

Н. Е. АКОПЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Медикаментозного лечения эпилепсии до середины XIX столетия не существовало. Практически оно начинается с 1857 г., когда английский врач Чарлз Леккок с успехом применил бромистый калий против «менструальной» эпилепсии. Более чем полстолетия бром, несмотря на серьезный недостаток (бромизм), оставался единственным противоэпилептическим средством.

Барбитураты. В 1912 г. немецкий врач Гауптман впервые использовал люминал для лечения эпилепсии и нашел его эффективнее бромидов. Последующие поиски противосудорожных средств среди производных барбитуровой кислоты привели к открытию мефобарбитала, метабарбитала, бензонала, фетарбитала, проявивших в опытах на животных активность в отношении судорог, вызванных электрической стимуляцией и введением коразола. За исключением фетарбитала, вызывающего симптомы центрального возбуждения, а в токсических дозах тремор и судороги [17], все перечисленные препараты обладают побочным седативным действием (табл. 1), обусловленным их влиянием на восходящую активирующую систему мозгового ствола.

Наибольшая клиническая эффективность барбитуратов наблюдается в отношении больших эпилептических припадков (табл. 1).

Барбитураты с коротким действием (нембутал, амитал-натрий) в субнаркологических дозах не оказывают специфического противосудорожного действия, а в наркотических при внутривенном или подкожном введении снимают эпилептический статус.

Механизм противосудорожного действия барбитуратов связывается со стабилизацией нейронной мембраны, уменьшением ее проницаемости и снижением восприимчивости нормальных нейронов к возбуждению. На возбудимость патологически измененных нейронов эпилептогенного фокуса барбитураты не оказывают влияния. В опытах на кошках было показано, что люминал не изменяет порог судорожного припадка и разряд последствий, следующий за корковой стимуляцией, но в то же время наблюдается уменьшение распространения разряда последствий во все области мозга [21].

Инактивация барбитуратов происходит преимущественно в печени, а продукты метаболизма выводятся почками. Люминал путем гидро-

Таблица 1

(по Руту и Гофману, 1965)

Корреляция между экспериментальными данными, клинической эффективностью и нейротоксичностью противосудорожных средств

Препарат	Время макси- мального эффек- та (часы)	ТД ₅₀ (мг/кг)	Экспериментальные судорожные припадки				Клиническая эффективность		
			максимальный электрошок		коразол		формы припадков		
			ЕД ₅₀ (мг/кг)	PJ	ЕД ₅₀ (мг/кг)	PJ	grand mal		petit mal
							тонич.	кло- нич.	
Барбитураты									
Люминал	3	57	23	2,7	27	2,1	++	+++	+
Мефобарбитал	3	64			25	2,6	+	+++	++
Метарбитал	1 1/2	74			40	1,9	—	+++	—
Фетарбитал	1 1/2	190			45	4,2	—	+++	—
Примидон	3	1120	13	85	74	15	+++	+++	+
Гидантоины									
Дифенилгидантоин	3	92	9	10	—	0,0	+++	—	—
Альбутоин	1/2	170	211	0,8	40	4,2	+++	+	—
Фенилацетилмочевина	1	640	109	5,9	126	5,6	+++	+++	+
Оксазолидин-2,4-дионы									
Триметадион	1 1/2	1110	154	1,0	620	1,8	—	—	+++
Параметадион	1 1/2	147			109	1,3	—	—	+++
Диметадион	2	2400			750	3,2	—	—	+++
Сукцинимиды									
Милонтин	3/4	120	183	0,7	82	1,4	—	—	+++
Целонтин	3/4	100	84	1,2	65	1,5	—	—	+++
Заронтин	3/4	400	2070	0,2	135	3,0	—	—	+++
Бромиды									
Сульфонамиды									
Диамокс	4—24		700				+	+	
Диамокс	3	2000	87	23	—	0,0	+++	+	+
Либриум	1/4	112	132	0,8	5	21	+	+	?

