосуксимид, натрия вальпроат,

Активирующие ГАМК-ергическую систему

1. Бензодиазепины

- Диазепам
- Лоразепам
- Клоназепам

2. Барбитураты (фенобарбитал)

3. Натрия вальпроат

4. Тиагабин

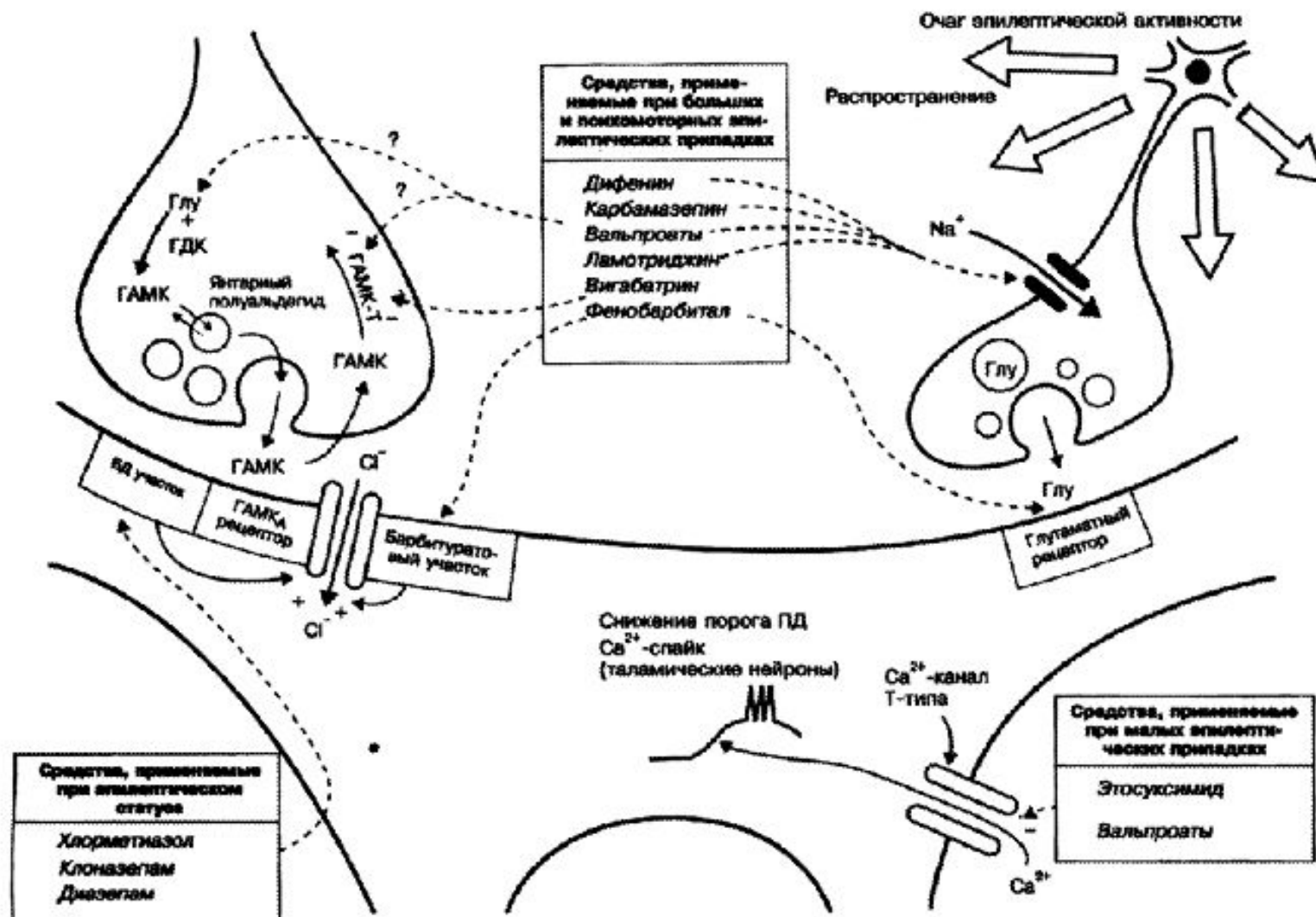
5. Габапентин

Снижающие активность глутаматергической системы

**рецепторы NMDA и AMPA,
связанные с натриевыми
каналами**

- Ламотриджин**
- Топирамат**

Противоэпилептические средства



Принципы лечения

- **Монотерапия**
- **Политерапия (лечение 2 ПЭП и более) целесообразна только при невозможности адекватной монотерапии**
- **Необходим регулярный прием противоэпилептических препаратов, резкая отмена угрожает жизни больных.**

