

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

ПОНЯТИЕ ОБ ЭПИЛЕПСИИ

- Эпилепсия – неврологическое заболевание (гетерогенный симптомокомплекс) проявляющееся непредсказуемо повторяющимися судорожными припадками (приступами). Более 40 форм.
 - Распространенность – 0,8-1% населения, второе по частоте неврологическое заболевание после инсульта.
- Судорожный припадок – временное изменение поведения и сознания, вызванное патологическим синхронным ритмичным разрядом группы нейронов головного мозга.
- Источник припадков при эпилепсии – кора головного мозга.

NB! ПСС подавляют судорожные припадки, но не препятствуют эпилептогенезу и не обладают профилактическим действием!

КЛАССИФИКАЦИЯ СУДОРОВ

- **Парциальные – эпилептическая активность исходит из участка коры (очага).**
 - Простые – сознание сохранено (минимальное распространение аномальных разрядов).
 - Сложные – аномальные разряды захватывают долю (в пределах одного полушария, чаще височную) и лимбическую систему. Утрата или затемнение сознания в сочетании с нецеленаправленными движениями, моторные автоматизмы.
 - Вторично генерализованные.
- **Генерализованные – эпилептическая активность захватывает всю кору обоих полушарий.**
 - Абсанс (petit mal) – кратковременная утрата сознания (до 40 с) с последующей амнезией. Возникает в детстве, до 100-н раз/сут. ЭЭГ – характерные волны ($v=2,5-3,5$ Гц).
 - Тонико-клонические (grand mal) – общее напряжение мышц (тоническая фаза) сменяется чередованием их сокращения и расслабления (клоническая фаза).
 - Миоклонические – резкие короткие (до 1 с) мышечные сокращения локальные или генерализованные.

ИСТОРИЯ ПСС

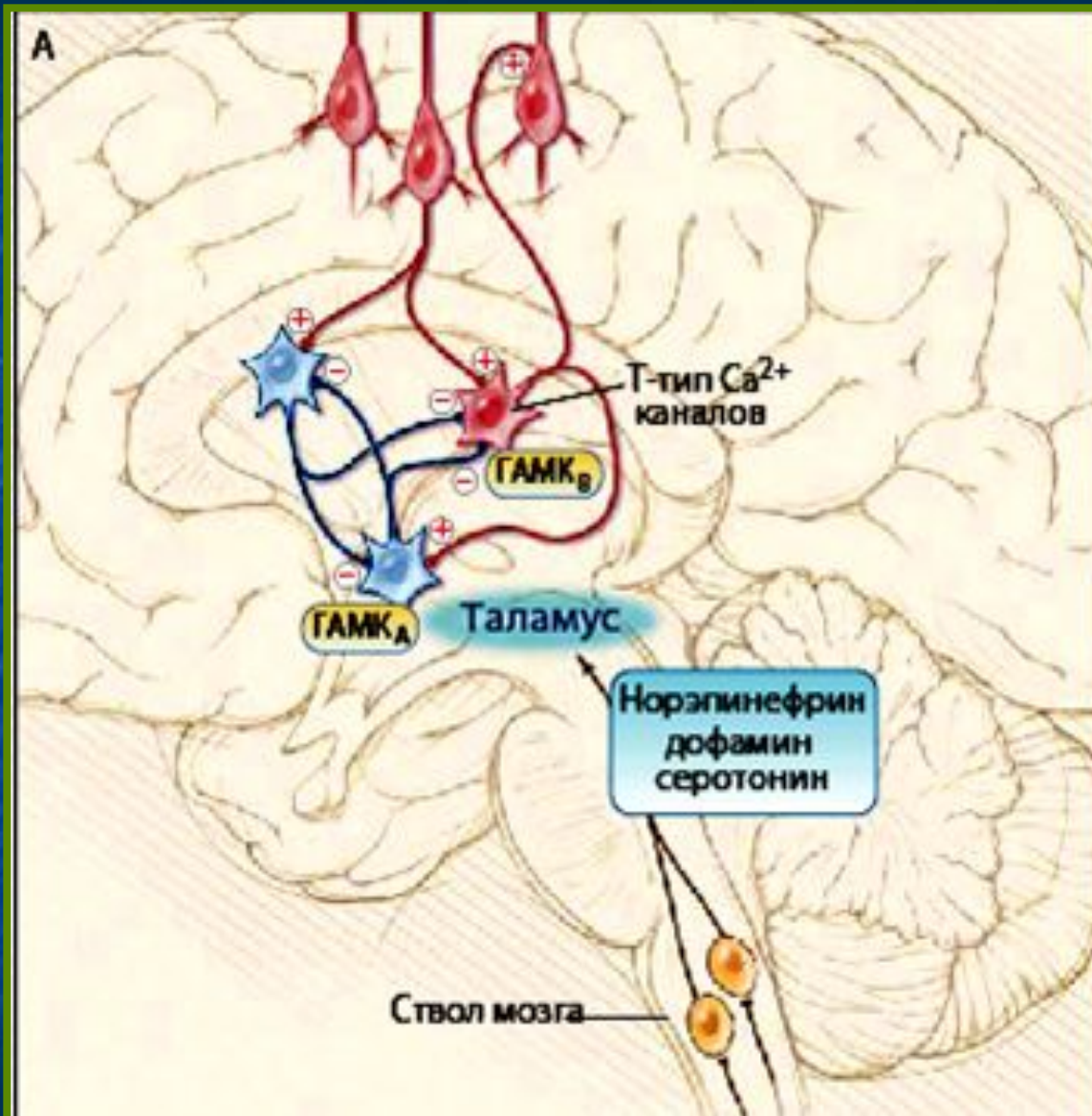
- 1857 г. – бромид калия (сэр Чарльз Локок).
- 1912 г. – первое применение фенобарбитала.
- 1938 г. – моделирование судорог электрическим разрядом – Мерритт и Патнам – открыт фенитоин – первый ПСС без седативного действия.
- 1935-1965 гг. – 13 новых ПСС (химически родственны фенобарбиталу – гидантоины, оксазолидиндионы, сукцинимиды).
- 1960-1990-е гг. – карбамазепин (1974), вальпроевая кислота (1978).
- С 1990-х – новый скачок в создании ПСС – габапентин (1993), ламотригин (ламотриджин) (1994), фелбамат (1993), топирамат (1996), леветирацепам (1999), тиагабин (1998), зонисамид (2000).