ТД₅₀ — средняя токсическая доза, ЕД — средняя противосудорожная доза,PJ — защитный индекс $\left(\frac{\text{ТД}_{50}}{\text{ЕД}_{50}}\right)$.

ксилирования превращается в неактивный метаболит 5-этил-5-парагидроксибензилбарбитуровую кислоту и выводится с мочой. Мефобарбитал, деметилируясь, переходит в люминал, за счет которого проявляется его противосудорожный эффект. Однако некоторые авторы [8] не считают доказанным отсутствие специфической терапевтической активности у метилированных соединений и указывают, что противосудорожное действие, вызванное однократным введением мефобарбитала, не зависит от концентрации метаболитического люминала. Инактивация и выведение из организма большинства барбитуратов происходит медленно, поэтому имеется опасность кумуляции, которая возрастает при нарушениях функции почек.

К группе барбитуратов причисляют и примидон, ввиду близости их

структур. Он оказывает благоприятное действие при больших генерализованных припадках, действует слабее при фокальной эпилепсии, а *petit mal* учащает. ЭЭГ больных с полным прекращением припадков характеризуется уменьшением дизритмии и меньшей выраженностью судорожных разрядов. У больных с незначительным клиническим улучшением данные ЭЭГ почти не изменяются [4].

Гидантоины. В 1938 г. Мерритом и Патнемом [16] в эксперименте были обнаружены противосудорожные свойства у производных гидантоина. Как противоэпилептическое средство ими был предложен дифенилгидантоин, проявивший в опытах на нормальных животных активность по тесту максимального электрошока. На модели клонических судорог (минимальный электрошок, коразол) дифенилгидантоин не оказывал влияния. Поскольку принято считать максимальный электрошок, а в частности фазу экстензии, моделью большого генерализованного припадка, *grand mal*, то можно было предположить, что в клинике дифенилгидантоин будет эффективным именно при этой форме эпилепсии. Избирательное действие дифенилгидантоина против тонического припадков объясняют синаптической депрессией, в результате которой затрудняется прогрессивное транскортикальное распространение чрезмерного судорожного разряда [9, 23]. При этом характер патологического разряда в первичном фокусе не изменяется.

Седативными и снотворными свойствами дифенилгидантоин даже в токсических дозах не обладает, что опровергает прочно установившийся тенденциозный взгляд на то, что противосудорожное и снотворное действия тесно связаны между собой. Дифенилгидантоин инактивируется в печени, превращаясь в неактивный парагидроксифенил, и выводится почками [7]. При различных поражениях печени происходит недостаточное парагидроксилирование, в результате чего применение даже малых доз дифенилгидантоина приводит к кумуляции препарата. В отличие от дифенилгидантоина другой представитель группы гидантоина мезантоин в эксперименте на животных снимает не только тонический экстензорный компонент максимального электрошока, но также предупреждает коразоловые судороги. В клинике он эффективен против больших эпилептических припадков, особенно сочетающихся с психомоторными.

Среди тиопроизводных гидантоина наиболее применимым считается альбутонин, единственный представитель гидантоинов, оказавшийся более активным в отношении коразоловых судорог. Однако вопреки ожиданиям, клиническая эффективность альбутонина была наибольшей при *grand mal* и миоклонических припадках. При *petit mal* улучшения не наблюдалось.

Фенурон. Его можно рассматривать как аналог гидантоина. В эксперименте фенурон снимает экстензорную фазу максимального электрошока, повышает порог минимальных электросудорог (модель психомоторных припадков), предупреждает судороги, вызванные коразолом и стрихнином. Защитные терапевтические индексы по этим тестам

заметно выше, чем у люминала и дифенилгидантоина. Седативным действием фенурон не обладает. В клинике он особенно эффективен при лечении психомоторных припадков, но иногда помогает также при малых и больших генерализованных припадках. Несмотря на большую широту терапевтического действия в эксперименте, у больных фенурон вызывает настолько серьезные осложнения (табл. 2), что его применение рекомендуется исключительно в тех случаях, когда ни один другой препарат не помогает.

