

**Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан**

Самаркандский медицинский институт

Кафедра клинической фармакологии

Д.Н Ибадова, Н.Х. Зиганшина, Р.Р. Мурадова

**Клиническая фармакология противосудорожных
и противоэпилептических лекарственных
средств**

(методические рекомендации)

Самарканд 2012

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан

Самаркандский медицинский институт

Кафедра клинической фармакологии

Д.Н Ибадова, Н.Х. Зиганшина, Р.Р. Мурадова

«Утверждено»
На заседании ЦМК

«28» *август 2012*
доц. Курбаниязов З.Б.



«Утверждено»
на заседании ЦМК # 4

«10» *сентября 2012*
проф. Таджиев Ф.С.

2012 г.



Клиническая фармакология противосудорожных
и противозепилептических лекарственных
средств

(методические рекомендации)

Рецензент:
зав.кафедрой психиатрии,
к.м.н. Велиляева А.

Самарканд 2013

Учреждение

Самаркандский государственный
медицинский институт

Составители:

Ибадова Д.Н., заведующая
кафедрой клинической
фармакологии,
профессор, д.м.н.

Зиганшина Н.Х., ассистент
кафедры клинической
фармакологии

Мурадова Р.Р., ассистент
кафедры клинической
фармакологии

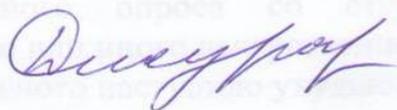
Рецензенты:

Велиляева А., к.м.н., зав. кафедрой
психиатрии
СамМИ,

Учебно-методическое пособие рассмотрено на центральной научно-методической комиссии «*д.к.*» *д.м.н.* 2012 года протоколом № *8...*

Учебно-методическое пособие утверждено на Ученом Совете СамМИ «*д.к.*» *д.м.н.* 2013 года протоколом № *б.....*

Ученый секретарь:



проф. Джурабекова А.Т.

Учебно-методическое пособие предназначено для психиатров, невропатологов, педиатров, терапевтов, резидентов магистратуры и клинических ординаторов по специальности «Психиатрия», «Нервные болезни», «Педиатрия», «Терапия».

Общая структура занятия

1. Организационные мероприятия и введение в тему (определение темы практического занятия и её обоснование, определение целей и задач данного занятия).
2. Контроль исходного уровня знаний студентов.
3. Восполнение исходного уровня знаний студентов с целью повышения готовности к усвоению умений и навыков, освещение наиболее сложных вопросов темы.
4. Формирование у студентов умение самостоятельно определять показания к назначению противосудорожных и противоэпилептических лекарственных средств, проводить выбор препарата и режима дозирования, оценивать эффективность и безопасность терапии, профилактику и коррекцию побочных эффектов у конкретных больных.
5. Работа по клинической рецептуре.
6. Контроль усвоения путём решения усложненных ситуационных задач, тестовых заданий, проведения анализа лекарственной терапии по тематическим историям болезней и т.д.
7. Задание на самостоятельную подготовку к следующему занятию (с указанием конкретной литературы).

Определение темы занятия и её обоснование

Большое количество противосудорожных и противоэпилептических средств существенно расширяет возможности лечения разнообразных судорожных состояний. Однако до сих пор выбор эффективного и безопасного препарата остаётся сложным, что обусловлено, прежде всего наличием неблагоприятных эффектов и противопоказаний к применению препаратов данной группы.

В связи с этим практически обоснованна необходимость знания врачами фармакологической характеристики каждого препарата из группы противосудорожных и противоэпилептических средств, их ФД, ФК, особенности режима дозирования, методов контроля эффективности и безопасности, взаимодействия с другими Л.С. Знать, уметь их прогнозировать, предупреждать возможные побочные действия лекарственных средств.

Нужно приводить примеры из клинической практики, подтверждающие необходимость знания клинико-фармакологической характеристики противосудорожных и противоэпилептических препаратов.

Путём перекрёстного опроса со студентами обсуждается вопрос о правильности выбора, того или иного лекарственного средства (ЛС), схемы лечения:

- ⓪ почему у больного наступило ухудшение состояния;
- ⓪ что не было учтено;
- ⓪ можно ли было избежать этого осложнения;
- ⓪ как вывести больного из этого состояния;
- ⓪ каким препаратом можно его заменить, учитывая состояния больного, а также период беременности и лактации?

Цель занятия:

1. Обучение выбору противосудорожных средств в зависимости от :
 - а) заболевания
 - б) возраста больного и состояния его реактивности
 - в) периода и степени тяжести заболевания
 - г) характера сопутствующей патологии и функционального состояния печени и почек
2. Обучение методам контроля и критериям эффективности и безопасности терапии судорожных состояний.
Рассматривается клиническая фармакология, показания к выбору и тактика использования современного арсенала противосудорожных средств.
В процессе занятия студенты должны освоить следующие умения:
 1. Выбор оптимального варианта терапии при судорожных состояниях у конкретного больного (препарат или комбинация препаратов, режим применения, длительность курса лечения.)
 2. Оценка эффективности и безопасности терапии.
 3. Выбор вариантов терапии при почечной и печеночной недостаточности

Основные вопросы темы и её задачи

Основные принципы терапии судорожных и противоэпилептических состояний.

Классификация противосудорожных препаратов в зависимости от механизма их действия и вызываемых эффектов.

Обучение студентов умению определить оптимальный режим дозирования лекарственных средств (ЛС) с учетом фармакологических и фармакокинетических процесса у конкретного больного.

Обучение студентов знаниям и умению назначить наиболее рациональную и безопасную комбинацию ЛС больному в конкретной клинической ситуации, учитывая возможные побочные действия препаратов.

Обучение студентов методам совершенствования лекарственной терапии путем разработки рациональных методов оценки эффективности и безопасности применения ЛС.

Возможные побочные действия, их предупреждение и, в случае их возникновения, меры по их ликвидации.

Рациональные и нерациональные комбинации с другими лекарственными средствами.

Клинические рецепты на латинском языке.

