

39.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Convulsiile sînt contracții violente și repetate ale mușchilor striaiți, localizate sau generalizate, datorite descărcării anormale, necontrolate, a unui mare număr de impulsuri din neuronii cerebrali. Accesul convulsiv nu este o boală ci un simptom, un mod de reacție a organismului care este supus acțiunii anumitor excitații. El rezultă din suma a doi factori: unul endogen, reactivitatea convulsivantă, diferită de la un organism la altul; altul exogen, constituit din diferiți agenți (electrici, chimici, intoxicații, anoxie, tulburări metabolice, procese patologice — tumori intracraniene, inflamații meningeale și encefalice, traumatisme craniocerebrale, febră).

Convulsiile pot fi: *clonice*, contracții musculare bruște, scurte, ritmice, întrerupte, cu păstrarea coordonării între mușchii agonști și cei antagoniști; *tonice* (tetanice), contracții violente ale întregii musculaturii, cu lipsa coordonării între agonști și antagoniști.

Epilepsia (boala epileptică) este un sindrom caracterizat prin disritmie neuronală paroxistică, cu descărcări anormale hiperfrecvente, bruște, excesive ale neuronilor corticali și cu tulburare a stării de conștiință. La acestea se pot adăuga accesul convulsiv și hiperactivitatea vegetativă. Tulburările apar și dispar brusc, au durată variabilă și tendința la repetare.

Epilepsia are mai multe forme, diferențiate după manifestările clinice și electroencefalografice. Se pot diferenția două tipuri principale de convulsii: a) *parțiale* (simple, complexe, parțiale generalizate secundar); b) *generalizate* (generalizate tonico-clonice sau *grand mal*, absențe sau *petit mal*, tonice, atonice, clonice și mioclonice).

39.2. BAZE FARMACODINAMICE

Substanțele anticonvulsivante suprimă sau diminuează intensitatea convulsiilor produse experimental prin excitanți ale SNC (pentetrazol, picrotoxină, stricnină) sau prin curent electric iar la om influențează convul-

sile înfîlînte în diferite stări patologice (epilepsie, tumori intracraniene, edem cerebral etc.). Fiind utilizate ca medicație de bază în epilepsie, sînt numite curent antiepileptice. Dintre deprimantele SNC, narcoticele, hipnoticele, tranchilizantele și neurolepticele au și acțiune anticonvulsivantă. Primele două grupe de substanțe au acțiune inhibitoare generală, celelalte nu au efect electiv anticonvulsivant. De aceea nu sînt utile pentru practică.

Anticonvulsivantele modifică capacitatea creierului de a răspunde la diferiți stimuli provocatori de accese convulsive. Ele produc stabilizarea membranelor neuronilor, diminuează tendința la descărcări repetate și la iradierea în suprafață a descărcărilor convulsive. Ele acționează: asupra neuronilor modifiacăți patologic, diminuînd sau împiedicînd descărcarea excesivă; asupra neuronilor normali, ridicînd pragul excitabilității și împiedicînd modificarea tonusului lor de către descărcări excesive (împiedică difuzarea accesului convulsiv).

Clasificare. I. După criterii terapeutice.

- Anticonvulsivante cu acțiune predominantă în *accesele tonico-clonice*, în epilepsia focală, temporală și psihomotorie: fenitoina, fenobarbital, primidon, carbamazepina.
- Anticonvulsivante cu acțiune predominantă în *epilepsia minoră*: succinimide, oxazolidindione.
- Anticonvulsivante active în „*status epilepticus*”.
- Alte anticonvulsivante și adjuvante: ac. valproic, clonazepam, aciluree, inhibitori ai anhidrazei carbonice, tranchilizante, ac. glutamic, lidocaina, amfetamina etc.

II. După structura chimică.

- Barbiturice (fenobarbital); b) Pirimidindione (primidona). c) Hidantoină (fenitoina); d) Oxazolidindione (trimetadona). e) Succinimide (etosuximida, mesuximida morsuximida). f) Aciluree (fenacemid). g) Dibenazepine (carbamazepina). h) Benzodiazepine (diazepam, clonazepam). i) alte structuri (ac. valproic).

39.3. FARMACOTERAPIE

Principii de tratament al epilepsiei cu medicamente anticonvulsivante

a) *Alegerea medicamentului* (elor). La alegerea inițială a medicamentelor se va ține seama de forma clinică de boală și de traseele electroencefalografice ale bolnavului respectiv. Dintre mai multe medicamente cunoscută ca active în forma clinică ce urmează a fi tratată, se va alege cel mai activ pentru bolnavul în cauză. Se va ține seama de orarul crizei (medicamentelor).

b) *Posologia*. Doza se stabilește individual, pentru fiecare bolnav, prin taționare. În principiu se începe cu doze mici, care se cresc gradat, ajungîndu-se la doza de întreținere în 2—4 săptămîni.

c) *Ritmul administrării*. Este dependent de timpul de înjumătățire. Acest ritm trebuie astfel ales încît să se asigure, pe cît posibil, concentrații terapeutice pentru o parte cît mai mare din ciclul (tabelul 45).

Tabelul 45

Treatmentul convulsiilor (Metz, Tel., 1979; Vajda, 1975; Jevons, 1977)

Tip de convulsii	Medicamente	Doza zilnică medie (mg)		Nr. prize pe zi	Concentrația serică (μg/ml)		Temp de echilibrare (zile)	Timp de π 1/2 plasmatic
		Adult	Copii		Terapeutică	Toxică		
Tonic-clonice (grand mal, focale) Electiv	Fenitoina sau Carbamazepina	300—400 600—1200	4—7/kg 20—30/kg	1 2—3	10—20 3—8	25 10	8—21 2—4	7—12 ore (acut) 12—30 ore (cronic)
	Fenobarbital	150—250	3—5/kg (8/kg copii m/c)	1	15—30	50	15—30	1—2 zile (cronic) 2—6 zile (copii) 3—12 ore (adult)
Epilepsia minoră Electiv	Ac. Valproic sau Etosuximida	1000—3000 750—2000	30—60/kg 20—30/kg	2—3	50—100 40—100	200	1—2	8—15 ore 2—3 zile (adult) 36—72 ore (copii)
	Clonazepam	1.5—20	0.01—0.2/kg	1—2	0.010—0.072	—	4—8	18—50 ore (copii)
Temporale, psihomotorie	Ca la tonico-clonice. Asocierea a două medicamente este necesară frecvent.							

Tabellul 45 (continuare)

Medicamente	Doza inițială (mg)		Vârsta (ani)	Doze repetate (mg)		Doza maximă/24 ore
	Adulți	Copii		Adulți	Copii	
Status epilepticus Efectiv	Diazepam l.v.	5-10	1-5	5-10 la 20-30 min.	5-10 la 20-30 min.	100 mg
	Fenitoina l.v.	10-15/kg	30-50	100-150 la 30 min.	150-200 la 30 min.	1,5 g
Alternative	Fenobarbital l.v.	150-400	25-50	120-240 la 20 min.	200-400 la 20 min.	1 g
						12 mg/kg

d) **Determinarea concentrațiilor plasmatice.** Aceste determinări, efectuate sistematic de unii autori, au arătat că: circa 95% din bolnavii echilibrați clinic au concentrații plasmatice apropiate, deși dozele administrate sînt diferite de la un bolnav la altul; fenomenele clinice de supradozare sînt însoțite frecvent de concentrații plasmatice care depășesc limitele maxime recomandate; administrarea unei singure substanțe poate fi frecvent suficientă, dacă se realizează concentrații plasmatice terapeuțice. Trebuie reținut că concentrația plasmatică a unui anticonvulsivant este importantă la starea de echilibru. Timpul de atingere a acestei stări este în funcție de semivida ($T_{1/2}$) fiecărei substanțe, cele două entități fiind direct proporționale.