ПАТОГЕНЕЗ СУДОРОГ

- **Парциальные припадки** – нейроны участка коры деполяризуются и генерируют высокочастотные ПД, не возникающие в норме. Избирательное их угнетение должно обеспечивать купирование судорог.
 - Цель – замедлить деинактивацию быстрых натриевых каналов нейрона → подавление высокочастотной импульсации и судорог.
 - **NB!** На низкочастотную импульсацию длительность инактивации существенно не влияет, с этим связана избирательность действия ПСС для лечения ПС – карбамазепина, ламотриджина, фенитоина, вальпроата.
 - Усиление активности ГАМК – подавление и ПС и ГТКС.

■ Первично генерализованные припадки

- **Абсансы** – реципрокное возбуждение коры и таламуса. Характерна синхронность разрядов на обширном участке коры, которую обеспечивает таламус (возможно + ствол мозга).
 - Док-во – низкочастотная стимуляция срединных структур таламуса вызывает корковые разряды пик – волна (спайк-волны, $\nu=3$ Гц), типичные для абсансов (эквивалент на ЭЭГ).
 - Возникновение спайк-волн обеспечивается
 - Двусторонними возбуждающими импульсами кора – таламус.
 - Особыми свойствами нейронов таламуса – значительным входящим током Ca^{2+} через каналы Т-типа – обеспечивает вспышки разрядов в нейронах и усиливает периодические таламические разряды.
- NB!** Торможение Ca^{2+} тока через Т- каналы – основной механизм действия для ПСС эффективных при абсансах: этосуксимида, триметадиона, вальпроата.



