

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ЭПИЛЕПСИЯ – состояние, проявляющееся повторяющимися спонтанными припадками

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИПАДОК – внезапно развивающийся стереотипный эпизод, характеризующийся изменением:

- двигательной активности
- сенсорных функций
- поведения или сознания

и связанный с:

- патологическим электрическим разрядом нейронов головного мозга

Международная ккц эпилептических припадков

Парциальные судороги (генерируются в ограниченной зоне мозга)

ПРОСТЫЕ (без нарушения сознания или памяти)

- сенсорные
- моторные
- сенсомоторные
- психические (идеи, восприятие)
- вегетативные (тепло, тошнота, прилив)

- судороги, парестезии
- сознание сохранено
- длительность – 20-60 сек

СЛОЖНЫЕ (с нарушением сознания или памяти)

- с аурой или без ауры
- с автоматизмами или без автоматизмов

- аура
- сумеречное сознание
- автоматизмы
- неосознанные поступки

Международная ккц эпилептических припадков

Генерализованные судороги (генерируются обширной зоной мозга)

АБСАНСЫ
(petit mal, 10%)

- кратковременная потеря сознания
- кратковременные судороги
- длительность – 30 сек

**ТОНИКО-
КЛОНИЧЕСКИЕ**
(grand mal, 20%)

- потеря сознания, аура
- тонические судороги
- остановка дыхания
- клонические судороги
- длительность – 1-2 мин

Международная ккц эпилептических припадков

Генерализованные судороги (генерируются обширной зоной мозга)

АТОНИЧЕСКИЕ (дроп-припадки)

- возникают после повреждения мозга
- внезапно ↓↓ мышечный тонус
- больной м/ упасть на землю

МИОКЛОНИЧЕСКИЕ

- кратковременные (1 сек) внезапные сокращения мышц 1 конечности или
- генерализованные сокращения мышц без потери сознания

Применение противосудорожных ЛС

Эпилептический статус – неотложное состояние, поскольку м/ привести к повреждению нейронов и соматическим осложнениям

- припадок или серия припадков
- отсутствие сознания
- продолжительность > 30 мин

- Диазепам
- Клоназепам
- Лоразепам
- Фенитоин
- Фенобарбитал
- Ср-ва для наркоза

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

I. ГАМК-ергические средства:

- **Барбитураты**
Фенобарбитал, Бензонал, Гексамидин
- **Бензодиазепины**
Клоназепам, Диазепам, Лоразепам
- **Вальпроаты** (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca^{2+} каналов)
Вальпроевая к-та, Натрия вальпроат
- Вигабатрин, Габапентин, Тиагабин

II. Блокаторы Ca^{2+} каналов T-типа:

- **Сукцинимиды**
Этосуксимид

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

III. Блокаторы Na-каналов

- **Иминостильбены**

Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

- **Производные гидантоина**

Фенитоин (Дифенин)

IV. Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы Na⁺ и Ca²⁺ каналов

Ламотриджин, Топирамат

V. ЛС, купирующие эпилептический статус

Диазепам, Клоназепам, Лоразепам

Средства для наркоза

Фенобарбитал, Фенитоин

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

БАРБИТУРАТЫ

ФЕНОБАРБИТАЛ (1912 г)

➤ *Механизм действия:*

- ↑↑ ГАМК-ергическое торможение, воздействуя на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК_A-рецепторном комплексе
- ↓↓ выделение возбуждающих аминокислот
- блокирует AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты
- блокирует Na-каналы (↓↓ генерации ПД)
- блокирует вход Ca²⁺ в нейроны

БАРБИТУРАТЫ

ФЕНОБАРБИТАЛ (1912 г)

➤ Особенности:

Фенобарбитал оказывает действие:

- седативное, снотворное, пр/судорожное
- к снотворному действию развивается привыкание при сохранении пр/ судорожной активности
- улучшает гемодинамику в ЦНС
- ↑↑ устойчивость мозга к гипоксии
- ↓↓ ВЧД
- подавляет ПОЛ
- оказывает мембраностабилизирующее действие
- ↓↓ когнитивные функции
- индуцирует микросомальные ферменты печени

ФЕНОБАРБИТАЛ (1912 г)

➤ *Фармакокинетика:*

- вводится внутрь, в/м
- всасывается в кишечнике полностью, но медленно
- связывается с альбуминами крови на 45 – 60%
- хорошо проникает в ЦНС (свободная фракция – 55%)
- T/2 – 72 – 120 час (у новорожденных – 150 ч)
- м/ применяться 1 раз/ день
- метаболизируется в печени цх Р-450 (СYP 2С)
- является индуктором цх Р-450
- выводится почками
- равновесная % достигается в теч неск недель

