

УДК 615.2/3.03:37

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ СТУДЕНТОВ**Лысенко Т.А., Арльт А.В., Зацепина Е.Е., Ивашев М.Н., Куянцева А.М.,
Савенко И.А., Саркисян К.Х., Сергиенко А.В.***ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru*

В настоящей статье представлен материал, который отражает современные классификации и краткую характеристику противоэpileптических лекарственных средств. Эпилепсия представляет собой заболевание, которое в настоящее время встречается во всех возрастных категориях граждан. Знание клинической фармакологии противоэpileптических средств важно для своевременной и эффективной терапии и профилактики любых судорожных состояний у человека. Материал, представленный в статье, преподается на практических занятиях по клинической фармакологии для студентов Пятигорской государственной фармацевтической академии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, образовательный процесс**CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS
IN EDUCATIONAL PROCESS OF STUDENTS****Lysenko T.A., Arlt A.V., Zatsepina E.E., Ivashev M.N., Kuyantseva A.M.,
Savenko I.A., Sarkisyan K.H., Sergienko A.V.***Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru*

In the present article the material which reflects modern classifications and the short characteristic of antiepileptic medicines is presented. Epilepsy represents a disease which meets now in citizens all of age categories. Knowledge of clinical pharmacology of antiepileptic means important for timely and effective therapy and prevention of any convulsive conditions at the person. The material presented in article, is taught on a practical training on clinical pharmacology for students of Pyatigorsk state pharmaceutical academy.

Keywords: clinical pharmacology, educational process

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторными припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождающееся разнообразными клиническими проявлениями, которое в международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) относится к классу VI. «Болезни нервной системы», рубрики G40-G47 «Эпизодические и пароксизмальные расстройства». Различают генерализованные и парциальные, а также судорожные припадки и без судорог. Генерализованные судорожные припадки в типичных случаях протекают с потерей сознания, нарушением дыхания, вегетативными симптомами и двусторонними тонико-клоническими судорогами, часто с закусыванием языка и непроизвольным мочеиспусканием. Генерализованные приступы без судорог (абсансы) характеризуются кратковременным (до 20 с) исключением сознания. При простых абсансах кратковременное расстройство сознания может быть единственным проявлением припадка. При сложных абсансах одновременно возможны двигательные симптомы, обусловленные сокращением мимических мышц, мышц рта, глазодвигательных мышц. Атонический приступ проявляется падени-

ем больного. Наиболее распространенными являются парциальные (фокальные) припадки, которые могут быть простыми или сложными (комплексными). При простых парциальных припадках сознание не меняется, возможно развитие моторных (локальные тонические или клонические судороги, насильственный поворот головы и глазных яблок или туловища, фонация), сенсорных (расстройства чувствительности), психических (зрительные, слуховые или обонятельные галлюцинации, нарушение мышления, чувство страха) или вегетативно-висцеральных (тахикардия, повышение АД, боль в животе, ознобopodobный тремор) проявлений. При сложных парциальных припадках возникает изменение сознания с психомоторными автоматизмами. Любой из парциальных припадков может закончиться полной потерей сознания и тонико-клоническими судорогами, в этих случаях они называются вторично-генерализованными припадками. При эпилепсии страдает не только нервная система, но и системы и органы, которые находятся в соподчиненном отношении [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Медикаментозное лечение является главным терапевтическим мероприятием при эпилепсии. Принципами медикаментозного лечения эпилепсии являются индивидуализация, непрерывность и длительность.

Существует три основных механизма действия антиэпилептических средств (АЭС):

1. Блокада систем возбуждающих аминокислот в результате снижения проницаемости ионных каналов с ингибированием реакции высвобождения глутамата.

2. Стимуляция тормозного сигнала вследствие повышения реакции высвобождения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и активности тормозного комплекса ГАМК-А-рецептор/канал хлора.

3. Воздействие на ионные каналы (селективные активаторы калиевых каналов и блокаторы кальциевых каналов Т-типа), сопровождающееся стабилизацией мембран нейронов. Применяемые в эпилептологии АЭС могут иметь как один, так и сочетание этих механизмов действия.

АЭС разделяют на препараты базисной терапии или 1-го ряда (поколения) и средства 2-го ряда (поколения). Эксперты ВОЗ относят к средствам 1 ряда (поколения): вальпроат натрия; карбамазепин; фенитоин; фенобарбитал; этосуксимид; диазепам (терапия эпилептического статуса).

Вальпроат натрия применяется для лечения эпилепсии с 1961 г. Действие препарата объясняют блокадой натриевых и кальциевых каналов и увеличением концентрации ГАМК; быстро всасывается при приеме внутрь с достижением пика концентрации в крови у взрослых в среднем через 2–4 ч. Период полувыведения составляет для взрослых в среднем 8–12 ч. Кратность приема – 1–3 раза в сутки. Стабильная концентрация в крови устанавливается через 3–4 дня. Терапевтическая концентрация в крови составляет от 50 до 100 мкг/мл. Расчет суточной дозировки производится исходя из 20–30 мг/кг. Вальпроат натрия обладает наиболее широким спектром действия по сравнению с другими АЭС. Он является препаратом выбора при всех формах парциальных припадков, генерализованных тонико-клонических и миоклонических припадках, абсансах. При лечении первично-генерализованных приступов вальпроат натрия уступает фенобарбиталу. Достоинством препарата является сохранение когнитивных функций. Повышение веса, кровоточивость и алопеция – основные недостатки курсового назначения вальпроатов.

