

ANTICONVULSIVANTE

Epilepsia - boală neurologică caracterizată prin descărcări repetitive ale unor focare neuronale patologice, manifestată prin alterări stereotipe ale comportamentului sub formă de crize.

Epilepsia are mai multe forme diferențiate, după manifestările clinice și EEG. Astfel, pot fi: - **crize parțiale** (motorii; senzitivo-senzoriale și automatisme - somnambulism) și - **crize generalizate**: - **grand mal** (cu pierderea cunoștinței și convulsii)
- **petit mal** sau
- **absente** (fără pierderea cunoștinței, dar cu suspendarea unor funcții psihice 5-15 sec).

Există și crize psihomotorii (deja vu, jamais vu).

Complicația cea mai gravă a crizelor epileptice este **starea de rău epileptic** (status epilepticus) caracterizată prin crize subintrante, care se repetă la intervale scurte și durează timp îndelungat. Între crize bolnavul nu-și mai recapătă conștiința, coma devine tot mai profundă, apar modificări cardio-respiratorii grave, hipertemie și bolnavul poate deceda.

Convulsiile - contracții violente și repetate ale mușchilor striati localizate sau generalizate, datorate descărcării necontrolate ale unui număr mare de impulsuri din neuronii cerebrali.

Convulsiile pot fi: - **clonice** - contracții bruște, ritmice scurte, cu păstrarea coordonării între mușchii agoniști și antagoniști și
- **tonice** - contracții violente ale întregii musculaturi, atât a mușchilor agoniști cât și antagoniști.

Anticonvulsivantele sunt deprimante ale S.N.C. utilizate în tratamentul crizelor convulsive din epilepsie, dar și al convulsiilor febrile, toxice, metabolice, din meningo-encefalite, sindrom de H.T.I.C. etc.

După structura chimică, se împart în mai multe categorii:

- 1. hidantoine** – *Fenitoina, Mefenitoina, Etotoina*;
- 2. barbiturice** – *Fenobarbital, Mefobarbital, Primidona*;
- 3. iminostilbeni** – *Carbamazepina*;
- 4. benzodiazepine** – *Diazepam, Lorazepam, Clonazepam, Clorazepat*;
- 5. sulfamide inhibitoare de A.C.** – *Acetazolamida, Sultiam*;
- 6. oxazolidindione** – *Trimetadiona, Parametadiona*;
- 7. succinimide** – *Etosuximida, Fensuximida, Metsuximida*;
- 8. alte antiepileptice** – *Acidul valproic, Lamotrigina, Gabapentin*.

1. HIDANTOINELE ANTIEPILEPTICE

Mecanism de acțiune: blochează influxul neuronal de ioni de sodiu (Na^+) prin canalele membranare rapide, scăzând astfel frecvența descărcării de impulsuri din focarul epileptogen și simultan, scad durata și amplitudinea fenomenelor de excitație corticală.

Fenitoina (Dilantin) – eficientă în convulsiile tonico-clonice (forma de *epi-lepsie grand mal*) și în crizele epileptice parțiale, administrată oral, 100-600 mg/zi, fracționat în 2-3 prize.

În *starea de rău epileptic* se administrează injectabil i.v. lent, 5-6 mg/kgc.

Reacții adverse: pot fi împărțite astfel:

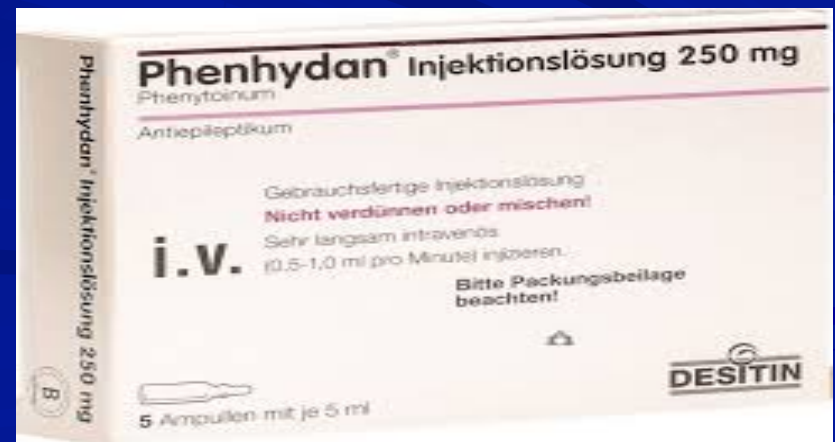
- neurologice: nistagmus, diplopie, vertij, confuzie, halucinații;
- digestive: anorexie, greață, vomă, glosită, stomatită, hipertrofie gingivală;
- hematologice: anemie megaloblastică, neutropenie, trombocitopenie;
- diverse: reacții alergice, osteomalacie (inductor enzimatic pentru vit. D).

