

Министерство здравоохранения Украины
Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры

Побочное действие Противосудорожных средств

Выполнила:
студентка 3
курса
медицинского факультета
8 группы
Лозинская Ольга
Константиновна

Запорожье
2011 г.

Противоэпилептические (противосудорожные) средства - это группа ЛС, которые применяют для предупреждения или уменьшения интенсивности и частоты судорог и соответствующих им эквивалентов, наблюдающихся при приступах различных форм эпилепсии.



Формы эпилепсии.

1. *Grand mal* - большие судорожные приступы, которые характеризуются генерализованными судорожными реакциями, сопровождающимися клонико-тоническими судорогами, потерей сознания, протяжным криком, пеной изо рта.

2. *Petit mal* – малые судорожные приступы. Сознание утрачивается кратковременно, отмечаются судорожные реакции со стороны отдельных групп мышц.

3. *Миоклонус-эпилепсия* – при приступах эпилепсии наблюдается подергивание мышц лица, иногда без потери сознания.

4. *Психомоторные эквиваленты* – приступы расстройства поведения, характеризуются немотивированными и неосознанными поступками, автоматизмами.

При эпилепсии может возникать ***эпилептический статус*** – это длительные, непрекращающиеся судорожные приступы, подтверждаемые изменениями на энцефалограмме.

Симптоматическая эпилепсия – это судорожные реакции, которые периодически возникают после органических повреждений мозга (травмы, инфекции, опухоли, инсульт и др.).

Классификация противоэпилептических средств.

1. Препараты, применяемые для предупреждения *Grand mal*:

- ✓ 1-го ряда:
натрия вальпроат;
дифенин.
- ✓ 2-го ряда
фенобарбитал;
карбамазепин.

2. Препараты, применяемые для предупреждения *Petit mal*:

- ✓ 1-го ряда:
этосуксемид.
- ✓ 2-го ряда:
натрия вальпроат;
клоназепам.

3. Препараты, применяемые для предупреждения миоклонус-эпилепсии:

- ✓ 1-го ряда:
натрия вальпроат
- ✓ 2-го ряда:
клоназепам

4. Препараты, применяемые для предупреждения психомоторных эквивалентов:

- ✓ 1-го ряда:
карбамазепин
- ✓ 2-го ряда:
дифенин;
фенобарбитал.

5. Препараты, применяемые для купирования эпилептического статуса:

- ✓ 1-го ряда:
диазепам
- ✓ 2-го ряда:
дифенин;
фенобарбитал;
клоназепам.

Требования, предъявляемые к противоэпилептическим средствам:

- ✓ высокая активность при пероральном введении;
- ✓ большая продолжительность действия;
- ✓ хорошая всасываемость из ЖКТ;
- ✓ эффективность при различных формах эпилепсии;
- ✓ малое количество побочных явлений;
- ✓ не должны вызывать кумуляции, привыкания, лекарственной зависимости.

Механизмы действия.

- ✓ Угнетают процессы возбуждения нейронов, препятствуют иррадации эпилептогенного очага.
- ✓ Усиливают тормозные влияния в ЦНС, повышают ГАМК-ергическую передачу.

Фармакологическая характеристика противоэпилептические средств.

Фенобарбитал. Обладает седативным, снотворным, противосудорожным действием. Механизм действия заключается в снижении проведения возбуждения в синапсах различных структур мозга. Кроме этого, в ЦНС в последнее время были выделены барбитуровые рецепторы, которые стимулируют фенобарбитал. При этом и усиливается чувствительность ГАМК - рецепторов к ГАМК.

Дифенин. Механизм действия состоит в снижении иррадиации эпилептических разрядов на мозговые центры и через эфферентные нейроны на мышечную систему, за счет снижения процессов энергообеспечения эпилептического разряда (угнетает НАД – дегидрогеназную активность в митохондриях) в отличие фенобарбитала; практически не изменяет нормальных функций мозга.

Карбамазепин.

Механизм действия:

- ✓ снижает количество ц-АМФ в эпилептическом очаге (снижает энергетические процессы);
- ✓ снижает активность Na–K-зависимой АТФ–азы;
- ✓ нормализует обмен медиаторов ЦНС (уравновешивает адренергические, катехолинергические и холинергические процессы).

Особенность применения в карбамазепина – улучшает настроение; (устраняет чувство страха); не затрагивает личностных качеств больного при длительном применении.

Натрия вальпроат. Механизм действия: блокирует фермент ГАМК– дезаминазу, который разрушает ГАМК. Это приводит к увеличению количества ГАМК, что в свою очередь угнетает активность чрезмерного возбуждения ЦНС.

Особенности действия:

- ✓ Повышает настроение.
- ✓ Не оказывает гипнотического эффекта.

Принципы купирования эпилептического статуса.

При длительных реакциях применяют:

- ✓ Диазепам для купирования судорожных реакций
- ✓ Внутривенную анестезию гексаналом или тиопенталом натрия
- ✓ В случае неудачи погружают больного в ингаляционный наркоз
- ✓ При необходимости проводят интубацию трахеи с ИВЛ.

Побочные эффекты противоэпилептических средств.