Карбамазепин – производное иминостильбена, по химической структуре близок к трициклическим антидепрессантам, применяется для лечения эпилепсии с 1962 г. и занимает одно из ведущих мест в терапии этого заболевания. Карбамазепин вызывает блокаду натриевых и кальциевых каналов и NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат), влияет на центральные аденозиновые

A1-рецепторы, увеличивает концентрацию серотонина. Карбамазепин относительно медленно и неравномерно всасывается при приеме внутрь с достижением пика концентрации через 4–8 ч и сохранением его до 24 ч. Период полувыведения – 25–65 ч. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет от 6 до 12 мкг/мл. Сроки установления постоянного уровня препарата в крови – 7–8 дней в условиях регулярного приема. При его концентрации в крови выше 12 мкг/мл у большинства пациентов появляются первые симптомы острой интоксикации – тошнота, рвота, анорексия, головокружение, нечеткость зрения, диплопия, нистагм, атаксия, мидриаз. Преимуществом карбамазепина является его психотропный эффект, способствующий улучшению настроения и общего самочувствия больных.

Фенитоин – производное гидантоина – стал первым (применение с 1937 г.) антиконвульсантом неседативного действия. Не вызывает угнетения нервной системы, а наоборот, может активизировать ее. Его действие связывают с блокадой натриевых и кальциевых каналов, NMDA-рецепторов и увеличением концентрации ГАМК. Стабильная концентрация достигается через 1–2 недели. Терапевтическое действие проявляется на уровне концентрации препарата в крови 10–20 мкг/мл, что приблизительно соответствует дозе 5 мг/кг. При превышении уровня 20 мкг/мл у большинства пациентов появляются первые признаки острой интоксикации: нистагм, атаксия, дизартрия, тошнота. Фенитоин имеет относительно длинный период полувыведения – около 22 ч. Поэтому обычно достаточно приема 2 раза в сутки. Скорость всасывания переменна, и пик концентрации в плазме через 3–15 ч.

Фенобарбитал – производное барбитуровой кислоты, является одним из наиболее «старых» антиконвульсантов, противосудорожный эффект был установлен в 1912 г. Механизм его действия заключается в открытии ГАМК-зависимых хлорных каналов, блокаде кальциевых каналов и глутаматных AMPA-рецепторов (AMPA – альфа-амино-3-гидрокси – 5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота). Суточная стандартная доза составляет 1–5 мг/кг, оптимальная терапевтическая концентрация – 12–40 мкг/мл. Препарат вызывает выраженный снотворный эффект, необратимое снижение интеллекта, особенно у детей. Фенобарбитал входит в состав комбинированных лекарственных прописей.

Этосуксимид, как и вальпроат натрия, является препаратом выбора при типичных

абсансах и миоклонических припадках, особенно в тех случаях, когда не может быть назначен вальпроат натрия (вследствие потенциальной гепатотоксичности), применяется с 1954 г. Препарат угнетает активность кальциевых каналов и тормозит высвобождение активирующих транмиттеров в зрительном бугре. Оптимальная суточная доза у детей – 30 мг/кг, у взрослых – 20 мг/кг. Оптимальная концентрация в крови составляет 40–100 мг/л. У отдельных больных использование данного средства может привести к нарушению когнитивных функций, в том числе к брадикардии в виде замедленности мышления и двигательных реакций. Кроме того, описаны случаи нарушения поведения с повышенной раздражительностью, страхами, агрессией.

Диазепам, не являясь в полном смысле АЭС, относится к средствам первого выбора при лечении эпилептического статуса. Препарат обладает антиконвульсантным, анксиолитическим, седативным, миорелаксантным эффектами. В США для купирования эпилептического статуса применяют лоразепам, как и диазепам относится к бензодиазепинам.

К препаратам 2-го ряда (поколения) относят ацетазоломид, вигабатрин, габапентин, клобазам, клоназепам, ламотриджин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, сультам, тиагабин, топирамат, фелбамат. Ниже приводим краткую характеристику наиболее часто назначаемых средств.

Ламотриджин обладает широким спектром терапевтического действия и может применяться в качестве, как монотерапии, так и политерапии при различных типах эпилептических припадков. Он блокирует натриевые каналы пресинаптической мембраны, уменьшает выброс в синаптическую щель глутамата и аспартата. Терапевтическая концентрация в плазме составляет 1–3 мг/л. Показаниями для назначения ламотриджина являются генерализованные тонико-клонические и парциальные припадки, абсансы. Рекомендуемая суточная доза зависит от способа применения (моно- или политерапия) и составляет 1–15 мг/кг, лечение предусматривает медленное наращивание суточной дозы. При монотерапии дозирование начинается с 25 мг в сутки, через 2 недели от начала приема суточная доза повышается до 50 мг. Поддерживающая доза, разделенная в 2 приема, должна составлять 100–200 мг/сутки.