Mefenitoina (Mesanthoin) – folosită limitat, în forme de epilepsie rezistente la alte tratamente, deoarece determină reacții adverse redutabile (anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie, limfadenopatie, hepatotoxicitate).

Se administrează oral, 200-600 mg/zi, fracționat în 2-3 prize.

Etotoina (Peganone) – eficacitate și reacții adverse mai reduse decât Feni-toina fiind indicată în crizele parțiale de epilepsie și în epilepsia GM, oral 2-3 g/zi, fracționat în 2-3 prize.

Rp/ Fenitoina
Cpr 100 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x3/zi



2. BARBITURICELE ANTICONVULSIVANTE

Mecanism de acțiune: facilitează mediația inhibitorie GABA-ergică, cu influx neuronal crescut de ioni de clor (Cl^-) prin canalele specifice, cuplate cu receptorii GABA_A , care duce la hiperpolarizare membranară și hipoexcitabilitate neuronală.

Fenobarbitalul (Luminal) – este cel mai utilizat antiepileptic, fiind indicat în toate formele de epilepsie.

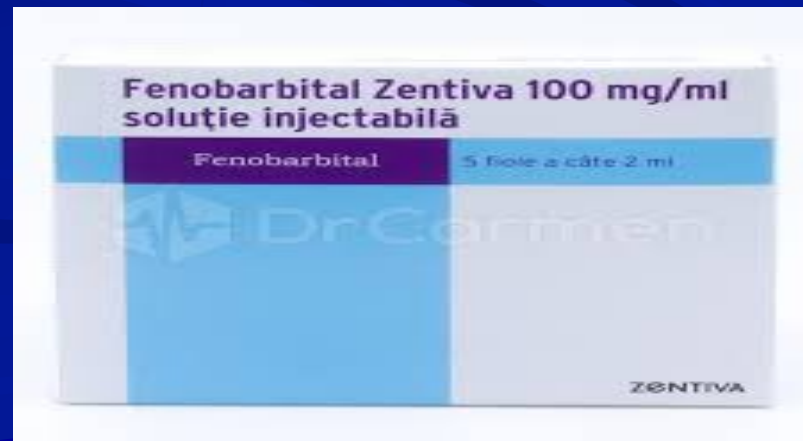
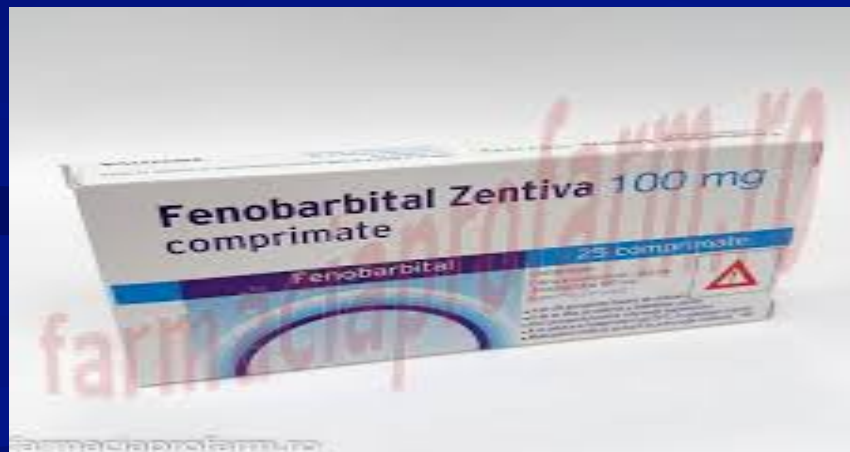
În scop profilactic, se administrează oral, 100-300 mg/zi, în 1-3 prize.

În criza epileptică GM se administrează i.v. lent, în doză de 1,5 mg/kg corp.

Mefobarbitalul (N-metil fenobarbital, Mebaral) – este convertit hepatic (prin N-demetilare) în *Fenobarbital*. Are avantajul că generează sedare mai redusă.

Se administrează oral, 300-600 mg/zi, fracționat în 1-3 prize.

