

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ лекарственные средства

избирательно ↓ повышенную готовность
нейронов (коры головного мозга, ретикулярной
формации, гиппокампа), участвующих в
формировании судорожной р-ии,
↓ иррадиацию возбуждения путем
нарушения синаптической передачи

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ -

ЛС, которые предупреждают или ослабляют повышенный тонус скелетных мышц

1. НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ ПП - препараты, используемые для купирования симптоматических судорог - судорог любого генеза.
2. ИЗБИРАТЕЛЬНЫ (СЕЛЕКТИВНЫЕ) ПП - эффективные только при определенных заболеваниях:
 - ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ,
 - ПРОТИВОПАРКИНСОНОВЫЕ,
 - АНТИСПАСТИЧЕСКИЕ

**Лекарственные средства
для купирования
симптоматических
судорог**

Судороги - непроизвольные сокращения мышц:

Причины возникновения:

- * заболевания,
- * повреждения ЦНС;
- * нарушения обменных процессов в организме;
- * дефицит K^+ и Mg^{2+} , избыток Ca^{2+} в мышцах;
- * прием лекарств в чрезмерной дозе;

ОПАСНОСТЬ! - неблагоприятное воздействие на

- * дыхательную систему
- * ССС
- * истощение энергетических ресурсов
- * развитие тяжелой гипоксии
- * могут стать причиной заболеваний

средства для купирования симптоматических судорог

средства, мало угнетающие дыхание:

натрия оксибутират,
бензодиазепины (ДИАЗЕПАМ),
лидокаин, **фентанил** с
дроперидолом

средства, существенно угнетающие дыхание:

барбитураты, магния сульфат,
хлоралгидрат

ВЫЗЫВАЮТ НАРКОЗ гексобарбиталом (гексенал), тиопенталом
натрия (пентотал), динитрогена оксидом + галотан
или **МИОРЕЛАКСАЦИЮ НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИМИ**
МИОРЕЛАКСАНТАМИ (анатруксоний)
БОЛЬНОГО ПЕРЕВОДЯТ НА ИСКУССТВЕННОЕ ДЫХАНИЕ!

Лечение судорог - этиопатогенетическое!!

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ:

ДИАЗЕПАМ (сибазон, седуксен, реланиум, апаурин, валиум),
клоназепам (антелепсин, ривотрил)

В/в инъекция может прекратить судороги «на конце иглы» или в течении 5-10 мин. Продолжительность 2 ч

Дозы:

в/в { взрослым 10-20 мг (2-4 мл) 0,5% р-ра в 20 мл 0,9% р-ра NaCl,
детям 0,2-0,3 мг/кг

При возобновлении судорог в/в капельное введение 50 мг на 500 мл 5% р-ра декстрозы (40 мл/ч)

После прекращения судорог в/м по 2 мл (до 80-100 мг)

Дополнительные эффекты:

+ **антигипоксическое действие**, способствующее выживанию нейронов в условиях пониженного содержания кислорода!

НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ - **натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК)** производное ГАМК - медиатора торможения в ЦНС **центральный миорелаксирующий** эффект развивается через 10-15 мин и продолжается 2 ч.

Механизм:

- * ↓ высвобождение возбуждающих, медиаторов из пресинаптических окончаний (влияя на ГАМК-Б рецепторы);
- * вызывает **постсинаптическое торможение** (влияя на ГАМК-А рецепторы).

Эффекты:

- * снотворное, седативное
- * улучшает мозговое кровообращение
- * антигипоксическое
- * **противошоковое действие**



ноотропное

ЛИДОКАИН при в/в введении быстро ↓ у детей судороги любого происхождения.

Введение начинают с нагрузочной дозы 1 мг/кг (в течение 2-4 минут) с последующим подключением инфузии (т.к., короткого д-я) 1-4 мг/мин, продолжающейся иногда 1-1,5-2 сут.

Механизм: ↓ проницаемости Na^+ через клеточную мембрану

Нежелательные эффекты:

кумуляции препарата

при ↓ печеночного кровотока и ферментативной ф-ии печени;

при почечной недостаточности

↓ АД (из-за блокады симпатических ганглиев)

МАГНИЯ СУЛЬФАТ применяют (в детской практике) при судорогах, связанных с гипوماгнемией, отеком мозга или артериальной гипертензией.

чаще **вводят в/м**, редко **в/в** - **НЕБОЛЬШАЯ ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**.

Возможно:

- ↓ структур, регулирующих дыхание в ЦНС
- релаксация межреберных мышц → ↓ вентиляция легких,
- ↓ АД и сократительной деятельности миокарда

Механизм действия. Mg^{2+} конкурируя с Ca^{2+} → ↓ освобождение АХ из пресинаптических окончаний ЦНС и в нервно-мышечных синапсах → центральная и периферическая миорелаксация.

ХЛОРАЛГИДРАТ вводят ректально (новорожденным и младенцам) 0,07-0,35 мг/кг, обязательно с обволакивающим веществом (со слизью из крахмала). Противосудорожный эффект через 10-30 мин. Возможен повтор через 15-30 мин

В малых дозах – ↓ тормозных процессов (!), в больших - ↓ возбуждения.

НЭ: ТХУ- метаболит хлоралгидрата может нарушать функции миокарда, печени и почек (опасно у детей до 5 лет).

