

The background of the slide is a light gray gradient. It is decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in the top left corner, others are scattered in the bottom right, and a few are near the center. Each droplet has a highlight and a shadow, giving it a three-dimensional appearance.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- Convulsiile reprezinta unele dintre cele mai frecvente reactii adverse medicamentoase si pot surveni fie in cursul administrarii tratamentului, fie consecutiv intreruperii acestuia

CONVULSII MEDICAMENTOASE

➤ Exista cateva variabile individuale ce pot predispuce la aparitia convulsiilor medicamentoase, reprezentate de:

- afectiuni neurologice preexistente,
- varsta inaintata,
- medicatia concomitenta,
- insuf. hepatica,
- insuf. renala,
- istoricul familial de epilepsie,
- lipsa compliantei in cazul administrarii de antiepileptice,
- stresul,
- insomnia
- abuzul de alcool.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- Fiziopatologic, crizele convulsive survin consecutiv alterării balantei neurotransmitatorilor excitatori/inhibitori la nivelul cortexului cerebral, ce are drept efect stimularea neuronală necontrolată.
- Principalii neurotransmitatori implicați sunt *GABA*, *glutamina* și *acetilcolina*.
- Unele medicamente pot scădea acțiunea inhib. GABA (ex. supradoza de izoniazida sau cefalosporine)
- Consumul cronic de etanol stimulează receptorii pentru glutamat, iar sevrul induce potentarea acțiunii neuroexcitatorii.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- Alte medicamente pot produce crize convulsive prin efecte indirecte asupra circulației cerebrale, oxigenării și perturbarilor metabolice.
- Narcoticele induc hipoxemie și convulsii prin efect direct asupra parenchimului pulmonar sau aspirarea conținutului gastric.
- CO produce hipoxemie și convulsii consecutive.
- Perturbarile hidroelectrolitice (hipo Na-emia, hipoMg-emia, hipoglicemia) pot produce convulsii.
- Stricnina inhibă competitiv acțiunea glicinei, un neurotransmitator inhibitor major

PRINCIPALELE MEDICAMENTE IMPLICATE IN APARITIA CONVULSIILOR

Drugs Frequently Implicated in Drug Induced Seizures

Table 1: Drugs frequently implicated in causing seizures

Class of drugs	Examples
Anti-epileptics	Phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, tiagabine, vigabatrin
Antidepressants and Antipsychotics	Tricyclic antidepressants, citalopram, escitalopram, bupropion, SSRI, venlafaxine, lithium, chlorpromazine, phenothiazine, clozapine, olanzapine, quetiapine
Analgesics	Propoxyphene, tramadol, mefenamic acid, salicylates, meperidine, Phenylbutazone
Drugs of Abuse	Cocaine, amphetamines, MDMA, phencyclidine, ketamine
Withdrawal	Ethanol, baclofen, sedatives – hypnotics
Miscellaneous agents	Methylxanthines, isoniazid, anticholinergics, organochlorine pesticides, organophosphate pesticides, camphor, lindane, nerve agents, carbamates, chloroquine, quinine, asphyxiants, Iron
Natural Substances	Gyomitra esculenta (mushrooms), jimson weed (Datura stramonium), ephedra

PRINCIPALELE MEDICAMENTE IMPLICATE IN APARITIA CONVULSIILOR

Table 2: Seizures induced by Antidepressant.

Probability of inducing seizures	Antidepressants
High	Clomipramine, amoxapine, maprotiline, bupropion
Intermediate	Amitryptiline, imipramine, desipramine, nortryptiline, protryptiline, doxepin
Low	Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, trazodone
Minimal	Tranlycypromine, phenelzine

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- Cele mai frecvente cauze ale convulsiilor aparute consecutiv intreruperii administrarii medicamentoase sunt cele induse de sedative sau hipnotice, alaturi de sevrajul alcoolic.
- Cauza este reprezentata de potentarea stimulării induse de glutamat si statusul hiperadrenergic
- In cazul sevrajului alcoolic, convulsiile pot sa apara, in medie, la 648 de ore.
- Pentru benzodiazepine, depinde de timpul de $\frac{1}{2}$ si farmacocinetica diverselor substante.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