Оксазолидины. Эта группа обладает специфической активностью против эпилепсии типа *petit mal*, представляют ее триметадиион, параметадиион и диметадиион. Их защитный терапевтический индекс у экспериментальных животных наиболее высок по коразоловым судорогам и минимальному электрошоку. Действие триметадииона на припадки, вызванные электрической стимуляцией коры и подкормки кролика и кошки, характеризуется повышением порога припадкового разряда в диэнцефальной области, а также уменьшением продолжительности коркового разряда последствия [12]. Другие авторы [24] отмечают, что триметадиион не влияет на распространение разряда через неокортекс кошки. На стимулированный патологический разряд у животных с хроническим эпилептогенным поражением действие триметадииона проявляется первичной активацией фокального разряда с последующим его подавлением.

Аналогичные данные получены в клинике. У больных с *petit mal* в первые 24 ч. после приема триметадииона наблюдается учащение припадков, которые при продолжении лечения теми же дозами препарата урежаются, и наступает клиническая ремиссия. К триметадииону близок по строению параметадиион. Часто им заменяют триметадиион у больных с выраженными симптомами лекарственной интоксикации. Триметадиион и параметадиион деметируются в печени, превращаясь в диметадиион, который в неизменном виде медленно выводится с мочой. Предполагают, что противосудорожное действие триметадииона проявляется за счет диметадииона [25].

Сукцинимиды. Препараты этой группы—милонтин, целонтин, заронтин и морфолеп—обладают способностью нормализовать патологический ЭЭГ ритм (3 в 1 сек. пик и волна), характерный для малых форм эпилепсии.

В первоначальных сообщениях о клинической эффективности милонтина указывается на его равноценность триметадииону, причем милонтин лишен токсических свойств. Однако в последующих работах, где приводятся отдаленные результаты лечения милонтином, сообщается о его побочных эффектах (табл. 2) и меньшей эффективности в сравнении с триметадиионом. Противосудорожное действие милонтина, также как и триметадииона, связано с угнетающим влиянием на диэнцефальную область, однако, кроме того, милонтин действует тормозящим об-

разом и на кору мозга [10], благодаря чему он показан не только при *petit mal*, но и при других типах эпилептических припадков.

Подобно милонтину действует целонтин, эффективный в основном при лечении малых моторных и психомоторных припадков. У некоторых больных частота припадков уменьшается и при чистых формах *petit mal*. Больные с большими моторными припадками лечению целонтином обычно не поддаются.

Противосудорожная активность заронтина в эксперименте обнаруживается лишь в отношении коразоловых судорог [11, 20], тем самым ограничивается его клиническая эффективность при чистой форме *petit mal*.

В последние годы стал широко применяться венгерский препарат морфолеп, снимающий коразоловые, стрихнинные и электрически вызванные судороги. В клинике он эффективен при височной и миоклонической эпилепсии. Вместе с исчезновением судорожных симптомов отмечалась нормализация ЭЭГ показателей. Токсическое действие препарата, проявляемое в виде гепатитов, дерматитов, у больных не соотносится с результатами эксперимента, где препарат малотоксичен.

Сульфонамиды. Определенное место в лечении эпилепсии занимают производные сульфонамида—диамокс и осполот.

Диамокс является ингибитором фермента карбоангидразы. Он понижает возбудимость мозговых клеток за счет задерживания в них угольной кислоты, уменьшения внутриклеточного натрия и повышения концентрации глютаминовой и гамма-аминомасляной кислот [26]. А как известно, в экспериментально вызванном эпилептогенном очаге и у больных эпилепсией имеется недостаток этих аминокислот.

Определенной связи между противосудорожным действием диамокса в эксперименте и его клинической эффективностью не наблюдается. Будучи неактивным в отношении коразоловых судорог, он помогает при малых и миоклонических припадках так же хорошо, как при больших. Отрицательным моментом при применении диамокса является развивающаяся к нему толерантность.