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

БАРБИТУРАТЫ

ФЕНОБАРБИТАЛ (1912 г)

ПОКАЗАНИЯ

- тонико-клонические судороги
- парциальные судороги
- эпилептические припадки у новорожденных
- фебрильные припадки у детей

ФЕНОБАРБИТАЛ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **ЦНС:**

- седативное действие, сонливость, головокружение
- атаксия, дизартрия
- нистагм
- когнитивные нарушения
- депрессии
- у детей и пожилых – парадоксальная гиперактивность

ФЕНОБАРБИТАЛ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ**

- кожные высыпания
- гиперчувствительность
- гепатотоксичность
- гематологические нарушения

➤ **ИНДУКЦИЯ цх P-450:**

- изменение метаболизма вит Д – остеомаляция
- дефицит фолиевой к-ты – мегалобластическая анемия

ФЕНОБАРБИТАЛ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

• **ДРУГИЕ**

- у мужчин – нарушение сексуальных функций
- у женщин – ↓↓ полового влечения
- некроз печени, холестаза, ЖКТ-расстройства
- **КОСМЕТИЧЕСКИЙ ДЕФЕКТ (пролиферация соединительной ткани):**
 - контрактура Дюпюитрена
 - болезнь Пейрони
 - с. «замороженного» плеча
 - диффузные боли в суставах при наличии или отсутствии ладонного фиброматоза (с. Леддерхоуза)

ФЕНОБАРБИТАЛ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**
 - **появление пороков развития плода:**
 - трахеоэзофагальные фистулы
 - гипоплазия тонкого к-ка и легких
 - аномалии пальцев
 - дефекты межжелудочковой перегородки
 - гипоспадии
 - менингомиелоцеле
 - умственная отсталость
 - микроцефалия
 - **индукция цх Р-450:**
 - ↑↑ метаболизма протромбина – геморрагические осложнения у новорожденного

БЕНЗОНАЛ – бензоильное производное фенобарбитала

ОСОБЕННОСТИ

- подавляет таламо-кортикальную синхронизирующую систему, что предотвращает гиперсинхронные разряды в корковых нейронах и развитие судорожных приступов
 - не нарушает функцию ретикулярной формации среднего мозга
 - не оказывает снотворного действия
 - ↓↓ вязкость мышления, злобность, агрессию
 - ↑↑ настроение

Показания:

- парциальные припадки и др. формы эпилепсии
- психомоторные припадки (в комбинации с гексамидином и карбамазепином)

ГЕКСАМИДИН – дезоксибарбитурат, превращается в фенобарбитал (25%) и фенилэтилмалонамид

ОСОБЕННОСТИ

- в 3 раза менее активен, чем фенобарбитал
- оказывает слабое снотворное действие

Нежелательные лекарственные реакции:

- седация, головокружение, атаксия
- диплопия, нистагм
- рвота
- кожные сыпи
- лейкопения, тромбоцитопения
- лимфаденопатия
- ↑↑ инактивации витаминов
- острый психоз – у б-х парциальной эпилепсией

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН, РИВОТРИЛ)

Механизм действия

- потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, т.к. воздействует на БД-рц ГАМК_A-комплекса
- в больших дозах пролонгирует инактивацию Na⁺-каналов

Показания

- все формы эпилепсии (кроме тонико-клонических припадков)
- длительность применения 10 – 30 дн (п-д учащения припадков)
- купирование эпилептического статуса

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН, РИВОТРИЛ)

Фармакокинетика

- хорошо всасывается в ЖКТ
- пик % в крови – ч/з 1 – 4 час
- быстро проникает в ЦНС (липофильное в-во)
- связывается с белками крови на 85%
- метаболизируется в печени, T/2 – 24 час

Нежелательные лекарственные реакции

- сонливость, летаргия
- антероградная амнезия
- мышечная слабость, атаксия
- головокружение, дизартрия

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН, РИВОТРИЛ)

Нежелательные лекарственные реакции

- *нарушения поведения* – агрессия, раздражительность, ↓↓ % внимания, анорексия или ↑↑ аппетита
- *зависимость* (психическая, физическая)
- *привыкание*
- *с. отмены* (вплоть до развития эпилептического статуса)
- *При в/в введении* - ↓↓ дыхания, ↓↓ ЧСС, ↓↓ АД

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

ВАЛЬПРОАТЫ

ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ (АЦЕДИПРОЛ, ДЕПАКИН)

КИСЛОТА ВАЛЬПРОЕВАЯ (КОНВУЛЕКС)

ДЕПАКИН ХРОНО (ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ + КИСЛОТА ВАЛЬПРОЕВАЯ)