• **TABLOU CLINIC**

- In absenta istoricului de epilepsie, la orice pacient fara hipoxemie sau hipoglicemie trebuie luata in calcul suspiciunea de etiologie medicamentoasa sau toxica.
- In cazul crizelor focale, fara alterarea starii de constienta, etiologia medicamentoasa este putin probabila.
- Istoricul de tuberculoza sau epilepsie poate sugera etiologia medicamentoasa.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- Alungirea intervalului QRS poate orienta catre supradoza de propoxifen, venlafaxine sau difenhidramina.
- Aparitia unui toxidrom simpatomimetic anterior crizei poate sugera intreruperea medicatiei din aceasta clasa.
- Dozarea nivelului seric al medicamentului, atunci cand este disponibila, poate orienta rapid diagnosticul.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- **TABLOU CLINIC**

- Majoritatea convulsiilor medicamentoase se prezinta ca crize generalizate tonico-clonice, adesea autolimitate
- Prelungirea acestora poate produce hipoxemie, aspirarea pulmonara a continutului gastric, acidoza lactica, hipernatremie si rabdomioliza

CONVULSII MEDICAMENTOASE

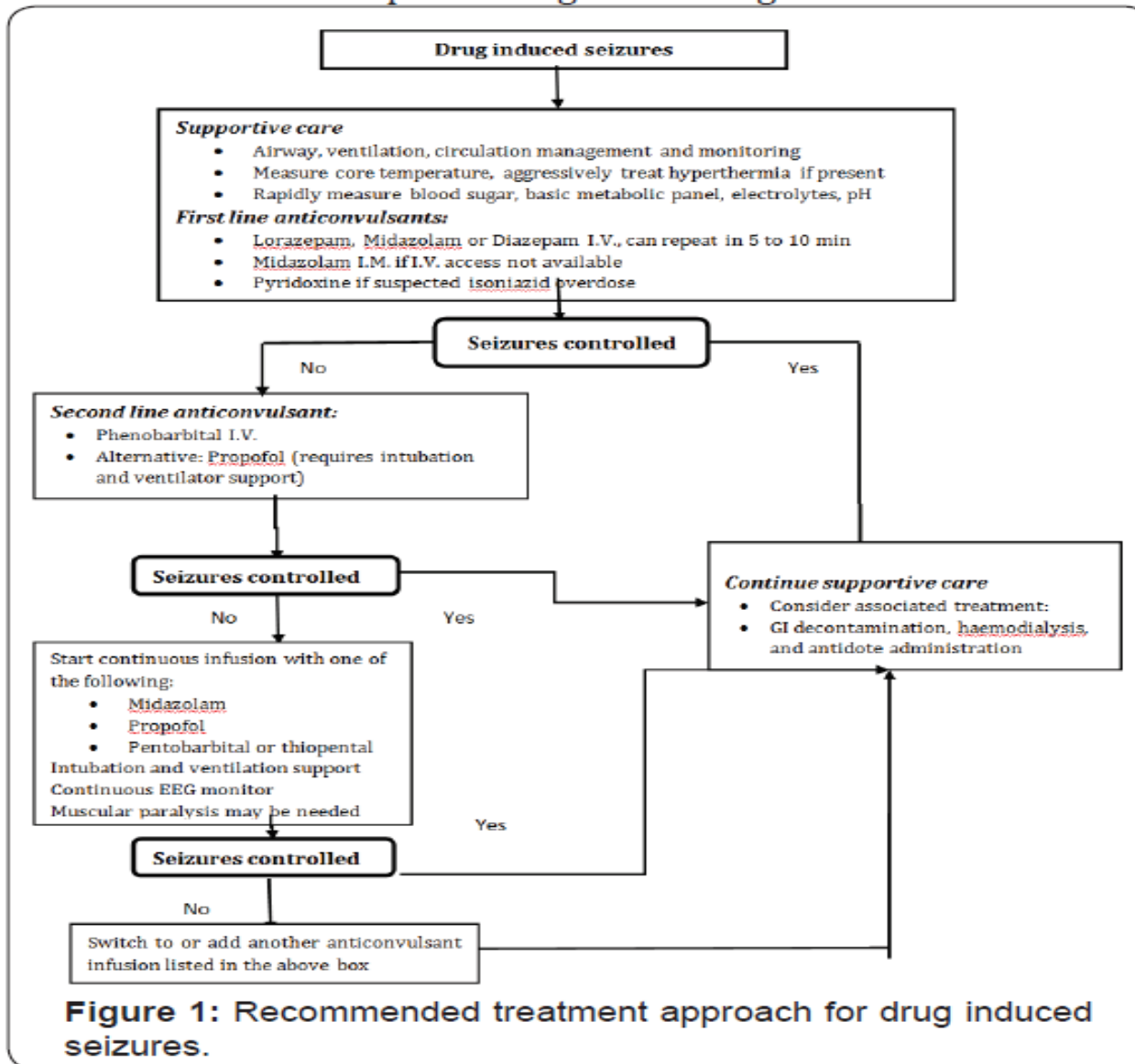
- **TRATAMENT**
- Managementul initial consta in masuri de suport vital, oxigenare si ventilatie corespunzatoare, stabilizarea TA si a frecventei cardiace si testarea rapida a glucozei serice.
- Tratamentul de prima linie este reprezentat de benzodiazepine, lorazepam iv sau midazolam iv
- Daca nu exista abord venos initial, se poate administra midazolam im
- Administrarea piridoxinei (vit.B6), cofactor essential in sinteza GABA, se administreaza in cazul suspiciunii de intox. cu izoniazida.

