

государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава РФ)

Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ
(лекарственные средства, действующие на центральную и периферическую нервную систему)

ХАБАРОВСК
2015

УДК: 615.21 (07)

ББК: 52.81

С 48

Курс лекций по фармакологии (лекарственные средства, действующие на центральную и периферическую нервную систему). – Хабаровск, 2015. – 294 с.

Авторский коллектив:

Слободенюк Елена Владимировна, д.б.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии.

Дьяченко Сергей Владимирович, д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

© Дальневосточный государственный
медицинский университет

© Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко

ОГЛАВЛЕНИЕ

Лекция 1. Введение в фармакологию.....	4
Лекция 2. Нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты.....	45
Лекция 3. Взаимодействие лекарственных препаратов.....	75
Лекция 4. Медицина, основанная на доказательствах.....	89
Лекция 5. Как оценивать медицинскую статью?.....	95
Лекция 6. Холиномиметики.....	98
Лекция 7. Холиноблокаторы.....	111
Лекция 8. Адренергические препараты.....	122
Лекция 9. Адреноблокирующие препараты.....	139
Лекция 10. Местные анестетики.....	150
Лекция 11. Прочие лекарственные препараты, действующие на афферентную иннервацию.....	161
Лекция 12. Препараты, угнетающие ЦНС. Снотворные и противосудорожные препараты.....	168
Лекция 13. Общие анестетики.....	185
Лекция 14. Анальгетики (Обезболивающие препараты).....	197
Лекция 15. Неопиоидные анальгетики.....	210
Лекция 16. Психолептики. Нейролептики, анксиолитики, седативные, антиманиакальные препараты.....	219
Лекция 17. Психоаналептики. Антидепрессанты, ноотропы, препараты, стимулирующие ЦНС.....	245
Лекция 18. Препараты, вызывающие лекарственную зависимость.....	274
Лекция 19. Принципы лечения острых отравлений. Инфузионные растворы.....	286

Введение в фармакологию

составители:

д.б.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Требования кафедры к студентам

- 1. Систематическая **самоподготовка** к занятиям:
- Учебник + Сборник лекций = выполнение домашней самостоятельной работы в тетради, на каждое занятие!!!
- 2. Обязательное и без опозданий **посещение** лекций и занятий.
- 3. На занятиях иметь – халат стандартный «не обрезанный», выполненную самостоятельную работу, тетрадь, ручку.
- 4. Отсутствие академических задолженностей.

ПИРАМИДА ОБУЧЕНИЯ



Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 1. Общие положения

Статья 1. Предмет регулирования настоящего Федерального закона

1. Настоящий Федеральный закон регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

2. Настоящий Федеральный закон устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении.

Статья 2. Сфера применения настоящего Федерального закона
Настоящий Федеральный закон применяется к отношениям, возникающим при обращении лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 1) **лекарственные средства** - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 4) **лекарственные препараты** - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;
- 5) **лекарственная форма** - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;
- 7) **иммунобиологические лекарственные препараты** - лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологических диагностики, профилактики и лечения заболеваний;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 8) *наркотические лекарственные средства* - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года;
- 9) психотропные лекарственные средства - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие психотропные вещества и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о психотропных веществах 1971 года;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 18) *общая фармакопейная статья* - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 16) *международное непатентованное наименование лекарственного средства* - наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;
- 17) *торговое наименование лекарственного средства* - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком;
- 11) *оригинальное лекарственное средство* - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов;
- 12) *воспроизведенное лекарственное средство* - ЛС, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 22) *качество лекарственного средства* - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;
- 23) *безопасность лекарственного средства* - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;
- 24) *эффективность лекарственного препарата* - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 40) *доклиническое исследование лекарственного средства* - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования ЛС путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства;
- 41) *клиническое исследование лекарственного препарата* - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение ЛС и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 45) *исследование биоэквивалентности лекарственного препарата* - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке соответствующему оригинальному лекарственному препарату;
- 46) *исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов* - вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности ЛС, одинаковых клинических эффектов при их применении;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**
- Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- 37) **фальсифицированное лекарственное средство** - лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;
- 38) **недоброкачественное лекарственное средство** - лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;
- 39) **контрафактное лекарственное средство** - лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**
- Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- 50) **побочное действие** - реакция организма, возникшая в связи с применением ЛС в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;
- 51) **серьезная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛС, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;
- 52) **непредвиденная нежелательная реакция** - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением ЛС в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**
- Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- 28) **обращение лекарственных средств** - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз на территорию Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств;
- 29) **субъекты обращения лекарственных средств** - физические лица, в том числе индивидуальные предприниматели, и юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств;

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ

"Об обращении лекарственных средств"

(Вступает в силу: 1 сентября 2010 г.)
Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

- **Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе**
- Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:
- 6) **перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов** - ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации;
- 53) **рецепт на лекарственный препарат** - письменное назначение лекарственного препарата по установленной форме, выданное медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления и отпуска;

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

**Государственный информационный стандарт
лекарственного средства -**

совокупность нормативных документов, содержащих официальную информацию о лекарственном средстве, разрешенном к медицинскому применению являющихся первоисточниками информации о лекарственном средстве

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

**Инструкция по применению лекарственного
препарата для специалистов -**

официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения

Инструкция применения лекарственного препарата

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

1. Общая характеристика

Название

- 1. Брендовое (торговое)
- 2. Химическое рациональное
- 3. МНН (при его наличии)

Описание лекарственной формы

В соответствии с данными Фармакопейной статьи (ВФС) –

- Внешний вид
- Цвет (снаружи и на изломе)
- Запах, Вкус, Растворимость - при необходимости

Состав

- 1. Перечень и количество ВСЕХ компонентов
- 2. Источник получения (если не индивидуальное хим.соединение)
- 3. Все constituents (любые растворы и ингаляционные формы)

Фармакологическая группа

- Групповая принадлежность по АТХ
- По химическому происхождению, механизму действия
- Принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые.

Инструкция применения лекарственного препарата

2. Фармакологические свойства

Фармакодинамика

- 1. Фармакодинамические свойства ВСЕХ активных компонентов.
- 2. Механизм (первичная фармакологическая реакция) главного фармакологического (терапевтического) действия и возможных нежелательных эффектов.
- 3. Токсикологическая характеристика (включая тератогенность, мутагенность, канцерогенность и др.).
- 4. Зависимость особенностей действия (модальности) при различных формах и стадиях течения болезни, от возраста, пола, у беременных, кормящих, при нарушениях функций различных органов (ЖКТ, ССС, печени, почек, др.)

Фармакокинетика

- 1. Всасывание (тип, характер, скорость, полнота).
- 2. Распределение (связывание, накопление, проникновение).
- 3. Метаболизм (место, скорость и степень метаболизма, активность метаболитов, АUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}).
- 4. Выведение (пути, характер экскрета, скорость, кумуляция)

Инструкция применения лекарственного препарата

3. Показания к применению

- 1. Перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х
- 2. Возможность применения у детей (с указанием возраста), у людей пожилого возраста, беременных и кормящих.

4. Способ применения и дозы

- Для каждого пути введения –
- Разовая доза (желательно - из расчета на площадь поверхности тела или массу тела пациента)
- Кратность использования
- Продолжительность интервалов между повторными приемами (введениями)
- Суточная доза
- Продолжительность курса лечения
- Возможность повторных курсов лечения и длительность перерывов между ними
- Максимальная разовая доза
- Максимальная суточная доза
- Возрастные дозы (для детей)
- Способы подготовки препарата к использованию

Инструкция применения лекарственного препарата

5. Побочное действие

- 1. ВСЕ возможные нежелательные явления и осложнения, которые можно прогнозировать на основании токсикологических экспериментов
- 2. Возможность индивидуальной непереносимости, повышенной чувствительности, изменение эффективности при многократном применении

6. Противопоказания

- Абсолютные - перечень КОНКРЕТНЫХ заболеваний, синдромов и симптомов по МКБ-Х при которых применение нежелательно или противопоказано.
- Относительные – случаи, когда показания ограничены

7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

- Сведения о возможных отрицательных формах взаимодействия
- Фармацевтические взаимодействия
- Фармакологические – динамические и кинетические взаимодействия.

Инструкция применения лекарственного препарата

8. Передозировка

- 1. Предполагаемые признаки острого и хронического отравления
- 2. Методы оказания помощи
- 3. Способы предупреждения отравлений

9. Особые указания

- Наличие возможных фармакогенетических, профессиональных, хронофармакологических факторов
- Возможность отрицательного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности

10. Форма выпуска

- Вид лекарственной формы (по имеющимся прототипам)
- Дозировка (количество в одной единице формы, количество формы, число доз).
- Упаковка (первичная, вторичная, третичная). Для препаратов, предназначенных для КИ – маркировка «для клинических испытаний».

Инструкция применения лекарственного препарата

11. Условия хранения

- 1. Указание на принадлежность к категориям - наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые – со ссылкой на особые условия хранения.
- 2. Условия окружающей среды для хранения в течение срока годности – по проекту НТД (ВФС, НД и др.)
- 3. Очевидные признаки утраты качества (для растворов, кровезаменителей и др.)
- 4. Указание «Хранить в местах, не доступных для детей» - отдельной строкой.

12. Срок годности

- Указание на упаковке – «Дата изготовления - ...»
- Указание на упаковке - «Срок годности – до...»
- Указание «Не должно применяться по истечении срока годности» - отдельной строкой.

13. Организация-разработчик (производитель)

- Название организации
- Точный адрес
- Подпись ответственного составителя и руководителя
- Печать организации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

***Инструкция по применению лекарственного
препарата для потребителей(листок-
вкладыш) -***

официальный документ, предназначенный для
пациента и содержащий информацию, необходимую
для правильного самостоятельного
применения лекарственного препарата

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

Машинописный документ -

➤ письменный документ, при создании
которого знаки письма наносятся
техническими средствами

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

***Формулярный перечень лекарственных
средств субъекта Российской Федерации***

➤ документ, содержащий перечень наименований
лекарственных средств рекомендуемых для
применения на территории субъекта Российской
Федерации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от

28.03.2001г.

О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

***Федеральное Руководство для врачей по
использованию лекарственных средств-***

➤ сборник формулярных статей лекарственных
средств или их фрагментов, входящих в
перечень жизненно необходимых и
важнейших лекарственных средств с описанием
схем и особенностей их применения при
определённом заболевании (синдроме).

Методические указания (МУК 2.3.2.721-98)

Пищевые продукты — продукты,
используемые человеком в пищу в
натуральном или переработанном виде.

Биологически активные добавки к пище —
композиции натуральных или идентичных
натуральным биологически активных веществ,
предназначенных для непосредственного приема
с пищей или введения в состав пищевых
продуктов с целью обогащения рациона
отдельными пищевыми или биологически
активными веществами и их комплексами.

Методические указания (МУК 2.3.2.721-98)

Нутрицевтики — биологически активные
добавки к пище, применяемые для коррекции
химического состава пищи человека
(дополнительные источники нутриентов: белка,
аминокислот, жиров, углеводов, витаминов,
минеральных веществ, пищевых волокон).

Парафармацевтики — биологически активные
добавки к пище, применяемые для профилактики,
вспомогательной терапии и поддержки в
физиологических границах функциональной
активности органов и систем.

**Приказ МЗ РФ №396 от 10.11.00г.
«О биологически активных добавках»**

- ✓ Предложено все БАДы с выявленной терапевтической эффективностью регистрировать, как лекарственные средства.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н
"Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

1. Утвердить:

- порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов согласно приложению N 1;
 - формы рецептурных бланков согласно приложению N 2;
 - порядок оформления рецептурных бланков, их учета и хранения согласно приложению N 3.
- 2. Настоящий приказ вступает в силу с 1 июля 2013 года.

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

**Порядок назначения и выписывания
лекарственных препаратов**

1. Настоящий порядок регулирует вопросы назначения и выписывания лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в медицинских организациях, иных организациях, осуществляющих медицинскую помощь, и индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность (далее - медицинская организация).

**Инструкция о порядке назначения
лекарственных средств**

- 3. Медицинские работники выписывают рецепты на лекарственные препараты за своей подписью и с указанием своей должности.
- Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется медицинским работником по международному непатентованному наименованию, а при его отсутствии - группировочному наименованию. В случае отсутствия международного непатентованного наименования и группировочного наименования лекарственного препарата, лекарственный препарат назначается и выписывается медицинским работником по торговому наименованию.

**Инструкция о порядке назначения
лекарственных средств**

- В случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации назначение и выписывание лекарственных препаратов, в том числе не входящих в стандарты медицинской помощи, осуществляется по торговым наименованиям. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии.

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 5. Сведения о назначенном и выписанном лекарственном препарате (наименование лекарственного препарата, разовая доза, способ и кратность приема или введения, длительность курса, обоснование назначения лекарственного препарата) указываются в медицинской карте пациента.
- Рецепт на лекарственный препарат выписывается на имя пациента, для которого предназначен лекарственный препарат.
- Рецепт на лекарственный препарат может быть получен пациентом или его законным представителем*(2). Факт выдачи рецепта на лекарственный препарат законному представителю фиксируется записью в медицинской карте пациента.

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 17. Способ применения лекарственного препарата обозначается с указанием дозы, частоты, времени приема относительно сна (утром, на ночь) и его длительности, а для лекарственных препаратов, взаимодействующих с пищей, - времени их употребления относительно приема пищи (до еды, во время еды, после еды).
- 18. При необходимости немедленного или срочного отпуска лекарственного препарата пациенту в верхней части рецепта проставляются обозначения "cito" (срочно) или "statim" (немедленно).
- 19. При выписывании рецепта на лекарственный препарат индивидуального изготовления количество жидких фармацевтических субстанций указывается в миллилитрах, граммах или каплях, а остальных фармацевтических субстанций - в граммах.

Приложение N 3
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 1. На рецептурных бланках формы N 107-1/у, не имеющих номер и (или) серию, место для нанесения штрих-кода, N 148-1/у-88, N 148-1/у-04 (л) и N 148-1/у-06(л) в левом верхнем углу проставляется штамп медицинской организации с указанием ее наименования, адреса и телефона.
- 6. В рецептурных бланках формы N 148-1/у-88, N 107-1/у, формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06 (л) (далее - рецептурные бланки) в графах "Ф.И.О. пациента" указываются полностью фамилия, имя и отчество пациента.
- 7. В рецептурных бланках формы N 148-1/у-88 и формы N 107-1/у в графе "Возраст" указывается количество полных лет пациента. В рецептурных бланках формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06(л) в графе "Дата рождения" указывается дата рождения пациента (число, месяц, год).
- 10. В графе "Ф.И.О. лечащего врача" рецептурных бланков указываются полностью фамилия, имя, отчество медицинского работника, имеющего право назначения и выписывания лекарственных препаратов.

Приложение N 3
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 11. В графе "Rp" рецептурных бланков указывается:
 - ✓ 1) на латинском языке наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или группировочное, либо торговое), его дозировка;
 - ✓ 2) на русском или русском и национальном языках способ применения лекарственного препарата.
- 12. Запрещается ограничиваться общими указаниями, например, "Внутреннее", "Известно".
- ✓ Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений; твердые и сыпучие фармацевтические субстанции выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие - в миллилитрах, граммах и каплях.

Приложение N 3
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 13. Рецепт, выписанный на рецептурном бланке, подписывается медицинским работником и заверяется его личной печатью.
- Дополнительно рецепт, выписанный на рецептурном бланке формы N 148-1/у-88, формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06(л), заверяется печатью медицинской организации "Для рецептов".
- 14. На одном рецептурном бланке формы N 148-1/у-88, формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06(л) разрешается выписывать только одно наименование лекарственного препарата; на одном рецептурном бланке формы N 107-1/у - не более трех наименований лекарственных препаратов.
- 15. Исправления в рецепте, выписанном на рецептурном бланке, не допускаются.
- 18. При выписке лекарственного препарата по решению врачебной комиссии на обороте рецептурного бланка формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06 (л) ставится специальная отметка (штамп).

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- **4. Рецепт, выписанный с нарушением установленных настоящим Порядком требований, считается недействительным.**

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

- 6. Запрещается выписывать рецепты на лекарственные препараты:
 - 6.1. медицинским работникам:
 - при отсутствии медицинских показаний;
 - на лекарственные препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации;
 - на лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используются только в медицинских организациях;
 - на наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. N 681*(3) (далее - Перечень), зарегистрированные в качестве лекарственных препаратов для лечения наркомании;
 - 6.2. индивидуальными предпринимателями,
 - осуществляющими медицинскую деятельность, на лекарственные препараты, содержащие наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в списки II и III Перечня.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

7. Рецепты на лекарственные препараты выписываются на рецептурных бланках по формам:

- N 148-1/у-88,
- N 148-1/у-04 (л),
- N 148-1/у-06 (л)
- N 107-1/у,

утвержденным настоящим приказом.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

- 8. Наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II Перечня выписываются на специальном рецептурном бланке по форме, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 августа 2012 г. N 54н "Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15 августа 2012 г., регистрационный N 25190).

Приказ Минздрава России от 1 августа 2012 г. № 54н "Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления"

1. Утвердить:

- Форму N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество" согласно приложению N 1;
- Правила оформления формы N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество" согласно приложению N 2;
- Порядок изготовления и распределения специальных рецептурных бланков на наркотические средства или психотропные вещества согласно приложению N 3;
- Порядок регистрации, учета и хранения специальных рецептурных бланков на наркотические средства или психотропные вещества согласно приложению N 4.

Приказ Минздрава России от 1 августа 2012 г. № 54н "Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления"

Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
Специальный рецептурный бланк
на наркотическое средство или
психотропное вещество

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Утвержденная форма N 107/у-НП
штамп медицинской организации

Код формы по ОКУД
Медицинская документация
Формы N 107/у-НП

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Рецепт

Серия | | | | | N | | | | |
г. | | | | | 20 | | г.
(дата выписки рецепта)

(взрослый, детский - указать подчеркнуто)

Ф.И.О. пациента
Возраст
Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования
Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка)

Ф.И.О. врача
(фельдшера, акушерки)
Др.
Подпись и личная печать врача
(подпись фельдшера, акушерки)

М.П.

Ф.И.О. и подпись руководителя
(заместителя руководителя или руководителя
структурного подразделения) медицинской организации

М.П.

Ответа аптечной организации об отпуске

Ф.И.О. и подпись работника аптечной организации

М.П.

Срок действия рецепта 5 дней

Правила оформления формы N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество"

- 1. На рецептурном бланке по форме N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество (далее - рецептурный бланк)" выписываются наркотические средства или психотропные вещества, внесенные в Список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. N 681, зарегистрированные в установленном порядке в Российской Федерации в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения (далее - наркотический (психотропный) лекарственный препарат).
- 2. Рецептурный бланк заполняется врачом, назначившим наркотический (психотропный) лекарственный препарат, либо фельдшером (акушеркой), на которого в порядке, установленном приказом МЗи соц. развития РФ от 23 марта 2012 г. N 252н "Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 апреля 2012 г. N 23971), возложены отдельные функции лечащего врача по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические (психотропные) лекарственные препараты.

Правила оформления формы N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество"

- 3. Рецептурный бланк заполняется разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления при заполнении рецептурного бланка не допускаются.
- 4. На рецептурном бланке проставляется штамп медицинской организации (с указанием полного наименования медицинской организации, ее адреса и телефона) и дата выписки рецепта на наркотический (психотропный) лекарственный препарат.
- 5. В строках "Ф.И.О. пациента" и "Возраст" указываются полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) пациента, его возраст (количество полных лет).
- 6. В строке "Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования" указывается номер полиса обязательного медицинского страхования пациента.
- 7. В строке "Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка)" указывается номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка).
- 8. В строке "Ф.И.О. врача (фельдшера, акушерки)" указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) врача (фельдшера, акушерки), выписавшего рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат.
- 9. В строке "Rp:" на латинском языке указывается наименование наркотического (психотропного) лекарственного препарата (международное непатентованное или химическое, либо в случае их отсутствия - торговое наименование), его дозировка, количество и способ приема.

**Правила оформления формы N 107/у-НП
"Специальный рецептурный бланк на
наркотическое средство и психотропное вещество"**

- 10. На одном рецептурном бланке выписывается одно наименование наркотического (психотропного) лекарственного препарата. Количество выписываемого на рецептурном бланке наркотического (психотропного) лекарственного препарата указывается прописью. Способ приема наркотического (психотропного) лекарственного препарата указывается на русском языке или на русском и государственном языках республики, входящих в состав Российской Федерации. При указании способа приема наркотического (психотропного) лекарственного препарата запрещается ограничиваться общими указаниями, такими, как "Внутреннее", "Известно".
- 11. Рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат заверяется подписью и личной печатью врача либо подписью фельдшера (акушерки), подписью руководителя (заместителя руководителя или руководителя структурного подразделения) медицинской организации, выдавшей рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат (с указанием его фамилии, имени, отчества (последнее - при наличии)), а также круглой печатью медицинской организации, в оттиске которой должно быть идентифицировано полное наименование медицинской организации.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н
"Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

- 39. Наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II Перечня для лечения граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получения лекарственных препаратов со скидкой, выписываются на специальном рецептурном бланке на наркотическое средство и психотропное вещество, к которому дополнительно выписываются рецепты в 3-х экземплярах на рецептурном бланке формы N 148-1/у-04 (п) или формы N 148-1/у-06 (л).

**Приложение N 1
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н**

- 15. Количество выписываемых наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня, иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету, при оказании пациентам паллиативной медицинской помощи может быть увеличено не более чем в 2 раза по сравнению с предельно допустимым количеством лекарственных препаратов для выписывания на один рецепт, установленное приложением N 1 к настоящему Порядку, или рекомендованным количеством лекарственных препаратов для выписывания на один рецепт, установленное приложением N 2 к настоящему Порядку.

**Рецептурный бланк формы N 148-1/у-88 предназначен для
выписывания:**

- 1) психотропных веществ, внесенных в список III Перечня, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных препаратов (далее - психотропные лекарственные препараты списка III Перечня);
- 2) иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету;
- 3) лекарственных препаратов, обладающих анаболической активностью;
- 4) лекарственных препаратов, указанных в пункте 5 Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 мая 2012 г. N 562н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 1 июня 2012 г., регистрационный N 24438);
- 5) лекарственных препаратов индивидуального изготовления, содержащих наркотическое средство или психотропное вещество списка II Перечня, и другие фармакологические активные вещества в дозе, не превышающей высшую разовую дозу, и при условии, что этот комбинированный лекарственный препарат не является наркотическим или психотропным лекарственным препаратом списка II Перечня.

**Рецептурный
бланк формы N
148-1/у-88
предназначен
для
выписывания:**

Приложение N 2
к приказу Министерства здравоохранения РФ
от 20 декабря 2012 г. N 1175н

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения Российской Федерации	Код формы по ОКД 3108805
Наименование (аттест) медицинской организации	Медицинская документация форма N 148-1/у-88
	Утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1175н

Серия N | | | | | N | | | | |

РЕЦЕПТ _____ г.

(дата выписки рецепта)

(взрослый, детский - *жирное* подчеркнута)

Ф.И.О. пациента _____ (полностью)

Возраст _____

Адрес или в медицинской карте амбулаторного пациента (история развития ребенка) _____

Ф.И.О. лечащего врача _____ (полностью)

Руб. Коп. Бл. _____

Подпись и личная печать лечащего врача _____ М.П. _____

Рецепт действителен в течение 10 дней

**Рецептурный бланк формы N 148-1/у-88
предназначен для выписывания:**

- 40. Психотропные лекарственные препараты списка III Перечня, иные лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету, лекарственные препараты, обладающие анаболической активностью, комбинированные лекарственные препараты, указанные в подпункте 4 пункта 9 настоящего порядка, предназначенные для лечения граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарственных препаратов со скидкой, выписываются на рецептурном бланке N 148-1/у-88, к которому дополнительно выписываются рецепты в 3-х экземплярах на рецептурном бланке формы N 148-1/у-04 (п) или формы N 148-1/у-06 (л).

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК*

Министерство здравоохранения Российской Федерации
 Код формы по ОКУД
 Код учреждения по ОКПО
 Медицинская документация
 форма N 107-1/у
 Утверждена приказом
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 от 20 декабря 2012 г. N 1175н

Наименование (полное) медицинской организации

РЕЦЕПТ
 (взрослый, детский - нужное подчеркнуть)
 " ____ " ____ 20 ____ г.

Ф.И.О. пациента _____
 Возраст _____
 Ф.И.О. лечащего врача _____
 Руб. | Кол. | Др. _____
 Руб. | Кол. | Др. _____
 Руб. | Кол. | Др. _____

Подпись и личная печать
 лечащего врача _____ М.П.
 Рецепт действителен в течение 2 месяцев, до 1 года (указать количество месяцев)
 (выдавать завернуть)

**Приложение N 1
 к приказу Министерства здравоохранения РФ
 от 20 декабря 2012 г. N 1175н**

- 22. Рецепты на лекарственные препараты, выписанные на рецептурных бланках формы N 107-1/у, действительны в течение двух месяцев со дня выписывания.
- При выписывании медицинским работником рецептов на готовые лекарственные препараты и лекарственные препараты индивидуального изготовления пациентам с хроническими заболеваниями на рецептурных бланках формы N 107-1/у разрешается устанавливать срок действия рецепта в пределах до одного года и превышать рекомендуемое количество лекарственного препарата для выписывания на один рецепт, установленное приложением N 2 к настоящему Порядку.
- При выписывании таких рецептов медицинский работник делает пометку "Пациенту с хроническим заболеванием", указывает срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптечной организации или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность (еженедельно, ежемесячно и иные периоды), заверяет это указание своей подписью и личной печатью, а также печатью медицинской организации "Для рецептов".

**Приложение N 3
 к Порядку назначения и выписывания
 лекарственных препаратов,
 утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ
 от 20 декабря 2012 г. N 1175н**

Допустимые к использованию рецептурные сокращения		
Сокращение	Полное написание	Перевод
aa	ana	по, поровну
ac.acid.	acidum	кислота
amp.	ampulla	ампула
aq.	aqua	вода
aq. destill.	Aqua destillata	дистиллированная вода
but.	butyrum	масло (твердое)
comp., cps	compositus (a, um)	сложный
D.	Da (Detur, Dentur)	Выдай (пусть выдано, пусть будет выдано)
D.S.	Da, Signa	Выдай, обозначь
	Detur, Signetur	Пусть будет выдано, обозначено
D.t.d.	Da (Dentur) tales doses	Выдай (Пусть будут выданы) такие дозы
div.in p.aeq.	Divide in partes	раздели на равные

**Приложение N 3
 к Порядку назначения и выписывания
 лекарственных препаратов,
 утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ
 от 20 декабря 2012 г. N 1175н**

Допустимые к использованию рецептурные сокращения		
Сокращение	Полное написание	Перевод
extr.	extractum	экстракт, вытяжка
f.	fiat (fiant)	Пусть образуется (образуются)
gtt.	gutta, guttae	капля, капли
inf.	infusum	настой
inamp.	In ampullis	в ампулах
intabl.	In tabulettis	в таблетках
lin.	linimentum	жидкая мазь
liq.	liquor	жидкость
m. pil.	Massa pilularum	пилюльная масса
M.	Misce, Misceatur	Смешай (Пусть будет смешано)
N.	numero	числом
Ol.	oleum	масло (жидкое)
past.	pasta	паста
p.aeq.	Parte saequales	равные части
ppt.,praec.	praecipitatus	Осажденный

**Приложение N 3
 к Порядку назначения и выписывания
 лекарственных препаратов,
 утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ
 от 20 декабря 2012 г. N 1175н**

Допустимые к использованию рецептурные сокращения		
Сокращение	Полное написание	Перевод
pulv.	pulvis	Порошок
q.s.	quantumsatis	Сколько потребуется, сколько надо
r.,rad.	radix	корень
Rp.	Recipe	Возьми
Rep.	Repete, Repetatur	Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz.	rhizoma	корневище
S.	Signa, Signetur	Обозначь (Пусть будет обозначено)
simpl.	simplex	простой
sir.	sirupus	сироп
sol.	solutio	раствор
supp.	suppositorium	свеча
tabl.	tab(u)letta	таблетка
t-ra, tinct.	tinctura	настойка
unq.	unquantum	мазь
vit.	vitrum	склянка

II. Назначение лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в стационарных условиях

➤ 24. При оказании пациенту медицинской помощи в стационарных условиях назначение лекарственных препаратов производится медицинским работником единолично, за исключением случаев, указанных в подпунктах 1-2 пункта 25 настоящего Порядка, без выписывания рецепта.