Первые клинические исследования – 1964 г

Во Франции применяется с 1967 г, в США – с 1978 г

➤ *Механизм действия:*

- ↓↓ фермент инактивации ГАМК - ГАМК-трансаминазу
- ↑↑ глутаматдекарбоксилазу (↑↑ образование ГАМК из глутаминовой кислоты)
- блокируют Na^+ каналы
- блокируют Ca^{2+} каналы
- активируют K^+ каналы

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

➤ *Фармакокинетика:*

- легко всасывается из ЖКТ в кровь
- пик % - ч/з 1 – 4 ч
- связывание с белками крови - дозозависимое:
- 90-95% при низкой % препарата в сыворотке крови
- 80-85% при увеличении его концентрации
- T/2 – 15 - 17 час
- хорошо проникает в ЦНС (свободная фракция)
- метаболизируется в печени
- выделяется с мочой
- эффективность сохраняется в течение 1 – 2 недель

Взаимодействие вальпроевой к-ты с другими ЛС

| ЛС I | ЛС II | Результат взаимодействия |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">Вальпроевая к-та | <ul style="list-style-type: none">ФенобарбиталФенитоинЛамотриджинЭтосуксимид | <ul style="list-style-type: none">↑↑ сывороточной % ЛС II, что требует ↓↓ дозы ЛС II↓↓ % вальпроевой к-ты в крови (в результате ↑↑ печеночного клиренса вальпроата) |

Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

ПОКАЗАНИЯ

- тонико-клонические припадки
- абсансы
- миоклонус-эпилепсия
- парциальная эпилепсия

ПРИМЕНЕНИЕ

- начальная 125 мг * 2-3 раза/день
- эффективная доза – 250 – 500 мг внутрь * 3 р/д

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ**

- гепатотоксичность (развивается в теч 3-х мес, III место среди всех ксенобиотиков по гепатотоксичности со смертельным исходом), у детей до 3-х лет – причина летального исхода
- кожные высыпания
- лихорадка
- лимфаденопатия
- тромбоцитопения, ↓↓ агрегации Тр
- редко – нейтропения, угнетение костного мозга

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ЖКТ**

- тошнота, рвота
- дискомфорт в эпигастрии
- диарея

➤ **ЦНС**

- седация, атаксия, диплопия
- головокружение
- постуральный тремор
- редко – энцефалопатия, галлюцинации

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ *При длительном приеме:*

- ↑↑ массы тела
- периферические отеки, алопеция
- аменорея, нарушение сексуальной функции

➤ *Тератогенное действие:*

- нарушение развития невральнoй трубки
- дизрафический с-м
- малые аномалии развития лица и пальцев

ВИГАБАТРИН (САБРИЛ)

Применяется в Европе с 1989 г, в США – с 1997 г

ОСОБЕННОСТИ

- структурный аналог ГАМК
- селективный необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы (фермент инактивации ГАМК)
 - значительно ↑↑ % ГАМК в головном мозге
 - хорошо всасывается
 - не связывается с белками плазмы
 - T/2 – 5 – 8 час
 - выводится почками за 24 час

Показания:

- тяжелые формы эпилепсии при неэффективности других ЛС

ВИГАБАТРИН (САБРИЛ)

ОСОБЕННОСТИ

Побочные эффекты:

- обусловлены ↑↑ ГАМК в головном мозге: депрессия, утомляемость, слабость, ↓↓ внимания, головная боль, нарушение мышления, памяти, сужение полей зрения
- редко – атрофия сетчатки, неврит зрительного нерва (консультация офтальмолога каждые 6 мес)
- ↑↑ частоты эпилептических припадков, эпилептический статус

ГАБАПЕНТИН – молекула ГАМК, связанная с липофильным циклогексановым кольцом, облегчающим проникновение в ЦНС

ОСОБЕННОСТИ

Механизм действия:

- в 3 раза ↑↑ освобождение ГАМК из пресинаптических терминалей

Показания

- парциальная эпилепсия
- нейропатическая боль

Противопоказан при тонико-клонических припадках

Фармакокинетика

- полностью всасывается из кишечника
- не связывается с белками плазмы
- выводится почками в неизмененном виде (препарат выбора при эпилепсии у больных гепатитом)
- T/2 - 5-7 час, хорошо переносится

ГАБАПЕНТИН – молекула ГАМК, связанная с липофильным циклогексановым кольцом, облегчающим проникновение в ЦНС

ОСОБЕННОСТИ

Нежелательные лекарственные реакции:

- нервозность или сонливость
- вестибулярные нарушения
- головная боль, амнезия
- потеря зрения
- диспепсия
- ринит, фарингит, кашель
- миалгии