În principiu, determinarea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivantelor nu se face de rutină ci numai dacă nu se obține un efect terapeutic corespunzător cu doze terapeutice medii. Se încearcă astfel depistarea unor particularități farmacocinetice la bolnavii respectivi. Existența unor concentrații plasmatice scăzute, la un bolnav la care s-au recomandat doze terapeutice medii, se poate datora: neprecizării administrării; unor tulburări digestive; interacțiunii cu alte medicamente. Se vor face corecțiile de posologie care se impun.

e) **Urmărirea tratamentului.** Se va controla periodic bolnavul tratat, prin examen clinic și (eventual) teste de laborator, pentru depistarea la timp a efectelor adverse și luarea măsurilor corespunzătoare.

f) **Fenomene de supradozare.** Apariția fenomenelor de supradozare se poate explica prin: doze prea mari; biotransformare încetinită datorită insuficienței hepatice sau interacțiunilor cu alte substanțe; înlocuirii unei forme farmaceutice cu alta, care are biodisponibilitate diferită.

g) **Asocieri de medicamente.** Dacă este necesară asocierea mai multor antiepileptice între ele sau asocierea acestora cu alte medicamente, se vor evita substanțele care produc aceleași tipuri de efecte adverse și se vor consulta diverse materiale (tabele, grafice etc.) pentru cunoașterea eventualelor interacțiuni și adoptarea măsurilor care se impun. Medicamentele anticonvulsivante se asociază după caz, cu medicație adjuvantă, psihoterapie, dietă.

h) **Durata tratamentului.** Reducerea dozelor administrate se va face numai în cazurile cînd bolnavul tratat nu mai prezintă crize timp de 1-2 ani sau dacă apar efecte adverse, care impun schimbarea preparatului. În acest din urmă caz înlocuirea se face progresiv.

i) **Status epilepticus.** Tratament i.v. Indicația pentru oprirea tratamentului este încetarea convulsivilor. Toate medicamentele folosite în acest scop pot produce decesul bolnavilor dacă se injectează prea repede sau în doze prea mari. Dacă diazepamul, fenitoina sau fenobarbitalul nu sînt active se recurge la anestezie generală.

39.4. FENOBARBITAL

Sin. Phenobarbitalum (DCI), Phenobarbitone, Fenobarbital¹, Barbitophenyl², Gardenal³, Lepinal⁴, Luminal⁵, Sevenal⁶.

P. fiz.-chim. Pulbere albă, solubilă în apă 1/1.000. Se folosește sarea de sodiu, solubilă în apă 1/3. Soluția apoasă 10% a sării de sodiu are pH peste 11 și se descompune lent. O soluție 3,95% este izosmotică cu serul sanguin. Fenobarbitalul are pK_a 7,2.

P. fîn. Absorbție digestivă. Pic plasmatic după 6-18 ore. Circulă legat 40-60% de proteinele serice. Biotransformat în ficat, cu rata de 1% pe oră și excretat renal, netransformat 27-50%. Eliminarea mai mare în urina alcalină. $T_{1/2}$ 48-144 ore. Steady state în 7 zile. Diminuarea efectivă la 7 zile după reducerea dozelor sau oprirea administrării. Induce enzimele microzomale hepatice. Traversază placenta, realizînd la făt 95% din concentrația serică de la mamă. Rata eliminării la nou-născuți între 1-20% zilnic.

P. fîn. Este activ experimental față de convulsile prin schimbare SNC sau prin șoc electric. Acțiunea sa anticonvulsivantă nu este legată de efectul sedativ întrucît este eficient adesea în doze nesedative, iar amfetamina, care neutralizează acțiunea sedativă a fenobarbitalului, nu influențează efectul anticonvulsivant al acestuia. Diminuă excitabilitatea electrică a scoarței motorii, împiedică activarea neuronilor corticali prin impulsuri aferente, prelungeste timpul de refacere neuronală și deprimă reflexele spinale mono- sau plurisnaptice.

FARMACOTERAPIE

La om acționează efectiv în marele rău epileptic, dînd rezultate pozitive în 70% din cazuri. Crizele devin mai ușoare și mai rare, starea generală este ameliorată. Cazurile refractare pot fi ameliorate prin asocierea cu fenitoină. Fenobarbitalul are acțiune mai redusă în micul rău și în convulsii de diferite cauze (uremie, eclampsie), este slab în schizofrenia psihomotorii. Este antiepileptic de elecție la copiii mici și la preșcolari, la care fenitoina produce frecvent efecte adverse.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Precauții: Întreruperea administrării nu se va face brusc (putînd apărea accese grave) ci gradat.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Fenobarbital[†]: flacon cu 10 comprimate de 0,1 g; cutie cu 10 comprimate de 0,015 g; fiole de 2 ml cu 0,2 g fenobarbital în propilenglicol (sol. 10%).

Mod de admin., posol. Oral. La adulți, doza medie anticonvulsivantă 0,15—0,25 g/zi. Când doza care ameliorează epilepsia produce somnolență se poate asocia cu amfetamina. Sedativ 15—30 mg. Inj. i.m. Anticonvulsivant 1—3 fiole pe zi. În tratament de întreținere dozele se administrează la 8 ore, la persoane cu funcție renală normală și când clearance-ul creatininei este peste 50 ml/min. Prizele se distanțează la 8—12 ore când clearance-ul creatininei este între 10—50 ml/min. și la 12—24 ore sub 10 ml/min. Copii Oral sau rectal. Sedativ 6 mg/kg/24 ore, repartizat în 2—4 prize. I.m. Anticonvulsivant 3—5 mg/kg.

INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

APAB, aminoflină, bicarbonat de sodiu, benzilpenicilina potasică, cefalotină, clorpromazina, codeina fosforică, efedrina, eritromicina, fenitoina, fitomenadionă, hidralazina, hidroclortizon hemisuccinat, hidroxizina, insulina, kanamicina, meperidina, metadona, metilfenidat, morfina, noradrenalina, papaverina, procaina, proclorperazina, promazina, prometazina, soluții acide, streptomicina, succinilcolina, tetraciclina, vancomicina.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot fi scăzute hematocrit, hemoglobina, număr eritrocite (T, anemie megaloblastică prin tulburarea metabolismului ac. folic) număr leucocite (T, pancitopenie), număr trombocite (T). Poate crește VMH (T, anemie megaloblastică). Plasmă. Poate scădea timpul de protrombină (T). Ser. Poate scădea bilirubina (C, inducție enzimatică), retenția BSP (C, crește clearance-ul mai ales la nou-născuți), folat (T), fosfat (C, crește clearance-ul prin hiperparatiroidism). Poate crește fosfataza alcalină (T, poate produce osteomalacie). Urină. Poate crește ac. glutaric (C, inducție enzimatică), FIGLU (T, în anemie megaloblastică).

39.5. FENITOINA

Sim. Phenytoinum (DCI), Fenitoin[†], Dilhidan[®], Dilantin[®], Diphedan[®], Dophenin[®] Epanutin[®]

P. fiz.-chim. Difenilhidantoina. Pulbere albă, insolubilă în apă. Pentru administrare injectabilă se folosește fenitoina sodică, solubilă în apă.

P. farm. Se absoarbe bine în tubul digestiv. Picul plasmatic după 3—12 ore. Se distribuie în cantități egale în plasmă și SNC. Este metabolizată în proporții ridicate. Există diferențe mari între bolnavi privind absorbția și biotransformarea fenitoinel. La unii bolnavi doze mari de fenitoină nu produc efect anticonvulsivant și nici efecte adverse. Este necesară determinarea nivelului plasmatic la cei care nu răspund la dozele medii. Eliminarea prin urină, în cea mai mare parte ca glicuroconjugat și 10% nemođificată. $T_{1/2}$ 12—36 ore (media 24 ore, la doze terapeuțice mici sau medii). Concentrația de echilibru (steady-state) se atinge

în 5—7 zile la concentrații sanguine mici și în 4—6 săptămâni la nivele mai mari. Scăderea efectului apare la 5—7 zile de la reducerea dozelor sau întreruperea administrării.