B

Паттерны ЭЭГ

Бодрствование



Десинхронизированная

NREM-сон



Веретенообразная

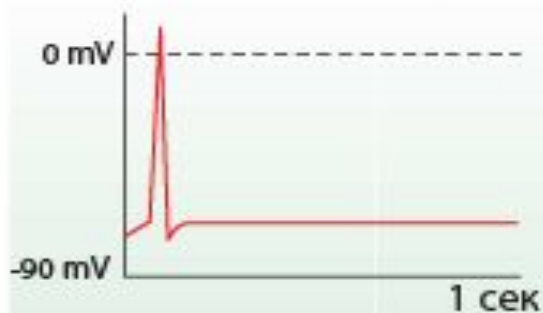
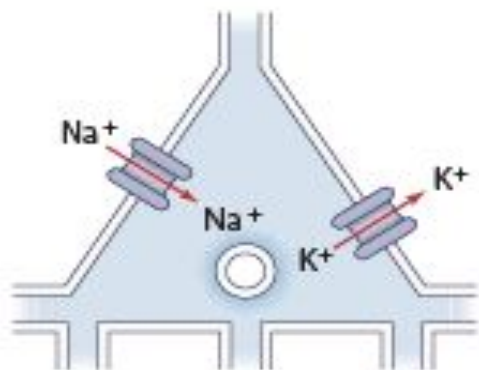
Приступ абсанса



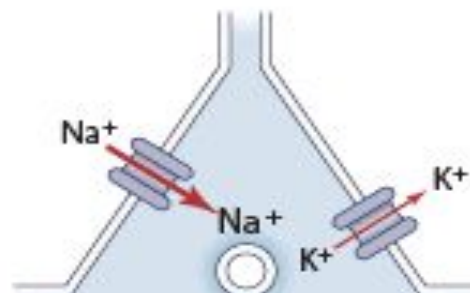
3-х секундные
спайк-волны

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

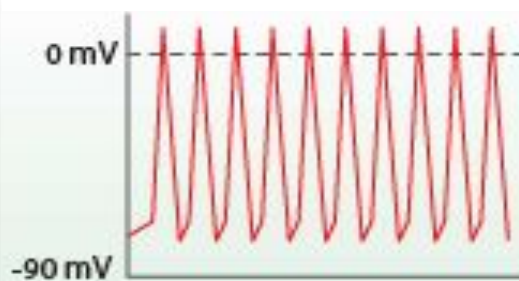
A Нормальная работа ионных каналов



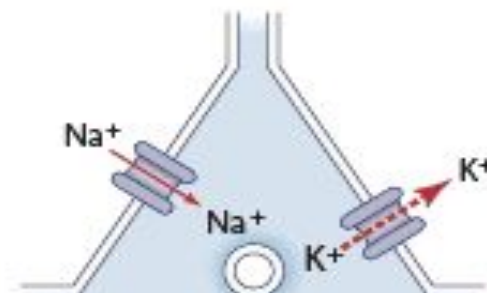
B Мутация в SCN1B (генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами)



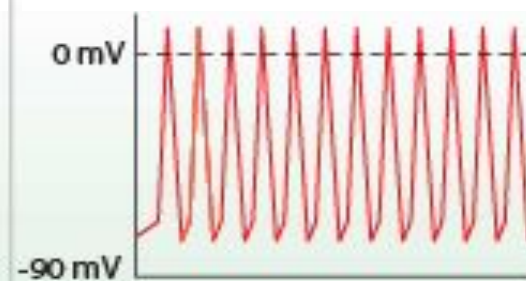
Нарушение инактивации быстрого Na⁺-канала



C Мутация в KCNQ2, KCNQ3 (врожденные семейные неонатальные судороги)