CONVULSII MEDICAMENTOASE

- **TRATAMENT**
- Daca benzodiazepinele sunt ineficiente, se administreaza barbiturice-fenobarbital.
- Propofolul poate avea efect sinergic benzodiazepinelor sau barbituricelor, in cazul statusului epileptic refractar.

CONVULSII

MEDICAMENTOASE-TRATAMENT



CONVULSII

MEDICAMENTOASE-TRATAMENT

Drug	Initial/ Loading dose	Continuous infusion
Diazepam	5 – 10 mg IV (children: 0.2 to 0.5 mg/kg) over 2 to 5 min (max 10 mg/day); may repeat every 5 – 20 min	Note: contains propylene glycol
Lorazepam	2 - 4 mg IV (children: 0.05 to 0.1 mg/kg, max 4 mg/day); may repeat every 5 – 10 min (max rate: 2 mg/min)	Note: contains propylene glycol
Midazolam*	I.V.: 0.05 – 0.2 mg/kg (children: 0.1 – 0.3 mg/kg) over 20 – 30 sec (max 10 mg)	0.05 to 2 mg/kg/hr titrated to EEG
Pentobarbital	I.M.: 0.1 – 0.2 mg/kg (max 10 mg)	0.05 to 2 mg/kg/hr titrated to EEG
Phenobarbital	5 – 15 mg/kg I.V. (children: 3 -15 mg/kg) no faster than 1 mg/kg/min	Note: contains propylene glycol
Propofol \$	15 – 20 mg/kg I.V. no faster than 1 mg/kg/min. An additional 5 – 10 mg/kg dose may be given 10 min after initial dose	1.5 – 10 mg/kg titrated to EEG
Thiopental	1 -2 mg/kg I.V.	0.5 – 5 mg/kg/hr titrated to EEG
Thiopental	2 – 7 mg/kg I.V. no faster than 1 mg/kg/min	0.5 – 5 mg/kg/hr titrated to EEG

The background of the slide is a light gray gradient. It is decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are in the top left corner, others are scattered in the bottom right, and a few are near the center. Each droplet has a highlight and a shadow, giving it a three-dimensional appearance.

ARITMII MEDICAMENTOASE

ARITMII MEDICAMENTOASE

- Prelungirea intervalului QT reprezinta un factor pro-aritmic esential
- Prelungirea intervalui QT indusa medicamentos este dependenta nu numai de proprietatile sau dozele de medicament, dar si de interactiunile medicamentoase sau factori individuali (varsta, sex, boala cardiaca subiacenta, predispozitia genetica).

ARITMII MEDICAMENTOASE

- Cele mai frecvente medicamente implicate in prelungirea intervalului QT sunt reprezentate de antiaritmicele din clasa a III-a, cateva din cele din clasa I
- Alte medicamente: antibiotice, antipsihotice, antidepresive, antihistaminice, antifungice, cimetidina, fluoxetina

COMBINED LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP)

Generic Name
Abarelix (PR)
Abiraterone (CR)
Aclarubicin (KR)
Alfuzosin (PR)
Alimemazine (Trimeprazine) (PR)
Amantadine (CR)
Amiodarone (KR)
Amisulpride (CR)
Amitriptyline (CR)
Amphotericin B (CR)
Amsacrine (Acridinyl aniside) (CR)
Anagrelide (KR)
Apalutamide (PR)
Apomorphine (PR)
Aripiprazole (PR)
Arsenic trioxide (KR)
Artemether/Lumefantrine (PR)
Artenimol/piperaquine (PR)
Asenapine (PR)

Generic Name
Azithromycin (KR)
Bedaquiline (PR)
Bendamustine (PR)
Bendroflumethiazide (Bendrofluazide) (CR)
Benperidol (PR)
Bepidil (KR)
Betrixaban (PR)
Bortezomib (PR)
Bosutinib (PR)
Buprenorphine (PR)
Cabozantinib (PR)
Capecitabine (PR)
Ceritinib (PR)
Cesium Chloride (KR)
Chloral hydrate (CR)
Chloroquine (KR)
Chlorpromazine (KR)