Механизм противосудорожного действия другого производного сульфонамида—осполота—сводится к торможению метаболизма дифенилгидантоина. Предполагают, что осполот угнетает синтез ферментов, участвующих в гидроксировании дифенилгидантоина [14], или же один из его метаболитов (медленно накапливающийся) тормозит гидроксирование дифенилгидантоина в печени. Клинически осполот наиболее эффективен при психомоторных припадках.

Хлорпропионамиды. Хлоракон, по данным Харнеда и Кавериной [2, 15], в дозах 100—160 мг/кг предупреждает экспериментальные коразоловые, пикротоксиновые, камфарные и электрически вызванные судороги. Он относительно малотоксичен ($LD_{50}=765$ мг/кг), имеет значительную широту терапевтического действия. Механизм его противосудорожного действия связывается с затруднением передачи возбуждения на мотонейроны спинного мозга [2]. Наиболее эффективен хлора-

Противоэпилептические препараты, их

Препарат	Химическое название	Средняя суточная доза
Барбитураты		
Люминал (фенобарбитал, сефенал, горденал)	5-этил-5-фенилбарбитурат	0,3—0,6
Мефобарбитал (проминал, мебарал)	3-метил-5-этил-5-фенилбарбитурат	0,2—0,6
Примидон (майсолин, милепсин, гексамидин, сертан)	5-фенил-5-этил-гексагидропиримидин-4,6-дион	0,75—1,5
Гидантоины		
Дифенилгидантоин (дифенил, фенинтоин, дифедан, эпанутин)	5,5-дифенилгидантоин	0,3—0,5
Фенурон (фенацемид)	Фенилацетил-мочевина	0,75—3,0
Оксазолидины		
Триметин (триметадион)	3,5,5-триметил-оксазолидин-2-4-дион	1,2—2,4
Сукцинимиды		
Милонтин	N-метил- α -фенилсукцинимид	1,0—2,0
Целонтин	N-метил- α , α -метил-фенилсукцинимид	1,0—2,0
Заронтин (пикнолепсин, эмезид, метезид)	α -этил- α -метилсукцинимид	1,0—2,0
Сульфонамиды		
Диамокс (ацетазоламид)	2-ацетил-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонамид	0,4—0,6
Осполот	N-(4-сульфамил-фенил)-бутан-сультам-(1,4)	0,4—0,6
Тегретол	5-карбамоил-5Н-добензо (b, f азепин)	0,6—0,8
Либриум (элениум)	7-хлор-2--метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин	0,5

кон при больших судорожных припадках, но есть также указания о его благоприятном влиянии при лечении различных атипичных двигательных припадков [6].

таблица 2

дозировка и побочное действие

Седатив- ный эффект	Наблюдаемые побочные токсические реакции
++ +	Разбитость, повышенная возбудимость, нистагм, атаксия, головокружение, макулопапулезная сыпь, повреждение печени и почек.
±	Сонливость, головокружение, головная боль, атаксия, диплопия, нарушение речи, тошнота, рвота, кожные высыпания, лейкопения, мегалобластическая анемия, параноидные психозы.
—	Сонливость, головные боли, атаксия, нистагм, тремор, экзантема, апластическая анемия, гиперплазия десен, поражение почек и печени, генерализованная лимфаденопатия, диссеминированная красная волчанка.
—	Нефриты, гепатиты, апластическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, психозы.
±	Диплопия, фотофобия, дерматиты, нефрозы, гепатиты, нарушения кроветворения, красная висцеральная волчанка.
+	Раздражительность, вялость, атаксия, высыпания, поражения почек.
+	Головная боль, раздражительность, сонливость, атаксия, тошнота, икота, потеря аппетита, похудание, высыпания.
±	Тошнота, рвота, сонливость, головокружение, красная волчанка.
++ +	Потеря аппетита, сонливость, экзантема, поражение печени и почек. Головокружение, атаксия, боли в желудке, потеря веса, экзантема, парестезии.
—	Головная боль, головокружение, атаксия, диплопия, потеря аппетита, тошнота, рвота, нарушение зрения, нарушение кроветворения.
+	Сонливость, атаксия, экзантема, тошнота.