Требования к знаниям, умениям и навыкам по учебной дисциплине:

студент должен иметь понятие:

- о методах и моделях, используемых для изучения фармакокинетики ЛС,
- о методах поиска новых ЛС,
- об основах экспериментальной фармакотерапии,
- о правилах и методах клинического испытания ЛС.

студент должен знать:

- механизм действия, фармакодинамические эффекты и фармакокинетические параметры противосудорожных средств;
- результаты взаимодействия лекарственных средств;
- побочные действия, их профилактику и первую доврачебную помощь при возникновении побочных действий,
- клинико-фармакологические характеристики основных противосудорожных средств;
- режим дозирования лекарственных средств;
- методы контроля за эффективностью и безопасностью проводимой противосудорожной терапии;
- влияние противосудорожных средств на плод и новорожденного.
- особенности взаимодействия лекарств и пищи;

студент должен уметь:

- на основе диагноза больного в зависимости от возраста, веса, тяжести течения заболевания, сопутствующей патологии, функционального состояния органов метаболизма и элиминации, осуществлять выбор лекарственных средств, определять режим дозирования и пути введения при амбулаторном лечении судорожных состояний, в условиях стационара, при неотложных ситуациях и при проведении реабилитационной фармакотерапии.
- подбирать в каждой конкретной клинической ситуации персональный препарат (П - лекарство) или их комбинацию с учетом эффективности применяемых лекарственных средств на основе клинических, лабораторно-инструментальных исследований. При необходимости уметь корректировать проводимую фармакотерапию, с учетом максимальной эффективности, безопасности, приемлемости и стоимости.
- обеспечить безопасность применяемых ЛС:
 - а) выбор лекарственных средств с учетом побочных эффектов на организм больного
 - б) назначать ЛС с учетом их взаимодействия.
 - в) оказывать фармакотерапевтическую помощь при неотложных состояниях (ДН, СН, гипертермия и др.)
 - г) проводить симптоматическую терапию при острых отравлениях.
- подбирать безопасные и эффективные лекарственные средства для лечения женщин в периоды беременности и лактации.
- уметь подбирать безопасные и эффективные лекарственные средства больным пожилого и раннего детского возрастов. Выбирать индивидуальный режим дозирования и необходимый комплекс методов контроля,
- выполнять задания по клинической рецептуре

студент должен овладеть следующими навыками:

- составлять алгоритм выбора противосудорожных и противоэпилептических для обеспечения эффективной и безопасной терапии и режима их дозирования (разовая, суточная, курсовая дозы, пути введения) при амбулаторном лечении патологических синдромов, в условиях стационара, при неотложных состояниях и при проведении реабилитационной фармакотерапии;
- владеть клинической рецептурой подобранных «П-лекарств» на латинском языке;

- проводить экспертную оценку фармакотерапии с учетом особенностей патологического процесса и знаний клинико-фармакологической характеристики используемых лекарственных средств;
- выбирать доступные и достоверные методы контроля эффективности и безопасности фармакотерапии и осуществлять их;
- выбирать необходимые лекарственные средства и определять режим дозирования, пути введения при ряде неотложных состояний;
- оказывать неотложную помощь в случае возникновения лекарственного анафилактического шока.

Контроль исходного уровня знаний

1. При каких патологических состояниях может отмечаться судорожный синдром?
2. Наиболее частые причины судорожного синдрома у детей?
3. Причины судорожных состояний у взрослых?
4. Какие ЛС сами могут явиться причиной возникновения судорог?
5. Какие лекарственные средства относятся к противосудорожным ЛС?
6. Какие группы ЛС применяются при лечении судорожных состояний?
7. Где осуществляется фармакологическое действие противосудорожных препаратов?
8. Как влияют противосудорожные ЛС на дыхательный центр?
9. Классификация противосудорожных ЛС.

Восполнение исходного уровня знаний

Проводится с преподавателем при активном участии студентов с целью дополнить имеющиеся знания по клинической фармакологии противосудорожных средств, помочь овладеть умениями и знаниями по данной теме.

Рассматриваются следующие вопросы:

- Определение противосудорожных средств
- Классификация противосудорожных ЛС
- Фармакодинамика противосудорожных средств
- Фармакокинетика противосудорожных средств
- Показания к применению
- Нежелательные эффекты
- Противопоказания к их применению
- Взаимодействия противосудорожных средств с другими ЛС
- Форма выпуска и режим дозирования

Формирование умений

Самостоятельная работа студентов проводится под контролем и с участием преподавателя.

-Клинический разбор 2-3 больных с судорожным синдромом. Оценка выраженности симптомов заболевания. Выявление сопутствующих заболеваний, способных изменить ФД и ФК применяемых препаратов.

-Определение показаний к проведению терапии противосудорожными средствами; обоснованное назначение препарата или их комбинации; путей введения, подбора дозы у разбираемых больных.

-Проведение необходимых методов исследования для контроля за эффективностью терапии и их интерпретация. Все делают сами студенты, преподаватель присутствует и направляет при необходимости.

-Разбираются возможные результаты взаимодействия лекарственных средств, которые получает больной вместе с назначенным противосудорожным препаратом.

-Прогнозирование возможных побочных действий ЛС и рекомендации по их предупреждению у разбираемых больных.

-Обсуждение рациональной и нерациональной терапии по тематическим историям болезней (2-3 больных).

-Решение обучающее – контролирурующих тестов

-Решение ситуационных задач (6-8)

На основании клинического знакомства с больными, студенты составляют план лечения больного; обосновывают назначение противосудорожных ЛС, режим дозирования, пути введения с учетом клинических ситуаций; обсуждаются методы контроля эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, обсуждаются возможные результаты взаимодействия противосудорожных ЛС с другими лекарственными средствами, назначенных в конкретном случае. В конце преподавателем дается общее экспертное заключение: правильность назначения противосудорожного препарата, режима дозирования, результатов взаимодействия лекарственных средств и особенностей побочного действия в данном конкретном случае.

Работа по клинической рецептуре

Студентам предлагается выписать рецепты (в рецептурных тетрадях под контролем преподавателя) на латинском языке на следующие противосудорожные препараты: конвулекс, карбамазепин, дифенин, ГОМК.