Нарушение работы K⁺-канала



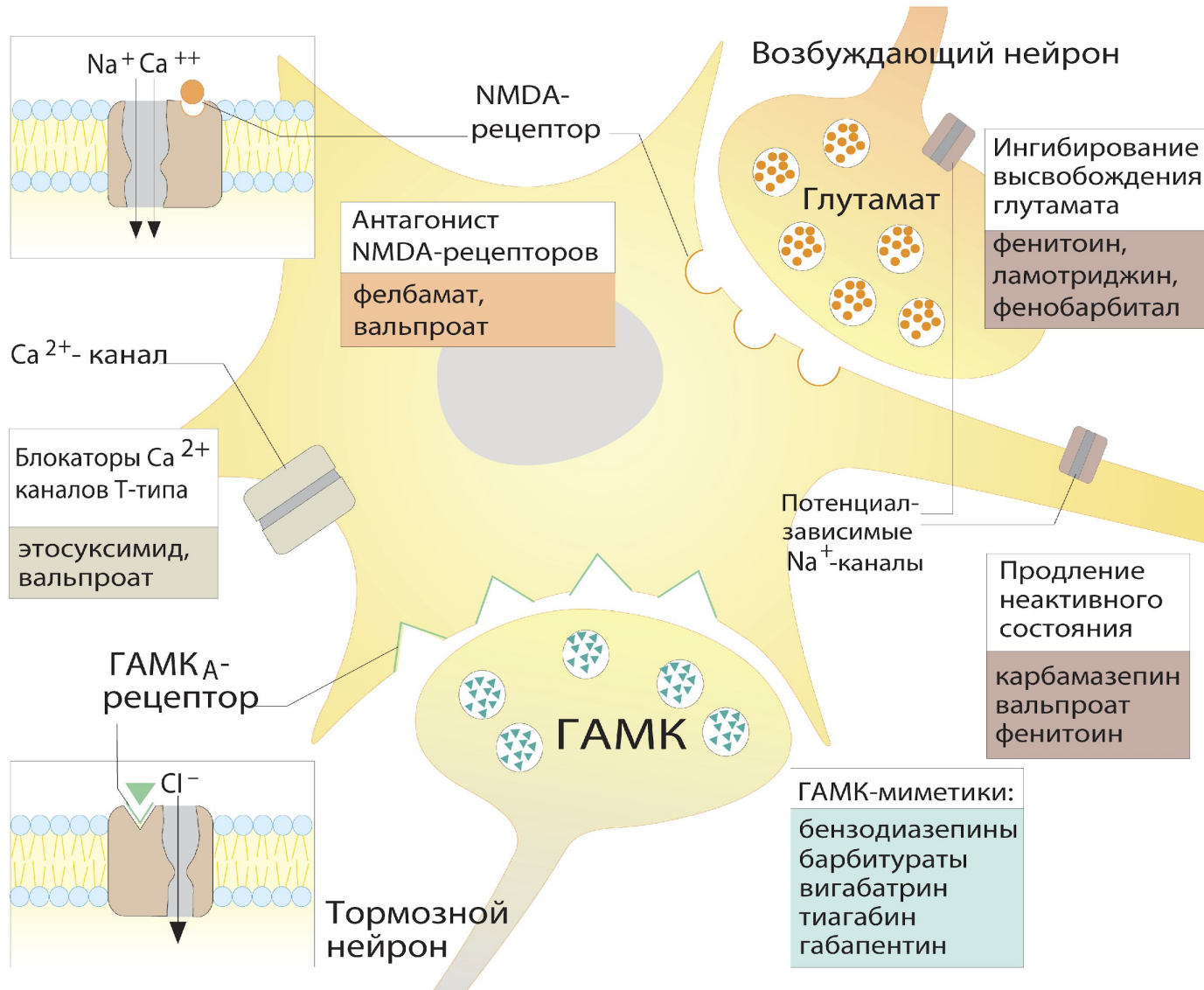
Более 10-ти мутаций, вызывают эпилепсию у человека. В основном – гены дегенеративных заболеваний ЦНС.

ИДЕОПАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Установлены гены 4-х форм ИЭп.

Гены потенциалзависимых или хемочувствительных ионных каналов.

