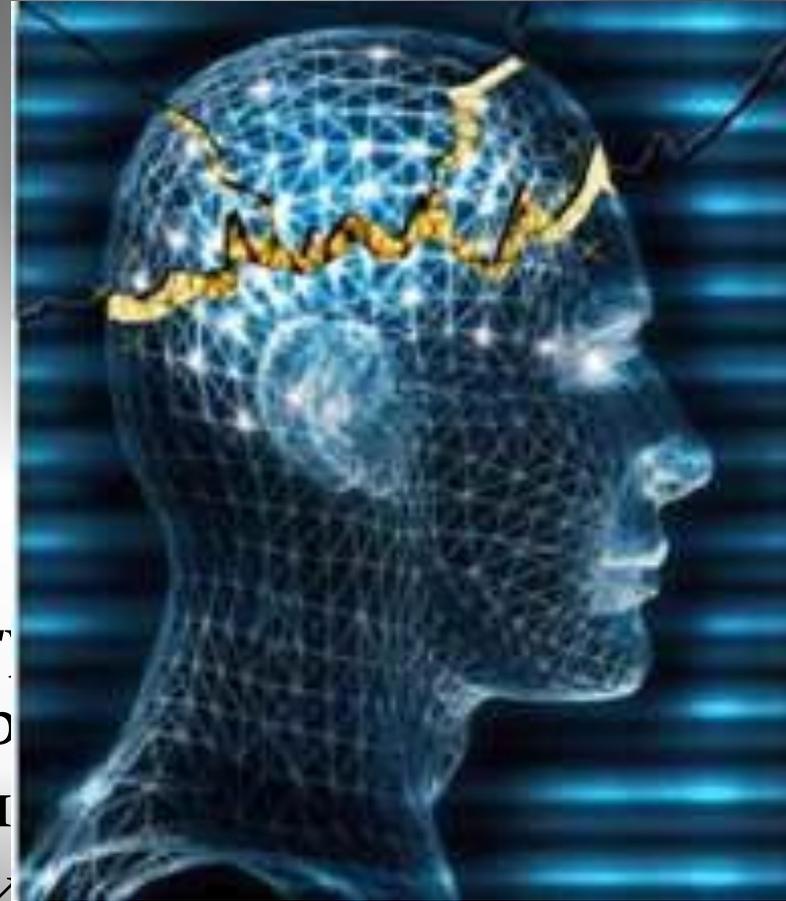




Противосудорожные и антипаркинсонические лекарственные средства

Эпилепсия - хроническое заболевание головного мозга, которое характеризуется повторными относительно стереотипными припадками. Эпилептические припадки обусловлены возникновением патологических электрических разрядов в мозге. Т.к. разряды могут возникать в различных отделах коры и подкорковых структур, припадки могут сопровождаться различными психическими, двигательными и вегетативными проявлениями.



Формы

эпилепсии



Генерализованные судороги

- ✓ **Большие судорожные припадки**, сопровождающиеся генерализованными тонико-клоническими судорогами с потерей сознания и заканчивающиеся общим расслаблением мышц. Если большие припадки следуют один за другим и больной не приходит в сознание, то такое состояние определяют как **эпилептический статус**.
- ✓ **Малые судорожные припадки**, характеризуются коротковременными эпизодами потери сознания (5-10сек) и характерными изменениями ЭЭГ.
- ✓ **Миоклонус-эпилепсия** – проявляется одиночными или повторяющимися произвольными подергиваниями групп мышц, обычно кратковременными, без утраты

Парциальные

(фокальные) судороги, включающие различные формы эпилептических припадков, возникающих с потерей или без потери сознания

Классификация

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ

ПРЕПАРАТОВ

1. Блокаторы Na^{+} -каналов (Фенитоин, Карбамазепин, Вольпроат натрия, Ламотриджин);
2. Блокаторы Ca^{+} -каналов (Этосуксимид);
3. Блокаторы ГАМК – аминазы (Вигабатрин);
4. ГАМК – миметики (Фенобарбитал, Диазепам, Клоназепам).