P. farm. Are acțiune antiepileptică fără a produce deprimarea generală a SNC. Ridică de 3—4 ori pragul excitabilității cortexului motor, fără a avea efect perceptibil asupra arilor senzoriale. Nu împiedică convulsiile prin stricnină și pentetrazol dar le modifică pe cele produse prin curent electric. Fenitoina scade neurotransmisia și potențează inhibiția mediată prin GABA. Blochează canalele de sodiu diminuând influxul ionului, stabilizează activitatea bioelectrică a celulelor nervoase dar și ale miocardului și mușchilor netezi digestivi. Deprimă secreția gastrică și intestinală, diureza, reflexele vestibulare și are acțiune antifibrilantă.

P. toxic. Fenitoina produce efecte adverse la 15% din bolnavi: ameteli, nervozitate, tremurături, dureri oculare, nistagmus (ca conc. serice 8—20 μg/ml); tulburări ale vederii, confuzie, halucinații, ataxie, dizirritie (la peste 30 μg/ml); gastralgii, disfație, hematemeză, raș morbiliformă, dermatită exfoliativă, icter, anemie aplastică sau megaloblastică (prin lipsa ac. folic), hiperplazia gingivilor, redureoasă (la 30—40% din copii și tineri tratați), hirsutism, sindrom lupoid, osteomalacie. Poate produce cataractă subcapsulară anterioară și posteroară. La bolnavi cu intoleranță la fenitoină poate apărea distensie abdominală, care persistă uncori și după oprirea tratamentului iar alteori poate ajunge până la ileus paralițic letal.

Anemia megaloblastică nu este influențată de cianocobalamina dar răspunde la acid folic, fiind posibilă continuarea tratamentului cu fenitoină sub acoperire cu ac. folic.

La administrare i.v. fenitoina poate produce hipotensiune arterială marcată, deprimare respiratorie, midriază, salivare, hipertermie. Doza de 150 mg i.v. injectată într-un minut la bolnavi cu tahicardie supraventriculară poate produce fibrilație ventriculară. La doza de 250 mg i.v. folosită ca antifibrilant se poate produce oprirea inimii.

FARMACOTERAPIE

La om este efice în marele rău epileptic și epilepsia psihomotorie și puțin activă în micul rău. Eficacitatea în epilepsie apare după câteva zile de administrare. Acțiunea este potențată de barbiturice.

Fenitoina este medicamentul de elecție în convulsii tonico-clonice la adulți și copii suprimând crizele în 60—65% din cazuri și reducând gravitatea și numărul crizelor în alte 20% din cazuri. Activitatea intelectuală și memoria, capacitatea de concentrare și de muncă sînt ameliorate, starea generală îmbunătățită, echilibrul emotiv restabilit. Se poate asocia cu fenobarbital, trimetadona.

În epilepsia psihomotorie deși este mai slabă decât fenacemidul, poate diminua mult sau suprima accesele.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Circol. Insuficiența cardiacă, hepatică, renală, hipertensiune arterială, leucopenie, anemie.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Feniton^T, flacon cu 20 comprimate de 100 mg; flacon cu 20 capsule de 50 și de 100 mg.

Mod de admin., posol. Oral, în 1—2 prize zilnice, după masă. Adulți, 2—4 comprimate pe zi. Copii: până la 5 ani 1/2 comprinat pe zi; 5—8 ani un comprimat pe zi; peste 8 ani 2 comprimate pe zi. În mod obișnuit, la adulți, doza de 300 mg pe zi determină dispariția sau diminuarea crizelor epileptice, cu incidență mică a efectelor adverse. La unii bolnavi pentru obținerea efectelor favorabile este necesar să se crească doza până la 700 mg/zi dar crește și incidența efectelor adverse.

INTERACȚIUNI

Măresc efectele fenitoinel, *anticoagulante orale* (toxicitatea), *alcool* (toxicitatea în intoxicația acută etanolică), *cloramfenicol* (toxicitate), *clonazepam*, *cimetidina*, *contraceptive orale*, *dexametazon* i.v., *disulfiram*, *dopamina* (hipotensiune cu fenitoina i.v., se folosește alt anticonvulsivant), *imipramina* (toxicitate), *izoniazid* (toxicitate), *fenilbutazona* (toxicitate), *sulfamide*, ac. *valproic* (toxicitate).

Scad efectele fenitoinel, *alcool* (uzul cronic), *carbamazepina*, *diazoxid*, ac. *folic*, *fenotiazine*, *piridoxina*, *teofilina*, *vaccinul influenței*.

Fenitoina scade efectele substanțelor *carbamazepina*, *anticoagulante orale*, *cloramfenicol* (se alege alt antibiotic), *contraceptive orale*, *cortico-steroizi* (se cresc dozele acestora), *diazoxid* (efectul hipoglicemiant), *dispiramida*, *doxiciclina*, *estrogeni* (se cresc dozele acestora), *furosemid* (se cresc dozele), *haloperidol*, *levodopa* (nu se folosește fenitoina pentru di-kinezi la parkinsonieni tratați cu levodopa), *pefidina* (se cresc dozele), *primadona*, *chinidina*, *streptozocin*, *teofilina*, *T₁* și *T₂*, *tetraciclina*, ac. *valproic* (convulsii).

Fenitoina crește efectele pentru *anticoagulante orale*, *litru* (toxicitate). Alte interacțiuni cu ac. *nalidixic*, *metilfenidat*, *digitalice*, *cicloserina*, *amantadina*, *barbiturice*, *benzodiazepine*, *salicilați*.

INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

Aminoflina, benzilpenicilina, cefalotina, cloramfenicol hemisuccinat, difenhidramina, eritromicina, hidroxizina, kanamicina, insulina, levalorfan, lincomicina, metaraminol, metilfenidat, noradrenalina, oxitetraciclina, fenobarbital, fenilefrina, fitomenadiona, procaina, procainamida, proclorperazina, promazina, prometazina, streptomitricina, sulfafurazol, tetraciclina, vancormicina.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot apare celule LE. (T). Pot crește eozinofile (T, rar), nr. leucocite (T, în eozinofilie), metemoglobină (T, în anemie hemolitică), VME (T, în anemie megaloblastică). Pot scădea hematocrit, hemoglobină, nr. eritrocite, nr. leucocite, nr. trombocite (T, anemie megaloblastică, hemolitică, aplastică, pancitopenie). Plasmă. Pot crește corticosteroidi (T), timp protrombina (C, interacțiune cumarinice). Poate scădea insulina (T, diminuează răspunsul insulinei la glucoză). Ser. Pot crește alfa₁-globuline (D).

bilirubina (T, sensibilizare, rar), retenția BSP (T, sensibilizare sau colelitază), cefalina-floculare, colesterol, fosfataza alcalină (T, hepatotoxicitate cu necroză centrolobulară), glucoza (D, inhibă secreția insulinei), GOT, GPT, timol (T, colestază). Pot scădea barbiturice (L, metoda cu difenilcarbazonă), IGA (T, la 20% din cei tratați), PBI (C, interacțiune de deplasare cu tiroxina), tiroxina (C). Testul Coombs poate deveni pozitiv (T, efect imunologic). Urină. Pot crește ac. aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen (T, poate produce porfirie acută), colorația (roz, roșie, roșu-brună), FIGLU (C, diminuează absorbția ac. folice), glucoza (D), 6-hidroxihidrocortizon (T). Poate scădea 17-cetosteroidi (T). Fecale. Pot crește copro- și protoporfirina (T).

39.6. PRIMIDON

Sin. Primidonum (DCI), Primidon^T, Mysolin^R, Majsolin^R.

P. fiz.-chim. Derivat de pirimidinonă. Pulbere albă, puțin solubilă în apă (1/5000).

P. fctn. Bine absorbită din tubul digestiv, concentrația sanguină maximă se atinge după 2—4 ore. Biotransformată parțial în fenobarbital.

P. fctm. Ridică pragul și modifică aspectul diferitelor tipuri de convulsii provocate prin excitarea electrică sau excitarea SNC. La greutate echivalentă este mai puțin activ decât fenobarbitalul. Nu are acțiune hipnotică.

P. ftoz. Efectele adverse sînt egale sau mai pronunțate decât ale fenobarbitalului. Se observă amețeli, cefalee, instabilitate, somnolență, dizartrie, apatie, tensiune psihică, grețuri, vărsături, erupții pruriginoase, anemie megaloblastică, sindrom lupoid.

