

# **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<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> 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<sub>A</sub>-рецепторном комплексе
- ↓↓ выделение возбуждающих аминокислот
- блокирует AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты
- блокирует Na-каналы (↓↓ генерации ПД)
- блокирует вход Ca<sup>2+</sup> 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<sub>A</sub>-комплекса
- в больших дозах пролонгирует инактивацию Na<sup>+</sup>-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  $\text{Na}^+$  каналы
- блокируют  $\text{Ca}^{2+}$  каналы
- активируют  $\text{K}^+$  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"><li>Вальпроевая к-та</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Фенобарбитал</li><li>Фенитоин</li><li>Ламотриджин</li><li>Этосуксимид</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑↑ сывороточной % ЛС II, что требует ↓↓ дозы ЛС II</li><li>↓↓ % вальпроевой к-ты в крови (в результате ↑↑ печеночного клиренса вальпроата)</li></ul>



# 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 (СYP 3A4) 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"><li>▪ Вальпроевая к-та</li><li>▪ СИОЗС</li><li>▪ Ацетазоламид</li><li>▪ H<sub>2</sub>-блокаторы</li><li>▪ Эритромицин</li><li>▪ Изониазид</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Фенитоин</li><li>▪ Фенобарбитал</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Фенитоин</li><li>▪ Вальпроевая к-та</li><li>▪ Бензодиазепины</li><li>▪ Фенотиазины</li><li>▪ Фентанил</li><li>▪ ТЦА</li><li>▪ Тетрациклин</li><li>▪ Контрацептивы</li></ul>



# 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

<i>ЛС, ↑↑ % фенитоина в крови</i>	<i>ЛС, ↓↓ % фенитоина в крови</i>	<i>Фенитоин ↓↓ эффективность</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Амiodарон</li><li>▪ Н2-блокаторы</li><li>▪ Бензодиазепины</li><li>▪ Салицилаты</li><li>▪ Сукцинимиды</li><li>▪ СА</li><li>▪ Фенотиазины</li><li>▪ Хлорамфеникол</li><li>▪ Эстрогены</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Антациды</li><li>▪ Карбамазепин</li><li>▪ Резерпин</li><li>▪ Сукральфат</li><li>▪ Алкоголь</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ГК</li><li>▪ Контрацептивы</li><li>▪ Рифампицин</li><li>▪ Тетрациклины</li><li>▪ Фуросемид</li><li>▪ Теофиллин</li><li>▪ Дигоксин</li><li>▪ Витамин Д</li></ul>

# 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 $\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}$ - каналов

## ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

### ➤ *Механизм действия:*

- блокируя потенциалзависимые  $\text{Na}$ -каналы пресинаптической мембраны, уменьшает выделение глутаминовой и аспарагиновой аминокислот
- блокирует  $\text{Ca}^{2+}$  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 $\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}$ - каналов

## *ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)*

### *ПОКАЗАНИЯ*

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

### *НЕ ПОКАЗАН*

- *миоклонус-эпилепсия*

# Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы $\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}$ - 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  $\beta$  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 H<sub>1</sub>-рц**
  - Дифенгидрамин
  
- **Пр-ты гормона эпифиза**
  - Мелатонин