Rp/Fenobarbital
Cpr 100 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 1-3/zi.



3. ANTICONVULSIVANTE IMINOSTILBENICE

Carbamazepina (Finlepsin, Tegral, Taver) – utilizată în crizele epileptice GM și crizele parțiale, oral, 600-1200 mg/zi, fracționat în 2-3 prize.

Alte indicații: nevralgia de trigemen și sindroamele maniaco-depresive.

Mecanism de acțiune: blochează canalele inactive de Na^+ , crescând durata perioadei refractare și scăzând frecvența descărcărilor din focarul epileptogen.

Efectele adverse: sunt numeroase:

- neurologice: iritabilitate, diplopie, scăderea performanțelor psiho-motorii;
- digestive: greață, vomă, epigastralgie;
- hematologice: anemie aplastică, agranulocitoză, eozinofilie.

Rp/ Carbamazepina
Cpr 200 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 2-3/zi.



4. ANTICONVULSIVANTE BENZODIAZEPINICE

Mecanism de acțiune: prin fixare pe receptorii GABA_A, potențează acțiunea inhibitoare GABA-ergică și cresc conductanța membranară pentru ionii de Cl⁻, cu creșterea electronegativității intracelulare (care conduce la scăderea excitabilității membranelor și neuronale).

Diazepamul (Valium) – se indică în *starea de rău epileptic*, injectabil i.v. lent 10-20 mg sau p.e.v. lentă cu până la 20 mg pentru o dată (maxim 100 mg/zi).

Clonazepamul (Rivotril) – se indică pentru prevenirea crizelor convulsive la copii, oral, în doză de 0,25-0,50 mg/zi.

Deoarece în câteva luni se instalează toleranța, dozele anticonvulsivante trebuie crescute progresiv până la 10-15 mg/zi.

Clorazepatul dipotasic (Tranxene) – se indică în tratamentul crizelor parțiale, în asociere cu alte antiepileptice, oral, în doze de 10-15 mg/zi.

Datorită apariției fenomenului de toleranță, dozele trebuie crescute progresiv, la maxim 90 mg/zi, fracționat în 3 prize.

Rp/ Diazepam
Cpr 10 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 3/zi



5. SULFONAMIDE ANTICONVULSIVANTE

Mecanism de acțiune: inhibă anhidraza carbonică la nivel neuronal, cu acumulare de CO₂ în spațiul extracelular, care duce la stabilizarea membranei neuronale; consecutiv, scade excitabilitatea neuronală și este împiedicată propagarea stimulului epileptogen (posibil prin reducerea calciului extracelular).

Se indică în crizele minore de epilepsie. În plus, posedă și slabe efecte anti-secretoare gastrice, diuretice și de scădere a T.O.

Reprezentanți: *Acetazolamida*, *Sultiam*.

Acetazolamida (Ederen, Diamox) – în crizele epileptice parțiale, în doză de 250 mg oral, de 1-2 ori/zi.

Efecte adverse: acidoză metabolică hipoK⁺-emică, slăbiciune musculară, parestezii, efecte hematologice (anemie aplastică, agranulocitoză, trombocitopenie).

Rp/ Acetazolamida
Cpr250 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x1-2/zi



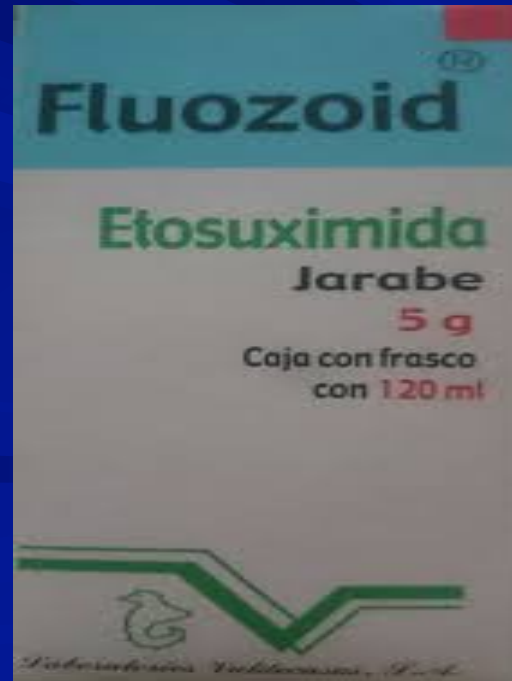
6. ANTICONVULSIVANTE SUCCINIMIDICE

Mecanism de acțiune: blochează canalele de calciu de tip T, împiedicând sti-mularea reciprocă talamus-neocortex implicată în apariția *crizelor akinetice*.