Фенилпроизводное хлоракона—фенакон— в эксперименте менее токсичен и обладает более широким спектром противосудорожного действия [3]. Его терапевтический эффект наиболее выражен при тяжелых

психических пароксизмах, диэнцефальных припадках и миоклонической эпилепсии. Фенакон, так же как хлоракон, используют для купирования больших судорожных припадков при беременности.

Тегретол. Предложен в качестве противоэпилептического средства в 1963 г. По данным экспериментального изучения, тегретол предотвращает наступление тонической фазы максимального электрошока и стрихнинных судорог. Не предупреждает клонических судорог, вызванных введением коразола [5, 22]. По клиническим данным, лучшие результаты при лечении тегретолом получены у больных с височной и фокальной эпилепсией. Полное прекращение судорожных припадков сопровождается подавлением медленной активности и стабилизацией основного ритма. Тегретол оказывает благоприятное влияние на психическую сферу больных хронической эпилепсией. Исчезают колебания настроения, раздражительность, ипохондрические ощущения, дисфории и депрессия. Помогает он также при лечении невралгий различного происхождения [11].

Транквилизаторы. За последние годы при лечении эпилепсии нашли широкое распространение транквилизирующие средства — либриум, валий, мепротан и др., обладающие противосудорожными свойствами.

В опытах на животных либриум предупреждает коразоловые судороги и по этому тесту имеет высокий защитный индекс. Активность против максимального электрошока он проявляет только в токсических дозах. При электроэнцефалографическом изучении на кошках либриум блокирует спайки и джексоновские судороги, вызванные местной аппликацией стрихнина, никотина и морфина. В клинике либриум успешно применяется при лечении больных с акинетическими и миоклоническими припадками и психомоторной эпилепсией.

Валий (диазепам, седуксен, анаурин) по своим фармакологическим свойствам близок к либриуму, но оказывает более сильное противосудорожное действие. При проведении ЭЭГ анализа было показано, что валий предотвращает распространение припадковой активности из эпилептогенного фокуса в остальные области мозга. Это блокирующее действие выражается в угнетении судорог. Очаговую припадковую активность валий не снимает, она затухает постепенно в течение длительного времени после клинического улучшения [13]. Показан валий при различных видах эпилепсии, особенно травматического происхождения, а также для снятия эпилептического статуса [19, 18].

Заслуживают внимания препараты, представляющие собой сочетание лекарств, возбуждающих и подавляющих нервную деятельность. Исходя из современных научных представлений о патофизиологических механизмах эпилептического припадка, следует признать, что такого рода сочетания являются наиболее правильными. С успехом применяются сочетания люминала с кофеином, фенамином и другими стимуляторами. Среди них наиболее признанным является препарат ма-

лиазин, представляющий собой сочетание люминала (60%) и циклогексилметиламинопропанола (40%). Введение стимулятора устраняет нежелательное снотворное действие люминала при сохранении и даже усилении его противосудорожных свойств.

Применение противосудорожных средств значительно увеличило возможность лечения эпилепсии. Сегодня это заболевание уже не считается неизлечимым, непременно ведущим к психическим нарушениям. У 50—80% больных с исчезновением симптомов болезни наступает клиническое излечение, подтверждаемое электрографическими данными. Представляется важным начинать лечение противосудорожными препаратами в начале заболевания, так как существует опасность того, что легкие припадки могут перейти в тяжелые генерализованные формы с установившимся патологическим ритмом судорожных припадков. В таких случаях лечение не облегчает болезнь, но в то же время ослабление интенсивности лечения или его прекращение ведет к резкому усилению и учащению припадков.

При эпилептической болезни многочисленными исследованиями обнаружены нарушения белкового, углеводного, минерального, водного, холестерина и других видов обмена. Поэтому лечение может быть целесообразным лишь в том случае, когда оно включает, кроме противосудорожных, также средства, регулирующие обмен.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 3/XI 1970 г.

