

Средства угнетающие ЦНС. Снотворные и противосудорожные препараты.

составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Всё, что содействует поддержанию энергии
и жизнедеятельности нервной системы, удлиняет жизнь;
всё, что ослабляет её, сокращает жизнь**

Мантегаццо Паоло



Кора головного мозга -
восприятие, память,
сложные движения

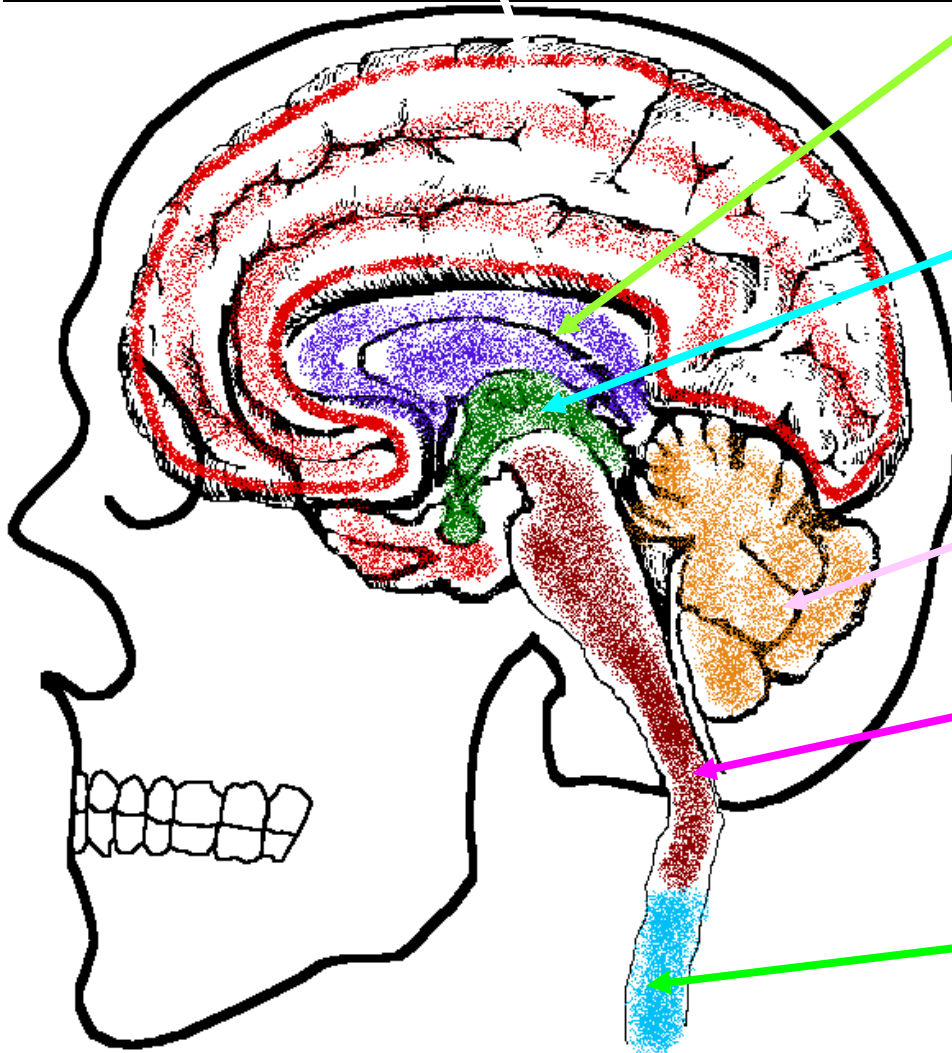
Лимбическая система -
эмоции, мышечный
тонус

Таламус,
гипоталамус,
гипофиз - обмен
веществ

Мозжечек -
координация движений

Продолговатый мозг
- жизненно-важные
центры

Спинной мозг -
движение, секреция.

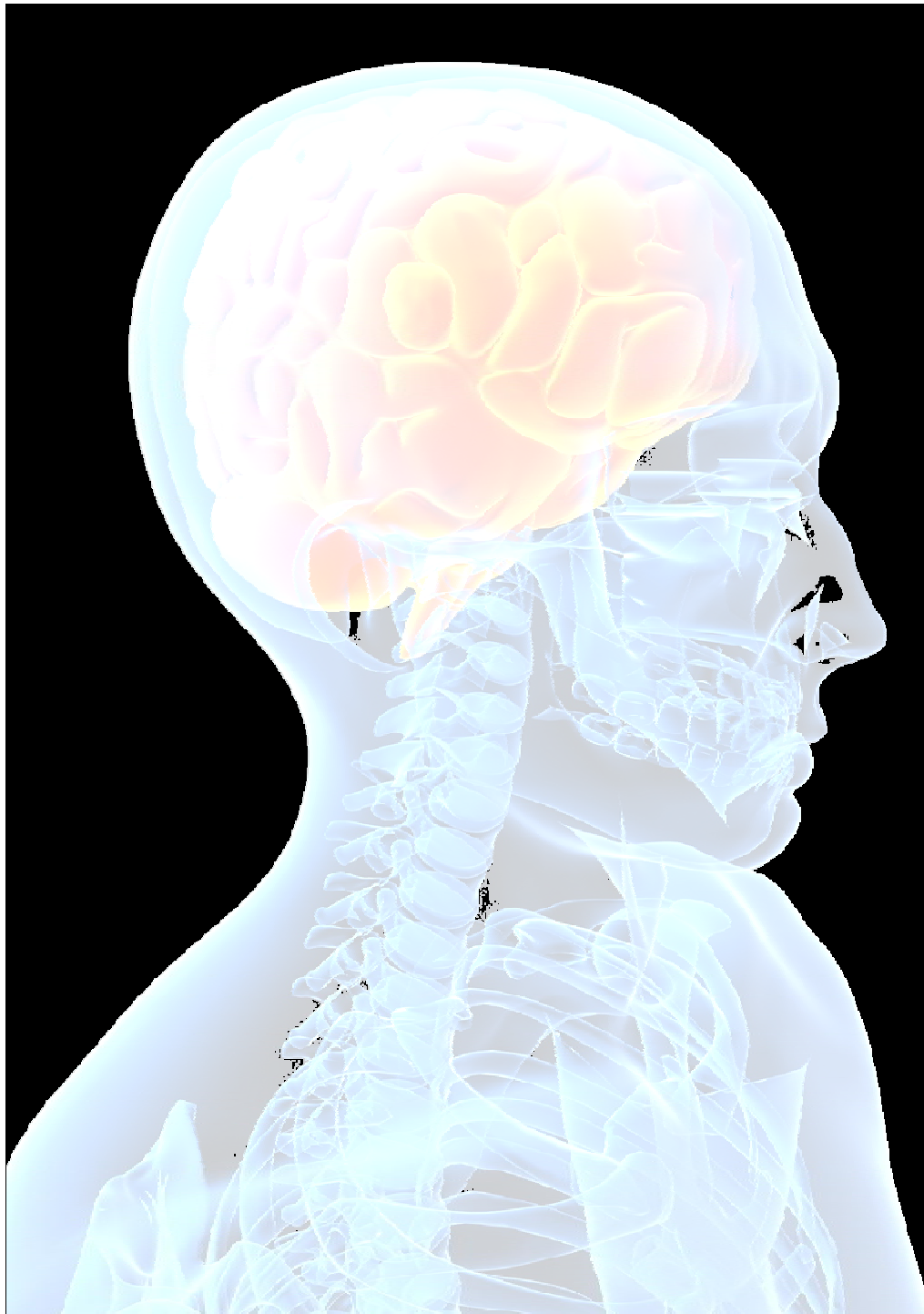


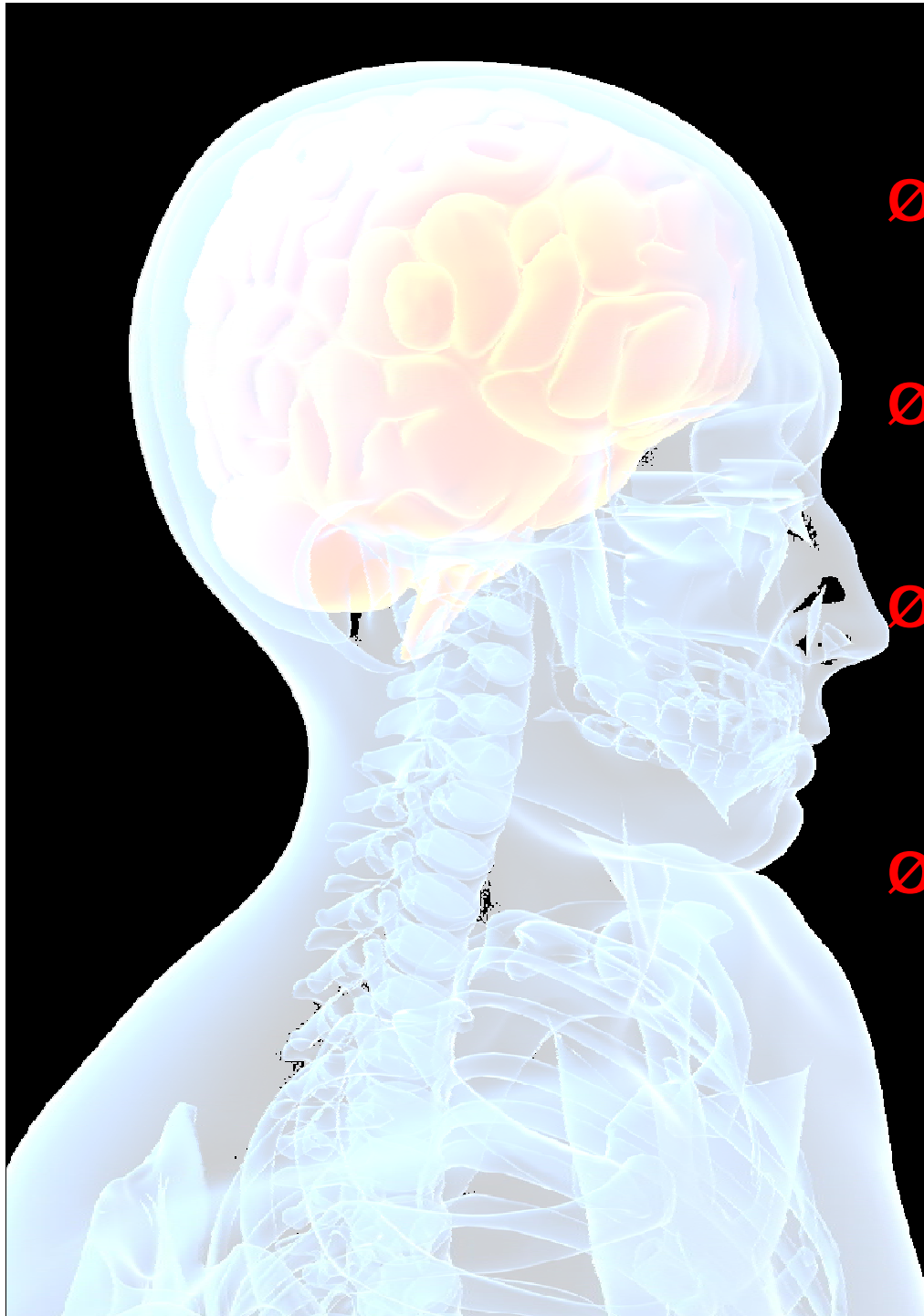
Выраженность НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦНС



СОН

– физиологическое состояние, периодически сменяющее бодрствование и характеризующиеся у человека отсутствием сознательной психической деятельности, значительным снижением реакции на внешние раздражители.





- Ø Сон является жизненной необходимостью для человека.
- Ø Здоровые люди проводят во сне приблизительно $1/3$ часть жизни.
- Ø При этом крайне важным фактором здоровья человека является достаточное время сна.
- Ø Продолжительность сна у новорожденных составляет 12-16 часов в сутки, у взрослых – 6-8 часов, у пожилых – 4-6 часов.

СКОЛЬКО СПЯТ МЛЕКОПИТАЮЩИЕ И ПТИЦЫ?

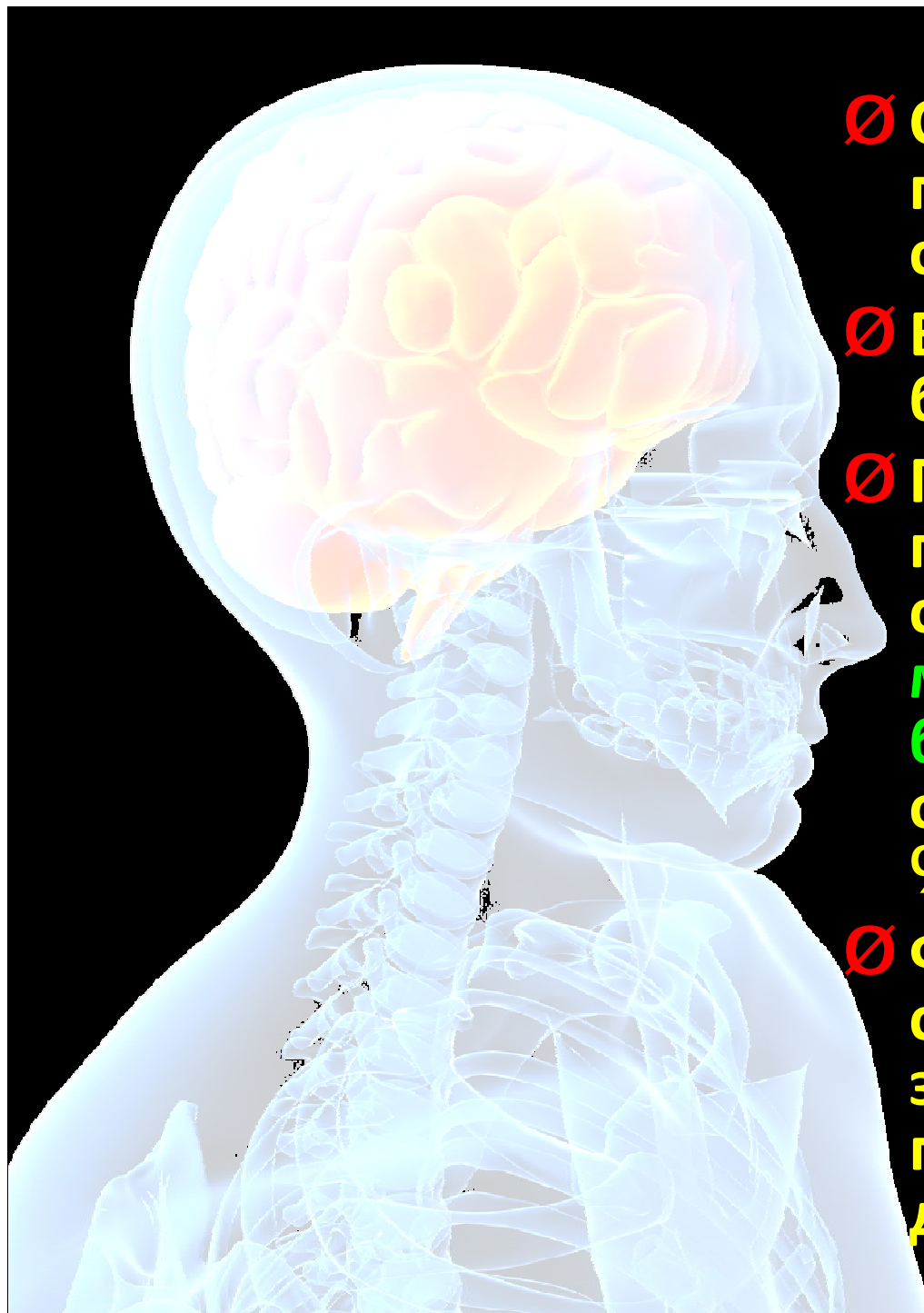
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПАРДОКСАЛЬНОГО СНА И ОБЩЕЕ ВРЕМЯ СНА КОРЕЛИРУЮТ С:

- Ø степенью зрелости, низким весом при рождении
- Ø безопасностью жилища (недоступность для хищников), положением тела во сне (требуется низкий тонус мышц)
- Ø доступностью пищи, температурой окружающей среды

НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕРЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СНА:

- жираф: 2 часа, слон: 4 часа, лошадь: 5-6 часов, собака: 10 часов, свинья: 13 часов, кошка: 14 часов, коала: 22 часа

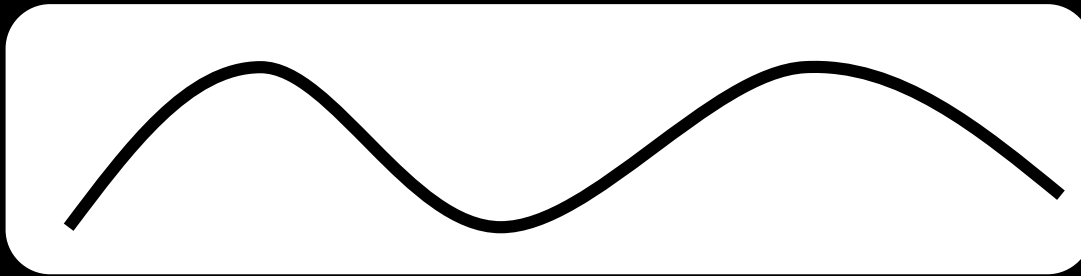
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ: сон возникает в одном полушарии мозга (утка, дельфин); гибернация (белка)



- Ø Сон регулируется гипногенной системой ствола мозга.
- Ø Ее включение связано с биологическими ритмами.
- Ø По данным полисомнографии в структуре сна выделяют медленную (75-80%) и быструю (20-25%) фазы, объединенные в циклы по 90-100 минут.
- Ø Фаза медленного сна состоит из 1-2 стадии засыпания и 3-4-5 стадии глубокого, стабильного дельта-сна.

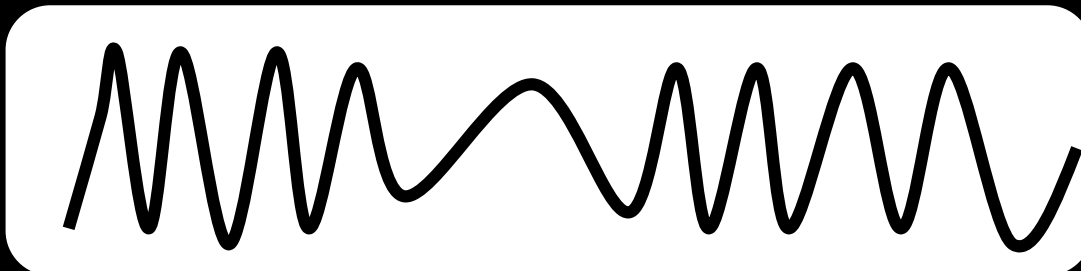
Фазы сна (структура ЭЭГ)

1. Медленноволновой сон (ортодоксальный, спокойный, переднемозговой, синхронизированный, non-REM-sleep), продолжительность которого 75-80% от общего времени сна (6 часов).



«Засыпание»

2. Быстроволновой сон (парадоксальный, активный, заднемозговой, десинхронизированный, REM-sleep), повторяющийся через каждые 80-90 минут, сопровождающийся сновидениями и быстрыми движениями глаз. Длительность быстрого сна составляет 20-25% от общего времени сна (2 часа).



«Сновидения»

Эндогенные регуляторы сна

1. Серотонин (индуцирует сон),
2. Мелатонин (синхронизирует фазы сна),
3. ГАМК, энкефалины, эндорфины, D-пептид сна, гистамин, ацетилхолин, дофамин, адреналин.

Структуры - «мишени»

1. Гипногенные синхронизирующие структуры
каудальные отделы ретикулярной формации, таламус, гипоталамус
- индуцируют сон,
2. Десинхронизирующие центры бодрствования
роstralная часть ретикулярной формации - индуцируют пробуждение.

Механизмы сна

- Ø Выделяют три механизма сна – засыпание, дельта-сна и парадоксального сна.
- Ø Процесс засыпания связан с механизмами, подавляющими активность системы бодрствования мозга и одновременно навязывающими корково-подкорковым структурам состояние инактивации. В них участвуют кортико-лимбические структуры, реализующие свои влияния через стволовые механизмы.
- Ø Важную роль в нейрофизиологических процессах засыпания играет гормон эпифиза мелаксен и нейропептид орексин, выделяемый клетками переднелатерального гипоталамуса.
- Ø Орексин поддерживает бодрствование. При его недостатке возникает нарколепсия, а при избыточном образовании – бессонница.

Дельта-сон

- Ø Процесс дельта-сна, в основном, обеспечивается тормозными, гамкергическими механизмами.
- Ø Он связан с активностью структур таламуса и переднелатерального гипоталамуса.
- Ø В работе нервных механизмов этой фазы сна большое участие принимает нейропептид дельта-сна.

Парадоксальный сон

- Ø Структуры мозга, обеспечивающие парадоксальный сон обнаружены в среднем мозге.
- Ø Развитие парадоксального сна сопровождается повышением активности нейронов большинства зон мозга, которая в ряде случаев выше, чем в состоянии бодрствования.
- Ø Нервные клетки мозга работают в автономном режиме, не воспринимая афферентных импульсов.
- Ø Повышение уровня мелаксена удлиняет эту фазу, а нейропептид дельта-сна – уменьшает.

Расстройства сна (ВОЗ, 1995 г., МКБ-10) - G47

ØНарушения засыпания.

ØНарушения глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения).

ØНарушения продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение).

ØНарушения структуры сна (соотношений фаз).

ØДесинхронизация сна при авиаперелетах, длительном отсутствии естественного освещения, при вынужденном продолжительном бодрствовании.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Снотворные средства (антиинсомнические)-
это ЛС:

- Ø облегчающие наступление сна;
 - Ø нормализующие его глубину, фазность, длительность;
 - Ø предупреждающие ночные пробуждения.
- Ø Число снотворных средств в настоящее время велико. Но практическое значение имеют только несколько групп препаратов.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ

Большая продолжительность действия

1860 - 1900-е I поколение	Хлоралгидрат и барбитураты	Фенобарбитал Этаминал – натрия Циклобарбитал	"пилюля-молот" Плохой терапевтический профиль Большой потенциал для развития зависимости
1900-е (1960-е) II поколение	Бензодиазе- пины	Нитразепам Флунитразепам Лорметразепам Темазепам Триазолам	"Искусственный" сон Безопасность? Возможность возникновения зависимости?
1980 - 1990 III поколение	Небензодиазе- пиновые гипнотики	Зопиклон (Имован) Золпидем (Ивадал)	Натуральный сон Оптимальный профиль безопасности Зависимость?