Generic Name
Citalopram (KR)
Clarithromycin (KR)
Clofazimine (PR)
Clomipramine (CR)
Clotiapine (PR)
Clozapine (PR)
Cobimetinib (PR)
Cocaine (KR)
Crizotinib (PR)
Cyamemazine (Cyamepamazine) (PR)
Dabrafenib (PR)
Dasatinib (PR)
Degarelix (PR)
Delamanid (PR)
Desipramine (PR)
Deutetrabenazine (PR)
Dexmedetomidine (PR)
Dextromethorphan/Quinidine (PR)

Generic Name
Donepezil (KR)
Doxepin (CR)
Dronedarone (KR)
Droperidol (KR)
Efavirenz (PR)
Eliglustat (PR)
Encorafenib (PR)
Entrectinib (PR)
Eperisone (CR)
Epirubicin (PR)
Eribulin mesylate (PR)
Erythromycin (KR)
Escitalopram (KR)
Esomeprazole (CR)
Ezogabine (Retigabine) (PR)
Famotidine (CR)
Felbamate (PR)
Fingolimod (PR)
Flecainide (KR)
Fluconazole (KR)
Fluorouracil (5-FU) (PR)
Fluoxetine (CR)
Flupentixol (PR)
Fluvoxamine (CR)
Furosemide (frusemide) (CR)
Galantamine (CR)
Garenoxacin (CR)

Generic Name
Gemifloxacin (PR)
Gilteritinib (PR)
Glasdegib (PR)
Granisetron (PR)
Grepafloxacin (KR)
Halofantrine (KR)
Haloperidol (KR)
Hydrochlorothiazide (CR)
Hydrocodone - ER (PR)
Hydroquinidine (Dihydroquinidine) (KR)
Hydroxychloroquine (KR)
Hydroxyzine (CR)
Ibogaine (KR)
Ibutilide (KR)
Iloperidone (PR)
Imipramine (Melipramine) (PR)
Indapamide (CR)
Inotuzumab ozogamicin (PR)
Isradipine (PR)
Itraconazole (CR)
Ivabradine (CR)
Ivosidenib (PR)
Ketanserin (PR)
Ketoconazole (CR)
Lacidipine (PR)
Lansoprazole (CR)
Lapatinib (PR)

ARITMIA

COMBINED LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP)

Lenvatinib (PR)
Leuprolide (Leuporelin) (PR)
Levofloxacin (KR)
Levomepromazine (Methotrimeprazine) (KR)
Levomethadone (levamethadone) (PR)
Levomethadyl acetate (KR)
Levosulpiride (KR)
Lithium (PR)
Lofexidine (PR)
Loperamide (CR)
Lopinavir/Ritonavir (PR)
Lumateperone (PR)
Lurasidone (PR)
Maprotiline (PR)
Melperone (PR)
Memantine (PR)
Mesoridazine (KR)
Methadone (KR)
Metoclopramide (CR)
Metolazone (CR)
Metronidazole (CR)
Mianserin (PR)
Midostaurin (PR)
Mifepristone (PR)
Mirabegron (PR)
Mirtazapine (PR)
Moexipril/Hydrochlorothiazide (PR)

Generic Name
Moxifloxacin (KR)
Necitumumab (PR)
Nelfinavir (CR)
Nicardipine (PR)
Nifekalant (KR)
Nilotinib (PR)
Norfloxacin (PR)
Nortriptyline (PR)
Nusinersen (PR)
Ofloxacin (PR)
Olanzapine (CR)
Omeprazole (CR)
Ondansetron (KR)
Osimertinib (PR)
Oxaliplatin (KR)
Oxytocin (PR)
Paliperidone (PR)
Palonosetron (PR)
Panobinostat (PR)
Pantoprazole (CR)
Papaverine HCl (Intra-coronary) (KR)
Paroxetine (CR)
Pasireotide (PR)
Pazopanib (PR)
Pentamidine (KR)
Perflutren lipid microspheres (PR)
Perphenazine (PR)