- ✓ Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии);
- ✓ привыкание (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
- ✓ токсическое действие на кровь: эозинофилия и нейтропения (наиболее выражено у этосуксемида);
- ✓ гипнотическое действие: снотворный и седативный эффект (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
- ✓ гепатотоксичность (натрия вальпроат);
- ✓ аллергические реакции.

Противопоказания.

Препараты противопоказаны при нарушениях функции печени и поджелудочной железы, геморрагическом диатезе. Не следует назначать препараты в первые 3 мес беременности. Повышен риск развития дефектов нервной трубки, черепно-лицевых дефектов, аномалий сердечно-сосудистой системы и других врожденных пороков при применении вальпроата натрия (а также вальпроевой кислоты и дивальпроекса натрия) во время беременности. В литературе приводятся данные о случаях тератогенного эффекта при применении препаратов во время беременности. Следует также учитывать, что препараты проходят в молоко кормящих женщин. Не следует назначать препараты пациентам с подозрением на митохондриальные заболевания.

ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Общие вопросы.

Частота острых отравлений противоэпилептическими средствами невелика. Преимущественно встречаются интоксикации дифенином (дифенилгидантоином, дилантином), возникающие при передозировке препарата, либо при проглатывании детьми таблеток при игре с ними. Известно, что у 2-летнего ребенка 20-кратная разовая доза дифенина (70—80 мг/кг) вызвала выраженную картину отравления (Klein), а доза 160 мг/кг привела к смерти ребенка 4,5 лет (Laubscher). Дифенин по химическому строению имеет некоторое сходство с барбитуратами, но снотворного эффекта не вызывает. Препарат подвергается обезвреживанию в печени путем окисления фенильной группы, продукт метаболизма соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится почками (Kutt и др.). Период полураспада дифенина — 18—24 часа (Schulte, Good). Отравление дифенином связано с влиянием на структуры мозга препарата, не успевшего подвергнуться окислению в печени (Kutt и др.). В опытах на животных показано, что под влиянием длительного введения больших доз препарата происходят дегенеративные изменения нейронов мозжечка, в котором концентрация дифенина, так же как в стволе мозга животных,

ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Патогенез и клиническая картина отравления.

Симптомы острой интоксикации дифенином напоминают побочные эффекты, возникающие при длительном применении препарата. У отравленных наблюдается полукоматозное состояние или сон, периодически сменяющийся бодрствованием. Сон можно прервать болевым раздражением. Наблюдаются также рвота, светобоязнь, нарушение глотания, выраженная атаксия, дизартрия, головокружение, галлюцинации, тремор, диплопия, мидриаз, нистагм (латеральный и вертикальный), усиление глубоких сухожильных рефлексов, повышение температуры и кожные сыпи. В тяжелых случаях из-за глубокого нарушения функций центральной нервной системы — кома, паралич вазомоторов и дыхания. Kutt с соавторами, сопоставляя клиническую картину отравлений, и содержание препарата в крови взрослых больных, установил, что нистагм возникает при наличии в крови 20 мкг/мл дифенина, атаксия — при 30 мкг/мл, психические расстройства (спутанность сознания, сонливость, дезориентированность, невозможность сосредоточиться) — при 40 мкг/мл. Это исследование было проведено на больных эпилепсией, получавших лечебные (Klein) дозы дифенина (4—5 мг/кг или 10 мг/кг). Авторы подчеркивают, что недостаточная способность печени метаболизировать дифенин может приводить к возникновению токсических явлений даже при использовании лечебных доз препарата. Описано повышение уровня сахара в крови, спинномозговой жидкости и глюкозурия у ребенка, отравившегося дифенином. Это может быть связано с повышением уровня

ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Лечение.

При отравлении дифеином производится промывание желудка, до и после этой процедуры вводится активированный уголь. Назначается солевое слабительное.

По мнению Schulte и Good, элиминация дифенина зависит прежде всего от его метаболизма в печени, поэтому следует активизировать ее обезвреживающую функцию, вводя глюкозу и кортикостероиды. Tenckhoff и др. сообщают о хорошем эффекте диализа при тяжелом отравлении 2,5-летнего ребенка дифеином (249 мг/кг !): начатый через 74 часа от начала отравления (ребенок трое суток находился в коме) перитонеальный диализ привел к снижению уровня дифенина в крови с 11,2мг% до 0,35мг% за 24 часа, а через 40 часов больной начал выходить из коматозного состояния. Tenckhoff с соавторами считают, что длительное коматозное состояние является показанием к проведению этого терапевтического мероприятия. Эти авторы отдают предпочтение (особенно у детей) перитонеальному диализу перед гемодиализом. Klein, Михов, Laubscher рекомендуют в процессе лечения поддерживать водно-электролитный обмен, назначать аналептики, в частности бемегрид, как антагонист дифенина. При очень редко встречающихся тяжелых случаях отравления следует рекомендовать введение гидрохлорида эфедрина и гидро тартрата церадроналина.

ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Краткие указания основных лечебных мероприятий.

1. Промывание желудка, активированный уголь, слабительное.
2. При угнетении дыхания — внутривенное введение бемегида, оксигенотерапия, искусственное дыхание.
3. При снижении кровяного давления — вливание жидкостей, введение гидрохлорида эфедрина или гидротартрата норадреналина.
4. Поддержание водно-электролитного обмена.
5. Предупреждение отека мозга.
6. Активирование обезвреживающей функции печени введением глюкозы и кортикостероидов.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**