(Ультра) короткая продолжительность действия

Классификация снотворных средств

❑ Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепа и других гетероциклических систем:

❌ Триазолам (хальцион)

❌ Нитразепам (радедорм, берлидорм)

2. Препараты разного химического строения

❌ Зопиклон (имован)

❌ Золпидем (ивадал)

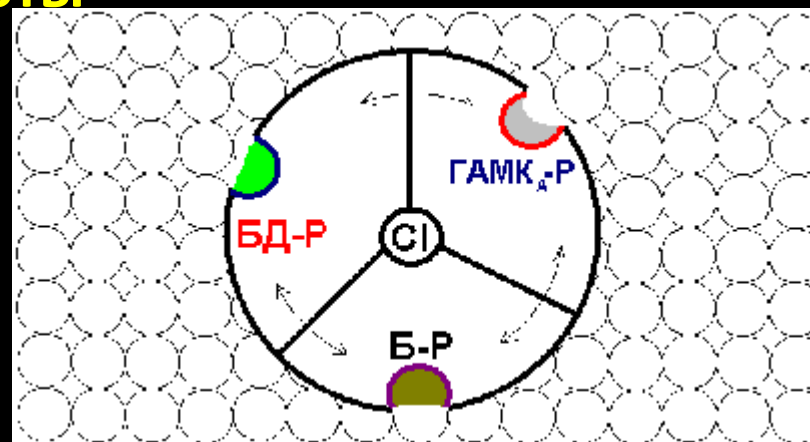
❑ Снотворные средства с наркотическим типом действия:

1. Гетероциклические соединения

❌ Производные барбитуровой кислоты

2. Алифатические соединения

❌ Натрия оксибутират



Классификация по механизму действия

ЛВ, стимулирующие ГАМК-эргические процессы в ЦНС			ЛП алифатического ряда
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (БДР)		ЛВ, взаимодействующие с барбитуратным участком ГАМК-бензодиазепинбарбитуратно хлор-ионофорного комплекса (барбитураты)	
Производные бензодиазепина (анксиолитики с выраженным седативным и снотворным действием)	Небензодиазепиновые агонисты БДР		
<div>Ø Нитразепам</div> <div>Ø Диазепам (сибазон)</div> <div>Ø Феназепам</div> <div>Ø Триазолам (хальцион)</div>	<div>Ø Золпидем</div> <div>Ø Зопиклон</div>	<div>Ø Этаминал-Na</div> <div>Ø Фенобарбитал</div> <div>Ø Барбитал</div> <div>Ø Барбитал- Na</div>	<div>Ø Хлорал-гидрат</div>



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

- Ø НИТРАЗЕПАМ
- Ø ФЛУНИТРАЗЕПАМ
- Ø ДИАЗЕПАМ
(СИБАЗОН)
- Ø ФЕНАЗЕПАМ
- Ø ТРИАЗОЛАМ
(ХАЛЬЦИОН)

Представляют собой
семичленное кольцо 1,4-
дiazепина, соединенное
с бензолом.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

✓ Механизм.

Являясь агонистами бензодиазепиновых (BZ) рецепторов ($\omega 1$, $\omega 2$ и $\omega 5$), они аллостерически усиливают кооперацию ГАМК с ГАМК_A – рецепторами, что сопровождается повышением хлорной проводимости нейронов, развитием гиперполяризации и торможения.

Реакция с бензодиазепиновыми рецепторами происходит только в присутствии ГАМК.

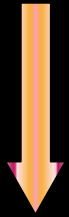
✓ ГАМК_A рецепторы включены в мембраны многих клеток гипоталамуса, ствола, лимбических структур и спинного мозга.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

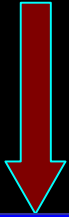
Механизм действия.

- Ø Реакция с рецепторами $\omega 1$ потенцирует вызываемое ГАМК торможение коры больших полушарий и эмоциональных центров гипоталамуса и лимбической системы.
- Ø Активация рецепторов $\omega 2$ сопровождается анксиолитическим (противотревожным) и противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.
- Ø Активация рецепторов $\omega 5$ сопровождается развитием противосудорожного и центрального миорелаксирующего эффектов.
- Ø BZ_2 и BZ_5 рецепторы расположены преимущественно на уровне спинного мозга.

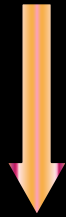
Бензодиазепиновые рецепторы



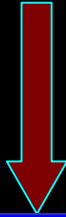
ω_1



Седативно-
гипнотический
эффект



ω_2



Анксиолитический
(противотревож-
ный) эффект

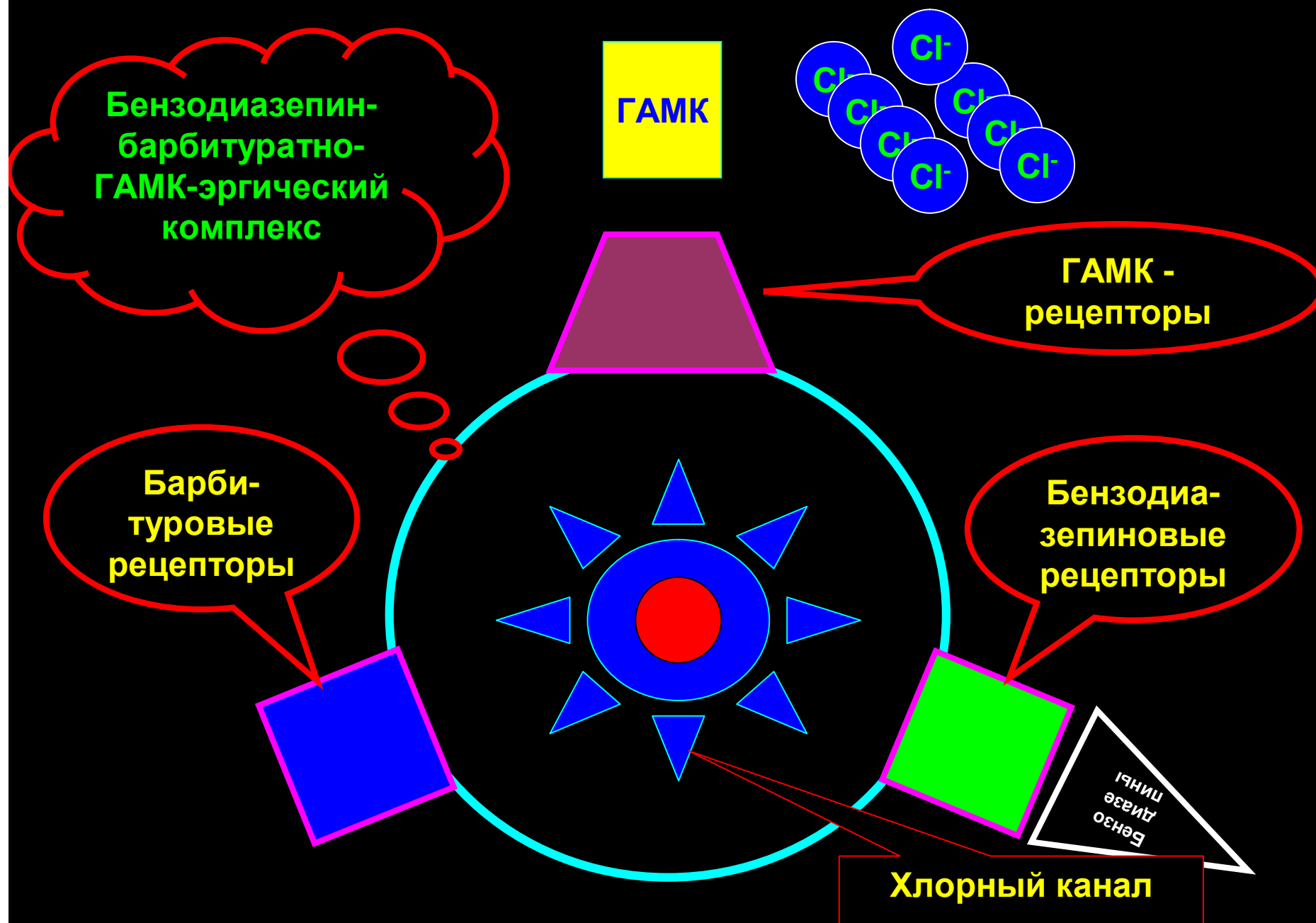


ω_5



Противосудорожный
и центральный
миорелаксирующий
эффект

Бензодиазепины. Механизм действия.



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

q Нитразепам и другие производные бензодиаземина:

- § анксиолитический (транквилизирующий) эффект: снижение беспокойства, тревоги, страха (в условиях клиники);**
- § седативный эффект: успокоение, снижение реакции на раздражители;**
- § снотворный эффект;**
- § противосудорожное (в т.ч. противоэпилептическое);**
- § мышечно-расслабляющее (центральный миорелаксант);**
- § амнестическое действие: нарушение памяти.**

НИТРАЗЕПАМ

○ Обладает целым рядом преимуществ как снотворное перед барбитуратами.

1) Действует через 20-30 минут после принятия таблетки.

2) Снотворный эффект длится 6-8 часов.

3) Обладает большей широтой терапевтического действия; менее токсичен.

НИТРАЗЕПАМ

- 4) В меньшей степени, чем барбитураты, подавляет REM-фазу сна, то есть в меньшей степени изменяет структуру сна, обладает менее выраженным эффектом последствия
- 5) Почти не индуцирует активность микросомальной ферментной системы печени.
- 6) Меньше взаимодействует с другими препаратами, хотя может как и барбитураты, усиливать и пролонгировать действие средств для наркоза, спирта этилового, наркотических анальгетиков.
- 7) Реже развивается наркомания.

Сравнительная характеристика бензодиазепинов и барбитуратов.

Параметры	Производные бензодиазеина	Барбитураты
Влияние на структуру сна (уменьшение REM-фазы)	Умеренное	Значительное
Широта терапевтического действия	Значительная	Небольшая
Привыкание	Развивается относительно медленно	Развивается быстро
Лекарственная зависимость	+	++
Индукция системы микросомального окисления печени	+/-	+
Наличие специфических антагонистов	Есть (флумазенил)	Нет

НИТРАЗЕПАМ

- ❌ Производные бензодиазепина ускоряют засыпание при бессоннице, уменьшают интрасомнические нарушения, снижая частые ночные пробуждения и объем двигательной активности
- ❌ Увеличивают количество и продолжительность 2 стадии ФМС – «сонных веретен», но ограничивают продолжительность дельта-сна и парадоксального сна.
- ❌ Бензодиазепиновый сон не соответствует физиологическому.

НИТРАЗЕПАМ

Фармакокинетика.

- Ø Хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность около 78%, связь с белками плазмы составляет 70-99%.
- Ø Концентрация в спинномозговой жидкости аналогична – в крови.
- Ø Метаболизируется в печени нитрогруппа сначала восстанавливается в аминогруппу, затем аминогруппа ацетируется.
- Ø Выводится почками преимущественно в виде метаболитов.

T_{1/2} около 24 часов. (T_{1/2} = 18-34 часа).

НИТРАЗЕПАМ

Показания.

- Ø Симптоматическое лечение расстройства сна. Особенно эффективен при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.
- Ø Неврозы различного генеза, психопатии с преобладанием тревожности.
- Ø В анестезиологической практике для премедикации
- Ø В комбинации с противосудорожными препаратами при эпилепсии у детей в возрасте от 4-х месяцев до 1-2 лет.

НИТРАЗЕПАМ

Побочные эффекты:

- Ø Отмечаются уже после 2 недель терапии.
- Ø Дозозависимая антероградная амнезия (кратковременная память), привыкание.
- Ø Постсомнические расстройства: дневная усталость, сонливость, вялость, мышечная слабость, головокружение, оцепенелость, атаксия, замедление психических и двигательных реакций, нарушение способности сосредотачиваться, координировать движения, головная боль, головокружение, неадекватное поведение.
- Ø Потеря полового влечения, спутанность сознания.
- Ø Последствие чаще всего наблюдается у пожилых и больных, страдающих когнитивными расстройствами.

НИТРАЗЕПАМ

Побочные эффекты:

- ❌ Продолжительность приема не более 30-35 суток.
- ❌ При длительном применении высоких доз возможны неуверенность при ходьбе, нарушение походки, зрительные расстройства, угнетение дыхания, «парадоксальные» явления в виде эйфории, гипоманиакального состояния, галлюцинаций.
- ❌ При внезапной отмене возникает синдром отдачи с «возвратной» бессонницей, ночными кошмарами, повышенной раздражительностью, снижением настроения, отсутствием аппетита.
- ❌ Аллергические реакции.

НИТРАЗЕПАМ

Противопоказания.

- Ø **Повышенная чувствительность к бензодиазепинам;**
- Ø **Лекарственная и алкогольная зависимость, наркомания;**
- Ø **Острые отравления алкоголем, снотворными, обезболивающими и психотропными средствами;**
- Ø **Беременность и лактация. Абстинентный синдром новорожденных, матери которых принимали нитразепам в III триместре беременности.**
- Ø **Миастения, дыхательная недостаточность;**

НИТРАЗЕПАМ

- ✓ Происходит ослабление снотворного действия от терапевтических дозировок препарата через 3-4 недели и полное его исчезновение через 12 недель антиинсомнической терапии.



¶ НИТРАЗЕПАМ

(Nitrazepam -
таблетки по 0,005 и
0,01).

§ Применяют по
одной таблетке за
20 – 30 минут до
сна.

ФЛУМАЗЕНИЛ

- ❑ Является антагонистом снотворных, производных бензодиазепина.
- ❑ Флумазенил блокирует центральные бензодиазепиновые рецепторы и применяется для восстановления сознания при передозировке бензодиазепинов.





Небензодиазепиновые агонисты БДР

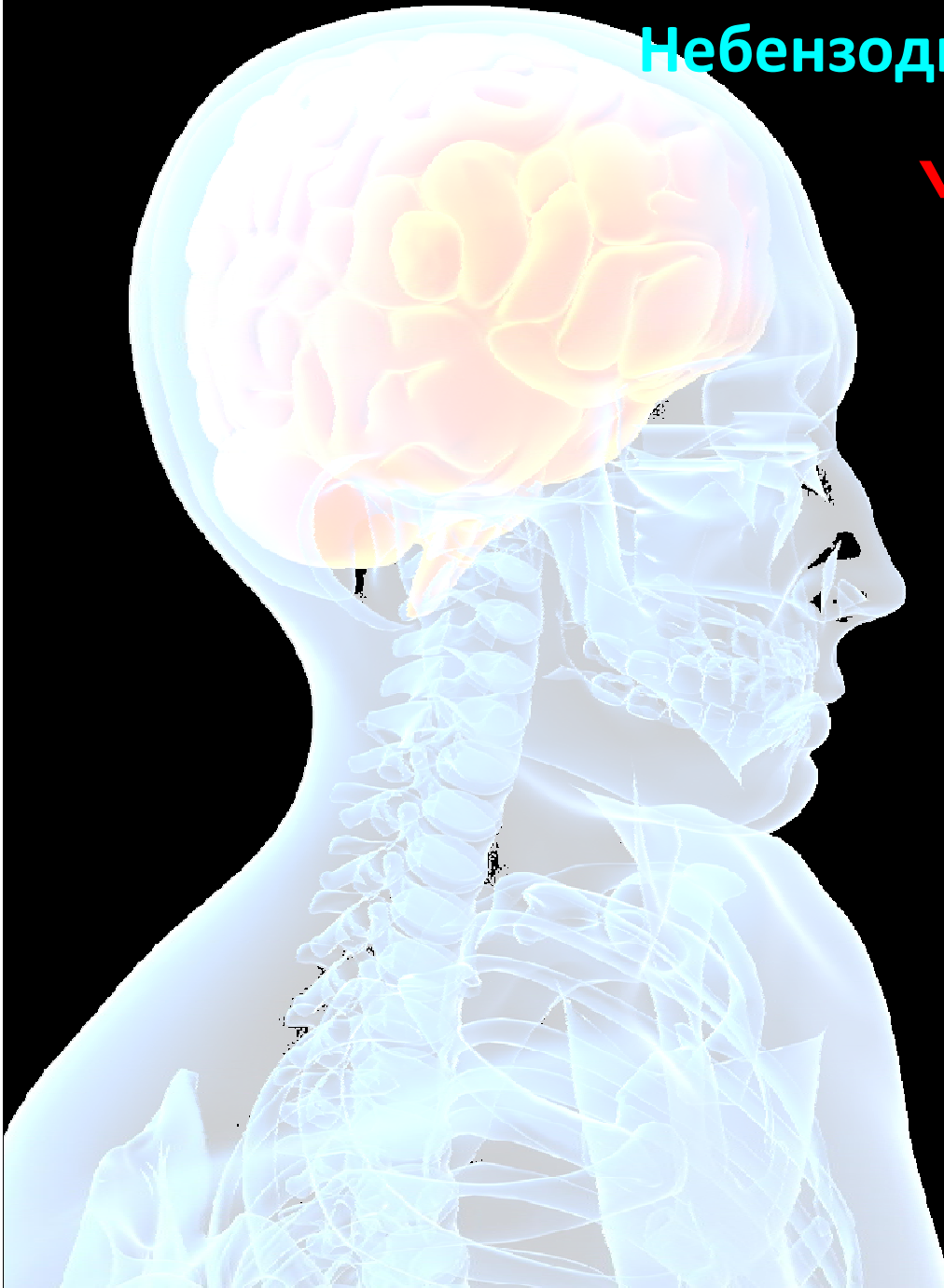
Снотворные средства
третьего поколения.

Ø Производное
циклопирролона
ЗОПИКЛОН
(ИМОВАН)

Ø и производное
имидазопиридина
ЗОЛПИДЕМ
(ИВАДАЛ).

Небензодиазепиновые агонисты БДР

✓ Основные особенности:
развитие более
физиологического сна,
быстрое засыпание,
относительно короткое
действие ($T_{1/2}$ 1,4 – 6 ч.),
мало выраженные
постсомнические
осложнения: вялость,
сонливость,
миорелаксация,
нарушение
работоспособности.



Небензодиазепиновые агонисты БДР

✓ Механизм.

Зопиклон воздействует на бензодиазепиновые рецепторы ω_1 , ω_2 , обладая снотворным, анксиолитическим и противосудорожным действием.

Золпидем избирательно возбуждает ω_1 . Избирательно облегчает засыпание больных.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

- ✓ Препараты оказывают избирательное снотворное действие, в малых дозировках, не нарушая физиологическую структуру сна и биоритмологический тип.
- ✓ В больших и средних дозах золпидем угнетает продолжительность фазы быстрого, парадоксального сна, что неблагоприятно отражается на эмоциональном состоянии больных, особенно на следующий день после приема снотворного.
- ✓ Зопиклон снижает латентный период 1 стадии ФМС, увеличивает продолжительность глубокого дельта-сна и парадоксального сна.
- ✓ Реже возникает синдром «отдачи».

Небензодиазепиновые агонисты БДР

Фармакокинетика.

- Ø Имеют биодоступность при приеме внутрь – 70%, быстро всасываются из кишечника.
- Ø Связь с белками зопиклона составляет 45%, золпидема – 92%.
- Ø Хорошо проникают через гистогематические барьеры, включая ГЭБ и плацентарный.
- Ø Метаболизируются в печени при участии цитохрома Р-450.
- Ø Неактивные метаболиты выводятся, в основном, с мочой и желчью.
- Ø T_{1/2} 1,4-6 часов.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

✓ Показания для применения:

✗ Затруднение засыпания;

✗ Раннее окончательное пробуждение;

✗ Частые ночные пробуждения;

✗ Хроническая бессонница.

✓ Снотворные эффект полностью сохраняется при 1-2 недельном курсе антиинсомнической терапии.

Небензодиазепиновые агонисты БДР.

- Ø **Меньше выражено (по сравнению с бензодиазепиновыми агонистами) миорелаксирующее действие;**
- Ø **Меньше влияние на структуру сна;**
- Ø **Наркогенный потенциал меньше, чем у бензодиазепиновых агонистов;**
- Ø **Не обостряют ночное апноэ;**
- Ø **Меньше «явление последствия» (разбитость на следующий день) зависят от времени действия, а, следовательно, от времени элиминации. $t_{1/2}=2-4$ ч.**

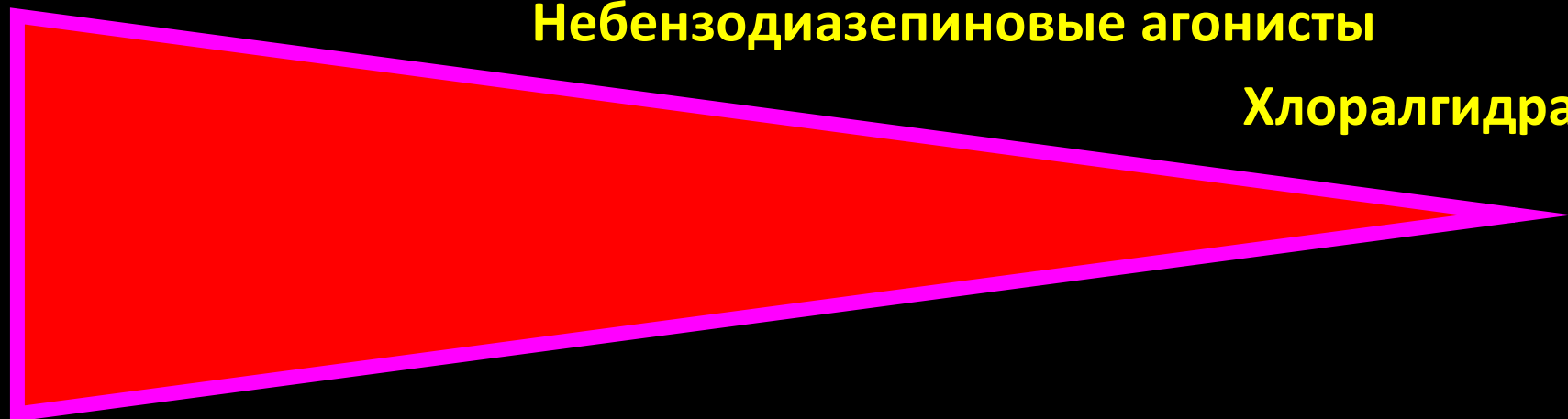
*Способность нарушать быструю фазу сна
убывает в следующем порядке:*

Барбитураты

Бензодиазепины

Небензодиазепиновые агонисты

Хлоралгидрат



Небензодиазепиновые агонисты БДР.