Контроль уровня знаний

Для контроля уровня усвоения студентом задаются вопросы, предлагаются тестовые задания, ситуационные задачи. Опрос проводится методом группового обсуждения, с использованием различных педагогических методов в виде интерактивных деловых игр «Слабое звено», «Мозговой штурм», «Пчелиный рой», «Ромашка» и др. Обсуждение вопросов методом интерактивных игр направлено на закрепление знаний, умений и выработанных в процессе работы навыков.

Вопросы для проверки уровня усвоения знаний

1. Какие ЛС относятся к собственно противосудорожным?
2. Классификация собственно противосудорожных средств?
3. Когда применяются противоэпилептические средства?
4. Каковы требования, предъявляемые к противоэпилептическим средствам?
5. Классификация противоэпилептических средств.
6. Клиническая фармакология фенобарбитала.
7. Клиническая фармакология дифенина.
8. Клиническая фармакология натрия оксибутирата.

9. Фармакодинамика нормотимиков?
10. Побочные действия, показания и противопоказания к применению нормотимиков.
11. Взаимодействие нормотимиков с другими ЛС

Место проведения практического занятия и его оснащение

1. Учебная комната
2. Палаты, у постели тематического больного
3. Кабинет ЭГГ
4. Тематические истории болезни
5. Процедурный кабинет
6. Схема анализа фармакотерапии
7. Набор обучающее – контролируемых тестов
8. Набор тестовых заданий для контроля уровня усвоения материала, работа на компьютере
9. Набор ситуационных задач, в том числе усложненных
10. Наборы вопросов для контроля исходного уровня знаний
11. Наборы вопросов для определения уровня усвоения материала
12. Схемы проведения интерактивных деловых игр
13. Слайдоскоп, набор слайдов
14. Таблицы по теме занятия

Вопросы для самостоятельной работы студентов

1. Анализ лекарственной терапии историй болезни. С этой целью преподаватель предоставляет несколько вариантов историй болезни:

- а) по правильности первичного выбора противосудорожного средства
- б) по правильности контроля за эффективностью лечения (выявить признаки эффективности)
- в) по адекватности применения методов контроля за эффективностью и безопасностью применяемых ЛС

2. Проведение самостоятельного первичного выбора ЛС вновь поступившему больному, определение его дозирования, составление плана контроля за эффективностью и безопасностью препарата.

При формировании умения первичного выбора ЛС студенты должны научиться пользоваться современной справочной литературой, таблицами по побочным действиям и взаимодействию указанных ЛС между собой и с другими группами препаратов.

Оснащение

1. Истории болезни вновь поступивших и находящихся на лечении больных
2. Тематические истории болезни
3. Схема «Экспертной оценки листа назначений»
4. Таблицы по теме:

Подведение итогов проведенного занятия (заключительная часть)

- Краткое повторение основных положений темы, делая ударение на практическом использовании полученных знаний и умений
- Ответы на вопросы студентов

- Оценка в целом усвоения материала
- Задание на следующее практическое занятие с указанием основных вопросов и основных положений темы, которые студент должен усвоить.

Продолжительность занятия - 6 часов.

Тема: Клиническая фармакология противосудорожных и противоэпилептических лекарственных средств

Противосудорожные ЛС

Судороги – внезапные произвольные приступы тонико-клонических сокращений скелетных мышц, сопровождающиеся нередко потерей сознания.

Судороги у детей возникают легче, чем у взрослых, из-за несовершенство тормозных процессов в структурах мозга. Судорожный синдром опасен отрицательным воздействием, которые судороги оказывают во время своего возникновения на сердечно-сосудистую, дыхательную и другие системы и органы и могут стать дебютом эпилепсии, многих психических и психосоматических заболеваний в будущем.

Этиология судорожного синдрома может быть разнообразной, и, если она известна, то этиотропная терапия наиболее эффективна в подавлении судорог: препараты кальция при гипокальциемии, растворы глюкозы при гипокалиемии, жаропонижающие средства при фебрильных судорогах, мощные диуретики при судорогах, связанных с отеком мозга и т.д.

Гипокальциемические судороги

(тетанические судороги, спазмофилия) – обусловлены снижением концентрации ионизированного кальция в крови. Часто встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 1,5 лет при рахите (обычно весной), а также при гипофункции паращитовидных желез, при соматических заболеваниях сопровождающихся длительной диареей и рвотой, и др.

Клиническая диагностика. Выделяют явную и скрытую формы спазмофилии. приступ явной формы спазмофилии начинается с тонического напряжения мимической мускулатуры лица (спазм взора вверх или в сторону, «рыбий» рот), нередко с болезненным карпопедальным спазмом (кисть в виде «руки акушера», стопа и пальцы – в положении сгибания), ларингоспазмом (звучный вдох, напоминающий петушиный крик). Вслед за этими локальными тоническими проявлениями в тяжелых случаях могут развиваться генерализованные тонические судороги с утратой сознания до нескольких минут. Судороги могут повторяться по типу эпилептического статуса. Судороги прекращаются с нормализацией ионного состава.

Скрытую спазмофилию можно выявить при помощи специальных феноменов:

Симптом Хвостека – молниеносное сокращение мимической мускулатуры на соответствующей стороне, преимущественно в области рта, носа, нижнего, а

иногда и верхнего века, при поколачивании молоточком по щеке в области fossa caninae (между скуловой дугой и углом рта).

Симптом Труссо – судорога кисти (в виде «руки акушера»), возникающая при сдавливании нервно – сосудистого пучка в области плеча (при наложении эластичного жгута, манжетки от танометра).

Симптом Люста – непроизвольное сгибание с одновременным отведением и ротацией ноги наружу при поколачивании молоточком по малоберцовому нерву (ниже головки малоберцовой кости).

Симптом Маслова – кратковременная остановка дыхания на вдохе (у здоровых детей происходит учащение и углубление дыхания) при небольшом покалывании кожи ребенка.

Неотложная помощь:

1. При легких формах судорожных приступов назначить внутрь 5-10% раствор кальция хлорида или кальция глюконата из расчета 0,1-0,15 г/кг в сут.
2. При тяжелых приступах ввести парентерально:
 - 10% раствор кальция глюконата в дозе 0,2 мл/кг (20 мг/кг) в/в медленно после предварительного разведения его раствором 5% глюкозы в 2 раза;
 - при продолжающихся судорогах 25% раствор магния сульфата 0,2 мл/кг в/м или 0,5% раствор седуксена 0,05 мл/кг (0,3 мг/кг) в/м.