FARMACOTERAPIE

Indicat în marea rău epileptic și în epilepsia psihomotorie. Inactiv în micul rău.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Afectiuni dermatologice, sanguine.
Precauții. Debili, insuficiență hepatică, renală, cardiacă.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Primidon^T, flacon cu 30 comprimate de 250 mg.

Mod de admin., posol. Oral, în 2—3 prize zilnice. Adulți, doza medie terapeutică 0,75—1,50 g pe zi. Cel mult 2 g/zi. Se ajunge la această doză începînd tratamentul cu 0,25 g pe zi și crescînd treptat, cu alte 0,25 g la 3—5 zile. Dacă primidona se asociază cu alte anticonvulsivante, doza zilnică se reduce. Copii pînă la 6 ani, doza medie este circa jumătate din cea a adultului.

INTERACȚIUNI

Efectele primidonei sînt diminuate de *carbamazepina*, *fenitoina*. Primidona diminuează efectul *contraceptivelor orale*, *chinidinei*.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot scădea hematocrit, hemoglobină, nr. eritrocite (T, anemie megaloblastică), nr. leucocite, nr. trombocite (T, pancitopenie). Poate crește VMH (T, în anemia megaloblastică). Poate deveni pozitiv testul pentru celule L.E. (T, rar). Ser. Poate scădea folatul (T). Urină. Poate crește FIGLU (T).

39.7. CARBAMAZEPIN

Sin. Carbamazepinum (DCI), Tegretol[®], Finlepsin[®], Stazepin[®].

P. fiz.-chim. Derivat de iminodilben, apropiat structural de imipramină (derivat de iminodibenzil). Pulbere albă sau alb-gălbuie, practic insolubilă în apă.

P. fcin. Absorbție digestivă bună cu picul plasmatic avînd variații individuale mari după 6—8 ore. Legare de proteine 70%. Puternic inductor enzimatic. *T_{1/2}*, inițial circa 36 ore, scade la circa 20 ore după ingestie regulată timp de o lună. Biotransformare completă.

P. fđin. Experimental inhibă convulsile electrice prin stimularea centrilor subcorticali și deprimă slab pe cele produse prin stimularea ariei motorii corticale. Antidiuretic în diabetul insipid hipofizar.

P. ftoz. Efectele adverse apar la 50% din bolnavi cu concentrații serice peste 5—10 μg/ml dar și sub 5 μg/ml: diplopie, amețeli, somnolență, ataxie, nistagmus, anorexie, grețuri, edeme, anemie, leucopenie, pancitopenie, sindrom lupoid. Malformații (spina bifida, palatoschisis, malformații ale inimii, circumferință redusă a capului).

FARMACOTERAPIE

La om produce efecte pozitive în 75% din cazurile de mare rău epileptic, grave și severe, cu crize frecvente, neinfluențate de alte anticonvulsivante. Are acțiune sedativă și tranchilizantă. Ameliorează starea generală și comportamentul epilepticilor, tulburările psihice dintre crize, frecvente în epilepsiile grave (somnolență, agresivitate, bradipsihism, iritabilitate, anxietate). Are acțiune favorabilă în epilepsia psihomotorie și cea temporală. Efectele în mîncul rîu sînt slabe.

Are eficacitate în nevralgia de trigemen (idiopatică sau din scleroza multiplă), în durerile fulgurante din tabes, în diabetul insipid hipofizar (latență 24—48 ore), în poliuria și poliipsia de cauze neurohormonale.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Gravide.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Stazepin[®] (Polfa, R.P.P.), flacon cu 50 comprimate de 200 mg.

Mod. de admîn., posol. Antiepileptic. Adulti, în 2—3 prize zilnice. Se începe cu doza de 200 mg de 1—2 ori/zi și se crește gradat pînă la 0,8—1,2 g/zi în 3—4 prize. Întreruperea administrării nu se face brusc. Copii,

doza de întreținere, 2 prize zilnice, pînă la un an 0,1—0,2 g/zi; între 1—5 ani 0,2—0,4 g/zi; între 5—10 ani 0,4—0,6 g/zi; 10—15 ani 0,6—1 g/zi.

Nevralgia de trigemen, inițial 200 mg X 1—2/zi, se crește gradat pînă la 200 mg de 3—4 ori/zi. Diabet insipid 200 mg X 1—3/zi. Acționează numai dacă există o secreție fiziologică de ADH. Efectul este potențat de clorpropamidă.

INTERACȚIUNI

Crește efectele carbamazepinei, cimetidina (toxicitate), eritromicina, izoniazida, litul (toxicitate), propofen, troleadomicina, alcoolul. Scad efectele carbamazepinei, fenitoina, verapamil și diltiazem (toxicitate), dozele de carbamazepină se reduc la jumătate.

Carbamazepina scade efectele la anticoagulante orale, contraceptiv orale, doxiciclina, fenitoina, etosurimida, clonazepam, primidona, ac. valproic, teofilina. Carbamazepina crește efectele la cimetidină (toxicitate), izoniazidă (toxicitate), fenobarbital.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singe. Pot scădea hematocrit, hemoglobină, nr. eritrocite (T, pancitopenie), nr. leucocite (T, la 15%), nr. trombocite (T). Ser. Pot crește bilirubina, retenția BSP, fosfataza alcalină, GOF, GPT (T, colestază; hepatotoxicitate), uree (T, nefrotoxicitate). Pot scădea calciul, sodiul (D). Urină. Poate crește glucoza (T).

39.8. TRIMETADION

Sin. Trimethadionum (DCI), Trepal[®], Trimedal[®], Trimetin[®], Tridione[®], Epidin[®], Troxidom[®].

P. fiz.-chim. Pulbere albă, cu miros slab camforat. Solubil în apă 1/13.

P. fcin. Se absoarbe bine din tubul digestiv. Este complet metabolizat, mai ales în ficat, metabolitul principal fiind 5,5-dimetil oxazolindin 2,4-diona, care se elimină lent prin urină (3% în 24 de ore).

P. fđin. Antagonizează convulsile produse de pentetrazol sau de curenitul electric și conferă protecția de grade diferite față de stricnină, nicetamidă, cocaină. La om acționează efectiv în micul rău epileptic. Nu modifică electroencefalograma normală. Doze terapeutice produc o acțiune sedativă slabă. Nu are efect hipnotic.

Este analgezic, cu efect apropiat de codeină sau acid acetilsalicilic și antispastic slab.

Trimetadiona acționează prin scăderea bicarbonatului și Cl plasmatic și diminuarea pH-ului intracelular.

P. ftoz. Ca efecte adverse produce somnolență (măturată de amfetamină), amețeli, cefalee, astenie, iritații gastrice, hemeralopie (în 50—70% din cazuri), dureri ale globilor oculari, fenomenul de „sărăcure” (tulburări ale vederii la lumină vie, la 30% din bolnavi), erupții cutanate, alopecia, dermatită exfoliativă, leucopenie, trombopenie, anemie aplastică, dereglări ale vederii la lumină vie, la 30% din bolnavi), erupții cutanate, alopecia, nefroză, hepatită toxică. Doze foarte mari produc somn, comă, dereglări respiratorii.

FARMACOTERAPIE

Este indicată în micul rău epileptic, dînd rezultate pozitive în 65—70% din cazuri. În epilepsia psihomotorie efectele sînt slabe. Se poate asocia cu bromuri, fenobarbital, hidantoina.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Insuficiență hepatică, renală, leucopenie, trombopenie, anemie.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Trepal^T, flacon cu 50 comprimate de 150 mg.

Mod de administr., posol. Oral, doză zilnică repartizîndu-se în 3—4 prize, după masă. Adulți 0,9—2,1 g/zi. Copii, inițial 15—25 mg/kg/zi, crescînd treptat pînă la 0,3—0,9 g/zi, în funcție de vîrstă.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Sînge. Pot scădea hematocrit, hemoglobină, nr. eritrocite (T, poate produce anemie aplastică), nr. leucocite (T, leucopenie), nr. trombocite (T). Poate deveni pozitiv testul pentru celule L.E. (T). Ser. Pot crește bilirubina, retenția BSP, colesterol, fosfataza alcalină, GOT, GPT, timol (T, hepatotoxicitate), uree (T). Pot scădea proteinele (T). Urină. Pot crește hemoglobina (T, mai ales la copii), proteine (T). Fecale. Pozitivă reacția pentru hemoragii oculte (T).