Продолжение

- Начинать лечение с небольших доз. При неэффективности лечения или выявления побочного действия назначается другой препарат
- У детей суточная доза несколько выше, чем у взрослых (на 1кг массы) в связи с более высокой интенсивностью обмена
- У пожилых людей суточная доза уменьшается в связи с менее интенсивным обменом веществ

Особенности действия препаратов

Фенобарбитал

Производное барбитуровой кислоты

Фармакодинамика

Активация барбитурового участка
аллостерического центра ГАМК_A- хлоридного
ионоформного комплекса

Повышает сродство ГАМК_A рецепторов к ГАМК

Понижает выделение возбуждающих
медиаторов и блокирует AMPA -рецепторы

Продолжение

Фармакокинетика

- Всасывается медленно
- Метаболизируется в печени
- Выводится медленно
- Индуцирует ферменты печени

Продолжение

Показания к применению субгипнотические дозы

- Генерализованные припадки (препарат резерва)
- Парциальная форма (простые припадки)
- Купирование эпилептического статуса (натриевая соль)

Продолжение

Побочные эффекты

- **Лекарственная зависимость (психическая и физическая)**
- **Ускорение метаболизма витамина Д, В-12 и др. (остеопороз, мегалобластическая анемия)**

НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТ

Фармакодинамика

- Нарушает обратный нейрональный захват ГАМК
- Активирует ГАМК_A – рецепторы
- ГАМК открывает хлорные каналы
- ↑ выделение хлора
- Гиперполяризация
- ↓ возбудимость нейронов

продолжение

- **Блокирует натриевые каналы и кальциевые Т - типы**
- **Активирует калиевые каналы**
- **Нейропротективное действие**
- **Противоопухолевое действие**
- **Повышает апоптоз и дифференцировку опухолевых клеток**

Продолжение

Фармакокинетика

- хорошо всасывается в ЖКТ,
- связывается с белками около 90%
- метаболизируется в основном в печени
- является ингибитором микросомальных ферментов печени

Продолжение

**Показания: все формы эпилепсии,
атипичные, средство 1го ряда,
препарат выбора при
генерализованной форме**

Противопоказания: болезни печени

Продолжение

Побочные действия

- Тремор
- Увеличение массы тела, повышение аппетита
- Диспепсия
- Тошнота, боль в области желудка
- Рвота
- Периферические отеки
- Выпадение волос

Продолжение

- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- Нарушения функций печени
- Тератогенное действие – неполное закрытие позвоночного столба, вздернутая форма носа, низкий лоб, кардиопатии, нарушение психического развития

Карбамазепин

Фармакодинамика

- Блокирует натриевые каналы

Фармакологические эффекты

- Противозептический
- Анальгезирующий
- Антидепрессивный

Продолжение

Фармакокинетика

- Всасывается на 75-85%
- Связывается с белками на 70-80%
- Метаболизируется в печени

Продолжение

Показания к применению

1. Парциальные припадки (препарат выбора)
2. Генерализованные припадки (тонико-клонические), смешанные формы
3. Невралгия тройничного нерва

Продолжение

Противопоказания

- Нарушения атриовентрикулярной проводимости
- Нарушения костномозгового кроветворения

Продолжение

Побочные действия

Диплопия Апластическая анемия

Головные боли Атаксия

Возбуждение Сонливость

Галлюцинации Нейтропения

Нарушения ритма сердца

Ламотриджин

Фармакодинамика

Механизм действия

- ↓ выделение из синаптических окончаний возбуждающих аминокислот – аспарагиновой и глутаминовой
- Блокирует натриевые каналы (продолжает инактивированное состояние натриевых каналов)

Продолжение

- **Фармакокинетика**

- при приеме внутрь всасывается хорошо
- связывается с белками на 55%
- метаболизируется в печени

Показания

- Ламотриджин, как и вальпроаты, эффективен при всех видах эпилептических припадков.
- монотерапия
- дополнительная терапия парциальных и генерализованных припадков
- Влияет на когнитивные процессы
- Назначается беременным

Продолжение

Противопоказания

- печеночная недостаточность

Побочные действия

- безопасное средство
- головокружение атаксия
сонливость тремор, тошнота
- лейкопения, тромбоцитопения

Дифенин (производное гидантоина)

Фармакодинамика

Механизм действия

- Связывается с инактивированными натриевыми каналами, ↓ поступление натрия внутрь клетки
- Не обладает седативным и снотворным эффектами