Госпитализация после купирования судорог при необходимости в соматическое отделение. В постприступном периоде необходимо продолжить прием препаратов кальция внутрь в сочетании с цитратной смесью (лимонная кислота и натрия цитрат в соотношении 2:1 в виде 10% раствора по 5 мл 3 раза в сутки).

Фебрильные судороги

Фебрильные судороги – судороги, возникающие при повышении температуры тела свыше 38⁰С во время инфекционного заболевания (острые респираторные заболевания, грипп, отит, пневмония и др.).

наблюдаются, как правило, у детей в возрасте до 5 лет, пик заболевания приходится на первый год жизни. Чаще всего к их возникновению предрасполагает перинатальное поражение ЦНС.

Клиническая диагностика

Характерные признаки фебрильных судорог:

- обычно судороги наблюдаются на высоте температуры и прекращаются вместе с ее падением, продолжаются недлительно – от нескольких секунд до нескольких минут;
- характерны генерализованные тонико-клонические припадки, сопровождающиеся утратой сознания, реже развиваются односторонние и парциальные, отсутствуют очаговые неврологические нарушения;
- противосудорожные препараты требуется редко, хороший эффект оказывают антипиретики.

Дифференциальный диагноз фебрильных судорог у детей проводится, в

первую очередь, с судорожным синдромом при менингите и менингоэнцефалите, для которого характерны анамнез, типичный для ОРВИ или другого инфекционного заболевания, и следующие клинические проявления:

- менингеальные симптомы – Кернига, Брудаинского, Гейена, Лессажа, симптом треножника, ригидность затылочных мышц;

гиперестезия – повышенная чувствительность к громкой речи, свету, прикосновениям, к инъекциям;

- выявление в ранние сроки очаговой симптоматики (может отсутствовать при менингитах): локальные судороги, парезы, параличи, расстройства чувствительности, симптомы поражения черпно-мозговых нервов (отвисание угла рта, сглаженность носогубной складки, косоглазие, потеря слуха, зрения) и др.; постепенное развитие комы.

При менингоэнцефалите пик судорожного приступа, как правило не связан с гипертермией, часто требуются повторные введения противосудорожных препаратов.

Неотложная помощь:

1. Уложить больного, голову повернуть набок, обеспечить доступ свежего воздуха; восстановить дыхание: очистить ротовую полость и глотку от слизи.
2. Проводить одновременно противосудорожную и антипиретическую терапию:
 - ввести 0,5% раствор седуксена в дозе 0,05 мл/кг (0,3 мг/кг) в/м или в мышцы дна полости рта;
 - при отсутствии эффекта через 15-20 мин введение седуксена повторить;
 - при возобновлении судорог назначить 20% раствор окисбутирата натрия (ГОМК) в дозе 0,25-0,5 мл/кг (50-100 мг/кг) в/м или в/в медленно на 10% растворе глюкозы;
 - жаропонижающая терапия (см. раздел «Лихорадка»).

Госпитализация ребенка с фебрильными судорогами, развившимися на фоне инфекционного заболевания, в инфекционное отделение. после приступа фебрильных судорог ребенку назначают фенобарбитал 1-2 мг/кг в сутки внутрь длительностью на 1-3 месяца.

Аффективно-респираторные судороги

Аффективно-респираторные судороги – приступы апноетических судорог, возникающих при плаче ребенка.

Характерны для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью.

Клиническая диагностика

Аффективно-респираторные судороги обычно провоцируются испугом, гневом, сильной болью, радостью. Насильственным кормлением ребенка. во время плача или крика наступает задержка дыхания на вдохе, развивается цианоз кожных покровов и слизистой рта.

вследствие развивающейся гипоксии возможна кратковременная утрата сознания, тонические или клонико-тонические судороги.

Неотложная помощь:

1. Создать вокруг ребенка спокойную обстановку.
2. Принять меры для рефлекторного восстановления дыхания:
 - похлопать по щекам;
 - обрызгать лицо холодной водой;
 - дать подышать парами раствора аммиака (тампон, смоченный нашатырным спиртом) с расстояния 10 см.

госпитализация обычно не требуется, рекомендуется консультация невропатолога и назначение препаратов, улучшающих обмен в нервной системе, оказывающих седативное действие.

Однако, при неизвестной этиологии судорожного синдрома или при неэффективности этиотропной терапии прибегают к использованию собственно противосудорожных средств. Их применяют для купирования судорог любой этиологии, чаще, когда судорожный синдром уже развился; противоэпилептические средства используют для длительного лечения разных форм эпилепсии; на них возлагают задачу не допустить развития эпилептического припадка, как судорожного, так и бессудорожного.

Собственно противосудорожные средства делят на:

А. Препараты, слабо угнетающие дыхание (бензодиазепины, натрия оксибутират, лидокаин).

Б. Препараты, сильно угнетающие дыхание больного (ингаляционные анестетики, барбитураты, хлоралгидрат).

ФД лидокаина – уменьшает проницаемость клеточной мембраны нейронов для ионов натрия и кальция.

При судорожном синдроме лидокаин выводят внутривенно, сначала в насыщающей дозе 2 мг/кг, затем переходят на внутривенное капельное вливание в дозе 4-6 мг/кг/час в течение 24-36 часов. Для купирования эпилептического статуса используют более высокие дозы: 2-3 мг/кг (не более 25-50 мг/минуту), поддерживающие-3-10 мг/кг/час.