Преимущество применения при разных формах эпилепсии

Характер приступов		Очередность выбора антиконвульсантов		
		Первая очередь	Вторая очередь	Третья очередь
Причинно-генерализованные	Тонико-клонические	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Карбамазепин, фенитоин
	Миоклонические	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Клоназепам, этосукцимид, фенобарбитал
	Тонические	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Фенитоин, клобазам, фенобарбитал
	Абсансы	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Клобазам, Ламотриджин
Парциальные симптоматические (простые, сложные)		Карбамазепин	Вальпроат натрия, вигабатрин	Ламотриджин, Габапентин, Фенитоин, клобазам

Фенитоин (Дифенин)

Фармакологическое действие - противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое, миорелаксирующее.

Блокирует $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPазу}$ \Rightarrow ↓ вход Na^+ в клетку \Rightarrow препятствует генерации и распространению высокочастотных разрядов \Rightarrow ↓ возбудимость нейронов \Rightarrow ↓ распространение импульса из эпилептического очага.

ФЕНИТОИ

Н

(Дифенин)



- **Применение вещества:** Эпилепсия (большие судорожные припадки), профилактика посттравматической и постнейрохирургической эпилепсии, желудочковые аритмии, в т.ч. при интоксикации сердечными гликозидами, невралгия тройничного нерва.
- **Противопоказания:** гиперчувствительность, нарушение функции печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия.

Карбамазепин

- Фармакологическое действие - противосудорожное, противоэпилептическое, антипсихотическое, тимолептическое, нормотимическое, анальгезирующее.
- Блокирует Na^+ -каналы мембран нервных клеток \Rightarrow ↓ способность нейронов поддерживать высокочастотную импульсацию;
- Блокируют пресинаптические Na^+ -каналы \Rightarrow ↓ высвобождение медиаторов.

Карбамазепин

- **Применение вещества:** Эпилепсия (искл. *petit mal*), маниакальные состояния, профилактика маниакально-депрессивных расстройств, алкогольная абстиненция, невралгия тройничного и языко-глоточного нервов, диабетическая нейропатия.

- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, AV блокада, миелосупрессия или острая порфирия в анамнезе.



Вольпроат натрия

- Фармакологическое действие - противосудорожное, противоэпилептическое.
- Блокирует Na^+ -каналы \Rightarrow ↓ возбудимость нейронов в эпилептическом очаге;
- Ингибирует ГАМК-трансферазу \Rightarrow ↑ тормозится инактивация ГАМК \Rightarrow стабилизируется и содержание ГАМК в ЦНС \Rightarrow понижает возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга.

Вольпроат натрия

● Применение вещества:

Эпилепсия: генерализованные припадки (большие судорожные, полиморфные и др.), малые формы, локальные и частичные припадки; судорожный синдром при органических заболеваниях ЦНС; расстройства поведения, связанные с эпилепсией; фебрильные судороги и нервные тики у детей.

● Противопоказания:

Гиперчувствительность,



Ламотриджин

- Фармакологическое действие - противоэпилептическое.
- Стабилизирует пресинаптические потенциалзависимые Na^{+} - каналы, блокируя их;
- подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты, а также ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом.

Ламотриджи

Н

- **Применение вещества:** Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги.
- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание, детский возраст (до 2 лет).



Этосуксимид

- Фармакологическое действие - противосудорожное, миорелаксирующее, анальгезирующее.
- Блокирует Ca²⁺-каналы /=> угнетает синаптическую передачу в моторных зонах коры головного мозга.
- **Применение вещества:** Малые эпилептические припадки, миоклонико-астатические малые припадки (*petit mal*).
- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, заболевания крови, порфирия.

Вигабатрин

- Фармакологическое действие - противэпилептическое.
- Необратимо ингибирует трансаминазу ГАМК, и увеличивает ее содержание в головном мозге.
- **Применение вещества:** Эпилепсия: в качестве препарата 2-го ряда при парциальных приступах с локализацией очага в субдоминантном полушарии, генерализованных фотосенситивных приступах; осложненные фебрильные судороги.