Побочные эффекты:

- Ø Горечь и сухость во рту;
- Ø У 1-2% больных вызывают постсомнические осложнения: головокружение, сонливость, необычные сновидения, галлюцинации, депрессию, раздражительность, спутанность сознания, антероградную амнезию и зависимость. Парадоксальные реакции: возбуждение, раздражительность, нервозность.
- Ø Потенцирует действие наркотических анальгетиков, барбитуратов, нейролептиков, антидепрессантов, противогистаминных препаратов.

Небензодиазепиновые агонисты БДР.

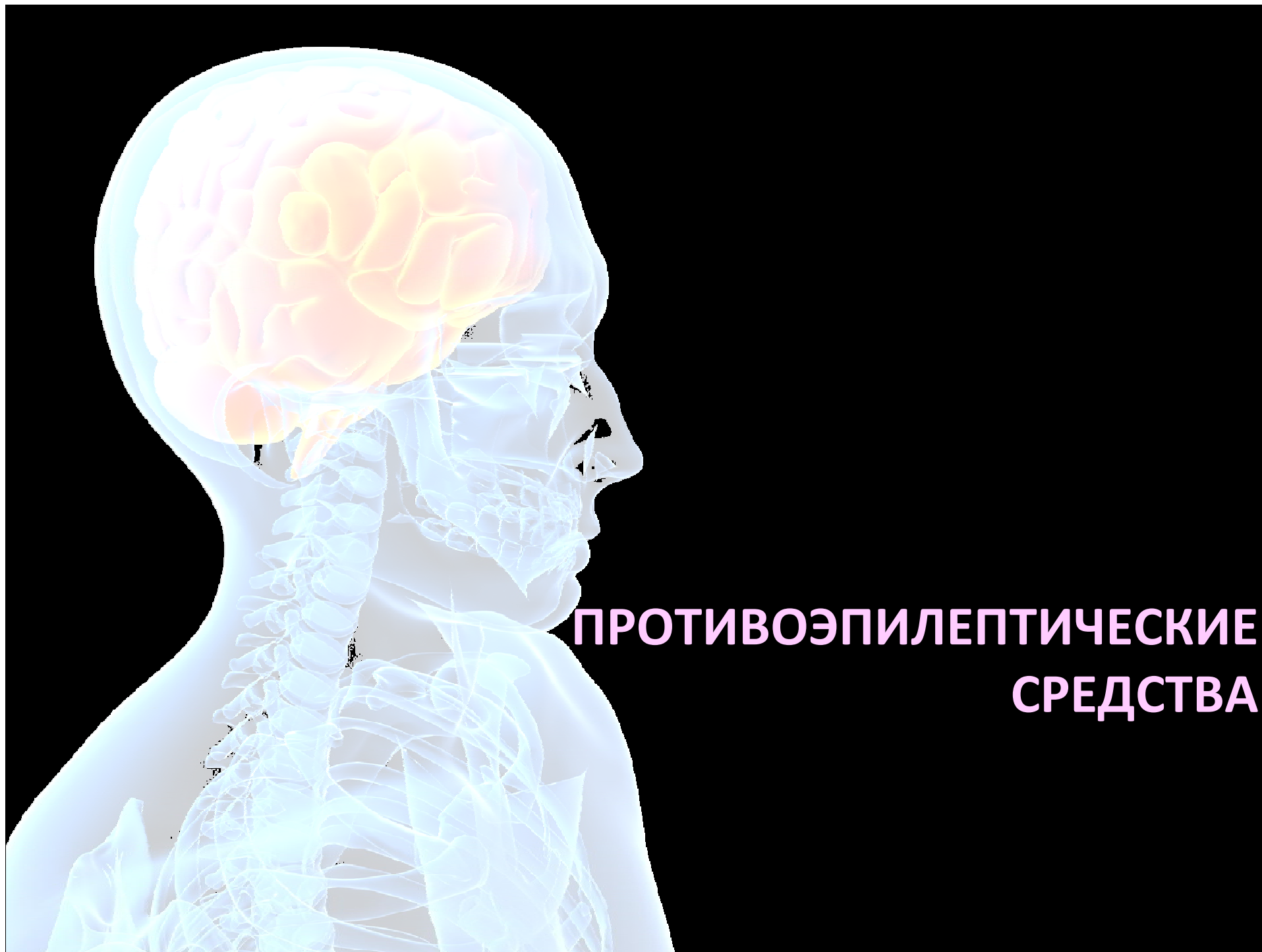
Противопоказания.

- Ø Дыхательная недостаточность, обструктивное апноэ во сне,
 - Ø Тяжелые заболевания печени,
 - Ø Беременность, кормление,
 - Ø Дети до 15 лет.
-
- Ø Не следует выполнять работы, требующие быстрых координированных реакций (операторская деятельность, вождение автомобиля и т.д.)

Небензодиазепиновые агонисты БДР

q АНТАГОНИСТ -
ФЛУМАЗЕНИЛ





**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

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

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

I. Генерализованная эпилепсия (общие судороги всех мышц).

Ø 1. Большие судорожные припадки (*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.

Ø 2. Малые судорожные припадки (*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.

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

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

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø Эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися время от времени эпизодами неконтролируемого возбуждения нейронов мозга.
- Ø В зависимости от причины, вызвавшей патологическое возбуждение нейронов и локализации очага возбуждения в мозге, эпилептические припадки могут иметь множество форм, проявляясь в виде двигательных, психических и вегетативных (висцеральных) феноменов.
- Ø Иницируют эпилептический припадок клетки-«пейсмекеры», отличающиеся от остальных нейронов нестабильностью мембранного потенциала покоя.
- Ø Целью фармакологического воздействия является стабилизация потенциала покоя и, как следствие, снижение возбудимости нейронов эпилептогенного очага.

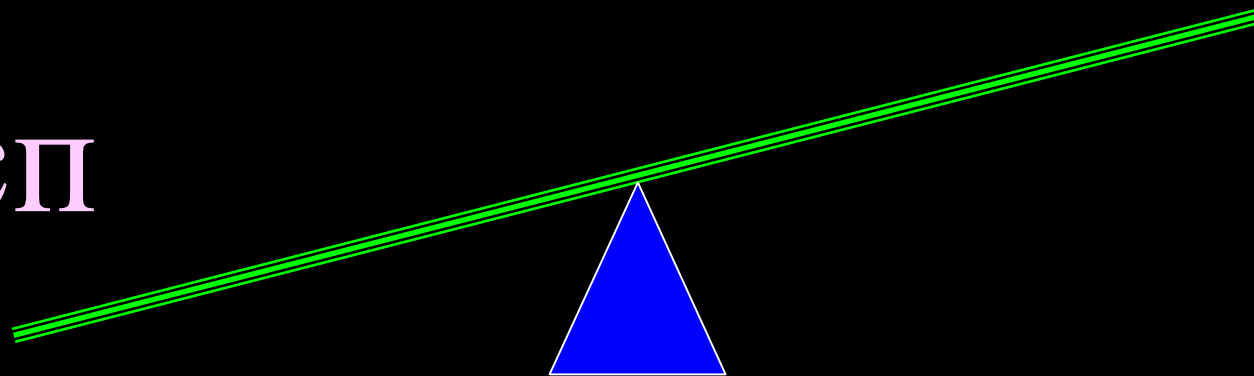
**Причина развития центральных судорог -
нарушение баланса между:
тормозными медиаторами (ГАМК, глицин), и
возбуждающими (глутамат, аспаргинат).**

Глу,

Асп

ГАМК,

Глицин



ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø Исторически первыми для лечения эпилепсии были использованы бромиды (1853 г.).
- Ø В течение XIX века, несмотря на малую эффективность даже в больших дозах, бромиды являлись основными средствами терапии этого заболевания.
- Ø В 1912 г. был синтезирован фенobarбитал и появилось первое высокоэффективное противоэпилептическое средство. Однако такие побочные эффекты фенobarбитала как седативное и снотворное действие побуждали исследователей продолжать поиск. Синтез и изучение аналогов фенobarбитала, обладающих противосудорожной активностью, но лишенных его нежелательных свойств, привели к появлению фенитоина (1938 г.), бензобарбитала, примидона и триметадиона. Затем для лечения эпилепсии были предложены этосуксимид, карбамазепин, ламотриджин, габапентин и др.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø По мере расширения арсенала и опыта использования противоэpileптических средств сформировались требования, которым они должны отвечать.
- Ø К их числу относятся высокая активность и большая продолжительность действия, хорошая абсорбция из ЖКТ, достаточная широта действия и незначительная токсичность.
- Ø Кроме того, препараты не должны обладать способностью накапливаться в организме, вызывать привыкание, лекарственную зависимость и развитие тяжелых нежелательных эффектов при длительном (многолетнем) приеме.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- ∅ Точный механизм действия противоэпилептических средств пока остается неизвестным и продолжает интенсивно изучаться.
- ∅ Очевидно, однако, что к снижению возбудимости нейронов эпилептогенного очага могут приводить разные механизмы. Принципиально они заключаются либо в торможении активирующих нейронов, либо в активации ингибирующих нервных клеток.
- ∅ В последние годы установлено, что большинство возбуждающих нейронов утилизируют глутамат, т.е. являются глутаматергическими.
- ∅ Существует три вида глутаматных рецепторов, наибольшее значение из которых имеет подтип NMDA (селективный синтетический агонист — N-метил-D-аспартат).
- ∅ NMDA рецепторы являются рецепторами ионных каналов и при возбуждении глутаматом увеличивают вход ионов Na^+ и Ca^{2+} в клетку, вызывая повышение активности нейрона.
- ∅ Фенитоин, ламотриджин ингибируют высвобождение глутамата из окончаний возбуждающих нейронов, предупреждая тем самым активацию нейронов эпилептического очага.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- ❌ Трансмиссером ингибирующих нейронов является ГАМК. Поэтому усиление ГАМКергической передачи (повышение активности ингибирующих нейронов) представляет собой еще один путь стабилизации потенциала покоя нейронов эпилептогенного очага.
- ❌ Бензодиазепины и фенобарбитал взаимодействуют с ГАМКА-рецепторным комплексом. Возникающие при этом аллостерические изменения ГАМКА-рецептора способствуют повышению его чувствительности к ГАМК и еще большему входу ионов хлора в нейрон, что, в результате, противодействует развитию деполяризации.
- ❌ Противоэпилептическое действие тиагабина является следствием блокады обратного захвата ГАМК из синаптической щели. Стабилизация этого тормозного медиатора в синаптической щели сопровождается потенцированием его взаимодействия с ГАМКА-рецепторами нейронов эпилептического очага и усилением ингибирующего влияния на их возбудимость.
- ❌ Вигабатрин — ингибитор ГАМК-трансаминазы — блокирует катаболизм ГАМК и повышает ее содержание в окончаниях ингибирующих нервных клеток.
- ❌ В последнее время появилась возможность повышать уровень ГАМК в ГАМКергическом нейроне не за счет торможения ее метаболизма, а вследствие повышения утилизации предшественника ГАМК — глутамата. Способностью усиливать образование ГАМК обладает габапентин. Механизм его противоэпилептического действия обусловлен также способностью непосредственно открывать каналы для ионов калия.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø Помимо модуляции тормозных и активирующих медиаторных систем, противоэпилептический эффект может быть следствием прямого воздействия на ионные каналы нейронов.
- Ø Карбамазепин, вальпроаты и фенитоин изменяют инактивацию потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, ограничивая, тем самым, распространение электрического потенциала.
- Ø Этосуксимид блокирует кальциевые каналы Т-типа.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Общие принципы фармакотерапии эпилепсии предполагают:

❌ Выбор адекватного для данного вида припадков и синдромов эпилепсии препарата.

❌ Монотерапию в качестве начального лечения.

Преимуществами монотерапии являются высокая клиническая эффективность (адекватный контроль припадков достигается у 70–80% больных), возможность оценить пригодность выбранного препарата для лечения конкретного больного и подобрать максимально эффективную дозу и соответствующий режим назначения. Кроме того, монотерапия сопровождается меньшим числом побочных реакций.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Общие принципы фармакотерапии эпилепсии предполагают:

- ❌ Определение эффективной дозы. Лечение начинают со стандартной средней возрастной дозы (она назначается не сразу в полном объеме, а достигается в течение нескольких дней). После достижения равновесной концентрации в плазме (до этого препарат назначают в 3–4 приема) и при отсутствии побочных эффектов дозу постепенно повышают до появления симптомов интоксикации (седация, сонливость, атаксия, нистагм, диплопия, рвота и др.). Затем дозу несколько уменьшают с целью устранения симптомов интоксикации и определяют уровень препарата в крови, соответствующий индивидуальной терапевтической дозе.
- ❌ Важными преимуществами перед обычными препаратами обладают лекарственные формы с медленным высвобождением активного вещества (ретардные, «хроно» формы). Использование пролонгированных препаратов, их назначают 1 раз в сутки в той же дозе, что и обычный препарат, позволяет сгладить пики концентраций в крови, уменьшить риск побочных эффектов и стабилизировать эффективность.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Общие принципы фармакотерапии эпилепсии предполагают:

- ❌ Назначение политерапии при неэффективности последовательной монотерапии **различными** противоэpileптическими препаратами. Комбинируют противоэpileптические препараты с разным механизмом действия и в соответствии со спектром действия. Избегают включения в комбинации средств, имеющих седативный эффект и угнетающих когнитивные функции. Следует учитывать возможность взаимодействия между препаратами, входящими в состав комбинированной терапии.
- ❌ Постепенную отмену противоэpileптической терапии (обычно в течение 3–6 мес) путем уменьшения доз препаратов. Резкая отмена терапии может сопровождаться развитием припадков, вплоть до эpileптического статуса. При решении вопроса об отмене лечения основным критерием является отсутствие припадков. В зависимости от формы заболевания бесприступный период заболевания для отмены препарата должен составлять 2 и более лет. Во многих случаях больные получают противоэpileптические препараты пожизненно.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

- ЛС, которые предупреждают или ослабляют судороги

Судороги - непроизвольные сокращения мышц:

Ø периферические

• обычно - переохлаждение или ишемия

• дефицит калия и магния в мышцах,

• избыток кальция в мышцах,

Ø центральные - эпилепсия, травма, инфекция, опухоль, интоксикация, паркинсонизм, кома.

ЭПИЛЕПСИЯ

- Ø Противосудорожные средства назначают систематически в течение длительного времени *для предупреждения* приступов эпилепсии (только при эпилептическом статусе лекарственные препараты вводят внутривенно для прекращения судорог).
- Ø Действие противосудорожных средств направлено на предупреждение возникновения и распространения патологической импульсации в головном мозге.
- Ø С этой целью используют препараты, которые подавляют возбудительные процессы или усиливают тормозные процессы.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø Для подавления возбудительных процессов применяют лекарственные вещества, которые блокируют Na^+ -каналы (фенитоин, карбамазепин), Ca^{2+} -каналы (этосуксимид, триметин), уменьшают высвобождение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).
- Ø Для активации тормозных процессов применяют вещества, которые усиливают действие тормозного медиатора ЦНС - ГАМК (фенобарбитал, примидон, диазепам, клоназепам, вальпроевая кислота, габапентин).

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Ø Для предупреждения **больших судорог** применяют **фенитоин, фенобарбитал, примидон, карбамазепин, вальпроевую к-ту, клоназепам, ламотриджин.**
- Ø Для предупреждения **абсансов** назначают **этосуксимид, триметин, вальпроевую к-ту, клоназепам.**
- Ø При **миоклонических судорогах** применяют **вальпроевую к-ту, клоназепам, ламотриджин, габапентин.**
- Ø Для купирования (прекращения) **эпилептического статуса** внутривенно вводят **диазепам, фенитоин-натрий**, а в более тяжелых случаях - **тиопентал-натрий, натрия оксибутират .**

Историческая справка ФЕНОБАРБИТАЛ



Ø Барбитураты были найдены среди многих веществ в моче, и, как считают многие, Байер назвал их в честь женщины по имени Барбара, которая предоставляла образцы мочи (ураты Барбары, Барбитураты).

Ø Другие утверждают, что препарат получил свое название по имени дня, когда он был открыт, то есть, Дня Святой Барбары.

Классификация барбитуратов

К препаратам барбитуровой кислоты относятся:

- 1. Длительно действующие барбитураты (8-12 ч) – фенobarбитал (люминал), барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал).*
- 2. Барбитураты со средней продолжительностью действия (6-8 ч) – амитал-натрий (барбамил) этаминал-натрий (нембутал).*
- 3. Барбитураты короткого действия (4-6 ч) – гексобарбитал.*

Кроме того, барбитураты содержатся в следующих лекарственных препаратах: реладорме, тардиле, белласпоне, порошках Серейского, веродоне, бромитале, андипале, дипасалине, камфатале, пенталгине и др.

Фенобарбитал. Механизм действия.

- Ø Действие его опосредуется тормозным нейромедиатором – ГАМК, который регулирует активность хлорных каналов в мембране возбудимых клеток.
- Ø Барбитуровые рецепторы аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК А-рецепторы, что усиливает поток ионов хлора через клеточную мембрану нейронов.
- Ø Это приводит к гиперполяризации мембраны и торможению.
- Ø Кроме того, он тормозит высвобождение возбуждающих медиаторов ЦНС – АХ и глутаминовой кислоты и блокируют рецепторы глутаминовой кислоты.



Фенобарбитал. Механизм действия.



Фенобарбитал

Основные фармакологические эффекты :

- Ø **Снотворный эффект.** Обычно этот эффект проявляется через 30-40-50 минут после приема внутрь таблетки фенобарбитала и в среднем продолжается 8-10 часов. В настоящее время терапевтическая ценность барбитуратных снотворных подвергается сомнению.
- Ø В малых дозах, составляющих $1/3-1/5$ и менее от снотворной дозы, оказывают **седативный, успокаивающий эффект.**

Разница между седативным и снотворным эффектом

- Ø Седативный (успокаивающий) эффект проявляется устранением чувства тревоги. Седативные средства снижают активность ЦНС, но не влияют на высшие центры головного мозга и двигательные функции.
- Ø При более глубоком угнетении ЦНС затрагиваются и те ее области, которые регулируют нормальный цикл сон-бодрствование, и наступает сон. В состоянии сна сознание и координация движений нарушается.

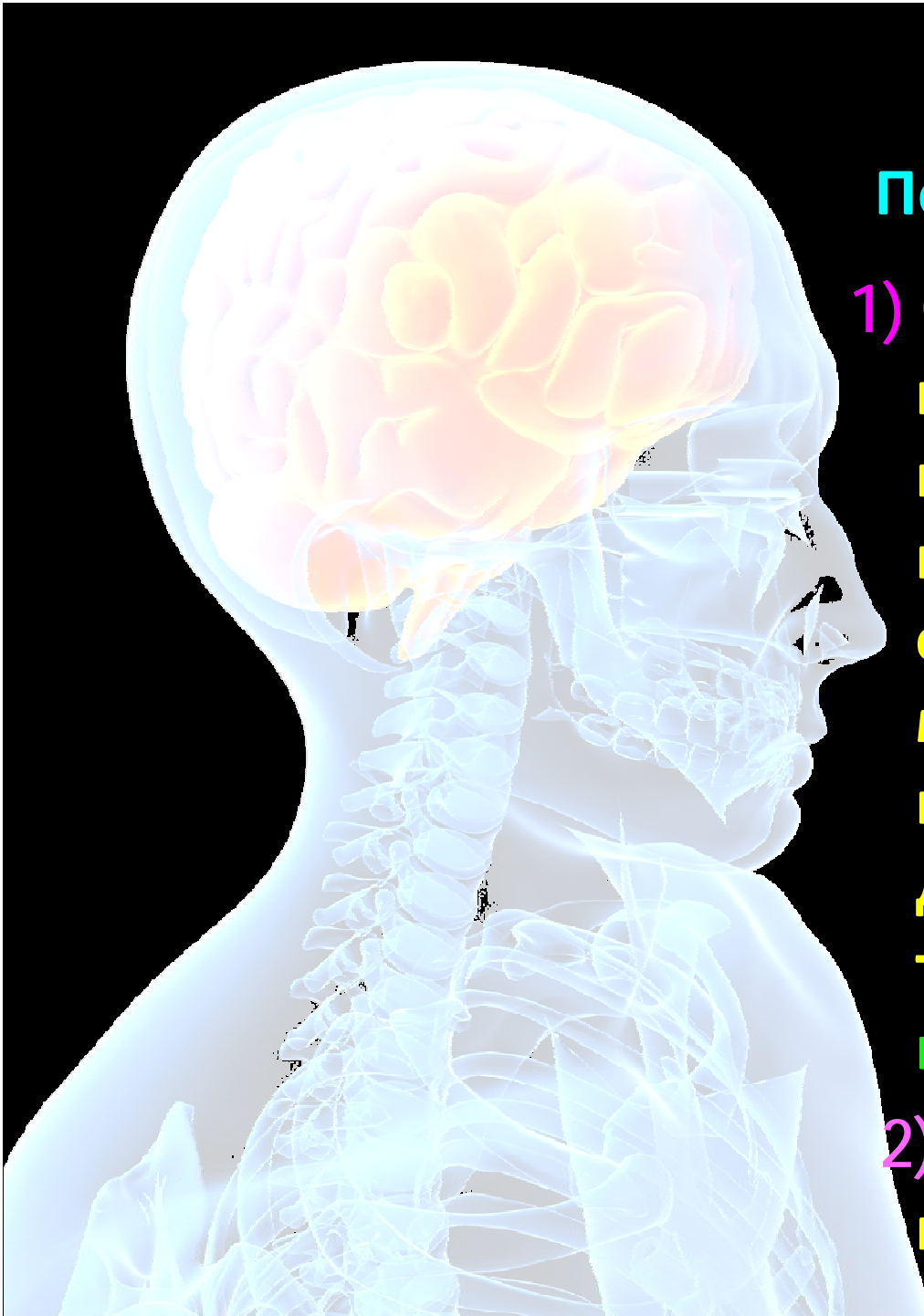
Фенобарбитал

- Ø Противосудорожный, противоэпилептический эффект. Фенобарбитал специфически активен для профилактики больших, генерализованных судорожных эпилептических припадков (Grand mal).
- Ø Кроме того, фенобарбитал выражено повышает активность микросомальных ферментов печени. Что ускоряет биотрансформацию ряда ЛС.
- Ø Обладают противогипоксическим и противорвотным действием.

Фенобарбитал.

Показания к применению

- 1) Стимулируя функции печени, повышает продукцию глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей метаболизм билирубина, поэтому его применяют для лечения некоторых типов желтухи новорожденных.
- 2) Большие судорожные припадки эпилепсии.



Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Ø **Изменение физиологической структуры сна.** Увеличивается 2 стадия ФМС, но сокращается 4-5 стадия ФМС и ФБС. В результате увеличивается количество «сонных веретен», но параллельно ограничивается продолжительность дельта-сна и парадоксального сна. Особенно значителен дефицит фазы «быстрого» парадоксального сна.
- Ø **Эффект последействия** – ощущение вялости, разбитости, нарушение психомоторных реакций, внимания.
- Ø **Синдром отдачи** - отмена снотворных, барбитуратов сопровождается феноменом "отдачи", выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения.
- Ø **Привыкание** выявляется через 2 недели после начала приема.

Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Ø Фенобарбитал может взаимодействовать и усиливать (**потенцировать**) действие алкоголя, антигистаминных средств, транквилизаторов.
- Ø К барбитуратам развивается **лекарственная зависимость** (психическая и физическая). Скорость ее развития определяется дозой препарата. Синдром абстиненции: беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги, ортостатическая гипотензия и др.
- Ø **Толерантность**. При неоднократном применении барбитуратов быстро развивается толерантность, что требует все более высоких доз препарата.
- Ø При повторном применении – **материальная кумуляция**.
- Ø Головная боль, рвота, мышечные боли, аллергические реакции, анемия.
- Ø **Антагонист барбитуратов - бемеград**

Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Ø Являясь сильными **индукторами ферментов метаболизма** они вдвое ускоряют биотрансформацию стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, витаминов D, K, фолиевой кислоты и ряда лекарственных препаратов – не прямых антикоагулянтов, НПВС, синтетических противодиабетических препаратов и др.
- Ø Индукция сопровождается рахитоподобной остеопатией, переломами костей, геморрагиями, макроцитарной анемией, тромбоцитопенией, метаболической несовместимостью при комбинированной фармакотерапии.

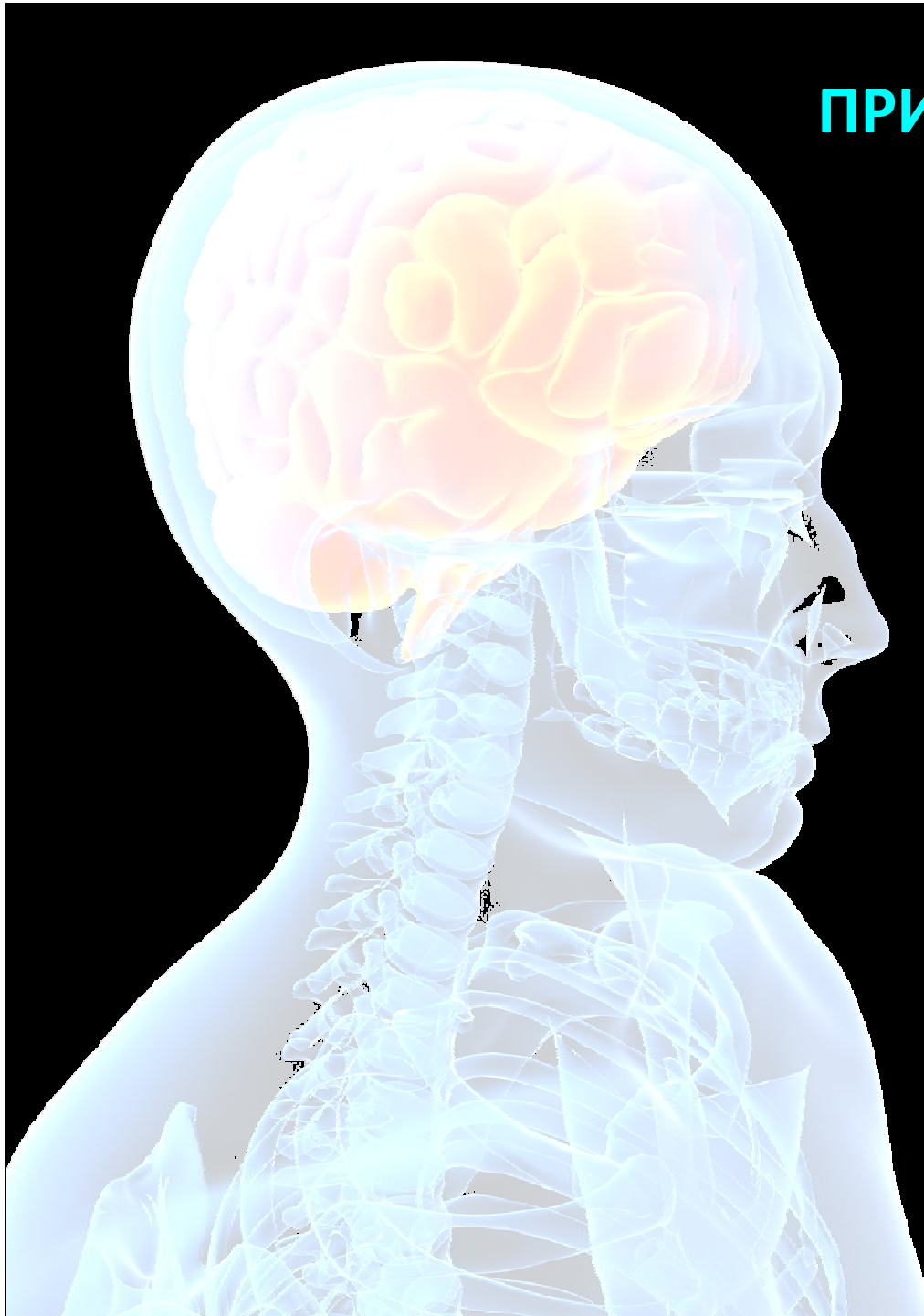
ПРИМИДОН (ГЕКСАМИДИН)

- Ø Менее активен, но и менее токсичен, чем фенобарбитал. В печени 25% введенного гексамидина превращается в фенобарбитал, 50% - в фенилэтилмалонамид. Все компоненты обладают противоэпилептическим действием.
- Ø **Побочные эффекты:** сонливость, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, атаксия.

ПРИМИДОН (ГЕКСАМИДИН)

□ Показания.

**Вспомогательное
средство при
лечении больших
припадков
эпилепсии.**



ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

- Ø Производное гидантоина
- Ø Активность дифенина примерно одинакова с фенобарбиталом.
- Ø Дифенин устраняет повышенную проницаемость ионов натрия (Na) через клеточную мембрану нейронов эпилептогенного очага. Этим он препятствует возникновению в них патологических разрядов, инициирующих припадок.
- Ø В связи с блокадой Na⁺-каналов кардиомиоцитов оказывает противоаритмическое действие.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Фармакокинетика.

- Ø Дифенин хорошо всасывается из ЖКТ, но максимальная его концентрация достигается в плазме крови медленно - от 4-6 до 24 часов после приема. Связан в крови с альбуминами на 90%. В печени биотрансформируется, выводится почками. $T_{1/2}$ - 18-25 часов.
- Ø Является индуктором микросомальных ферментов печени. Ускоряет образование неактивных метаболитов Д, К, Вс. В этой связи также назначают больному витамины.
- Ø Дифенин может кумулировать, но в меньшей степени, чем фенobarбитал.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Ø Дифенин не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС, не вызывает сонливости, отсутствует практически седативный эффект.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Показания к применению

- Ø Эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах (но не при абсансах).
- Ø Обычно назначают внутрь для профилактики эпилептических припадков.
- Ø При эпилептическом статусе натриевую соль фенитоина вводят внутривенно.
- Ø Противоаритмическое препарат класса Ib.
- Ø Анальгетический эффект (при невралгии тройничного нерва).

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

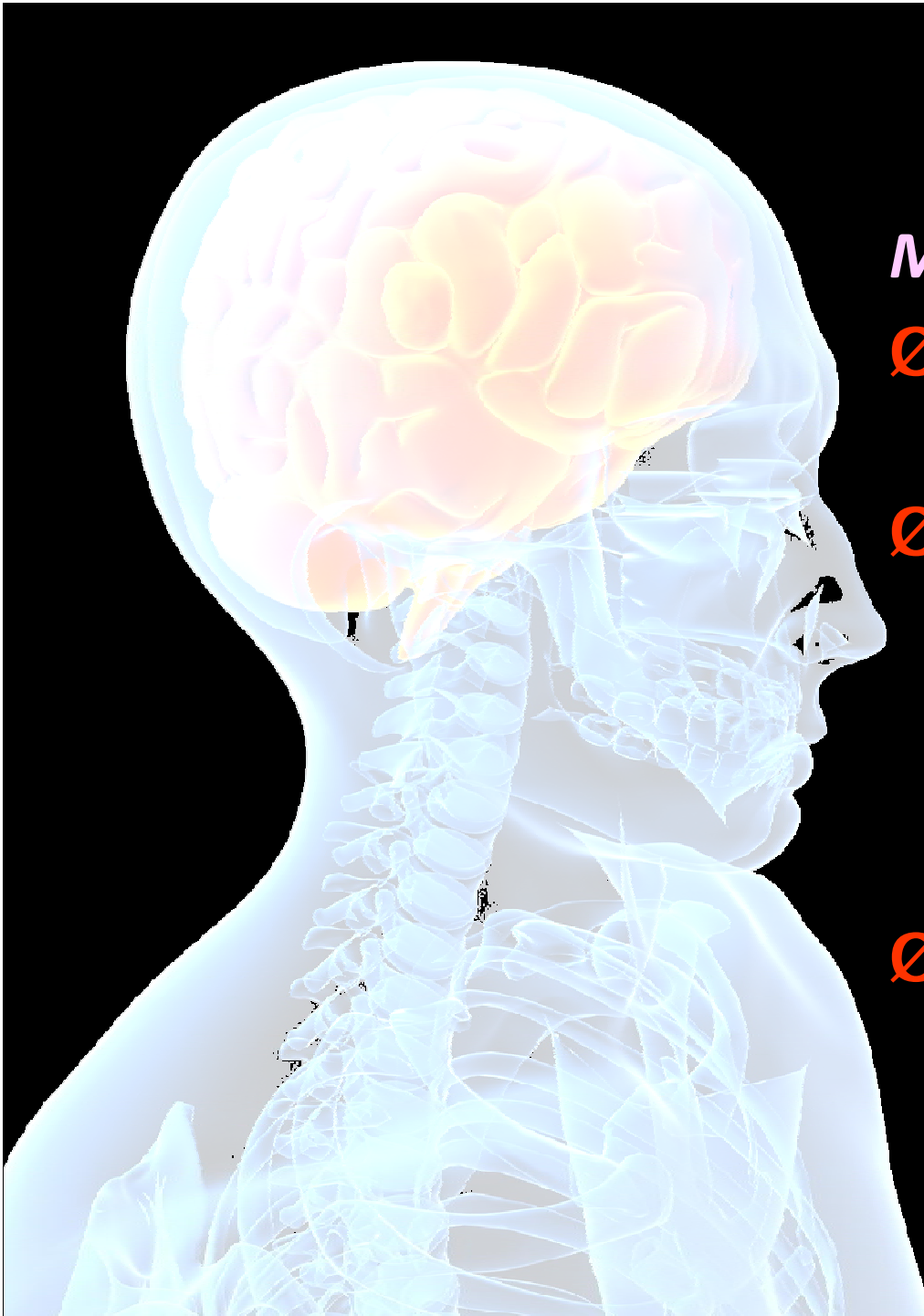
Побочные эффекты:

- Ø Головная боль, тошнота, нистагм, диплопия, атаксия, тремор, кожные сыпи, зуд, гиперплазия десен, гирсутизм;
- Ø Возможны остеомалация,
- Ø Мегалобластическая анемия.
- Ø Фенитоин обладает тератогенными свойствами.
- Ø Гиперплазия десен - результат местного действия препарата на митотическую активность слизистой оболочки. Это осложнение требует постоянной санации полости рта.

КАРБАМАЗЕПИН

Механизм:

- Ø Блокатор Na^+ -каналов мембран клеток;
- Ø Снижают активность возбуждающих нейромедиаторных аминокислот глутамата и аспартата;
- Ø Повышает ГАМК-ергические влияния в ЦНС.



КАРБАМАЗЕПИН

- Ø По структуре близок к трициклическому антидепрессанту имизину.
- Ø Противоэпилептический эффект у данного препарата сочетается с *благоприятным психотропным эффектом* (улучшается настроение, повышается общительность, больные становятся деятельными, облегчается социальная и профессиональная реабилитация таких больных).

КАРБАМАЗЕПИН

Фармакокинетика.

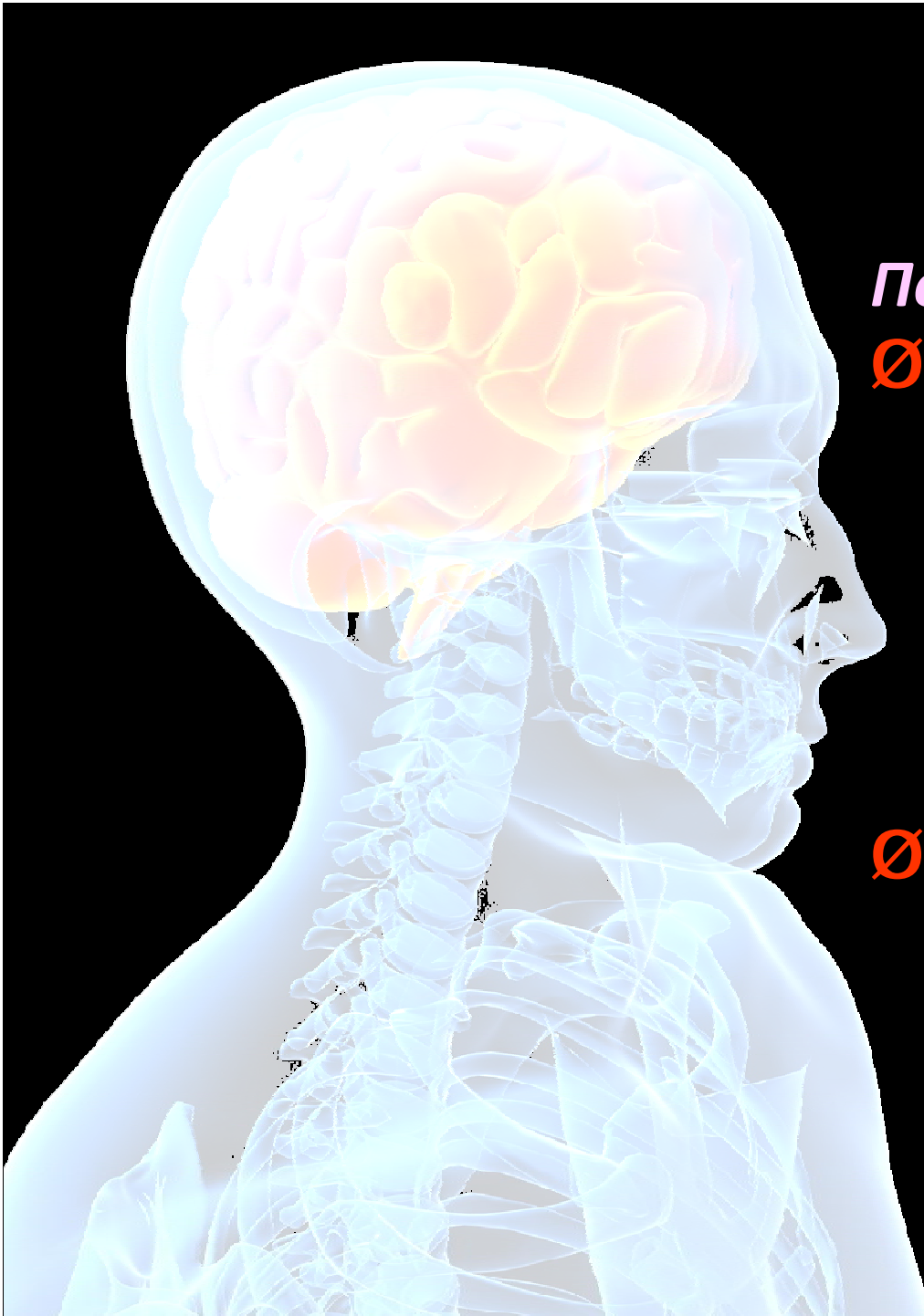
- Ø Медленно всасывается при приеме внутрь, биодоступность 70-95%, на 80% связывается с белками плазмы крови.
- Ø Максимум через 4-8 часов.
- Ø Биотрансформация в печени с образованием активного метаболита.
- Ø Индуктор ферментов печени, ускоряет как свою биотрансформацию, так и других ксенобиотиков.
- Ø Выводится с мочой.
- Ø Период полувыведения снижается с 35 до 15-20 часов.

КАРБАМАЗЕПИН

Показания к применению:

Ø **Используют:** при больших судорожных припадках; при смешанных формах эпилепсии; иногда при малых приступах эпилепсии.

Ø Кроме того, применяют как эффективное средство лечения невралгии тройничного нерва (снимает боли).



КАРБАМАЗЕПИН

Побочные эффекты:

Ø Психические нарушения, бессонница, сонливость, атаксия, потеря аппетита,

Ø Угнетение гемопоэза - анемия, лейкопения (возможен агранулоцитоз). При применении карбамазепина необходимы систематические анализы крови.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

*Производное пропилвалериановой
кислоты.*

- Ø Препарат часто входит в состав комбинированной терапии, а потому может усиливать побочные эффекты других противоэпилептических средств.
- Ø Обладает *транквилизирующим* действием без седативного и миорелаксивного компонента.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

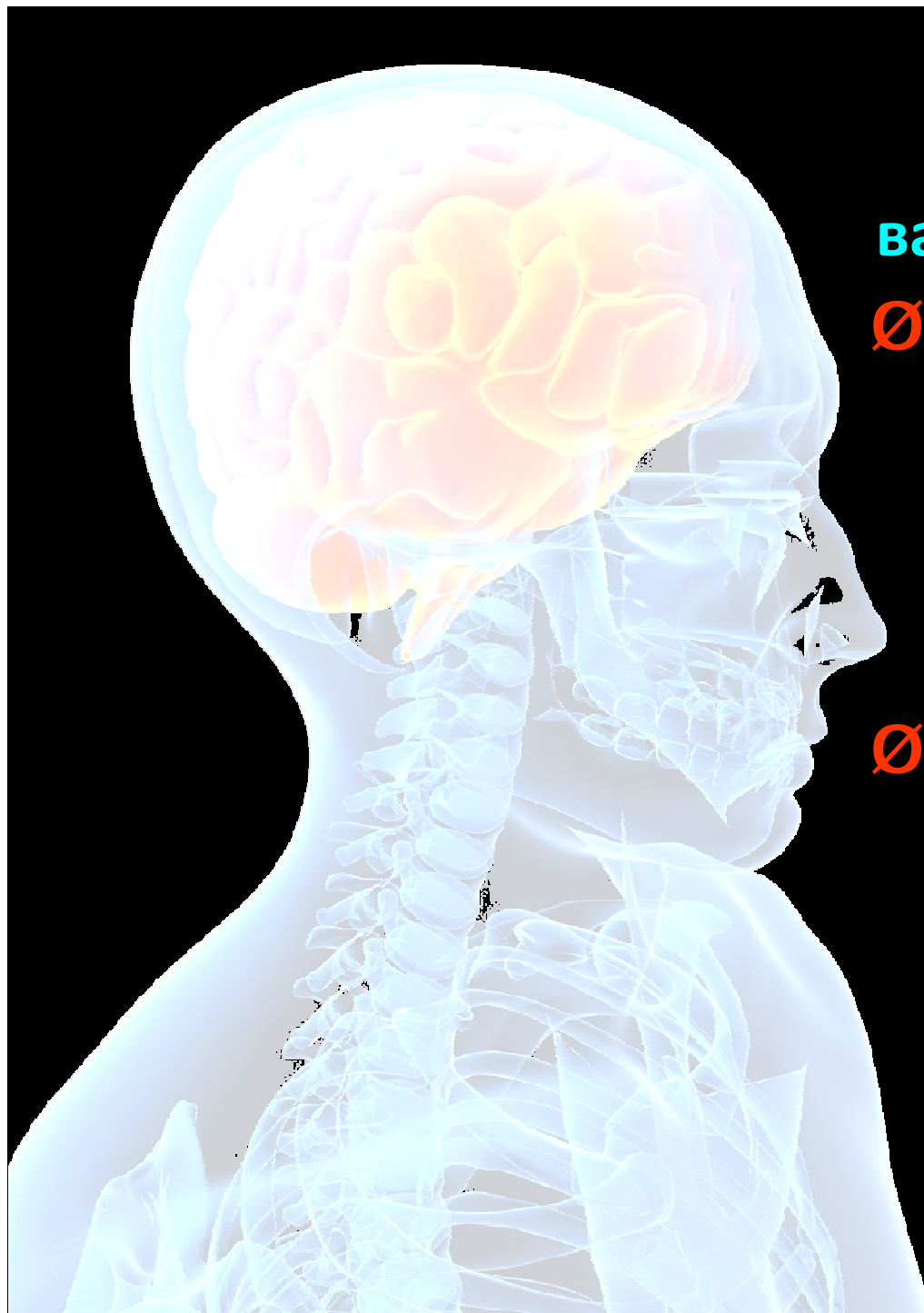
Механизм:

- Ø Противосудорожный эффект связан с накоплением в мозге ГАМК.
- Ø Препарат блокирует ГАМК-трансферазу, препятствует ферментативному превращению и инактивации ГАМК, которая является тормозным медиатором ЦНС.
- Ø Не только предупреждает эпилептические припадки, но и улучшает психический статус больного, его настроение.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

Фармакокинетика.