39.9. ETOSUXIMIDA

Sin. Ethosuximidum (DCI), Suxilep^N, Zaronit^R.

P. fiz.-chim. Succinimidă, izoster al oxazolindionei. Pulbere albă, solubilă în apă 1/4,5.

P. farm. Absorbție bună digestivă, cu picul plasmatic în 1—4 ore. Difuziune bună în SNC. Excreție urinară, 10—20%, neformată.

P. fîdm. Are acțiune asemănătoare cu trimetadona, antagonizînd experimental convulsile pentetrazolice și acționînd mai slab față de cele electrice. Climic are activitatea cea mai mare față de micul rău epileptic.

P. farmac. Tulburări digestive (hiporexie, grețuri, vomă). Efecte adverse hematologice (leucopenie, agranulocitoză), SNC (astenie, somnolență). Eruptii cutanate.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Suxilep^N (Veb Arzneimittelwerk — Dresden, R.D.G.): flacon cu 150 capsule de 0,25 g; flacon cu 50 ml sirop (15 picături = 0,25 g etosuximidă).

Mod de administr., posol. Oral, înainte de masă, în 2 prize. Inițial 1—2 capsule/zi, crescînd gradat pînă la 2—4 capsule/zi. Doza maximă 8 capsule/zi. Copii mici 3 capsule/zi sau 15 pic. de 3 ori pe zi.

INTERACȚIUNI

Ac. valproic crește concentrația serică a etosuximidei de 3 ori.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Sînge. Pot scădea hematocrit, hemoglobina, nr. eritrocite (T), nr. leucocite (T, la 10% din bolnavi), nr. trombocite. Pot crește eozinofilele (T). Poate deveni pozitiv testul pentru celule L.E. (T). Ser. Pot crește bilirubina, cefalina (T), GOT (T, crește la 1/3 din bolnavi), uree (T). Test Coombs pozitiv (T). Urină. Pot crește proteinele.

39.10. MORSUXIMIDA

Sin. Morsuximidum (DCI), Morfolep^N, Succinimidă, activă experimental în convulsii produse prin pentetazol, stricnină, stimul electric.

Eficace în micul rău dar și în unele forme de mare rău, epilepsia psihomotorie.

Produce efecte adverse, dureri epigastrice, cefalee, amețeli, grețuri, vomă, astenie care dispar spontan sau la reducerea dozelor. Eruptii cutanate, hematurie, tulburări hematologice sînt fenomene mai grave care necesită întreruperea administrării.

Oral, după mese, inițial 250 mg de 1—3 ori pe zi. Se crește cu 250 mg la 3 zile pînă la dispariția crizelor sau apariția efectelor adverse, fără a depăși 3 g/zi în 3—4 prize.

Prod. farm. ind. Morfolep^N (Chinoïn, R.P.U.), flacon cu 20 comprimate de 0,5 g și cutie cu 200 comprimate de 0,5 g.

39.11. FENACEMID

Sin. Phenacemidum (DCI), Fenacemid^R, Penuron^N, Epiciase^R. Fenilacetiluree. Analogul, cu inel deschis, al 5-fenilhidantoiniei.

Se absoarbe bine din tubul digestiv. Se menține în sînge 4—5 ore timp în care acționează farmacodinamic. Este metabolizat în ficat și eliminat pe cale renală, în cea mai mare parte sub formă de metaboliți (ac. fenilacetic, fenoli). Nu se concentrează în SNC.

Are un spectru larg de acțiune, fiind activ față de convulsile produse prin pentetazol sau curent electric și clinic, față de marea și micul rău epileptic și, mai activ încă, în epilepsia psihomotorie. Nu are acțiune hipnotică.

Este unul dintre cele mai toxice antiepileptice, producînd somnolență, tulburări gastrointestinale, hepatice, sanguine, eruptii cutanate. La administrare prelungită poate produce tulburări psihice (modificări ale personalității de tip paranoic, iritabilitate, agresivitate, violență, delir etc.).

Contraindicăți: Insuficiența hepatică. Precauții: Persoane cu afecțiuni psihice anterioare.

Administrare oral, în 3 prize zilnice, după mese. Se începe cu doza minimă indicată și se crește treptat, sub supraveghere medicală. Adulți, 1,5—3 g/zi. Copii: 5—10 ani 0,75—1,5 g/zi; sub 5 ani 0,5—1 g/zi.

39.12. DIAZEPAM

A se vedea cap. 38.6.9.

P. fđm. Doze de 0,10—0,15 mg/kg i.v. la țepure suprimă descărcările penicilinelor neo- și paleocorticale. Ridică pragul convulsivilor pentetrazolice și al descărcărilor necorticale și rinencefalice rezultate din stimularea electrică a zonelor respective.

FARMACOTERAPIE

Este medicamentul de elecție în stările de rău epileptic cele mai mult cazuri fiind calmate după administrarea a 5—10 mg substanță. Este eficientă în cazurile când există sau nu crizele convulsive, în cazuri generalizate sau parțiale, însoțite de coma sau în lipsa acesteia. Acțiunea este de scurtă durată, fiind necesare 4—6 administrări pe zi.

Produce efecte favorabile în epilepsia psihomotorie, în crizele focale, epilepsia mioclonică, micul rău. În marele rău are efecte slabe sau poate crește frecvența crizelor. Asociat cu alte antiepileptice poate determina necesitatea de a mări dozele acestora.

FARMACOGRAFIE

Mod de admin., posol. Intravenos. Doza inițială este de 5—10 mg, atât la adulți cât și la copii, injectată cu viteză de 1—5 mg pe minut. Dacă este necesar se va repeta doza de 5—10 mg la 20—30 minute (adulți și copii), până la doza maximă de 100 mg în 24 de ore.

Indicația de oprire a tratamentului este suprimarea convulsivilor. Ca toate medicamentele utilizate în status epilepticus poate produce moartea în administrare prea rapidă sau supradozare.

39.13. CLONAZEPAM

Sin. Clonazepamum (DCI), Antelepsin^N, Rivotril^R, Clonopin^R.

P. fđm. Activ în micul rău, cu eficacitate inferioară etosuximidei și ac. valproic. Activ în convulsile mioclonice (mai ales la copii) și atinetice, în epilepsia fotosensibilă. În status epilepticus pe cale i.v.

P. sfor. Sedare (frecvent), mai ales la începutul tratamentului, toletanță, amețeli, ataxie. Hipersecreție salivară și bronșică, mai ales la sugari și copii mici. Nu se asociază cu ac. valproic (sedare profundă).

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Antelepsin^N (Germed, R.D.G.). Cutii cu 50 compr. de 0,25 mg. Cubie cu 50 compr. de 1 mg.

Mod de admin., posol. Oral în 1—2 prize zilnice. Sugari 1—3 mg/zi. Copii mici 2—6 mg. Școlari 3—6 mg. Adulți 3—7 mg. În status epilepticus i.v. lent 0,5 mg la copii și 1 mg la adulți.

39.14. LIDOCAINA

A se vedea cap. 35.

P. fđm. Doza de 50 mg/kg la șoarece, oferă protecție completă față de electroșoc. Efectul apare după 5 minute de la injecție și durează 15—30 minute. Se menține un efect protector parțial timp de 4 ore.

FARMACOTERAPIE

În starea de rău epileptic are eficacitate deosebită, deși este ceva mai puțin activ decât diazepamul.

FARMACOGRAFIE

Mod de admin., posol. Intravenos, perfuzie sau injecții. Doza medie 2—5 mg/kg. La nevoie se poate ajunge la cel mult 600 mg/24 ore.