Средства для лечения эпилептического статуса

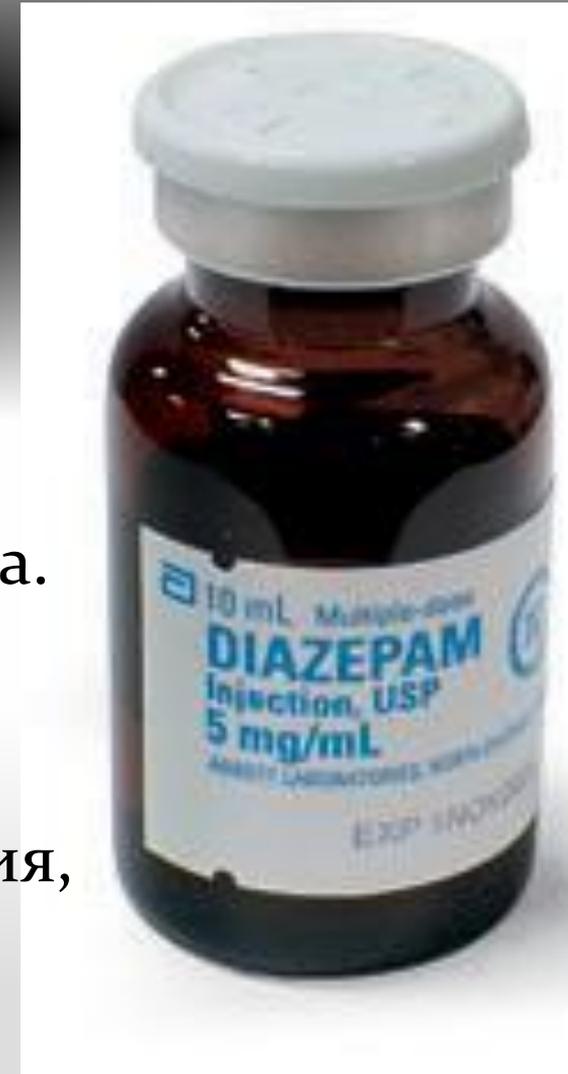
Диазепам

- Фармакологическое действие - анксиолитическое, противосудорожное, миорелаксирующее, центральное, седативное, снотворное.
- Взаимодействует с БД - рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМКА-рецепторном комплексе в лимбической системе мозга, таламусе, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга/=> чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору/=> усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в

Средства для лечения эпилептического статуса

Диазепам

- В качестве седативного, анксиолитического и снотворного средства.
- В качестве противосудорожного средства.
- Эпилепсия, эпилептический статус или тяжелые повторные эпилептические припадки (для парентерального введения, вспомогательное средство); столбняк.



Средства для лечения эпилептического статуса

Фенобарбитал

- Фармакологическое действие - противосудорожное, снотворное, седативное.
- Взаимодействует с барбитуратным участком ГАМКА-рецепторного комплекса \Rightarrow чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору \Rightarrow повышается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку \Rightarrow гиперполяризация клеточной мембраны и понижение ее возбудимости \Rightarrow усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС

Средства для лечения эпилептического статуса

Фенитоин-натрия

- Фармакологическое действие - противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое, миорелаксирующее.
- Влияет на активный и пассивный транспорт ионов натрия и кальция через клеточные и субклеточные мембраны нервных клеток/=> уменьшается уровень натрия в нейроне, поскольку снижает его поступление, блокируя $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ азу мозга и облегчает активный транспорт из клетки.
- Противоаритмическая активность реализуется через снижение центральных адренергических влияний на сердце, стабилизацию мембран кардиомиоцитов при увеличении их проницаемости для ионов калия.

Болезнь Паркинсона (БП)

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит постепенная гибель (апоптоз) нигростриарных нейронов. В течение последних лет интенсивно исследуются следующие метаболические нарушения при БП:

- 1) окислительный стресс меланинсодержащих нейронов, обусловленный деградацией дофамина при участии ионов железа, который ведет к продукции свободных радикалов, снижению активности защитных протеаз, повышению образования супероксидов;
- 2) торможение ферментов дыхательных цепей с утратой митохондриальной ДНК, вызывающее торможение электронного потока и окислительного фосфорилирования;
- 3) активация K^+ -АТФ-каналов;
- 4) нарушение гомеостаза кальция;
- 5) активация фосфорилирования цитоскелетных элементов с образованием телец Леви. Эти факторы обуславливают утрату защитных клеточных механизмов против эндогенных и экзогенных вредных воздействий, что ведет к нейрональной

Биохимическим субстратом патогенеза БП

Биохимическим субстратом патогенеза БП является нарушение баланса основных нейромедиаторов, обеспечивающих функции базальных ганглиев

- дофаминергической
- ацетилхолинергической систем.