II. Назначение лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в стационарных условиях

25. Согласование назначения лекарственных препаратов с заведующим отделением или ответственным дежурным врачом либо другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также с врачом - клиническим фармакологом, необходимо в случаях:

- 1) одновременного назначения пяти и более лекарственных препаратов одному пациенту;
- 2) назначения лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, при нетипичном течении заболевания, наличии осложнений основного заболевания и (или) сопутствующих заболеваний, при назначении лекарственных препаратов, особенности взаимодействия и совместимости которых согласно инструкциям по их применению приводят к снижению эффективности и безопасности фармакотерапии и (или) создают потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента.
- В указанных случаях назначение лекарственных препаратов фиксируется в медицинских документах пациента и заверяется подписью медицинского работника и заведующего отделением (ответственного дежурного врача или другого уполномоченного лица).

II. Назначение лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в стационарных условиях

- **27. По решению врачебной комиссии пациентам при оказании им медицинской помощи в стационарных условиях назначаются лекарственные препараты, не включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям.**
- **Решение врачебной комиссии фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии.**

II. Назначение лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в стационарных условиях

- 28. В случаях обследования и лечения гражданина в стационарных условиях в рамках предоставления медицинских услуг на возмездной основе за счет личных средств граждан, средств юридических лиц и иных средств на основании договора, в том числе договора добровольного медицинского страхования, ему могут быть назначены лекарственные препараты, не входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, если это оговорено условиями договора.
- 29. В отдельных случаях по решению руководителя медицинской организации при выписывании из медицинской организации пациента, имеющего соответствующие медицинские показания и направляемого для продолжения лечения в амбулаторных условиях, могут назначаться либо выдаваться одновременно с выпиской из истории болезни наркотические и психотропные лекарственные препараты списков II и III Перечня на срок приема пациентом до 5 дней.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1181н "Об утверждении порядка назначения и выписывания медицинских изделий, а также форм рецептурных бланков на медицинские изделия и порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

1. Утвердить:
 - порядок назначения и выписывания медицинских изделий согласно приложению N 1;
 - форму N 1-МИ рецептурного бланка на медицинские изделия согласно приложению N 2;
 - форму N 2-МИ рецептурного бланка (очки корректирующие) согласно приложению N 3;
 - форму N 3-МИ рецептурного бланка на линзы контактные согласно приложению N 4;
 - порядок оформления рецептурных бланков на медицинские изделия, их учета и хранения согласно приложению N 5.
2. Настоящий приказ вступает в силу с 1 июля 2013 года.

ФАРМАКОЛОГИЯ

- **ФАРМАКОЛОГИЯ - это наука о взаимодействии химических соединений (веществ), используемых как лекарственные вещества, с живыми организмами, в частности, экспериментальных животных, человека.**
- **При этом фармакология изучает эти соединения со стороны их динамики, то есть со стороны производимых ими у животных и человека различных в качественном и количественном отношении функциональных, биохимических, морфологических изменений как во всем организме, так и в отдельных его органах и системах.**

ФАРМАКОЛОГИЯ

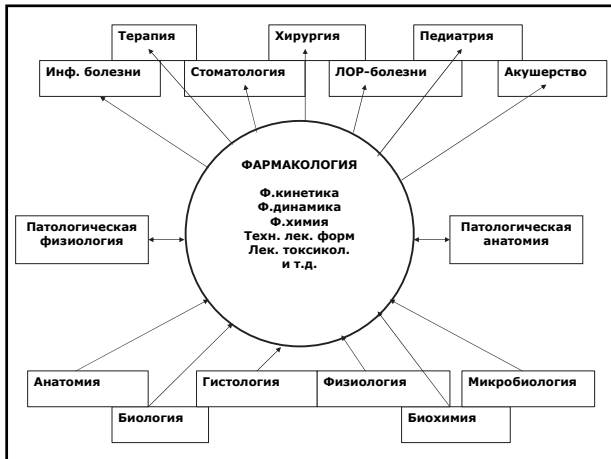
- Проще говоря, фармакология изучает лекарственные препараты, применяемые в медицине для лечения и профилактики, а также диагностики у больных (и животных) различных заболеваний и патологических процессов, то есть, по существу,
- фармакология - это наука о лекарственных препаратах, используемых в медицине с различными целями.
- Название данной науки происходит от греческих слов PHARMACON (лекарство, активное начало) и LOGOS (слово, учение).

ЦЕЛИ фармакологии:

- **Создание** новых лекарств и обоснование их рационального применения.
- **Изучение** новых свойств уже известных лекарств.

Главные задачи фармакологии

- **Получить достоверные данные о лекарстве.**
- **Не подвергать испытуемых излишнему риску.**



История фармакологии.

- до XIX века – «лекарь у постели больного»
- 6-7 тысяч лет до н.э. и ранее – операции трепанации и др. – мак, конопля и др.
- 2-3 тысячи лет до н.э. – появляются медицинские системы Древней Индии, Китая, Центральной Америки.
- 17 век до н.э. – первые систематизированные сведения о лекарствах в папирусе Эберса (Древний Египет)
- 1-е тысячелетие до н.э. – культ Асклепия – сына Аполлона, ученика Хирона, отца Гигиены (Древняя Греция).
- 460-377 гг. до н.э. – Гиппократ «выводит медицину из храмов» (делает божественное занятие ремеслом).
- 372-287 до н.э. – Теофраст (Греция) описывает более 300 лекарственных растений.
- 1 век н.э. – Диоскорид (Греция) составляет "Materia medica" (синоним науки о лекарствах до 19 века).
- 980-1037 гг. – Ибн-Сина (Авиценна) составляет «Канон врачебного искусства» в 5 томах. Первые аптеки.
- 1493-1541 гг. – Парацельс (Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, Швейцария) – средства лечения ран.
- 16-18 вв. – в России сведения о лекарственных растениях записывают в "травниках" и "зеленниках".
- 1790-1810 г. – Ф.С.Ганеман («миллиграмматикус») – создание методологии фарм. эксперимента (Германия).
- XIX-XX вв. – «врачи-экспериментаторы»
- Середина 19 в. - начало 20 в. - начало экспериментальной фармакологии - Р. Бухгейм (Герм., Россия), Н.П.Кравков, И.П.Павлов (ВМА, Россия) + О.Шмидеберг, Г.Мейер, В.Штраус, К.Шмидт (Германия), А.Косши, А.Кларк (Великобритания), Д.Бове (Франция), К.Гейманс (Бельгия), О.Левин (Австрия) и др.
- XX-XI вв. - производители (фарм. фирмы),
- OL, НИИ, вузы, лаборатории
- Драг-дизайн, ICH - GLP, GCP.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Медицинская Ветеринарная

- Теоретическая (лекции, книги, базы данных, мат. моделирование)
- Экспериментальная (эксперименты *in vivo* и *in vitro*)
- Клиническая («фармакология наоборот»: от показаний – к ЛП)
- Фармакоэпидемиология (на больших популяциях людей).

В целом же в настоящее время фармакология как базовая наука имеет следующие основные разделы:

- Фармакодинамика;
- Фармакокинетика;
- Фармакогенетика;
- Взаимодействие лекарств;
- Нежелательные эффекты лекарств и методы их профилактики;
- Методы контроля эффективности и безопасности лекарственных средств;
- Фармакоэкономика;
- Клинические испытания лекарственных средств.
- Доказательная медицина

ФАРМАКОЛОГИЯ

- В первой же половине XX столетия, а особенно с 60-х годов нашего века, бурное развитие получила *клиническая фармакология*, предметом которой является изучение взаимодействия лекарственных препаратов с организмом человека в клинических условиях, то есть в условиях патологии.
- Во многих странах, в том числе и нашей, клиническая фармакология выделена в отдельную дисциплину и в системе здравоохранения работают специально подготовленные клинические фармакологи.
- В медицинских вузах созданы специальные кафедры клинической фармакологии, которые все более получают свой официальный статус.

Этапы создания успешного ЛП

- 1. **Анализ рынка** - выявление неудовлетворенной потребности у «OL» (ведущих авторитетных специалистов).
- 2. **Скрининг патентов** (патентные «бреши», научно-промышленный шпионаж и др.)
- 3. **Драг-дизайн** и опытное производство - **это уже товар**
- 4. **Доклинические** исследования
- 5. **Клинические** исследования.
- 6. **Регистрация, патентная защита** (обычно – на 20 лет).
- 7. **Launch (Ланч)** – пром. производство и **вывод на рынок**
- 8. **Promotion (Промоушн)** - продвижение ЛП на рынке

Этапы изучения и внедрения новых ЛП:

- I Доклинические (эксперимент) исследования
- II Рассмотрение материалов в Фармкомитете Минздрава РФ
- III Клинические исследования препарата
- IV Рассмотрение в Фармкомитете и получение разрешения на выпуск

Стандарт GLP

- «*Good Laboratory Practice*», Надлежащая лабораторная практика — система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований.

Стандарт GCP

- **Good Clinical Practice** - Надлежащая клиническая практика - международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Стандарт GMP

- **Good Manufacturing Practice** - Надлежащая производственная практика - система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, пищевых добавок и активных ингредиентов.

Классификация лекарственных препаратов обусловлена следующими принципами:

- **Алфавитные** (на русском - от «А» до «Я» или иных языках)
- **Фармакологические** («смешанные», для самых разных потребителей информации – врач, провизор, разработчик..)

Классификация лекарственных препаратов обусловлена следующими принципами:

- 1. *Терапевтическое применение* – противоаритмические средства, наркотические средства, противоопухолевые средства и т.д.
- 2. *Точки приложения или механизм действия:*
 - а) молекулярный уровень - стимуляторы или блокаторы рецепторов,
 - б) влияние на ферментативную активность (ингибиторы АПФ), ионные каналы (блокаторы кальциевых каналов) и т.д.;
 - в) уровень органа – гепатопротекторы, гастропротекторы, стимуляторы ЦНС и т.д.;
 - г) уровень физиологической системы – антисклеротические средства, средства, влияющие на систему РАСК и т.д.
- 3. *Химическое строение:* производные фенотиазина, бензодиазепины, барбитураты и т.д.

Анатомо-терапевтико-химическая классификация

- АТС - международная система классификации ЛС.
- Используются сокращения: латиницей АТС (от *Anatomical Therapeutic Chemical*) или русское: АТХ (*анатомо-терапевтико-химическая*).
- Полное английское название — *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*.

АТС (Anatomic Therapeutic Chemical) КЛАССИФИКАЦИЯ

АТС код	АТС уровень	Описание
J	Основная анатомическая группа	Антиинфекционные препараты для системного применения
J01	Терапевтическая группа	Антибиотики для системного применения
J01M	Фармакологическая группа	Хинолоны
J01MA	Фармакологическая подгруппа	Фторхинолоны
J01MA02	Химическая субстанция	Ципрофлоксацин

Классификация CAS

- Chemical Abstracts Service.
- Представляет собой однозначный идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен регистрационный номер.

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 1. **Химическое название** - отражает состав и структуру ЛВ. (например: 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота)
- 2. **Международное непатентованное название** (МНН, International Nonproprietary Name, INN, генерическое) - это название лекарственного вещества, рекомендованное ВОЗ, принятое для идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе и с целью избежать предвзятость и путаницу. Как правило, отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота.
- 3. **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный лекарственный препарат и может являться их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом.

Фармакодинамика

- Фармакодинамика изучает - механизм действия и фармакологические эффекты.
- Механизм действия лекарств, связан с их влиянием на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека.

Фармакодинамика

- Выделяют 5 основных механизмов действия:
- Имитация действия БАВ на рецептор (норадреналин, серотонин, гистамин) – сальбутамол, эпинефрин, орципреналина сульфат, сальбутамол.
 - Блокирование рецепторов- *атенолол, анаприлин*, димедрол, супрастин , тавегил - (R-н1), атропин – (R-м);
 - Блокирование ферментных систем осуществляющих метаболизм БАВ (циклооксигеназы - НПВП, фосфодиэстеразы – зуфиллин)
 - Блокирование основных транспортных систем. (Н, К – АТФ азы –*омепразол*;
 - Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическое и физическое взаимодействие (например, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активированный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т.д.).

Фармакодинамика

- Фармакологический эффект – это проявление действия ЛП.
- Важно знать особенности эффектов при встретившейся патологии в зависимости от возраста пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- 1) физиологические эффекты, когда лекарства вызывают такие изменения, как повышение или снижение АД, частоты сердечных сокращений и т. д.;
- 2) биохимические (повышение уровня ферментов в крови, глюкозы и т. д.).

Виды действия лекарственных веществ

По локализации фармакологических эффектов	По механизму возникновения эффектов	По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы	По степени выраженности и клиническому проявлению эффектов	По типу воздействия на патологический процесс
1. Местное 2. Резорбтивное: а) центральное б) периферическое 3. Рефлекторное	1. Прямое (первичное) 2. Опосредованное (косвенное, вторичное)	1. Общее 2. Преимущественное 3. Избирательное	1. Главное а) лечебное б) токсическое 2. Второстепенное: а) лечебное б) токсическое	1. Этропное 2. Патогенетическое 3. Симптоматическое

По локализации фармакологических эффектов

- Резорбтивное действие развивается после всасывания (резорбции) лекарственных веществ в кровь. Лечебный эффект большинства препаратов - результат их резорбтивного действия.
- В связи с тем что функции всех органов и систем регулируются центральной нервной системой, очень часто объектом медикаментозного воздействия является не сам орган или система, а центральная нервная система.

По локализации фармакологических эффектов

- В связи с этим резорбтивное действие лекарственных веществ подразделяется на центральное и периферическое.
- Центральное действие препарата есть результат влияния его на головной и спинной мозг.
- Периферические эффекты являются следствием действия вещества на периферические органы и ткани.
- Влияние препарата на один и тот же орган за счет центральных и периферических эффектов может не совпадать и быть даже противоположным.
- Например, кофеин на тонус сосудов оказывает двойное действие. За счет прямого (периферического) действия на метаболизм сосудистой стенки он снижает тонус сосудов. Однако поскольку кофеин (у большинства людей) возбуждает головной мозг, в том числе и сосудодвигательный центр, поток вазоконстрикторных импульсов к тем же самым сосудам под воздействием кофеина увеличивается и сосуды суживаются.
- Таким образом, центральное действие кофеина на сосуды — сосудосуживающее, периферическое — сосудорасширяющее. Результирующий эффект зависит в первую очередь от исходного состояния сосудистого тонуса.

По локализации фармакологических эффектов

- **Рефлекторная реакция возникает в результате действия веществ на интеро- и экстерорецепторы.**
- **Нервный импульс, формирующийся в результате возбуждения рецепторов, передается в центральную нервную систему.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОРГАНИЗМ

- **тонизирование (повышение функции до нормы);**
- **возбуждение (повышение функции сверх нормы);**
- **успокаивающее действие (седативное), то есть понижение повышенной функции до нормы;**
- **угнетение (снижение функции ниже нормы);**
- **паралич (прекращение функции).**
- **Сумма тонизирующего и возбуждающего эффектов называется результирующим действием.**

Виды действия лекарственных веществ

По локализации фармакологических эффектов	По механизму возникновения эффектов	По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы	По степени выраженности и клиническому проявлению эффектов	По типу воздействия на патологический процесс
1. Местное 2. Резорбтивное: а) центральное б) периферическое 3. Рефлекторное	1. Прямое (первичное) 2. Опосредованное (косвенное, вторичное)	1. Общее 2. Преимущественное 3. Избирательное	1. Главное а) лечебное б) токсическое 2. Второстепенное: а) лечебное б) токсическое	1. Этиотропное 2. Патогенетическое 3. Симптоматическое

Выделяют ОСНОВНЫЕ (или главные) и НЕОСНОВНЫЕ (второстепенные) эффекты лекарств.

- **ОСНОВНОЙ ЭФФЕКТ** - это тот, на котором врач строит свои расчеты при лечении данного (!) больного (анальгетики - для обезболивающего эффекта, гипотензивные - для снижения АД и т. п.).
- **НЕ ОСНОВНЫЕ**, или не главные эффекты, дополнительные иначе, те, которые присущи данному средству, но развитие которых у данного больного необязательно (анальгетики ненаркотические - помимо обезболивающего эффекта вызывают жаропонижающий эффект и т. п.).

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

- **Выделяют Главные и Второстепенные эффекты лекарств.**
- **Среди эффектов могут быть ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ и НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ (или ПОБОЧНЫЕ) эффекты.**
- **Пример. Атропин - расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов. Однако при этом же он одновременно улучшает проводимость в АВ узле сердца (при блокаде сердца), увеличивает диаметр зрачка и т. д. Все эти эффекты нужно рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.**

Виды действия лекарственных веществ

По локализации фармакологических эффектов	По механизму возникновения эффектов	По специфичности действия на отдельные органы, ткани и системы	По степени выраженности и клиническом проявлению эффектов	По типу воздействия на патологический процесс
1. Местное 2. Резорбтивное: а) центральное б) периферическое 3. Рефлекторное	1. Прямое (первичное) 2. Опосредованное (косвенное, вторичное)	1. Общее 2. Преимущественное 3. Избирательное	1. Главное а) лечебное б) токсическое 2. Второстепенное: а) лечебное б) токсическое	1. Этиотропное 2. Патогенетическое 3. Симптоматическое

Различают следующие виды фармакотерапии:

- **ЭТИОТРОПНАЯ** - идеальный вид фармакотерапии.
- Этот вид ФТ направлен на устранение причины болезни.
- Примерами этиотропной ФТ могут быть лечение противомикробными средствами инфекционных больных (бензилпенициллин при стрептококковой пневмонии), применение антитодов при лечении больных с отравлениями токсическими веществами.

Различают следующие виды фармакотерапии:

- **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ** - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.
- Большинство применяемых в настоящее время лекарств относится именно к группе препаратов патогенетической ФТ.
- Антигипертензивные средства, сердечные гликозиды, антиаритмические, противовоспалительные, психотропные и многие другие лекарственные препараты оказывают терапевтическое действие путем подавления соответствующих механизмов развития заболевания.

Различают следующие виды фармакотерапии:

- **СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** - направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни.
- К симптоматическим лекарственным средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни.
- Противокашлевые средства - также хороший пример симптоматических средств.
- Иногда эти средства (устранение болевого синдрома при инфаркте миокарда) могут оказывать существенное влияние на течение основного патологического процесса и при этом играть роль средств патогенетической терапии.

Различают следующие виды фармакотерапии:

- **ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ** используется при дефиците естественных биогенных веществ.
- К средствам заместительной терапии относятся ферментные препараты (панкреатин, панзинорм и т. д.), гормональные лекарственные средства (инсулин при сахарном диабете, тиреоидин при микседеме), препараты витаминов (витамин Д, например, при рахите).
- Препараты заместительной терапии, не устраняя причины заболевания, могут обеспечивать нормальное существование организма в течение многих лет. Не случайно такая тяжелая патология как сахарный диабет - считается особым стилем жизни у американцев.

Различают следующие виды фармакотерапии:

- **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** проводится с целью предупреждения заболеваний.
- К профилактическим относятся некоторые противовирусные средства (например, при эпидемии гриппа - римантадин), дезинфицирующие препараты и ряд других.
- Применение противотуберкулезных препаратов типа изониазида также можно считать профилактической ФТ.
- Хорошим примером проведения профилактической терапии является использование вакцин.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 1) *Первая группа факторов - фармакокинетические факторы* (скорости всасывания или абсорбции, биотрансформации, экскреции (препарата, лекарственного средства).
 - 2) *Вторая группа факторов - физиологические.*
- *Возраст.* С возрастом меняется чувствительность больного к лекарственным средствам. Выделились даже в связи с этим:
 - *Масса больного.* Чем больше масса, тем выше доза. Поэтому ЛС дозируют в (мг/кг).
 - *Пол.* Выявляется разная чувствительность у мужчин и женщин к некоторым веществам, например, к никотину, алкоголю и т. п., что объясняется различием метаболизма, разницей удельного веса жировой прослойки и т. п.
 - *Состояние организма.* Действие ЛС на организм после существенной физической нагрузки будет иным, чем без таковой.
 - *Биологические ритмы* (суточные, месячные, сезонные, годовые, а сейчас даже популяционные) оказывают самое серьезное влияние на действие ЛС в организме.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 4) *Генетические факторы.* Недостаточность фермента бутирилхолинэстеразы в крови, встречающаяся у одного из 2500 человек, является причиной длительной миорелаксации на введение суксаметония.
- 5) *Внушабельность больных или плацебо эффект.* В этом плане антиангинальный эффект лекарств плацебо, например, достигает 40% и до 81% эффект-плацебо возникает от инъекционного пути введения препаратов. Вероятно поэтому использование витаминных препаратов, тонизирующих средств, транквилизаторов во многом обусловлены этим эффектом.
- 6) *Доза лекарства.* Действие ЛП в очень большой степени определяется их дозой. Дозой называют количество лекарственного вещества, предназначенное на один прием (обычно обозначается как разовая доза).

Фармакокинетика

- От греч. *Pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - движущий - раздел фармакологии
- Фармакокинетика – это наука, изучающая совокупность процессов, в результате которых изменяется концентрация ЛП в разных средах организма больного и здорового человека.
- Другими словами, фармакокинетика отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?».

Фармакокинетика

Фармакокинетика лекарственных препаратов изучает:

- **Всасывание**
- **Особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения.**
- **Биодоступность ЛП.**
- **Связывание с белками плазмы крови**
- **Распределение лекарственного препарата в организме больного.**
- **Элиминация (биотрансформация и экскреция).**

Фармакокинетика

Знание фармакокинетики ЛП позволит врачу:

- **осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функционирования его организма.**
- **Позволит предвидеть появление нежелательных эффектов.**
- **Даст возможность выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения для того, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию.**

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Лекарственный препарат может быть введен в организм человека через кожу, в желудочно-кишечный тракт через рот или прямую кишку, в мышцу, вену и т.д.**
- **От пути введения лекарственного препарата во многом зависит возможность попадания его в место действия (например, в очаг воспаления), эффективность лечения.**
- **Различные пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для оптимального применения лекарственных средств при различных патологических состояниях.**

Энтеральный путь

- Прием внутрь через рот (per os);
- Применение под язык (сублингвально);
- Трансбуккальный;
- Введение в прямую кишку; (ректально);
- Дуоденальный.

Парентеральный путь

- Ингаляционный;
- Интраназальный путь;
- Трансдермальный;
- Внутриполостной;
- Инъекционный:
 - ❖ Подкожные;
 - ❖ Внутримышечные;
 - ❖ Внутриаартериальные;
 - ❖ Субарахноидальные;
 - ❖ Внутрикостные.

Энтеральный путь

- Лекарственные препараты чаще всего вводят в желудочный тракт (через рот или прямую кишку).
- Лекарственные препараты, вводимые энтерально, могут оказывать как местное (некоторые противомикробные и противоглистные средства), так и системное действие.

Прием внутрь через рот (per os).

- При лечении заболеваний внутренних органов перорально следует назначать лекарственные препараты, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника.
- Если необходимо создать высокую концентрацию препарата в желудочно-кишечном тракте, наоборот, используют лекарственные препараты, которые плохо всасываются, что позволяет получить хороший эффект при отсутствии системных побочных реакций.

Прием внутрь через рот (per os).

- Достоинством этого пути является удобство применения (не требуется помощь медицинского персонала), а также сравнительная безопасность и отсутствие осложнений, характерных для парентерального введения.

Прием внутрь через рот (per os).

- Недостатками перорального пути применения ЛП при необходимости получения системного эффекта являются следующие:
- относительно медленное развитие терапевтического действия;
 - возможность больших индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания;
 - влияние пищи и других лекарственных препаратов на всасывание;
 - невозможность применения лекарственных веществ, плохо абсорбирующихся слизистой оболочкой желудка и кишечника (например, стрептомицина) и разрушающихся в просвете желудка и кишечника (инсулин, окситоцин и т.д.) или при прохождении через печень (гормоны), а также веществ, оказывающих сильное раздражающее действие.
 - Введение лекарственных препаратов через рот невозможно или очень неудобно при рвоте и бессознательном состоянии больного.

Прием внутрь через рот (per os).

- Внутрь лекарственные препараты вводят в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилюль. Чтобы предотвратить раздражающее действие некоторых лекарств на слизистую оболочку желудка, используют таблетки, покрытые пленками, устойчивыми к действию желудочного сока, но распадающимися в щелочной среде кишечника.
- Имеются лекарственные формы (таблетки с многослойными оболочками и т.п.), обеспечивающие постепенное, длительное высвобождение действующего начала, что позволяет пролонгировать терапевтическое действие препарата.
- Следует помнить о том, что некоторые таблетки и капсулы в случае их приема большими в положении лежа могут задерживаться в пищеводе и вызывать его изъязвление, особенно у пожилых людей, у которых нарушена перистальтика. Для профилактики этого осложнения таблетки и капсулы следует запивать большим количеством воды.

Высвобождение из лекарственной формы

- Скорость



Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

Достоинства

- Уменьшенная частота дозирования и увеличение удобств для больного
- Увеличенная комплаентность
- Высокая стабильность концентрации в плазме
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

Разновидности

- Оральные формы (капсулы, таблетки)
- Накожные формы (пластыри)
- Парентеральные формы (соли, эфиры, суспензии, имплантаты)

ТЕХНОЛОГИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛП

- МАТРИКСНЫЕ ТАБЛЕТКИ,
- РЕЗЕРВУАРНЫЕ СИСТЕМЫ С ДОЗИРУЮЩИМИ ОБОЛОЧКАМИ,
- ОСМОТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
- МНОЖЕСТВЕННЫЕ МИКРОГРАНУЛЫ (ПИЛЛЕТЫ)

Применение под язык (сублингвально).

- Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасываемые через нее вещества быстро попадают в системный кровоток и начинают действовать через короткое время.
- Сублингвально особенно часто применяют нитроглицерин для купирования приступов стенокардии, а также нифедипин и клонидин при гипертонических кризах.
- При сублингвальном применении лекарственное средство не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток по венам пищевода, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

Введение в прямую кишку (ректальное).

- Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов, поэтому многие ЛП (особенно неионизированные жирорастворимые соединения) хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки.
- Вещества, абсорбирующиеся в нижней части прямой кишки, через нижние геморроидальные вены попадают в системный кровоток, минуя печень.
- Ректальное введение препаратов позволяет избежать раздражения желудка.
- Кроме того, таким образом можно применять лекарственные препараты в тех случаях, когда затруднено или неосуществимо их введение per os (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода).

Введение в прямую кишку (ректальное).

- К недостаткам этого пути относят выраженные индивидуальные колебания в скорости и полноте всасывания препаратов, психологические затруднения и неудобства применения (на работе, в путешествии и т.п.).
- Ректально вводят свечи (суппозитории) и жидкости с помощью клизм. Этот путь введения используют как для получения местного (например, при язвенном колите), так и системного эффекта.

Парентеральный путь

- Способы применения лекарственных препаратов, при которых они не вводятся в желудочно-кишечный тракт, называются парентеральными.
- К парентеральным способам относятся различные виды инъекций, ингаляции, электрофорез и поверхностное нанесение препаратов на кожу и слизистые оболочки.

Внутривенное введение.

- Введение ЛП в вену обеспечивает быстрое наступление и точное дозирование эффекта;
- быстрое прекращение поступления препарата в кровяное русло при возникновении побочных реакций;
- возможность введения веществ, которые не всасываются из ЖКТ тракта или раздражают его слизистую оболочку.
- При внутривенном введении ЛП следует соблюдать предосторожность. Прежде чем вводить препарат, необходимо убедиться в том, что игла находится в вене.
- Попадание ЛП в околовенозное пространство может сопровождаться сильным раздражением, вплоть до некроза тканей.
- Некоторые препараты, например сердечные гликозиды, вводят очень медленно, так как быстрое повышение их концентрации в крови может быть опасным.

Внутривенное введение.

- Время кровотока от вен верхних конечностей до языка составляет 13 ± 3 с.
- Для большинства лекарственных препаратов, время введения, равное 4-5 таким циклам, достаточно для равномерного растворения препарата в крови.
- При длительном лечении возможно возникновение венозного тромбоза.
- Внутривенное введение является также основным путем инфицирования вирусами гепатита В и иммунодефицита человека.

Внутриартериальное введение.

- Для лечения заболеваний некоторых органов (печень, конечности) лекарственные вещества, которые быстро метаболизируются или связываются тканями, вводят в артерию.
- При этом высокая концентрация препарата создается только в соответствующем органе, а системного действия удается избежать.
- Следует помнить, что возможный тромбоз артерии является значительно более серьезным осложнением, чем тромбоз вены.

Внутримышечное введение.

- При внутримышечном введении препарата обеспечивается относительно быстрое наступление эффекта (растворимые лекарственные вещества всасываются в течение 10-30 мин).
- Таким образом можно применять ЛП, оказывающие умеренное раздражающее действие, а также депонепараты.
- Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл.
- После введения препаратов внутримышечно могут появиться местная болезненность и даже абсцессы.
- Не следует делать инъекции вблизи нервных стволов, так как раздражающие вещества могут повреждать нервные волокна, в результате чего появляются сильные боли, а иногда парез мышц.
- Опасным может оказаться случайное попадание иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение.

- При подкожном введении всасывание лекарственных веществ, а следовательно, и проявление терапевтического действия происходит медленнее, чем при внутримышечном и внутривенном введении.
- Однако эффект сохраняется более длительно. Следует помнить, что подкожно введенные вещества плохо всасываются при недостаточности периферического кровообращения (например, при шоке).

Ингаляционный путь.

- Путем ингаляций лекарственные вещества вводят в виде аэрозолей (β -адреномиметики), газов (летучие анестетики) и порошков (кромогликат натрия).
- При ингаляционном введении лекарственные вещества быстро всасываются и оказывают местное и системное действие.
- При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции ведет к быстрому прекращению их действия (эфир для наркоза, фторотан).
- При вдыхании аэрозоля достигается высокая концентрация лекарственного средства в бронхах (беклометазон, сальбутамол) при минимальном системном эффекте.

Ингаляционный путь.

- Ингаляционным путем невозможно применение раздражающих лекарственных веществ.
- Следует помнить о возможном действии ингалируемых лекарственных препаратов, например, средств для наркоза, на окружающих людей.
- Кроме того, при ингаляциях лекарственные вещества поступают сразу в левые отделы сердца через легочные вены и могут оказать кардиотоксическое действие.

Ингаляционный путь.

При назначении последних очень важен размер твердых частичек.

- 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок;
- размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы;
- размером 6 мкм — в респираторные бронхиолы;
- размером 2 мкм — в пред альвеолярный проход;
- 1 мкм — в альвеолы.

Интраназальный путь введения ЛП.

- Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества.
- Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга.
- Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему.
- Например, таким способом вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (средство общей анестезии) — для обезболивания, мидазолам (транквилизатор) — для премедикации перед наркотизированием.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

- НАЛИЧИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
- ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ
- ОТСУТСТВИЕ ПЕРВОГО ЭФФЕКТА ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ
- УДОБСТВО И ЛЁГКОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
- БЫСТРОТА РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ЭФФЕКТА

НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- СТАДОЛ (БУТОРФАНОЛ)
- ИМИГРАН (СУМАТРИПТАН)
- АДИУРЕТИН СД (ДЕСМОПРЕССИН)
- ОКСИТОЦИН (ОКСИТОЦИН)
- БЕКОНАЗЕ (БЕКЛОМЕТАЗОН)
- МИАКАЛЬЦИК (КАЛЬЦИТОНИН)
- ПОЛИОКСИДАНИЙ (ПОЛИОКСИДОНИЙ) И ДР.

Инtrateкальное введение.

- Для непосредственного действия на ЦНС лекарственные вещества вводят в субарахноидальное пространство.
- Так применяют местные анестезирующие препараты для спинномозговой анестезии.
- Этот путь используется также в тех случаях, когда необходимо создать высокую концентрацию вещества (например, антибиотика или глюкокортикоида) в субарахноидальном пространстве.

Местное применение.

- Нанесение лекарственных препаратов на поверхность кожи или слизистых оболочек используется для получения локального эффекта.
- Однако некоторые вещества при нанесении их на слизистые оболочки носа, глаз и даже кожу могут всасываться и оказывать системное действие.
- Например, длительное нанесение на кожу глюкокортикоидов приводит к возникновению у больного побочных реакций, подобных таковым при пероральном применении этих препаратов.
- В последнее время разработаны особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание лекарственного средства, за счет чего увеличивается продолжительность его действия. Таким путем вводятся, например, нитроглицерин.

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

- ЭТО СПЕЦИАЛЬНАЯ СЛОЖНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ БЕЗ ИНЪЕКЦИЙ.

ТРАНСПОРТ ЛП через покровные ткани

зависит от их физико-химических свойств и от цели применения

Эмульсионная пленка

Эпидермис:

Кератин (роговой слой)

Нервные окончания

Дерма:

Волосные фолликулы

Сальные железы

Потовые железы

Межклеточное пространство

Стенка капилляра

Подкожная клетчатка

Кровеносные сосуды

Нервные стволы

Жировые дольки



СОВРЕМЕННЫЕ ТТС

- НИКОТИНЭЛ (НИКОТИН),
- НИТРО-ДУР (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- ДЕПОНИТ (НИТРОГЛИЦЕРИН),
- ДЮРОГЕЗИК (ФЕНТАНИЛ),
- КЛИМАРА (ЭСТРАДИОЛ),
- ТРАНСДЕРМ СКОП (СКОПОЛАМИН),
- ТЕСТОДЕРМ (ТЕСТОСТЕРОН)

Электрофорез.

- Метод основан на использовании гальванического тока для переноса лекарственных веществ с поверхности кожи в глубоко расположенные ткани.

Всасывание. Биологические барьеры:

- Кожа
- Гематоэнцефалический барьер
- Фетоплацентарный барьер
- Через эпителий молочных желез
- Капиллярная стенка

Фармакокинетика

- Всасывание - процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровь.

Всасывание зависит:

- от пути введения;
- растворимости лекарственного препарата в тканях;
- кровотока в тканях.

Всасывание

- Всасывание лекарственного препарата начинается обычно в желудке. Под действием кислой среды желудка некоторые лекарственные препараты в частности бензилпенициллин могут разрушаться.
- На ЛП оказывают действие также ферменты желудочно-кишечного тракта, которые способны инактивировать белки и полипептиды (АКТГ, вазопрессин, инсулин), а также некоторых других веществ (прогестерон, тестостерон, альдостерон).
- Соли желчных кислот, в свою очередь, могут ускорить всасывание или замедлить за счет образования нерастворимых соединений.

Всасывание

- На всасывание лекарственных веществ, влияют также моторика желудочно-кишечного тракта, объем и состав пищи, количество принимаемой жидкости, интервал между едой и приемом препарата.
- Так молоко нарушает всасывание тетрациклинов, ампициллина, амоксициллина.
- Следует учитывать и стимулирующее действие пищи на выработку желудочного сока, ферментов.
- Прохождение большинства ЛП через слизистую оболочку пищеварительного тракта определяется их растворимостью в липидах и ионизацией.

Всасывание

- Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначить внутрь после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.

Всасывание

- Лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна.
- Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер- или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности.

Всасывание

- Рассмотрим показатели pH, в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляет:
 - у детей месячного возраста 5,8;
 - в возрасте 3-7 мес. около 5;
 - 8-9 мес. ~ 4,5;
 - к 3 годам — 1,5-2,5, как у взрослых.
- Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).

Всасывание

- Кроме того, лекарства — слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами,
- а слабые основания — щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Всасывание

- Слабые кислоты - ампициллин, ацетилсалициловая к-та, бутамид, дифенин, дихлотиазид, ибупрофен, кромолин натрия, леводопа, метилдопа, метотрексат, парацетамол, сульфадиазин, теofilлин, фенобарбитал, фуросемид, хлорпропамид, этакриновая к-та, этаминал натрия.
- Слабые щелочи – адреналин, амилорид, аминазин, анаприлин, апрессин, атропин, димедрол, изадрин, имизин, канамицин, кодеин, лидокаин, мезатон, морфин, новокаин, новокаинамид, норадреналина гидротартрат, октадин, пентозацин, пилокарпин, пиндолол, пропазин, сибазон, седуксен, диазепам, скополамин, стрихнин, тербуталин, фенамин, хинидин, хлозепид, эрготамин, эфедрин.

Влияние приема пищи на всасывание некоторых лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта.

Биодоступность		Замедление всасывания
снижение	увеличение	
Амоксициллин	Эритромицин	Дигоксин
Ампициллин	Дикумарол	Ацетилсалициловая кислота
Ацетилсалициловая кислота	Гидралазин	Препараты калия
Тетрациклины	Гидрохлоротиазид	Метронидазол
Доксициклины	Гризеофульвин	Нитрофурантоин
Изониазид	Метопролол	Сульфален
Леводопа	Пропранолол	Сульфадимезин
Рифамицины	Фенитоин	Сульфадиметоксин
Окситетрациклины		Хинидин
Тетрациклин		Цефалексин
Сульфален		Цефаклор
Фенацетин		
Феноксиметилпенициллин		
Фуросемид		
Цефалексин		

Всасывание

- В плазме крови в физиологических условиях поддерживается pH 7,3-7,4;
- Однако при назначении лекарственных препаратов необходимо знать, что pH в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются.
- Например, pH женского молока 6,4-6,7; слюны — 5,4-6,7; мочи — 4,5 (утром) — 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых; клеток скелетных мышц 6,7-6,8; на поверхности кожи — 5,5: в очагах воспаления и некроза — кислая среда.

Всасывание

- Так, лекарство — слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью.

Всасывание

- Лекарственный препарат — слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой — уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

Транспорт ЛП

Транспорт ЛП - это поступление ЛП с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через ткани и биологические мембраны.

Транспорт ЛП осуществляется :

- 1. Через покровные (наружные) ткани - кожу, слизистые оболочки.
- 2. Всасыванием из ЖКТ
- 3. Проникновением через тканевые барьеры
- 4. Непосредственное введение в кровь, лимфу, спинномозговую жидкость.

Фармакокинетика

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

1. Пассивная диффузия через «водные поры» по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизованных молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т.п. промежутки меньше, и через них могут фильтроваться молекулы с массой не более 150 дальтон (например, ионы, вода, мочевины).

Фармакокинетика

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

2. Пассивная диффузия через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это — наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде.
- Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от pH среды, в которой он находится.

Фармакокинетика

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

3. Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков.
- Так осуществляется перенос глюкозы в ткани или транспорт аминокислот через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

Фармакокинетика

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

4. Активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии.
- У детей и людей пожилого возраста такой путь проникновения лекарств плохо развит.
 - Работа данного активного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

Фармакокинетика

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

5. Пиноцитоз — поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул.
- Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодальтон (гемодез).

Гистогематические барьеры

- Биологические - это стенки капилляров.
- Они играют существенную роль в распределении лекарственных веществ.
- «забарьерные» ткани: мозг, плацента, половые железы, глаза, щитовидная железа и др.

Гематоэнцефалический барьер

- Гематоэнцефалический барьер - состоит из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток.
- Он отделяет ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови (исключение - триггерная зона рвотного центра).

Гематоэнцефалический барьер

- Через ГЭБ лекарственные вещества часто переходят по механизму простой диффузии со скоростью пропорциональной их растворимости в липидах.
- Хорошо проходят неионизированные соединения.
- Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта.
- При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ повышается.

Плацентарный барьер

- Плацентарный барьер - между матерью и плодом.
- Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения.
- Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные препараты, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер.
- Четвертичные аммониевые соединения - тубокурарин, ганглиоблокаторы, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) не проникают через плацентарный барьер.

Всасывание

- При приеме внутрь ксенобиотик, всасываясь, попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее он может подвергнуться биотрансформации.
- Следовательно, не вся доза ЛП достигает системного кровотока.

Всасывание

- Для оказания терапевтического эффекта лекарственное вещество должно быть доставлено в те органы или ткани, в которых осуществляется его специфическое действие.
- При внутрисосудистом введении лекарство сразу и полностью попадает в кровеносное русло.
- При других путях введения (перорально, в/м, п/к и т. д.) прежде чем попасть в кровоток, лекарственное вещество должно пройти ряд биологических мембран клеток (слизистой желудка, клеток печени, мышц и т. д.) и только тогда какая-то часть его попадет в системный кровоток.
- Эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы лекарственного средства попадает в системный кровоток.
- Естественно, что биодоступность одного и того же средства будет разной у каждого больного.
- Очевидно, что при внутривенном введении лекарства биодоступность его равна приблизительно 100%, а при других путях введения биодоступность почти никогда не достигает 100%.

Фармакокинетика

- Биодоступность – доля ЛП от введенного вовнутрь, которая поступает в системный кровоток в активной форме.
- Таким образом, чем лучше всасывается препарат, тем больше его биодоступность, тем меньшая его доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием ЖКТ, легких, кожи а, следовательно, уменьшается опасность появления нежелательных эффектов.

Биодоступность

- Различают **АБСОЛЮТНУЮ И ОТНОСИТЕЛЬНУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ**.
- Абсолютная биодоступность - это доля поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после в/венного введения.
- Важным показателем является **ОТНОСИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ**, которая определяет относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата и из препаратов сравнения.
- Другими словами, относительная биодоступность определяется для различных серий препаратов, для лекарственных препаратов при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для различных лекарственных форм.
- Этот термин важен при сравнении 2-х препаратов между собой.

Фармакокинетика

- Если биодоступность ЛП составляет
- 60-100%, она считается высокой,
 - 30-60% — средней;
 - меньше 30% — низкой.
 - В последнем случае предпочтение отдается инъекциям.

Распределение препарата в организме

1 фаза

- Зависит от кровотока:
- поступление в органы с хорошим кровоснабжением (сердце, печень, мышцы).

2 фаза

- Зависит от связывания с белками
- Основные связывающие белки:
 - - альбумины (ЛП - кислоты)
 - - альфа 1 - кислый гликопротеин (ЛП - основания)

Фармакокинетика

- Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях; свободной и связанной.
- Лекарства связываются, главным образом, с альбуминами, в меньшей степени — с кислыми α_1 -гликопротеидами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами).

Резервуары ЛП в организме

Белки плазмы

- активностью обладает несвязанная фракция ЛП
- связывание зависит от концентрации белков
- связывание является неселективным
- ЛП могут вытесняться эндогенными веществами и другими ЛП
- при вытеснении ЛП из связи с белками - усиление эффекта, риск развития нежелательных реакций

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

- Связь с белком носит название протеинизация,
- Выделяют следующие виды протеинизации: депонирование, транспортная, функциональная.
- Свободная фракция ЛП (фармакологически активная, способная к диффузии через мембраны) проходя через сосудистую стенку, поступает в ткани и органы-мишени, в которых связывается с рецепторами, оказывая тем самым фармакологический эффект.

Степень связывания препаратов с белками плазмы крови

Препарат	% связанного препарата
Варфарин	99,5
Диазепам	99
Фенитоин	96
Хинидин	71
Лидокаин	51
Дигоксин	25
Гентамицин	3
Атенолол	0

Наибольшее значение имеет связывание на 85-90% и более

Лекарственные препараты, активно (более чем на 90%) связывающиеся с белками крови

- | | |
|---------------|----------------------------------|
| ➤ Аминазин | ➤ Толбутамид |
| ➤ Варфарин | ➤ Трициклические антидепрессанты |
| ➤ Диазоксид | ➤ Фенилбутазон |
| ➤ Празозин | ➤ Фенитонин |
| ➤ Пропранолол | ➤ Фуросемид |

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

- Связывание лекарственных веществ с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат проходит через мембраны.
- Свободная и связанная части лекарственного средства находятся в состоянии динамического равновесия.

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

- Клиническое значение имеют случаи, когда с белками крови связывается более 70% лекарственного вещества.

Фармакокинетика

Связывание с белками может уменьшаться:

- при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании (уменьшается синтез или увеличивается потеря белка);
- при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или одновременном введении нескольких препаратов (одно лекарство вытесняет другое из связи с белком);
- у недоношенных новорожденных, новорожденных и пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка).

СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

- Даже снижение уровня альбуминов в крови до 30 г/л (в норме 33-55 г/л) может привести к значительному повышению содержания свободной фракции фенитоина.
- Клинически значимое увеличение уровня свободной фракции фуросемида происходит при снижении количества альбумина до 20 г/л.

Фармакокинетика

- Уменьшение связанной фракции лекарства на 10-20% приводит к увеличению свободной фракции на 50-100%, что имеет особое значение при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона.
- Имеет значение не только процент связывания, но и степень сродства (аффинитета) ксенобиотика к белку.

Факторы, влияющие на распределение

- I. Свойства организма - барьеры
 - Гематоэнцефалический
 - Гематоофтальмический
 - Капсула предстательной железы
 - Клеточные мембраны
- II. Свойства препарата
 - растворимость в жирах
- III. Доза препарата

Резервуары ЛП в организме

- Клетки (макролиды)
- Жировая ткань (амиодарон)
- Кости (тетрациклины)
- Трансцеллюлярные (ЖКТ, ликвор)

Фармакокинетика

- Распределение лекарственного препарата с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — объемом распределения.

Фармакокинетика

- Объем распределения - это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного препарата, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови.
- В большинстве руководств и справочников при характеристике лекарства приводятся величины удельного объема распределения (л/кг).

Объем распределения

- На распределение влияют факторы:
- степень сродства к рецептору
 - соотношение ионизированной и неионизированной фракции вещества
 - наличие лигандов (эндогенных веществ, связывающих лекарства в клетках)
 - относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости
 - скоростью обмена суточной внеклеточной жидкости
 - общее содержание воды в организме и т.п.

Фармакокинетика

- Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, лекарственный препарат находится преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости, если больше — лекарство распределено во всей водной фазе и в маловаскуляризованных тканях.
- Если объем распределения более 1 л/кг, вещество преимущественно содержится в липидах, мышцах и других тканях. В этом случае применение гемосорбции при отравлении бесполезно.

Объем распределения

- Накопление ЛП в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основную роль в депонировании ЛП принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам.
- Липофильные ЛП накапливаются **НЕРАВНОМЕРНО** - в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе в головном мозге содержание наркотических препаратов значительно больше, чем в скелетных мышцах.
- Водорастворимые ЛП накапливаются **РАВНОМЕРНО** - в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках).
- Многие ЛП имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

Объем распределения ЛП

Препарат	Новорожденные	Дети до 1 года	Дети 1-6 лет	Взрослые (70 кг.)
Фенобарбитал	0,94	0,81	0,61	0,7
Теофиллин	0,7		0,25-0,46	0,3-0,6
Дигоксин	7,2	15	16	5,8
Фуросемид				0,11

Фармакокинетика

- Особому правилу подчиняется проникновение лекарств в мозг, через гематоэнцефалический барьер.

Через данный барьер существуют следующие виды транспорта:

- для глюкозы, аминокислот обнаружены специальные носители, синтезирующиеся эндотелием;
- для инсулина, трансферрина — специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем интернализуются и освобождают эти вещества в интерстициальное пространство мозга;
- при соприкосновении белков плазмы крови с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов мозга происходит конформационное изменение белка и отщепление связанного с ним вещества.

УРОВНИ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ:

- концентрация, при которой лечебный эффект развивается у половины испытуемых, принимается за **МИНИМАЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ (МТУ)**;
- концентрация, при которой отмечаются первые проявления токсического побочного действия, называется **МИНИМАЛЬНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ (МТК)**;
- концентрации между МТУ и МТК составляют **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН**;
- **середина терапевтического диапазона считается СРЕДНЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ**, к созданию и поддержанию которой стремятся при лекарственной терапии;
- **отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней (МТК/МТУ) служит показателем безопасности препарата и называется ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ШИРОТОЙ.**

Элиминация лекарственных препаратов

- **Элиминация — удаление лекарственного вещества из организма путем как биотрансформации, так и экскреции.**

Элиминация лекарственных препаратов

- Различают пресистемную и системную элиминацию.
- Системная элиминация — удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Под биотрансформацией, или метаболизмом, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений лекарственных препаратов, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.
- В большинстве случаев метаболиты лекарственных препаратов менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения.
- Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические и синтетические.
- Несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулаума (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные).
- К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- I этап — несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций), идет перестройка молекул субстрата.
- Из лекарственных веществ путем окисления или, реже, восстановления образуются более полярные (а, значит, более гидрофильные) и менее активные метаболиты.
- Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы P-450, а также НАДФ (никотинамид-адениндинуклеотид фосфорилированный).
- Однако под влиянием этой системы из ряда ксенобиотиков могут образовываться высоко реакционно способные вещества, в том числе эпоксиды и азотсодержащие оксиды.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Эпоксиды – карбамазепин, диэтилстильбэстрол, фенитоин, гексобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал
- N-оксиды – фенамин, димедрол, октадин, имизин, фенотиазины, триметоприм.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Действие эпоксидов и азотсодержащих оксидов:
- при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия)
 - могут связываться и повреждать мембраны клеток
 - нарушать синтез нуклеиновых кислот, а значит, вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных препаратов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, металльные группы и вода).
- Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную.
- После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

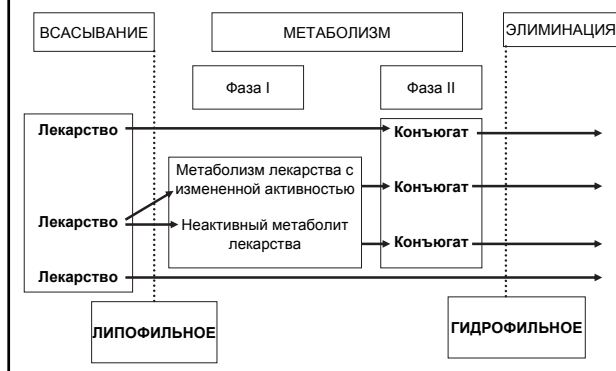
БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Сульфатирование осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка (изадрин);
- метилирование — к концу 1-го месяца жизни;
- глюкуронидация — к концу 2-го;
- соединение с цистеином и глутатионом — в 3 мес.;
- с глицином — в 6 мес.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Путем конъюгации в организме биотрансформируются (карбоновые кислоты, спирты, фенолы, эстрогены, глюкокортикоиды, алкалоиды опиоиды и другие наркотические анальгетики, амидопирин, салицилаты, барбитураты, антибиотики).

Фармакокинетика лекарственных препаратов (Katzung B., 1998)



БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- С практической точки зрения важным является то обстоятельство, что с помощью ряда препаратов можно активно влиять на процессы микросомального преобразования лекарств.
- Замечено, что под влиянием лекарственных препаратов может развиваться как **ИНДУЦИРОВАНИЕ** (возрастание активности), так и **ДЕПРЕССИЯ** микросомальных ферментов.
- Веществ, стимулирующих биотрансформацию путем индукции синтеза ферментативных белков печени, значительно больше, чем веществ, подавляющих этот синтез.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации в печени:
- угнетая ее (ксикаин, бенкаин, изопреналин, пиндолол, индометацин, циметидин, хлорпромазин, хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.)
- или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенилгидантоин (дифенин), бутадиион, амидопирин, рифампицин, теофиллин, хлордиазепоксид, кофеин, никотин, хинин и др.).
- При длительном назначении ЛП и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ (КИШЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНАЯ) ЦИРКУЛЯЦИЯ

- Многие лекарственные препараты (дигоксин, тетрациклины, пенициллины, рифампицин и др.) выделяются с желчью в просвет кишечника (в неизменном виде или в виде метаболитов и конъюгатов) и частично выводятся из организма с экскрементами.
- Однако часть препарата может повторно всасываться и при прохождении через печень снова выделяться с желчью в просвет кишечника и т.д.
- Этот циклический процесс называется *энтерогепатической (кишечно-печеночной) циркуляцией*.

ЭКСКРЕЦИЯ

- Последним этапом взаимодействия лекарств с живым организмом является их выведение или **ЭКСКРЕЦИЯ**.
- Лекарственные препараты, за исключением препаратов для ингаляционного наркоза, как правило, экскретируются не через те структуры, в которых происходила абсорбция (всасывание).
- Основными путями экскреции являются почки, печень, ЖКТ, легкие, кожа, слюнные железы, потовые железы, молоко матери.

ЭКСКРЕЦИЯ

Выведение лекарств почками определяется тремя процессами, осуществляемыми в нефроне:

- пассивной клубочковой **ФИЛЬТРАЦИЕЙ**;
- пассивной диффузией через канальцы или **РЕАБСОРБЦИЕЙ**;
- активной канальцевой **СЕКРЕЦИЕЙ**.

Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции.

- Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5—10 тыс., они не должны быть связаны с белками плазмы крови.
- Секреция — процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови.
- Реабсорбция обратный захват ЛП и поступление в кровь. Глюкоза, аминокислоты, катионы и анионы реабсорбируются активно, а жирорастворимых веществ - пассивно.

ЭКСКРЕЦИЯ

- Фильтрация — основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови.
- В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.
- Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.

ЭКСКРЕЦИЯ

- При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина (С/кр).
- Клиренс — это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного препарата за единицу времени.
- В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80—120 мл/мин.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного.

- Для детей существуют следующие эмпирические формулы расчета клиренса эндогенного креатинина:

$$Cl_{кр} = \frac{0,55 \cdot L}{C_{кр}} \quad \text{мл/мин}$$

- 0,55 — эмпирически найденный коэффициент,
- L — длина тела ребенка см,
- C_{кр} — концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного.