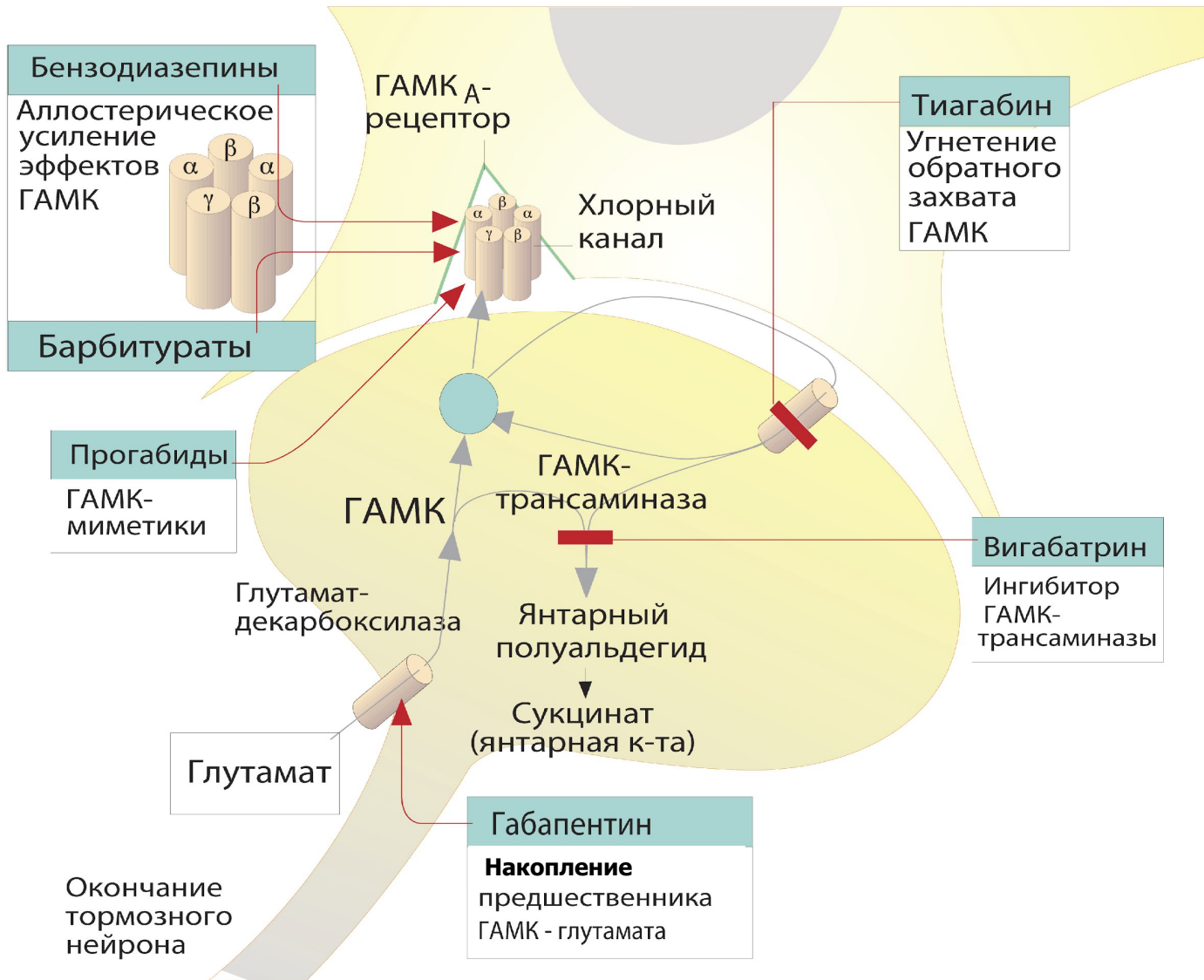
МИШЕНИ ПСС



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПСС

1. **Облегчение ингибиторной (ГАМК-зависимой) передачи** (генерализованные и парциальные судороги).
 - Прямое действие на комплекс ГАМК_A-Cl⁻ - канал
 - Аллостерическое усиление эффектов ГАМК – бензодиазепины, барбитураты.
 - Агонисты ГАМК_A – прогабиды (топирамат).
 - Влияние на обратный захват и метаболизм ГАМК
 - Угнетение обратного захвата, увеличение концентрации в синаптической щели – тиагабин.
 - Ингибирование разрушения ГАМК, накопление в везикулах – вигабатрин.
 - Накопление предшественника ГАМК (глутамата) в нейроне, ускорение синтеза ГАМК – габапентин.

МИШЕНИ ГАМК-МИМЕТИКОВ



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПСС

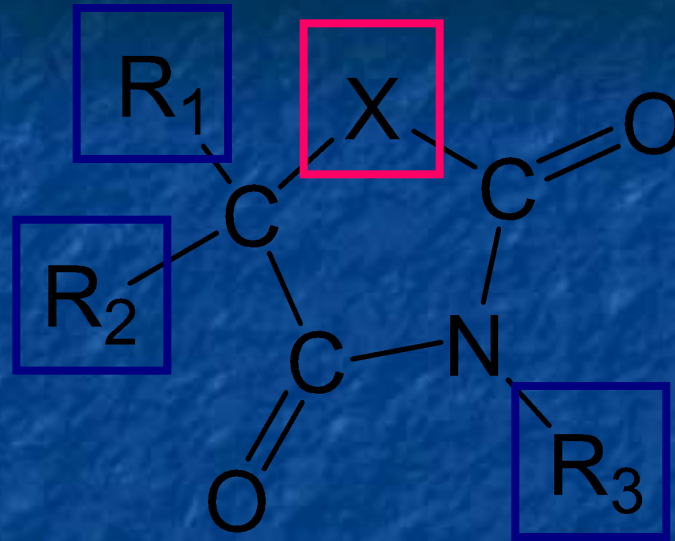
2. Подавление возбуждающей (глутаматергической) передачи.