Cea mai utilizată succinimidă este *Etosuximida*.

Etosuximida (Suxilep) – se utilizează oral, în doză de 250 mg, de 1-2 orizi.

Reacțiile adverse: digestive (greață, anorexie), neuro-psihice (cefalee, euforie) și hematologice (leucopenie, trombopenie).



7. ANTICONVULSIVANTE OXAZOLIDINDIONICE

Mecanism de acțiune: blocarea canalelor de calciu de tip T, întrerupând stimu-larea reciprocă talamo-neocorticală (proces implicat în apariția *crizelor akinetice*).

Principalul reprezentant *Trimetadiona*.

Trimetadiona (Trepal, Tridione) – indicată în crizele akinetice, ca medicație de rezervă pentru *Etosuximidă*, oral, inițial 300 mg de 3 ori/zi, cu creștere săptămânală, funcție de răspuns.

Efecte adverse: sedare, anemie aplastică, neutropenie, limfadenopatie, toxicitate hepatică, dermită exfoliativă, albuminurie.



8. ALTE ANTICOLVULSIVANTE

Acidul valproic (Convulex, Depakin) – are spectru anticonvulsivant larg.

Mecanisme: 1) blochează canalele inactive de Na^+ , crescând durata PR și blocând descărcarea impulsurilor din focarul epileptic;

2) blochează canalele de calciu de tip T implicate în excitația reciprocă talamo-neocorticală;

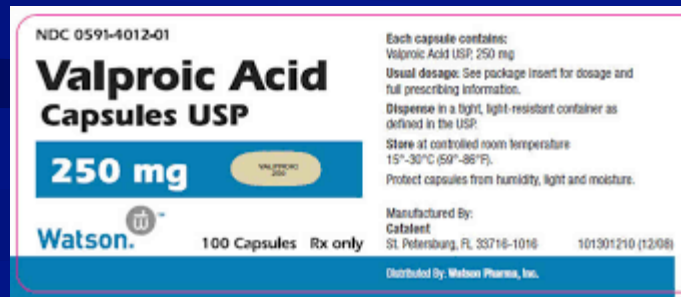
3) inhibă enzimele metabolizante ale GABA (GABA transaminaza și succinil-semialdehid dehidrogenaza), cu facilitarea acestei mediații inhibitorii.

Este indicat în toate tipurile de epilepsie, oral, 250 mg de 2-3 ori/zi, cu creștere până la 1-2 g/zi, fracționat în 2-3 prize.

Reacții adverse: digestive (greață, vomă, epigastralgii), neuro-psihiice (sedare, tremor) și hematologice (trombopenie, hipofibrinogenemie).

Rp/ Acid valproic
Cps 250 mg fl nr I

D.S. int 1 cpr x 2-3/zi, cu creștere până la 1-2
g/zi, fracționat în 2-3 prize.



ALTE ANTICONVULSIVANTE

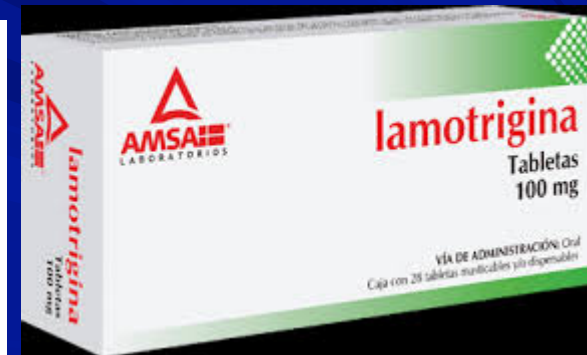
Lamotrigina (Lamictal) – utilizată în *crizele minore de epilepsie, rezistente la alte tratamente*.

Mecanism de acțiune: blochează canalele de Na^+ în stare inactivă, cu creșterea duratei perioadei refractare.

Se administrează oral, inițial 50 mg de 2 ori/zi, apoi dozele cresc progresiv la intervale de 2 săptămâni, până la 150-250 mg, de 2 ori/zi.

Cel mai frecvent se asociază cu alte antiepileptice (*Acidul valproic*).

Reacții adverse: greață, vomă, amețeli, dizartrie, tulburări de vedere, hiperemie.