Производные барбитуровой кислоты

Амобарбитал (барбамил), барбитал (веронал), барбитал натрия (мединал), бензобарбитал (бензонал), гексобарбитал (гексенал), тиопентал натрия (пентотал), фенобарбитал (люминал).

Механизм: **повышает чувствительность** ГАМК-А-рецепторов к ГАМК.

Эффекты:

- * улучшает гемоперфузию ишемизированных зон (сужает сосуды в НЕишемизированных участках мозга);
 - * ↓ ЦНС → ↓ ее потребность в кислороде;
 - * ↓ образование и активность свободных радикалов кислорода в ишемизированных участках → **предотвращает**
 - повреждение клеточных мембран,
 - Na/K - насоса,
 - развитие внутриклеточного отека и ↑ внутричерепного давления.
- защищает мозг от ишемической гипоксии

ПОКАЗАНИЯ

- * Эпилепсия (лечение генерализованных тонико-клонических и простых фокальных припадков);
- * Неотложная терапия острых приступов судорог (в т.ч. связанных с эпилептическим статусом, эклампсией, менингитом, токсическими реакциями на стрихнин);
- * При столбняке (в качестве вспомогательной терапии).
- * В качестве седативного средства для уменьшения тревоги, напряжения, страха.
- * Гипербилирубинемия (профилактика и лечение).

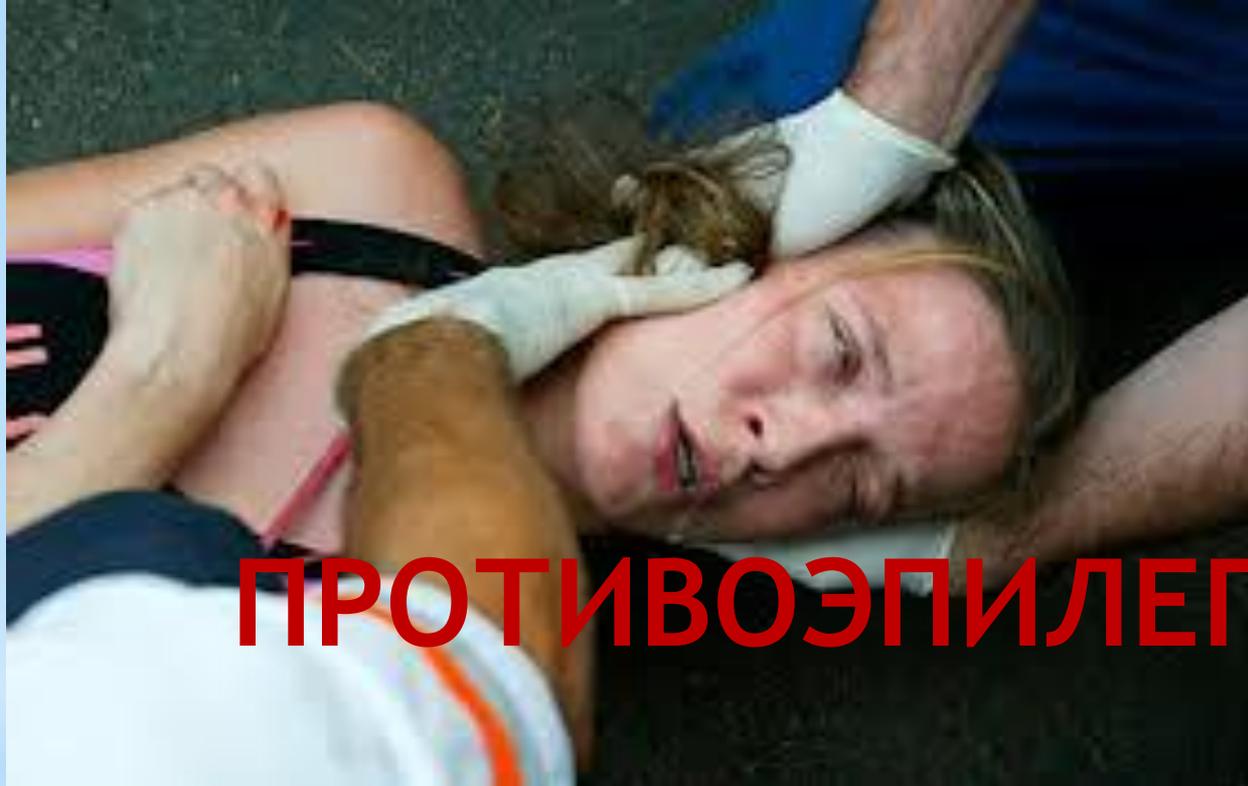
внутри для взрослых РД 10-200 мг, 1-3 раза/сут.
для детей - по 1-20 мг/кг 3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- * *Со стороны ЦНС:* слабость, сонливость, утомляемость, атаксия, депрессия (особенно у пожилых или ослабленных пациентов).
- * *Со стороны системы кроветворения:* редко - агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Антагонист – бемеград, в/в 10 мл 0,5% р-ра. возможно повторное введение через 2-3 мин до восстановления рефлексов, углубления или полного восстановления дыхания, нормализации пульса и АД.

оказывает стимулирующее влияние на ЦНС и эффективен при угнетении дыхания и кровообращения.



ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ЭПИЛЕПСИЯ (*epilepsia* - припадок) - хроническое заболевание ЦНС, проявляющееся периодически возникающими типичными повторными судорожными приступами наряду с которыми, развиваются

характерные изменения личности: агрессивность или боязливость, многословность, назойливое стремление поучать или давать советы, мнительность и так далее.

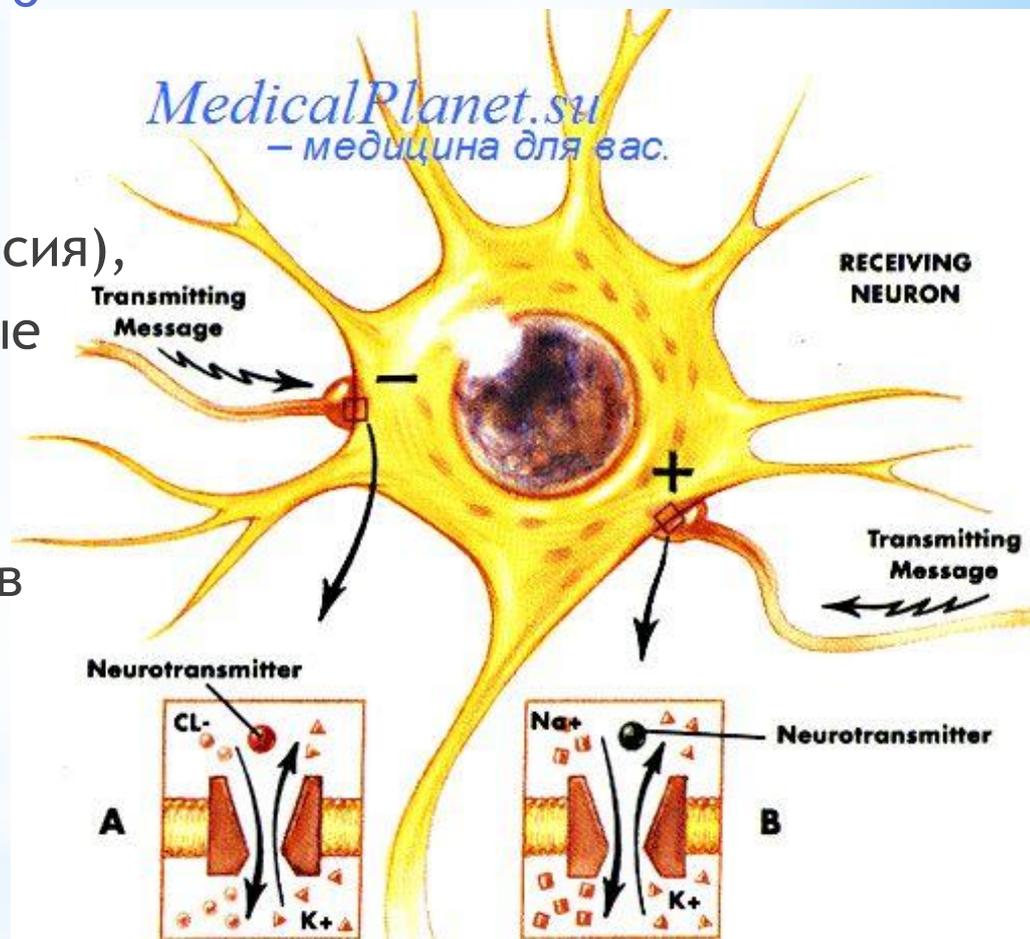
При **эпилепсии** возникает **синхронная деполяризация** группы нейронов → возникновение патологического эпилептогенного очага.

Очаг может иметь

- * локализованный характер (очаговая -фокальная эпилепсия),
- * распространяться на обширные участки мозга → генерализованные судороги.

Сверхчувствительность нейронов связывают с

- * ↓ активности тормозных медиаторов (**ГАМК, глицин**)
- * ↑ стимулирующих нейромедиаторов (**глутамат, аспаргинат**) →
- * ↑ проницаемости клеточных мембран для Na^+ и K^+ **приводящие к спонтанным разрядам.**