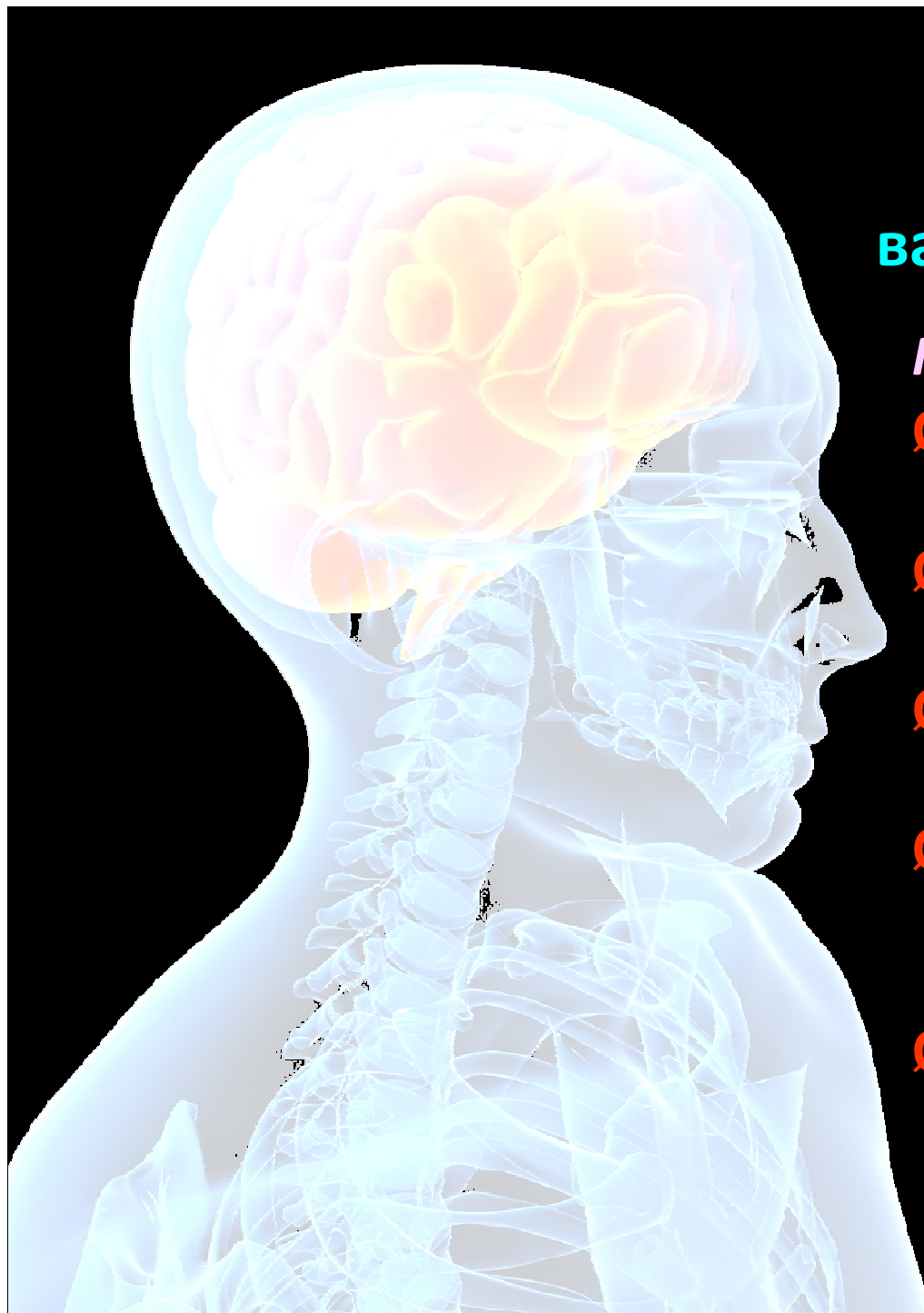
- Ø Хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация его в крови создается через 2 часа.
- Ø Биодоступность 100%.
- Ø Биотрансформация в печени, период полувыведения около 10 часов.
- Ø Индуктор микросомальных ферментов печени.



**Вальпроевая кислота
(конвулекс) и
вальпроат натрия (депакин)**

Ø Эффективны для профилактики всех указанных типов эпилептиформных припадков.

Ø Используются при судорогах у детей, детском тике (микстура, сироп), расстройствах поведения, связанных с эпилепсией.



Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

Побочные эффекты:

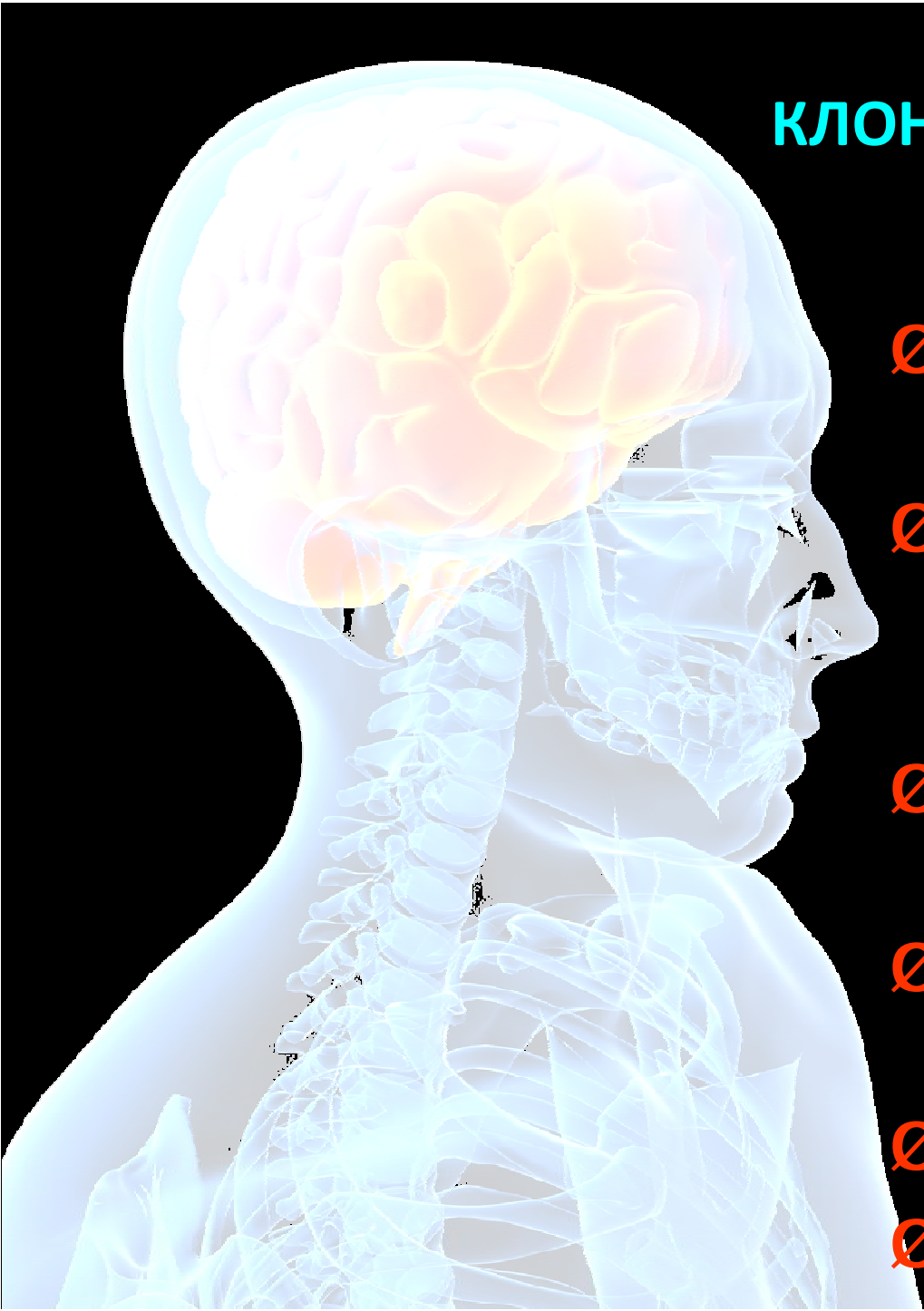
- Ø седативное действие, атаксия, тремор,
- Ø тошнота, боли в области желудка,
- Ø нарушения функции печени,
- Ø тромбоцитопения, нейтропения, снижение свертываемости крови.
- Ø алоpecia.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

- ❌ **Противопоказаны** при нарушениях функции печени, так как есть опасность кумуляции, интоксикации с летальным исходом, почек, геморрагическом диатезе, беременности (риск тератогенного действия).
- ❌ Проникает в грудное молоко.
- ❌ Усиливает действие других противосудорожных средств, антидепрессантов, нейролептиков, алкоголя.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

- Ø Препарат из группы бензодиазепинов (повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов), что сопровождается снижением возбудимости ЦНС и генерализации процесса.
- Ø Обладает выраженным противосудорожным действием в сочетании с миорелаксивным, седативным и анксиолитическим эффектами.



КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Фармакокинетика.

- Ø Биодоступность препарата 98%,
- Ø Максимальный эффект развивается через 1-2 часа,
- Ø С белками плазмы связывается на 50%,
- Ø Биотрансформация в печени.
- Ø $T_{1/2}$ от 20 до 40 часов.
- Ø Выводится с мочой.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Применение.

- Ø Обладает широким спектром противоэпилептического действия, его наиболее часто используют при довольно устойчивой к медикаментозному лечению миоклонус-эпилепсии (то есть при миоклонических судорогах) и инфальтильных спазмах.
- Ø В педиатрии применяют наиболее часто при малых припадках типа абсанса.



КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Побочные эффекты:

- Ø Сонливость.
- Ø Редко атаксии.
- Ø Нарушения аппетита.
- Ø Мышечная слабость.
- Ø Расстройства поведения.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Противопоказания

- Ø При повышенной чувствительности и миастении.
- Ø Препарат проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.
- Ø При длительном применении возможно развитие психической и физической лекарственной зависимости



ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

❌ Блокирует Na^+ -каналы
пресинаптической
мембраны в
глутаматергических
синапсах и уменьшает
высвобождение
глутаминовой
кислоты.

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

Фармакокинетика.

- Ø Быстро и достаточно полностью всасывается из ЖКТ.
- Ø Максимальная концентрация достигается через 2,5 часа.
- Ø Связь с белками плазмы на 55%.
- Ø Метаболизируется в печени, выводится почками.



ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

**ØИспользуют: в
основном при
больших
судорожных
припадках.**

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

Побочные эффекты:

- Ø Тяжелые аллергические реакции, диплопия, нечеткость зрения, головокружение, сонливость, головная боль, раздражительность;
- Ø Нарушения печени;
- Ø Лейкопения.

Противопоказан при повышенной чувствительности.

С осторожностью – во время беременности.

ЭТОСУКСИМИД

Ø Этосуксимид -
производное группы
сукцинилидов (то есть
производное имида
янтарной кислоты).



ЭТОСУКСИМИД.

Механизм.

Ø Блокирует Ca^{2+} -каналы, угнетают полисинаптические рефлексy спинного мозга, снижают лабильность нейронов.

Ø Этосуксимид менее токсичен, чем применявшийся ранее при этой форме эпилепсии триметин.

ЭТОСУКСИМИД.

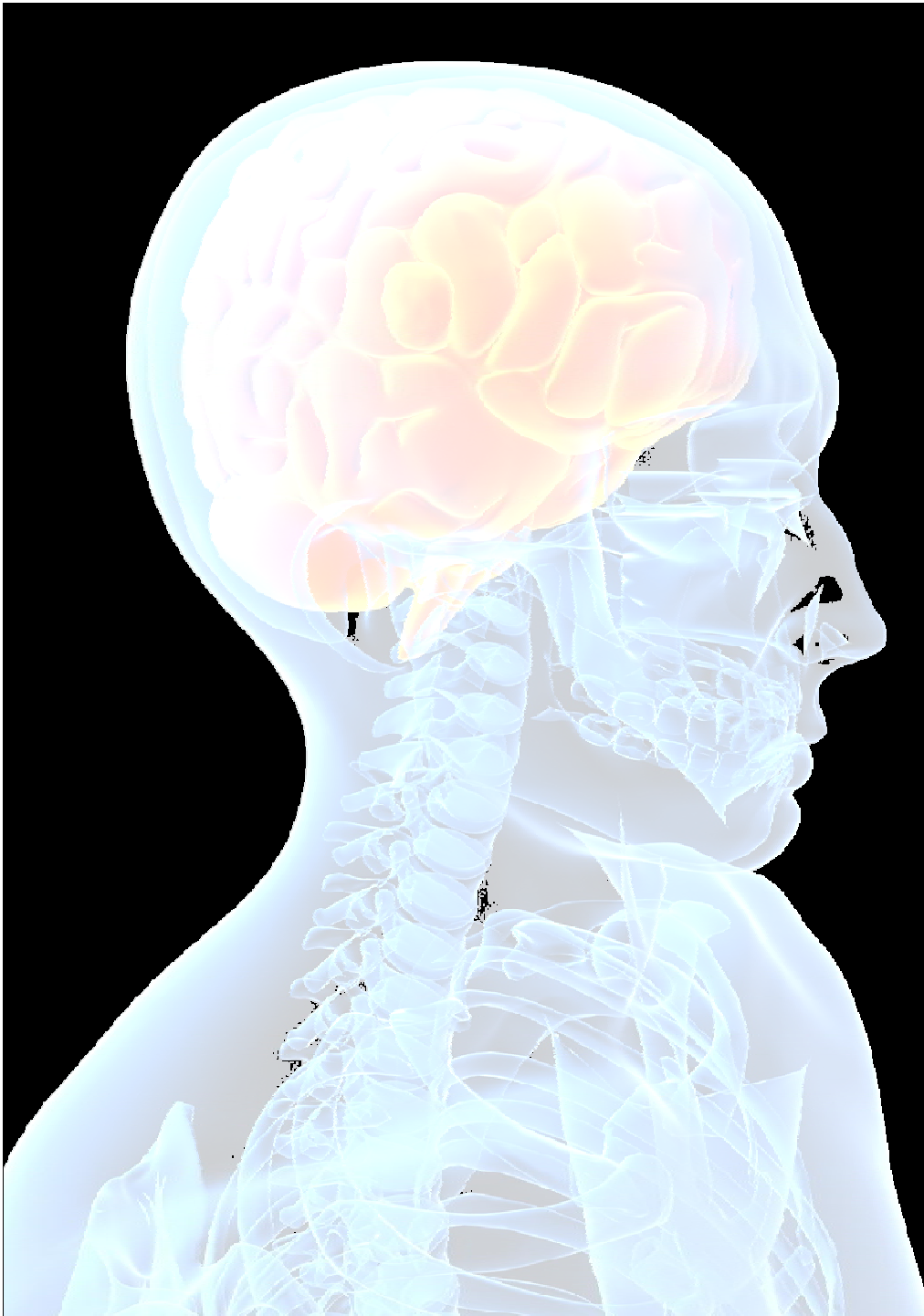
Фармакокинетика.

Ø **Этосуксимид** хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови наблюдается через 4 часа. С белками не связывается, подвергается биотрансформации, превращаясь в глюкурониды, однако 10-20% выделяются с мочой в неизмененном виде.

ЭТОСУКСИМИД

Показания.

- Ø Наиболее активен при малых припадках эпилепсии.
- Ø Активен при невралгии тройничного нерва, но в этом плане менее эффективен, чем карбамазепин.



ЭТОСУКСИМИД.

Побочные эффекты:

- Ø Желудочно-кишечные расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота), иногда сонливость, головная боль, эйфория. При этом перечисленные симптомы при продолжении приема препарата самостоятельно исчезают.
- Ø Изменения крови: лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия. Поэтому у больных необходимо проводить постоянный мониторинг состояния системы крови (анализ крови) и мочи (возможно появление альбуминурии).

Габапентин (Gabapentin)

Механизм действия.

- Ø Повышения утилизации предшественника ГАМК — глутамата, в результате накапливается ГАМК, увеличивается тормозное влияние ГАМК - эргического нейрона.
- Ø Механизм его противэпилептического действия обусловлен также способностью непосредственно открывать каналы для ионов калия.
- Ø Габапентин не метаболизируется в ГАМК или агонист ГАМК-рецепторов, не ингибирует захват или разрушение ГАМК!!!

Габапентин (Gabapentin)

Побочные эффекты

- Ø *Организм в целом:*** астения, недомогание, отек лица, уменьшение массы тела.
- Ø *Сердечно-сосудистая система:*** гипертензия, гипотензия, стенокардия, нарушения периферического кровообращения, сердцебиение, тахикардия, мигрень, шум в сердце.
- Ø *Пищеварительная система:*** анорексия, метеоризм, гингивит.

Габапентин (Gabapentin)

Побочные эффекты

- Ø *Кровь и лимфатическая система:* пурпура, наиболее часто описываемая как гематома в результате физической травмы, анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия.
- Ø *Скелетно-мышечная система:* артралгия, тендинит, артрит.
- Ø *Нервная система:* вертиго, гиперкинезия, парестезия, снижение или отсутствие рефлексов, увеличение рефлексов, тревога, враждебность.
- Ø *Респираторная система:* пневмония.
- Ø *Дерматологические нарушения:* алопеция, экзема, сухость кожи, повышенное потоотделение, крапивница, гирсутизм, себорея, кистообразование, простой герпес.
- Ø *Органы чувств:* нарушение остроты зрения.

Габапентин (Gabapentin)

Показание к применению:

- Ø G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
- Ø G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками
- Ø G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками
- Ø G53.0 Невралгия после опоясывающего лишая.

Габапентин (Gabapentin)

Показание к применению:

Ø По данным *Physicians Desk Reference* (2003), габапентин показан при парциальных эпилептических припадках с или без вторичной генерализации у взрослых и детей старше 12 лет (в качестве дополнительного средства), парциальных эпилептических припадках у детей 3–12 лет (в качестве дополнительного средства), а также для лечения постгерпетической невралгии у взрослых.



ПРОТИВОПАРКИН- СОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ø Паркинсонизм описан английским врачом Джеймсом Паркинсоном в XVIII веке, встречается у 1% населения до 60 лет и у 5% более старшего возраста.
- Ø Причина болезни Паркинсона - аутосомно-доминантное наследование неполноценности ферментативных систем обмена катехоламинов в ЦНС (или свободные радикалы).
- Ø Причина синдрома Паркинсона – инфекции (энцефалит), травмы, НМК, интоксикации (СО, этанол).

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич)

Состояние, обозначаемое термином «паркинсонизм», характеризуется такими симптомами, как:

- Ø **Тремор** (дрожание) головы, рук;
- Ø **Мышечная ригидность** (повышенный тонус скелетных мышц);
- Ø **Брадикинезия, акинезия** (затрудненность или скованность движений).
- Ø Характерны также **постуральная неустойчивость, семенящая походка**; больные с трудом меняют направление движения.

Формы паркинсонизма:

Ø Дрожательный (- АХ, легкий) – постоянный тремор рук, головы при нормальном тоне мышц и сохранении темпа произвольных движений.

Ø Ригидно-брадикинетический (↓ дофамина, тяжелый) - повышение тону́са мышц, скованность произвольных движений вплоть до полной обездвиженности.

Ø Дрожательно-ригидный (смешанный) – тремор (4-8 Гц), усиливающийся при волнении, практически исчезающий во сне. К тремору постепенно присоединяется скованность.

Болезнь Паркинсона

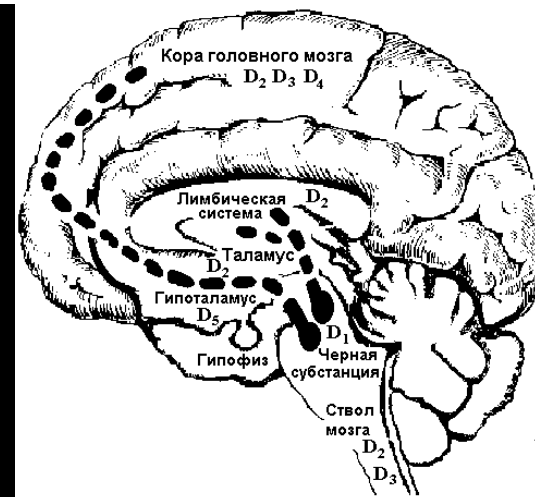
- Ø Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) – заболевание, возникающее при поражении 70% и более базальных дофаминергических ганглиев.
- Ø Указанные симптомы связаны с нарушением дофаминергической передачи в базальных ядрах головного мозга - в neostriatum, в частности, в хвостатом ядре.
- Ø Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в neostriatum и выделяют в качестве тормозного медиатора дофамин, который, действуя на D₂-рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum (тормозят выделение ацетилхолина).