39.15. ACID VALPROIC

Acidum valproicum (DCI). Acid propil-2 valerice sau ac. n-dipropilacetico. Se folosește mai ales sub formă de valproat de sodiu. *Sin. Copvuler^R, Depakener^R, Depakinet^R, Depakine^R, Ergenyl^R.* Este activ și ca sare de calciu (*sin. Convulsifin^R*) și sare de magneziu (*sin. Lograbal^R*). Folosit inițial ca solvent organic.

Picul sanguin se atinge la o oră după formele cu absorbție gastrică și la 3—7 ore după formele enterosolubile. T_{1/2} 8—15 ore la adult și copil, la 20 ore la nou-născut. Difuzează în l.c.r., laptele matern și șungele fetal în concentrații de 10 ori mai mici decât cele sanguine. Eliminare predominant renală, ca atare și ca metaboliți inactivi.

Nu este sedativ dacă se administrează singur. La unii bolnavi poate fi slab stimulator. Are acțiune anticonvulsivantă printr-un mecanism necunoscut. La om necesită administrare repetată, uneori până la 2 săptămâni, pentru apariția efectului terapeutic opdim (Lance, Anthon, 1977). Este activ în marele și micul rău epileptic, în convulsii mioclonice, în epilepsia fotosensibilă (Pinder și colab., 1977), în convulsile din stări febrile la copii (Cavazzuti, 1976).

Efectele adverse sînt fenomene hepatotoxice, uneori grave la tratamentul prelungit, tulburări hemoragice (peteșii epistaxis, otoragie) (Van Voss și colab., 1976), somnolență sau hiperexcitabilitate, tulburări motorii, grețuri, vomă, diaree, diminuate prin administrare la mese, alopecie, hiperpigmentare, hipersalivație, erupții cutanate, cefalee, insomnie, deprimarea măduvei hematoformatoare, malformație la nou-născuți.

Potențează barbituricele, neurolepticele, antidepresivele.

Administare orală, în 2—3 prize, la mese, cu apă negazoasă. Doze Adulți și adolescenți 20—30 mg/kg. Copii 30—40 mg/kg. Sugari 30 mg/kg.

INTERACȚIUNI

Creșc efectele acidului valproic, *antiacide* (se administrează la distanță de cel puțin o oră), *sălciclați* (se folosesc aite analgezice-antipiretice). Scad

efectele ac. valproic, carbamazepina. Clonazepam poate precipita status epilepticus (nu se asociază). Ac. valproic crește efectul diazepamului i.v. al fenobarbitalului. Cu fenitoina crește incidența convulsiilor.

39.16. ALTE ANTICONVULSIVANTE

Barbiturice. Methylphenobarbitalum (DCI), sin. Prominal[®].
Hidantoina. Mephentoinum (DCI), sin. Mezantoin[®]. *Ethotoinum* (DCI), sin. Peganon[®].
Succinimide. Phensuximidum (DCI), Milontin[®], Lifene[®]. *Mesuzimidum* (DCI), sin. Celontin[®].
Benzodiazepine (cap. 38.6). Nitrazepam. Clorazepat. Lorazepam.
Antagoniști ai benzodiazepinelor. Flumazepil (Ro 15-1788) (Scollo-La-vizzari, 1984).

Bibliografie

CAVAZZUTI G. B., *Epilepsia*, 1975, 16, 647. JEAVONS P. M. și colab., *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1977, 19, 9. JEAVONS P. M., *Practitioner*, 1977, 219, 542. LANCE J. W., ANTHONY M., *Arch. Neurol.*, 1977, 34, 14. PINDER R. M. și colab., *Drugs*, 1977, 15, 81. POPESCU V., ARION C., *Produse farmaceutice*, 1975, iun. 8. SCOLLO-LA-VIZZARI G., *Europ. Neurol.*, 1984, 23, 1. SIMON D., PENRY J. K., *Epilepsia*, 1975, 16, 549. VAJDA F. J. E., *Australian Preser.*, 1975, 1, 6. Von VOSS H. și colab., *Br. Med. J.*, 1976, 2, 179.

40.

ANTIPARKINSONIENE

40.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Sindromul parkinsonian este caracterizat prin prezența a trei manifestări principale: hipertonia musculară (rigiditate de tip plastic), hipokinezie (bradikinezie, consecința rigidității), tremor. La acestea se pot adăuga: simptome senzoriale (dureri în membre, spate și coloana vertebrală, datorită rigidității musculare); tulburări ale reflexelor; simptome vegetative; tulburări psihice.

Sint cunoscute două mari grupe de parkinsonism: boala Parkinson, idiopatică (paralizia agitantă) și parkinsonismul secundar cu trei cauze principale: postencefalitic; aterosclerotic; medicamentos și toxic.

Sindromul parkinsonian este datorit unor leziuni în paleo-striat și în locus niger. Are tendință evolutivă continuă, cel mai adesea lentă, în decurs de ani.

Pe plan neurochimic în toate formele sindromului parkinsonian există o scădere a dopaminei în locus niger, corpul striat (nucleul caudat, putamen) și alte zone subcorticale.

Manifestările bolii reflectă tulburarea echilibrului normal între sistemele colinergice și dopaminergice, prin carența în dopamină și excesul relativ al acetilcolinei. Hiperactivitatea colinergică a neuronilor striatali determină rigiditatea și tremurăturile, carența dopaminei duce la ataxie, bradikinezie, bradifrenie.

40.2. BAZE FARMACODINAMICE

Antiparkinsonienele sunt substanțe naturale sau de sinteză care pot ameliora clinic diferitele tulburări înținite în sindromul parkinsonian (rigiditate, hipokinezie, tremor). Experimental cercetarea antiparkinsonielor este mai dificilă decât a anticonvulsivantelor. Se știe că nicotina injectată i.v. la iepure produce tremurături ale extremităților și rigiditate, urmate de convulsii tonico-clonice. Substanțele care antagonizează

efectele nicotinei asupra SNC, sînt numite nicotinică centrale și sînt active ca antiparkinsoniene. Ele antagonizează și acțiunile centrale ale arecolinei, harminei, tremorinei.

Clasificare. În tratamentul sindromului parkinsonian se folosesc medicamente care tind să restabilească echilibrul dintre sistemele colinergic și dopaminergic:

- Medicamente care influențează metabolismul dopaminei (levodopa, amantadina).
- Agoniști dopaminici (bromocriptina, piribedil, apomorfină, lergotril, lisurid, pergolid).
- Anticolinergice (trihexifenidil, atropina, scopolamina).
- Adjuvanți (antihistaminice, tranchilizante, miorelaxante centrale).

40.3. BAZE FARMACOTERAPICE

Principii de tratament
cu medicamente antiparkinsoniene

a) **Boala este cronică, progresivă.** Tratamentul medicamentos este simptomatic-patogenic și reprezintă o componentă a unui complex terapeutic (alături de fizioterapie, psihoterapie, eventual chirurgia). Tratamentul trebuie continuat toată viața.

b) **Alegera unei substanțe nu se poate face pe baza unor argumente clinice sau de alt ordin (ca de ex. la antiepileptice).** Schema terapeutică se individualizează prin *tatonare*, ținînd seama de teren, simptome, intensitatea lor.

c) **Dozele eficiente variază mult de la un bolnav la altul.** Se începe tratamentul cu doze mici care sînt crescute treptat, în funcție de efectele terapeutice și cele adverse. Creșterea progresivă a dozelor se poate etala pe mai multe săptămîni, adăugînd noi cantități la 4—5 zile. Doza zilnică se repartizează în mai multe prize (3—5), în funcție de particularitățile farmacodinamice.

d) Un produs se administrează atît timp cît își menține eficacitatea și este bine suportat.

e) Pentru a se obține efecte terapeutice superioare se poate recurge la *asocieri*.

f) Cu **tratamentul medicamentos** se pot obține ameliorări la 60—80% din bolnavi, care devin apoi să circule, să se îngrijească de ei înșiși, eventual să efectueze munci utile societății.

g) **Durata tratamentului** este determinată de eficacitate și efecte adverse. O substanță poate fi administrată luni și ani de zile.

h) **Întreruperea administrării unei substanțe nu se face brusc.** Trece-se de la o substanță la alta se realizează în mai multe zile. Întreruperea bruscă a antiparkinsonienelor anticolinergice, chiar dacă se continuă levodopa, poate duce la simptome grave, manifestate prin transpirații profuze, tulburări ale cunoștinței, halucinații, febră, fenomene vegetative. Întreruperea bruscă a administrării de levodopa duce la apariția unei akinezii majore.

i) În principiu, tratamentul parkinsonian se va face la început cu anticolinergice (trihexifenidil), antihistaminice (Orfenadrin), amantadină. Deși acestea sînt mai puțin active decît levodopa, au mai puține efecte adverse și sînt mai maniable.

j) **Tratamentul cu levodopa** se începe cînd intensitatea simptomelor parkinsoniene tulbură ocupația bolnavului.

k) **Parkinsonismul medicamentos** se tratează cu anticolinergice (trihexifenidil și etopropazin), antihistaminice (difenhidramin și orfenadrin).

