Дифенин



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Фенитоин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противосудорожное средство, производное гидантоина. Оказывает противосудорожное, антиаритмическое, анальгезирующее, миорелаксирующее действие.

Полагают, что противосудорожное действие обусловлено стабилизацией мембран нейронов, аксонов и синапсов, а также ограничением распространения возбуждения и судорожной активности. Как и другие гидантоиновые противосудорожные средства, фенитоин оказывает возбуждающее действие на мозжечок, активируя тормозные пути, распространяющиеся на кору головного мозга. Этот эффект также может приводить к снижению судорожной активности, которая связана с усилением разрядов в мозжечке.

Антиаритмическое действие обусловлено мембраностабилизирующей активностью фенитоина в клетках волокон Пуркинье. Блокирует трансмембранный натриевый ток, уменьшает проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция. Аномальный желудочковый автоматизм и возбудимость мембран уменьшаются. Фенитоин также укорачивает рефрактерный период, расширяет комплекс QRS.

Повышает болевой порог при невралгии тройничного нерва и сокращает продолжительность приступа, уменьшая возбуждение и формирование повторных разрядов.

Механизм миорелаксирующего действия, по-видимому, сходен с механизмом противосудорожного действия. Благодаря мембраностабилизирующей активности при двигательных нарушениях ослабляет продолжительные повторные разряды и потенцирование в нервных и мышечных клетках.

Производные гидантоина индуцируют микросомальные ферменты печени, усиливая тем самым метаболизм одновременно применяемых препаратов.

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывание медленное, характерна вариабельность в зависимости от применяемой лекарственной формы. При в/м введении всасывание также медленное, но практически полное - 92%.

Фенитоин проникает в спинномозговую жидкость, слюну, сперму, желудочный и кишечный сок, желчь, выделяется с грудным молоком. Проникает через плацентарный барьер, концентрации в плазме крови матери равны концентрациям в плазме плода. Связывание с белками 90% и более.

Метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 с образованием неактивных метаболитов.

Установлено, что метаболизируется постоянное количество активного вещества в связи с насыщением ферментной системы, ответственной за метаболизм фенитоина, которое наступает при достижении терапевтических концентраций. Поэтому небольшое повышение дозы может привести к непропорционально значительному увеличению концентраций активного вещества в плазме и $T_{1/2}$.

Фенитоин является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP3A4.

$T_{1/2}$ зависит от дозы, концентрации активного вещества в плазме.

Выводится почками в виде метаболитов и через кишечник.

Показания к применению:

Эпилепсия (большие судорожные припадки); эпилептический статус с тонико-клоническими припадками; эпилептические припадки в нейрохирургии (профилактика и лечение).

Желудочковые аритмии (в т.ч. при гликозидной интоксикации или связанные с интоксикацией трициклическими антидепрессантами).

Невралгия тройничного нерва (в качестве средства второго ряда или в комбинации с карбамазепином).

Относится к болезням:

- Аритмия
- Интоксикация
- Судороги

Противопоказания:

Синдром Морганьи-Адамса-Стокса, AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия, нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия, повышенная чувствительность к фенитоину.

Способ применения и дозы:

Для приема внутрь для взрослых начальная доза составляет 3-4 мг/кг/сут с последующим увеличением дозы до достижения оптимального терапевтического эффекта. В большинстве случаев поддерживающая доза составляет 200-500 мг/сут в один или несколько приемов.

Детям - 5 мг/кг/сут в два приема с последующим увеличением дозы не более 300 мг/сут. Поддерживающие дозы - 4-8 мг/кг/сут.

Для в/в введения взрослым и детям начальная доза составляет 15-20 мг/кг. В зависимости от клинической ситуации разовая доза может составлять 50-100 мг/кг. Для новорожденных начальная доза также составляет 15-20 мг/кг.

В/м взрослым можно вводить в разовой дозе 100-300 мг.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможно - нистагм, атаксия, спутанность сознания, изменения настроения, мышечная слабость, нарушения координации движений, головокружение, нарушения сна, смазанная речь или заикание, дрожание рук, преходящая нервозность; редко - периферическая невропатия.

Со стороны пищеварительной системы: возможно - тошнота, рвота, запор, токсический гепатит, повреждения печени. Гиперплазия десен может возникать в течение первых 6 мес терапии и начинается с гингивита, чаще наблюдается у пациентов в возрасте до 23 лет.

Со стороны системы кроветворения: редко - тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, мегалобластная анемия.

Со стороны эндокринной системы: возможно - гипертрихоз, укрупнение черт лица, включая утолщение губ, расширение кончика носа и выдвижение нижней челюсти.

Со стороны обмена веществ: возможно - нарушение усвоения глюкозы вследствие ингибирования высвобождения

инсулина, нарушения метаболизма витамина D и развитие гипокальциемии.

Со стороны костно-мышечной системы: возможно - контрактура Дюпюитрена; редко - периферическая полиартропатия. При длительном применении, отсутствии адекватной диеты, удовлетворяющей потребность в витамине D, или достаточного солнечного излучения в период лечения могут развиваться остеомаляция, рахит.

Аллергические реакции: редко - кожная сыпь, которая может являться продромальным признаком более тяжелых кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эозинофилия, лихорадка, лекарственная лимфаденопатия.