ALTE ANTICONVULSIVANTE

Gabapentin (Neurontin) – se indică în *epilepsia parțială* la adult, asociat cu alte antiepileptice.

Mecanism de acțiune: crește eliberarea de GABA (neuromediator inhibitor).

Se administrează oral, în doze de 300-600 mg, de 3 ori/zi.

Reacții adverse: bine tolerat; pot apărea sedare, somnolență, amețeli, oboseală.



MIORELAXANTELE CENTRALE

Sunt medicamente care relaxează musculatura scheletică, având efect decontracturant, sunt deprimante ale S.N.C. utilizate pentru combaterea spasmelor musculaturii scheletice, apărute ca urmare a hiperexcitabilității motoneuronilor din coarnele anteri-oare ale M.S.

Efecte farmacodinamice: realizează efect deprimant polisinaptic la nivelul căii motorii, fără afectarea excitabilității, a vitezei de conducere nervoasă sau a transmisiei neuro-musculare..

Indicatii : în boli neurologice caracterizate prin spasticitate (scleroza multiplă, postaccident vascular cerebral, pareze, paralizii), lombosciatică, entorse, luxații, spondiloze. Se asociază uneori cu antiinflamatoare nesteroidiene pentru un efect sporit.

Contraindicații: la șoferi, dispeceri și în miastenia gravis.
Clorzoxazona se administrează în doză de 250 mg odată de 3 ori pe zi.
Tolperisona (*Mydocalm*, *Muscalm*) în doză de 50-150 mg pe zi. Se poate da și parenteral.
Guaianfenezina (*Trecid*) este un expectorant secretostimulator, care în doză de 3 ori mai mare este miorelaxant.
Baclofen (*Lioresal*) este medicament de elecție în scleroza multiplă. Are și efect analgezic.

Alți compuși: Tzanidina (*Sirdalud*), Tetrazepam (*Myolastan*) și unele anxiolitice (diazepam, oxazepam, meprobramat).

Rp/ Clorazoxazoma
Cpr 250 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x3/zi



Rp/ Mydocalm
Cpr 50 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 3/zi



Rp/ Baclofen
Cpr 10 mg fl nr I
D.S. Int, initial 15 mg/zi, în
2-4 prize, cu creșterea până
la 30 mg- 80mg/zi, în 2-4
prize.



Rp/Mydocalm
Cpr 50 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 3/zi

Rp/ Clorazoxazoma
Cpr 250 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x3/zi

Rp/ Baclofen
Cpr 10 mg fl nr I
D.S. Int, initial 15 mg/zi, în
2-4 prize, cu cresterea pana
la 30 mg- 80mg/zi, in 2-4
prize.



ANALEPTICELE CORTICALE, BULBARE SI STIMULANTELE MEDULARE

Analepticele corticale (psihoanalepticele) sunt substanțe cu efecte excitante asupra S.N.C., amplificând funcțiile psihice, motorii și senzoriale.

Sunt incluse: *metilxantinele* și *amfetaminele*.

Analepticele bulbare exercită efecte stimulante asupra centrilor bulbari (respirator și cardio-vasomotor); simultan, realizează efecte excitante, mai ales la nivelul cortexului motor, putând produce frecvent convulsii.

Stimulantele medulare cresc activitatea motoneuronilor medulari, care inervează musculatura scheletică, tradusă prin fasciculații, contracturi și rigiditate musculară generalizată.

ANALEPTICELE CORTICALE

Analepticele corticale (psihoanalepticele) sunt substanțe cu efecte excitante asupra S.N.C., amplificând funcțiile psihice, motorii și senzoriale. Sunt incluse: metilxantinele și amfetaminele.

METILXANTINELE

Mecanism de acțiune: sunt alcaloizi naturali (Cofeina, Teofilina, Teobromina), care realizează efecte stimulante asupra S.N.C. și altor aparate și sisteme, în principal prin inhibiția fosfodiesterazei, cu creșterea concentrației intracelulare a AMP_c . Ca urmare, determină creșterea eliberării ionilor de calciu din depozitele intracelulare și, în același timp, crește influxul de ioni de calciu din mediul extracelular.

Suplimentar, metilxantinele acționează ca antagoniști competitivi ai adenozinului la nivelul receptorilor specifici.

Efecte farmacodinamice

La nivelul S.N.C.:

- înlătură senzația de somn și oboseală fizică și psihică;
- ameliorează procesele de concentrare, atenție, memorare;
- cresc capacitatea de efort intelectual;
- stimulează CR bulbar, prin creșterea sensibilității la variațiile CO_2 plasmatic;
- dozele toxice provoacă anxietate, agitație, insomnie, tremor, convulsii (mai ales în cazul Teofilinei).