Блокаторы Са-каналов Т-типа

СУКЦИНИМИДЫ

ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)

➤ *Механизм действия:*

- блокирует Са-каналы Т-типа в эпилептогенных очагах таламуса
- влияет на таламокортикальную регуляторную систему, генерирующую ритмическую пик-волновую активность (чем обусловлена избирательность действия)
- уменьшает эффекты аспарагиновой кислоты

ПОКАЗАНИЯ

- *препарат выбора* при абсансах (дети)
- *менее эффективен при:*
- миоклонических судорогах, атонических припадках
- *неэффективен* при всех других видах припадков

Блокаторы Са-каналов Т-типа

ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)

➤ *Фармакокинетика:*

- вводится внутрь, в/м
- легко всасывается
- пик % - ч/з 1 – 4 ч
- связывается с альбуминами крови – менее 10%
- легко проникает в ЦНС (свободная фракция), % в СМЖ соответствует % в крови
- T/2 у взрослых – 40 - 60 час, у детей – 30 – 40 час
- метаболизируется в печени цх Р-450 (СУР 3А4)
- выводится почками
- мало взаимодействует с другими ЛС

ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ЖКТ:

- тошнота, рвота
- дискомфорт в животе
- анорексия, ↓↓ веса

➤ ЦНС:

- сонливость, головокружение, раздражительность
- атаксия, утомляемость, икота

➤ У детей м/б психические ПЭ:

- нарушение поведения, агрессия
- галлюцинации, бред
- тяжелые депрессии

ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ**

- кожные высыпания
- мультиформная эритема
- с. Стивенса-Джонсона
- волчаночноподобный с-м

➤ **РЕДКО**

- угнетение кроветворения: апластическая анемия, тромбоцитопения
- тиреоидит
- иммунное поражение почек

ЭТОСУКСИМИД (СУКСИЛЕП)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ**

- отсутствие связывания с сывороточными белками, гидрофильность способствуют проникновению препарата ч/з плаценту и в грудное молоко

При длительном применении может вызвать развитие тонико-клонических припадков

(для профилактики этого осложнения этосуксимид принимают совместно с фенитоином или карбамазепином)

Блокаторы Na-каналов

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

КАРБАМАЗЕПИН (ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН)

Применяется с 1974 г

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ❑ связывается с инактивированными натриевыми каналами и тормозит их переход в активное состояние
- ❑ тормозит выделение глутаминовой к-ты

ОСОБЕННОСТИ

- ❑ обладает свойствами ТЦА
- ❑ ↓↓ вязкость мышления, депрессию и агрессивность
- ❑ оказывает обезболивающее д-е

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

КАРБАМАЗЕПИН (ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН)

➤ **Фармакокинетика:**

- всасывается медленно, неполностью
- пик % - ч/з 4 – 8 час (до 24 час)
- связывается с альбуминами крови на 80%
- % в ЦНС пропорциональна содержанию свободной фракции в крови
- метаболизируется в печени цх Р-450 (СУР 3А4) с образованием 10,11 - эпоксида
- индуцирует цх Р-450
- T/2 – 10 - 20 час (9 – 10 час)
- выводится почками

Взаимодействие карбамазепина с другими ЛС

| <i>ЛС, ↑↑ % карбамазепина в крови</i> | <i>ЛС, ↓↓ % карбамазепина в крови</i> | <i>ЛС, эффективность которых карбамазепин ↓↓</i> |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Вальпроевая к-та▪ СИОЗС▪ Ацетазоламид▪ H₂-блокаторы▪ Эритромицин▪ Изониазид | <ul style="list-style-type: none">▪ Фенитоин▪ Фенобарбитал | <ul style="list-style-type: none">▪ Фенитоин▪ Вальпроевая к-та▪ Бензодиазепины▪ Фенотиазины▪ Фентанил▪ ТЦА▪ Тетрациклин▪ Контрацептивы |

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

КАРБАМАЗЕПИН (ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН)

ПОКАЗАНИЯ

- ❑ парциальные припадки
- ❑ тонико-клонические судороги
- ❑ **нейропатическая боль** – нейропатия периферических нервов, корешковое поражение, патология спинного мозга, фантомная боль, атипичная лицевая и постинсультная боль
- ❑ невралгия тройничного и языкоглоточного нервов

НЕ ЭФФЕКТИВЕН при:

- абсансах
- миоклонических судорогах
- атонических припадках

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

КАРБАМАЗЕПИН (ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея
- **ЦНС:** атаксия, головокружение, диплопия, сонливость, когнитивные нарушения, редко – энцефалопатия, делирий, параноидный психоз
- **ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ**
 - макулопапулезная кожная сыпь
 - мультиформная эритема
 - с. Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз
 - лимфаденопатия
 - волчаночноподобный с-м