- Блокада AMPA-рецепторов (ионотропных глутаматных р-ров, чувствительных к действию альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) – частично фенобарбитал и топирамат.
- Блокада NMDA-рецепторов (открывают Na^+ - и Ca^{2+} -токи в нейрон) – вальпроат, фелбамат, ремацемид (изучается).
- Ингибирование высвобождения глутамата – фенитоин, ламотриджин, фенобарбитал.

3. Модификация ионных токов

- Пролонгирование инактивации потенциал-зависимых Na^+ -каналов с увеличением рефрактерности – фенитоин, карбамазепин, ламотриджин, частично – фенобарбитал, вальпроат, топирамат. Итог – подаление быстрых, повторяющихся разрядов отдельных нейронов.
- Угнетение низкопорогового Ca^{2+} -тока (Т-типа) в таламических нейронах – этосуксимид, вальпроат, диметадион (абсансы).

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСС



- **-N-** – дериваты гидантоина, **-C-N-** – барбитураты, **-O-** – оксазолидиндионы, **-C-** – сукцинимиды **-NH₂** у ацетилмочевины (N соединяется с C₂). **R₁-R₃** – различаются в подгруппах.
- Общая структура – гетероциклическое кольцо со множеством замещений, которые определяют фармакологический класс: анти-MES или анти-пентилентетразол.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПСС

- $F = 80-99\%$.
- Незначительно связываются с БПК. Исключение – фенитоин, вальпроат (вытесняют др. ЛС), бензодиазепины (концентрации низки).
- Распределение – жидкие среды.
- Для большинства CL низкий.
- $T_{1/2} \sim 12$ ч (среднего и пролонгированного действия).
- Метаболизм – печень, линейная кинетика, исключение – фенитоин (0-порядка в высоких дозах).
- Фенобарбитал и карбамазепин – мощные индукторы микросомальных ферментов.
- Выведение – печень, в т.ч. метаболиты; почки.

ОСНОВЫ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

- ПСС выбирают в зависимости от вида припадков, а не от причины или формы эпилепсии.
- Предпочтительна монотерапия.
- Сочетают ПСС с разными механизмами действия.
- Подбор дозы или изменение схемы – определение [С] в плазме крови (ориентировочный характер).
- Главный критерий – эффективность и переносимость.
- Комплаентность!
- Длительность лечения – годы, отмена – медленная (месяцы), при быстрой – синдром отмены.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСС

- Прямая зависимость **[С] в плазме крови – эффект.**
- **ТИ** для большинства ПСС **низкий**, часты токсические эффекты.
- Вероятность побочных эффектов ПСС – 15%.
- Синдром отмены зависит от клинического течения эпилепсии и групповой принадлежности ЛС. Наиболее тяжелый – барбитураты, бензодиазепины (отмена месяцы).
- Передозировка – респираторная депрессия, лечение – симптоматическое.
- Тератогенность – риск пороков развития выше в 2 раза. Фенитоин – гидантоиновый синдром плода, вальпроат – *spina bifida* (риск – 1-2%). Беременным – снизить дозу ПСС до минимальной эффективной, уменьшить количество ПСС.

ПАРЦИАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ

Фенитоин (проЛС для парентерального применения – фосфенитоин).

- Механизм действия:
 1. [Стер] – связывается с инактивированными Na^+ -каналами, продлевает их инактивацию – блокирует продолжительные высокочастотные разряды ПД.
 2. [Свысокие] – снижение спонтанной импульсной активности, сенсibilизация к ГАМК, подавляет высвобождение серотонина и НА (нарушает Ca^{2+} -токи в нейрон), усиливает захват дофамина, снижает активность MAO, стабилизирует мембраны.