Натрия оксибутират – натриевая соль гамма – оксимасляной кислоты (ГОМК). ГОМК- естественный метаболит, образующийся в ткани мозга из полуянтранного альдегида. ГОМК – структурный аналог ГАМК – оказывает успокаивающее, снотворное, наркотическое, противосудорожное действие. В отличие от ГАМК легко проникает через ГЭБ. Воздействуя на митохондриальные ферменты, ГОМК активирует окислительное фосфорилирование, образование креатинфосфата и АТФ, усиливает использование кислорода тканями даже в условиях гипоксии. Снижает внутри клеточный ацидоз, усиливает поступление в клетки иона калия, вытесняющего из клеток ион водорода. Таким образом, является мощным антиацидотическим и антигипоксическим средством, хотя чаще используется для получения депримирующего (общеугнетающего) и противосудорожного действия (основано на подавлении освобождения возбуждающих медиаторов из окончаний нервов и постсинаптическом торможении, вызываемых ГОМК). ГОМК увеличивает артериальное давление, усиливает действие катехоламинов.

Форма выпуска: амп. 20%-10 мл. Дозировка: 100- 150 мг/кг. Добавить хлористый калий (1/10 от дозы ГОМК для профилактики гипокалиемии). Введение медленное – 1-2 мл/мин во избежание остановки дыхания,

двигательного возбуждения, рвоты. Максимум действия через 10-15 минут, длительность - 2-3 часа.

При назначении ГОМК на фоне других противосудорожных средств, дозу ГОМК уменьшают до 50-75 мг/кг.

Гексенал – сильное противосудорожное средство, подавляющее судороги различной этиологии, выраженности и характера. Гексенал – производное барбитуровой кислоты, относится к средствам для общего неингаляционного наркоза. Купирование судорог происходит за счет глубокого угнетения гексеналом различных подкорковых и корковых структур головного мозга больного.

Побочные действия: ослабляет сократительную функцию сердца, особенно у детей раннего возраста. Снижает артериальное давление за счет угнетения прессорных центров мозга, блокирования вегетативных ганглиев и прямого миотропного действия на стенки сосудов. Наиболее опасно выраженное и продолжительное угнетение дыхания, вызываемое гексеналом и требующее искусственной вентиляции легких (интубация затруднена, так как во время гексеналового наркоза сохраняются и даже могут усиливаться рефлекс с гортани и глотки, интубацию производят после введения дитилина).

Гексенал противопоказан при уменьшении обезвреживающей функции печени, выделительной функции почек; сепсисе, воспалительных заболеваниях носоглотки, лихорадках, гипоксии, резко выраженных нарушениях кровообращения.

При нарушениях дыхания и сердечной деятельности после выведения гексенала применяют антагонисты барбитуратов – бемеград и кальция хлорид.

Фенобарбитал (люминал)

Применяется у детей до 3-5 лет для профилактики фебрильных судорог, судорожного синдрома легкой степени выраженности, в качестве противозепилептического и снотворного средства, для лечения гипербилирубинемии.

ФД. Барбитураты препятствуют освобождению возбуждающих нейромедиаторов, препятствуют их действию на соответствующие рецепторные образования. В результате тормозится синоптическое проведение возбуждения через синапсы структур мозга.

Существуют специальные барбитуратовые рецепторы (входящие в комплекс ГАМК-рецептора), стимуляция которых увеличивает чувствительность ГАМК-рецепторов к действию экзогенной синаптической ГАМК.

Противозепилептическое и противосудорожное действие фенобарбитала основано на его способности ограничивать распространение гиперсинхронных эпилептических или судорожных разрядов по полисинаптическим путям ЦНС, что тормозит реализацию эпилептических генерализованных тонико-клонических или фокальных припадков, а также судорог другой этиологии.

Угнетение фенобарбиталом функциональной активности специфических и неспецифических структур ствола головного мозга и корковых анализаторов приводит к развитию снотворного действия препарата. Фенобарбитал нарушает

структуру сна по сравнению с таковой при сне физиологическом: возрастает длительность медленноволновой фазы сна, особенно её третьей стадии, во время которой чаще всего наблюдаются ночные припадки у больных эпилепсией, и уменьшается продолжительность «парадоксальной фазы» или «фазы быстрого движения глаз» под опущенными веками.

Фенобарбитал, как и другие барбитураты, является гепатоиндуктором.

Применяется для получения снотворного, седативного (при назначении доз, ниже тех, которые вызывают снотворный эффект), противоэпилептического, противосудорожного действия, для профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных, для усиления эффектов анальгетиков, средств для наркоза, спазмолитических препаратов.

Противопоказан больным с тяжёлыми нарушениями функции печени и почек.

Хлоралгидрат

применяется у детей редко, так как ректальное введение во время судорог затруднено. Всасывание препарата нарушено из-за расстройств гемодинамики, тканевой гипоксии и ацидоза.

Хлоралгидрат раздражает слизистую кишечника, поэтому вводят в концентрации не более 3% с добавлением обволакивающего вещества. Хлоралгидрат ослабляет сократимость сердца, особенно у детей до 5 лет.

Дозировка: детям до года – 10 мл – 2% раствора; от года до 6 лет – 20 мл – 2% раствора; старше 6 лет – 40-60 мл – 3% раствора. К раствору хлоралгидрата добавляют слизь крахмала в количества 20% от общего объема жидкости.

Противоэпилептические средства

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения или уменьшения (по интенсивности и частоте) судорог или соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства и др.), наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии.

Механизм действия таких препаратов не совсем ясен, так как в большинстве случаев неизвестна этиология эпилепсии. По-видимому, одна из возможностей заключается в снижении веществами возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Однако, у многих противоэпилептических средств преобладает их угнетающее влияние на распространение патологической импульсации.

Наиболее вероятно, что первичные реакции, лежащие в основе противоэпилептического действия веществ, возникают на уровне нейрональных мембран. Имеются данные о том, что одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (дифенин, карбамазепин), а другие активируют ГАМК систему (фенобарбитал, бензодиазепины, натрия вальпроат). Кроме того, показаны, что блокирование кальциевых каналов Т-типа также является одним из механизмов понижения судорожной активности. Возможно, что по такому принципу действуют этосуксимид, триметин и частично натрия вальпроат. Привлекают внимание и вещества, подавляющие стимулирующее влияние глутаматэргической системы. Угнетение противоэпилептическими веществами

межнейронной передачи возбуждения может быть связано как с подавлением процесса возбуждения нейронов, так и с усилением тормозных влияний, в том числе обусловленных стимуляцией тормозных нейронов.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной и определенными изменениями на ЭЭГ. Так, выделяют большие судорожные припадки (*grand mal*), малые приступы эпилепсии (*petit mal*), миоклонус эпилепсии – эпилепсия, фокальную (парциальную) эпилепсию и др.