Efecte cardio-vasculare:

- creșterea AV și a contractilității miocardice, cu creșterea moderată a TA;
- relaxarea musculaturii netede vasculare (cu excepția circulației cerebrale, unde provoacă vasoconstricție);
- la doze toxice este favorizată apariția aritmiilor.

Efecte respiratorii:

- relaxarea musculaturii netede bronșice și înlăturarea bronhospasmului în astm;
- stimularea contracțiilor diafragmului, cu creșterea minut-volumului respirator.

Efecte renale:

- creșterea diurezei (prin efect vasodilatator renal).

Efecte asupra musculaturii striate:

- stimulează contracția musculaturii striate, cu contractură extremă în cazul administrării accidentale pe cale injectabilă intramusculară (rigor cofeinic).

Indicații ale metilxantinelor

- combaterea bronhospasmului și ameliorarea parametrilor ventilatori în B.P.C.O.;
- în migrene (pentru efectul vasoconstrictor cerebral);
- combaterea apneei prematurului (discutabil - provoacă frecvent convulsii).

METILXANTINELE – Reprezentanți

Teofilina – este utilizată în special pentru prevenirea bronhospasmului la astmatici, oral, 100 mg de 3-4 ori/zi (maxim 400 mg/zi).

Teofilinetilendiamina (Miofilin), sarea hidrosolubilă a Teofilinei, se utilizează oral, 100 mg de 3 ori/zi sau injectabil i.v. lent, inițial 2-3 mg/kgc, apoi perfuzie i.v. cu 0,2-0,9 mg/kgc/oră.

Preparatele cu eliberare lentă a *Teofilinei* (*Theo-SR*, *Teotard*), se administrează în doza de 200-400 mg/zi, fracționată în 1-2 prize.

În apneea prematurului (episoade prelungite peste 15 secunde de apnee,acompaniate de bradicardie), *Teofilina* se administrează oral sau inj. i.v., în doză de încărcare de 5 mg/kg corp, apoi se continuă cu doze de întreținere de 2 mg/kg la intervale de 12-24 ore.

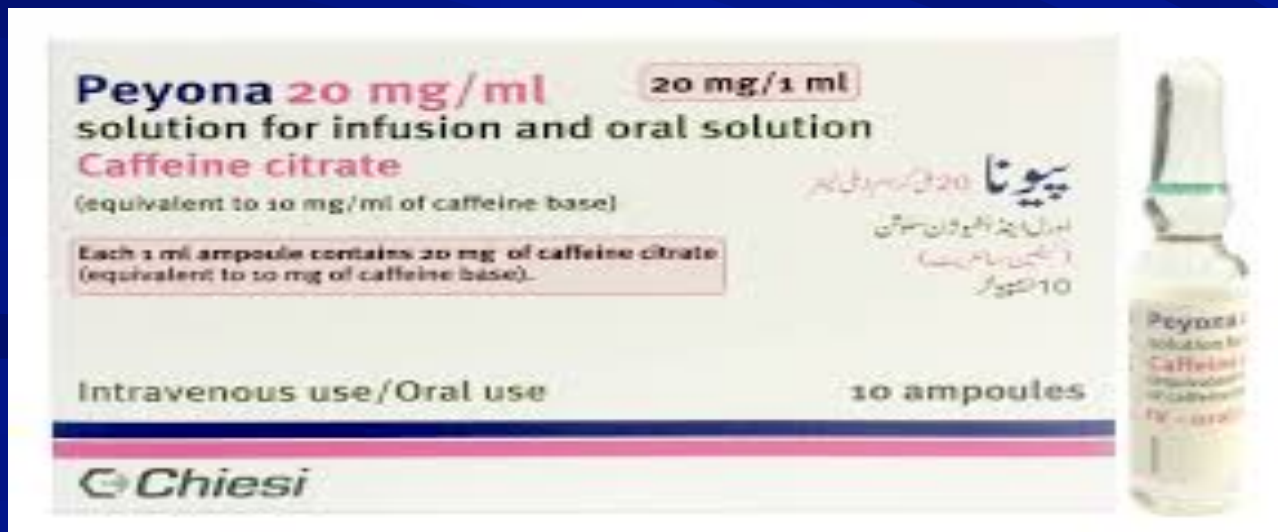
Rp/ Teofilina
Cpr 100 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 3/zi

Rp/ Theo SR
Cpr 100 mg fl nr I
D.S. int 1 cpr x 1-2/zi



Cofeina – se indică în apneea prematurului și în intoxicațiile cu deprimante ale S.N.C., injectabil i.v. lent, inițial în doză de 10 mg/kg, apoi doze de întreținere de 2,5 mg/kg/zi.