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

КАРБАМАЗЕПИН (ТЕГРЕТОЛ, ФИНЛЕПСИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

□ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ

- лейкопения, тромбоцитопения
- апластическая анемия

□ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ

- **ССС:** тахикардия, брадиаритмия, блокадные аритмии

□ НАРУШЕНИЕ СЕКСУАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

□ ПОЛИКИСТОЗ ЯИЧНИКОВ

□ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

□ ГИПОТИРЕОЗ

□ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЕ Д-Е

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

ОКСКАРБАЗЕПИН (ТРИЛЕПТАЛ) – 10-оксопроизводное карбамазепина

ОСОБЕННОСТИ

- эффективное и безопасное пр/эпилептическое средство
- не индуцирует цх Р-450
- при метаболизме не превращается в токсичный 10,11 – эпоксид
- меньше ПЭ, хотя они аналогичны карбамазепину, но встречаются реже
- чаще из ПЭ - гипонатриемия

Блокаторы Na-каналов

ГИДАНТОИНЫ

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

Введен в клиническую практику в 1938г как 1-е
неседативное пр/ эпилептическое средство

➤ **Механизм действия:**

- пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов, что снижает частоту генерации потенциалов действия
- в больших дозах потенцирует ГАМК-ергическое торможение

➤ **Особенности:**

- не оказывает снотворного и седативного действия

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

➤ *Фармакокинетика:*

- вводится внутрь, в/м
- всасывается медленно, неполностью
- пик % - ч/з 3 – 12ч
- связывается с альбуминами крови на 90%
- T/2 – 22 час
- равновесное состояние - в теч 5 – 7 дней
- хорошо проникает в ЦНС (свободная фракция), что м/ составлять 100 – 300% от % в сыворотке
- метаболизируется в печени цх Р-450 (СYP 2С)
- проникает во все жидкости организма, грудное молоко, желчь

Взаимодействие фенитоина с другими ЛС

| ЛС, ↑↑ % фенитоина в крови | ЛС, ↓↓ % фенитоина в крови | Фенитоин ↓↓ эффективность |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">АмиодаронH₂-блокаторыБензодиазепиныСалицилатыСукцинимидыСАФенотиазиныХлорамфениколЭстрогены | <ul style="list-style-type: none">АнтацидыКарбамазепинРезерпинСукральфатАлкоголь | <ul style="list-style-type: none">ГККонтрацептивыРифампицинТетрациклиныФуросемидТеofilлинДигоксинВитамин Д |

Блокаторы Na-каналов

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

ПОКАЗАНИЯ

- тонико-клонические судороги
- парциальные судороги

Неэффективен при:

- абсансах
- миоклонических судорогах
- атонических припадках

ПРИМЕНЕНИЕ

- длительное (в течение десятилетий)
- эффективность сохраняется
- переносится хорошо
- отмена постепенная – в теч 1 – 3 мес

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ДОЗОЗАВИСИМЫЕ

■ ЦНС:

10 – 20 мкг/мл

- сонливость
- спутанность сознания
- головокружение

20 – 40 мкг/мл

- дизартрия
- диплопия, нистагм
- атаксия
- энцефалопатия
- офтальмоплегия
- кома

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

■ ЦНС:

Экстрапирамидные:

- дистония
- хореоатетоз
- тремор

Атрофия мозжечка

- Периферическая полинейропатия

■ ССС:

- аритмии
- ↓↓ АД

■ ЖКТ:

- тошнота, рвота
- боли в эпигастрии
- ↓↓ или ↑↑ веса

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ **ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ**

- кожные высыпания (эксфолиативный дерматит, с. Стивенса-Джонсона)
- лихорадка
- артралгии
- лимфаденопатия
- гриппоподобный с-м

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ХРОНИЧЕСКИЕ

▪ гепатотоксичность

- ↑↑ АЛТ, ↑↑ АСТ, ↑↑ Блб, ↑↑ ЩФ

- холестааз

- ↑↑ цх Р-450

▪ гематологические реакции

- лейкопения

- агранулоцитоз

- тромбоцитопения

- ДВС-синдром

- аплазия красного ростка крови

- мегалобластическая анемия

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ХРОНИЧЕСКИЕ

- ↑↑ скорость метаболизма витаминов:
- витамина Д
- витамина К
- фолиевой к-ты
 - *в связи с чем м/быть:*
- рахитоподобная остеопатия
- кровотечения
- макроцитарная анемия

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ХРОНИЧЕСКИЕ

▪ иммунологические

- волчаночноподобный с-м
- интерстициальный нефрит
- узелковый периартериит и др.