Лечение каждой из форм эпилепсии проводят определенными противосудорожными средствами.

К противосудорожным средствам предъявляется ряд требований. Прежде всего эти средства, применяемые в основном для профилактики приступов эпилепсии, должны обладать высокой активностью и большой продолжительностью действия. Хорошая всасываемость из ЖКТ – одно из необходимых свойств таких препаратов. Желательно, чтобы они были эффективны при разных формах эпилепсии, что особенно важно при лечении смешанных её форм. Седативный, снотворный и другие побочные эффекты неаллергической и аллергической природы крайне нежелательны, так как такие вещества принимают регулярно в течение многих месяцев и лет. При их использовании не должны возникать кумуляция, привыкание и лекарственная зависимость. Естественно, что для медицинской практики наиболее удобные препараты с малой токсичностью и большой широтой терапевтического действия.

Классифицируют противосудорожные средства, обычно исходя из их применения при определенных формах эпилепсии:

I. Генерализованные формы эпилепсии:

Большие судорожные припадки

Натрия вальпроат	Ламотриджин	Дифенин	Топирамат
Карбамазепин	Фенобарбитал	Гексамидин	

Эпилептический статус

Диазепам	Клоназепам	Дифенин – натрий
Лоразепам	Фенобарбитал натрий	Средства для наркоза

Малые приступы эпилепсии

Этосуксимид	Клоназепам	Триметин
Натрия вальпроат	Ламотриджин	

Миоклонус – эпилепсия

Клоназепам	Ламотриджин
Натрия вальпроат	

II. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии:

Карбамазепин	Ламотриджин	Клоназепам	Тиагабин
Натрия вальпроат	Фенобарбитал	Топирамат	Вигабатрин
Дифенин	Гексамидин	Габапентин	

Кроме того, классифицировать противосудорожные средства можно, исходя из принципов их действия:

I. Средства, блокирующие натриевые каналы

Дифенин	Ламотриджин	Топирамат
---------	-------------	-----------

Карбамазепин Натрия вальпроат

II. Средства, блокирующие кальциевые каналы Т-типа

Этосуксимид Триметин Натрия вальпроат

III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК_A - рецепторам

Бензодиазепины Фенобарбитал Топирамат

Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации

Натрия вальпроат

Средства, препятствующие инактивации ГАМК

Вигабатрин

Средства, блокирующие нейрональный и глиальный захват ГАМК

Тиагабин

IV. Средства, понижающие активность глутаматергической системы

Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний

Ламотриджин

Средства, блокирующие глутаматные (AMPA) рецепторы

Топирамат

Судорожный синдром

Судороги – внезапные произвольные приступы тонико-клонических сокращений скелетных мышц, сопровождающиеся нередко потерей сознания.

Наиболее частые причины судорог у детей:

1. Инфекционные:

- менингит и менингоэнцефалит;
- нейротоксикоз на фоне ОРВИ;
- фебрильные судороги.

2. Метаболические:

- гипогликемические судороги;
- гипокальциемические судороги.

3. Гипоксические:

- аффективно-респираторные судороги;
- при гипоксически-ишемической энцефалопатии;
- при выраженной дыхательной недостаточности;
- при выраженной недостаточности кровообращения;
- при коме III любой этиологии и др.

4. Эпилептические:

- идиопатическая эпилепсия

5. Структурные:

- на фоне различных органических изменений в ЦНС (опухоли, травмы, аномалии развития и др.).

В разделе рассматриваются особенности оказания экстренной помощи при наиболее частых у детей судорожных состояниях: эпилептическом приступе, фебрильных судорогах, аффективно-респираторных и гипокальциемических судорогах.

Эпилептический приступ

Эпилепсия – хроническое прогрессирующее заболевание, проявляющееся повторными пароксизмальными расстройствами сознания и судорогами, а также нарастающими эмоционально-психическими изменениями.

Клиническая диагностика

большой судорожный припадок включает продром, тоническую и клоническую фазы, постприступный период.

Продром – различные клинические симптомы, проявляющиеся за несколько часов или дней до возникновения припадков: двигательное беспокойство, лабильное настроение, повышенная раздражительность, нарушения сна.

Приступ классически начинается у ребенка с крика (начальный крик), вслед за которым наблюдается потеря сознания (нередко до комы) и судороги. Тоническая фаза судорог длится 10-20 сек и характеризуется тоническим напряжением мышц лица, разгибателей конечностей, мышц туловища, челюсти при этом плотно сжаты, глазные яблоки отклоняются вверх и в сторону. цвет лица в начале бледный, позднее становится красновато-цианотичным. зрачки широкие, не реагируют на свет.

Дыхание отсутствует. Клоническая фаза длится от 30 сек до нескольких минут и проявляется короткими флексорными сокращениями различных мышечных групп туловища. В обеих фазах судорожного синдрома может судороги постепенно урежаются, мышцы расслабляются, дыхание восстанавливается, больной в сопоре, неподвижен, рефлексy угнетены, нередко непроизвольное отхождение мочи и кала.

Через 15-30 мин наступает сон или ребенок приходит в сознание, полностью амнезируя припадок.

Эпилептический статус – состояние, при котором наблюдаются непрерывные повторные припадки, и в период между приступами не наступает полного восстановления сознания. всегда представляет ургентное состояние и характеризуется нарастанием глубины нарушенного сознания с формированием отека головного мозга и появлением расстройства дыхания и гемодинамики. развитие эпилептического статуса провоцирует прекращение или нерегулярность противосудорожного лечения, резкое снижение дозировок противозепилептических препаратов, а также сопутствующие заболевания, особенно острые инфекции, интоксикации, черепно-мозговые травмы и др.