- Фармакокинетика

Адсорбция зависит от ЛФ (перорально F – высокая, в/м – преципитаты, только фосфенитоин!).

Кинетика элиминация – зависит от дозы.

При $[C] < 10$ мкг/мл – $T_{1/2} = 12-24$ ч, C_{ss} достигается ч/з 5-7 сут.

При высоких $[C]$ возрастает $T_{1/2}$ (кинетика 0-порядка), достижение C_{ss} – 4-6 недель.

ВД – 300 мг/сут, разовое увеличение дозы не более 25-30 мг через $\Delta T = 5 T_{1/2}$.

ВВ! Между дозой и сывороточной концентрацией нет линейной зависимости даже в терапевтическом диапазоне.

ВВ! Даже при минимальном увеличении дозы возможны токсические эффекты.

Метаболизм – печень, выведение – почки.

- Применение – ПС и Г (первично и вторично) ТКС.

- Побочные эффекты:

- Нистагм, диплопия и атаксия.
- Гипертрихоз и гиперплазия десен.
- Периферическая нейропатия.
- Гематологические нарушения – анемии или нейтропении.

Карбамазепин

- Механизм действия – похож на фенитоин.
- Применение – ЛС выбора при ПС, начальная терапия ГТКС. В терапевтических дозах седации не вызывает. Другие показания – МДП, невралгия тройничного нерва.
- Фармакокинетика
 - Высокая F, C_{max} через 6-8 ч.
 - V_d = 1 л/кг, связывание с БПК ~ 70%, CL = 1 л/кг/сут.
 - Индуцирует микросомальные ферменты печени (IIIА4 цит.Р450) → T_{1/2} начальный = 36 ч затем 20 ч и менее.
 - Полностью метаболизируется, в т.ч. в активные метаболиты.
 - Выведение – почки.
- Побочные эффекты – см. фенитоин.

Фенобарбитал – производное барбитуровой кислоты ($pK_a=7,4$).

- ЛС выбора для грудных детей.
- Механизм действия:
 - Аллостерическое усиление эффектов ГАМК (увеличивает время открытия Cl-канала).
 - Ингибирование высвобождения глутамата.
 - Селективно подавляет активность аномальных нейронов, блокируя высокочастотные повторяющиеся разряды за счет блокады Na^+ и Ca^{2+} (L- и N-типы) токов (высокие [C]).
- Фармакокинетика
 - Высокая F.
 - Выведение -- $\frac{1}{4}$ с мочой (зависит от pH), остальное метаболизируется в печени – индуцирует глюкуронилтрансферазы, а также изоферменты подсемейств IIC и IIIA цит. P450.
- Применение – ПС и ГТКС.
- Побочные эффекты:
 - Сонливость (быстро толерантность).
 - Нистагм, атаксия, парадоксальное возбуждение.

Вигабатрин

Механизм действия:

- Необратимо ингибирует ГАМК-аминотрансферазу, повышает синаптическую концентрацию ГАМК.
- Фармакокинетика
 - Высокая F, $T_{1/2}=6-8$ ч.
 - Выведение -- кинетика линейная, с мочой (неактивные метаболиты).
- Применение – ПС.
- Токсичность:
 - Сонливость, головокружение, прибавка в весе.
 - Психозы.
 - Длительное применение – необратимое сужение полей зрения (30%).

Ламотриджин

- Механизм действия:
 - Подавляет фоновые (повторяющиеся) быстрые разряды в нейронах за счет инактивации Na^+ -каналов.
 - Возможно блокирует потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы.
- Фармакокинетика
 - Высокая F , $V_d=1-1,4$ л/кг, $T_{1/2}=24$ ч.
 - Выведение – кинетика линейная, метаболизируется за счет глюкуронизации, с мочой.
- Применение – ПС.
- Побочные эффекты:
 - Сонливость, диплопия, головная боль.
 - Кожные сыпи.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ СУДОРОГИ

Этосуксимид – средство выбора при абсансе.

- Механизм действия:
 - Снижает низкопороговые токи Ca^{2+} (Т-типа), которые в таламических нейронах играют роль водителей ритма, генерируя ритмические корковые импульсы абсанса.
- Фармакокинетика
 - Высокая F , $Vd=0,7$ л/кг (не проникает в жировую ткань), не связывается с БПК, $T_{1/2}=40$ ч.
 - Выведение – кинетика линейная, $CL=0,25$ л/кг/сут., метаболизируется гидроксилированием, с мочой.
- Применение – абсанс.
- Побочные эффекты:
 - Раздражение ЖКТ.
 - Сонливость, головная боль.

