

Эпилéψия (др.-греч. ἐπιληψία от ἐπίληπτος, «схваченный, пойманный, застигнутый»; лат. *epilepsia* или *caduca*) — одно из самых распространённых хронических **неврологических заболеваний человека, проявляющееся в предрасположенности организма к внезапному возникновению судорожных приступов.**

Эпилептический приступ обусловлен патологическим электрическим разрядом нейронов мозга.

Эпилепсией же называют состояние, характеризующееся повторными относительно стереотипными приступами.

Поскольку патологический разряд **может возникать в любых отделах коры** и даже, вероятно, в мозжечке и подкорковых структурах, теоретически он **способен сопровождаться любыми психическими, двигательными и вегетативными проявлениями.**

А. Классификация эпилепсии

1. Генерализованная эпилепсия

а. Абсансы

б. Большие эпилептические приступы (генерализованные судорожные приступы)

1) Периодические приступы.

2) Судорожный эпилептический статус.

в. Миоклоническая эпилепсия

г. Фебрильные приступы

2. Парциальная (фокальная) эпилепсия - различные формы с потерей и без потери сознания

а. Простые приступы (без нарушения сознания)

1) Моторные.

2) Сенсорные.

3) Вегетативные.

б. Сложные приступы (с нарушением сознания; психомоторная, или височная, эпилепсия)

1) С автоматизмами.

2) С психическими проявлениями.

3. Неонатальные приступы

1. Генерализованная эпилепсия

а. Абсансы - кратковременным отключением сознания. Человек внезапно, перестаёт двигаться, как бы каменеет. Взгляд устремлён перед собой, выражение лица не меняется. При этом больной на внешние раздражители не реагирует. Во время абсанса больной на вопросы не отвечает, его речь обрывается. Высокая частота. ЭЭГ специфика

б. Большие эпилептические приступы – генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания (генерализованные судорожные приступы)

1) Периодические приступы.

2) Судорожный эпилептический статус. – припадки следуют один за другим, в сознание не приходит.

в. Миоклоническая эпилепсия - одиночные или повторяющиеся подергивания групп мышц, без утраты сознания

Эпилепсия (G40) - это хроническое заболевание ЦНС с судорожными припадками и специфической психопатией.

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

I. Генерализованная эпилепсия (общие судороги всех мышц).

1. Большие судорожные припадки

(*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.

2. Малые судорожные припадки

(*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.

II. Парциальная эпилепсия (миоклонус-эпилепсия, фокальная, Кожевническая) - судороги отдельных мышц с потерей или без потери сознания.

G41 Эпилептический статус - следующие одни за другими или непрекращающиеся генерализованные судороги.

Б. Классификация пароксизмальных состояний, сходных с эпилепсией

- 1. Нарколепсия.**
- 2. Мигрень.**
- 3. Детские пароксизмальные боли в животе.**
- 4. Детские аффективно-респираторные судороги.**
- 5. Цианотические кризы.**
- 6. Импульсивные приступы (вздрагивания).**
- 7. Обмороки.**
- 8. Истерия.**
- 9. Симуляция.**
- 10. Невралгия тройничного нерва (болевого тик).**
- 11. Синдромы с пароксизмальным головокружением.**

В. Одиночный приступ целесообразно оценивать по его начальным проявлениям. Например, парциальный моторный приступ с последующими генерализованными судорогами (вторично генерализованный приступ) следует считать именно парциальным, а не генерализованным.

Этиология.

Эпилептический приступ - это лишь признак повышенной нейронной активности. Такая активность, в свою очередь, может наблюдаться при самых различных заболеваниях нервной системы и внутренних органов.

А. Генетические, пре- и перинатальные нарушения

Б. Инфекции

В. Действие токсических веществ и аллергенов

Г. Травмы

Д. Нарушения мозгового кровообращения

Е. Метаболические нарушения

Ж. Опухоли

З. Наследственные заболевания

И. Лихорадка (фебрильные приступы)

К. Дегенеративные заболевания мозга

Л. Неизвестные причины

Противоэпилептические средства назначают
внутри систематически в течение
длительного времени *для предупреждения*
приступов эпилепсии

(только при эпилептическом статусе
лекарственные препараты вводят
внутривенно для прекращения судорог).

В связи с длительным применением
противоэпилептических средств особое
значение приобретают их побочные
эффекты.

Нарушение баланса между тормозными (ГАМК, глицин) и возбуждающими нейромедиаторами (глутамат, аспартат).