Продолжение

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается
- Связывается с белками на 90%
- Обезвреживается в печени

Фармакологические эффекты

- Противосудорожный
- Противозепилептический
- Противоаритмический

Продолжение

Показания к применению

- Парциальные припадки
- Генерализованные припадки
- Эпилептический статус (натриевая соль)
- Аритмии (желудочковые)

Побочные эффекты

- Дифенина
 - возбуждение, тремор, нистагм, диплопия, лихорадка, кожные аллергические реакции, гиперплазия дёсен (при длительном применении, особенно у детей), мегалобластная анемия, боль в желудке, тошнота, рвота, огрубение черт лица, гирсутизм, остеопороз, остеомалация, диспептические расстройства

Продолжение

- тератогенное действие – «гидантоиновый» синдром (задержка умственного развития, уплощенная седловидная форма носа, незаращение верхних губ и неба, косоглазие, аномалии костей)

Продолжение

**Габапентин – молекула ГАМК,
выделение ГАМК↑**

- **Болеутоляющее действие**
- **Анксиолитическая активность**
- **Показания: при парциальной
форме эпилепсии,
нейропатические боли**

- **Побочные эффекты**

**хорошо переносится, редко –
нервозность, сонливость,
вестибулярное нарушения, потеря
зрения, атаксия, тремор**

Топирамат

Фармакодинамика

- Блокирует Na каналы
- ↑ взаимодействие ГАМКа с ГАМК – рецепторами
- Антагонизм с NMDA и AMPA рецепторами

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается
- Незначительно связывается с белками крови
- Выводятся в неизменном виде почками

Продолжение

- **Топирамат**

применяется при генерализованной и парциальной эпилепсии, как в комбинации, так и в виде монотерапии.

Не влияет на массу тела

- **Побочные эффекты**

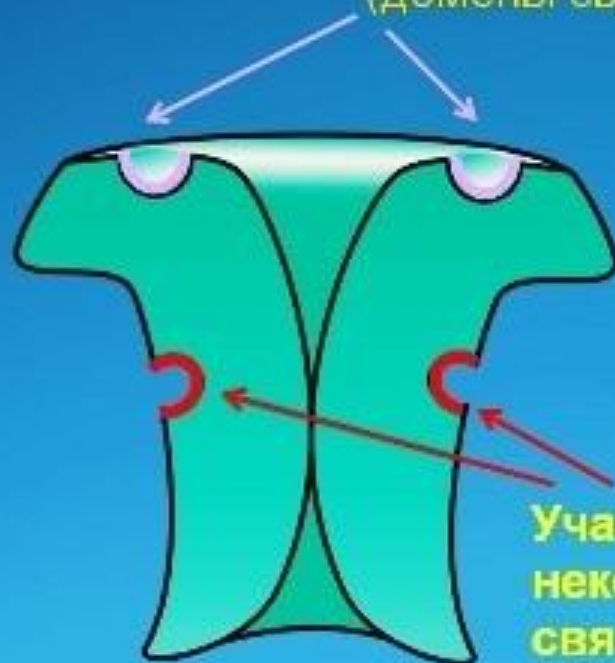
утомляемость, головокружение, головная боль, затруднение мышления, атаксия

Структура AMPA-рецептора

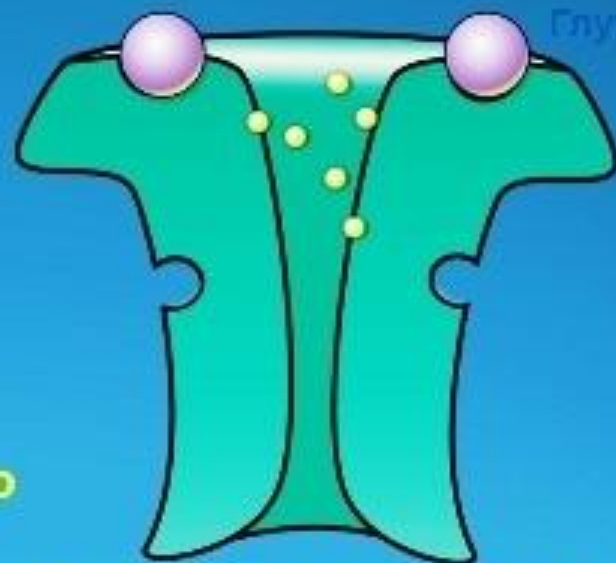
AMPA-рецептор
(закрытое, неактивное
состояние)