Вальпроат натрия и вальпроевая кислота

- Механизм действия (предполагаемый):
 - Блокирует высокочастотные повторяющиеся разряды нейронов за счет блокады Na^+ - токов.
 - Увеличивает содержание ГАМК (ингибирует ГАМК-Т) (высок.[С]).
 - Увеличивает проводимость для K^+ .
- Фармакокинетика
 - Высокая F, рКа=4,7 (в крови ионизирован), на 90% связывается с БПК, Vd=0,15 л/кг, T_{1/2}=9-18 ч.
 - Выведение – кинетика линейная, при высоких концентрациях – 0-порядка, метаболизируется.
- Применение
 - Абсанс при генерализации судорог (ЛС выбора), миоклонус, ГТКС и атонические С, иногда ПС.
 - Другие – МДП, профилактика приступов мигрени.
- Подавляет метаболизм фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала.
- Побочные эффекты:
 - Раздражение ЖКТ.
 - Сонливость, тремор, аллопеция, стимуляция аппетита.
 - Гепатотоксичность.

Бензодиазепины

Диазепам, Лоразепам – эпилептический статус.

Клоназепам – абсанс, миоклонус.

Клоразепат – ПС, Нитразепам – миоклонус.

NB!

- Выраженное седативное действие.
- Толерантность.
- Мишень – бензодиазепиновый ГАМК-рецептор.
- Фармакокинетика – хорошо всасываются, распределяются, интенсивно метаболизируются с образованием множества активных метаболитов, $T_{1/2}=20-40$ ч.

СРЕДСТВА КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

- ПСС вводят только в/в (**не в/м!**).
- Варианты начального лечения:
 1. Диазепам – в/в до 20-30 мг, продолжительность действия – 30-40 мин (угнетает дыхание), затем фенитоин.
 2. Только фенитоин в ВД = 13-18 мг/кг со скоростью не более 50 мг/мин, в/в, медленно на физрастворе (**не глюкозе!**) или фосфенитоин (ниже активность на 25-30%, ниже риски).
 3. Лоразепам – действует длительнее диазепама.
 4. При неэффективности – фенобарбитал по 100-200 мг в/в до 400-800 мг. Осложнение – респираторная депрессия.
 5. Резистентность – общая анестезия.
- Эффективность – 44-65%.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ ЦНС

Характеризуются прогрессирующей и необратимой гибелью нейронов в определенных отделах головного и спинного мозга.

- Гибель нейронов базальных ядер – нарушения движения.
 - Болезнь Паркинсона.
 - Болезнь Гентингтона.
- Гибель нейронов коры и гиппокампа – когнитивные расстройства.
 - Болезнь Альцгеймера.
- Гибель спинальных, стволовых, корковых мотонейронов – мышечная слабость.
 - Боковой амиотрофический склероз.

NB! Фармакотерапия только симптоматическая, на течение не влияет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НДБ

- Избирательность поражения.
- Генетическая детерминированность.
 - Б-нь Гентингтона – аутосомно-доминантное наследование.
 - Другие – не доказана.
- Нейротоксическое действие возбуждающих медиаторов.
 - Нейротоксические эффекты глутамата с уровня NMDA-рецепторов (избыточный вход Ca^{2+}).
- Энергетический обмен и возраст.
- Свободнорадикальное окисление.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

- Паркинсонизм – синдром (описан в 1817 г. Джеймсом Паркинсоном), который складывается из 4-х характерных признаков:
 - Гипокинезия (замедление и бедность движений)
 - Ригидность (повышенный мышечный тонус)
 - Тремор покоя
 - Расстройства постуральных рефлексов (нарушения походки и равновесия)
 - Без лечения быстро прогрессирует (5-10 лет – тяжелая инвалидность).
 - Патогенез – гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, посылающих импульсацию к стриатуму (хвостатому ядру и скорлупе).
- Главная а-wbz стриопаллидарной системы – коррекция команд, поступающих от коры головного мозга к спинальным мотонейронам.