▪ эндокринные нарушения

- гипотиреоз, гипергликемия
- ↑↑ % в крови АКТГ, кортизола
- ↑↑ % в крови ЛГ, ↑↑ метаболизм тестостерона, эстрадиола (нарушение сексуальной ф-ции)

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ХРОНИЧЕСКИЕ

- *косметические дефекты (пролиферация п/к тканей)*
 - утолщение кожи на переносице, огрубение лица
 - гиперплазия десен
 - рост волос на лице и туловище
 - контрактура Дюпюитрена, б-нь Пейрони
 - легочный фиброз

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН, ДИЛАНТИН) НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

➤ ХРОНИЧЕСКИЕ

▪ *тератогенное действие (гидантоиновый с-м плода):*

- заячья губа, волчья пасть
- дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок
- аномалии развития скелета, ЦНС
- гипоплазия пальцев и кожного рисунка на них
- гипоспадия
- мальформация кишечника
- отставание в развитии, умственное недоразвитие

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

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

➤ *Механизм действия:*

- блокируя потенциалзависимые Na -каналы пресинаптической мембраны, уменьшает выделение глутаминовой и аспарагиновой аминокислот
- блокирует Ca^{2+} каналы Т-типа

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность – почти 100%
- пик % в крови – ч/з 2 – 3 ч
- связывается с белками крови на 55%
- метаболизируется в печени, $T/2$ – 24 ч
- выводится почками

ЛС, ↑↑

*% ламотриджина
в крови, $T/2$ – 60 ч*

- Вальпроевая к-та

ЛС, ↓↓

*% ламотриджина
в крови, $T/2$ – 12 ч*

- Фенитоин
- Карбамазепин
- Фенобарбитал

*Взаимодействие
ламотриджина с
карбамазепином*

- ↑↑ метаболизм карбамазепина с образованием 10,11-эпоксида

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

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

ПОКАЗАНИЯ

- *тонико-клонические припадки*
- *абсансы*
- *парциальная эпилепсия*

НЕ ПОКАЗАН

- *миоклонус-эпилепсия*

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

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **Кожные высыпания:**
 - макулопапулезная кожная сыпь (чаще появляется при быстром титровании дозы препарата)
 - мультиформная эритема
 - у детей – с. Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз
- **ЦНС** – атаксия, нарушение аккомодации, головокружение, спутанность сознания, утомляемость
- **ЖКТ** – тошнота, рвота

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА и паркинсонизм –

характеризуются **симптомами:**

- тремор (дрожание) головы, рук;
- мышечная ригидность (повышенный тонус скелетных мышц);
- брадикинезия (затрудненность, замедленность движений)
- постуральная неустойчивость, семенящая походка; больные с трудом меняют направление движения

что связано с

нарушением **дофаминергической передачи** в базальных ядрах головного мозга - в **neostriatum**, в частности, в хвостатом ядре

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СР-ВА МОГУТ:

I. ↓↓ Выделение АЦХ в полосатом теле с помощью дофаминомиметиков различного механизма действия:

- 1. средства заместительной терапии (леводопа)*
- 2. ингибиторы ферментов инактивации дофамина (селегилин, энтакапон)*
- 3. прямые агонисты D2-рецепторов (бромокриптин, лизурид, перголид)*

II. ↓↓ Выброс АЦХ с помощью блокаторов NMDA-рецепторов глутаминовой к-ты (блокировать NMDA-рц и препятствовать возбуждению холинергических нейронов глутаматом (амантадин)

III. ↓↓ эффекты АЦХ с помощью центральных М-холиноблокаторов (блокировать М-ХР ГАМК-ергических нейронов (тригексифенидил)

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. В-ва, активирующие дофаминергические влияния (Дофаминомиметики)

- Предшественник дофамина - *Леводопа*
- Ингибиторы ферментов инактивации дофамина – *Селегилин (МАО В), Энтакapon (КОМТ)*
- Прямые агонисты D2-рц:

Эрголиновые препараты - Бромокриптин, Лизурид, Перголид, Каберголин

Неэрголиновые препараты – Пирибедил, Прамипексол, Ропинирол

II. В-ва, ↓↓ глутаматергические влияния

(антагонисты NMDA-рц глутаминовой к-ты)

Амантадин гидрохлорид, Амантадина сульфат (Мидантан)

КЛАССИФИКАЦИЯ

III. В-ва, ↓↓ холинергические влияния
(центральные М-холиноблокаторы)

Тригексифенидил (Циклодол, Паркопан)

Трипериден (Норакин)

Бипериден (Акинетон)

Тропацин

ЛЕВОДОПА

ОСОБЕННОСТИ

Применяется внутрь, около 1% проникает через ГЭБ превращается в дофамин (под влиянием ДОФА-декарбоксилазы)

Уменьшает:

брадикинезию, мышечную ригидность и тремор

Улучшает качество жизни больных

Но не замедляет развития заболевания (продолжается уменьшение количества дофаминергических нейронов в черной субстанции).