În asociere cu *analgeto-antiinflamatoare* și eventual cu *alcaloizi de ergot*, *Cofeina* se utilizează în tratamentul migrenelor (preparate comerciale *Cofedol*, *Quarelin*).



AMFETAMINELE

Amfetaminele stimulează funcțiile corticale; la nivel periferic, au acțiune adrenomimetică indirectă, generând efecte alfa și beta adrenergice.

Mecanisme de acțiune

- stimulează eliberarea de amine biogene din terminațiile presinaptice;
- inhibă recaptarea aminelor biogene;
- acționează direct asupra receptorilor dopaminergici și serotoninergici.

Efecte farmacodinamice

Efecte S.N.C.:

- generează alertă corticală, înlătură senzația de somn și oboseală;
- ameliorează capacitatea de concentrare și idee;
- provoacă euforie;
- stimulează CR bulbar, cu creșterea frecvenței și amplitudinii respirațiilor;
- determină efect anorexigen;

Efecte cardio-vasculare:

AMFETAMINELE

Efecte farmacodinamice

Efecte cardio-vasculare:

- creșterea TA sistolice și diastolice;
- bradicardie reflexă, ca urmare a creșterii TA;
- debitul cardiac este crescut ușor;
- nu provoacă efecte circulatorii la nivel cerebral;

Efecte asupra musculaturii netede:

- acțiune relaxantă la nivel gastro-intestinal;
- acțiune stimulantă asupra sfincterului vezical (contractie).

Efecte adverse ale amfetaminelor

- în caz de supradozare: anxietate, agresivitate, iritabilitate, insomnie, tremor, euforie, logoree, halucinații, delir, convulsii, ulterior depresie; pot să provoace HSA;
- la doze toxice: tahiaritmii, crize anginoase, puseu hipertensiv;
- administrarea cronică poate provoca fenomene de toleranță și dependență și fenomene psihotice (psihoza amfetaminică), traduse prin halucinații, delir paranoid, reacții motorii stereotipe;
- suprimarea bruscă a administrării (dezintoxicare) determină somnolență, depresie și creșterea apetitului.

Utilizări ale amfetaminelor

- narcolepsie (senzație imperioasă de somn în situații nepotrivite);
- sindromul hiperkinetic la copil (crește paradoxal capacitatea de concentrare);
- enuresis nocturn, incontinență vezicală, vezică neurogenă;
- rar în obezitate (pentru efectul anorexigen).

Reprezentanți și doze

Amfetamina (Benzedrine) – se administrează în narcolepsie și A.D.H.D., 10-20 mg/zi.

Dextroamfetamina (Dexedrine, Dextrostat) – se utilizează în A.D.H.D. și narcolepsie, oral 10-40 mg/zi, în 2-3 prize.

Lisdexamfetamina (Vyvanse) – conține Dextroamfetamină cuplată cu lisină; induce euforie și alertă corticală și se indică în A.D.H.D. oral, inițial 20 mg dimineața, apoi creștere săptămânală a dozelor cu 10 mg/zi, până la maxim 70 mg/zi.

Metilfenidat (Ritalin, Concerta) – psihostimulant folosit în A.D.H.D., narcolepsie și rar în obezitate și tulburări depresive majore, oral, inițial 20 mg/zi, dimineața, cu creștere săptămânală până la maxim 60 mg /zi.



Copyright Museum of Health Care



Dextroamphetamine Dexedrine



Vyvanse



ANALEPTICELE BULBARE

Mecanism de acțiune: exercită efecte stimulante asupra centrilor bulbari (respirator și cardio-vasomotor); simultan, realizează efecte excitante, mai ales la nivelul cortexului motor, putând produce frecvent convulsii.

Indicații:

- combaterea deprimării respiratorii de diverse cauze (apneea postanestezică, intoxicația cu deprimante ale S.N.C., asfixia nou-născutului);
- acutizări ale insuficienței respiratorii cronice din B.P.C.O., unde determină creșterea amplitudinii și frecvenței respirațiilor.