Препараты, применяемые для профилактики припадков

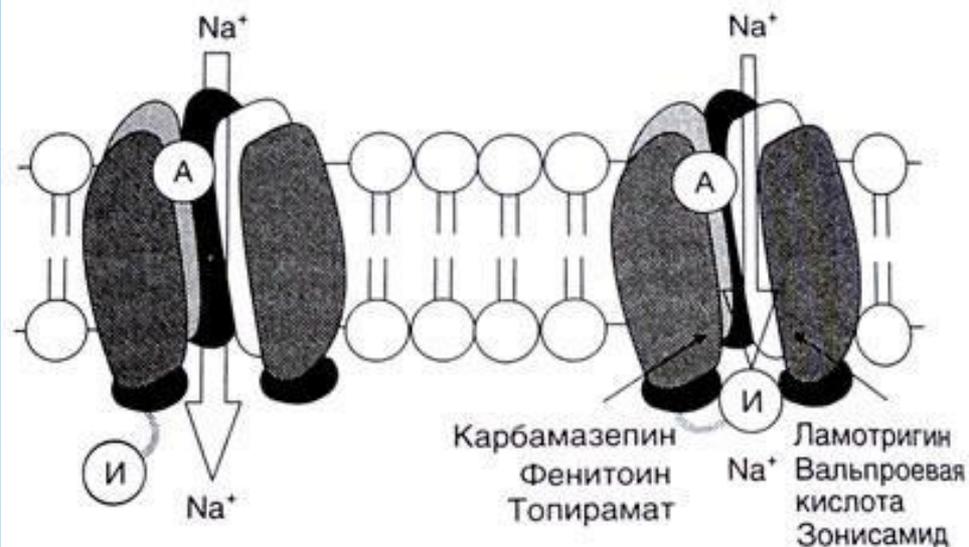
Психомоторные припадки Большие судорожные припадки (<i>grand mal</i> ; тонико-клонические судороги)	Миоклонус-эпилепсия Малые приступы эпилепсии (<i>petit mal</i>), абсансы
<i>Иминостильбены (карбоксамиды):</i> карбамазепин (финлепсин, тегретол), оскарбазепин (трилептал)	<i>Бензодиазепины:</i> клоназепам
<i>Барбитураты:</i> фенобарбитал, бензобарбитал	
<i>Производное гидантоина:</i> фенитоин (дифенин)	<i>Сукцинимид:</i> этосуксимид
<i>циклические аналоги ГАМК:</i> прегабалин, габапентин, вигабатрин (сабрил)	<i>Оксазолидиновые:</i> триметин
Универсального действия	
<i>Пр-е жирных карбоновых к-т с разветвленной цепью:</i> вальпроаты (<i>депакин, конвулекс</i>)	
<i>Фенилтриазины:</i> ламотриджин (ламиктал)	
<i>пирролидин:</i> леветирацетам (кеппра)	
<i>сульфамат-замещенные моносахариды:</i> топирамат (топамакс)	
<i>производные никотиновой кислоты</i> тиагабин	

*** Применение противэпилептических препаратов и основные механизмы их действия**

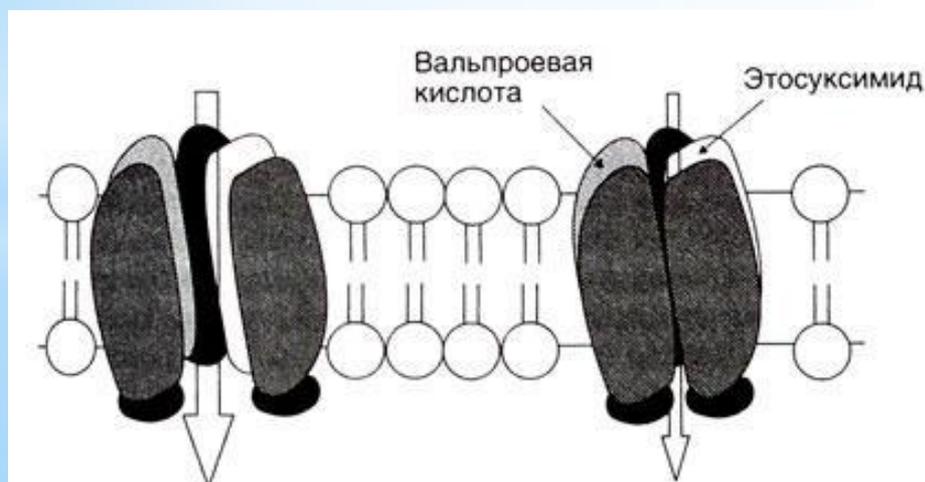
ПРЕПАРАТ	Большие	Малые	Мио-клонус	Фокальные	механизм
Вальпроевая к	+	+	+	+	ГАМК, Na, Ca
Карбамазепин	+			+	Na
Клоназепам		+	+	+	Бензодиазеп
Ламотриджин	+	+	+	+	Na
Фенитоин	+			+	Na
Фенобарбитал	+			+	ГАМК, глутам
Этосуксимид		+			Ca