Болезнь Паркинсона

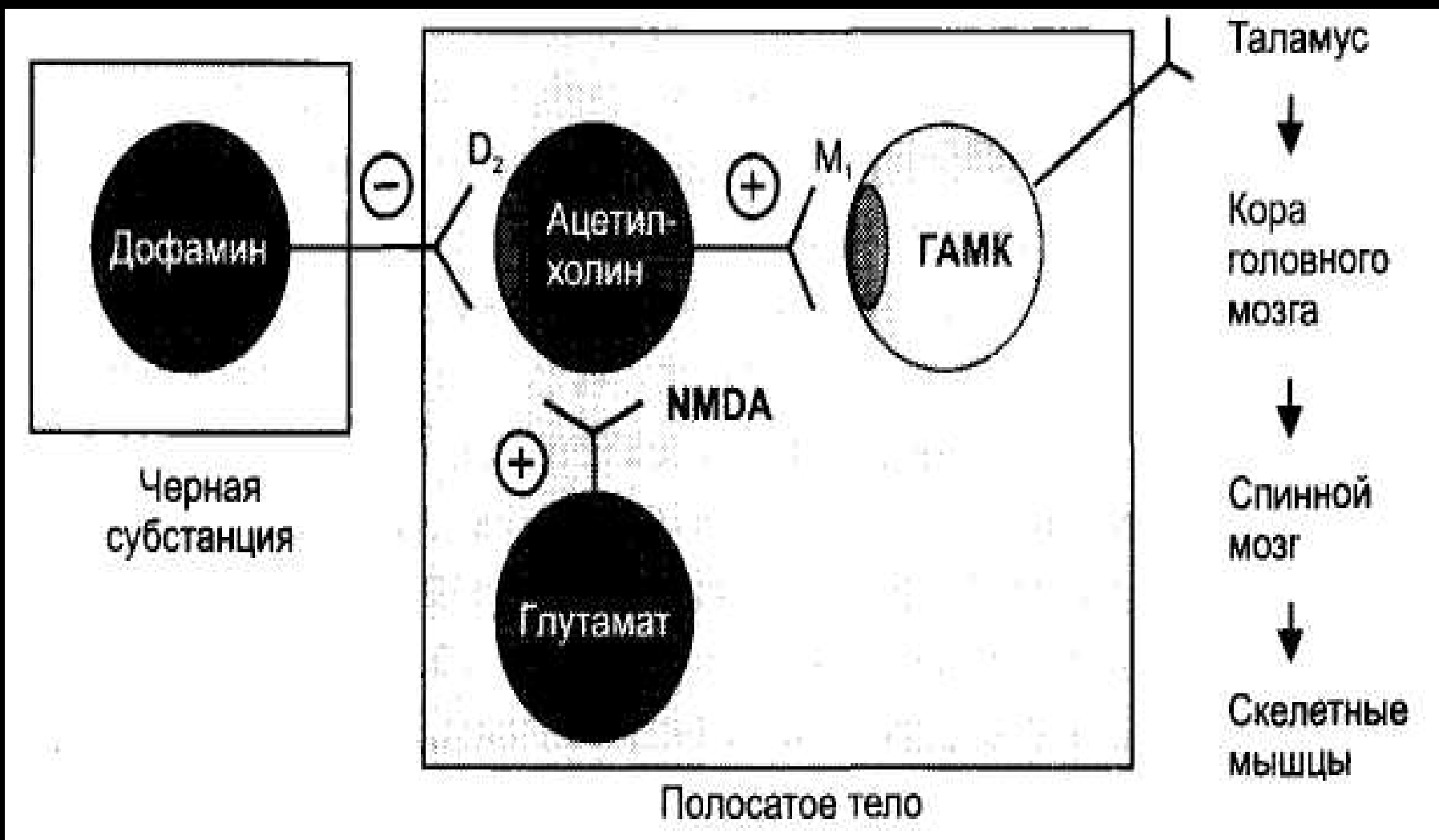
- Ø **Возбуждающие нейромедиаторы головного мозга – глутаминовая и аспарагиновая кислота – могут повреждать нейроны как агонисты NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат). Эти рецептор, открывая кальциевые каналы, увеличивают вход Ca^{2+} в нейроны. Ионы кальция освобождают лизосомальные ферменты, что сопровождается некрозом.**
- Ø **NMDA-рецепторы повышают выделение ацетилхолина.**

Болезнь Паркинсона

- ❌ При болезни Паркинсона происходит разрушение значительной части дофаминергических нейронов черной субстанции и соответственно ослабляется их тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum.
- ❌ Повышение активности холинергических нейронов ведет к развитию указанных проявлений болезни Паркинсона.
- ❌ Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо **усилить дофаминергические влияния, либо снизить влияние холинергических нейронов.**



Болезнь Паркинсона



ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ - это лекарственные средства, применяемые для лечения **ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Ø G20 Болезнь Паркинсона

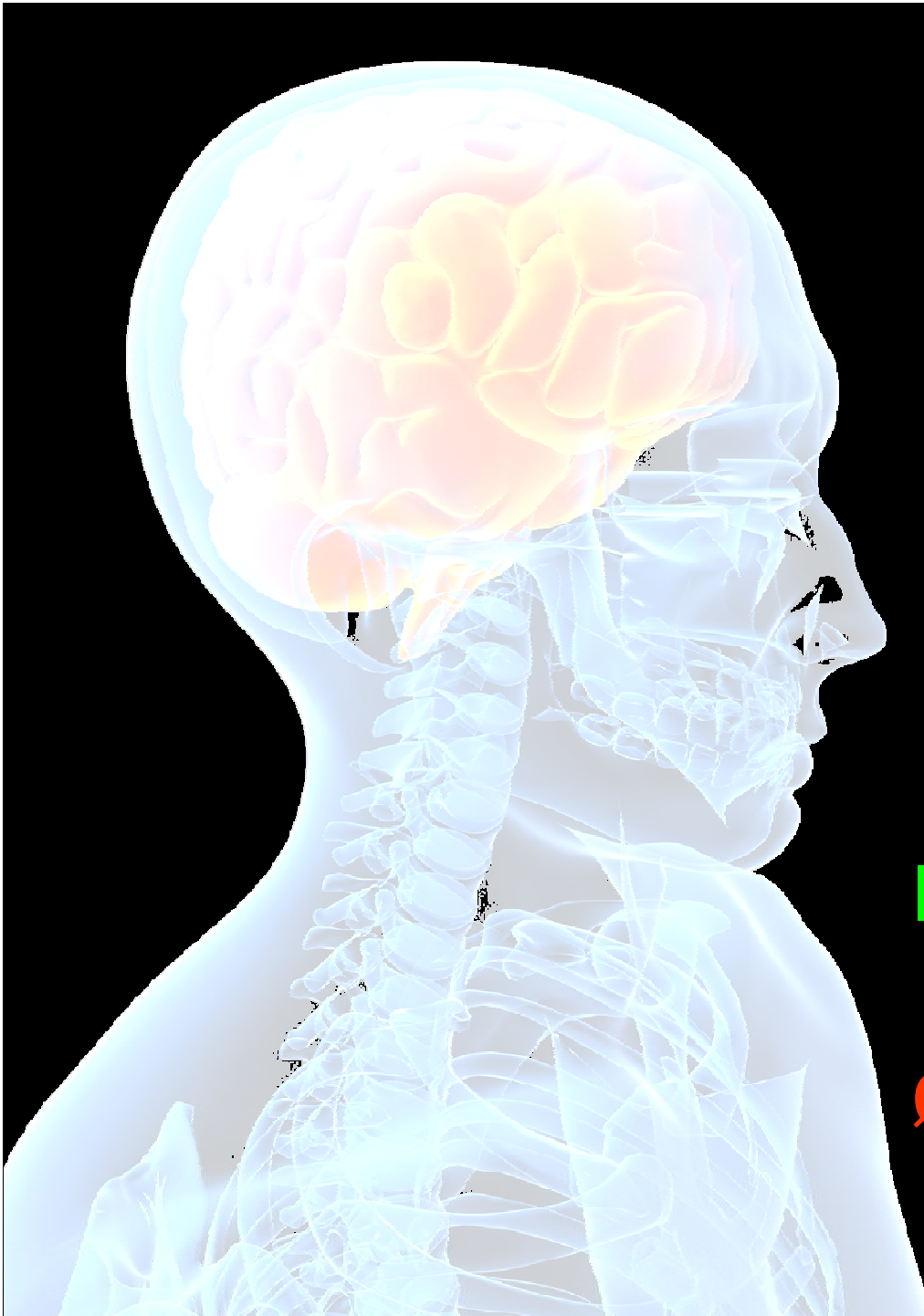
Ø G21 Вторичный паркинсонизм

КЛАССИФИКАЦИЯ

Все имеющиеся и
использующиеся при
паркинсонизме
средства можно
разделить на две
основные группы:

I. Холинергические средства:

Ø тригексифенидил
(циклодол).



КЛАССИФИКАЦИЯ

II. Дофаминергические средства:

1) средства, блокирующие NMDA-рецепторы ;

Ø Амантадин (мидантан);

2) Средства, возбуждающие дофаминовые рецепторы

Ø бромкриптин (парлодел);

Ø ропинирола гидрохлорид

3) Средства, стимулирующие синтез и высвобождение дофамина:

Ø L-дофа (леводопа) и комбинированные препараты - наком (синимет CR);

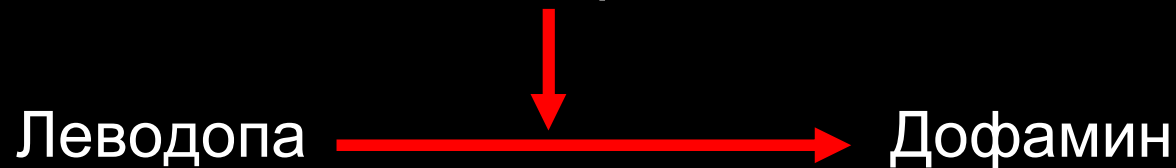
4) Ингибиторы MAO:

Ø селегилина гидробромид;

ЛЕВОДОПА

- Ø Представляет собой левовращающий изомер диоксифенилаланина, являющегося предшественником дофамина. Сам дофамин использоваться не может, так как не проникает через ГЭБ.

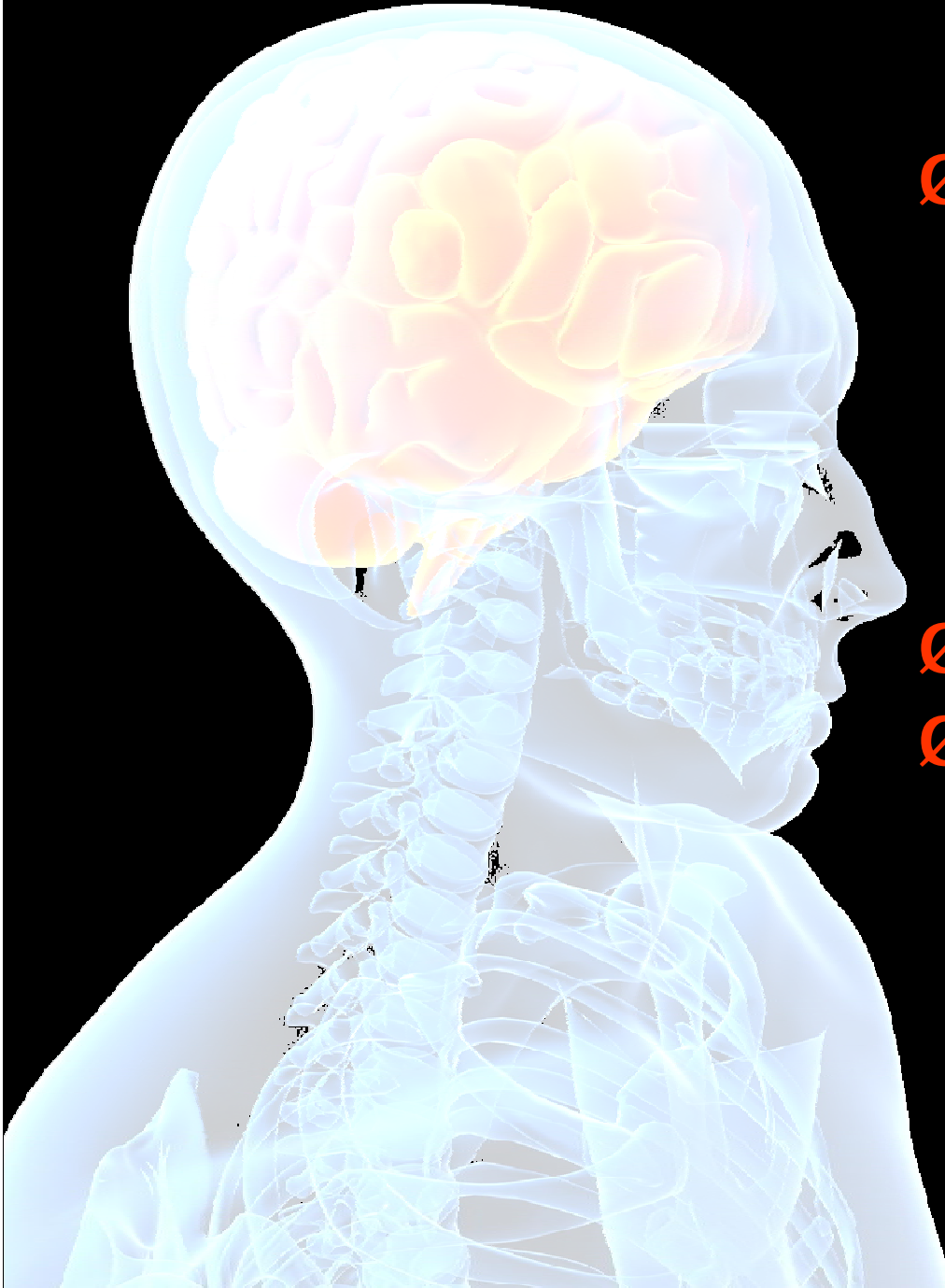
ДОФА-декарбоксилаза



- Ø Быстро всасывается из ЖКТ. В организме препарат превращается в дофамин.
- Ø Накапливается в базальных ганглиях, дофамин устраняет проявления паркинсонизма.
- Ø Особенно выражен эффект L -дофа в отношении акинезии, менее на ригидность и практически не выражена активность в отношении тремора.

ЛЕВОДОПА

- ∅ Действие препарата начинается через неделю и достигает максимума через месяц. Дозу постепенно увеличивают.
- ∅ Назначают после еды.
- ∅ Лечение длительное имеет характер заместительной терапии.



ЛЕВОДОПА

Фармакокинетика

- Ø Всасывается из тонкого кишечника и проходит через гематоэнцефалический барьер активным транспортом, используя систему переноса ароматических аминокислот (возможна конкуренция с аминокислотами пищи).
- Ø Пик концентрации в крови наступает через 0,5—2 ч.
- Ø Период полуэлиминации — 1—3 ч.

ЛЕВОДОПА

Побочные эффекты обусловлены накоплением дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических органах.

- Ø **Ранние нарушения** — возбуждение, анорексия (отсутствие аппетита), рвота, боль в эпигастральной области, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия, полиурия — появляются в первые дни — недели терапии.
- Ø Периферические дофаминомиметические эффекты можно устранить с помощью блокатора рецепторов дофамина домперидона (мотилиум).

ЛЕВОДОПА

- Ø Примерно через 2—7 лет лечебное действие леводопы ослабевает вследствие продолжающейся дегенерации нейронов черной субстанции и снижения чувствительности рецепторов к дофамину (феномен изнашивания).
- Ø При прекращении лечения, а также при выраженном привыкании, нарушении всасывания леводопы (рвота, диарея, отравления, инфекции) развивается акинетический синдром с полной иммобилизацией, грубым тремором, злокачественной гипертермией, сердечной и дыхательной недостаточностью. Акинетический синдром купируют вливанием в вену леводопы, апоморфина или амантадина.

ЛЕВОДОПА

- Ø Побочные эффекты связаны с тем, что L-дофа проникает не только в головной мозг, но и в другие паренхиматозные органы. Нежелательные эффекты нивелируются снижением дозы.
- Ø Однако лучше побочные эффекты устраняются комбинацией леводопы с ингибиторами периферической дофа-декарбоксилазы, не проникающими через ГЭБ.

Леводопа +ингибитор дофа-
декарбоксилазы (наком, мадопар)

ÿ- **наком или синимет (леводопа плюс карбидопа);**

ÿ- **мадопар (леводопа плюс бенсеразид).**

Ø **Доза леводопы снижена в пять раз.**

Ø **При использовании данных препаратов резко увеличивается количество L-дофы в ЦНС. Данные ингибиторы (карбидопа и бенсеразид) дофа-декарбоксилазы тормозят образование дофамина лишь на периферии.**

Леводопа и ее препараты

Противопоказаны

- Ø при психозах,
- Ø психоневрозе,
- Ø атеросклерозе,
- Ø артериальной гипертензии,
- Ø тяжелых эндокринных, почечных, печеночных, сердечно-сосудистых, легочных заболеваниях,
- Ø язвенной болезни (опасность кровотечения),
- Ø закрытоугольной глаукоме,
- Ø заболеваниях крови,
- Ø меланоме (ДОФА — предшественник меланина),
- Ø беременности,
- Ø грудном вскармливании,
- Ø детям до 12 лет.

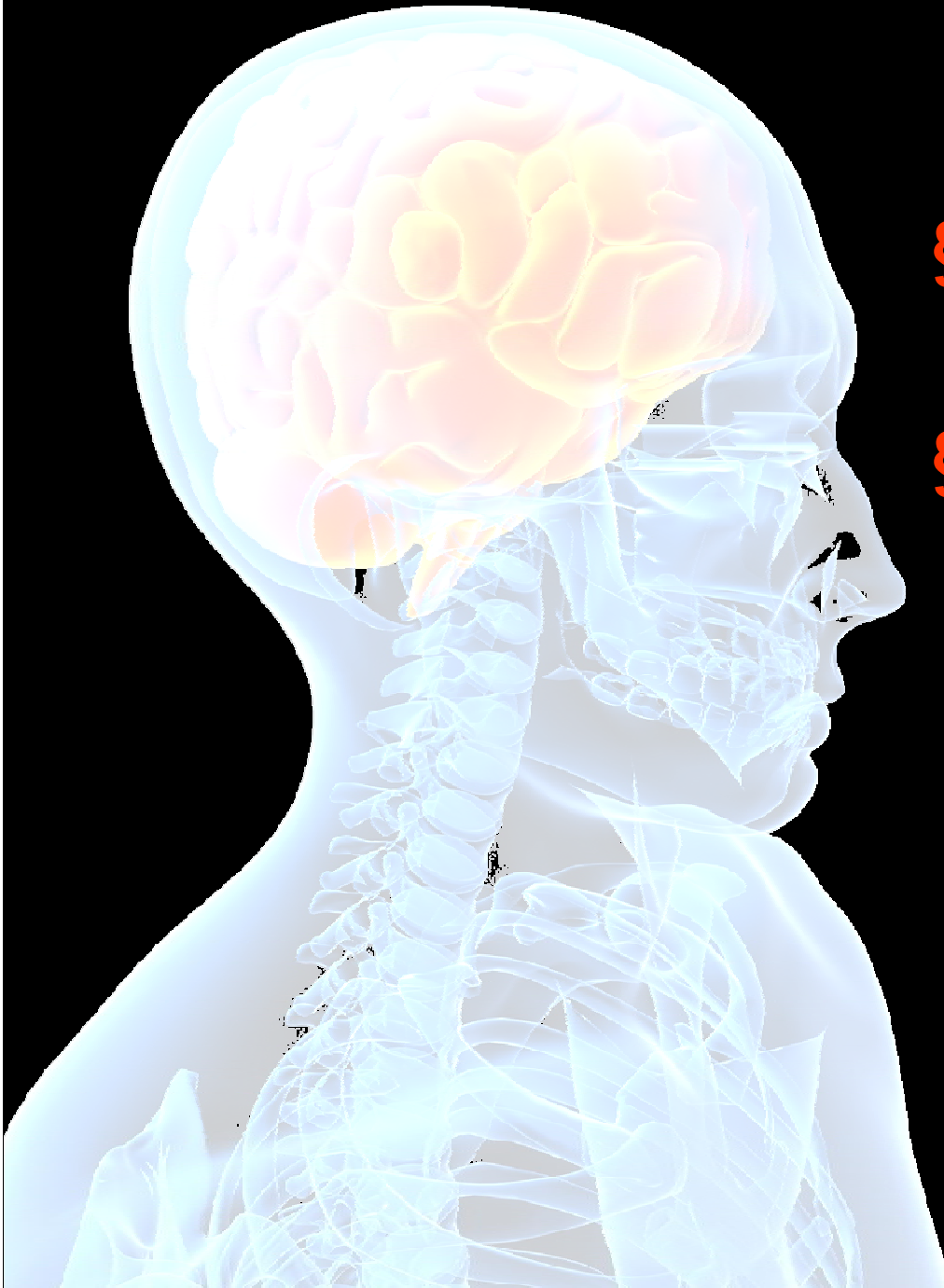
Леводопа и ее препараты

- ✗ Во время приема леводопы необходимо исключать из рациона питания продукты, богатые витамином B6, так как он является кофактором периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот.
- ✗ Действие комбинированных препаратов леводопы витамин B6 не ослабляет.
- ✗ Большую опасность представляет совместное применение леводопы и антидепрессантов — ингибиторов МАО типа А (их прием должен быть прекращен за две недели до начала терапии болезни Паркинсона).
- ✗ Леводопу отменяют за 24 ч до наркоза.

ЛЕВОДОПА

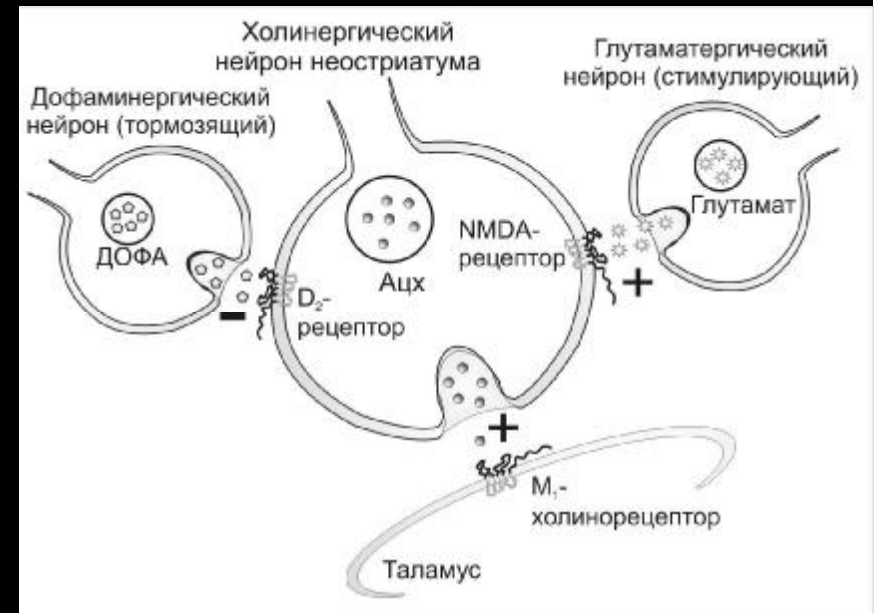
§ Levodopa; L-ДОФА,
леводопа.

§ Выпускается в
таблетках по 0,25;
0,5.



БРОМОКРИПТИН

- ∅ Полный агонист D_2 -рецепторов дофамина и частичные агонисты D_1 -рецепторов.
- ∅ Тормозят секрецию пролактина, подавляют физиологическую лактацию, нормализуют менструальную функцию, уменьшают выделение гормона роста.