- Для подростков и взрослых предлагается формула:

$$Cl_{кр} = \frac{a \cdot (140 - A) \cdot m}{0,8 \cdot C_{кр}} \quad \text{мл/мин}$$

- 140 и 72 эмпирически найденные коэффициенты
- A – возраст в годах, m – идеальную массу тела в кг
- a — коэффициент, равный для мужчин 1, для женщин ~ 0,85,
- Если Скр креатинин сыворотки крови мкмоль/л.

Фармакокинетика

- В литературе часто термины "элиминация" и "экскреция" употребляют как синонимы.
- Но необходимо помнить, что **ЭЛИМИНАЦИЯ** - это более широкий термин, соответствующий сумме всех метаболических (биотрансформация) и экскреторных процессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма.

Фармакокинетика

- Термин "ПЕРИОД ПОЛУЭЛИМИНАЦИИ" более удачен, чем "ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ", так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются.
- Период полуэлиминации можно определить по графику "концентрация-время", измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину.

Фармакокинетика

- Практически важно помнить, что за один период полувыведения из организма выводится 50% лекарственного препарата, за два периода - 75%, за три периода - 90%, за четыре - 94%.

Фармакокинетика

- Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью коэффициента элиминации.
- Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).

Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- **Терапевтические дозы:** минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические.
- **Минимальные действующие дозы** (пороговые дозы) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.
- **Средние терапевтические дозы** оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.
- **Разовая доза** (*pro dosi*) — количество ЛП на один приём, суточная доза (*pro die*) — количество ЛВ, которое больной принимает в течение суток. Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде диапазона доз (например, разовая доза диклофенака составляет 0,025 – 0,05 г).
- **Ударная доза** — доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С неё обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определённого терапевтического эффекта назначают поддерживающие дозы.

Различают терапевтические, токсические и летальные дозы

- **Курсовая доза** — на курс лечения (при длительном применении ЛП).
- **Высшие терапевтические дозы** — предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены высшие разовые и высшие суточные дозы.
- **Токсические дозы** — дозы, оказывающие токсическое действие на организм.
- **Летальные дозы** (от лат. *letum* — смерть) — дозы, вызывающие смертельный исход.

Фармакокинетика

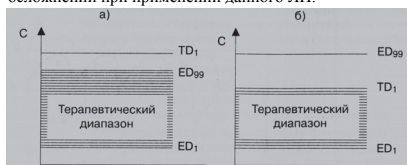
- Терапевтическая широта — это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации.
- Естественно, что чем больше эта дистанция, тем более безопасен данный препарат.

ПОНЯТИЕ О ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ (СИНОНИМ: ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ)

Минимальная терапевтическая доза (аналог ED_1) определяется минимальным количеством лекарственного вещества (ЛВ), которое необходимо ввести для получения терапевтического эффекта.

Минимальная токсическая доза (аналог TD_1) определяется минимальным количеством лекарственного вещества, при котором начинается развитие нежелательных, побочных или токсических явлений.

Диапазон между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозами называется **терапевтическим диапазоном**. Чем шире терапевтический диапазон, тем меньше вероятность возникновения осложнений при применении данного ЛП.



Препарат с широким (а) и узким (б) профилем терапевтического диапазона

Расчеты доз ЛП для детей

Расчеты доз ЛП для детей (рекомендации ВОЗ)

- Ребенку до 1 года назначают $1/24$ — $1/12$ дозы взрослого,
- в 1 год — $1/12$,
- в 2 года — $1/8$, в 4 года — $1/6$,
- в 6 лет — $1/4$,
- в 7 лет — $1/3$,
- в 14 лет — $1/2$,
- в 15—16 лет — $3/4$ дозы взрослого.

Расчеты доз ЛП для детей

Формула I. Harnack (1960), через «Дозис-фактор»

- Эта методика в определенной степени отражает индивидуальные отличия ребенка с учетом массы и поверхности тела и применима для расчета дозы у детей с избытком или недостатком массы тела:

Возраст, лет	«Дозис-фактор»
0—1	1,8
1—6	1,6
6—10	1,4
10—12	1,2
Взрослый	1,0

Расчеты доз ЛП для детей

Формула I. Harnack (1960), через «Дозис-фактор»

Пример.

- Доза препарата для взрослого — 0,15 г, масса тела — 70 кг.
- Доза лекарства на 1 кг его массы: $0,15 \text{ г} : 70 = 0,0021 \text{ г}$.
- Для 6-летнего ребенка «дозис-фактор» — 1,6, масса тела — 22 кг.
- Доза препарата на 1 кг массы тела ребенка: $0,0021 \times 1,6 = 0,0034 \text{ (г)}$. Искомая доза: $0,0034 \times 22 = 0,0748 \text{ (г)}$ (0,075 г).

Расчеты доз ЛП для детей

- Для расчета дозы лекарственного препарата можно использовать следующие формулы:

$$\text{Доза для ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого} \times \text{масса ребенка, кг}}{70}$$

Расчеты доз ЛП для детей

- Для расчета дозы лекарственного препарата можно использовать следующие формулы:

$$\text{Доза для ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого} \times \text{возраст ребенка, в годах}}{\text{Возраст ребенка в годах} + 12}$$

Расчеты доз ЛП для детей

Соотношение средней массы тела, его поверхности и возраста ребенка

Возраст	Масса тела, кг	Поверхность тела, м ²	Соотношение показателей у детей и взрослых, %	
			Масса тела	Поверхность тела
Новорожденный	3,5	0,25	5	14
2—3 мес	5	0,28	8	16
6> мес	7,5	0,35	11	20
1 год	10	0,43	15	25
3 года	15	0,6	23	35
6 лет	20	0,8	30	46
7,5 года	23	0,9	35	50
9 лет	27	1	42	58
10>	30	1,05	46	60
12,5 года	40	1,2	62	70
14,5 >	50	1,5	77	86
Взрослый	65	1,73	100	100

Расчеты доз ЛП для детей

Формула Г. Ивади, З. Дирнер (1966):

- если масса тела ребенка до 20 кг, то она умножается на 2, если более 20 кг, то к массе тела, выраженной в килограммах, прибавляется 20.
- Полученная величина показывает, какой процент от дозы взрослого, принятой за 100 %, следует назначить ребенку.

Расчеты доз ЛП для детей

Формула Г. Ивади, З. Дирнер (1966):

Пример.

- Масса тела ребенка — 7 кг. Умножаем ее на 2; $7 \times 2 = 14$. Доза лекарства для данного ребенка составит 14 % дозы взрослого.
- Масса тела ребенка — 30 кг. Прибавляем к ней 20; $30 + 20 = 50$.
- Доза для ребенка будет равна 50 % дозы взрослого.

Расчеты доз ЛП для детей

Простой метод:

- $1/20$ дозы взрослого \times количество лет ребенку.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Кумуляция
- Сенсibilизация
- Привыкание (толерантность)
- Лекарственная зависимость

Повторное применение лекарственных препаратов

- Следствием недостаточности экскреции или элиминации может быть накопление или кумуляция лекарственного средства в организме, в его тканях.
- Кумуляция - (аккумулятор - накопитель) есть следствие недостаточности экскреции и элиминации, и, как правило, связана с патологией органа экскреции (печени, ЖКТ и др.) или с усилением связывания с белками плазмы, что снижает количество вещества, способного фильтроваться в клубочках.

Повторное применение лекарственных препаратов

- **Материальная кумуляция** — увеличение в крови и/или тканях концентрации ЛП после каждого нового введения по сравнению с предыдущей концентрацией. Накапливаться при повторных введениях могут ЛП, медленно инактивируемые и медленно выводимые из организма, а также ЛП, прочно связывающиеся с белками плазмы крови или депонирующиеся в тканях, например некоторые снотворные средства из группы барбитуратов, препараты наперстянки. Материальная кумуляция может быть причиной токсических эффектов, что нужно учитывать при дозировании подобных препаратов.
- **Функциональная кумуляция** — усиление эффекта ЛП при повторных введениях при отсутствии повышения его концентрации в крови и/или тканях. Этот вид кумуляции возникает при повторных приемах алкоголя. При развитии алкогольного психоза («белая горячка») у восприимчивых субъектов бред и галлюцинации развиваются в то время, когда этиловый спирт уже метаболизировался и не определяется в организме. Функциональная кумуляция также характерна для ингибиторов МАО.

Фармакокинетика

Имеются три основных пути борьбы с кумуляцией:

- 1) уменьшение дозы лекарственного препарата;
- 2) перерыв в назначении лекарств (2-3-4 дня - 2 недели);
- 3) на первом этапе введение большой дозы (дозы насыщения), а потом перевод больного на низкую, поддерживающую дозу. Таким образом, используют, например, сердечные гликозиды (дигитоксин).

Фармакокинетика

- Концентрация препаратов в биологических жидкостях определяется методом жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного или ферментнохимического анализа, полярографически или спектрофотометрически.
- Повторное определение концентраций препарата в крови на протяжении курса лечения называется ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ МОНИТОРИНГОМ.
- Для этой цели иногда используют слюну, являющуюся безбелковым ультрафильтратом крови.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Сенсibilизация - образование антител. Повторное введение тех же ЛП вызывает аллергические реакции. Часто такие реакции возникают при повторных введениях пенициллинов, прокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Привыкание (толерантность, от лат. *tolerantia* — терпение) — уменьшение фармакологического эффекта ЛП при его повторных введениях в той же дозе. При развитии привыкания для достижения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозу ЛП.
- Толерантность развивается как к терапевтическим, так и токсическим эффектам ЛП. Например, при длительном применении морфина возникает толерантность не только к его анальгетическому действию, но и к угнетающему влиянию на дыхательный центр.
- Частным случаем привыкания является тахифилаксия (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита) — быстрое развитие привыкания при повторных введениях препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин). Хорошо известна тахифилаксия к эфедрину, обусловленная истощением запасов норадреналина в окончаниях симпатических нервных волокон. С каждым последующим введением эфедрина количество выделяющегося в синаптическую щель норадреналина уменьшается, и гипертензивный эффект препарата (повышение АД) ослабляется.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Другой частный случае привыкания — митридатизм — постепенное развитие нечувствительности к действию ЛП и ядов, возникающее при длительном их применении вначале в очень малых, а затем в возрастающих дозах.
- Согласно древнегреческой легенде, царь Митридат приобрёл таким образом нечувствительность к многим ядам.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Лекарственная зависимость — настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приёме определённого ЛП или группы веществ.
- Вначале вещество принимают для достижения состояния эйфории, благополучия и комфорта, устранения тягостных переживаний, испытывая новые ощущения при развитии галлюцинаций.
- Однако, через определённое время потребность в повторном приёме становится непреодолимой, что усугубляется синдромом отмены: возникновением при прекращении приёма данного вещества тяжёлого состояния, связанного с психическими и соматическими нарушениями (функции органов и систем организма).
- Такое состояние обозначают термином «абстиненция» (от лат. *abstinentia* — воздержание).

Повторное применение лекарственных препаратов

- Психическая лекарственная зависимость характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом, ощущением усталости при лишении препарата. Она возникает при применении кокаина и других психостимуляторов (амфетамина), галлюциногенов (диэтиламид лизергиновой кислоты, LSD-25), никотина, индийской конопли (анаши, гашиша, плана, марихуаны).
- Физическая лекарственная зависимость характеризуется не только эмоциональным дискомфортом, но и возникновением синдрома абстиненции. Физическая лекарственная зависимость развивается к опиоидам (героину, морфину), барбитуратам, бензодиазепинам, алкоголю (этиловому спирту).
- Лекарственная зависимость часто сочетается с привыканием, при этом для получения эйфории требуются всё более высокие дозы вещества. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает в случае сочетания психической зависимости, физической зависимости и привыкания.

Повторное применение лекарственных препаратов

- Токсикомания — использование веществ с целью получения одурманивающего действия.
- Наркомания — частный случай токсикомании, когда в качестве одурманивающего средства используют вещество, отнесённое к перечню веществ, вызывающих лекарственную зависимость (наркотических веществ) и подлежащих контролю.

Нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Нежелательные побочные реакции

Современная фармакотерапия:

- высокоактивная («агрессивная», но много ОТС)
- рыночная (доходность аптек, промоушн, закупки, др.)
- обезличенная (официальная, «перегрузка» МР)
- комбинированная (поли - терапия, - прагмазия)
- сопровождается высоким риском НПР.

Поэтому - закономерно растет интерес к вопросам безопасности.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

- 26 октября 2007 г. Росздравнадзор создал Федеральный Центр мониторинга безопасности ЛП (ФЦМБЛС) на базе ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
- Федеральному Центру делегированы полномочия по проведению мониторинга безопасности препаратов и экспертной оценки фактов и обстоятельств, угрожающих жизни и здоровью людей.

Нежелательные побочные реакции

- По официальной статистике частота развития НПР в амбулаторной практике составляет от 2 до 5 % больных.
- Больные, поступающие в стационары в связи с возникновением НПР, составляют от 2,5 % до 28 % от общего числа госпитализированных пациентов.
- В среднем частота развития НПР возникает у 10-20 % госпитализированных больных, а в развивающихся странах до 30-40 %.

Госпитализация от НПР

- В США в среднем госпитализируется в связи с развитием НПР от 3,5 до 8,8 млн. пациентов ежегодно;
- в Германии 5,8% от всех госпитализированных;
- во Франции 10 % от всех госпитализированных;
- в Австралии 16,6% от всех госпитализированных.

Смертность

- В США летальные осложнения имели место у 0,32 % всех госпитализированных больных;
- Во Франции 1,4 % всех госпитализированных больных;
- В Австралии 4,9 % всех госпитализированных больных.

Экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США около 76,6 млрд. долл. в год, и представлены:

- ✓ 61 % затратами на госпитализацию;
- ✓ 8% - стоимость посещений врачей;
- ✓ 3 % - стоимость обращения в отделения СМП;
- ✓ 2 % - стоимость дополнительного лечения.
- ✓ Затраты, связанные с побочными реакциями, составляют в разных странах от 5,5 до 17% общего бюджета больниц.

Удлинение сроков госпитализации в зависимости от вида НПР.

№	Побочная реакция	Среднее удлинение сроков госпитализации (сут.)
1.	Сердечные аритмии	3,93
2.	Диарея	4,4
3.	Кровотечение	4,89
4.	Лихорадка	5,49
5.	Тошнота / рвота	1,37
6.	Почечная недостаточность	4,54
7.	Спутанность сознания	2,50
8.	Кожные сыпи	1,37
9.	Зуд	0,72
10	Гипотония	2,94

Причины отсутствия сообщений о НПР на ЛП

- ✓ из-за возможных этических проблем;
- ✓ из-за боязни понести наказание за развитие осложнения фармакотерапии;
- ✓ в не которых случаях врачи не осознавали серьезность проблемы безопасности фармакотерапии;
- ✓ отсутствие необходимой информации о порядке регистрации побочных реакции.

Селективные ЦОГ-2 ингибиторы: кардио/цереброваскулярные побочные реакции в Канаде (до октября 2001 г.)

	Целекоксиб	Рофекоксиб	Мелоксикам
Выпуск на рынок в Канаде	19 апреля, 1999 г.	8 ноября, 1999 г.	26 сентября, 2000 г.
Общее количество побочных реакций	528	348	28
Подозреваемые кардио/цереброваскулярные реакции	70	68	2

Canadian Adverse Reaction Newsletter, April 2002; 12 (2)

Эффект всего класса или отдельного препарата?

- Признаки повышенного тромботического риска были обнаружены у следующих коксибов: Vioxx, Arcoxia, Vextra, Dynastat, Prexige
- Pfizer придерживается той позиции, что речь идет о гипертонических отеках, связанных с лечением
- Этот вопрос остается открытым, однако:
 - EMEA подчеркивает, что КВ риск присущ всем коксибам: Pfizer's Celebrex (celecoxib), Dynastat (parecoxib) и Vextra (valdecoxib) и Merck Vioxx (rofecoxib) и Arcoxia (etoricoxib).
 - FDA заявила, что потребует дополнительных данных по КВ безопасности для всех коксибов.

Публикации в журнале Lancet 2004 г

- Richard Horton в статье "Vioxx, the implosion of Merck and aftershocks at the FDA" - делает заключение, что в ситуации с «Виоксом»:
- «Merck и FDA действовали из соображений безжалостной, близорукой и безответственной корысти» и считает, что «Виокс» должен был быть изъят с рынка еще 4 года назад, в 2000 г!

Lancet, 2004, November 5

24 Ноября 2004 – Pfizer временно приостанавливает продажи Целебрекса в Турции

- Компания Pfizer была вынуждена временно приостановить продажу Целебрекса в Турции в связи с требованиями регуляторных органов и правительства Турции внести в Инструкцию четкие данные по кардиоваскулярной безопасности.
- Представитель компании признал при этом, что другой представитель ЦОГ-2, VEXTRA, имеет риск увеличения сердечных катастроф при кардиохирургических операциях (coronary artery bypass patients), однако в Турции препарат Vextra не продается.

Associated press, 11.24.2004
Pfizer Temporarily Halts Celebrex Sales in Turkey

Фармацевтический
ВЕСТИНИК

17 Декабря 2004 – Целебрекс: возрастание риска кардиоваскулярных событий при проведении длительного клинического исследования

- Первое сообщение о возрастании риска развития КВ событий при длительном приеме Целебрекса по сравнению с плацебо в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) – вовлечено 2400 пациентов, длительность терапии 33 месяца;
- В APC исследовании пациенты принимали 400 или 800 мг – обнаружено увеличение риска КВ событий по сравнению с группой плацебо: в группе принимающих Ц 400мг 2 раза в день – в 3,4 раза, а в группе 200мг 2 раза в день – в 2,5 раза по сравнению с плацебо;
- FDA рекомендовала врачам рассмотреть альтернативные Целебрексу пути лечения, в частности, переключение пациентов на неселективные НПВП.

Dec 17, 2004

Pfizer Press Release, New York,
Reuters Report, Washington, Dec 19, 2004



109147 Москва,
ул. Таганская, д.21
Тел: (095) 258-55-38
Факс: (095) 258-55-38
Pfizer International LLC
Московское представительство

Уважаемый коллега!

Сотрудники компании «Пфайзер» понимают, что Вы и Ваши пациенты в настоящее время, возможно, знакомитесь с современными возможностями лечения артрита и болевого синдрома. Мы считаем своей первейшей обязанностью предоставление Вам новейшей информации для оказания помощи в принятии наилучшего информированного решения на благо Ваших больных.

Целебрекс применяется для лечения болевого синдрома различной этиологии, в том числе при остеоартрозе, ревматоидном артрите, боли в спине, костно-мышечных и послеоперационных болях, а также для лечения первичной дисменореи.

16 декабря 2004 г. компания «Пфайзер» получила новую информацию по сердечно-сосудистой безопасности ингибитора ЦОГ-2 Целебрекса (целекоксиба). Эта новая информация основывается на анализе двух длительных исследований по профилактике рака.

- По мнению NCI, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, принимавших Целебрекс в дозе 400 мг в сутки, риск крупного фатального или не фатального сердечно-сосудистого события (инсульта, инфаркта миокарда или летального исхода) возрастал примерно в 2,5 раза, а у пациентов, принимавших препарат в дозе 800 мг в сутки, - в 3,4 раза, по сравнению с таковым на фоне приема плацебо.

**Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ
"Об обращении лекарственных средств"
(с изменениями от 27 июля 2010 г.)**

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 2. Полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств

Статья 5. Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств

- К полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств относятся:
- 14) мониторинг безопасности лекарственных препаратов.

**ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
(с изменениями от 27 июля 2010 г.)**

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

- 1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.
- 2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.
- 3. *Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.*

**ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
(с изменениями от 27 июля 2010 г.)**

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

- 4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.
- 5. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе представления информации об этом, устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Нормативная база

- Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 N2 757-н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
- Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08 «О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств»
- Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 г. N 04И-266/12 "О срочном представлении сведений о летальных нежелательных реакциях».
- Методические рекомендации «По осуществлению государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12.
- Методические рекомендации «Организация службы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителей лекарственных средств или держателей регистрационных удостоверений» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 25 октября 2008 г.)
- Письма управления здравоохранения администрации г. Хабаровска от 02.05.2012 №2912 «О срочном представлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты».

В соответствии с N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» выделяется следующая классификация, определяющая сроки подачи извещения:

- Побочное действие - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;
- Серьезная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;
- Непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;

По определению ВОЗ нежелательная побочная реакция (НПР) -

- любая непреднамеренная и вредная для организма реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

- ✓ **Побочные явления - любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением.**
- ✓ **Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.**

В соответствии с проектом ВОЗ «Организация и развития систем мониторинга лекарственных средств в новых независимых государствах Восточной Европы» выделяют деление всех нежелательных побочных реакций на 4 класса согласно клиническим проявлениям и частоте возникновения.

Класс	Характеристика	Соответствие патогенетическому виду ПД
A	- относительно часты (обычно более 1 на 1000); - дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть ПД); - связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; - обычно специфичны; - могут изучаться экспериментальными и клиническими методами; - предсказуемы.	Фармакодинамические ПД
B	- относительно редки (обычно менее 1 на 1000); - связь со временем приема ЛС обычно прослеживается; - часто имеют место предрасполагающие факторы; - низкая базовая (спонтанная) частота; - обычно специфичны; - часто являются тяжелыми ПД.	Иммуные и аллергические ПД; фармакогенетические ПД
C	- относительно редки; - возникают после длительного приема препарата; - не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием ПД; - низкая базовая (спонтанная) частота; - обычно специфичны; - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД; - трудны для диагностики.	Лекарственная устойчивость и толерантность; лекарственная зависимость (синдром абстиненции); синдром отмены; токсические ПД
D	- относительно редки; - развиваются отсроченно (через месяцы, годы); - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД; - крайне трудны для диагностики; - требуют особых методов выявления.	Особые виды токсичности (мутagenность, онкогенность, эмбриотоксичность, тератогенность)

Рекомендуемые методы выявления НПР

Частота НПР, %	Частота НПР, %						
	> 10	1-10	0,1-1	0,02-0,1	0,01-0,02	0,002-0,01	< 0,002
КИ	++	++	-	-	-	-	-
Метод стимулированных сообщений (при лонче)	-	-	-	-	-	-	-
Метод спонтанных сообщений (локально)	-	+	++	++	++	++	+
Спонтанные сообщения уровня ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	++	++	++
Интенсивное мониторинг в стационаре	-	-	++	++	+	-	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	++	-	-

- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

1-й метод:
МЕТОД СТИМУЛИРОВАННЫХ СООБЩЕНИЙ
Может использоваться сразу после «ланча» ЛП, обычно - непродолжительно.

Принцип метода: акцентирование цели первых визитов МП на мониторинг безопасности (врачами, провизорами и пациентами - в зависимости от ЛП).

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> Простота. Позволяет быстро выявлять редкие и новые НПР. Охватывает большое число больных и ЛП. Охватывает амбулаторных и стационарных больных. Позволяет определять истинную частоту возникновения НПР 	<ul style="list-style-type: none"> Не эффективен в выявлении отсроченных НПР Затруднена интерпретация полученных данных из-за не всегда полных и точных сведений в сообщениях.

Редко используется на практике в России – акцентирование цели визитов МП обычно направлено на продажу.

2. Активное* мониторингирование НПР
в условиях стационара, или при регулярных визитах пациента в ЛПУ

Принцип метода: в 1 или в нескольких стационарах учитывают ВСЮ необходимую информацию (медицинскую и демографическую), от ВСЕХ пациентов. Учет ВСЕХ назначаемых ЛП, и ВСЕХ подозреваемых НПР.

Возможности метода: позволяет определить истинную частоту НПР (она обычно оказывается выше, чем это предполагалось ранее), и взаимодействия ЛП.

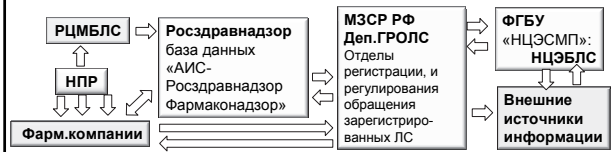
ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> Учет влияния всех принимаемых ЛП. Возможность применения клинических критериев для отбора. Качество достоверной информации. 	<ul style="list-style-type: none"> Относительно небольшое число пациентов – меньше точность установления абсолютного риска. Относительно высокая стоимость.

* Также используется термин «интенсивное мониторингирование НПР»

3. МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ основной метод в работе Фармаконадзора, особенно эффективный в отношении НПР типа А и В

Принцип метода – спонтанные сообщения о НПР подаются в базу данных для последующего анализа.

О чем НАДО сообщать – о всех НПР на новые ЛС (5 лет после регистрации), о непредвиденных НПР на «старые» ЛП, о серьезных НПР, о НПР с высоким уровнем СД ПСС, о неэффективности ЛП.



КАРТЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Главная проблема - низкая активность врачей и провизоров.

Согласно «Золотому стандарту» фармаконадзора, в Российской Федерации, с населением ~140 млн. чел., должно поступать 40-60 тысяч сообщений о НПР в год (охват ~ 1%).

- > В 2007 году - 192 сообщения о НПР.
- > В 2008 году - 1074 сообщения о НПР.
- > В 2009 году - 5562 сообщения о НПР.
- > В 2010 году - 9334 сообщения о НП.
- > В 2011 году - 11014 сообщений о НПР.

КАРТЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

ВигиФлоу™ (ввод сообщений о НПР) - интернет-система ввода данных в базу ВОЗ для использования национальными центрами, работающими по программе ВОЗ по международному мониторингу лекарственных препаратов.

ВигиБейз (база данных) - база данных ВОЗ с Individual Case Safety Report (ICSR). Ведется с 1968 г., когда была основана программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных препаратов.

ВигиСёрч (инструменты поиска) представляет собой инструмент поиска для VigiBase, который делает возможным найти тенденции и закономерности в международных данных, а также дает возможность рассмотрения отдельных случаев.

ВигиМайн (инструменты статистики и анализа) - запущена в 2008 году как новое развитие VigiSearch по предоставлению статистических данных из VigiBase.

ПанФлоу - мониторинг вакцин против вируса гриппа (H1N1).

СепФлоу - мониторинг средств химиотерапии малярии и СПИДа

Примерно 7 млн. сообщений о НПР на начало 2012 г.

ОБРАБОТКА СООБЩЕНИЙ

«этапы выявления НПР»



ДОСТОИНСТВА и НЕДОСТАТКИ МЕТОДА СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Простота. ➢ Экономическая доступность. ➢ Осуществление фармаконадзора в течение всего периода обращения ЛП. ➢ Позволяет выявлять редкие и новые НПР. ➢ Охватывает большое число больных и ЛП. ➢ Позволяет получить предварительные сведения о частоте НПР и степени риска. ➢ Охватывает амбулаторных и стационарных больных. ➢ Позволяет выявить механизм НПР и выявить группу риска при сопоставлении с данными о выписке рецептов и продаже ЛП. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Не позволяет выявлять весь спектр НПР ➢ Не сообщается обо всех выявляемых подозреваемых НПР ➢ Не позволяет определять истинную частоту возникновения НПР ➢ Не эффективен в выявлении отсроченных НПР ➢ Затруднена интерпретация полученных данных из-за не всегда полных и точных сведений в сообщениях.

4. КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (контролируемые наблюдения)

- Базовый метод исследования в фармакоэпидемиологии.
- КИ могут быть ретроспективными и проспективными.
- Принцип метода: подбор 2 больших групп для сравнения.
- Пациенты 1-й группы получают ЛП, во 2-й группе – нет.
- Возможности метода: определение частоты НПР, сравнение частоты НПР при различных заболеваниях, оценка степени абсолютного риска развития НПР.

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Позволяет выявить: риск возникновения и частоту НПР, абсолютный и относительный риск, факторы риска и взаимодействия, одновременно многие НПР. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Трудоемкий. ➢ Дорогостоящий. ➢ Продолжительный по времени проведения.

5. МОНИТОРИНГ ВЫПИСАННЫХ РЕЦЕПТОВ

- Метод предложен в 1981 г., как КОГОРТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ в отношении Rx-препаратов
- Основан на учете назначений (по числу выписанных рецептов)
- Учитывает ВСЕ медицинские явления на фоне приема ЛП.
- Используется при изучении новых препаратов, когда идентифицируются все пациенты, получающие данный ЛП (обычно - 10 тысяч пациентов).
- Врачам - прескриберам раздают «формы-карты» (с информацией - разъяснением и опросником), которые потом отправляются организаторам.
- Отличие от исследований IV фазы – нет протокола с критериями включения/исключения, информированного согласия, и др.
- Отличие от насаждающих (*seeding*) исследований – иная цель: не быстрое ознакомление большого числа врачей с ЛП, а научная.

МОНИТОРИНГ ВЫПИСАННЫХ РЕЦЕПТОВ

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Экономическая доступность. ➢ Выявление неизвестных эффектов ЛП. ➢ Выявление непредвиденных НПР. ➢ Выявление летальных исходов. ➢ Выявление влияния на беременность. ➢ Выявление НПР с латентным периодом. ➢ Выявление частоты развития НПР. ➢ Систематический, а не спонтанный характер. ➢ Активное вовлечение и образование врачей. ➢ Уменьшение предвзятости в выборе больных. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Получение первых результатов через 3-12 месяцев. ➢ Ограниченное число наблюдений и слабое выявление редких (<1%) НПР. ➢ Отсутствие группы сравнения. ➢ Не все врачи присылают назад заполненные формы (55-75% - удовлетворительный результат). ➢ Меньшая эффективность в стационарах и у врачей - специалистов.

6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном

- Принцип метода УМЗБ («Record linkage» - связь записей): учет всех медицинских записей о человеке (показания и назначаемые ЛС, сопутствующая патология, исходы) на протяжении всей его жизни («анализ записей в мед. карте»).
- Возможности метода УМЗБ: выявление и определение частоты развития НПР, возникающих через месяцы и годы после применения ЛП.

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Позволяет выявить: отсроченные и непредвиденные НПР, внезапные летальные исходы. ➢ Не дорогостоящий (если информация в компьютерной базе). ➢ Можно сочетать с любыми другими методами. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Неполные и недостоверные данные о пациенте. ➢ Отсроченность принятия решений.

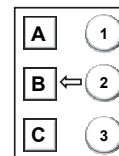
7. Исследования типа «случай-контроль»

Принцип этого метода исследования (ИСК):

- Подбирается группа больных с определенной НПР
- Подбирается группа больных без такой же НПР
- Сравнивается частота применения ЛП в обеих группах

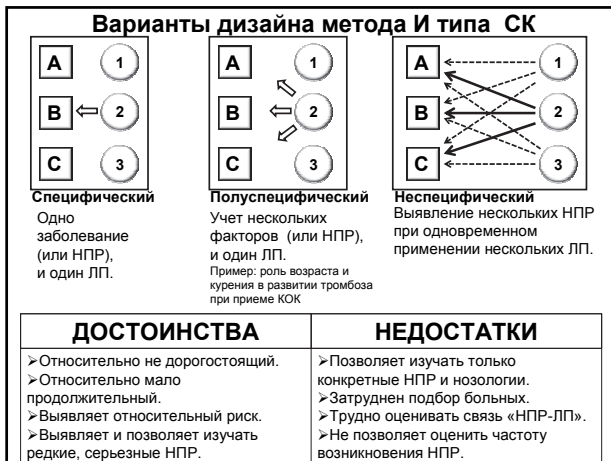
Метод ИСК оценивает:

1. Влияние ЛП на заболевание (или НПР) с группой сравнения.
2. Относительный риск.



Метод ИСК выявляет:

1. Редкие, серьезные НПР
2. НПР в результате длительного применения ЛП с длительным латентным периодом.



8. МЕТА-АНАЛИЗ это всегда ретроспективный метод анализа НПР (но не каждый ретроспективный анализ является мета-анализом)

➢ **Принцип метода:** анализ и суммирование результатов опубликованных данных, полученных в нескольких специальных исследованиях, посвященных определению эффективности ЛП, выявлению НПР или определению частоты их развития.

➢ **Возможности метода:** повышение статистической значимости полученных результатов.

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Позволяет выявить: причины вариабельности результатов различных исследований. ➢ Более высокая статистическая достоверность 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Гетерогенность, разный уровень организации и проведения исследований, отобранных для анализа.

Условия для выявления НПР различной частоты (статистические требования к количественной выборке пациентов)

Предполагаемая частота НПР	Частота спонтанно возникающих подобных реакций	Необходимое число больных для выявления НПР
1 на 100 (1%)	0	360
	1 на 10 000	520
	1 на 1 000	730
	1 на 100	2 000
1 на 500 (0,2%)	0	1 800
	1 на 10 000	3 200
	1 на 1 000	6 700
	1 на 100	35 900
1 на 1000 (0,1%)	0	3 600
	1 на 10 000	7 300
	1 на 1 000	20 300
	1 на 100	136 400
1 на 5000 (0,02%)	0	18 200
	1 на 10 000	67 400
	1 на 1 000	303 000
	1 на 100	3 255 000

- ### Установление взаимосвязи между выборками
- 1. Функциональная зависимость (жесткое соответствие).
 - 2. Статистическая зависимость которой изменение одной из величин влечет изменение распределения других (другой), и эти другие величины принимают некоторые значения с определенными вероятностями.
 - 3. Функциональную зависимость в таком случае следует считать частным случаем статистической: значению одного фактора соответствуют значения других факторов с вероятностью, равной единице.
 - 4. Корреляционная зависимость - характеризующая взаимосвязь значений одних случайных величин со средним значением других, хотя в каждом отдельном случае любая взаимосвязанная величина может принимать различные значения.
 - 5. Регрессионная зависимость – когда у взаимосвязанных величин вариацию имеет только одна переменная, а другая является детерминированной

- ### Сравнение достоверности различия между выборками данных
- Критерий t Стьюдента**
- направлен на оценку различий величин средних значений двух выборок, которые распределены по нормальному закону.
- U-критерий Манна-Уитни**
- - В каждой выборке должно быть не менее 3 наблюдений;
 - - Допускается, чтобы в одной выборке было 2 наблюдения, но тогда во второй их должно быть не менее 5
 - - В каждой выборке должно быть не более 60 наблюдений; $n_1, n_2 \leq 60$.
- T - критерий Вилкоксона**
- - В каждой выборке должно быть не менее 5 наблюдений;
 - - В каждой выборке должно быть не более 50 наблюдений; $n_1, n_2 \leq 50$.

- ### Оценка рисков
- Один из способов выражения безопасности – оценка влияния медицинской технологии на риск возникновения того или иного неблагоприятного состояния - любых проблем с безопасностью, эффективностью или качеством ЛП в отношении здоровья пациента, общества или окружающей среды.
- Показатели, связывающие медицинскую технологию и результат её применения:**
- 1. **Относительный риск, или соотношение рисков (Risk Ratio)**
 - 2. **Соотношение шансов (Odds Ratio)**
 - 3. **Соотношение оценок (Rate Ratio);**
 - 4. **Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction)**
 - 5. **Число пациентов, нуждающихся в лечении (Number needed to treat)**
- **Относительный риск, или соотношение рисков (Risk Ratio)** – это отношение риска наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии к риску наступления исхода в контрольной группе. При этом риск наступления/не наступления исхода равен отношению числа испытаний в результате, которого исход наступил к общему числу испытаний для данной группы.

Соотношение шансов (Odds Ratio)

- **Соотношение шансов (Odds Ratio)** – это отношение шанса наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии (воздействия данного фактора) к шансу наступления исхода в контрольной группе.
- В этом случае под шансом подразумевается отношение числа испытаний, в результате которых исход наступил к числу испытаний, в результате которых исход не наблюдался.
- Выбор того или иного показателя риска определяется особенностями проводимого исследования.
- Показатель «соотношение шансов» (Odds Ratio) обычно применяется в исследованиях по типу «случай-контроль» (Case-control study) с постоянной популяцией и редкими исходами (вероятность наступления меньше 10% (Rare endpoint)).
- Показатель «относительный риск» (Risk Ratio) используется в когортных исследованиях (Cohort study) с постоянной популяцией и часто встречающимися исходами (Common endpoint).
- В случае когортного исследования распространенного состояния у групп с различными периодами наблюдения применяется показатель «соотношения оценкою» (Rate Ratio).

Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction)

- **Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction)** - разность рисков анализируемых исходов между исследуемой группой и группой контроля.

Число пациентов, которых необходимо пролечить (Number needed to treat (NNT).

- На основе показателя «снижение абсолютно риска» вычисляется другой часто применяемый показатель
- **Число пациентов, которых необходимо пролечить (Number needed to treat (NNT).**
- Показывает, сколько пациентов надо пролечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода, и рассчитывается как величина, обратная абсолютному снижению риска .
- **Проблема, возникающая при практической оценке РИСКА:**
- Если пациент принимает ЛС для профилактики инсульта, то имеется **РИСК**, что данное ЛС не снизит у него **РИСК** развития инсульта, несмотря на определенный **РИСК**, связанный с приемом этого ЛС
- РИСК 1: вероятность того, что пациент невосприимчив к действию ЛС;
- РИСК 2: вероятность развития инсульта у пациента;
- РИСК 3: вероятность развития НПР на принимаемое ЛС.
- **КАКОЙ ИЗ ЭТИХ РИСКОВ определяет баланс «риск-польза» при оценке ЛС?**

Модели оценки отношения «риск-польза»

На этапе КИ:

- 1. «Benefit-Less-Risk Analysis» (Chuang-Stein),
- 2. Математическая модель «Number Needed to Treat (NNT) & Number Needed to Harm (NNH)» (Schulzer & Manchini),
- 3. «Принцип троек» - Threes grading system (Edwards et al, 1996).

На этапе постмаркетинга:

- 1. Анализ решения по множественным критериям (MCDA – Multi-criteria decision analysis),
- 2. «Принцип троек» - Principle of threes grading system (Edwards et al, 1996);
- 3. TURBO модель (Amery, 1998),
- 4. Концепция пользы и риска, основанная на доказательствах – Evidence-based benefit and risk concept (Beckmann, 1999).

«Принцип троек» - Threes grading system (Edwards et al, 1996).

степень	Высокая (30)	Средняя (20)	Низкая (10)
Тяжесть	Фатальная НПР	Инвалидность/ нетрудоспособность	Нарушение качества жизни
Длительность	Постоянно	Персистенция	Временно

БАЛАНС = ПОЛЬЗА / ВРЕД

ШКАЛА ПОЛЬЗЫ =

(частота излечения) x (серьезность болезни) x (длительность болезни)

ШКАЛА ВРЕДА =

оценивается 3 самых частых и 3 самых серьезных НПР:

ШВ= $\sum(\text{частота}) \times (\text{серьезность}) \times (\text{длительность}) / 6$

Пример: оценка баланса для Ризатриптана при мигрени (PDR, 2008):

- Ризатриптан вызывает купирование приступа мигрени у 67-77% через 2 часа после применения в дозе 10 мг. ШП = $(0,72) \times (20) \times (10) = 144$

-Ризатриптан вызывает у 10% пациентов НПР в форме головокружения, сонливости и астении, крайне редко (у 0,001%) стенокардию, инфаркт миокарда и ОНМК. ШВ = $[3 \times (0,1) \times (10) \times (10)] + [3 \times (0,001) \times (30) \times (30)] / 6 = 5,0045$

БАЛАНС = 144 / 5,0045 = 28,8 (БЛАГОПРИЯТНОЕ отношение «польза – вред»)

ФЗ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изменениями от 27 июля 2010 г.)

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года
Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

- **Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов**
- 1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.
- 2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.
- 3. **Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.**

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757Н
"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- 1. Настоящий Порядок устанавливает правила проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, регистрации побочных действий, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (далее соответственно - побочные действия, серьезные и непредвиденные нежелательные реакции), включая порядок и сроки предоставления информации, необходимой для проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, и информации о побочных действиях и нежелательных реакциях.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757Н
"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- 2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения включает в себя сбор, обработку, регистрацию и анализ информации о побочных действиях, серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов, в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения и защиты пациентов от применения таких препаратов (далее - мониторинг) и проводится с соблюдением законодательства Российской Федерации в области защиты персональных данных.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ
от 26 августа 2010 г. N 757Н
"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

3. Мониторинг проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на основании:
- 3.1. сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности:
 - о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов,
 - о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведших к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;
 - о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;
 - об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов;
 - 3.2. сообщений, полученных от физических лиц, в том числе пациентов, индивидуальных предпринимателей, и юридических лиц, осуществляющих деятельность при обращении лекарственных средств;
 - 3.3. периодических отчетов по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения (далее - периодический отчет), содержащих информацию по безопасности конкретного лекарственного препарата, полученную из сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности или пациентов, которые содержат обоснованную оценку ожидаемой пользы и возможного риска применения и предоставляемые в установленные сроки;
 - 3.4. информации, полученной при осуществлении контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения.

Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности
лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12

- 4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации
рекомендуется в возможно короткие сроки уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о поступлении информации о побочном действии, представляющем:
- угрозу жизни и здоровью населения;
 - серьезной нежелательной реакции,
 - непредвиденной нежелательной реакции,
 - особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами.

Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности
лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12

- 4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации рекомендуется в возможно короткие сроки уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о поступлении информации о побочном действии, представляющем:
- В том числе, целесообразно оперативно уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:
- а) выявление сведений о тяжести, характере или частоте побочного действия, серьезной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами или сведений о непредвиденной нежелательной реакции, которые не соответствуют данным утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата;
 - б) выявление риска угрозы жизни и здоровью матери и (или) плода при применении лекарственного препарата в период беременности и лактации;
 - в) выявление резистентности возбудителя инфекционных заболеваний при применении антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов;
 - г) выявление случаев передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;
 - д) выявление побочного действия, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, сущность, тяжесть, характер и частота которых могут изменить соотношение пользы и риска при применении лекарственного препарата в медицинской практике;
 - е) выявление информации об отсутствии клинического эффекта жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, вакцин и препаратов, применяемых в целях контрацепции, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;

Методические рекомендации
по осуществлению государственной функции
по мониторингу безопасности
лекарственных препаратов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 16.01.2012 г. N 04И-11/12

- 4.1. Управлению Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации рекомендуется в возможно короткие сроки уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о поступлении информации о побочном действии, представляющем:
- В том числе, целесообразно оперативно уведомлять Центральный аппарат Росздравнадзора о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:
- ж) выявление ошибок применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и (или) пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;
 - з) выявление случаев злоупотребления препаратом, случаев умышленной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и (или) здоровью человека и животных;
 - и) выявление особенностей взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, имеющих определенную или вероятную причинно-следственную связь с применением препарата, не описанного в инструкции по применению препарата и представляющего угрозу для жизни и здоровья человека, либо делающего невозможным применение данного лекарственного препарата с другим лекарственным препаратом (фармацевтическая несовместимость);
 - к) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, послужившими основанием для решений зарубежных контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных препаратов ограничить обращение препарата или принять дополнительные меры по обеспечению безопасности его применения;
 - л) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, вызванных применением фальсифицированных, контрафактных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов, качество которых не соответствует установленным требованиям.

**Определение причинно-следственной связи
«лекарство - ПД», по рекомендациям ВОЗ**

Степень достоверности	Критерии
Определенная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -регрессируют после отмены ЛС; -возникают вновь при повторном назначении ЛС.
Вероятная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -вряд ли могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -регрессируют после отмены ЛС; -ответная реакция на повторное назначение ЛС неизвестна.
Возможная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -возникают в период приема ЛС (связаны по времени); -могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений; -реакция после отмены ЛС неясная.
Сомнительная	Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей -четко не связаны с приемом ЛС; -могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений.

Опросник Naranjo С. А. (1981) для выявления степени связи возникшего симптомокомплекса с приемом лекарственного препарата.

ВОПРОС		Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	+1	0	0
2	Реакция развилась после введения подозреваемого ЛС?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления реакции) после прекращения приема ЛС или после введения специфического антитода?	+1	0	0
4	Возобновились ли реакция после повторного введения ЛС?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме ЛС), которые могли вызвать реакцию?	-1	+2	0
6	Было ли ЛС обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

Опросник Naranjo С. А. (1981) для выявления степени связи возникшего симптомокомплекса с приемом лекарственного препарата.

Категории степеней достоверности взаимосвязи «лекарство-ПД» по шкале Naranjo С. А. в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- **определенная** - **9 и более баллов;**
- **вероятная** - **5-8 баллов;**
- **возможная** - **1-4 балла;**
- **сомнительная** - **0 и менее баллов.**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СД ПСС «НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ – ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО»**

(классификация и методы), Москва, 2008

<http://www.roszdravnadzor.ru/upload/files/1297630776.96419-2828.pdf>

Алгоритм Нaranjo и классификация ВОЗ для оценки СД ПСС «ЛС-НПР	ДА	НЕТ	Неизв.
Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР	+1	0	0
НПР возникло после введения подозреваемого ЛС?	+2	-1	0
Улучшилось ли состояние пациента после прекращения приема ЛС или после введения специфического антитода?	+1	0	0
Возобновились ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
Есть ли еще причины, которые могли бы вызвать НПР?	-1	+2	0
Было ли ЛС обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при прежних его приемах?	+1	0	0
Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

9 и 1 (8 и 7) - **определенная** - нет связи с др. факторами + рeгрeсс и повтор
5-8 (6-7) - **вероятная** - то же, но неизвестна реакция на повтор прием
1-4 (4-5) - **возможная** - то же + можно объяснить др. факторами
0 и 1 - **сомнительная** (маловероятная) - то же + нет четкой временной связи
(1-3) - **условная** - трудно оценить клинические или лабораторные данные
Неклассифицируемая - информация недостаточна или не достоверна.
(в скобках – значения СД ПСС, определенные по алгоритму Karch F.E., Lasagna L.)

Другая классификация: система «АВО» в ЕС:
А – опр., или веротн.
В – возм., или сомн.
О – нет данных, или они противоречивые.

Классификации и определение степени достоверности ПСС "лекарство - НПР", используемые в странах ЕС

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 г. N 04И-266/12 "О срочном представлении сведений о летальных нежелательных реакциях"

- **Передача сведений при летальной нежелательной реакции на лекарственное средство осуществляется в течении в течении 24 часов;**

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08 "О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств"

- При развитии серьезных неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств (побочных действий): госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли, а также неожиданных реакций, не отраженных в инструкции по применению лекарственного средства, информация направляется в территориальные управления Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации не позднее 5 рабочих дней с момента ее выявления.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- 4. Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация.

Методические рекомендации

"Организация службы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 25 октября 2008 г.)

7. Представление информации о подозреваемых НПР

- 7.1. При развитии серьезных и непредвиденных (не отраженных в инструкции по применению ЛС) подозреваемых НПР на ЛС на территории Российской Федерации информация (в виде карты "Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств") направляется одновременно в территориальное управление Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации и в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ "НЦЭСМП" Росздравнадзора (127051, Москва, Петровский бульвар, дом 8, тел./факс: (495) 234 61 04 (доб. 30 93), e-mail: adr@regmed.ru) не позднее 5 рабочих дней с момента получения информации о НПР. Повторное извещение о данном случае (follow up) при появлении дополнительной информации направляется в те же сроки.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н

"Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

- 5. Периодические отчеты о НПР направляются разработчиком лекарственного препарата и (или) производителем лекарственного препарата, на имя которого выдано регистрационное удостоверение лекарственного препарата, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на электронном и бумажном носителе в сроки, отсчитываемые от даты регистрации лекарственного препарата в стране, где лекарственный препарат был впервые разрешен к медицинскому применению.
 - в течение первых двух лет регистрации лекарственного препарата - каждые 6 месяцев;
 - в течение последующих двух лет - третьего и четвертого года регистрации лекарственного препарата - ежегодно;
 - начиная с пятого года регистрации лекарственного препарата - один раз в три года.
- Периодические отчеты предоставляются не позднее 30 дней от даты окончания срока отсчета.

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08 "О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств"

- Врач осуществляет отправку заполненных извещений и сообщает Управлению Росздравнадзора по Хабаровскому краю о зарегистрированных нежелательных побочных реакциях в срок:
- при детальной нежелательной реакции на лекарственное средство в течении 24 часов;
- при развитии серьезных нежелательных побочных реакций и неожиданных нежелательных побочных реакций течении 5-х суток с момента регистрации
- в остальных случаях в течении 15 суток с момента обнаружения.

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15 августа 2008 г. N 01И-518/08 "О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств"

Событие <input type="checkbox"/> нежелательное		Событие <input type="checkbox"/> побочное действие	
Возраст при приеме лекарственного средства и ИСД		Информация о пациенте	
ИСД		Пол: <input type="checkbox"/> мужской <input type="checkbox"/> женский	
Должность и место работы:		Специальность: <input type="checkbox"/> медицинская <input type="checkbox"/> фармацевтическая	
Адрес: учреждение:		Сфера деятельности: <input type="checkbox"/> лаборатория <input type="checkbox"/> аптека	
Фамилия:		Имя: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Инициалы:		Возраст: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
ИЗВЕЩЕНИЕ ОБ АДVERSE СРЕДСТВЕ (ИСД) - обязательное извещение ИСД			
Идентификационный номер извещения (ИИИ)		Дата регистрации ИСД	
Периодичность приема:		Дата приема ИСД	
Возраст (лет)		Дата начала приема	Дата прекращения приема
СФЕРЫ РЕГИСТРАЦИИ СРЕДСТВА: государственная и частная (поиск в интернете) или частная (поиск в интернете) или частная (поиск в интернете)			
Имя <input type="checkbox"/> ИИИ, если другое название указать не удается		Дата начала приема	Дата прекращения приема
ИСД - обязательное извещение о приеме лекарственных средств			
Детали о лекарственном средстве:		Дата начала ИСД	
		Дата завершения	
Формулировка знака:			
<input type="checkbox"/> без знаков		<input type="checkbox"/> только предупреждающий	
<input type="checkbox"/> только для предупреждения ИСД		<input type="checkbox"/> только предупреждающий и опасный	
<input type="checkbox"/> предупреждающий и опасный		<input type="checkbox"/> предупреждающий и опасный и т.д. (предельная осторожность)	
Дополнительные предупреждения (указать, если есть)			
:			
:			
:			
:			
Знаки:		<input type="checkbox"/> использованы ли при приеме	
<input type="checkbox"/> использованы без последствий		<input type="checkbox"/> использованы с последствиями	
<input type="checkbox"/> другие знаки		<input type="checkbox"/> неизвестно	
<input type="checkbox"/> использованы без признаков		<input type="checkbox"/> признаки работы с препаратом (или) признаками заболевания	
<input type="checkbox"/> другие		<input type="checkbox"/> не известны	

Кому направляется информация о развитии НПР

- В территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
- В случае летального исхода электронной почте pharm@roszdravnadzor.ru с пометкой «Срочно» и досылкой на бумажном носителе).

Классификация нежелательных побочных реакций лекарственных средств, ВОЗ

- ✓ тип А (зависимые от дозы);
- ✓ тип В (независимые от дозы);
- ✓ тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены);
- ✓ тип D (отсроченные эффекты, тератогенность).

Типы НПР (классификация ВОЗ и IsoP)

Тип А – избыточные (усиленные) фармакологические эффекты, дозозависимые и предсказуемые , ~ 75% всех НПР, обычно - невысокая летальность.	Органотоксичность. Причины относительной передозировки: сопутствующая патология, реакции I-II фазы метаболизма, взаимодействия..
Тип В - дозонезависимые , ~ 25% всех НПР (<1:1000), обычно – более высокая летальность, чем у типа «А».	Аллергия , идиосинкразия (иммуннопатии, НПР неизвестного генеза).
Тип С – НПР вследствие длительной терапии. Диагностика затруднительна.	Кумуляция , зависимость, подавление выработки эндогенных веществ.
Тип D – отсроченные эффекты. Диагностика еще более затруднительна.	Канцерогенность , мутагенность, тератогенность .
Тип Е – эффекты отмены .	Обострение основного заболевания
Тип F – отсутствие терапевтического эффекта (недостаточная терапевтическая эффективность).	Внешние факторы (качество, хранение, неправильная доза, способ, показание). Внутренние: фармакокинетика, фармако генетика, резистентность, толерантность и тахифилаксия.

Методы, оптимальные для выявления НПР

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
КИ (фаза III-IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай-контроль»	Исследования типа «случай-контроль»
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай-контроль»	Анализ заболеваемости и потребления ЛП	
Метод спонтанных сообщений	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Экспериментальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговременный мониторинг выписываемых рецептов.	

НПР тип А (зависимые от дозы)

- Нежелательная побочная реакция типа А (действия лекарства) - нежелательные побочные реакции, которые являются результатом фармакологического действия (их усиление).
- НПР типа А возникают довольно часто, зависят от дозы (тяжесть и частота увеличиваются при увеличении дозы).
- Их часто можно избежать подбором индивидуальной дозы для больного.
- Такие эффекты обычно воспроизводятся и изучаются в условиях эксперимента, и они бываю, известны уже до поступления препарата в практику, и, как правило, являются, следствием врачебных ошибок.

НПР тип А (зависимые от дозы)

- Токсические эффекты могут появиться даже при незначительном превышении концентрации препарата в плазме крови, возникшем в результате его кумуляции.
- Особую важность это имеет для препаратов с малой шириной терапевтического действия.
- Например, аминогликозидные антибиотики вызывают нефро- и ототоксичность. Главные причины увеличения концентрации препаратов в крови — нарушение режима дозирования, незнание их фармакокинетики.
- При этом возникает опасность прямого токсического действия лекарства на соответствующий орган-мишень. При токсическом воздействии могут возникать необратимые морфологические изменения в тканях органов.

НПР тип А (зависимые от дозы)

Таким образом, общей характеристикой данного вида НПР является:

- относительно часты (обычно более 1 на 100);
- дозозависимы (с увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть ПД);
- связь со временем приема ЛП обычно прослеживается;
- обычно специфичны;
- могут изучаться экспериментальным и клиническим методами;
- предсказуемы;
- являются потенциально предотвратимыми.

НПР тип В (независимые от дозы)

- *Нежелательная побочная реакция типа В (реакция больного)* - возникают у небольшого числа больных, не зависят (или почти не зависят) от дозы препарата, возникают редко, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и трудны для изучения.
- И как правило возникают у больных с наличием предрасполагающих факторов (но часто о них бывает ничего неизвестно).

НПР тип В (независимые от дозы)

НПР типа В бывают:

- Иммунологического характера;
- Генетически обусловленной природы;
- Опосредованные.

НПР тип В (независимые от дозы)

Иммунологического характера:

- К НПР иммунологического характера относят сыпь, анафилаксия, васкулиты, воспалительные повреждения органов, специфические аутоиммунные синдромы.



НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- НПР типа В генетически обусловленной природы могут быть связаны с врожденными нарушениями метаболизма, дефицитом определенных ферментов, приводящих к нарушениям путей обмена или кумуляции.
- *Недостаточность бутирилхолинэстеразы* сопровождается нарушением разрушения суксаметония (что ведет к длительной миорелаксации и остановке дыхания) или прокаина (что приводит к блокаде ганглиев и резкому снижению артериального давления).

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- Недостаточность глюкозо 6 - фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы, метгемоглобинредуктазы и др.), приводящим при попадании лекарственных окислителей (сульфаниламиды, нитрофураны, парацетамол, викасол, левомецетин и т. п.) в организм к возникновению гемолиза эритроцитов и образованию метгемоглобина.

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- *Недостаточность ацетилтрансферазы* сопровождается нарушением реакции ацетилирования апрессина, прокаинамида, изониазида, сульфадимезина и др.
- Возникает так называемый синдром красной волчанки — в крови появляются антиядерные антитела, больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, появляются сыпь, лихорадка, тахикардия, выпот в плевральной полости.

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- *Недостаточность каталазы* сопровождается замедлением распада перекиси водорода в организме.
- Возникает гипокаталазия, которая у подростков проявляется изъязвлением десен, выпадением зубов, гангреной челюсти и т. п.
- С наступлением половой зрелости заболевание исчезает, однако у этих людей сохраняется высокая чувствительность к этанолу и при орошении у них ран перекисью водорода пузырьки кислорода не образуются, а цвет крови становится коричнево-черным.

НПР тип В (независимые от дозы)

Генетически обусловленной природы

- *Наследственная аномалия саркоплазматического ретикулума* сопровождается нарушением фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-основного равновесия при применении кофеина, галотана, барбитуратов и других препаратов, используемых в основном в анестезиологической практике.
- При этом возникает злокачественная гипертермия до 42°C, тахикардия—фибрилляция, резкое повышение артериального давления, нарушение дыхания, все это нередко заканчивается гибелью больного.

НПР тип В (независимые от дозы)

Опосредованные нежелательные эффекты.

- дисбактериоз — качественное и количественное нарушение естественной микрофлоры кишечника и его крайнее выражение - суперинфекция;
- гиповитаминоз;
- угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма к инфекции.

НПР тип В (независимые от дозы)

Основной характеристикой НПР В будут являться следующие признаки:

- относительно редки (обычно менее 1 на 1000);
- связь со временем приема ЛП обычно прослеживается;
- часто имеют место предрасполагающие факторы;
- низкая базовая (спонтанная) частота;
- обычно специфичны;
- часто являются тяжелыми ПД и высокой летальностью.

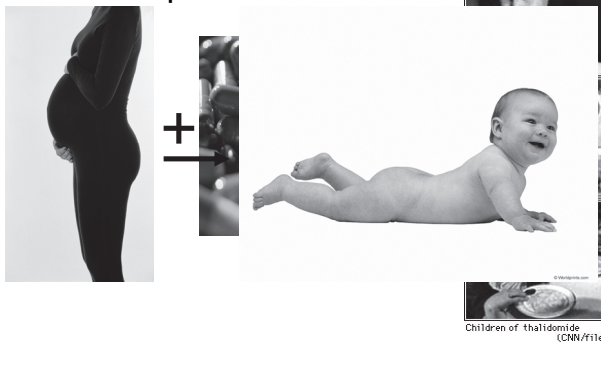
НПР тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены)

- Особое место среди нежелательных эффектов от применения лекарственных препаратов занимает синдром отмены, возникающий при быстрой отмене препарата после длительного назначения.
- Синдром отмены развивается при использовании клонидина, непрямым антикоагулянтов, глюкокортикоидов, β-блокаторов, фуросемида, гепарина.
- Синдром абстиненции – при сформированной лекарственной зависимости в результате отмены барбитуратов, транквилизаторов, опиатов.

НПР тип С (эффекты при длительном применении - синдром отмены)

- Общей характеристикой данной группы является следующее:
- относительно редки;
 - возникают после длительного приема препарата;
 - не всегда ясно определяется интервал между началом лечения и развитием ПД;
 - низкая базовая (спонтанная) частота;
 - обычно специфичны;
 - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД;
 - трудны для диагностики.

Использование ЛП у беременных



НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность, канцерогенность)

- Под мутагенностью понимают воздействие ЛП на геномный аппарат гамет (ряд антибластных препаратов), онкогенность – свойство ЛП вызывать или способствовать развитию опухолей (ряд антибластных препаратов, эстрогены).
- Лекарственные препараты и в терапевтических, и в токсических концентрациях способны вызвать эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие.
- Эти варианты нежелательного действия могут быть следствием прямого токсического влияния на плод, а также результатом нарушений гемодинамики в фето-плацентарной системе, гормонального, витаминного, минерального баланса в организме беременной женщины и ее плода.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- Основной характеристикой данной группы НПР является следующее:
- относительно редки;
 - развиваются отсрочено (через месяцы, годы);
 - часто являются тяжелыми и малообратимыми ПД;
 - крайне трудны для диагностики;
 - требуют особых методов выявления.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных.
- Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты препаратов, под которыми понимают развитие врожденных уродств у плода.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- К сожалению, тератогенные эффекты у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных.
- Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам во всем мире, является истинным тератогеном.
- Однако в исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата.

Талидомидовая трагедия



"Between 1959 and 1962, the thalidomide disaster produced an estimated 10,000 deformed children born in those countries in which the drug was taken by women in the early stages of pregnancy". (Modern Drug Use, Ronald D.Mann, 1984).

Использование ЛП у беременных

✓ Частота назначений лекарственных препаратов беременным женщинам - более 90%

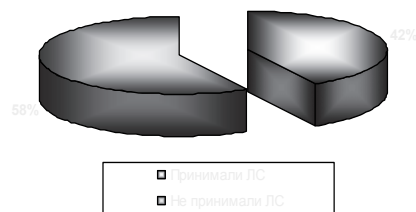


- Социальные фармацевтические средства (табак, алкоголь).
- Нелегальные препараты (для похудения, косметологические, препараты не зарегистрированные на территории РФ, наркотики, галлюциногены и т.п.).

➤ ЛП назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу.

National Center for Health Statistics, CDC. 1997 National Ambulatory Medical Care Survey (public use data files). Available at:

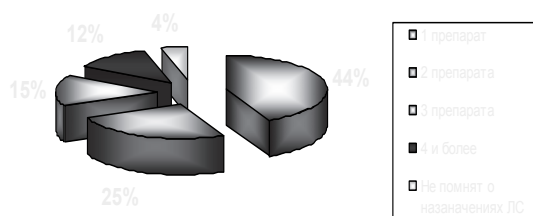
Использование ЛП у беременных



- В исследование были включены 833 беременных женщины, первично обратившихся за медико-генетической помощью в 2003 году.

«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

Структура беременных женщин по количеству принятых лекарственных препаратов



«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

Наиболее часто назначаемые беременным ЛП

- Витамины.
- Антибиотики.
- Анальгетики.
- Дерматологические препараты.
- Противоастматические препараты.

«Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Елена Брониславовна, 2003

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- Беременность начинается с оплодотворения яйцеклетки, продолжается по мере роста и созревания плода (в течение 40 недель) и заканчивается рождением ребенка.
- Беременность сопровождается многочисленными изменениями в организме женщины.
- Течение беременности регулируется различными веществами, такими как гормоны, ферменты и факторы роста, которые вырабатываются в организме матери и ребенка.
- Этот сложный процесс не всегда протекает гладко и может нарушиться, особенно на ранних сроках беременности.
- Подобные нарушения создают угрозу для развития плода и могут даже привести к аборту.
- Примерно 50% беременностей прерываются на ранних этапах. Большинство женщин расценивают это как задержку менструации и не всегда осознают, что у них был аборт.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- Врожденные уродства регистрируются приблизительно у 1-2% новорожденных.
- Очевидно, что выявление тератогенных свойств у препарата наиболее вероятно тогда, когда врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы.
- Также очевидно, что лекарственные препараты с низкой тератогенной активностью, действие которых реализуется на практике редко или вызывают незначительные нарушения, остаются незамеченными и неучтенными.

НПР тип D (отсроченные эффекты, тератогенность)

- В то же время у 1/3 новорожденных наблюдаются реакции в результате лечения женщин во время беременности.
- Последствия приема лекарственных препаратов зависят не только от вида препарата, дозы и длительности терапии, но и срока беременности.
- Результатом действия лекарственных веществ на плод могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, смерть плода и новорожденного, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром (гипо- и гиперкоагуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС), угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушение сердечного ритма, неврологические расстройства (тремор, судороги), острая почечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, опухоли в отдаленные сроки.

ВОЗРАСТ ПЛОДА И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Повреждение на стадии прогенеза (гамеопатии) – мутации в половых клетках родителей, реализующиеся в виде наследственных заболеваний и синдромов.
- Бластопатии – при поражении бластоцисты - зародыша первых 18 дней после оплодотворения, реализующиеся в виде двойниковых пороков, циклопии.
- Эмбриопатии – возникающие от 19 дня до конца 8 нед. беременности, обусловлены тератогенными воздействиями различных физических, хим. и биол. факторов - почти все изолированные и множеств. ВПР
- Фетопатии – обусловлены повреждением плода от 9 нед. до окончания беременности (дистопии, гипоплазии)
- Выделяют поведенческий тератогенез.

Повреждение на стадии прогенеза

- Лекарственные препараты могут губительно воздействовать на формирование мужских и женских половых клеток влияя на эмбрион на стадии прогенеза, вызывая хромосомные аберрации или мутацию генов.
- Вероятность повреждения мужских половых клеток значительно меньше, чем женских.
- Так как сперматогенез длится 64 дня, а овогенез начинается с первым мейозом внутриутробно до второго мейоза который может произойти в любое время в организме женщины от полового созревания до 45 – 50 лет.

Повреждение на стадии прогенеза

- Хромосомные аномалии особенно характерны для цитостатиков и антимиотических препаратов, антибиотиков тормозящих синтез белка (хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклин, аминогликозиды).
- Доказано мутагенное действие фенобарбитала, некоторых фенотиазин (тиопроперазин), препаратов, нарушающих действие или усвоение фолиевой кислоты (триметоприм, фенитоин, гексамидин).
- Показано отрицательное действие на гаметы стимулятора овуляции кломифена, метадона (группа морфина).

Внутриутробные стадии развития ребенка

Развитие плода разделяют на три стадии:

- **Бластогенез** 0 – 18 дней
- **Эмбриогенез** 19 дней – 12 недель
- **Фетогенез** 13 – 40 недель

Бластогенез

- в этот период происходит трансформация оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) из одноклеточного в многоклеточное образование.
- начинается с оплодотворения (слияния яйцеклетки и сперматозоида) и заканчивается в среднем через 18 дней, когда начинается кровообращение у плода.

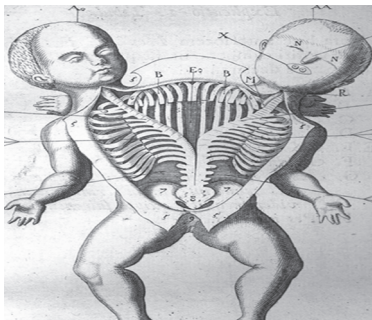
Бластотоксическое действие

- Бластотоксическое действие возникает в первые 3 недели и заключается в отрицательном влиянии ЛС на зиготу и бластоцист, находящихся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки до периода имплантации и питающиеся маточным секретом.
- Повреждение и как правило гибель бластоцист оказывают следующие вещества:
 - ✓ гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат),
 - ✓ антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил),
 - ✓ ингибиторы углеводного обмена (йодацетат)
 - ✓ белкового обмена (актиномицин),
 - ✓ салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторсодержащие препараты.

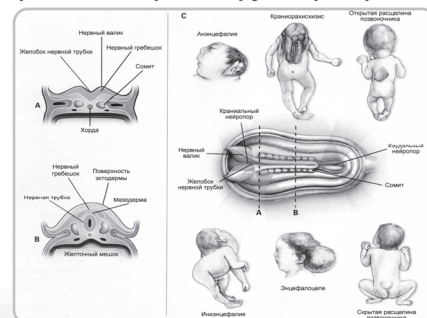
Бластотоксическое действие

- Повреждающие факторы вызывают гибель зародыша и прерывание беременности или же наоборот, не оставляют последствий («все или ничего») за счет высокой регенераторной способности эмбриона.
- В конце данного периода начинается дифференциация клеток, повышается обмен веществ эмбриона и снижается регенераторная способность.
- В это время повышена чувствительность к лекарственным препаратам (I критический период).

Пороки на стадии бластогенеза



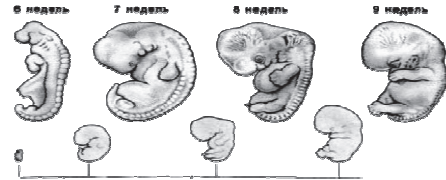
К неподдающимся хирургической коррекции ВПР плода относятся дефекты развития нервной трубки (ДНТ) плода



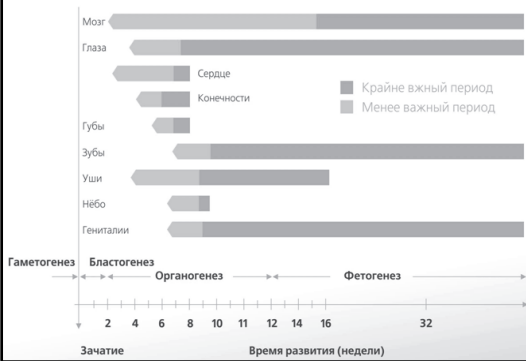
Тератогенное действие

- После имплантации начинается период органогенеза, завершающийся к 3—4-му месяцу внутриутробной жизни.
- В этом периоде наиболее чувствительной фазой считаются первые 3-8 недель (II критический период), когда чаще всего проявляется тератогенное и эмбриотоксическое действие препаратов, приводящее соответственно к формированию пороков развития и гибели плода.
- Поражаются те органы, которые в этот момент находятся в процессе дифференциации.
- Вариант порока зависит от срока на котором действовал ЛП, дозы и длительности назначения ЛП, возраста беременной, от состояния ее здоровья, активности биотрансформационных систем, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока.
- Существует некоторая специфичность тератогенного действия препаратов.

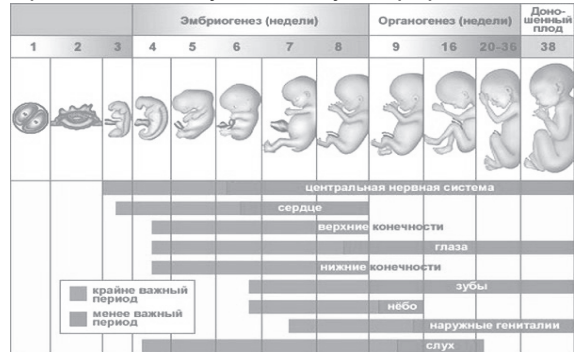
На стадии эмбриогенеза 19 дней – 12 недель формируются и начинают функционировать рудиментарные органы. В этот период, формирующийся зародыш называют эмбрионом.



Закладка большинства систем органов происходит до 8 недели развития плода



К концу 12-й недели беременности все органы и системы уже сформированы и координировано функционируют. Эмбрион, имеющий длину 90 мм и массу 45 г, превращается в плод.



СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ



Пороки эмбриона

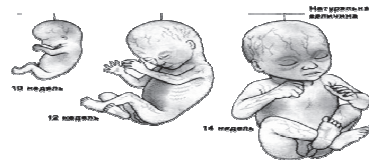


Незаращение позвонков (лат. Spina bifida)

Фетотоксическое действие.

- После завершения органогенеза начинается плодный, или фетальный, период развития, продолжающийся до 40 недель.
- В этот период практически не встречаются эмбриотоксические и тератогенные поражения, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола, возникающих под влиянием препаратов андрогенного действия.
- На 18-22-й неделе (III критический период) происходят наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, гемопозза, продукции гормонов.

Во время фетогенеза (13 – 40 недель) быстро увеличиваются длина и масса зародыша, который с этой стадии беременности называют плодом. Рост и масса плода быстро увеличиваются, что позволяет получить представление о значительном количестве макро- и микропитательных веществ (нутриентов), которые плод должен получить от матери в течение оставшихся 28 недель беременности. При оптимальных условиях женщина может удовлетворить потребности плода.



Фетотоксическое действие.

- Другими словами встречающиеся побочные эффекты от проводимой терапии в 2-3 триместре беременности у плода обычно проявляются теми же побочными эффектами как и у обычного ребенка, взрослого.
- Но дополнительно может проявляться задержкой нервно-психического развития и физического развития плода внутриутробно.
- Например назначение индометацина приводит к закрытию артериального протока у плода до наступления родов.
- β -адреномиметики нарушают углеводный обмен у плода, аминогликозиды действуют ототоксично на плод.

Пороки у плода



На стадии фетогенеза пороки формируются редко

Выделяют поведенческие тератогенные эффекты

- Проявляются в виде замедленной выработки рефлексов, снижения памяти, замедленной обучаемости, нарушением социального поведения,
- Эпинефрин, хлорпромазин, витамин D, галопидол, фенитоин, кортикостероиды, морфин, имизин, натрия бромид, половые гормоны, резерпин, салицилаты, соматотропин, диазепам, тироксин, туринал, фенобарбитал, цитостатики,

Лекарства, противопоказанные для женщин в период лактации

Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна
Бромокриптин	Угнетение лактации
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды
Циметидин	Угнетение кислотности желудка у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС
Коккаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Циклофосфамид	Угнетение иммунитета
Циклоспорин	Потенциальная нефротоксичность
Доксорубин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Эрготамин	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, воспалительное поражение почек и печени
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Иод ¹²⁵	Угнетение функции щитовидной железы

Лекарства, противопоказанные для женщин в период лактации

Иод ¹³¹	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, СС-нарушения
Метадон	При резкой отмене - синдром отмены опиата
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Метронидазол	В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин	Развитие привыкания
Фенициклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические препараты	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается ацетаминофен
Тинидазол	В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты

Врожденные пороки подлежащие обязательному учету

- 
- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Анэнцефалия | 11. Атрезия ануса |
| 2. Спинномозговая грыжа | 12. Агенезия или дисгенезия почек |
| 3. Энцефалоцеле | 13. Гипоспадия |
| 4. Гидроцефалия врожденная | 14. Эписпадия |
| 5. Микропия, аномия | 15. Экстрофия мочевого пузыря |
| 6. Расщелина неба | 16. Редукционные пороки конечностей |
| 7. Расщелина губы и/или расщелина неба | 17. Диафрагмальная грыжа |
| 8. Транспозиция крупных сосудов | 18. Омфалоцеле |
| 9. Гипоплазия левого сердца | 19. Гастрошизис |
| 10. Атрезия пищевода | 20. Синдром Дауна |
| | 21. МВП неясной этиологии |

ТИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ:

- ПЕРВИЧНАЯ – ОХРАНА ПЕРИОДА ЗАЧАТИЯ
- ВТОРИЧНАЯ – ВСЕ ВИДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ;
- ТРЕТИЧНАЯ – ЛЕЧЕНИЕ РЕБЁНКА

Периконцепционная профилактика- это комплексные профилактические мероприятия, проводящиеся за некоторое время до зачатия и в первые месяцы наступившей беременности.
Цель этих мероприятий - предотвращение тяжелых врожденных болезней у плода и создание наилучших условий для его развития.

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Ранняя диагностика беременности

- УЗИ в 10-14 недель – оценка анатомии плода и состояния хориона с измерением ТВП, костей носа эмбриона
- Исследование сывороточных маркеров:
 - 9-11 недель – PAPP-A, ХГЧ;
 - 15-17 недель – АФП, ХГЧ, Э3
- Ультразвуковое исследование 22-24 недели – оценка анатомии плода, состояние плаценты и количества вод с целью выявления ВПР и маркеров (абсолютных и относительных) хромосомной патологии у плода
- Инвазивные методы исследования: биопсия ворсин хориона 10-11 недель, амниоцентез 14 -18 недели, кордоцентез 20-24 недели.

Источники информации по эффективности и безопасности применения ЛП при беременности

- Доклинические исследования
- Регистры пороков развития
- Регистры беременности
- Спонтанные сообщения (фармаконадзор)
- Клинические исследования
- Сравнительные обсервационные (наблюдательные исследования)

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ	
Всемирная организация здравоохранения World Health Organization (WHO / OMS)	http://www.who.int/en/
Основные лекарственные средства и медицинская политика Essential Drugs and Medicine Policy (EDM) / WHO / OMS	http://www.who.int/medicines/en/
Сотрудничающий центр ВОЗ в Упсале UMC (Uppsala Monitoring Centre) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (SWEDEN)	http://www.who-umc.org/umc.html
Европейское агентство оценки медицинских продуктов European Agency for the Evaluation of Medicinal Products or European Medicines Evaluation Agency (EMA)	http://www.eudra.org/en_home.htm
Фармацевтическая страница, PharmWeb World Drug Alert	http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwq/pharmwebq7.html
PNEUMOTOX On Line / Лекарственно-индуцированные заболевания легких	http://soft.mydiv.net/pda/cname29/cname43/index37.html

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ	
Австралия Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)	http://www.eposib.com/links/go.php?url=http://www.tga.health.gov.au/cm/dfs_codex.htm&title
Канада Health Canada on-line	www.hc-sc.gc.ca/english/index.htm
Соединенное королевство Medicines Control Agency (MCA)	http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm
Франция: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	http://afssaps.sante.fr/
Ирландия: Irish Medicines Board Drug Safety Newsletter	http://www.arsenapoteker.nl/c53474
Франция CRPV de Montpellier	http://www.upml.fr/pharmaco.htm
США: Система сообщений о НПП FDA / CDER / Adverse Event Reporting System	http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm
США: USA: FDA / MedWatch	http://www.fda.gov/medwatch/index.html
США: Национальный институт здравоохранения National Institutes of Health (NIH)	http://www.nih.gov/
США: Центры по контролю и профилактике заболеваний Centers for Disease Control (CDC)	http://www.cdc.gov/
США: Институт безопасной практики применения лекарств Institute for Safe Medication Practices (USA)	http://www.ismp.org/
Новая Зеландия: Medsafe	http://www.medsafe.govt.nz/Profs/profs.asp
Япония	www.mhw.go.jp/english/index.html

ССЫЛКИ НА САЙТЫ ОРГАНИЗАЦИЙ И ЖУРНАЛОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ВОПРОСАМИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ТЕРАТОЛОГИЯ	
Европейское общество тератологии: European Teratology Society / Newsletter	http://www.etsoc.com/
EUROCAT	http://www.eurocat.ulster.ac.uk/
DART / ETIC	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm
Тератологическое общество: Teratology Society	http://teratology.org/
Журнал: « Teratology »	http://www3.interscience.wiley.com/journal/32162/home
Регистр применения антиэпилептических препаратов во время беременности: Antiepileptic drug pregnancy registry	http://www.aedpregnancyregistry.org/
Выписывание ЛС при беременности: Prescribing medicines in pregnancy / Prescription Medicines / Therapeutic Goods Administration	http://www.tga.gov.au/docs/html/mp/medicine.htm
Центр по оценке риска репродуктивной функции человека: Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR)	http://cerhr.niehs.nih.gov/index.html
DART / ETIC – ссылки по тератологии	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm

<http://cerhr.niehs.nih.gov/>

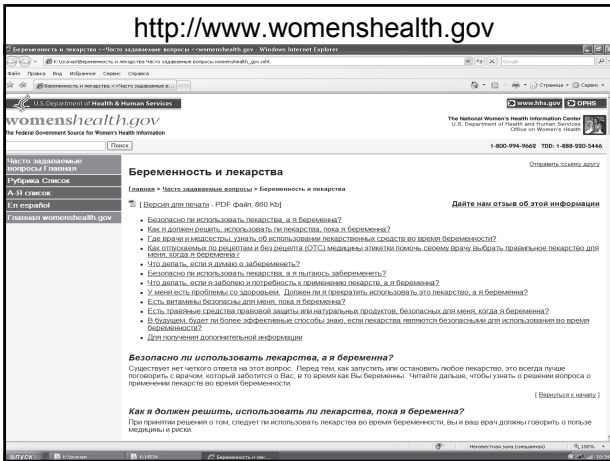
The screenshot shows the homepage of the Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR). The main content area features a document titled "Тератология общества. Документ с изложением позиции: Рекомендации в отношении витамина А во время беременности". Below the title, there are sections for "Содержание" (Table of Contents) and "РЕКОМЕНДАЦИИ" (Recommendations). The recommendations section includes a detailed text about the importance of Vitamin A for fetal development and the risks of both deficiency and excess.

Шведский Медицинский Регистр Родаемости Swedish Medical Birth Registry
<http://www.socialstyrelsen.se>

- Основан в 1973г. Указом парламента Швеции
- Содержит данные обо всех беременностях и родах в Швеции с 1973г. (85 000 – 120 000 в год).
- Учитываемые параметры: данные о предыдущих беременностях, вредных привычках, приеме ЛС, семейном положении, типе родов, диагнозе матери и плода, операциях, состоянии новорожденного, окружности головы, масса тела при рождении, национальность и др.

<http://www.fda.gov>

The screenshot shows the FDA website's "List of Registries" page. It provides information on various registries that collect data on pregnancy outcomes. The page includes a search bar and a table with columns for "Клиническое состояние" (Clinical condition), "Название регистра" (Registry name), and "Контактная информация" (Contact information). The table lists registries for conditions like HIV / STUD, БИВ / СТД, Рак, and Эпителима, each with its corresponding registry name and contact details.



Классификации категорий риска при беременности

- Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS, Швеция, 1978).
- Food and Drug Administration (FDA, США, 1979).
- Australian Drug Evaluation Committee (ADEC, Австралия, 1989)

Категории безопасности применения ЛП при беременности (FDA Pregnancy Categories)

F
D
A

➤ **A** – в результате адекватных и строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

➤ **B** – изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

➤ **C** – изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного препарата у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

➤ **D** – имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного препарата на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного препарата у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

➤ **X** – испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного препарата на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственных препаратов у беременных, превышает потенциальную пользу.

Лекарственные препараты, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

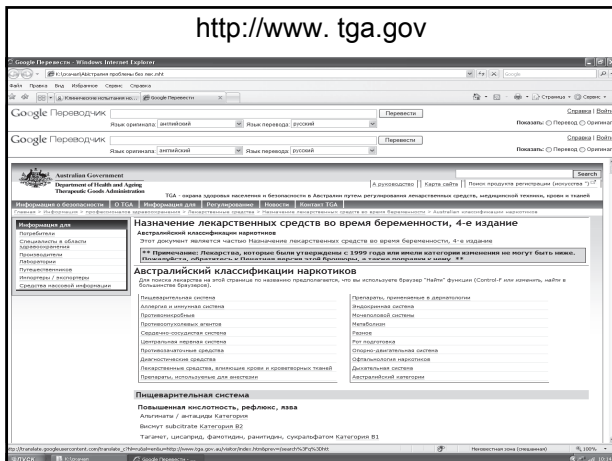
Лекарства	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы.
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек.
Стрелтомицин	Глухота.
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косопалость.
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов.
Газовые анестетики (галотан)	Спонтанные аборт.
Иод 131	Кретинизм, гипотиреоз.
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода.
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение.
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода.
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-мышечного тракта.
Ретиноиды - аналоги витамина А (изотретиноин-ретинол, ацитретин, тизазон, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин.
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития.