Неотложная помощь:

1. Уложить больного на плоскую поверхность (на пол) и подложить под голову подушку или валик; голову повернуть набок и обеспечить доступ свежего воздуха.
2. Восстановить проходимость дыхательных путей: очистить ротовую полость и глотку от слизи, вставить роторасширитель или шпатель, обернутый мягкой тканью, чтобы предотвратить прикусывание языка, губ и повреждение зубов.
3. Если судороги продолжаются более 3-5 мин, ввести 0,5% раствор седуксена (реланиума) в дозе 0,05 мл/кг (0,3 мг/кг) в/м или в мышцы дна полости рта.

4. При возобновлении судорог и эпилептическом статусе обеспечить доступ к вене и ввести 0,5% раствор седуксена в дозе 0,05 мл/кг (0,3 мг/кг).
5. Ввести 25% раствор сульфата магния из расчета 1,0 мл/год жизни, а детям до года – 0,2 мл/кг в/м или 1% раствор лазикса 0,1-0,2 мл/кг (1-2 мг/кг) в/в или в/м.
6. При отсутствии эффекта ввести 20% раствор оксибутирата натрия (ГОМК) 0,5 мл/кг (100 мг/кг) на 10% растворе глюкозы в/в медленно (!) во избежание остановки дыхания.

Госпитализация после оказания неотложной помощи в стационар, имеющий неврологическое отделение, при эпилептическом статусе – в реанимационное отделение. В дальнейшем необходим подбор или коррекция базисной терапии эпилепсии.

Дифенин

Блокирует натриевые каналы, пролонгирует время их инактивации и тем самым препятствует генерации и распространению высоко частотных разрядов. Последнее предупреждает развитие судорог.

Из ЖКТ дифенин всасывается хорошо. Биотрансформация его происходит в печени. Является гепатоиндуктором. Продукты превращения дефинина и незначительная его часть в неизменном виде выделяются почками. Тормозят трансформацию дифенина в печени левомицетин, ПАСК, изониазид, Сибазон, нитразепам, элениум, антабус. НПВС вытесняют дифенин из связи с белком. Фенобарбитал снижает концентрацию в крови и тканях.

Дифенин усиливает отрицательный инотропный эффект β -адренблокаторов. Усиливает биотрансформацию витамина Д, витамина К, фолиевой кислоты.

Побочные эффекты:

Нистагм, атаксия, дизартрия. При интоксикациях брадикардия, трепетание предсердий, мерцание желудочков, асистолия. При длительном назначении – мегалобластическая анемия, гиперплазия десен, остеопатии.

Форма выпуска: табл. 0,117 дифенина + 0,032 натрия гидрокарбоната
амп. 250 мг дифенина

Дозировка: per os – 2-10 мг/кг/сут, в экстренных случаях вводят внутривенно в дозе 5 мг/кг.

Карбамазепин (финлепсин, мелепсин)

ФД. Снижает метаболизм ГАМК путем ингибирования ГАМК трансминазы в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга, по этому активизируется ГАМК-ергическая передача.

Карбамазепин повышает активность холинергической системы, подавляет активацию аденилатциклазы, влияет на бензодиазепиновые и опиатные рецепторы. Вызывает отчетливый антимианкальный эффект, антидепрессивное действие, нормализует цикл сон – бодрствование при его нарушении.

ФК. карбамазепин медленно всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови возникает через 4-10 часов после приема. Концентрация карбамазепина в грудном молоке составляет 25-60% содержания препарата в плазме крови. Связывание с белками крови 75%. Достижение стабильной фазы концентрации в плазме крови достигается через 7-10 дней после начала лечения. Метаболизм в печени, 2% выводится в неизменном виде почками и кишечником.

Показания к применению. С профилактической целью применяется при фазно протекающих аффективных нарушениях (психотических расстройствах настроения), маниакально – депрессивный психоз (при маниакальной фазе, чаще в сочетании с нейролептиками).

Противопоказания

Абсолютные – АВ блокада и другие нарушения сердечного ритма. Аллергия к трициклическим антидепрессантам. Сочетание с ингибиторами МАО или применение ранее чем через 2 недели после их отмены. Снижение функции печени.

Относительные – глаукома. Аденома простаты. Сердечно-сосудистая недостаточность. Почечная и печеночная недостаточность. Пожилой возраст. Заболевания крови, сопровождающиеся угнетением лейкопоза. 1 триместр беременности и период лактации (30-60% содержания препарата в крови проникает в молоко).

Предосторожности:

Запрет на вождения автомобиля и управление различными механизмами. Контроль форменных элементов крови еженедельно в первый месяц лечения, затем 1 раз в месяц. Контроль за функциями печени 1 раз в 6 месяцев. Анализ мочи 1 раз в год. ЭКГ 1 раз в 6 месяцев. Содержание электролитов в крови 1 раз в 6 месяцев.

Форма выпуска. Таб. 200 мг, ретардированные формы – тегретол ЦР, финлепсин ретард – 200 мг, 400 мг (всасываются в течение 24 часов).

Побочные явления: тошнота, сухость во рту, усиление потоотделения, мышечные и головные боли, снижение половой функции, аллергический гепатит, дерматит, повышенная чувствительность к б ультрафиолетовому облучению, лейкопения.

Карбамазепин – сильный гепатоиндуктор. Ингибиторы МАО с карбамазепином совместно не применяются. Блокаторы медленных кальциевых каналов, макролиды, изониазид на 30-50% увеличивают содержание карбамазепина в плазме.

Натрия вальпроат (депакин)

Механизм противосудорожного действия связан с накоплением в мозге ГАМК, так как натрия вальпроат тормозит её биотрансформацию и стимулирует её синтез. Кроме того, он блокирует натриевые каналы и в небольшой степени – кальциевые каналы Т-типа. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови при пероральном приеме через 1-4 часа. Связывание с белками крови 90%. Достижение стабильной фазы концентрации в плазме крови через 2 дня. Выводится 3% почками и кишечником в неизменном виде. Остальное метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой.

Побочные эффекты (тошнота, атаксия, сонливость) наблюдаются относительно редко и выражены в небольшой степени. Натрия вальпроат может усиливать побочные эффекты других противоэпилептических средств.

Противопоказания к применению:

Абсолютные: аллергическая гиперчувствительность, тяжёлые заболевания печени, геморрагический синдром.