Прочие: редко - болезнь Пейрони.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не следует применять фенитоин при беременности, за исключением случаев, когда польза лечения для матери превышает риск для плода. Имеются отдельные данные об образовании опухолей (включая нейробластому), расщеплении верхней губы и неба у детей, матери которых получали фенитоин при беременности.

Фенитоин выделяется с грудным молоком в концентрациях, достаточных, чтобы вызвать побочные эффекты у грудного ребенка. В связи с этим применение фенитоина в период лактации не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении амиодарона, противогрибковых средств (в т.ч. амфотерицина B, флуконазола, кетоконазола, миконазола, итраконазола), метронидазола, хлорамфеникола, хлордиазепоксида, диазепама, дикумарола, блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов, галотана, изониазида, метилфенидата, омепразола, флуоксетина, эстрогенов, салицилатов, сукцинимидов, сульфинпиразона, сульфонамидов, толбутамида, тразодона возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови, что приводит к усилению его терапевтического действия и увеличивает риск развития побочных эффектов.

Терапевтическое действие противогрибковых средств, клозапина, ГКС, дикумарола, дигитоксина, доксициклина, фуросемида, эстрогенов, пероральных контрацептивов, хинидина, рифампицина, витамина D изменяется при одновременном применении фенитоина.

При одновременном применении с производными фенотиазина (в т.ч. с хлорпромазином, прохлорперазином, тиоридазином), фенобарбиталом, противоопухолевыми средствами возможно повышение или снижение концентрации фенитоина в плазме крови. Влияние фенитоина на концентрацию в плазме фенобарбитала непредсказуемо.

При одновременном применении с ацетазоламидом возможны остеомаляция, рахит.

При одновременном применении с ацикловиром возможно уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови и уменьшение его эффективности.

При одновременном применении вальпроевой кислоты в течение нескольких первых недель общая концентрация фенитоина в плазме крови может уменьшаться за счет его вытеснения из мест связывания с белками плазмы вальпроатом натрия, индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма фенитоина. Далее происходит ингибирование метаболизма фенитоина вальпроатом и, вследствие этого, повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Фенитоин уменьшает концентрацию вальпроата в плазме крови, вероятно, за счет повышения его метаболизма в печени. Полагают, что фенитоин, как индуктор печеночных ферментов, также повышает образование второстепенного, но обладающего гепатотоксичностью метаболита вальпроевой кислоты.

При одновременном применении уменьшаются концентрации в плазме крови верапамила, нимодипина, фелодипина.

Описан случай повышения концентрации фенитоина в плазме крови и развития токсических эффектов при одновременном применении с габапентином.

При одновременном применении возможно уменьшение концентрации дезипрамина в плазме крови.

При одновременном применении с дилтиаземом, нифедипином возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови и возникновение риска развития токсического действия.

При одновременном применении с дисульфирамом возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови с развитием токсических реакций; с имипрамином, кларитромицином - возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с карбамазепином, фолиевой кислотой, резерпином, сукральфатом, вигабатрином возможно понижение концентрации фенитоина в плазме крови и уменьшение его терапевтического действия.

У пациентов, получающих фенитоин, возможно уменьшение эффективности парацетамола.

При приеме пиридоксина в дозе 200 мг/сут возможно уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с ритонавиром имеются сообщения о повышении концентрации фенитоина в плазме крови. Полагают, что взаимодействие возможно, но его характер окончательно не установлен.

При одновременном применении с сукральфатом уменьшается всасывание фенитоина.

При одновременном применении с теофиллином возможно уменьшение концентраций в плазме крови фенитоина и теофиллина и уменьшение их эффективности.

При одновременном применении с фелбаматом возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с фенилбутазоном описаны случаи повышения концентрации фенитоина в плазме крови с развитием токсических реакций.

При лечении дефицита фолиевой кислоты применение препаратов фолиевой кислоты уменьшает эффективность фенитоина.

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация фенитоина в плазме крови, возникает риск развития токсического действия.

При одновременном применении с ципрофлоксацином возможно уменьшение или повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Взаимодействие неоднозначно.

Особые указания и меры предосторожности:

При повышенной чувствительности к одному из гидантоиновых противосудорожных средств возможна повышенная чувствительность и к другим препаратам этой группы.

Внезапное прекращение лечения фенитоином у пациентов, страдающих эпилепсией, может спровоцировать развитие синдрома отмены.

У пациентов с эпилепсией при необходимости резкой отмены фенитоина (например, при развитии аллергических реакций или реакций повышенной чувствительности) следует применять противосудорожные средства, не относящиеся к производным гидантоина.

Фенитоин подвергается интенсивному метаболизму в печени, поэтому пациентам с нарушениями функции печени, а также лицам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

В период лечения, особенно длительного, рекомендуется диета, удовлетворяющая потребность в витамине D, воздействие УФ излучения.

При использовании препарата у детей в период роста повышается риск развития побочных эффектов со стороны соединительной ткани.

При острой алкогольной интоксикации концентрация фенитоина в плазме может повышаться, при хроническом алкоголизме - понижаться.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Фенитоин подвергается интенсивному метаболизму в печени, поэтому пациентам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

Применение в детском возрасте

При использовании препарата у детей в период роста повышается риск развития побочных эффектов со стороны соединительной ткани.

Источник: http://drugs.thead.ru/Difenin