Топирамат имеет комплексный механизм действия, сочетающий блокаду натриевых и кальциевых каналов, ингибирование каинатного подтипа глутаматных рецепторов и активацию ГАМК-рецепторов, а так-

же угнетение активности некоторых изоферментов карбоангидразы. Обладает нейропротективным и нормотимическим действием. Суточная терапевтическая доза составляет у пациентов до 2 лет – 3–6 мг/кг, старше 12 лет – 5–9 мг/кг (200–400 мг), а терапевтическая концентрация в плазме – 2–12 мг/л. Фармакокинетика топирамата имеет линейный характер, поэтому не требуется обязательного контроля содержания препарата в крови. Клиническая практика показала высокую эффективность препарата при генерализованной и фокальной эпилепсии, в качестве вспомогательного препарата 2-го ряда, а также в качестве препарата для монотерапии. Особо подчеркивается, что топирамат целесообразно применять в виде монотерапии при вновь выявленной эпилепсии с неуточненным типом припадков.

Клоназепам связывается с ГАМК-А-рецепторным комплексом, потенцируя тормозные эффекты ГАМК на постсинаптической мембране. Он увеличивает частоту открытия хлорных каналов и усиливает ток хлора внутрь нейронов. В результате мембрана нейронов гиперполяризуется и усиливается процесс торможения, подавляется нейрональная активность и снижается судорожная готовность. Терапевтическая концентрация в плазме – 0,25–0,075 мг/л, терапевтическая суточная доза препарата составляет 0,15 мг/кг. Средняя суточная доза достигается постепенно: в первые 7 дней назначается 1/3 средней суточной дозы, во вторые 7 дней – 2/3 суточной дозы и затем вся суточная доза в 3 приема.

Показаниями к комбинированному применению двух АЭС являются: – формы эпилепсии, характеризующиеся сочетанием нескольких типов припадков при неэффективности монотерапии; – эпилепсия с одним типом припадков, который не удается контролировать ни одним из АЭС. При политерапии целесообразно использование препаратов с различным механизмом действия.

В историческом аспекте следует отметить применение бромидов в лечении эпилепсии, которое в ряде случаев, применяется и в настоящее время (в ветеринарии). Официально оно началось в 1857 г. Ценность бромидов в своё время подтверждает выражение академика И.П. Павлова: «Человечество должно быть счастливым тем, что располагает таким драгоценным для нервной системы препаратом, как бром». Для устранения сердечно – сосудистых расстройств при судорогах выдающийся русский медик В.М. Бехтерев создал микстуру, позже названную в его честь. В ней он использовал сердечный гликозид *Adonis vernalis* и кодеин.

Критериями положительной оценки терапии эпилепсии считаются прекращение и уменьшение частоты припадков, сокращение их длительности, облегчение состояния после припадка, улучшение настроения, повышение трудоспособности, а также уменьшение или исчезновение пароксизмальной активности на ЭЭГ. Современная фармакотерапия эпилепсии позволяет в 70–80% случаев добиться полного отсутствия припадков или существенного уменьшения частоты приступов. Следует отметить, что фармакологическая резистентность встречается в 10–15% случаев, а недостаточная эффективность лечения в остальных случаях обусловлена нерациональным подбором АЭС. Отмена АЭС осуществляется постепенно, шагами по 1/8 суточной дозы на протяжении 6–12 месяцев. У лиц с выраженной очаговой неврологической симптоматикой или грубыми морфологическими изменениями в мозге отменять АЭС не рекомендуется. В тяжелых случаях рассматривается возможность применения хирургического лечения.

Список литературы

1. Арлыт А.В. Влияние предуктала и триметазидина на мозговой кровоток / А.В. Арлыт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 32–34.
2. Клиническая фармакология лекарственных средств, для терапии ВИЧ – инфекции в образовательном процессе / А.В. Арлыт и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 43–47.
3. Губанова Е.А. Противовоспалительная активность настоя травы шалфея мускатного (*salvia sclarea* L., *lamiaceae*) / Е.А. Губанова, Т.А. Лысенко, О.И. Попова, М.Н. Ивашев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. – 2009. – № 2. – С. 165–166.
4. Дугин С.Ф. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2. – № 4. – С. 292.
5. Клиническая фармакология противоязвенных препаратов в образовательном процессе студентов / Е.Е. Зацепина и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 48–49.
6. Противовоспалительная активность экстракта травы татарника колючего / Л.Р. Иванова, Т.А. Лысенко, В.Г. Сбежнева, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – № 4. – С. 39–40.
7. Биологическая активность соединений, полученных синтетическим путем / М.Н. Ивашев и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – Ч.2. – С. 441–444.
8. Пути совершенствования преподавания клинической фармакологии / М.Н. Ивашев и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 82–84.
9. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И.А. Савенко и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч.2. – С. 422–425.
10. Анальгетическая активность отваров коры и однолетних побегов ивы белой / О.О. Хитева, Т.А. Лысенко, Е.О. Сергеева, Е.В. Компанцева, М.Н. Ивашев // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 2. – С. 51–52.