Открытый канал

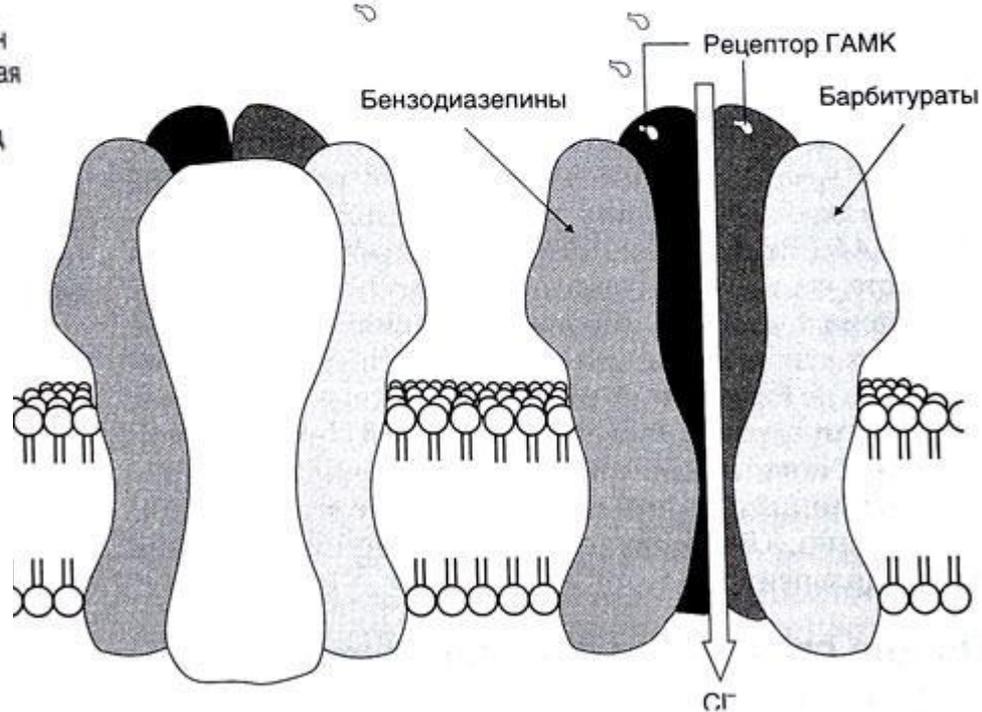
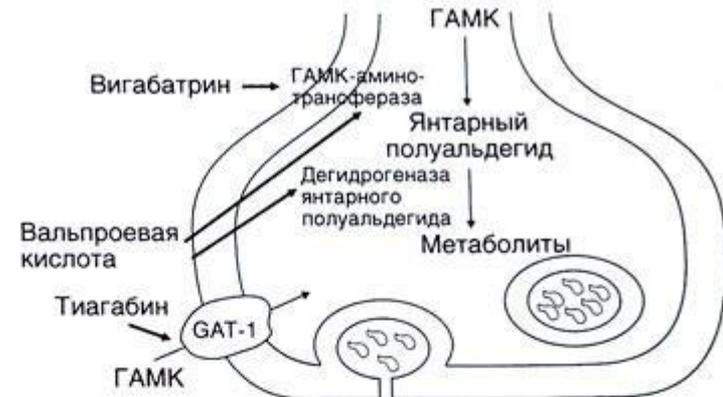
Инактивированный канал



↑ инактивации быстрых Na каналов



↓ тока через Ca каналы Т-типа



↑ ГАМК-ергической передачи, активация ГАМК-А-рецептора → открывание Cl⁻ каналов, входу Cl⁻ → гиперполяризации

ОСЛОЖНЕНИЯ

Барбитураты, бензодиазепины:

- ❖ сонливость, заторможенность, головокружение, атаксия (*нарушение координации движений*);
- ❖ при длительном применении - способны накапливаться в организме и вызывать зависимость, толерантность;

Фенитоин (дифенин) не оказывает общего угнетающего действия :

- ❖ раздражает ЖКТ (*тошнота, рвота*),
- ❖ гиперплазия десен → ↑ митотической активности эпителия слизистой оболочки десен (*постоянной экскреции со слюной*).
- ❖ головокружение, дрожание тела или его частей (дискинезия, гиперкинез), непроизвольные движения глаз (нистагм), двоение в глазах.
- * **индукторы микросомальных ферментов** → ↑ метаболизм вит. Д → ↑ остеомалации, ↓ фолатов → мегалобластные анемии;

ОСЛОЖНЕНИЯ

Карбамазепин:

Преимущество: улучшается настроение, активность и общительность пациентов → ↑ их социальную и профессиональную реабилитацию + анальгезирующее действие

- ❖ отеки (↑ секреции АДГ)
- ❖ нарушение пищеварения,
- ❖ головная боль, головокружение, сонливость, ↓ психомоторных р-й.

Этосуксемид:

- ❖ поражения почек, крови;
- ❖ тормозится свертывание крови;

Вальпроаты:

- ❖ тошнота, рвота, нарушение функции печени (↓СУР), поджелудочной железы,
- ❖ осложнения со стороны крови;

Ламотриджин: улучшается настроение, когнитивные ф-ии;

НЭ: кожная сыпь → снд-ом Стивенсона-Джонсана

Осложнения при использовании антиконвульсантов беременными

- * тератогенность: пороки сердца, расщелина неба, губы, нарушения формирования скелета, микроцефалия;
- * мышечная дистрофия;
- * кардиомиопатия;
- * ↓ безусловных рефлексов (сосания);
- * синдром дыхательных расстройств у новорожденных (*нарушена утилизация карнитина*);
- * нарушения психического развития, сексо-психические расстройства

Критерии эффективности и безопасности применения ПЭ ЛС

Препарат	Картина крови	Ф-я печени		Др
карбамазепин	Лейкопения тромбоцитопения	гипербилирубинемия		
вальпроаты	Тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, анемия свертываемость крови	↑ билирубина и акт-ти трансаминаз, ЩФ, ф-и п/желуд. ж.,	↓СУР	↑гл
фенитоин	Тромбоцитопения, ↓ вит К ↓ эритропоэза	↓ билирубин	↑	
этосуксимид	Панцитопения ↓ агрегацию тр-в, свертываемость крови			
фенобарбитал		↓ биллирубин, ↓ амилазы ↑ЩФ При порфирии → ↑ уропорфиринов → обострение	↑↑	

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



ЛС, применяемые для лечения
**ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ
ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ**

- ❖ Б-нь Паркинсона – хроническое медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое обусловлено поражением одного из отделов головного мозга (*экстрапирамидной системы*).
- ❖ Вторичный паркинсонизм

Паркинсонизм (дрожательный паралич) - заболевание, возникающее при поражении 70 % и более базальных дофаминергических ганглиев. Описан английским врачом Джеймсом Паркинсоном в XVIII веке. Встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% более старшего возраста.