40.4. LEVODOPA

Sin. Levodopum (DCI), L-Dopa^R, Larodopa^R, Eldopa^R, Cerepar^R, Sobiodopa^R, Levodopa^R, Dopar^R.

P. fiz.-chim. Aminoacid natural. Pulbere albă, solubilă în apă 1/300.

P. fctm. Bine absorbit oral. Traversează ~~bariera hemato-encefalică~~ în organism este aproape complet transformată în dopamină, fiind precursorul fiziologic al acesteia în reacțiile de biosinteză a catecolaminelor. Transformarea este catalizată de dopa-decarboxilază. Numai 1% este excretată neschimbată prin urină.

Sînt cunoscute inhibitoare de dopadecarboxilază care potentează levodopa (Rondot, 1974) Astfel carbidopa (Carbidopum — DCI), derivat de hidrazină și benserazidă (Benseraziidum DCI), derivat hidrazidic, inhibitoare periferice, extracerebrale de dopadecarboxilază, întrucît nu traversează bariera hematoencefalică, împiedică trecerea de la levodopa la dopamină în periferie, dar nu influențează conversia în SNC.

Picul plasmatic al levodopei, între 0,25—2,5 μg/ml, se atinge la 30—120 minute după doza orală de 1 g T_{1/2} 1—2 ore. Asocierea cu inhibitori de decarboxilază nu influențează evident sermuviața. Concentrațiile plasmatice scad evident după 6—8 ore.

P. fctm. În parkinsonism există o deficiență de dopamină (mediator chimic) în nucleul gris central. Administrarea acesteia, ca medicație de substituție, nu este eficace întrucît nu traversează bariera hemato-encefalică. Levodopa permite realizarea indirectă a acestei medicații de substituție.

P. ftoz. Efectele adverse (Barbeau, 1971) sînt proporționale cu doza și sînt mai frecvente cu cît tratamentul este mai prelungit. Unii bolnavi nu suportă doze eficiente.

Aparatul digestiv. Anorexie, grețuri, vomă, mai frecvent la începutul tratamentului. Aparatul cardiovascular. Hipotensiune arterială ortostatică, tahicardie, aritmii.

SNC. Agitație, dezorientare, fenomene depresive. Diskinezie (mișcări involuntare mai ales la față, cap și membre, se manifestă rarori din primile săptămîni, dar frecvent — la mai mult de 50% din cei tratați — din primul doi ani de tratament. Diminută cu reducerea dozei dar poate dispărea și eficacitatea terapeutică). Asocierea cu inhibitori de decarboxilază accentuează acest efect advers. Akinezie la început de mers.

Sînge. Trombopenie, leucopenie. Alte efecte adverse. Creșterea transaminazelor serice, ureei, ac. uric.

este reducător), fosfatul alcalin (T, rar), glucoza (L, la 10 mg/100 ml, metoda cu fericiantură, la 1 mmol/l, metode automate), GOT (L, la 1 mmol/l, metode automate), GOT și GPT (T, efect trecător deși se continuă tratamentul), LIDA (T, rar), MAO (D, după administrare 2—3 luni), PBI (D), tiroxina (D), test Coombs pozitiv (T, autoimun, după câteva luni), uree (C, influențează enzimele hepatice). Urină. Pot crește ac. uric (L, metode cu fosfotungstat), cetone (L, cu cetostix sau fenistix), colorație (L, nuanțe roșii care se închid prin păstrare), creatinina (L, reducător), clearance creatinină (L, metoda Jaffe), dopamina (C), glucoza (L, clinici), ac. homovanilic și izohomovanilic (D, în parkinsonism, ca efect terapeutic), hemoglobina (T, rar), clearance inulină (D, efect renal), noradrenalină (D), clearance PAH (D, efect renal), potasiul (D), excreție PSP (D), sodiul (D). Pot scădea ac. 5-HIA (D), glucoza (L, inhibiția glucoxidazei). Poate crește sau scădea VMA (D). Fecale. Poate deveni pozitiv testul pentru hemoragii oculare (T, gastrită cu melena, rar).

40.5. AMANTADINA

Sin. Amantadinum (DCI), Viregyt^R, Symmetrel^R.

P. fiz.-chim. Amină tricyclică (amino-1 adamantan). Pulbere cristalină albă, solubilă în apă 1/2,5.

P. farm. Absorbție orală cu pic plasmatic la 2—8 ore. Durată acțiunii 1—8 ore, cu valori maxime la 2—4 ore. Nu este metabolizată. Excreția urinară 90%.

P. farm. Favorizează sinteza presinaptică și eliberarea dopaminei (Stromberg și Svensson, 1971) și stimulează direct receptorii dopaminergici. Importanța relativă a acestor efecte este de circa 4 : 1 (Bailey, Stone, 1975). Diminută recaptarea dopaminei, are proprietăți anticolinergice și acționează sinergic cu levodopa.

P. farmac. Efecte adverse: insomnie, amețeli, ataxie, scăderea reflectivității, creșterea GOT serice. Livedo reticularis (biopsia pielii este normală). Edeme declive, fără a reține sistemic apa și electroliții. Rar insuficiență cardiacă, convulsii, confuzie.

FARMACOTERAPIE

Este activă la circa două treimi din cazurile de parkinsonism, în toate formele clinice, influențând akinezia, rigiditatea, tremorul și bradipsihia, ameliorând tonusul nervos și scăzând secreția sebacee și salivară. Efectele apar după 24—48 ore și ating intensitatea maximă în câteva zile sau săptămâni.

Eficacitatea diminuează după 6—12 luni de administrare regulată. Eficacitatea este egală sau puțin superioară anticolinergicilor, mai puțin activă decât L-dopa dar produce mai rar efecte adverse.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Clind. Epilepsie, psihoze, afecțiuni grave hepatice și renale.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Viregyt^R (Medimpex, R.P.U.), flacon cu 50 capsule de 100 mg.

Mod de admin., posol. Oral, la mese. Doza medie, cîte 100 mg dimineața și la mijlocul zilei. În funcție de efecte se poate crește doza pînă la 500 mg/zi dar la doze peste 300—400 mg apar frecvent efecte adverse la nivelul SNC.

INTERACȚIUNI

Asocierea cu anticolinergice determină halucinații, confuzie, coșmar. Alte interacțiuni cu metifenidat, fenitoină, simpatomimetice.

40.6. BROMOCRIPTINA

Sin. Bromocriptinum (DCI), Parlodel^R. Este bromo-2 ergocriptina. Se folosește sub formă de mesilat.

Absorbție aproape completă în tubul digestiv, excreție biliară cu circuit enterohepatic și renală (70%) mai ales ca metaboliți. După o doză orală produce ameliorări în 30—60 minute, maxime după 2—4 ore și durind 3—5 ore la doze sub 50 mg și 6—10 ore la doze mai mari.

Agonist dopaminergic, inhibă eliberarea prolactinei din hipofiză. Suprimă lactația postpartum (Steenstrup, 1977) și scade galactorea produsă de substanțe antipsihotice (Beumont și colab., 1975). Restabilește ovulația și menstrile la femei cu amenoree și cu secreție normală de prolactină (Seppala și colab., 1976).

La normali crește concentrația sanguină a hormonului somatotrop, la acromegali o poate scădea (Wass și colab., 1977).