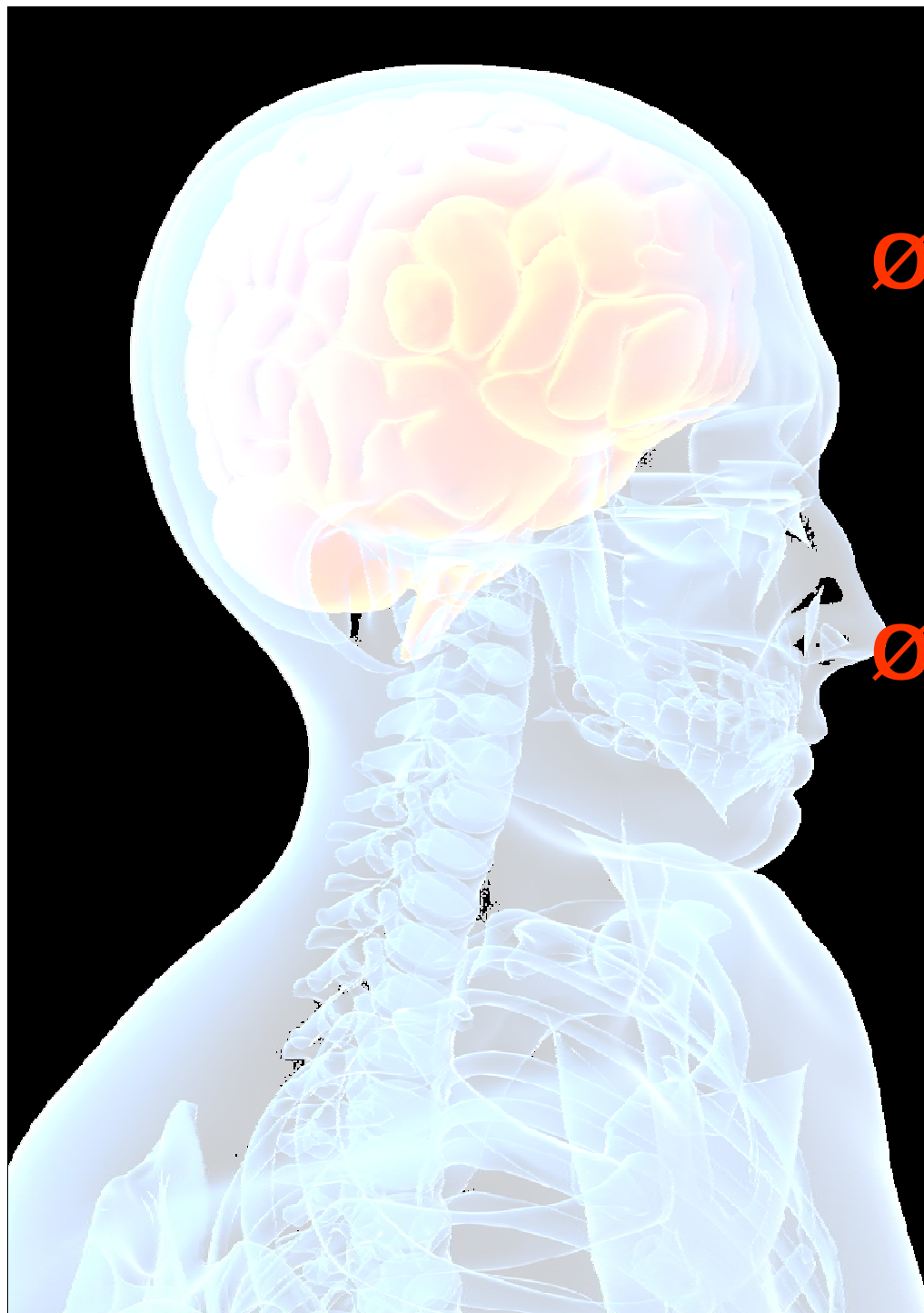
БРОМОКРИПТИН

- Ø По химическому строению это полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина (производное лизергиновой кислоты).
- Ø Принимается внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается около 30%. Значительная часть инактивируется при первом прохождении печеночного барьера. Максимальная концентрация в плазме накапливается через 1,5-3 ч; $T_{1/2} = 3-6$ ч.
- Ø Значительная часть подвергается биотрансформации. Основной путь выведения — с желчью в кишечник.

БРОМОКРИПТИН

Ø Обладает отчетливой
противопаркинсо-
нической
активностью.

Ø Бромокриптин, как
правило, применяют
в комбинации с
леводопой.



БРОМОКРИПТИН

Побочные эффекты

- Ø На начальных стадиях лечения — тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия.
- Ø При длительном применении возможны психические нарушения, дискинезия, непереносимость этилового спирта, запор и другие.

Ропинирола гидрохлорид

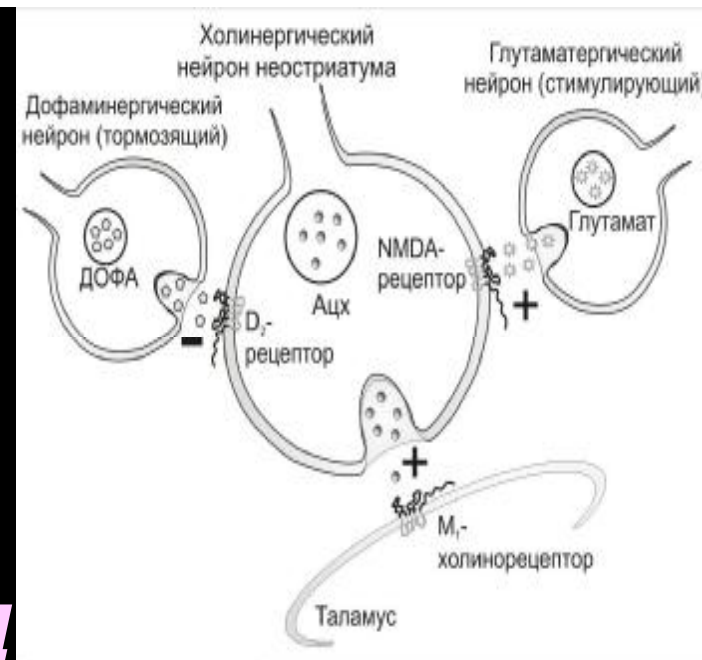
- Ø Селективный неэрголиновый агонист дофаминовых D2 и D3-рецепторов. Возможный механизм действия при лечении болезни Паркинсона связан со стимулирующим влиянием на постсинаптические D2-рецепторы базальных ядер мозга (хвостатое ядро/скорлупа).
- Ø Компенсируя дефицит дофамина, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами паркинсонизма.
- Ø Ропинирол оказывает также действие на уровне гипоталамуса и гипофиза, ингибируя секрецию пролактина.

Ропинирола гидрохлорид

Ø Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами ($\geq 5\%$ и превосходящими по частоте плацебо) у пациентов, получавших ропинирол в лекарственной форме таблеток замедленного высвобождения, были:

- Ø тошнота (19%),
- Ø сонливость (11%),
- Ø боль/дискомфорт в животе (7%),
- Ø головокружение (6%),
- Ø головная боль (6%),
- Ø запор (5%).

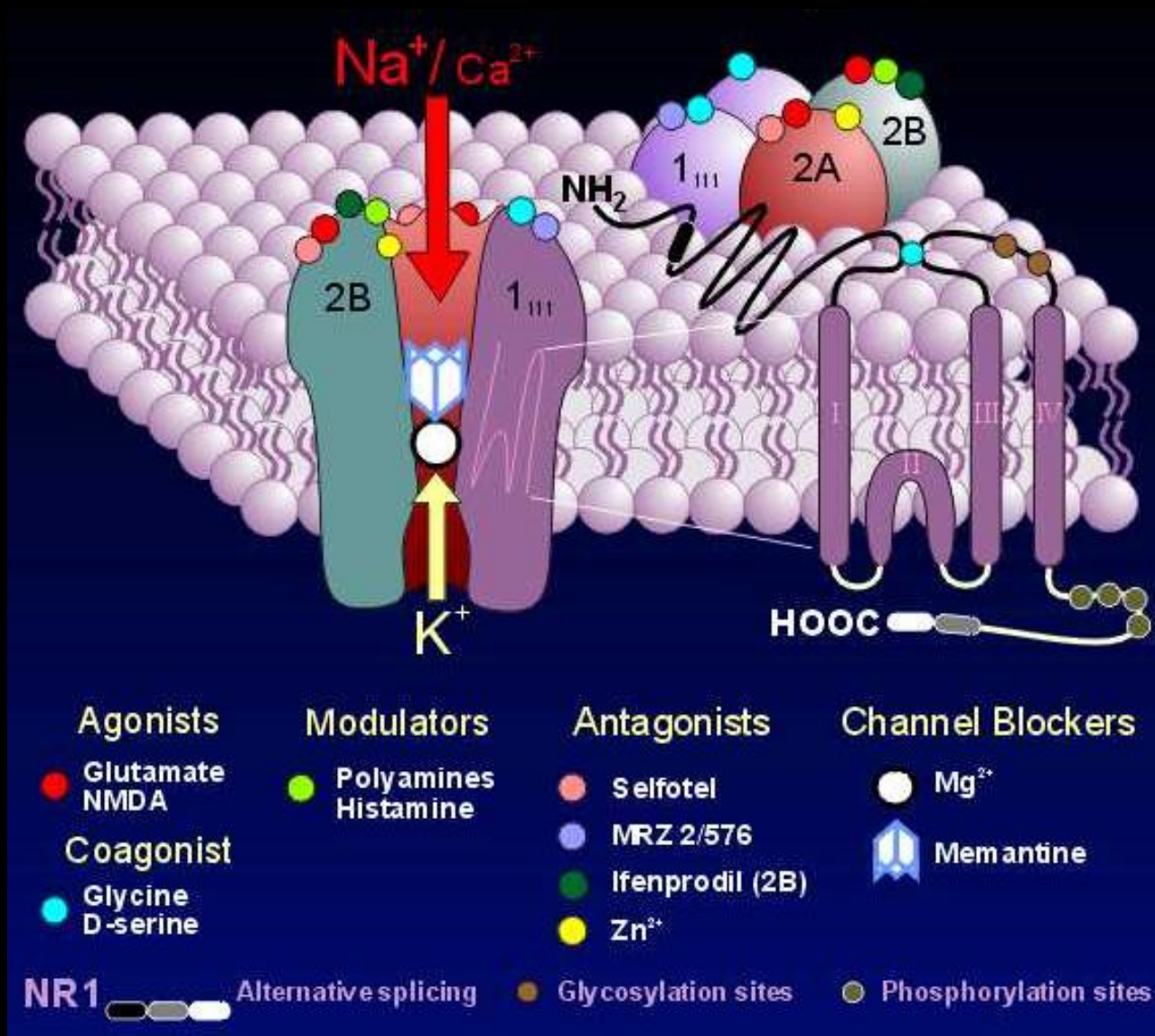
Антагонисты NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты



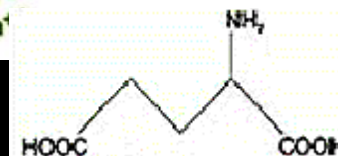
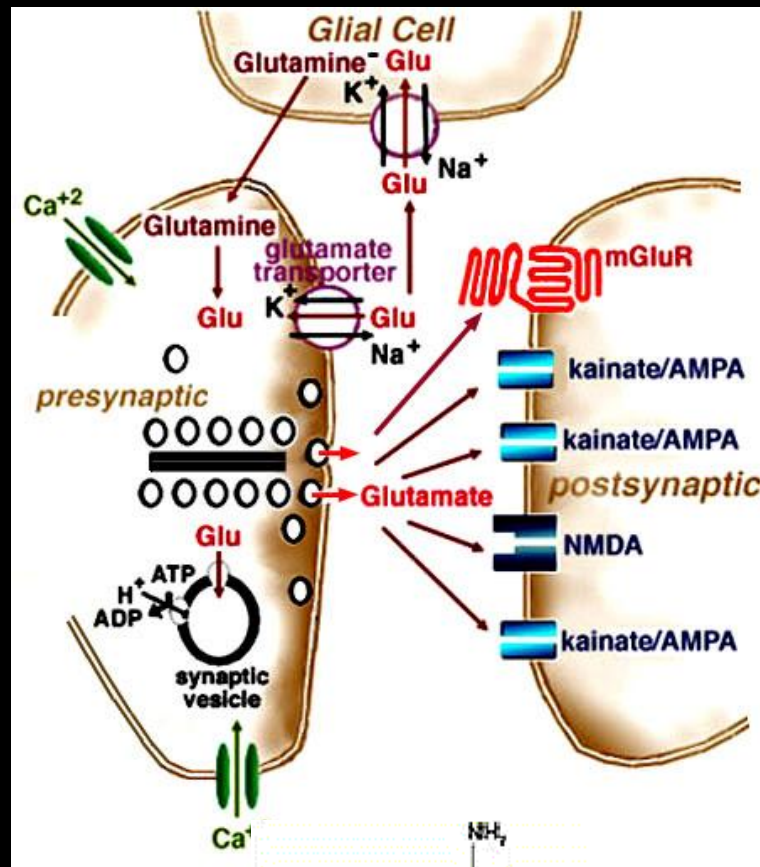
АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД

- ❌ Блокируя NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты, уменьшают освобождение ацетилхолина в полосатом теле.
- ❌ Они также повышают освобождение дофамина и тормозят его нейрональный захват.
- ❌ Оказывают прямое нейропротективное действие.

NMDA рецептор

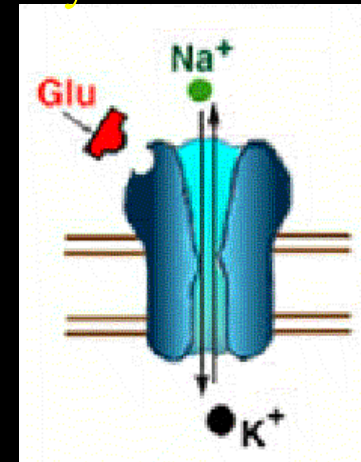


Структура ионотропных глутаматных рецепторов

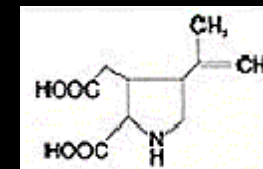


Глутамат

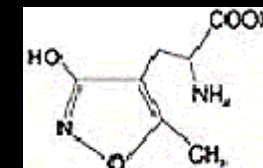
Ионотропный ГлутР



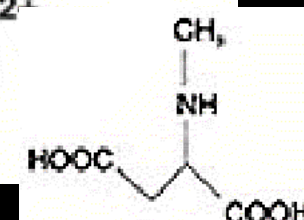
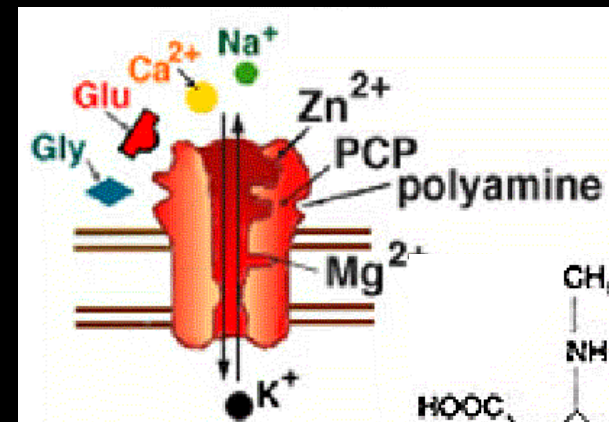
Глут Агонисты



Каинат

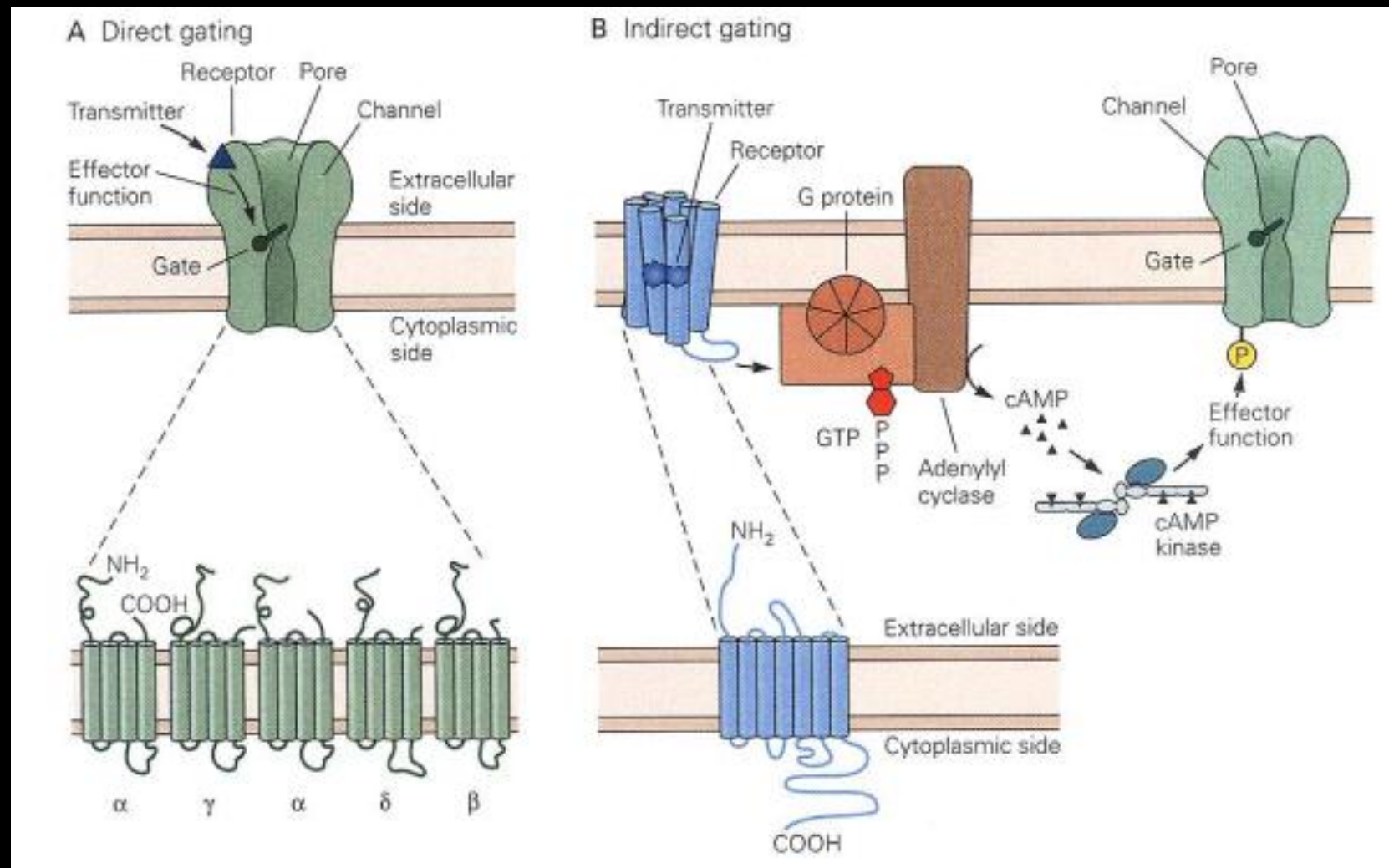


AMPA

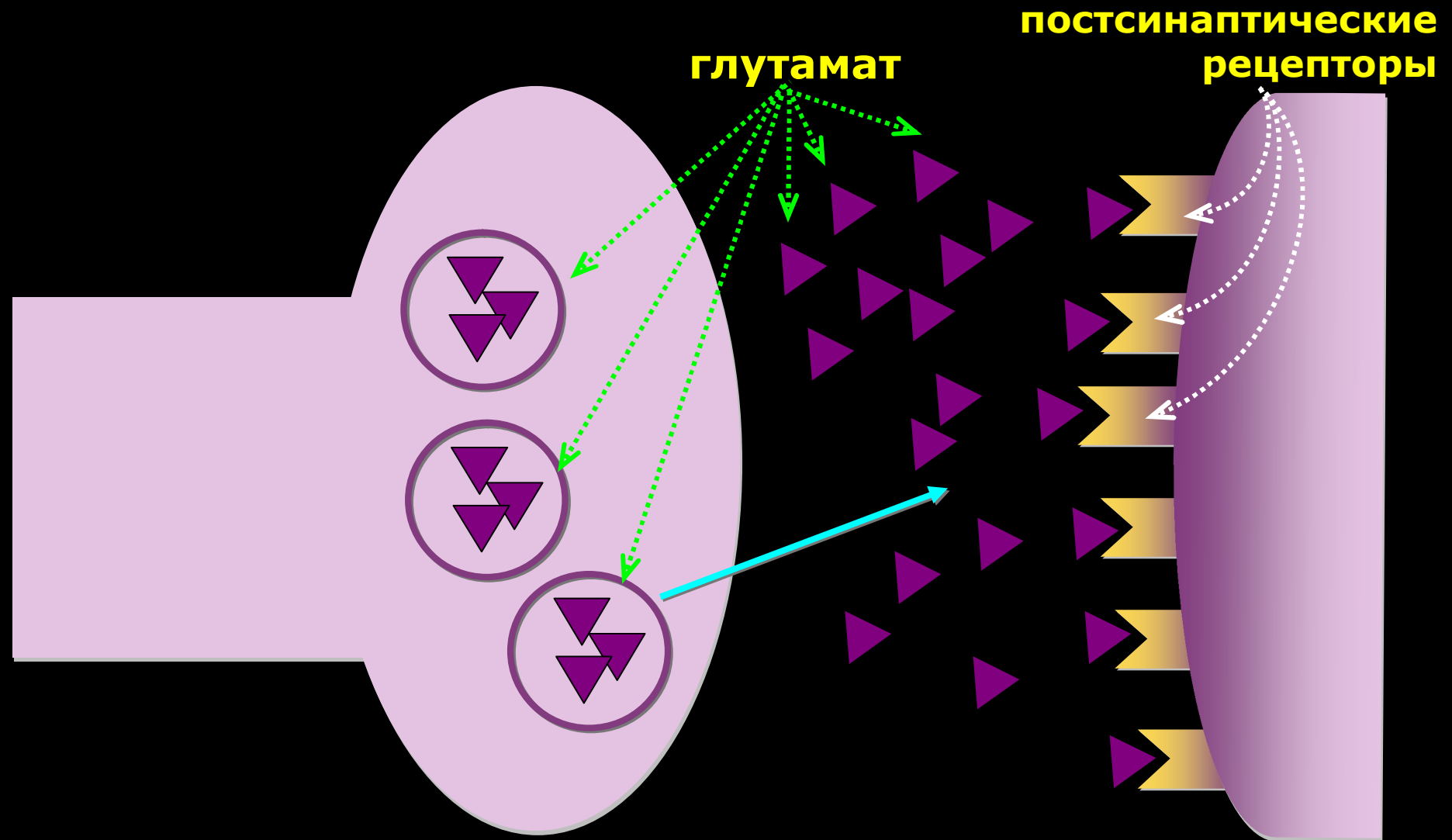


NMDA

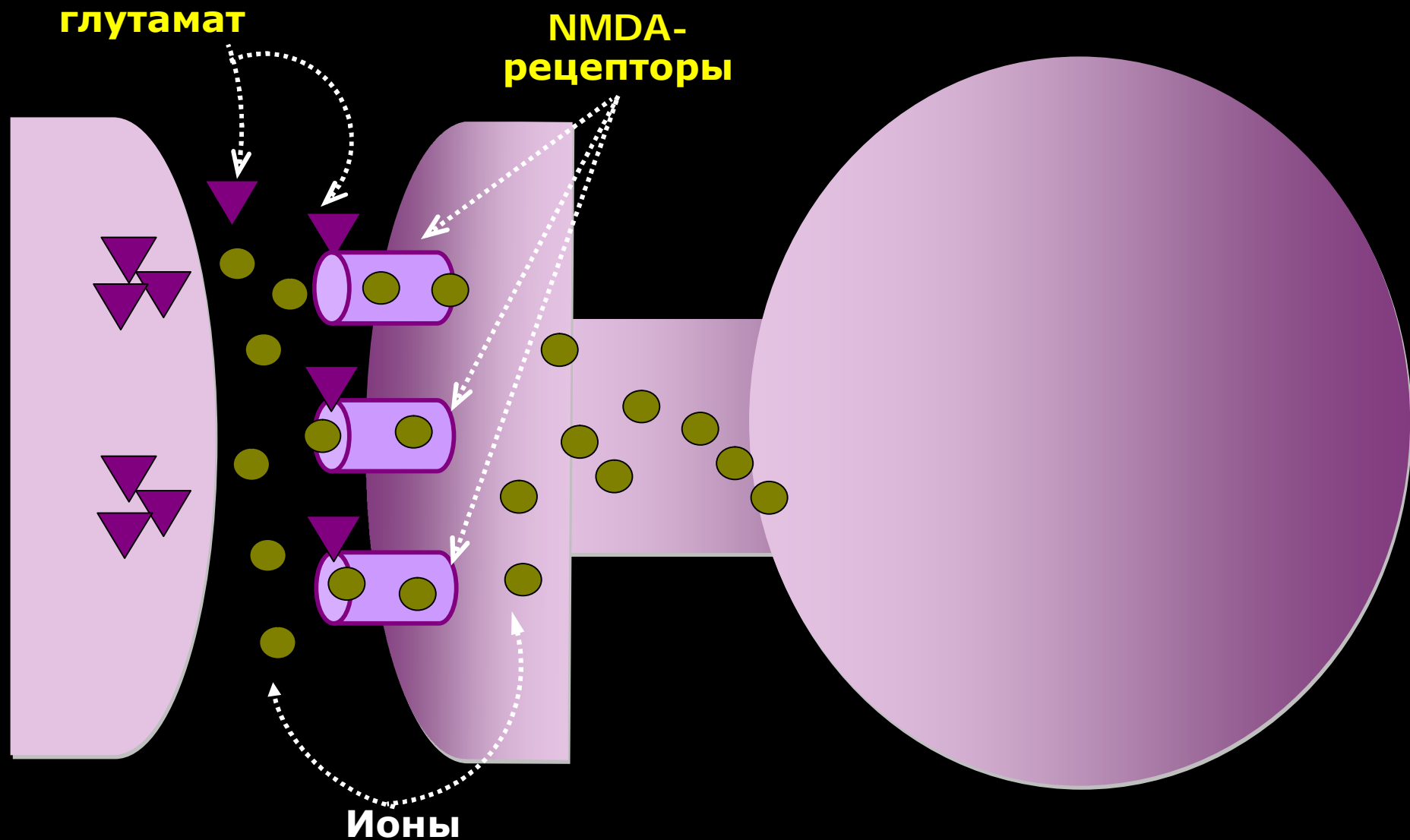
Структура метаботропных глутаматных рецепторов