ЛП обладающие тератогенным действием (категория D)

Антибиотики	Тетрациклины	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали;
Антидепрессанты	Литий Диазепам Нипирами Нортритилин	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз; Гипотермия, гипотония, разрывы и аномалии конечностей; Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром; Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи.
Анальгетики	Аспирин Нидомегацин Колхицин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии; Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода. Спонтанные аборт, трисомия 21.
Антикоагулянты	Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные	Фенобарбитал Фенитоин Вальпроат натрия Этосуксимид	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертония; Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения; Расщелина позвоночника; Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермодная фистула

ЛП обладающие тератогенным действием (категория D)

Гипотензивные	Гидрохлоротиазид Резерпин	Холестаз, панкреатит; Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия.
Противопухляющие	Азатиоприн 5-фторурацил Меркаптопурин Метотрекат Винкристин	Стеноз легочных артерий, лицевой дисморфогенез; Аборт, дефекты черепно-лицевого отдела; Аборт, дефекты черепно-лицевого отдела; Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборт, задержка послеродового развития; Маленький плод, неправильное положение плода.
Антигипертензивные	Тиамазол	Зоб, увеличение среднего отдела волосистой части головы.
Гипогликемические	Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия (бутамид, букарба, глйбутид, глйбенкламид).
Анксиолитики	Хлордiazепоксид	Депрессия, полусознательное состояние, синдром абстиненции, гипервозбудимость.
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.



Категории безопасности применения ЛП при беременности (Австралийского центра)

- **Категория - ЛП**, которые были использованы у большого количества беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо проверенных увеличений частоты пороков развития или косвенного вредного воздействия на плод.
- **Категория В1 - ЛП**, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных не показали, возросшего тератогенного потенциала.
- **Категория В2 - ЛП**, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных являются недостаточными, но имеющиеся данные не свидетельствуют о возросшем тератогенном потенциале.
- **Категория В3 - ЛП**, которые были использованы у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенного вредного воздействия на плод человека. Исследования на животных показали, свидетельствует о возросшем возникновении повреждений плода, значение, которое считается неопределенной людей.
- **Категория С - ЛП**, которые в силу их фармакологических эффектов, привели или могут быть подозреваемых причинения вредного воздействия на организм человека плода или новорожденного, не вызывая пороки развития. Эти эффекты могут быть обратимыми. Сопровождающие тексты должны быть востребованы в качестве дополнительной информации.
- **Категория D - ЛП**, которые вызвали, как предполагается, привели или могут быть причиной, увеличения числа человеческих пороков развития плода или необратимого ущерба. Эти препараты могут оказывать отрицательное фармакологические эффекты.
- **Категория X - ЛП**, которые обладают таким высоким риском, вызывая постоянные разрушения к плоду, что они не должны использоваться во время беременности или когда есть возможность беременности.

Ограничения применения препаратов во время беременности

ФК, Европейское Бюро ВОЗ, FDA – данные по отдельным препаратам разнятся, общее:

- необходимо соблюдать осторожность при назначении
- экспериментальных и клинических данных безопасности по многим препаратам недостаточно

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ №88 от 28.03.2001г.

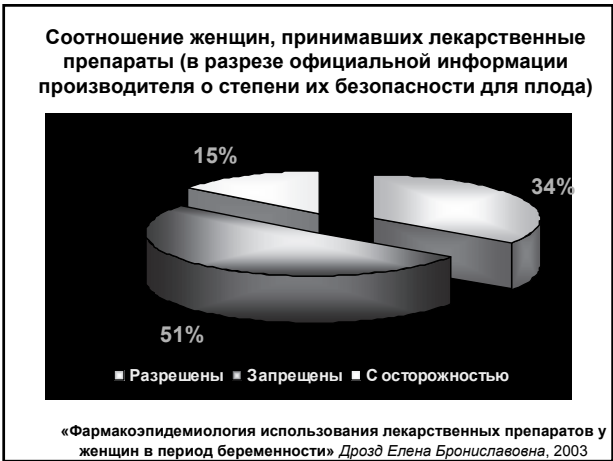
О введении в действие отраслевого стандарта
« Государственный Информационный стандарт
Лекарственного средства. Основные положения».

Инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов -

официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения

Официальная инструкция производителя относительно применения при беременности:

- **С осторожностью** - официальные запреты на применение препарата в период беременности не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период беременности отсутствуют или противоречивы. Применение возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от применения лекарственных средств у беременных превышает возможный вред для плода.
- **Запрещено** - имеются противопоказания к применению при беременности.



ФЗ от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Статья 37. Порядок оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи Часть 1 статьи 37 настоящего Федерального закона вступает в силу с 1 января 2013 г.

1. Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.
2. Порядок оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.
3. Порядок оказания медицинской помощи разрабатывается по отдельным ее видам, профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и включает в себя:
 - 1) статьи оказания медицинской помощи;
 - 2) правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача);
 - 3) стандарт оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - 4) рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - 5) иные положения исходя из особенностей оказания медицинской помощи.
4. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:
 - 1) медицинских услуг;
 - 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
 - 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
 - 4) компонентов крови;
 - 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
 - 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).
5. Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

ФЗ от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Статья 37.

4. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:
 - 1) медицинских услуг;
 - 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;
 - 3) медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;
 - 4) компонентов крови;
 - 5) видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
 - 6) иного исходя из особенностей заболевания (состояния).
- Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 38. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

- 1. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе международные многоцентровые, многоцентровые, пострегистрационные, проводятся для государственной регистрации лекарственных препаратов и иного предназначения в одной или нескольких медицинских организациях в соответствии с правилами клинической практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, соответственно в следующих целях:
 - ✓ 1) установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами, за исключением таких исследований лекарственных препаратов, произведенных за пределами Российской Федерации;
 - ✓ 2) подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;
 - ✓ 3) установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;
 - ✓ 4) изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" ГОСТ Р 52379-2005 **НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**

Исследуемый продукт (investigational product):

- **Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.**

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 43. Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения

- 6. Запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов:
 - ✓ 2) женщин в период беременности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Статья 69. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов

- 3. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов или совершения противоправных действий субъектами обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Использование ЛП у беременных

- Беременность изменяет естественный иммунитет, приводя к активации условнопатогенной микрофлоры, вирусных, бактериальных и грибковых инфекций.
- До 50% женщин во время беременности и кормления грудью принимают антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты.

Инфекции и беременность

- Скрининг беременных женщин на большое число инфекционных заболеваний зачастую приводит к их первичному обнаружению (ЦМВ, ИППП и т.д.)
- Возникает необходимость терапии заболеваний, которые вне беременности и обострения не требовали бы лечения или требовали симптоматического лечения (ЦМВ, герпес, ОРВИ и т.д.)

Урогенитальный хламидиоз

Чувствительность – это выявляемость.

- ✓ Если чувствительность равна 75%, то независимо от того, сколько больных будет в исследуемой группе, ¾ из них будут выявлены с помощью теста.

Специфичность – ложность результата.

- ✓ Если специфичность составляет 90%, то среди лиц не имеющих данного заболевания положительный результат (ложный!) будет получен у 10 % больных.

Урогенитальный хламидиоз

Достоинства и недостатки различных методов обнаружения *C.trachomatis*

Характеристика метода	Культуральные исследования	ПФФ (прямая иммунофлюоресценция)	ИФА-методы	ПЦР, ЛЦР
Исследуемый материал	Большинство	Любой	Ограничения из-за неспецифичности реакций	Любой
Чтение результатов	Субъективное, умеренно утомительное	Субъективное, утомительное	Объективное простое	Объективное простое
Время выполнения	12-72 часа	30 минут	3 часа	4,5-5 часов
Результат зависит от следующих факторов	Чувствительности клеточной культуры	Опыта микробиолога	Присущей мощности теста	Хорошего контроля и отсутствия контаминации
Использование в качестве контроля эффективности лечения	Рекомендуется	Ограничено	Ограничено	Рекомендуется с ограничениями
Чувствительность	40-85%	65-90%	20-85%	70-95%
Специфичность	0	85-90%	0	97-99%

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Пенициллины.		
Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь.		
Амоксициллин	B	C осторожностью/ C осторожностью
Амоксициллин/клавуланат	B	C осторожностью/ C осторожностью
Ампициллин, ампициллин/сульбактам	B	C осторожностью/ C осторожностью
Бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин	B	C осторожностью/ C осторожностью
Карбенициллин	B	C осторожностью/ C осторожностью
Оксациллин	B	C осторожностью/ C осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Цефалоспорины.		
Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь.		
Цефазолин, цефалексин	B	C осторожностью/ C осторожностью
Цефаклор, цефуроксим	B	C осторожностью/ C осторожностью
Пефиксим, пефоперазон, пефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепим	B	C осторожностью/ C осторожностью
Карбапенемы.		
Есть данные о тератогенном действии у животных имипенема, но меропенему данные отсутствуют. Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью.		
Имипенем/циклосатин	C	C осторожностью/ C осторожностью
Меропенем	B	C осторожностью/ C осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Макролиды.		
Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось. Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза. Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния на ребенка не выявлено.		
Джозамицин	-	С осторожностью/ Запрещено
Азитромицин	B	С осторожностью/ С осторожностью
Кларитромицин	C	Запрещено/ Запрещено
Мидекамицин, рокситромицин	-	Запрещено/ Запрещено
Спирамицин	-	С осторожностью/ Запрещено
Эритромицин	B	С осторожностью/ С осторожностью

Антибактериальные и противогрибковые препараты при беременности, кормлении грудью.

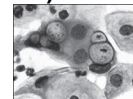
Препарат	Категория FDA	Информация производителя (беременность/кормление грудью)
Тетрациклины.		
Проникает через плаценту, накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности. Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз.		
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено/ Запрещено
Хинолоны/ Фторхинолоны. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности. Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности.		
Левифлоксацин, Ломефлоксацин, Моксифлоксацин, Норфлоксацин, Офлоксацин, Пефлоксацин, Ципрофлоксацин.	C	Запрещено/ Запрещено
Спарфлоксацин	-	Запрещено/ Запрещено
Налидиксовая кислота, Оксолиневая кислота.	-	Запрещено/ Запрещено
Пипемидиевая кислота	-	Запрещено/ С осторожностью
Нитроксилин	-	Запрещено/ Запрещено

Рекомендации Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (ЦНИКВИ МЗ РФ), одобренные МЗ РФ

Лечение беременных Рекомендуемые схемы

- эритромицин по 500 мг внутрь каждые 6 часов в течение 7 дней;
или
 - спирамицин по 3 млн. ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней;
или
 - джозамицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней
- #### Альтернативные схемы
- эритромицин по 250 мг внутрь каждые 6 часов в течение 14 дней;
или
 - азитромицин 1,0 г однократно внутрь

Лечение (рекомендации ВОЗ)



Хламидийная инфекция у беременных Рекомендованные режимы

- эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в день, 7 дней;
или
- амоксициллин по 500 мг внутрь 3 раза в день 7 дней

Лечение (Европейские рекомендации по лечению хламидийной инфекции – European Guideline for management of chlamydial infection, 2001)



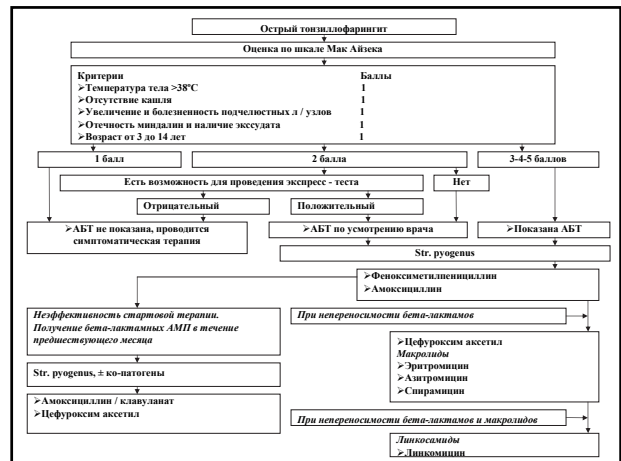
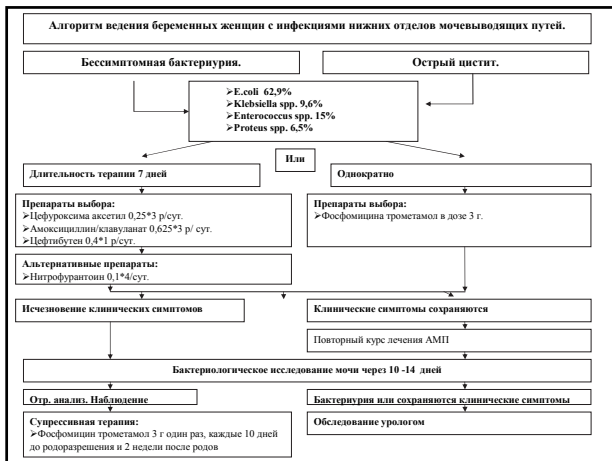
Лечение беременных женщин Рекомендованные режимы

- эритромицин по 500 мг внутрь, 4 раза в день в течение 7 дней;
или
 - амоксициллин по 500 мг внутрь, 3 раза в день в течение 7 дней;
или
 - джозамицин по 750 мг внутрь, 2 раза в день в течение 7 дней;
- #### Альтернативные режимы
- эритромицин по 250 мг внутрь, 4 раза в день в течение 14 дней;
или
 - азитромицин 1 г внутрь, однократно

Инфекции мочевыводящих путей при беременности Пиелонефрит.

К препаратам, разрешенным к применению у беременных для лечения острого пиелонефрита, относятся:

- Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в 3-4 р/сут;
- Цефуросим натрия 0,75-1,5 г в/в 3 р/сут;
- Цефтриаксон 1-2 г в/в 1 р/сут;
- Цефотаксим 1-2 г в/в 3-4 р/сут.



УРОВНИ И МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВ

Целесообразно выделить 3 уровня контроля за безопасностью лекарств:

- 1-й уровень – практические врачи;
- 2-й уровень – формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения;
- 3-й уровень – органы управления здравоохранением Российской Федерации.

1-й уровень – практические врачи

- При фармакотерапии врачи должны следить не только за эффективностью применения ЛП, но и за безопасностью лекарственной терапии.
- Для этого практические врачи должны использовать клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические методы контроля за ПД ЛП.
- Лечащий врач на основании клинико-фармакологической характеристики используемого ЛП, особенностей больного и реальных возможностей выбирает методы контроля за безопасностью проводимой терапии и кратность их выполнения у конкретного больного.
- В том случае, если лечащий врач затрудняется с выбором методов, он может обратиться к клиническому фармакологу лечебно-профилактического учреждения, который должен дать рекомендации по выбору методов контроля и кратности их выполнения у каждого конкретного больного.
- При возникновении у больного патологических симптомов или синдромов, подозрительных на НПР ЛП, каждый медицинский работник лечебно-профилактического учреждения (фельдшер, медицинская сестра) должен в обязательном порядке уведомить лечащего или дежурного врача.

2-й уровень – формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения

- Лечащий врач или заведующий отделением заполняют карту-извещение о возникших НПР ЛП.
- В лечебно-профилактических учреждениях форма карты-извещения должна быть доступной всем сотрудникам учреждения.
- Заполненную форму лечащий врач направляет в формулярную комиссию лечебно-профилактического учреждения. Формулярная комиссия проводит сбор, регистрацию и анализ, поступающих карт-сообщений и принимает соответствующие решения, которые могут заключаться в организационных, методических, образовательных мерах на уровне лечебно-профилактического учреждения.
- Формулярная комиссия лечебно-профилактического учреждения на основании поступающих данных информирует Федеральный центр по контролю побочных действий лекарств Министерства здравоохранения Российской Федерации формулярную комиссию при Министерстве о зарегистрированных НПР ЛП по определенной форме.

3-й уровень – органы управления здравоохранением Российской Федерации

- В 1969 г. в Советском Союзе был организован Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарств Минздрава СССР, выполняющий весьма важные функции по выявлению, анализу, систематизации сообщений о побочных реакциях, подготовке предложений для Минздрава СССР об ограничении или запрещении применения отдельных препаратов, а также по предоставлению медицинским и фармацевтическим работникам информации по вопросам безопасности лекарственных препаратов и профилактики возникновения лекарственных осложнений.
- После распада СССР в течение 6 лет в России не было национального центра по контролю безопасности лекарств.
- В 1997 г., благодаря усилиям сотрудников кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Минздрав России создал на ее базе Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств.
- В настоящее время на территории Российской Федерации действует Федеральный Центр по контролю побочных действий лекарств Минздрава РФ (приказ №114 от 14 апреля 1997г. Минздрава РФ).

Основными задачами центра являются:

- организация работы по выявлению и учету побочных реакций лекарств;
- анализ и систематизация данных о побочных реакциях отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, в том числе по отечественным и зарубежным публикациям;
- подготовка и представление Министерству здравоохранения Российской Федерации обобщенных данных о побочных реакциях ЛП для принятия необходимых оперативных мер: изменения инструкции по применению, изменения рекомендуемых доз, запрещение применения лекарственных препаратов в медицинской практике и др.;
- организация работы по широкому ознакомлению медицинских и фармацевтических работников, а также населения с вопросами безопасности ЛП;
- подготовка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии.

Пути предупреждения лекарственных осложнений

- ✓ производство и допуск на фармацевтический рынок более качественных ЛП;
- ✓ улучшение информации и образования медицинских работников и населения в области рационального использования ЛП;
- ✓ осуществление контроля безопасности ЛП, под которым понимается создание центров по контролю НПР.

«Даром только сыр в мышеловке.

Да и то - для второй мыши.»

Нимесулид

- Этот препарат начал продаваться в Италии в 1985 году. Многие фармацевтические компании приобрели лицензию на продажу нимесулида.
- Препарат зарегистрирован в 50 странах, 10 из которых входят в ЕС.
- Несмотря на то, что препарат не зарегистрирован в США (где он был первоначально синтезирован), Канаде, Австралии, Японии, Великобритании и большинстве стран Европы, он занимает 5 место на рынке НПВП в мире и является одним из наиболее часто назначаемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 типа в РФ.
- Клинические испытания препарата проводились с участием приблизительно 91000 пациентов. Это широко известный препарат.

Первые сообщения о негативном влиянии нимесулида на печень появились в 1997 - 1999 годах.

- Информация о гепатотоксических осложнениях фармакотерапии нимесулидом получена в Италии (1997), Испании (1998), Дании (1999), Германии (1999), Израиле (2000), Литве (2002), Финляндии (2002), Франции (2002) и др. странах.

Нимесулид

- Так в разных странах варьирует доля случаев негативного влияния на печень, представляемых как результат нежелательной реакции на прием нимесулида.
- Например, в Италии такой тип реакции на прием нимесулида составляет 2%, в Испании - приблизительно 50%, а в Израиле - приблизительно 70% от всех зарегистрированных неблагоприятных явлений, связанных с приемом нимесулида.

Нимесулид

- Получив в 1999 году два сообщения о смертельных исходах по причине нарушения функции печени, организации по контролю препаратов в Израиле запретили на 6 месяцев продажу нимесулида (до подготовки документации по предупреждению относительно приема данного препарата).
- В том же году, после смертельного исхода у ребенка и двух других случаев серьезного расстройства функции печени у детей в связи с приемом нимесулида, организации по контролю препаратов Португалии запретили продажу препаратов на основе нимесулида, предназначенных для лечения детей.

Сравнительная характеристика гепатотоксичных и других побочных эффектов ряда НПВП.

НПВП	Зарегистрированные НПР		Соотношение к ибупрофену (95%)
	Гепатиты	Другие	
Нимесулид	42	555	6,4 (4,6 – 9,0)
Сулиндак	473	9961	4,0 (3,5 -4,7)
Диклофенак	1152	31394	3,1 (2,7 – 3,6)
Ибупрофен	295	25111	1,0

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- На сегодняшний день остается непонятным оптимизм, использования Нимесулида в педиатрической практике в качестве жаропонижающего средства.
- На основании выше изложенного мы можем четко проследить причинно-следственные связи между приемом Нимесулида и гепатотоксическими эффектами, которые послужили запретом к использованию препарата у всех категорий пациентов.
- В тех немногих странах (менее 40) где еще зарегистрирован Нимесулид его применение разрешено с 12 лет (более чем в 150 странах препарат не зарегистрирован).
- В нашей же стране генерические аналоги Нимесулида разрешены в 2-х летнего возраста.

Использование Нимесулида в педиатрии и у беременных женщин

- Хочется так же отметить, тот факт, что в Индии ведется массированная кампания за запрет этого препарата у детей в связи со случаями гепатотоксичности с летальным исходом. *С требованием запретить в Индии нимесулид группа индийских юристов обратилась в Верховный суд Дели в декабре 2002 г.;*
- врачи Индии возмущены тем, что этот препарат не выводится из обращения, несмотря на серию смертельных исходов у детей, принимавших жаропонижающий сироп нимесулида.

- *«Ценность НПВП для симптоматического лечения преувеличена, тем не менее их продолжают назначать в больших количествах.... Эмпирические данные позволяют предположить, что большую группу пациентов, длительное время принимающих НПВП, можно безопасно перевести на простые анальгетики, не ставя под угрозу их лечение... Тем самым будет не только обеспечена реальная экономия для бюджета здравоохранения вследствие использования более дешевых лекарств, но и значительное снижение смертности и заболеваемости в результате побочных эффектов НПВП»*

Rooney, P.J. and Bjarnason, I., "NSAID gastropathy - not just a pain in the gut!", *Journal of Rheumatology*, Vol 18, No 6, 1991, pp.796-7



Одна из главных обязанностей врача - научить людей не принимать лекарства

Ослер
Ульям

Взаимодействие лекарственных препаратов

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Взаимодействие лекарственных средств

- Рациональная фармакотерапия, основана на знании взаимодействия ЛС.
- В практическом здравоохранении врач ежедневно сталкивается с вопросами взаимодействия ЛС.
- По данным ВОЗ в настоящее время широко применяется около 2000 ЛС, если провести математические расчеты возможных комбинации взаимодействия ЛС, то число получится равное $64 \cdot 10^{18}$ степени (то есть 64 с 18 нулями).
- В то же время вопросы взаимодействия ЛС не учитываются при назначении фармакотерапии.

Взаимодействие лекарственных средств

Определение

- Взаимодействие лекарственных средств - это изменение фармакологического эффекта одного препарата при воздействии на него различных сил или другого лекарственного средства.
- Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия препарата, появлению токсичности одного или обоих препаратов.

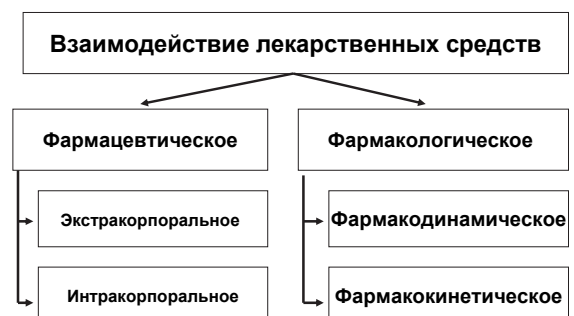
Взаимодействие лекарственных средств

- Взаимодействие двух препаратов более выражено в тех случаях, когда один из них имеет узкий терапевтический диапазон (например, трициклические антидепрессанты, литий, противосудорожные нормотимические средства).

Взаимодействие лекарственных средств

- Механизм взаимодействия в одних случаях понятен, а само взаимодействие легко предсказуемо (например, усугубление угнетающего влияния транквилизаторов на ЦНС под действием алкоголя).
- Нередко, однако, взаимодействие лекарственных средств предсказать невозможно, и оно выявляется случайно или при крупных клинических испытаниях (так было установлено, что хлоралгидрат усиливает действие непрямым антикоагулянтов).
- Непредвиденное взаимодействие лекарственных средств может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до смертельного исхода.

Взаимодействие лекарственных средств



Взаимодействие лекарственных средств

- **Фармацевтическое взаимодействие** связано с фармацевтической несовместимостью лекарств в процессе их изготовления или хранения, а также при смешивании в одном шприце.
- При этом имевшаяся ранее фармакологическая активность у препаратов снижается или исчезает, а иногда появляются даже новые, токсические свойства.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

- **Феномен адсорбции;**
- **Физическое взаимодействие:**
 - температурный фактор;
 - образование преципитатов;
 - воздействие солнечного света.
- **Химическое взаимодействие:**
 - окисление;
 - образование неактивных соединений.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Феномен адсорбции

- Адсорбция - концентрирование вещества из окружающей среды на поверхности твердого тела (адсорбента).
- Снижение терапевтической активности комбинации лекарственных препаратов может быть обусловлено феноменом адсорбции, в результате которого происходит образование стойких физико-химических комплексов, лишенных фармакологической активности.
- Этот феномен особенно заметен в комбинациях включающие грубые части растений (листья, корни, корневища), или изготовленных из них порошках (в данном случае они являются адсорбентами). Особенно хорошо сорбируются алколоиды.
- Поэтому становится понятным малая эффективность микстур на основе настоя и корня валерианы, намного действеннее в этом отношении таблетки валерианы.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

- **Температурное воздействие** как нагревание и так замораживание может приводить к инаktivации препаратов (вакцин).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

- **Образование преципитатов.** (Использование инсулина).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

- **Фотонестабильность** (действие солнечного света). (Интъекционные фторхинолоны).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

- Химическое взаимодействие может происходить как вне организма, так и внутри организма.

В процессе химического взаимодействия ЛС наиболее часто преобладают:

- реакции окисления;
- распада;
- гидролиза;
- взаимной нейтрализации;
- двойного обмена.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

Примером экстракорпорального химического взаимодействия является:

- окислением на воздухе различных химических веществ в основе содержащих жир;
- ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота может взаимодействовать с ингредиентами которые входят в состав порошков и вызывать нейтрализацию ингредиентов,
- глюкоза являясь окислителем может разрушать лактонное кольцо сердечных гликозидов строфантовой группы.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

Примером экстракорпорального химического взаимодействия является:

- Разведение антибактериальных лекарственных препаратов;
- Проблемы совместимости амфотерицина В и растворов содержащих электролиты.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое интракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

- Интракорпоральное химическое взаимодействие может быть положительным:
- Использование унитиола при лечении отравлении мышьяком, висмутом, ртутью (свинец не связывает).
- Натрия тиосульфата при взаимодействии с мышьяком, ртутью, свинца образует нетоксические соединения сульфиты, которые удаляются из организма.

Взаимодействие лекарственных средств

- Фармакологическое взаимодействие лекарств связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или основано на химическом или физико-химическом взаимодействии в средах организма.