Относительные: сердечно-сосудистая недостаточность, почечная и печёночная недостаточность, заболевания крови, I триместр беременности.

Тесты

1. При физиологической желтухе фенобарбитал назначается в качестве:

- А) седативного
- Б) снотворного
- В) противосудорожного
- *Г) активатора функции печёночных микросомальных ферментов

2. При совместном применении фенобарбитала с ГКС:

- А) концентрация ГКС в крови увеличивается
- Б) концентрация ГКС в крови не меняется
- В) концентрация фенобарбитала в крови увеличивается
- *Г) концентрация ГКС в крови уменьшается

3. Укажите противосудорожный препарат

- *А) вальпроат
- Б) пирацетам
- В) гипотиазид
- Г) диакарб

4. При недостаточности какого витамина возникают судороги?

- А) вит А
- *Б) витД
- В) вит С
- Г) вит Е

5.ГОМК

- А) снижает внутричерепное давление
- *Б) не влияет на внутричерепное давление
- В) повышает возбудимость
- Г) не влияет на возбудимость

6..При недостаточности какого микроэлемента возникают судороги:

- *А) калий
- Б) натрий
- В) железо
- Г) селен

7. Для борьбы с гипоксией применяют:

- А) сибазон
- *Б) ГОМК
- В) валиум
- Г) димедрол

8. Укажите препарат, обладающий антиоксидантным свойством:

- А) сибазон
- Б) реланиум
- В) фенобарбитал
- *Г) витамин Е

9. Фенибут применяется при

- А) гипергликемии
- Б) гипертермии
- *В) энурезе
- Г) аритмии

10. Противопоказания к применению натрия оксипропионата

- *А) артериальная гипертензия
- Б) язвенная болезнь желудка
- В) хронический пиелонефрит
- Г) бронхиальная астма

11. Не относится к ФД эффектам ГОМК

- А) активирует образования креатининфосфата и АТФ
- Б) усиливает использования кислорода тканями
- *В) повышает внутри клеточный ацедоз
- Г) усиливает поступление в клетке ионов калия

12. При одновременном применении ГОМК с другими противосудорожными препаратами его доза

- *А) уменьшаются
- Б) увеличиваются
- В) не меняются
- Г) с другими противосудорожными препаратами не применяется

13. Не характерно для энцефабола

- А) способствует поступлению глюкозы в ткань мозга
- Б) уменьшает образование молочной кислоты
- *В) улучшает использование жирных кислот и аминокислот мозговой тканью
- Г) повышает двигательную активность

14. К побочным эффектам гексенала не относится

- А) отрицательное инотропное действие
- Б) снижение артериального давления
- *В) кровотечение
- Г) угнетение дыхания

15. Вальпроаты применяются в качестве

- *А) противосудорожных ЛС

- Б) антигипертензивных ЛС
- В) антигипотензивных ЛС
- Г) антиаритмических ЛС

16. Не относится к эффектам ГОМК

- А) снотворный
- Б) наркотический
- В) противосудорожный
- *Г) противоаритмический

17. Противопоказание к применению энцефабола

- *А) психомоторное возбуждение
- Б) перинатальные поражения мозга
- В) энцефалит
- Г) задержка умственного развития

18. Последний прием энцефабола

- А) не позднее 15 часов
- *Б) не позднее 17 часов
- В) не позднее 20 часов
- Г) не позднее 22 часов

19. Показание к применению энцефабола

- *А) олигофрения
- Б) психомоторное возбуждение
- В) повышение судорожной активности
- Г) больные эпилепсией, не получающие специфического противоэпилептического лечение

20. Не относится к побочным действия дефенина:

- А) атаксия
- Б) нистагм
- *В) повышение АД
- Г) мегалобластическая анемия

Задачи

1. Больной 10 лет. Диагноз: Эпилепсия. В качестве противоэпилептического средства получал фенобарбитал в течение месяца в суточной дозе 100 мг. Больной возбудился, появились атаксия, нистагм.

1. Укажите причину ухудшения состояния больного
2. Напишите клинический рецепт

** атаксия, нистагм – побочные действия фенобарбитала*

Rp. Phenobarbitali 0,05

D.S. По 1 табл 1 раз в день.

2. Больной 12 лет. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма. Для профилактики возникновения приступов бронхиальной астмы принимает эуфиллин в таблетках. Больной простыл. Поставлен диагноз: Неврит тройничного нерва. Назначен карбамазепин. Через 3 дня лечения у больного развился приступ бронхиальной астмы.

1. Какова причина ухудшения состояния больного?
2. Ваши предложения по коррекции фармакотерапии.

**Карбамазепин – гепатоиндуктор-ускорил биотрансформацию эуфиллина. Необходимо увеличить дозу эуфиллина или добавить в комплексное лечение аэрозоли-селективные β_2 -адреномиметики.*

3. 14-летняя больная эпилепсией принимает конвулекс в суточной дозе 450 мг. На фоне ОРВИ температура тела поднялась до 39 °С. В связи с повышением температуры тела получала аспирин в течение дней. У больной появились тремор, алопеция, нарушился менструальный цикл.

1. Какова причина ухудшения состояния больной?
2. Ваши предложения по коррекции фармакотерапии.

** Аспирин замедляет метаболизм конвулекса и увеличивает содержания свободной фракции в крови, по этому у больной появились раннее побочные эффекты. Необходимо назначить в качестве жаропонижающего средства не аспирин, а другой НПВС.*

Литература

1. Кукес В.Г «Клиническая фармакология». М., 1991,2006.
2. Салимова Н.Р., Ходжаев А., Шакиров М.Р. «Терапия ксанаксом тревожно-депрессивных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Метод. рекомендации. Ташкент,2001г.
3. Снежневский А.В «Руководство по психиатрии» Том 1.2 1983г.
4. Морозов Г.В «Руководство по психиатрии» М. Медицина 1988г.
Том 1.2
5. Авруцкий Г.Я «Лечение психических больных». М Медицина 1981 г.
- 6 Личко А.Е., «Подростковая психиатрия» 2-е изд. М. Медицина 1985 г.
7. Райский В.А. «Психотропные средства в клинике внутренних болезней». М. Медицина 1982 г.