Ն. Ն. ՀԱՎՈՐՅԱՆ, Ջ. Հ. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ

ԷՊԻԼԵՊՍԻԱՅԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՕԳՏԱԳՈՐԾՎՈՂ ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԳԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հոգվածում բերված են էպիլեպսիայի բուժման ժամանակ օգտագործվող հակացնցումային դեղամիջոցներին վերաբերող էքսպերիմենտալ և կլինիկական տվյալներ:

Քննարկվել են առանձին դեղամիջոցներ՝ բարբիտուրատների, հիդանտինների, օքսալոդիդինների, սուկցինիմիդների խմբերից, սուլֆոնամիդների, քլորպրոպիլոնամիդների, բենզոդիազոպինների ածանցյալներից և հակացնցումային հատկություններով օժտված տրանկվիլիզատորներից:

Ներկայացված է կորելյացիան դեղամիջոցների՝ էքսպերիմենտում հայտնաբերված հակացնցումային ակտիվության և կլինիկական էֆեկտիվության միջև:

Ցորաքանչյուր դեղամիջոցի համար առանձին ցույց է տրված հնարավոր անցավակի, կողմնակի տոքսիկ երևույթները՝ կապված նրանց կիրառման հետ:

Հատուկ ուշադրություն է դարձվել միացությունների տարբեր խմբերի ազդեցության մեխանիզմի հարցին:

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Н. Е., Герасимян Д. А. Биологический журнал АН Арм. СССР, 1970, 23, 3, стр. 91.
2. Каверина Н. В. Фармакология и токсикология, 1956, 19, 6, стр. 27.
3. Каверина Н. В. Фармакология и токсикология, 1957, 20, 4, стр. 20.
4. Качин Ю. Ф. Труды экспериментальной и клинической медицины АН Латв. ССР, 1961, 24, 209.
5. Полежаева Н. И., Машковский М. Д. Фармакология и токсикология, 1969, 32, 2, стр. 70.
6. Ремезова Е. С., Артеменко Г. Н., Левитт В. Г. В кн.: Эпилепсия, т. 2. М., 1964, стр. 404.
7. Butler T. C. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957, 119, 1.
8. Craig C. R., Shideman E. E. Pharmacologist, 1962, 4, 182.
9. Esplin D. W. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957, 120, 301.
10. Funderburk W. H., Woodcock R. T. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1954, 112, 404.
11. Ganglbauer J. A. Wien Med. Wochenschr., 1968, 118, 956.
12. Gangloff H., Monnier M. Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 43.
13. Guzowski K., Rudkowska A. Neurol. Neurochir. Poland, 1968, 18/1, 35.
14. Hansen J. M., Kristensen M., Skovsted L. Epilepsia, 1968, 9, 17.
15. Harned B. K., Cunningham R. W., Klark M. C., Hlve C. H., Kane M. M., Smith F. H. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1953, 107, 408.
16. Merritt H. H., Putnam T. J. Arch. Neurol. Psychiat., 1938, 39, 1003.
17. Millichap J. G., Millichap P. A. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1968, 128, 570.
18. Okihira M. M. Clin. Proc., 1968, 34, 46.
19. Preusky A. L., Raff M. C., Moore M. J., Schwab R. S. Excerpta Med., 1968, 21, 1.
20. Root W. S., Hofmann F. G. Physiological Pharmacology, Vol. 2, part B., NY Academic Press, 1965, 97.
21. Strobos R. R. I., Spudis E. V. A.M.A. Arch. Neurol., 1960, 2, 339.
22. Theobald W., Kunz H. A. Arzneimittel-Forsch, 1963, 13, 122.
23. Toman J. E. P., Taylor J. D. Arzneimittel-Forsch, 1954, 4, 175.
24. Vastola E. F., Rosen A. Electroencephalography and Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 327.
25. Wilthrow C. D., Stout R. J., Barton L. J., Beacham W. S., Woodbury D. M. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161, 335.
26. Woodbury D. M., Esplin D. W. Res. Publ. A., Res. Nerv. and Mept Dis., 1959, 37, 24.