Общим для противоэпилептических препаратов принципом работы является **снижение частоты срабатывания нейронов.**

Современные препараты данной группы проявляют **избирательное ингибирование деятельности патологически активных нейронов.**

Такое действие обычно достигается в основном тремя путями:

- усилением активности тормозных нейронов, например, стимулируя активность ГАМК-рецепторов
- торможением возбуждающих рецепторов нейронов, например, снижая активность NMDA-рецепторов.
- прямым влиянием на проведение электрического импульса, например, регулируя ионные каналы нейронов

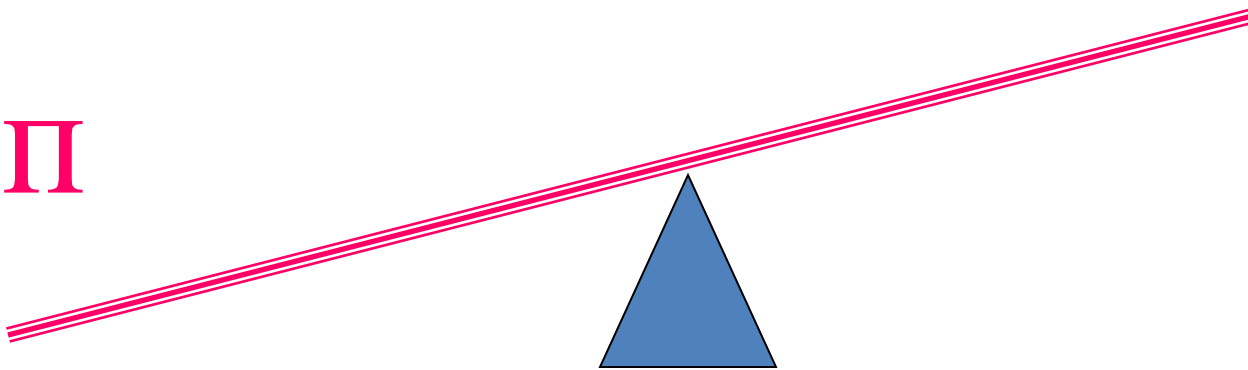
Причина развития центральных судорог -
нарушение баланса между:
тормозными медиаторами (ГАМК, глицин), и
возбуждающими (глутамат, аспаргинат).

Глу,

Асп

ГАМК,

Глицин



ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛС

I. ГАМК-ергические средства:

Барбитураты

Фенобарбитал

Бензодиазепины

Клоназепам

Вальпроаты (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca^{2+} каналов)

Натрия вальпроат* (300 мг)

II. Блокаторы Ca^{2+} каналов Т-типа:

Сукцинимиды

Этосуксимид

III. Блокаторы натриевых каналов

Иминостильбены

Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Производные гидантоина

Фенитоин (Дифенин)

IV. Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы Na^+ и Ca^{2+} каналов

Ламотриджин*

V. ЛС, купирующие эпилептический статус

Диазепам, средства для наркоза.

Средства повышающие ГАМК-ергическую активность

Вещества усиливающие тормозной эффект ГАМК (барбитураты, бендодиазепины) и повышающие содержание ГАМК в тканях мозга (вигабатрин).

БАРБИТУРАТЫ

Фенобарбитал, бензобарбитал

Фенобарбитал (Люминал) свойства обнаружены в 1910г

- Противозэпилептическая активность
- Седативные свойства
- Снотворные свойства

Механизм – усиливает тормозное действие ГАМК в ЦНС -

связывается с барбитуратными рецепторами, находящимися в ГАМК-рецепторном комплексе, повышает чувствительность рецептора к ГАМК.

При этом увеличивается открытие хлорных каналов связанных с ГАМК-рецептором – больше ионов хлора поступает в клетку -> развивается гиперполяризация мембраны -> снижение возбудимости нейронов эпилептогенного очага.

Фенобарбитал (подолжение)

Показания: большие судорожные припадки и парциальные судороги.

Внутрь

В виде натриевой соли для купирования эпилептического статуса – внутривенно.

Назначают в дозах не вызывающих снотворный эффект, возможен седативный эффект.

Способен к кумуляции.

Побочные эффекты: гипотония, депрессия, сонливость, тошнота, рвота.

Вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени -> ускоряет метаболизм ЛС и самого препарата.

Толерантность, лекарственная зависимость.

Бензобарбитал (Бензонал)

Показания: большие судорожные припадки.

Купирование эпилептического статуса – **Тиопентал-натрий** в/в

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

- Противосудорожная активность
- Анксиолитическое действие
- Седативное
- Снотворное
- Мышечнорасслабляющее д-е

Механизм: **повышение тормозных эффектов ГАМК** – стимуляция бензодиазепиновых рецепторов ГАМК-рецепторного комплекса-> повышается чувствительность к ГАМК. (как у барбитуры)

Клоназепам

Противосудорожное выражено сильнее чем у др. бензодиазепинов.

Применение: предупреждение малых припадков, парциальные судороги, миоклонус-эпилепсия. (эффективен практически при всех формах эпилепсии).

Купирование статуса – внутривенно.

ПД: головокружение, нарушение координации, депрессивные состояния. У детей при длительном приеме – нарушение умственного и физического развития. При парентеральном введении – угнетение дыхания. Гипотензия, брадикардия.

Диазепам

Препарат **выбора при всех видах эписатуса**

В/в, можно ректально

Недостатки - кратковременное действие, высокий риск угнетения дыхания, арт.гипотензия.

Лоразепам

По эффективности купирования эпилептического статуса превосходит диазепам.