În sindromul parkinsonian are efecte comparabile cu levodopa fiind activ și în cazurile de eficiență redusă a acesteia. Scade incidența fenomenului „on-off” în asociere cu levodopa. Durată acțiunii 6—8 ore.

Ca efecte adverse produce hipotensiune posturală, greșuri, constipație, halucinații, tulburări de personalitate, ulcer gastric, diplopie, imopie (Manor, 1981), extrastole, infiltrate pulmonare și pleurezie (Le Witt și colab., 1981; Rinne, 1981).

Doze. Pentru suprimarea lactației 2,5 mg pe zi, 2—3 zile și se crește la 2,5—5 mg de 2 ori pe zi, 14 zile. Pentru hipogonadism și galactoree 1,25—2,5 mg seara, 2—3 zile, apoi 2,5 mg de 2 ori pe zi. Pentru parkinsonism între 7,5—100 mg/zi.

40.7. ANTICOLINERGICE

Anticolinergice acționează 2—6 ore, cu efect maxim după 1—4 ore. Există deosebiri clinice mici între diferitele substanțe. Orfenadrina are un efect euforizant redus. Ameliorările clinice produse de anticolinergice sînt de 10—25%, mai mult rigiditatea, mai puțin tremorul și cel mai puțin akinezia. Creșterea treptată a dozelor dă posibilitatea atingerii unor nivele mai mari zilnice. Bolnavii cu forme clinice postencefalice suportă doze mai mari (Quinn, 1984). Anticolinergicele cu efecte centrale (fizostigmina) înrăutățesc parkinsonismul.

40.7.1. TRIHEXIFENIDIL

Sin. Trihexyphenidylum (DCI), Romparkin[®], Artan[®], Parkopan[®], Ciclodolum[®].

P. fiz.-chim. Pulbere albă sau alb-gălbuie, solubilă în apă 1/100.

P. fcin. Absorbție bună oral.

P. fclin. Experimental antagonizează tremorul și convulsile provocate la iepuri prin nicotină. La doze mari produce stimulare centrală. Anticolinergic intens.

P. ftoz. Efectele adverse constau în cefalee, amețeli, tulburări ale vederii, uscăciunea gurii, grețuri, epigastralgie, dezorientare, confuzie, agitație, delir.

FARMACOTERAPIE

La parkinsonieni produce efecte pozitive în 50—75% din cazuri, scăzând rigiditatea musculară, ameliorând mersul și starea generală și diminuând secreția salivară. Acțiunea asupra bradikinezei și tremurăturilor este mai slabă. Efect net în crizele oculogire. Este mai activ în parkinsonismul postencefalitic decât în cel aterosclerotic.

Efectele periferice sînt asemănătoare atropinei, dar mai slabe, substanța avînd jumătate din acțiunea antispastică a atropinei, a treia parte din acțiunea midriatică și a opta parte din cea hiposecretorie.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Chid. Glaucom. Epilepsie. Fibrilație atrială.

Precuții. Hipertensiune arterială. Insuficiență hepatică, renală, cardiacă.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Romparkin[®], cutie cu 50 comprimate de 2 mg.

Mod de admin., posol. Oral, după masă. Adulti. Inițial 1/2—1 comprimat de 3 ori pe zi. Se poate crește gradat, în funcție de efect, pînă la 2 comprimate de 5 ori pe zi. Copii: 2—3 ani, 1/2 comprimat pe zi, reparatizat în 3 prize; 3—10 ani, inițial 1 mg/zi, crescînd, la nevoie.

40.7.2. ATROPINA

A se vedea cap. II.5.

FARMACOTERAPIE

Este eficace la doze mari, mai ales contra hipertoniilor dar ameliorează și tremorul, hipokinezia, stălorea și comportarea bolnavilor, fără a modifica evoluția bolii. Este un anticolinergic care inhibă efectele centrale ale acetilcolinei, flosotigminei, eserinei, la doze care nu au efecte asupra SNC. Efectele terapeutice pot fi ameliorate prin asociere cu scopolamină sau amfetamină.

FARMACOGRAFIE

Mod de admin., posol. Se prescrie magistral soluția apoasă 1/200, din care 1 picătură = 1/4 mg atropină. Tratamentul cu atropină se începe cu

doze mici, care sînt crescute treptat, posologia optimă fiind 5—10 mg/zi. La aceste doze apar frecvent efecte adverse prin acțiune parasimpatolitică. Bolnavii sînt foarte sensibili la apă caldă, făcînd ușor șoc.

40.8. ALTE ANTIPARKINSONIENE

Benaprizinum (DCI), *sin.* Brizin[®], *Biperidenum* (DCI), *sin.* Akineton[®], Akinophyl[®], Tasmolin[®], *Borinaprinum* (DCI), *sin.* Sormodren[®].

Selegilinum (DCI), *sin.* Jumex[®], L-deprenyl. Inhibitor selectiv al MAO tip B (care produce dezaminarea oxidativă a dopaminei) și inhibitor al captării monoaminelor de către neuroni catecolaminici. Crește tonusul dopaminergic. Nu influențează receptorii dopaminici.

Se administrează în parkinsonism asociat cu levodopa singur sau împreună cu inhibitorii de decarboxilază, permițînd ameliorări la 50—60% din bolnavi, reducerea dozelor de levodopa cu pînă la 30% și diminuarea efectelor adverse ale acestora.

Selegilina se administrează oral inițial 5 mg dimineața, ulterior puțin-du-se ajunge la 10 mg dimineața. Efecte adverse creșterea dischineziei, grețuri, hipotensiune, halucinații.

Difazatinum (DCI), *sin.* Diparcol[®], Latibon[®].

Amfetaminele eliberează dopamina și noradrenalina presinaptică și diminuează recaptarea dopaminei. Ameliorează starea generală, energia, somnul, crizele oculogire, are efect slab asupra rigidității, nu influențează tremorul și akinezia în parkinsonismul idiopatic produc ameliorări 20% datorită dependenței nu sînt utile în farmacoterapie.

Pirbedilum (DCI), *sin.* Trivastal[®]. Agonist dopaminergic cu structură piperazinică, diferită de derivații ergotici. Efect antiparkinsonian mai slab decît alte medicamente, activ în diminuarea tremorului. Util la începutul tratamentului antiparkinsonian.

Lergofritum (DCI), derivat ergotic, stimulează receptorii dopaminergici centrali. La doze de 100—150 mg/zi are efecte asemănătoare bromocriptinei. Efecte adverse hepatice cu creșterea accentuată a GOT și GPT.

Lisuridum (DCI), *sin.* Cuvallit[®], Lyseuil[®]. Derivat ergotic semisintetic, cu efecte dopaminergice și serotoninergice postsinaptice. Util în doze de 5 mg/zi, asociat cu levodopa.

Pergolidum (DCI), derivat ergotic sintetic. Doza de 1 mg este echivalentă cu 10 mg bromocriptină. Efecte bune la doza de 2—4 mg/zi, asociat cu levodopa.

Bibliografie

- BAILEY E. V., STONE T. W., Arch. Int. Pharmacodyn., 1975, 216, 246. BARBEAU A., Lancet, 1971, 2, 395. BEAUMONT P. și colab., Br. J. Psychiatry, 1975, 126, 285. FERNEL D., Schweiz. med. Wschr., 1972, 102, 88. LEWITT P. A. și colab., Lancet, 1981, 1, 44. MANOR R. S. și colab., Lancet, 1961, 1, 102. — The Medical Letter, 1973, 15, 21. — The Medical Letter, 1979, 17, 8, 33. QUINN N. P., Drugs, 1984, 28, 236. RINNE N. K., Lancet, 1961, 1, 44. RONDOT P., Rev. Prat. (Paris), 1964, 24, 1213. SEPPALA M. și colab., Lancet, 1976, 1, 1154. STEENSTRUP E. K., STEENSTRUP O. R. — Curr. Ther. Res., 1977, 21, 327. STROMBERG U., SVENSSON J. H., Acta Pharmacol. Toxicol., 1971, 30, 163. VASS J. A. H. și colab., Br. Med. J., 1977, 1, 875.