AMPA-рецептор
(открытое, активное
состояние)

Участки связывания глутамата
(домены связывания лиганда)



Участки для
неконкурентного
связывания



Ионы Na⁺

Глутамат

Ионный канал рецептора
обеспечивает входящий ток ионов
Na⁺ (и иногда ионов Ca²⁺) в
нейрон

Этосуксимид

Фармакодинамика

- Блокирует кальциевые каналы
- В высоких дозах ингибирует активность ГАМК – трансаминазы

продолжение

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается из ЖКТ
- Не связывается с белками крови
- Метаболируется в печени (цитохром P₄₅₀)
- Выделяется из организма медленно

Продолжение

Показания к применению

- Узкий спектр действия
- Эффективен только при абсансах

Побочные эффекты

- атаксия, сонливость, раздражительность, агрессивность, паркинсонизм, раздражение ЖКТ, тромбоцитопения, панцитопения

Клоназепам

Производное бензодиазепина

Фармакодинамика

- ГАМК – бензодиазепиновый рецепторный комплекс
- Противосудорожное, противотревожное действия

Продолжение

Фармакокинетика

- Хорошо всасывается из кишечника, липофильный
- Связывается с белками крови на 85%

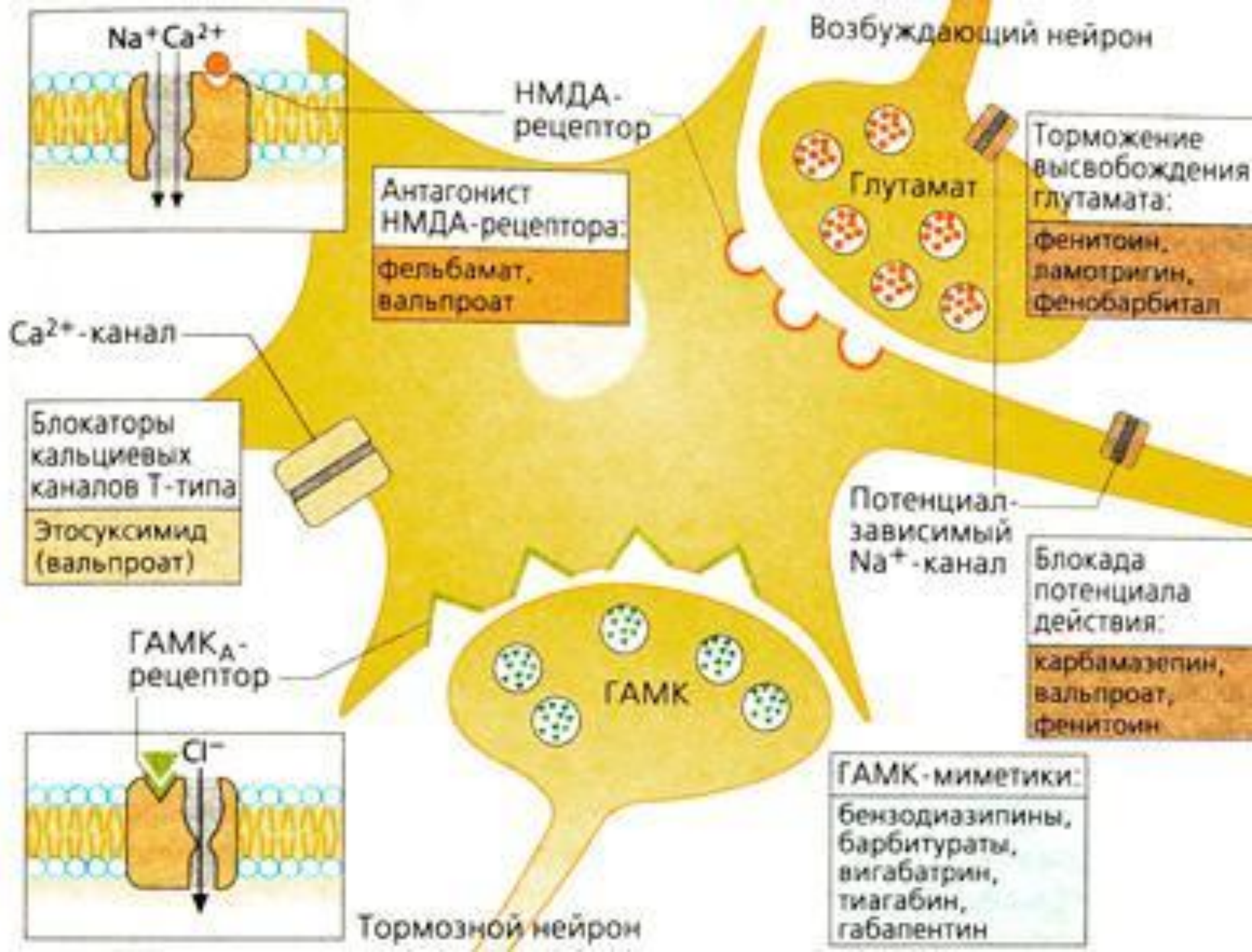
Показания к применению

- Абсансы
- Миоклонус – эпилепсия
- Купирование эпилептического статуса

Продолжение

Побочные эффекты

- Сонливость
- Мышечная слабость
- Атаксия
- Головокружение
- Дизартрия



Эпилептический статус

Эпилептический статус – патологическое состояние, характеризующееся эпилептическими припадками длительностью более 5 минут, либо повторяющиеся припадки в промежутке между которыми функции ЦНС полностью не восстанавливаются

Лечение эпилептического статуса

1. Введение диазепама в/в

Недостаток – короткий период действия – 2 часа

Тормозящее влияние на дыхание

Через 30 мин можно повторить введение

Продолжение

1. **Оксибутират натрия в/в, в/м**
Вводится очень медленно
Длительность введения 2-3 часа
Повторное применение 2- 4 раза в сутки
2. **Дегидратационная терапия**
1-2 мл фуросемида в/в или в/м,
кроме того можно использовать 25 % р-р
сульфата магния

Продолжение

- При отсутствии эффекта – тиопентал – натрия, ингаляционный наркоз закисью азота с кислородом
- Глюкокортикоиды, гепарин

Механизм действия ГАМК-ергических средств

нервное окончание

ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

GAMK

Алlostерический участок

ГМК_А-
рецептор

C1 - C1 - C1 - C1 - C1 - C1 - C1 - C1 - C1

Противосудорожные средства, используемые для устранения судорог любого происхождения