Проявления заболевания:

- акинезия** (*скованностью движений, невозможность произвольных движений или их изменения по силе, объёму*),
- ригидность** (*повышением тонуса мышц, затрудненность движений вплоть до полной неспособности*),
- тремор** (*дрожанием конечностей*).

Причина болезни П.- аутосомно-доминантное наследование неполноценности ферментативных систем обмена катехоламинов в ЦНС.

Причина синдрома П.- инфекции (энцефалит), травмы, интоксикации (CO₂, этанол), RW, препараты.

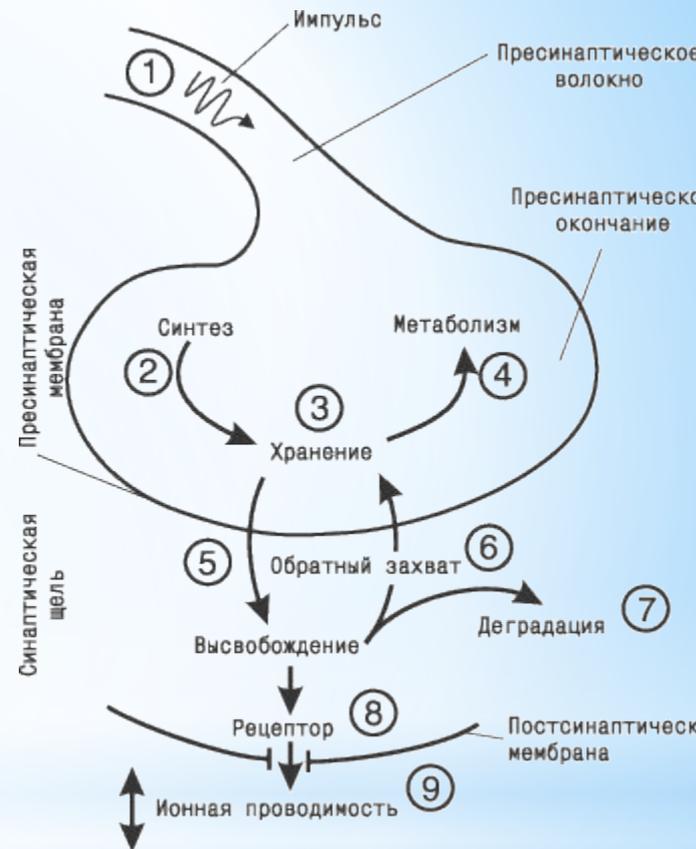
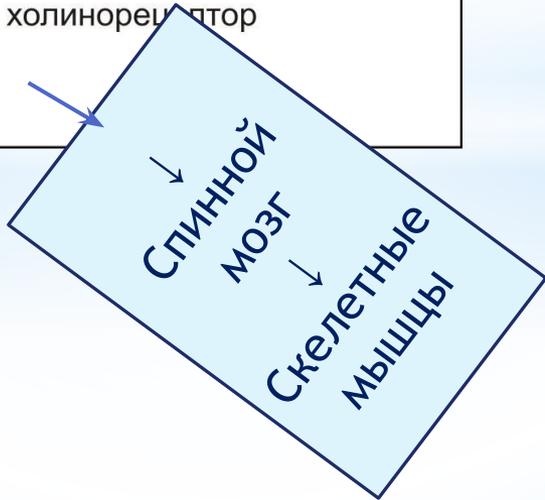
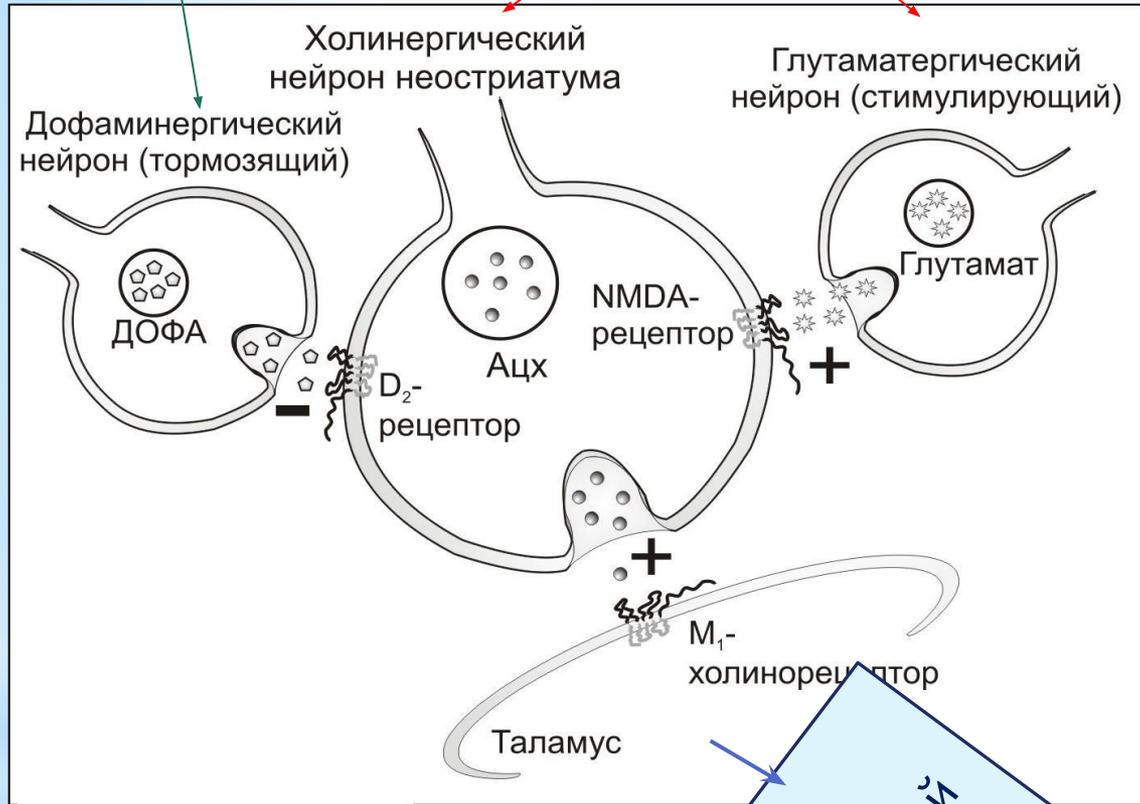
↑ в ЦНС **АХ и Глу** (возбуждающие) / ↓ **ДА** (тормозной)