В связи с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических nigrostriарных нейронов наступает дефицит дофамина.

Снижение тормозной функции дофаминергических нейронов влечет за собой растормаживание и повышение функциональной активности холинергических систем.

Этот дисбаланс усиливается в связи с повышением активирующего влияния возбуждающего нейротрансммиттера – глутамата – на холинергические нейроны через N-метил-D-аспартат-рецепторы холинергических нейронов.

Современные тенденции

- В настоящее время в клинической практике наибольшее применение нашла терапия:
- ингибиторами МАО типа В,
- агонистами ДА-рецепторов, амантадином
- в качестве средств с предполагаемым нейропротекторным эффектом.

Симптоматическая терапия

БП

Направлена на нормализацию дисбаланса нейротрансмиттеров. Для этого применяют:

- антихолинергические препараты;
- блокаторы возбуждающего влияния глутамата на NMDA-рецепторы – амантадины;
- предшественники дофамина – леводопасодержащие препараты;
- средства, снижающие катаболизм уже образовавшегося дофамина в сохранных дофаминергических нейронах (ингибиторы MAO типа B, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы – КОМТ);
- агонисты DA-рецепторов, непосредственно стимулирующие постсинаптические рецепторы.

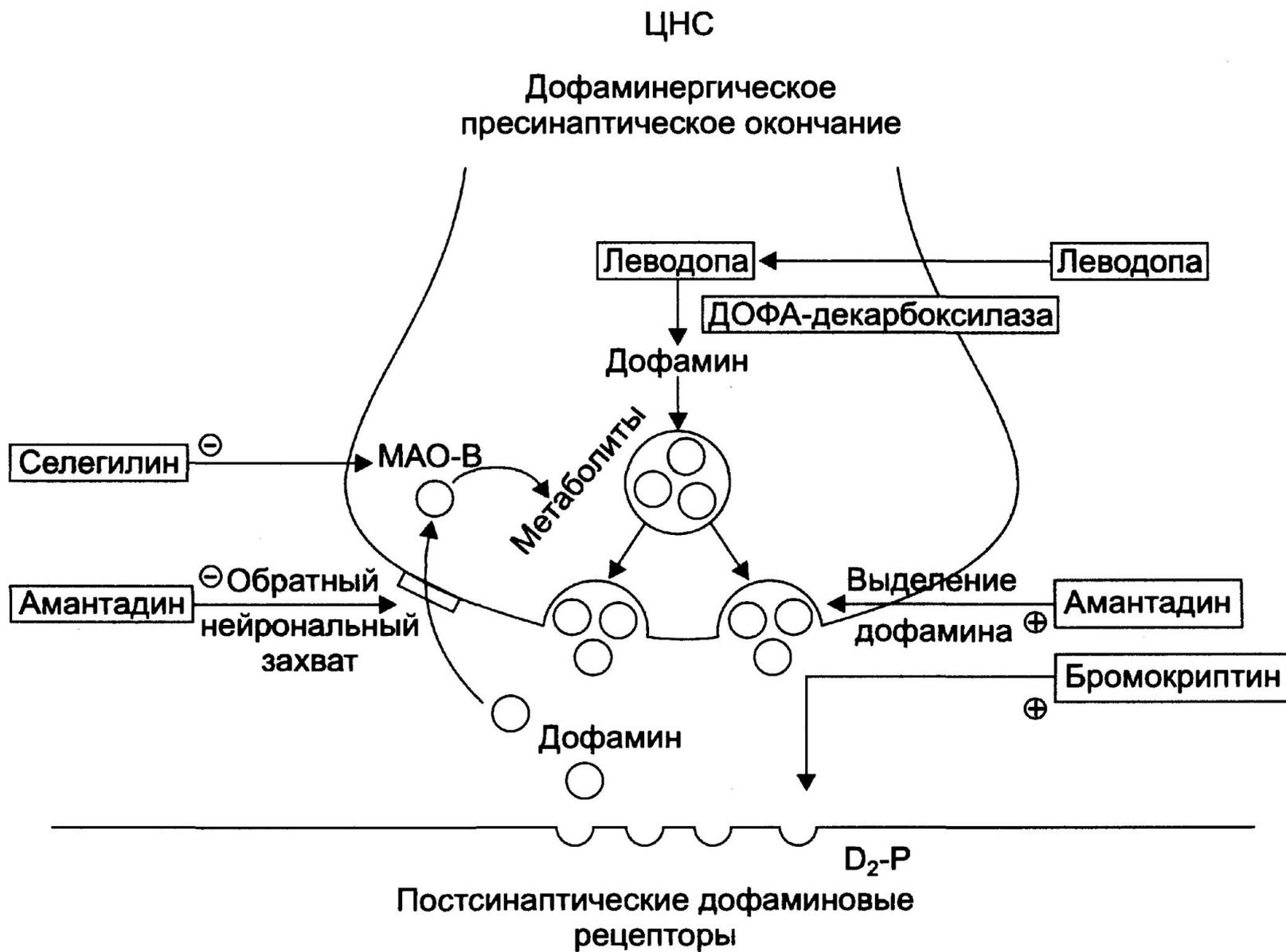
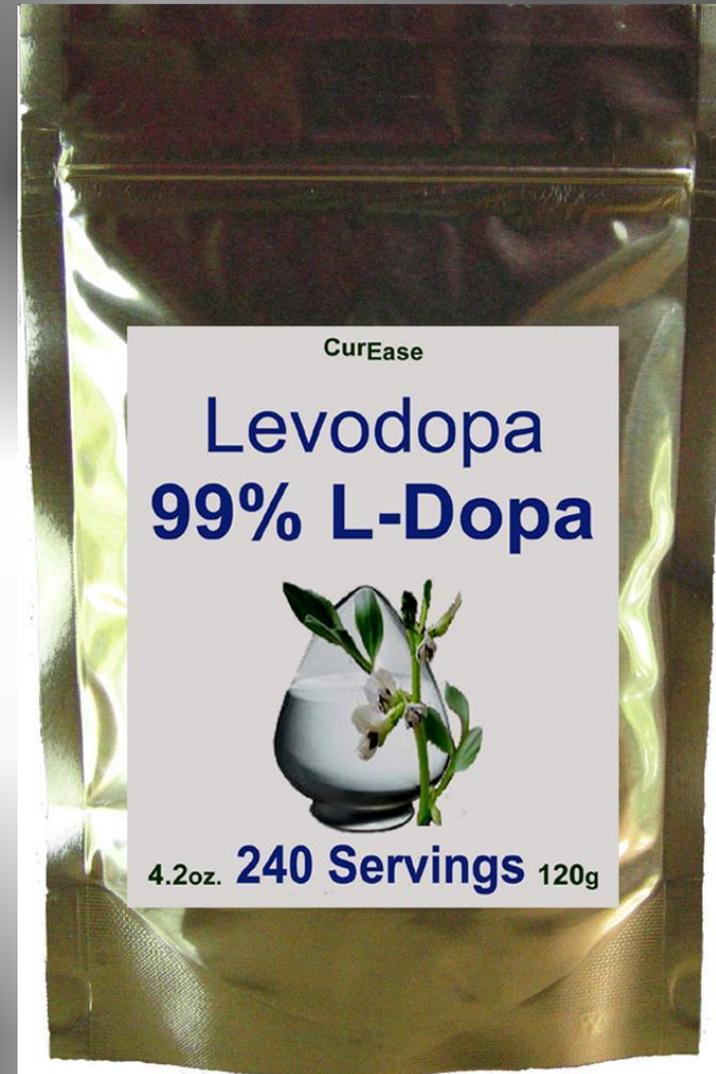


Рис. 13.1. Локализация действия противопаркинсонических средств. МАО-В – моноаминоксидаза В; D₂-Р – дофаминовые D₂-рецепторы.

Леводопа

- **Показания:** Болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (за исключением паркинсонизма, вызванного нейролептиками).
- **Противопоказания:** Выраженные нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой и/или эндокринной систем, тяжелые психозы, закрытоугольная глаукома, меланома, повышенная чувствительность к леводопе, детский возраст.



Амантадин

- Фармакологическое действие - противопаркинсоническое, противовирусное.
- Стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору. Противовирусное действие связано, возможно, со способностью амантадина блокировать проникновение вируса А в клетки.