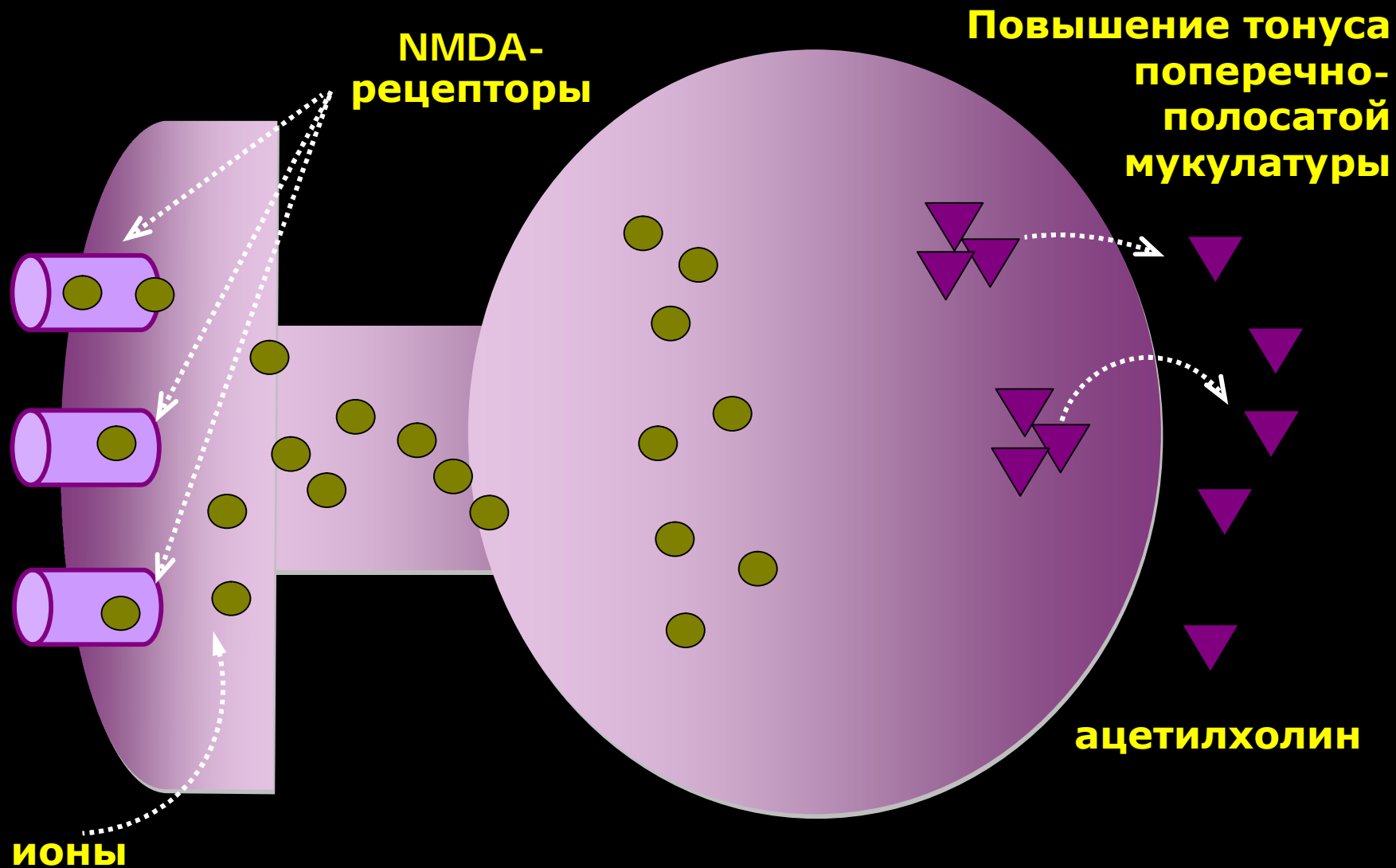
Избыточное выделение глутамата сопровождается перевозбуждением нейронов



Глутамат открывает NMDA-рецепторы, ионы кальция проникают в нейрон



Ионы кальция проникают в нейрон, и он выделяет ацетилхолин



АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

- Ø Принимают внутрь для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалический, церебро-васкулярный), в/в при декомпенсации болезни Паркинсона — акинетических кризах с расстройствами глотания.
- Ø Используют в случае непереносимости больными L-дофы, или когда L-дофа не показана (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, патологии почек, печени, психозы).
- Ø Лечебное действие в 15—20 раз слабее, чем эффект леводопы, развивается через 3—5 дней.
- Ø Снижает проявления акинезии, ригидность, но не влияет на тремор.

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Побочные эффекты

- Ø головная боль,
- Ø головокружение,
- Ø бессонница,
- Ø общая слабость,
- Ø депрессия,
- Ø зрительные галлюцинации и иллюзии,
- Ø летаргия,
- Ø «мраморная» окраска кожи,
- Ø периферические отеки,
- Ø ортостатическая гипотензия,
- Ø диспепсические расстройства.

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Противопоказан

- Ø При острых и хронических заболеваниях печени и почек, психических заболеваниях, эпилепсии, тиреотоксикозе, беременности, людям пожилого возраста.
- Ø Весьма целесообразно комбинированное применение с леводопой, что позволяет уменьшить ее дозу.

СЕЛЕГИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

- Ø Модифицированный амфетамин, необратимый ингибитор МАО типа В в ЦНС. Препятствует окислительному дезаминированию дофамина в головном мозге.
- Ø Обладает слабым антидепрессивным эффектом, улучшает память и способность к обучению.
- Ø Применяется на ранних стадиях болезни Паркинсона и в комплексной терапии с леводопой.
- Ø Терапевтический эффект селегилина развивается спустя 3 - 4 нед. курсового приема.

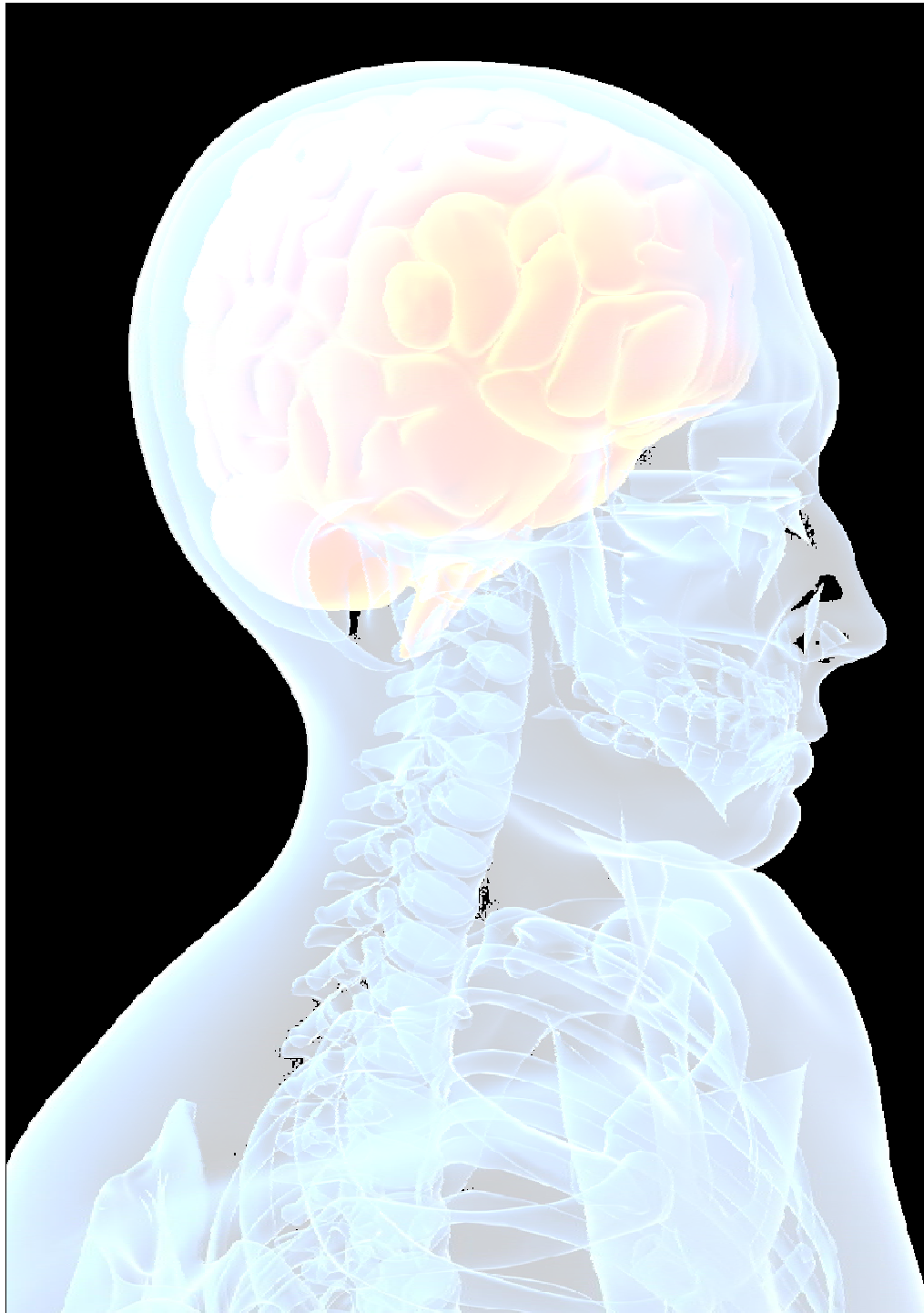
СЕЛЕГИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Побочные действия.

- ❌ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* тревожность, утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, нарушение речи, походки, супраорбитальные боли, нарушение остроты зрения, диплопия.
- ❌ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* аритмия, ортостатические реакции, повышение АД, отеки.
- ❌ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота и рвота, снижение аппетита, сухость во рту, диспепсия, запор или диарея, обострение язвенной болезни, повышение активности печеночных трансаминаз.
- ❌ *Прочие:* расстройства половой функции, задержка мочи, обострение бронхиальной астмы, дизурия, гипергидроз, фотосенсибилизация, кожная сыпь.

Центральные М-холиноблокаторы

§ Тригексифенидил



Центральные М-холиноблокаторы

- Ø Оказывают как центральный, так и периферический М-холиноблокирующие эффекты.
- Ø Блокируя в полостном теле М-холинорецепторы, ослабляют возбуждающее действие ацетилхолина.
- Ø У 20 % больных они уменьшают ригидность и акинезию, восстанавливают объем, точность и координацию движений, улучшают позу и речь.
- Ø На тремор влияют непостоянно.
- Ø Снижают гиперсаливацию и потливость.

Центральные М-холиноблокаторы

- Ø Применяют при болезни Паркинсона, симптоматическом и лекарственном паркинсонизме.
- Ø Им отдается предпочтение при терапии пациентов молодого и среднего возраста.
- Ø Эффективны также при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами.

Центральные М-холиноблокаторы

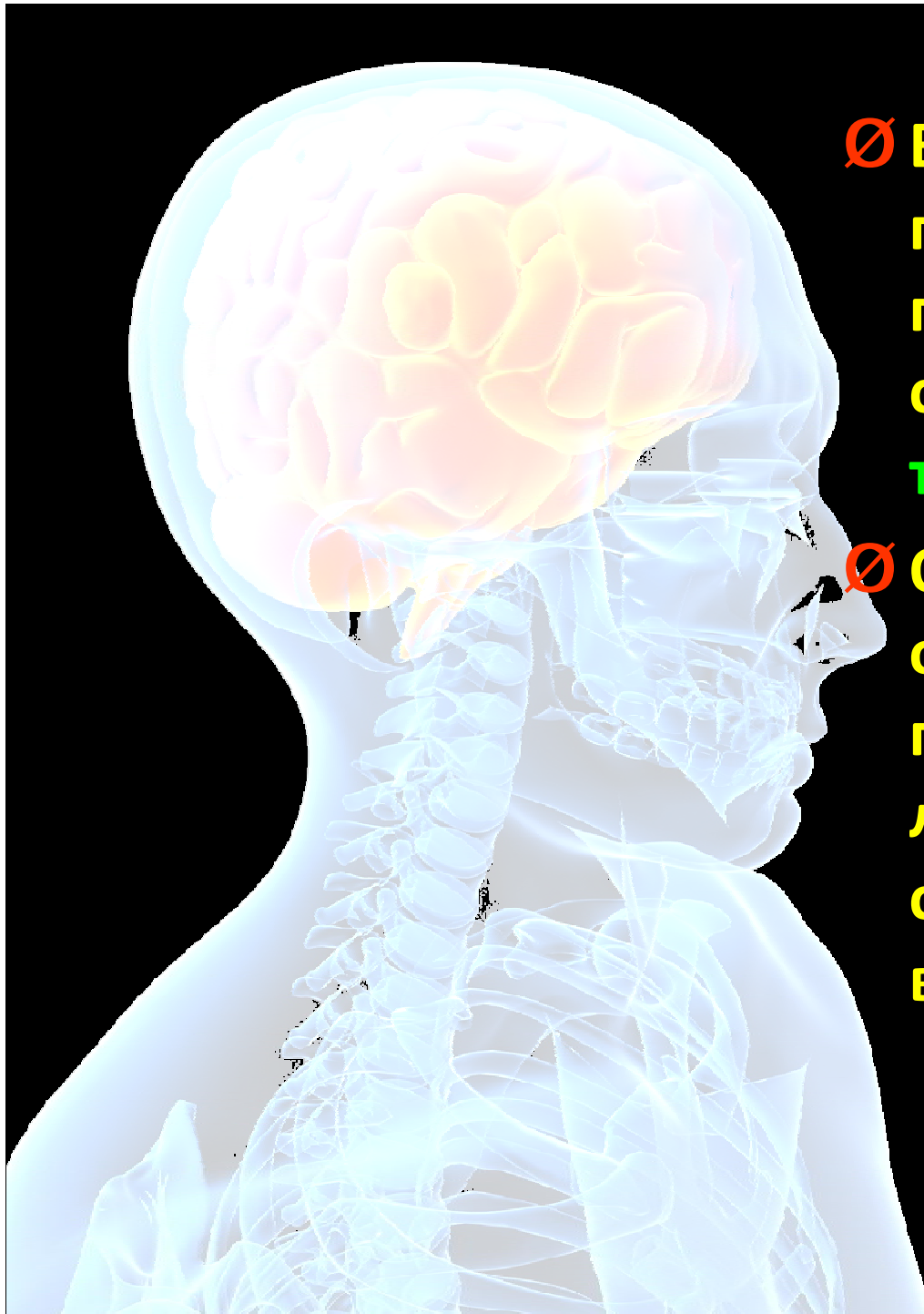
- Ø Побочные эффекты: сухость слизистых, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса кишечной мускулатуры.
- Ø Вызывает иллюзорное восприятие мира и быстро сменяющиеся приятные зрительные галлюцинации, что приводит к психической зависимости.
- Ø Возникает также привыкание.

Центральные М-холиноблокаторы

- ❌ **Противопоказаны или его следует применять с осторожностью при глаукоме, нарушении мочеотделения, вызванном гипертрофией простаты, при заболеваниях сердца, печени, почек.**
- ❌ **Не следует назначать пожилым людям (ухудшается память, нарушается мышление).**

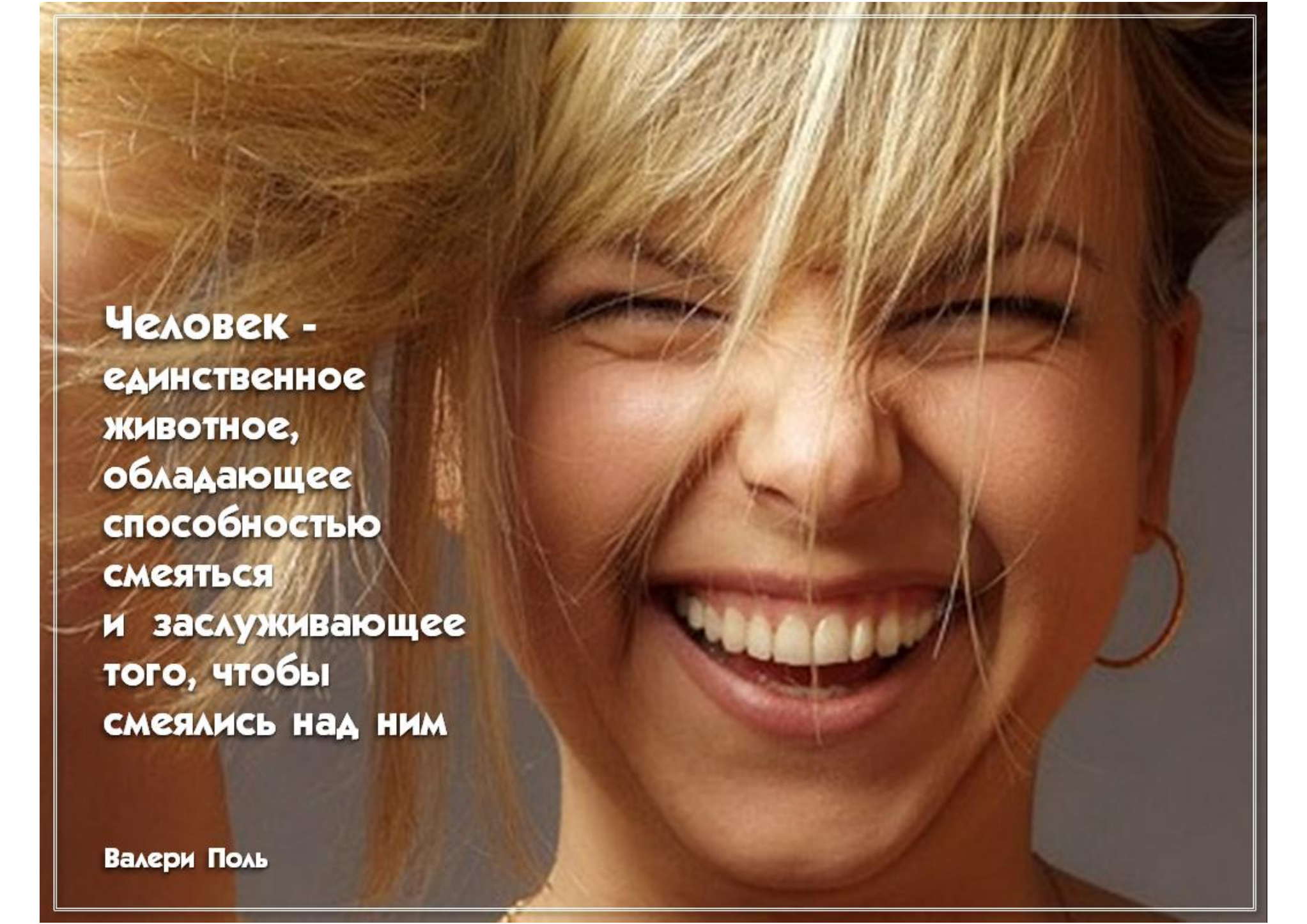
Тригексифенидил

- Ø Выпускается в таблетках по 0,002
- Ø Назначают его внутрь.
- Ø Он хорошо всасывается из тонкого кишечника и быстро выводится. Кумуляции не наблюдается.
- Ø При длительном применении развивается привыкание.



❌ Все перечисленные
противопаркинсонические
препараты не относятся к
средствам **этиотропной**
терапии.

❌ Они лишь устраняют или
ослабляют синдром
паркинсонизма, и поэтому
лечебный эффект
сохраняется только во
время их применения.



**Человек -
единственное
животное,
обладающее
способностью
смеяться
и заслуживающее
того, чтобы
смеялись над ним**

Валери Поль