Generic Name
Pitolisant (Tiprolisant) (PR)
Posaconazole (CR)
Pretomanid (PR)
Primaquine phosphate (PR)
Probucof (KR)
Procainamide (KR)
Promethazine (PR)
Propafenone (CR)
Propofol (KR)
Prothipendyl (PR)
Quetiapine (CR)
Quinidine (KR)
Quinine sulfate (CR)
Ranolazine (CR)
Ribociclib (PR)
Rilpivirine (PR)
Risperidone (CR)
Romidepsin (PR)
Roxithromycin (KR)
Saquinavir (PR)
Sertindole (PR)
Sertraline (CR)
Sevoflurane (KR)
Siponimod (PR)
Solifenacin (CR)
Sorafenib (PR)
Sotalol (KR)
Sparfloxacin (KR)

Generic Name
Tacrolimus (PR)
Tamoxifen (PR)
Tazemetostat (PR)
Telaprevir (CR)
Telavancin (PR)
Telithromycin (PR)
Terfenadine (KR)
Terlipressin (KR)
Terodiline (KR)
Tetrabenazine (PR)
Thioridazine (KR)
Tiaprude (PR)
Tipiracil/Trifluridine (PR)
Tizanidine (PR)
Tolterodine (PR)
Toremifene (PR)
Torsemide (Torasemide) (CR)
Tramadol (PR)
Trazodone (CR)
Trimipramine (PR)
Tropisetron (PR)
Valbenazine (PR)
Vandetanib (KR)
Vardenafil (PR)
Vemurafenib (PR)
Venlafaxine (PR)
Voriconazole (CR)

EPA NON CARDIOGENIC INDUS MEDICAMENTOS

- EP→ datorat acumularii de fluide intraalveolar, consecutiv alterarii uneia sau mai multor forte Starling
- EPAC→ *cresterea presiunii capilare pulmonare* este responsabila de alterarea distributiei fluidelor alveolare
- EPA non cardiogenic este consecutiv altor variabile determinante ale acumularii de lichid intra-alveolar

EPA NON CARDIOGENIC INDUS MEDICAMENTOS

- EP non-cardiogenic este identificat prin evidentierea radiologica a fluidului intra-alveolar, fara semne de etiologie cardiaca
- Acumularea fluidului intra-aveolar determina cresterea capacitatii de difuziune, hipoxemie si scaderea amplitudinii miscarilor respiratorii
- Cauza majoritara a EPA non cardiogenic este SDRA si, mai putin frecvent expunerea la altitudine inalta sau cauza neurogena.
- Mai putin frecvent, sunt implicate intoxicatia cu opioide, embolismul pulmonar, eclampsia si reactia acuta post-transfuzionala

EPA NON CARDIOGENIC INDUS MEDICAMENTOS

- SDRA recunoaste peste 60 de cauze, cele mai frecvente fiind penumoniile, sepsisul, traumatismele severe, reactiile post-transfuzionale, medicamente, alcool....

- **MEDICAMENTE SI ALCOOL**

- **SDRA** apare mai frecvent consecutiv intoxicatiei cu aspirina, cocaina, opioide, fenotiazine, antidepresive triciclice
- reactiile idiosincrazice consecutive altor preparate (ex. protamina, nitrofurantoina), incluzand diversi agenti chimioterapici, pot precipita ocazional SDRA la doze terapeutice
- ocazional, agentii de contrast utilizati in radiologie pot determina SDRA.
- consumul de etanol nu determina singular aparitia EPA, ci potenteaza efectul altor toxice

EPA INDUS DE OPIOIDE

- **EPA** poate surveni ocazional ca o complicatie a intoxicatiei cu heroina sau metadona
- Alte opioide ce pot fi implicate sunt reprezentate de fentanil, naloxona
- Factorii de risc implicati sunt reprezentati de sexul masculin si durata scurta, in doza mare, a utilizarii heroinei
- Cele mai multe dintre cazuri apar in primele ore dupa injectarea drogului
- Rx pulmonara releva modificarile caracteristice, distribuite neuniform

- Mecanismul fiziopatologic exact este incomplet elucidat, fiind intricate toxicitatea directă a heroinei, hipoxia, acidoza și/sau edemul cerebral asociat
- se pare că lezarea membranei alveolo-capilare reprezintă evenimentul inițial, având în vedere conținutul proteic intra-alveolar similar cu cel plasmatic și valoarea normală a presiunii pulmonare
- Rezoluția acestei forme este rapidă, odată ce hipoventilația și hipoxia sunt redresate prin aplicarea ventilației asistate
- Măsurile terapeutice implică și administrarea de naloxonă-antidotul opioidelor

EPA INDUS DE SALICILATI

- Aspirina poate fi ocazional asociata cu dezvoltarea EPA
- Survine mai ales la varstnici, utilizatori cronici de salicilati, dar poate aparea si la alte categorii de varsta
- hemodializa reprezinta masura terapeutica de electie in aceasta situatie