Показания: эпилептический статус, парциальная эпилепсия в сочетании с др. препаратами.

При в/в введении – гипотензия, апноэ, остановка сердца.

Вигабатрин

Структурный аналог ГАМК – необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, разрушающую ГАМК.

Увеличивает содержание ГАМК в головном мозге.

Широкий спектр противосудорожного действия, профилактика больших судорожных припадков, парциальные судороги.

Блокаторы натриевых каналов

Карбамазепин (Финлепсин)

- Противозэпилептический эффект
- Норматимическое (улучшает настроение) действие
- Антидепрессивное действие
- Анальгетическая активность

Механизм: блокада Na-каналов мембран нервных клеток. Уменьшает способность нейронов поддерживать высокочастотную импульсацию, типичную для эпилептической активности.

Препарат выбора – для предупреждения парциальных судорог и больших судорожных

Карбамазепин (Финлепсин)

Показание (продолжение) – нейропатические боли, в частности невралгия тройничного нерва (препарат выбора). Профилактика маниакально-депрессивных состояний.

ПД: МНОГО – потеря аппетита, сонливость.

Нарушение аккомодации, диплопия, аритмии, гипонатриемия, гипокальциемия, гепатит.

Лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Тератогенное действие. При беременности только по жизненным показаниям. Угнетает психомоторные реакции – автотранспорт.

Повышает скорость метаболизма – снижает в крови концентрацию некоторых ЛС в т.ч.

Противоэпилептических.

Карбамазепин

(Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Оказывает выраженное противосудорожное (противоэпилептическое), антидепрессивное (тимолептическое), нормотимическое и обезболивающее действие.

Фармакокинетика - полностью всасывается из ЖКТ в кровь. C_{\max} достигается в течение 4,5 часов. $T_{1/2}$ 5-8 часов. Объем распределения равен 0,8-2,0 л/кг. $C_{\text{в грудном молоке}} = 60\%$ от $C_{\text{плазменной}}$.

Белками плазмы связывается на 76%.

Метаболизируется в печени (97%). Выводится из организма с мочой (72%) и через ЖКТ (28%)

Фенитоин (Дифенин)

Нет выраженного снотворного действия

+ антиаритмическая активность (особенно при передоз сердечных гликозидов)

+анальгетическая активность (особенно невралгии тройничного нерва)

Влияние на Na каналы.

Показание: предупреждение парциальных судорог и больших судорожных припадков.

Внутрь, эпистатус – **Фенитоин-натрий** в/в

ПД: **много** – головокружение, тошнота, рвота, тремор, нистагм, диплопия, гиперплазия десен, мегалобластная анемия, остеомалация (нарушение метаболизма витамина D). Тератогенное действие.

Вызывает идукцию микросомальных ферментов печени – ускоряет метаболизм.

Ламотриджин (Ламиктал)

Стабилизирует нейрональные мембраны посредством

- влияния на Na⁺ каналы,
- подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (аминокислота, играющая ключевую роль в развитии эпилептических припадков),
- ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом.

Показание: предупреждение парциальных судорог, больших судорожных припадков, малых приступов эпилепсии.

Назначают при устойчивости к др. препаратам или в дополнение к терапии с другими

Блокаторы кальциевых каналов Т-типа

Этосуксимид (Суксилеп)

Блокирует кальциевые каналы Т-типа, участвующие в развитии эпилептической активности в таламокортикальной области.

Препарат выбора при малых приступах эпилепсии.

Терапия абсансов

ПД: тошнот, рвота, сонливость, нарушение сна, снижение психической активности, тревога, лейкопения, агранулоцитоз.

Несколько механизмов

**Вальпоевая кислота, вальпроат натрия
(Депакин)**

Блокирует натриевые каналы

Увеличивает содержание ГАМК в тканях головного мозга (ингибирует ГАМК-трансаминазу (метаболизирующую ГАМК) и повышает активность глутаматдекарбоксилазы участвующей в синтезе ГАМК)

В небольшой степени блокирует кальциевые каналы

Применение: генерализованные судороги, парциальные судороги.

ПД: тремор, диплопия, нистагм, энопия

Вальпроевая кислота (300 мг) - предупреждает любые формы судорог.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - легко всасывается из ЖКТ в кровь, C_{\max} - через 2 ч (зависит от лекарственной формы). Связывание с белками крови - дозозависимое: 90-95% при низкой концентрации препарата в сыворотке крови. 80-85% при увеличении его концентрации. $T_{1/2}$ от 6 до 16 ч. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой.

Побочные эффекты - панкреатит, ухудшение свертываемости крови; нарушения зрения

Несколько механизмов

Топирамат (Топамакс)

- Блокирует натриевые каналы
- Увеличивает действие ГАМК на ГАМК-рецепторы
- Снижает активность рецепторов возбуждающих аминокислот.
- + нейропротекторные свойства

Применение: дополнительная терапия парциальных и генерализованных тонико-клонических судорог в сочетании с др.препаратами.

ПД: сонливость, заторможенность, снижение аппетита, диплопия, тремор.