

46

Antiepileptic drugs

OVERVIEW

In this chapter we describe the nature of epilepsy, the neurobiological mechanisms underlying it and the animal models that can be used to study it. We then proceed to describe the various classes of drugs that are used to treat it, the mechanisms by which they work and their pharmacological characteristics.

Centrally acting muscle relaxants are discussed briefly at the end of the chapter.

INTRODUCTION

Epilepsy is a very common disorder, characterised by *seizures*, which take various forms and result from episodic neuronal discharges, the form of the seizure depending on the part of the brain affected. Epilepsy affects 0.5%–1% of the population, i.e. ~50 million people worldwide. It may be genetic in origin (often referred to as idiopathic) or develop after brain damage, such as trauma, stroke, infection or tumour growth, or other kinds of neurological disease. In some instances the cause is unknown. Epilepsy is treated mainly with drugs, although brain surgery may be used for suitable severe cases. Current antiepileptic drugs are effective in controlling seizures in about 70% of cases, but their use is often limited by side effects. In addition to their use in patients with epilepsy, antiepileptic drugs are used to treat or prevent convulsions caused by other brain disorders, for example trauma (including following neurosurgery), infection (as an adjunct to antibiotics), brain tumours and stroke. For this reason, they are sometimes termed anticonvulsants rather than antiepileptics. Increasingly, some antiepileptic drugs have been found to have beneficial effects in non-convulsive disorders such as neuropathic pain (Ch. 43), bipolar depression (Ch. 48) and anxiety (Ch. 45). Many new antiepileptic drugs have been developed over the past 25 or so years in attempts to improve their efficacy and side-effect profile, for example by modifying their pharmacokinetics. Improvements have been steady rather than spectacular, and epilepsy remains a difficult problem, despite the fact that controlling reverberative neuronal discharges would seem, on the face of it, to be a much simpler problem than controlling those aspects of brain function that determine emotions, mood and cognitive function.

THE NATURE OF EPILEPSY

The term 'epilepsy' is used to define a group of neurological disorders, all of which exhibit periodic seizures. For

information on the underlying causes of epilepsy and factors that precipitate periodic seizures see [Browne and Holmes \(2008\)](#). As explained later, not all seizures involve convulsions. Seizures are associated with episodic high-frequency discharge of impulses by a group of neurons (sometimes referred to as the *focus*) in the brain. What starts as a local abnormal discharge may then spread to other areas of the brain. The site of the primary discharge and the extent of its spread determine the symptoms that are produced, which range from a brief lapse of attention to a full convulsive fit lasting for several minutes, as well as odd sensations or behaviours. The particular symptoms produced depend on the function of the region of the brain that is affected. Thus, involvement of the motor cortex causes convulsions, involvement of the hypothalamus causes peripheral autonomic discharge, and involvement of the reticular formation in the upper brain stem leads to loss of consciousness.

Abnormal electrical activity during and following a seizure can be detected by electroencephalography (EEG) recording from electrodes distributed over the surface of the scalp. Various types of seizure can be recognised on the basis of the nature and distribution of the abnormal discharge ([Fig. 46.1](#)). Modern brain imaging techniques, such as magnetic resonance imaging and positron emission tomography, are now routinely used in the evaluation of patients with epilepsy ([Fig. 46.2](#)) to identify structural abnormalities (e.g. ischaemic lesions, tumours; see [Deblaeere & Achten, 2008](#)).

TYPES OF EPILEPSY

The clinical classification of epilepsy is done on the basis of the characteristics of the seizure rather than on the cause or underlying pathology. There are two major seizure categories, namely *partial* (localised to part of the brain) and *generalised* (involving the whole brain).

PARTIAL SEIZURES

Partial (focal) seizures are those in which the discharge begins locally and often remains localised. The symptoms depend on the brain region or regions involved, and include involuntary muscle contractions, abnormal sensory experiences or autonomic discharge, or effects on mood and behaviour – often termed *psychomotor epilepsy* – which may arise from a focus within a temporal lobe. The EEG discharge in this type of epilepsy is normally confined to one hemisphere (see [Fig. 46.1D](#)). Partial seizures can often be attributed to local cerebral lesions, and their incidence increases with age. In complex partial seizures, loss of consciousness may occur at the outset of the attack, or somewhat later, when the discharge has spread from its site of origin to regions of the brain stem reticular formation. In some individuals, a partial seizure can, during the seizure,

Протиепілептичні препарати

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі ми описуємо природу епілепсії, нейробіологічні механізми, що лежать в її основі, та моделі на тваринах, які можуть бути використані для її вивчення. Потім ми розглянемо різні класи препаратів, які використовуються для її лікування, механізми їх дії та фармакологічні характеристики. Інформацію про м'язові релаксанти центральної дії стисло викладено в кінці розділу.