Формы паркинсонизма:

- 1. Дрожательный** (↑ АХ, легкий) - постоянный тремор рук, головы при нормальном тоне мышц и сохранении темпа произвольных движений.
- 2. Ригидно-брадикинетический** (↓ дофамина, тяжелый) - ↑ тонуса мышц, скованности произвольных движений вплоть до полной обездвиженности.
- 3. Дрожательно-ригидный** (смешанный) - тремор, усиливающийся при волнении, исчезающий во сне. К тремору постепенно присоединяется скованность

Черная субстанция

Хвостатое ядро + Скорлупа = Неостриатум

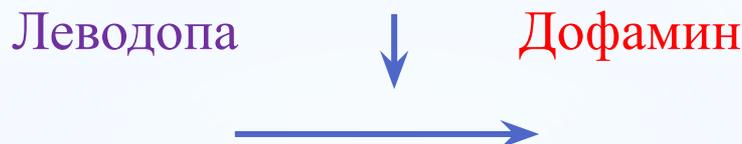


Противопаркинсонические средства

Допаминаргические средства	Антихолинергические препараты	блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов
<p>Предшественник дофамина: Леводопа <i>Комбинированные средства (+ ингибиторы декарбоксилирования в ЖКТ): (+карбидопа) наком, синемет, (+бенсеразид) мадопар</i></p>	<p>Тригексифенидил (циклодол), дифенилтропин (тропацин), бипериден (акинетон)</p>	<p><i>неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов - мемантин</i></p>
<p>амантадин (мидантан) ↑ ДА, ↓ выработку АХ</p>		
<p>Торможение катаболизма (распада) дофамина</p>		
<p>Ингибиторы MAO В: селегилин (депренил), разагилин</p>	<p>Ингибиторы КОМТ <i>периферической</i> энтакапон <i>периферической и центральной</i> толкапон</p>	
<p>Стимуляторы дофаминовых рецепторов:</p>		
<p><i>дериваты алкалоидов спорыньи эрголиновые агонисты D₁- и D₂-ДР:</i> бромокриптин (парлодел)</p>	<p>D₂ и D₃-ДР - пирибедил (проноран) - <i>селективные агонисты D₂-ДР</i> прамипексол (мирапекс), ропинирол</p>	

ЛЕВОДОПА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - в неповрежденных дофаминергических
ДОФА-декарбоксилаза



- * устраняет акинезию
- * в меньшей степени ↓ ригидность
- * не влияет на тремор.

Начало лечения леводопой - «чем позже, тем лучше»;

Только пациентам старше 60 – 70 лет рекомендуется сразу начинать лечение дофасодержащими препаратами

В период лечения необходим контроль психического статуса пациента, функции печени и почек, формулы периферической крови.

У больных с сахарным диабетом - контроль концентрации глюкозы → коррекция дозы гипогликемических ЛС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывается из ЖКТ за счет активного транспорта через мембраны (система транспорта аминокислот) → белки пищи - ↓ абсорбцию.

В стенке кишечника и в печени Леводопа подвергается метаболизму декарбоксилазой → превращение в дофамин более 90% введенного препарата.

→ вызывает ряд побочных эффектов:

- * *Ортостатическая (постуральная) гипотензия;*
- * *Психические нарушения при паркинсонизме* - проявляются выраженной тревогой, ажитацией, галлюцинациями (чаще зрительными), спутанностью, а также бредом и другими психотическими расстройствами.
- * *Вызывает тошноту, рвоту, потерю аппетита,*
- * *↑ уровня билирубина и мочевой кислоты* (распад эндогенных пуриновых нуклеотидов).