Амантадин



- **Применение вещества:** Болезнь Паркинсона, паркинсонизм; экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами; невралгия при опоясывающем лишае; потеря сознания в результате ЧМТ; замедленный выход из наркоза; профилактика и лечение гриппа.
- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, психоз (в т.ч. в анамнезе), эпилепсия, тиреотоксикоз, глаукома, гиперплазия предстательной железы, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, грудное

Селегилин

- Фармакологическое действие - противопаркинсоническое. Необратимо ингибирует МАО. Преимущественно связывает МАО В, окисляющую катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин). Повышает в ЦНС концентрацию дофамина и устраняет его дефицит в экстрапирамидной системе. Не потенцирует активность не прямых адреномиметиков и серотонина.
- **Применение вещества:** Болезнь Паркинсона, симптоматический



Тригексифенидил

- Фармакологическое действие - противопаркинсоническое.
- Центральное N-холиноблокирующее/=> уменьшение или устранение двигательных расстройств, связанных с экстрапирамидными нарушениями. При паркинсонизме уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикинезию.
- Периферическое M-холиноблокирующее действие/=> уменьшение саливации, в меньшей степени — потоотделения и сальности кожи.

Тригексифенидил

- **Применение вещества:**

Паркинсонизм (идиопатический, атеросклеротический, постэнцефалитный, лекарственный), спастические параличи, связанные с поражением экстрапирамидной и пирамидной (реже) системы.

- **Противопоказания:**

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, кишечная непроходимость, психоз



Бипериден

- Фармакологическое действие - противопаркинсоническое.
- Блокирует центральные N-холинорецепторы и периферическую M-холинергическую передачу возбуждения; последнее обеспечивает миотропные и спазмолитические эффекты.



Бипериден

- **Применение вещества:** Синдром паркинсонизма, болезнь Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, дискинезии, акинезии, вызванные лекарственными средствами, в т.ч. нейролептиками.
- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, мегаколон, непроходимость ЖКТ, тахиаритмия, гипертрофия предстательной железы, беременность, грудное вскармливание.

Итог лекции

Препарат	Механизм действия	Применение	Форма выпуска
Фенитоин	Блокирует Na ⁺ -каналы	Профилактика больших судорожных припадков и парциальных судорог, желудочковые аритмии, невралгия тройничного нерва.	T 0,15
Карбамазепин	Блокирует Na ⁺ -каналы	Профилактика больших судорожных припадков и парциальных судорог, алкогольная абстиненция, невралгия тройничного и языко-глоточного нервов.	T 0,2
Вальпроат натрия	Блокирует Na ⁺ -каналы, ингибитор ГАМК-трансферазы	Генерализованные припадки (большие судорожные, полиморфные и др.), малые формы.	T 0,3
Ламотриджин	Блокирует Na ⁺ -каналы	Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги.	T 0,05-0,1-0,2

Итог лекции

Препарат	Механизм действия	Применение	Форма выпуска
Этосуксимид	Блокирует Ca ²⁺ -каналы Т-типа	Малые эпилептические припадки, миоклонико-астатические малые припадки (<i>petit mal</i>).	Т 0,25
Фенобарбитал	Повышает чувствительность ГАМК _A -рецепторов к ГАМК	Предупреждение больших судорожных припадков и парциальных судорог.	Т 0,05, 0,1
Диазепам	Повышает чувствительность ГАМК _A -рецепторов к ГАМК	Эпилептический статус или тяжелые повторные эпилептические припадки; столбняк.	Т 0,001-0,002
Вигабатрин	Ингибитор ГАМК-трансаминазы	Парциальных приступы с локализацией очага в субдоминантном полушарии, осложненные фебрильные судороги.	Т 0,5

Итог лекции

Препарат	Механизм действия	Применение	Форма выпуска
Левадопа	Предшественник ДОФА	Болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма	Т 0,25-0,5
Селегилин	Ингибитор МАО В	Болезнь Паркинсона, симптоматический паркинсонизм.	Т 0,005-0,01
Амантадин	Усиливает высвобождение дофамина	Болезнь Паркинсона, паркинсонизм; экстрапирамидные расстройства.	Т 0,1
Тригексифенидил	М- и N-холиноблокаторы	Паркинсонизм, спастические параличи, связанные с поражением экстрапирамидной и пирамидной (реже) системы	Т 0,001
Бипериден	М- и N-холиноблокаторы	Синдром паркинсонизма, болезнь Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, дискинезии, акинезии,	Т 0,0005



**Спасибо за
внимание!!!**