Причина судорог

- Заболевания ЦНС (менингит, энцефалит, эпилепсия, травма головы, опухоль мозга)
- Нарушения обменных процессов в организме (гипокальциемия, гипогликемия, гипертермия, гипоксия)
- Прием лекарств в чрезмерной дозе

Классификация

- Средства, мало угнетающие дыхания (натрия оксибутират, бензодиазепины, лидокаин, фентанил + дроперидол)
- Средства, существенно угнетающие дыхание (барбитураты, магния сульфат, хлоралгидрат).

Продолжение

- Бензодиазепины угнетают активность нейронов и распространение нервного импульса в головном и спинном мозге за счет активизации тормозных эффектов ГАМК. Оказывают антигипоксическое действие.

Продолжение

- Лидокаин – нормализует ионную проходимость через клеточную мембрану
- Фентанил + дропиродол действует на гиппокамп – пусковую зону судорог различной локализации.
- Фентанил – у детей до года может вызвать угнетение дыхания.

Продолжение

- **Натрия оксипутират – производное ГАМК, легко проникает через ГЭБ, подобно ГАМК подавляет высвобождение возбуждающих медиаторов из пресинаптических окончаний (влияя на ГАМК – В рецепторы) и вызывает постсинаптическое торможение (влияя на ГАМК – А рецепторы)**

Продолжение

- **Фенобарбитал – терапевтический эффект его развивается медленно, применяется для купирования и профилактики судорог любой этиологии. Действует длительно, у новорожденных эффект может сохраняться до 2-х суток. Защищает мозг от гипоксии.**

Продолжение

Оказывает антиоксидантное действие, предотвращает повреждение клеточных мембран, Na^+ , K^+ -насоса. Развитие внутриклеточного отека и повышение внутричерепного давления. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к соответствующему медиатору.

Продолжение

- **Магния сульфат – небольшая широта терапевтического действия. Ионы магния подавляют высвобождение медиатора, преимущественно ацетилхолина из пресинаптических окончаний, как в центральной нервной системе, так и в нервно-мышечных синапсах.**

Продолжение

Как противосудорожное средство магния сульфат применяют в настоящее время в детской практике редко, преимущественно при судорогах, связанных с гипوماгнией, отеком мозга или артериальной гипертензией.

Продолжение

- **Хлоралгидрат применяют очень редко. Вводят ректально с обволакивающим веществом, так как он обладает местнораздражающим действием. Нарушает функции миокарда, печени, почек. Противосудорожный эффект возникает через 10-30 минут.**