Reprezentanți – indicații și doze

Nicetamida (Coramine) – se indică în bronșita cronică, injectabil i.v., în doză de 0,5-1 mg (determină ameliorarea parametrilor ventilatori).

Prin efect stimulant asupra S.N.C., poate să determine transpirații, greață, vomă, convulsii epileptiforme, apoi apare deprimare centrală, cu apnee și colaps.

ANALEPTICELE BULBARE

Reprezentanți – indicații și doze

Doxapramul (Dopram, Respiram) – efect de scurtă durată; indicat în depre-sia respiratorie postanestezică și în acutizările B.P.C.O., 0,5-1 mg i.v.
Poate provoca bronhospasm, laringospasm, dispnee, vomă.

Bemegridul (Zentraleptin) – indicat în deprimarea respiratorie din intoxicația cu *barbiturice*, injectabil i.v. lent, 50 mg.

Pimeclonul (Karion) – în asfixia nou-născutului, injectabil pe vena ombilicală 1-2 mg/kg corp/zi și în intoxicația cu deprimante ale S.N.C. la adult, injectabil i.v. lent, 50-100 mg.



STIMULANTELE MEDULARE

Au ca reprezentant principal *Stricnina*, alcaloid din *Strychnos nux vomica*, care nu mai este utilizată în prezent, deoarece are index terapeutic mic, putând determina frecvent convulsii la doze considerate terapeutice.

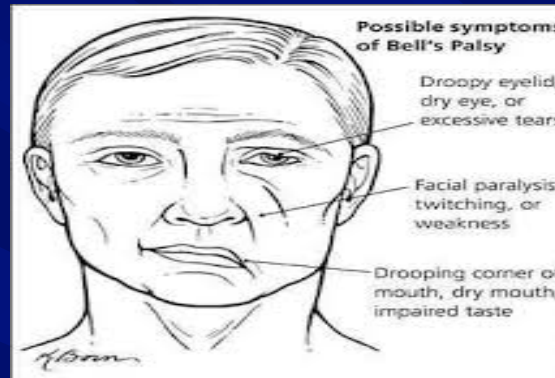
Efecte farmacodinamice:

Stricnina stimulează activitatea motoneuronilor medulari care inervează musculatura scheletică, tradusă prin fasciculații, contracturi și rigiditate musculară generalizată. Ulterior apar convulsii tetanice, mai întâi la diverși stimuli (tactili, termici, auditivi, vizuali), apoi și spontan.

Caracteristică pentru convulsiile tetanice este contractura generalizată și simultană a mușchilor flexori și extensori, care dă corpului poziția tipică de opistotonus (poziție de sprijin vertex-călcâie), iar fața capătă un aspect caracteristic (risus sardonius).

Miorelaxante centrale

Pareza faciala periferica



Paralizie nerv radial



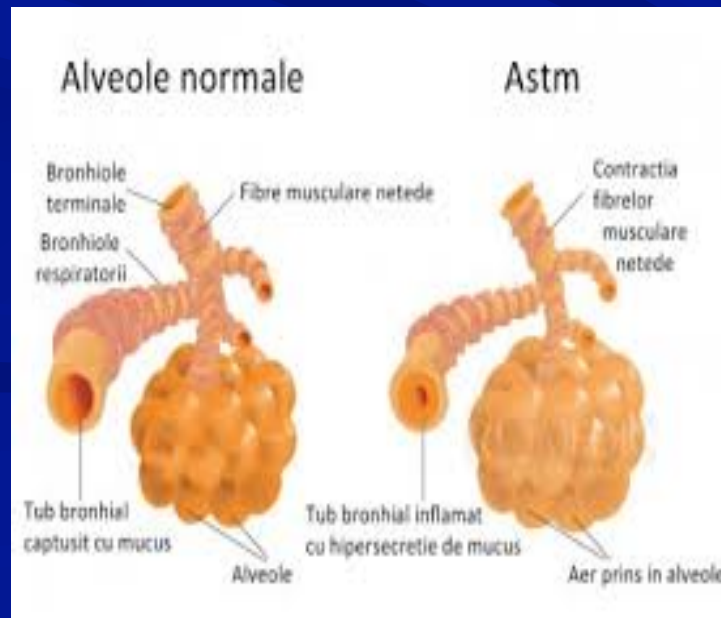
Anticonvulsivante

Epilepsia
(pe EEG apar varfuri
centrotemporale)



Bronhospasm

Analeptice



Narcolepsia