Вероятность возникновения НЭ можно снизить

+бенсеразид и карбидопу - вещества, ↓ превращение леводопы в дофамин на периферии

ингибиторы МАО типа В

Фармакотерапевтический эффект связывают с:

- * ↓ окислительное расщепление ДА и ↑ содержание ДА в нейронах стриатума;
- * →↑ высвобождение ДА
- * метаболиты селегилина – *метамфетамин и амфетамин*, ↑ высвобождение и ↓ обратный захват ДА;
- * ↓ процессы «окислительного стресса» → нейропротекторное действие.

Разагилин в терапевтических дозах не блокирует метаболизм поступающих с пищей биогенных аминов → не вызывает тирамин-обусловленного гипертензивного синдрома.

Ингибитор КОМТ периферического действия

КОМТ - (печень, почки, желудочно-кишечный тракт - меньше в мозге),
ЭНТАКАПОН,

↓ метилирование леводопы → сохранению ее стабильного уровня в
плазме крови.

АМАНТАДИН (ПК-Мерц)

↑ выделение ДА из нейрональных депо

↓ обратный захват → ↑ внеклеточную концентрацию ДА

↑ чувствительность дофаминергических рецепторов к медиатору (ДА);

↓ выработку АХ

Показания: Болезнь Паркинсона, снд-ом паркинсонизма

НЭ: тревога, галлюцинации, психомоторное возбуждение, тошнота,
рвота, задержка мочи



ДА-агонисты

Достоинства позволяют отсрочить назначение дофасодержащих препаратов (на ранних этапах заболевания) или уменьшить их дозу (на более поздних стадиях болезни).

БРОМОКРИПТИН (2,5 мг) - агонист D_1D_2 -дофаминовых рецепторов.

Показания:

- * тяжелые формы болезни и синдрома Паркинсона, в том числе – лекарственный паркинсонизм.
- * пролактинзависимые заболевания, подавление лактации

дофаминергическая гиперстимуляция

Избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов в лимбических зонах мозга способна спровоцировать грубые психотические расстройства:

- * тревожный аффект,
- * зрительные галлюцинации.

антагонисты NMDA-рецепторов, устраняющие стимулирующие эффекты глутаматергических нейронов на базальные ядра



МЕМАНТИН неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, блокирует Na- и Ca-каналы → нормализует мембранный потенциал: улучшает

- процесс передачи нервного импульса;
- мозговой метаболизм,
- когнитивные процессы,
- повышает повседневную активность.

Тригексифенидил (циклодол)

Холиноблокаторы ↑ риск психических, особенно мнестических, расстройств.

Противопоказаны у больных с признаками или угрозой развития деменции.

Лучше обходиться вообще без препаратов такого рода

Преимущественно ↓ **тремор**, слабо влияет на акинезию.



Побочные эффекты:

периферические - нарушения зрения, обострение глаукомы, сухость во рту, сердцебиение, задержка мочеиспускания

центральные - нарушения памяти и концентрации внимания (особенно у пожилых пациентов)

Антиспастические (миорелаксантные) ЛС

- * тизанидин (сирдалуд)
- * толперизон (мидокалм)
- * баклофен (баклосан, лиорезал)
- * флупиртин (катадалон)

Показания по применению:

- 1) острый вертеброгенный синдром
- 2) боль, связанная с рефлекторным мышечным спазмом.

Антиспастические (миорелаксантные) ЛС

ТИЗАНИДИН (СИРДАЛУД)

Возбуждает α_2 -АР на уровне спинного мозга;

- * ↓ выброс возбуждающих АК-т из промежуточных нейронов спинного мозга, → ↓ мышечный гипертонус.
- * Расслабляет скелетную мускулатуру при хронических спастических состояниях спинального и церебрального происхождения,

Следует применять под тщательным контролем функции почек в связи с возможным ↓ скорости клубочковой фильтрации

ТОЛПЕРИЗОН (МИДОКАЛМ)

Центральный холиноблокатор

- * имеет мембрано-стабилизирующее и местноанестезирующее влияние (обусловлено химической близостью к лидокаину),
- * ↓ спинномозговые моно- и полисинаптические рефлексy → ↓ тонус поперечнополосатых мышц.
- * не имеет седативного действия,
- * отсутствует толерантность,
- * оптимально комбинируется с НПВП и анальгетиками

БАКЛОФЕН (баклосан, лиорезал)

Миорелаксант центрального действия, производное ГАМК (ГАМК-В стимулятор → ↓ возбуждающих аминокислот).

- * ↓ моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов На спинальном уровне ;
- * ↓ напряжение мышечных веретен.
- * ↓ болезненные спазмы и клонические судороги;
- * ↑ объем движений в суставах
- * Не оказывает периферического действия на нервно-мышечную передачу

У пациентов с заболеваниями печени и сахарным диабетом необходимо периодически контролировать активность "печеночных" трансаминаз, ЩФ, глюкозы крови

Флупиртин (катадалон)

неопиоидный **анальгетик** центрального действия оказывает **миорелаксирующее и нейропротекторное** действие.

Механизм действия: активация потенциалнезависимых K^+ каналов → → **торможение активности NMDA-рецепторов** → блокада нейрональных каналов Ca^{2+} → ↓ внутриклеточного тока Ca^{2+} .

↓ передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны
→ ↓ мышечного напряжения

Показания: острая и хроническая боль при следующих состояниях:

- * мышечные спазмы (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, фибромиалгия);
- * головные боли;
- * дисменорея;
- * болевой синдром при травматологических/ортопедических