Развивается с-м «on-off» в связи с нарушением способности дофаминергических нейронов депонировать дофамин

Использование высоких доз устраняет брадикинезию и ригидность, но вызывает дискинезию

Для ↓↓ синдрома «on-off»:

применяют ЛС пролонгированного действия
комбинируют леводопу с другими ЛС, улучшающими дофаминергическую передачу (амантадин или энтакапон)

ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

ЛЕВОДОПА

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

обусловлены накоплением дофамина и НА в ЦНС и на периферии:

- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, рвота, нарушение аппетита
- **ЦНС:** агитация, тревога, бессонница, ночные кошмары, дезориентация, галлюцинации, дискинезии
- **ССС:** аритмии, ортостатическая гипотензия (дофамин стимулирует β 1-рц сердца, а за счет стимуляции D1-рц расширяет кровеносные сосуды)

ЛЕВОДОПА

УСТРАНИТЬ периферические дофаминомиметические ПЭ м/ с помощью:

- блокатора рц дофамина домперидона (*мотилиум*)
- ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы, которые не проникают в ЦНС, — *карбидопой* или *бенсеразидом*

При этом ↓↓ превращение леводопы в дофамин на периферии и большее кол-во леводопы поступает в ЦНС, что позволяет ↓↓ терапевтическую дозу леводопы

Комбинированные препараты леводопы с:

- ✓ *карбидопой* — *наком*
- ✓ *с бенсеразидом* — *мадопар* назначают 2 раза в день

Побочные эффекты:

- постуральная гипотензия
- тахикардия, аритмии
- дезориентация, депрессия, галлюцинации

Противопоказаны при закрытоугольной глаукоме

ЛЕВОДОПА

УСТРАНИТЬ периферические дофаминомиметические ПЭ м/с помощью:

Энтакапон - ↓↓ инактивацию леводопы на периферии, т.к.:

- ✓ ингибирует КОМТ и препятствует О-метилированию леводопы
- ✓ не проникает в ЦНС, действует на периферии (в просвете к-ка, печени и кровеносном русле)
- ✓ пролонгирует эффект леводопы на 65%
- ✓ ↓↓ двигательные флуктуации

Преимущества

быстрое достижение макс % леводопы в крови (в отличие от препаратов пролонгированного действия (наком R, синемет SR, мадопар HBS)

ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

ЛЕВОДОПА

Ч/з неск лет терапии леводопой:

- у молодых пациентов появляются дискинезии (их м/ устранить назначением ГАМК-позитивных ЛП – *транквилизаторы, баклофен*)
- у пожилых пациентов появляются психические нарушения, для устранения используют *клозапин* или *оланзапин* (не дают экстрапирамидных нарушений)

ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

СЕЛЕГИЛИН (ДЕПРЕНИЛ, ЮМЕКС)

ОСОБЕННОСТИ

- **необратимо ингибирует МАО-В** (препятствует окислительному дезаминированию дофамина)
- в результате **выделение дофамина ↑↑**
- обладает антидепрессивным действием
- улучшает память и способность к обучению
- оказывает нейропротекторное д-е
- терапевтич эффект - ч/з 3 – 4 нед курсового приема
- при взаимодействии с симпатомиметиками не вызывает ↑↑ АД

Селегилин увеличивает эффективность и длительность действия леводопы

АГОНИСТЫ D2-рц ДОФАМИНА

- тормозят выделение АЦХ и глутаминовой к-ты
- замедляют кругооборот дофамина
- препятствуют развитию осложнений в двигательной сфере, т.к. д-т непрерывно
- оказывают антиоксидантное и нейропротективное действие
- позволяют ↓↓ дозу леводопы на 10 – 30%
- T/2 – от 5 – 6 час до 24 час

Эрголиновые препараты – структурные аналоги алкалоидов спорыньи: **бромокриптин, лизурид, перголид, каберголин**

Неэрголиновые препараты – разного химического строения: **ропинирол, апоморфин, пирибедил, прамипексол**

ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

БРОМОКРИПТИН (ПАРЛОДЕЛ) и ЛИЗУРИД

- полные агонисты дофаминовых D2-рецепторов
- ↓↓ секрецию пролактина
- ↓↓ физиологическую лактацию
- ↓↓ выделение гормона роста

Бромокриптин противопоказан при:

- эндогенных психозах
- тяжелых заболеваниях ССС
- злокачественных новообразованиях молочных желез
- в 1-е 3 мес беременности
- лактации
- детям до 15 лет

ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

РОПИНИРОЛ

- агонист дофаминовых D2-рецепторов в неостриатуме
- ↓↓ секрецию пролактина
- адекватно корректирует с-мы болезни Паркинсона в теч 3-х лет
- эффективнее бромокриптина
- наименее токсичный дофаминомиметик

СЕЛЕГИЛИН, ЭНТАКАПОН, БРОМОКРИПТИН и ЛИЗУРИД вызывают ПЭ:

- **ЖКТ:** тошнота, рвота, запор
- **ССС:** ортостатическая гипотензия, аритмии
- **ЦНС:** спутанность сознания, галлюцинации

При длительной терапии:

- фиброз легких и забрюшинного пространства
- ЖКТ-кровотечения
- ишемия органов из-за спазма сосудов
- повышение либидо

Редко – эритромелалгия: покраснение, болезненность, припухлость рук, ног, суставная боль

Неэрголиновые агонисты D2-рц: редко вызывают фиброз, ЖКТ-расстройства, СС-проблемы

Ингибиторы ферментов и агонисты рц дофамина противопоказаны при судорожных состояниях, не связанных с дефицитом дофамина в ЦНС – хорей Гентингтона, эссенциальный тремор

В-ВА, УГНЕТАЮЩИЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Механизм действия:

- блокируют NMDA-рц холинергических нейронов и ↓↓ выделение АЦХ в полосатом теле
- ↑↑ выброс дофамина из окончаний дофаминергических волокон
- ↓↓ нейрональный захват дофамина
- оказывает прямое нейропротективное д-е
- препятствует стимулирующему влиянию глутаминовой к-ты на холинергические нейроны neostriatum (блокирует NMDA-рецепторы)

В-ВА, УГНЕТАЮЩИЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Показания:

- б-нь Паркинсона
- симптоматический паркинсонизм (постэнцефалический, цереброваскулярный)
- декомпенсация б-ни Паркинсона (акинетические кризы, в/в)

Лечебный эффект в 15 – 20 раз слабее, чем у Леводопы, развивается ч/з 3 – 5 дн

В-ВА, УГНЕТАЮЩИЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Побочные эффекты:

- ✓ головная боль, головокружение, бессонница, слабость, депрессия, галлюцинации, иллюзии, летаргия, «мраморная» окраска кожи
- ✓ периферические отеки
- ✓ диспепсия

Противопоказания:

- острые и хр. заболевания печени, почек
- психические заболевания
- эпилепсия
- тиреотоксикоз
- беременность
- пожилой возраст

В-ВА, УГНЕТАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

ТРИГКСИФЕНИДИЛ (ЦИКЛОДОЛ)

БИПЕРИДЕН

ОСОБЕННОСТИ

Механизм действия:

- блокируют М-холинорецепторы neostriatum
- ↓↓ возбуждающее д-е АЦХ

Эффекты:

- ↓↓ ригидность, акинезию
- восстанавливают объем, точность, координацию движений
- улучшают позу и речь

Показания:

- ✓ б-нь Паркинсона (с преобладанием тремора)
- ✓ симптоматический и лекарственный паркинсонизм

В-ВА, УГНЕТАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ (ЦИКЛОДОЛ)

БИПЕРИДЕН

ОСОБЕННОСТИ

Побочные эффекты:

- ✓ обусловлены блокадой ХРц коры, гиппокампа (опасность деменции) и внутренних органов
- ✓ в больших дозах – галлюцинации, психическая зависимость
- ✓ привыкание

Противопоказания (аналогичны атропину), а также:

- деменция
- тяжелая патология сердца печени, почек
- атеросклероз, пожилой возраст
- беременность, лактация

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Снотворные ср-ва – агонисты БД-рц

• Производные бензодиазепина:

- Нитразепам
- Диазепам
- Лоразепам
- Феназепам
- Нозепам
- Флуразепам
- Флунитразепам
- Темазепам

• Производные циклопирролона и имидазопиридина:

- Зопиклон
- Золпидем

КЛАССИФИКАЦИЯ

II. Снотворные ср-ва с наркотическим типом д-я

- **Производные алифатического ряда**
 - На оксибутират
- **Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)**
 - Этаминал-натрий
 - Фенобарбитал

КЛАССИФИКАЦИЯ

III. Пр-ты разного химического строения

- **Производные этаноламина**
 - Доксиламин

- **Блокаторы H1-рц**
 - Дифенгидрамин

- **Пр-ты гормона эпифиза**
 - Мелатонин