ВСТУП

Епілепсія є дуже поширеним розладом, який характеризується наявністю *судомних нападів*, що проявляються у різних формах і є результатом епізодичних нейрональних розрядів. Форма епілептичного нападу залежить від частини мозку, залученої до патологічного процесу. Епілепсія уражує 0,5–1 % населення, тобто ~50 млн людей у всьому світі. Вона може бути спадковою (ідіопатичною) або розвиватися внаслідок ушкодження мозку (травми, інсульту, інфекційного процесу чи росту пухлин) або ж інших видів неврологічних захворювань. У деяких випадках причина захворювання залишається невідомою. Зазвичай лікування епілепсії засноване на використанні лікарських препаратів, хоча при тяжкому перебігу можуть мати місце і хірургічні втручання на головному мозку. Сучасні протиепілептичні препарати ефективно контролюють напади приблизно у 70 % випадків, але часто їх використання обмежене побічними ефектами. Окрім епілепсії, протиепілептичні препарати використовуються і для лікування чи запобігання судом, спричинених іншими патологічними станами головного мозку, наприклад травмою (зокрема нейрохірургічним втручанням), інфекцією (як доповнення до антибіотиків), пухлиною мозку та інсультom. З цієї причини їх іноді називають антиконвульсантами, а не протиепілептичними засобами. Усе частіше деякі з них виявляють свою терапевтичну ефективність при несудомних розладах, таких як нейропатичний біль (розд. 43), біполярна депресія (розд. 48) і тривога (розд. 45). За останні 25 років розроблено багато нових протиепілептичних препаратів з метою поліпшення їх ефективності та профілю безпеки, наприклад, шляхом модифікації їх фармакокінетики. Завдяки чому контроль епілепсії став стабільнішим, однак ці показники не є значними, тому і сьогодні ця хвороба залишається

ся складною медичною проблемою, незважаючи на те, що контроль ревербераційних розрядів нейронів здається набагато простішою проблемою, ніж контроль тих аспектів функцій мозку, які визначають емоції, настрій і когнітивні функції.

ПРИРОДА ЕПІЛЕПСІЇ

Термін «епілепсія» застосовується для визначення групи неврологічних розладів, кожний з яких проявляється періодичними нападами. Інформацію про основні причини епілепсії та фактори, що спричиняють періодичні напади, див. у праці: Browne and Holmes (2008). Як було з'ясовано з часом, не всі напади супроводжуються судомами. Судоми пов'язані з епізодичним високочастотним розрядом імпульсів групою нейронів (іноді їх називають *вогнищем*) у мозку. Причому локальні аномальні розряди можуть поширитися і на інші ділянки мозку. Місце первинного розряду та ступінь його поширення визначають симптоми, що виникають та проявляються як короткою затримкою уваги, дивними відчуттями чи зміною поведінки, так і генералізованим судомним нападом, який може тривати протягом декількох хвилин. Особливості симптоматики епілептичного нападу залежать від функціональності ураженої анатомічної ділянки мозку. Наприклад, залучення рухової кори ініціює судоми, гіпоталамуса – периферійні вегетативні розряди, а ретикулярної формації у верхньому стовбурі мозку – втрату свідомості.

Аномальну електричну активність під час та після нападу можна виявити на основі методу електроенцефалографії (ЕЕГ) за допомогою електродів, розподілених на поверхні шкіри голови. Характер і розподіл патологічних розрядів дає можливість розпізнати різні типи судом (рис. 46.1). Сучасні методи візуалізації головного мозку, такі як магнітно-резонансна та позитронно-емісійна томографія, нині регулярно використовуються для оцінювання стану пацієнтів з епілепсією (рис. 46.2) з метою виявлення структурних відхилень (наприклад, ішемічних уражень, пухлин; див.: Deblaere & Achten, 2008).

ВИДИ ЕПІЛЕПСІЇ

Клінічна класифікація епілепсії проводиться на основі характеристик нападу, а не на основі причини або основної патології. Є дві основні