- При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом на любом этапе прохождения их через организм больного: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Фармакокинетические взаимодействия - изменение одной или нескольких характеристик объекта: всасывания, распределения, метаболизма или экскреции.
- Такие типы взаимодействия обычно определяются следующими параметрами: концентрация в сыворотке, период полувыведения, связывание с белками, количество в крови свободного препарата, и скорость и количество экскретируемого препарата.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Первейшая задача врача на данном этапе, как уберечь ЛС от возможного разрушения и видоизменения в желудке и кишечнике при приеме препарата через рот.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Изменение снижение pH желудочного сока – (замедление и уменьшение всасывания жирорастворимых препаратов – гризеофульвина, итраконазола).
- Повышение кислотности желудочного сока – (разрушение кислотонестойчивых антибактериальных препаратов – эритромицина).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Изменения нормальной кислотности желудка при использовании антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов второго типа, блокаторов протонной помпы и сукральфата также может влиять на биодоступность лекарственных препаратов, поскольку это меняет их растворимость в желудочном содержимом. Некоторые препараты, например, кетоконазол, практически не всасываются (90% препарата), если принимаются вместе с фамотидином.
- В противоположность этому, изменение pH желудочного содержимого при приеме антацидов повышают всасывание глибутида примерно на 25%.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- **Наиболее часто задаваемый вопрос пациентами – до еды или после еды принимать ЛС?**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Прохождение большинства ЛС через слизистую оболочку пищеварительного тракта определяется их растворимостью в липидах и ионизацией.
- Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначить **внутри после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать **внутри до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна.**
- Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности .

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Показатели рН, в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляет:
- у детей месячного возраста 5,8;
- в возрасте 3-7 мес. около 5;
- 8-9 мес. ~ 4,5;
- к 3 годам — 1,5-2,5, как у взрослых.
- Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- рН женского молока 6,4-6,7;
- рН слюны — 5,4-6,7;
- рН мочи — 4,5 (утром) — 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых;
- рН клеток скелетных мышц 6,7-6,8;
- рН на поверхности кожи — 5,5;
- рН в очагах воспаления и некроза — кислая среда.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- рН женского молока 6,4-6,7;
- ЛС — слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- рН мочи — 4,5 (утром) — 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых;
- Лекарственное средство — слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой — уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Кроме того, лекарства — слабые кислоты лучше заливать кислыми растворами, а слабые основания — щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Слабые кислоты - ампициллин, ацетилсалициловая к-та, бутамид, дифенин, дихлотиазид, ибупрофен, кромолин натрия, леводопа, метилдофа, метотрексат, парацетомол, сульфадиазин, теofilлин, фенобарбитал, фуросемид, хлорпропамид, этакриновая к-та, этаминал натрия.
- Слабые щелочи – адреналин, амилорид, аминазин, анаприлин, апрессин, атропин, димедрол, изадрин, имизин, кодеин, лидокаин, мезатон, морфин, новокаин, новокаиномид, норадреналина гидротартрат, октадин, пентозацин, пиндолол, сибазон, седуксен, диазепам, скополамин, тербуталин, фенамин, хинидин, хлорзепид, эфедрин.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Большое влияние на показатели биодоступности ЛС оказывает пища,
- Большинство фруктовых и овощных соков содержат органические кислоты поэтому неустойчивые к кислотам антибиотики (эритромицин, препараты пенициллина) и многие другие ЛС не рекомендуют запивать кислыми соками.
- Обилие жиров в пище замедляет и уменьшает всасывание из пищеварительного канала многих ЛС (амоксциллина, атенолола).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Различные сыры и изделия из печени богаты предшественниками норадреналина – тирамином и дофамином.
- Вследствие этого данные продукты резко повышают действие антидепрессантов - ингибиторов MAO (моноаминоксидазы) (ипразида, трансамина, ниаламида).
- Возникающий при этом сырный синдром характеризуется резким повышением артериального давления вплоть до гипертонического криза.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

- К хелатообразователям относят перорально вводимые препараты освобождающие ионы кальция (глутаминат, пангамат, лактат, глюконат кальция); ионы магния (панангин, аспаркам, магния окись, магния сульфат) и алюминия (альмагель).
- Эти лекарственные препараты достаточно легко образуют комплексы с сердечными гликозидами, непрямыми антикоагулянтами, сульфаниламидами, тироксином, линкомицином, тетрациклином, изониазидом, бутадиионом и салицилатами, заметно ограничивая ценность препаратов.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

- Молоко и молочные продукты обесценивают применение тетрациклина и пенициллина, так как эти препараты образует хелатные соединения с кальцием содержащимся в данных продуктах.
- Молоко добавленное в чай или кофе связывает до 40 % кофеина, поэтому практически лишены возбуждающего эффекта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

- Этих видов взаимодействия можно избежать, если между приемом лекарственных препаратов сделать промежуток не менее 2-4 часов.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого - изменения объема, состава, вязкости и осмотического давления.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.

- Антибактериальные препараты оказывают токсическое действие на слизистую кишечника, что приводит к ухудшению всасывания дигоксина, препаратов железа, фолатов и витамина В₁₂.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.

- Лекарственные препараты могут менять кровотоки через внутренние органы (обычно они его снижают – адреномиметики, холиноблокаторы, а также состояние организма - ХСН).

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.

- Изменения бактериальной флоры, возникающие в результате действия антибиотиков, могут влиять на всасывание некоторых лекарственных средств, которые не полностью всасываются в тонкой кишке, или препаратов, которые после всасывания секретируются обратно в тонкую кишку. Так, например, могут взаимодействовать оральные контрацептивы и антибиотики.
- В результате может снижаться концентрация эстрогенов из-за того, что уменьшается количество бактерий, необходимых для кишечно-печеночной циркуляции эстрогенов.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.

- Метаболизм ЛС может происходить не только в печени, но и в стенке кишки, почках и легких.
- Некоторые вещества претерпевают биотрансформацию и становятся более активными, чем до нее.
- Валцикловир → ацикловир + валин.

ПРИМЕРЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В ПРАКТИКЕ ОИТ,

ДАЮЩИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ
ПРЕПАРАТ / МЕТАБОЛИТ

- Адриамицин (доксорубицин) / Адриаамицинол
- Аллопуринол / Аллоксантин, оксипуринол
- Амтриптилин / Нортриптилин
- Карбамазепин / Карбамазепин-10-11-эпоксид
- Цефалотин / Десацетилцефалотин
- Хлорпромазин / 7-гидроксихлорпромазин
- Клоназепам / 7-аминоклоназепам
- Кодеин / Морфин / норкодеин
- Диазепам / N-диметилдиазепам, оксазепам, N-метилоразепам
- Флуразепам / N-дезалкилфлуразепам, флуразепам N-1 этанол
- Имипрамин / Дезипрамин
- Лидокаин / Моноэтилглицинэксилдид, глицинэксилдид
- Нитропруссид / Тиоцианат
- Преднизон / Преднизолон
- Примидон / Фенобарбитал
- Новокаионамид / N-ацетилновокаионамид
- Пропранолол / 4-гидроксипропранолол
- Хинидин / 2-Гидроксихинидин
- Тиоридазин / Мезоридазин

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- Изменения скорости опорожнения желудка - большинство препаратов плохо всасывается в желудке, поэтому замедление эвакуации содержимого из желудка может оказать определенное влияние на скорость всасывания.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- Усиление моторики при диарее и назначении трудно всасывающихся лекарственных средств, может существенно снизить как скорость всасывания, так и концентрацию препарата в крови.
- Замедление моторики снижает скорость всасывания и не влияет на количество препарата, попавшего в кровь.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- Взаимодействие наркотических анальгетиков (морфин, пентазоцин) значительно замедляют опорожнение желудка, уменьшая всасывание противоритмических препаратов.
- Метоклопромид ускоряет всасывание парацетомола, этанола, сибазона, анаприлина, лития, и увеличивает степень всасывания леводопы.
- Группа слабительных препаратов уменьшает всасывание всех питательных веществ, в том числе и препаратов. (бисакодил, вазелтновое масло, наполнители).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- После того, как лекарство всосалось, оно должно добраться до рецепторов – мишеней в органах и тканях.
- Множество препаратов имеют высокое сродство к белкам.
- Если это препараты - кислоты, то они связываются с альбумином плазмы, а если это вещества – основания, то они в основном будут связываться с альфа – 1 кислым гликопротеином.
- Разрыв связи с белками происходит в том случае, если в крови оказывается препарат с более высоким сродством к белкам. Такой препарат вытеснит с белка своего конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам.

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- Этот относительно часто встречающийся вид взаимодействий лекарственных средств приводит к увеличению свободной, или активной фракции того препарата, который хуже связывается с белками, тем самым усиливая его действие.
- Возможность развития взаимодействия с отрицательным эффектом возрастает, когда один из препаратов имеет небольшой объем распределения, низкую терапевтическую дозу или начинает быстро действовать. Чем меньше объем распределения препарата, тем больше повышение его концентрации в плазме.
- Это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку препарат быстро подвергается метаболизму и экскреции.

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- **Вытеснение 10 % препарата из связи с белком, увеличивает свободную фракцию в плазме крови на 50-100%, поэтому очень важно учитывать связь с белком.**

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- Усиление эффекта дифенина – вальпроатом натрия (депакин, конвулекс), бутадиином, салицилатами.
- Салицилаты и сульфаниламиды потенцируют действие метотрексата, противодиабетических средств назначаемых внутрь.
- Хинидин, который назначают больному, получающему дигоксин. В результате значительно повышается концентрация дигоксина, поскольку хинидин вытесняет его из периферических тканей и снижает клиренс.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени

- Усиление биотрансформации и снижение эффективности антикоагулянтов, дифенина, барбитуратов, дезипрамина, дигитоксина, алпреналола, бутадиина, кортикостероидов, противозачаточных средств возможно, при одновременном применении лекарств стимуляторов микросомальных ферментов печени: барбитуратов (фенобарбитала), дифенина, гексамедина, карбамазепина, глутатимида, рифампицина, этанола (при хроническом употреблении).
- Кроме данных препаратов к ферментиндукторам относят хлоралгидрат, психотропные (аминазин, мепротан, ниаламид), противогистаминные (димедрол), анальгетические (бутадиион).

Ускорение метаболизма и индукция ферментов

- Барбитураты/варфарин
- Барбитураты/дигитоксин
- Барбитураты/фенитоин
- Барбитураты/кортизон
- Барбитураты/теофиллин
- Карбамазепин / варфарин
- Карбамазепин/фенитоин
- Фенитоин/хинидин
- Рифампицин/варфарин
- Рифампицин/ циклоспорин
- Рифампицин/ глюкокортикоиды
- Рифампицин/ кетоконазол
- Рифампицин/метадон
- Рифампицин/фенитоин
- Рифампицин/верапамил

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Замедление метаболизма или ингибирование ферментов

- Левомецетин/ фенобарбитал
- Левомецетин/ толбутамид
- Циметидин/теофиллин
- Циметидин/варфарин
- Цитметидин/диазепам
- Цитметидин/пароксетин
- Ципрофлоксацин/ теофиллин
- Дилтиазем/циклоспорин
- Эритромицин/ карбамазепин
- Эритромицин/теофиллин
- Этанол/фенобарбитал
- Метопролол/лидокаин
- Кетоназол/цизаприд
- Кетоназол/мидазолам
- Метронидазол/варфарин
- Никардипин/ циклоспорин
- Пропранолол/лидокаин
- Пропранолол/теофиллин
- Пропоксифен/ диоксепин
- Пропоксифен/фенитоин
- Ранитидин/теофиллин
- Сульфитамин/ карбамазепин
- Тиобендазол/теофиллин
- Тиоридазин/фенитоин

Субстраты — БМКК, индукторы и ингибиторы цитохрома 3A4 (Michalets E.L., 1998)

Субстраты— БМКК			
Амлодипин Фелодипин	Исрадинин Нифедипин Никардипин	Нисодипин Нитрендипин Дилтиазем	Веранамил Мибефрадил
Индукторы			
Карбамазепин Дексаметазон Глюкокортикоиды	Фенобарбитал Фенилбутазон Фенитоин	Примидон Рифабутин Рифампин	Сульфинпиразон
Ингибиторы			
Амлодарон Анастразол Циметидин Кларитромицин Клотримазол Даназол Делавирдин Дилтиазем Эритромицин Зилеутон Гестоден	Флуконазол Фуоксетин Фувоксамин Сок грейпфрута Индинавир Интраконазол Кетоназол Метронидазол Азитромицин Мибефрадил	Миконазол Нефазодон Нелфинавир Невиралпин Норфлоксетин Омепразол Пароксетин Проксифен Цифлоксацин Зафирлукаст	Хинидин Ранитидин Ритонавир Саквинавир Сертиндол Троглитазон Тролеандомицин Зафирлукаст

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек

- Салицилаты, пробенецид и сульфаниламиды тормозят экскрецию метотрексата.
- Фуросемид снижает почечный клиренс гентамицина и цефалоридина.
- Развитию мочегонного действия тиазидов, фуросемида препятствует бутадиион и индометацин.
- Почечная экскреция фенамина, эфедрина, хинидина возрастает в кислой среде мочи после приема больших доз аскорбиновой кислоты, и наоборот почечная экскреция салицилатов, барбитуратов возрастает в щелочной среде после терапии антацидами.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

- Фармакодинамические лекарственные взаимодействия исследованы гораздо хуже, чем фармакокинетические.
- Эти взаимодействия развиваются, когда одновременно назначается два лекарственных препарата с суммационным или антагонистическим эффектом на клеточном, физиологическом или физико-химическом уровне.
- Хотя этот тип взаимодействий часто используется в терапевтических целях, могут быть и нежелательные результаты.

Фармакологическое взаимодействие лекарственных средств

- Фармакодинамическое взаимодействие отражает изменение вызываемых каждым препаратом в отдельности процессов, связанных с реализацией эффекта.
- Иначе говоря, фармакодинамический тип взаимодействия основан на особенностях изменений механизмов и локализации действия используемых лекарственных средств, их основных эффектов.
- Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта однонаправленно - это препараты синергисты (син - вместе, эрго - работа).
- Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта разнонаправленно, то есть в данном случае одно лекарственное средство препятствует действию другого - это препараты антагонисты.
- Таким образом, синергизм сопровождается усилением конечного эффекта. Как правило, эти лекарственные вещества действуют на одни и те же рецепторы. Выделяют 2 варианта синергизма:

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- Эффекты совпадают по принципу простой суммы. Суммированный (или аддитивный, - лат. - additio - прибавление). Эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Суммация ($1 + 1 = 2$)
- Феномен суммации возникает при использовании препаратов одной и той же фармакологической группы. Благодаря общности фармакологического эффекта и химической близости, такие вещества взаимодействуют с рецепторами одной и той же группы и в сочетании вовлекают большее количество одноименных рецепторов, чем объясняется усиление эффекта.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- Суммация ($1 + 1 = 2$)
- Обычно сочетание веществ дает удвоенный эффект, а при сочетании полудоз получается эффект одной дозы одного препарата.
- Примером может служить таблетки асфена - состоящего из ацетилсалициловой кислоты 0,25 и фенацетина 0,15 действие данного препарат достаточно известно, а препарат лишен раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты и токсического действия фенацетина.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- Второй вариант синергизма - потенцирование или усиление эффекта.
- Феномен потенцирования возникает при использовании препаратов относящихся к разным фармакологическим группам, но действующих однонаправленно.
- Соответственно когда при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих средств.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- Потенцирование или усиление эффекта.
- Примером может служить комбинация препарата папаверина гидрохлорида с платифиллином. Оба вещества спазмолитика, но с разным механизмом действия.
- Папаверин – алколоид прямого миотропного действия, он расслабляет гладкую мускулатуры путем непосредственного влияния на тонус гладкомышечного волокна. Платифиллин из группы М-холиноблокаторов, вступая в связь с холинорецепторами блокирует их, и устраняет влияние парасимпатической нервной системы.
- В качестве примера можно привести взаимодействие нейролептиков (аминазин) и средств для наркоза, взаимодействие антибиотиков и противомикробных сульфаниламидов.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Прямой (истинный антагонизм);
- Частичный неполный антагонизм;
- Конкурентного антагонизма;
- Косвенный антагонизм.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Истинный антагонизм – ослабление или полное устранение эффектов основного вещества другими одновременно.
- Примером может быть применение атропина сульфата при отравлении мухоморами.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Частичный неполный антагонизм – устранение или ослабление одного или нескольких эффектов основного вещества под влиянием других ЛС.
- Примером может быть применение морфина и атропина. Морфин в качестве обезболивающего средства, данное использование может вызывать урежение дыхания, сердечных сокращений и может возникнуть рвота, данные эффекты возникают из-за холиномиметической активности морфина, поэтому назначение атропина не будет вызывать снижение анальгезирующего действия, а будет приводить к блокаде только М-холинорецепторов и нивелировать побочные эффекты морфина.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Феномен конкурентного антагонизма – это феномен когда в организме циркулируют два вещества близкие по своей химической природе и пространственной структуре. Благодаря близости структуры оба вещества могут связываться с одними и теми же рецепторами. В результате этого между обоими ЛС возникает своеобразная борьба за обладание данным рецептором.
- Примером конкурентного взаимодействия может служить взаимоотношения между морфином и налорфином – веществом применяемым при остром отравлении морфином.
- Примером конкурентного антагонизма может быть конкуренция между естественным метаболитом человеческого тела и ЛС. Примером может служить (меркаптопурин, фторурацил) они являясь структурными аналогами естественных метаболитов (пуриновых и пиримидиновых оснований) конкурируют с ними и вызывают нарушения белкового обмена, столь ценного для быстроделющихся клеток.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Косвенный антагонизм – предполагается, что они действуют на различные фармакорепторы и действуют при этом целенаправленно.
- Примером данного взаимодействия может служить отравление стрихнином, который замыкает вставочные нейроны спинного мозга, вызывая тем самым судорожные приступы. Миорелаксанты блокируют проводимость мионевральных синусов и прекращают судороги.
- По сходным причинам нельзя вводить аминазин с адреналином, поскольку первый снижает сосудосуживающее влияние второго.

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- При совместном назначении антибиотиков из I группы возникает синергизм по типу суммации ($1+1=2$).
- *Препараты I группы* можно комбинировать с препаратами II группы, при этом происходит потенцирование их эффектов ($1+1=3$), но нельзя с препаратами III группы, которые нарушают деление микробных клеток.
- *Антибиотики II группы* можно комбинировать друг с другом и с препаратами I и III групп. Однако все эти препараты токсичны, и суммация терапевтического эффекта вызовет суммацию токсического действия.
- *Антибиотики III группы* можно комбинировать друг с другом, если они влияют на различные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов. В противном случае антагонизм ($1+1=0.75$).

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Субъединицы рибосом.

- Левомецетин - 50 S субъединица
- Линкомицин - 50 S субъединица
- Эритромицин - 50 S субъединица
- Азитромицин - 50 S субъединица
- Рокситромицин - 50 S субъединица
- Фузидин - 50 S субъединица
- Гентамицин - 30 S субъединица
- Тетрациклин - 30 S субъединица

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- I, II группы препаратов - бактерицидные препараты, эффект наступает через 1-2 дня, курс лечения 7 дней.
- III группа - бактериостатики, эффект наступает на 3-4 день, курс лечения составляет 10-14 дней.

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

**Медицина основанная на
доказательствах**

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

**« EVIDENCE – BASED
MEDICINE »**

**«МЕДИЦИНА,
ОСНОВАННАЯ НА
ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ»**

“IN GOD WE TRUST OTHER SHOULD SHOW DATA”

C. FURBERG

**Верить можно только богу, Все
остальные должны предъявлять
факты**

Понятие

**«EVIDENCE – BASED
MEDICINE»**

**было предложено канадскими
учеными из университета Мак
Мастера в Торонто в 1990г.**

*Доказательная медицина – это
добросовестное, точное и
осмысленное использование лучших
результатов клинических
исследований для выбора лечения
конкретного больного*

(Ferranti S. et al BMJ, 1998, 317,632-637)

**Почему возникла
необходимость в
доказательной
медицине?**

DM – предпосылки к возникновению

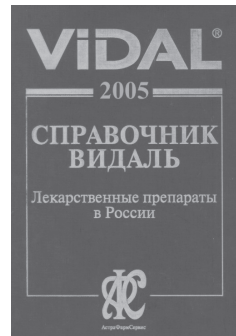
- Увеличение объема научной информации, в частности в области клинической фармакологии.
- Нехватка средств, связанных с ростом расходов на здравоохранение.
- Необходимость выбора средств, обладающих наиболее высокой эффективностью и лучшей переносимостью

Особенности информации: не слишком ли ее много?

- Огромный объем доступной информации, рост в геометрической прогрессии;
- Объем удваивается каждые 2 года:
 - ✓ Ежегодно только в США публикуются 50.000 книг;
 - ✓ В мире регулярно выходят 400.000 журналов;
 - ✓ В Интернете информации больше, чем накоплено за всю историю книгопечатания;

Сложность получения информации

- ✓ Журналы и монографии – дороги, часто публикуют заказные материалы;
- ✓ Web-сайты – международные (многие недоступны из-за стоимости и языкового барьера);
- ✓ Web-сайты – российские (проблемы достоверности);
- ✓ Руководства и справочники, одобренные МЗ и соц. развития РФ – недоступны для большей части специалистов.



Тираж 100 000 экз.

Природа информации: вопросы актуальности и качества

- Информация не статична
 - ✓ Постоянно меняется;
 - ✓ "Срок годности" – 3-5 лет.
- Информация не равнозначна
 - ✓ Нередки проблемы с качеством информации;
 - ✓ Большой объем не основан на доказательствах; чаще - на мнении;
 - ✓ Неправильное проведение анализа данных приводит к ложным выводам.

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLIAT
В.Ю. Марков, Ю.В. Беленко, Р.М.К. МЗ РФ

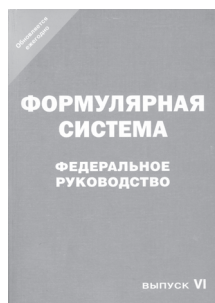
Резюме:
В статье представлен краткий обзор последних данных артериальной гипертензии на основании анализа результатов исследования ALLIAT. В статье описаны основные принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLIAT.

Ключевые слова:
Артериальная гипертензия, лечение, гипотензивные препараты, ALLIAT.

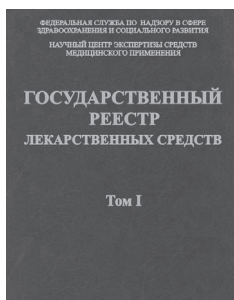
Артериальная гипертензия (АГ) – одна из наиболее распространенных заболеваний. В настоящее время в мире проживает около 1 миллиарда человек с АГ. Лечение АГ является одной из основных задач современной медицины. В последние годы в лечении АГ появились новые препараты, которые позволяют достичь более низкого уровня артериального давления (АД) и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких препаратов является кандесартан. В исследовании ALLIAT (Arterial Lowering with Losartan in the Elderly) было показано, что кандесартан эффективен для снижения АД у пожилых пациентов с АГ. В исследовании ALLIAT участвовали 10 000 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Пациенты были разделены на две группы: группа, получавшая кандесартан, и группа, получавшая atenolol. Через 4 недели лечения в группе кандесартана было достигнуто более низкое АД по сравнению с группой atenolol. Кроме того, в группе кандесартана было отмечено снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Эти результаты свидетельствуют о том, что кандесартан является эффективным препаратом для лечения АГ у пожилых пациентов.

➤ Дизайн и основные результаты исследования ALLIAT
➤ Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Это классическое длительное двойное слепое, сравнительное исследование в параллельных группах с жесткими конечными точками. В него было включено 42 418 больных старше 55 лет с АГ осложненного течения. Осложнения АГ включали:
➤ наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда, не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование,
➤ наличие перенесенного инсульта, также не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование,
➤ проведение в прошлом операции АКШ или коронарной эндоваскуляризации,
➤ наличие подтвержденной ИБС,
➤ изменения на ЭКГ, свидетельствующие о гипертрофии левого желудочка,
➤ наличие диабета 2 типа,
➤ высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (<55 мг/дл),
➤ курение.

Рис. 1. Схема проведения исследования ALLIAT

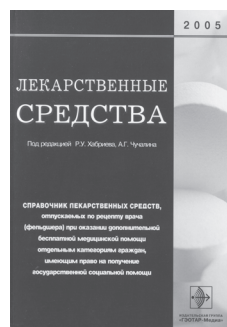


Тираж 6000 экз.

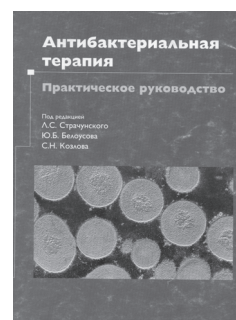


Тираж 3000 экз.

Стоимость подписки
на 5 томов- 4 900 рублей



Тираж – 10 000 экз.



Тираж – 20 000 экз.
(бесплатно)

Предуктал МВ

Показания к применению:

- ✓ ИБС, стенокардия, ишемическая кардиопатия (в составе комплексной терапии)^В;
- ✓ Хориоретинальные сосудистые нарушения^В;
- ✓ Головокружения сосудистого происхождения, головокружения при болезни Меньера^В;
- ✓ Предуктал (В/в введение) не влияет на смертность больных в острый период инфаркта миокарда^В;
- ✓ Предуктал не влияет на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию миокарда у больных с Х – синдромом, в отличие от атиенолола, улучшающие эти параметры^В;
- ✓ Предуктал превосходит бетагистин по общей эффективности у больных с болезнью Меньера^В.

Не представлен в фармакопее США
111 РКИ с 1967 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Лечение хламидийной инфекции

- Совместное с антибактериальной терапией или последующее назначение иммуномодуляторов, препаратов-индукторов интерферона (циклоферона), препаратов интерферона (виферон и т.д.), гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения не имеет доказательно обоснованных рекомендаций.
- Нет ни одного контролируемого клинического исследования, свидетельствующего о положительном эффекте и целесообразности подобного рода «сопутствующей иммуностимулирующей» терапии.

European Guideline for management of chlamydial infection, 2001
Рекомендации ВОЗ

Вальсартан (Диован)

Отличительные характеристики

- По эффективности антигипертензивного действия равен каптоприлу^В, эналаприлу^В, карведилолу^В, лозартану^С, атиенололу^В.
- По безопасности равен телмисартану^В, лозартану^С.
- Не оказывает нежелательного влияния на липидный профиль больных сахарным диабетом второго типа^В.
- Длительное лечение валсартаном приводит к достоверному уменьшению гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией^В.
- У пациентов с почечной недостаточностью вызывает гиперкалиемию в меньшей степени по сравнению с лизиноприлом^С.
- 57 КИ с 1994 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Кандесартан (Атаканд)

Отличительные характеристики:

- При лечении сердечной недостаточности кандесартаном (4-16 мг/сутки) в течение 12 недель смертность, частота госпитализаций, утяжеления течения сердечной недостаточности, возникновения инфаркта миокарда не отличалась от плацебо^В.
- По эффективности антигипертензивного действия равен эналаприлу^В, амлодипину^В, гидрохлоротиазиду^В, превосходит лозартан^В.
- Снижает риск возникновения повторного инсульта при артериальной гипертензии у пожилых^В.
- Снижает функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA^В.
- 256 КИ с 1997 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнение характеристика препаратов с позиции доказательной медицины

Периндоприл

- ✓ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной смерти^В, частоту госпитализаций^А;
- ✓ При артериальной гипертензии по эффективности безопасности равен Эналаприлу^В.

Стоимость сут. дозы
6,42 руб.

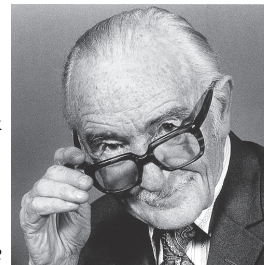
Хинаприл

- ✓ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной смерти^В, частоту госпитализаций^А;
- ✓ При артериальной гипертензии по эффективности безопасности равен Эналаприлу^В.

Стоимость сут. дозы
6,83 руб

Арчи Кокран

«Безусловно, огромной критики заслуживает медицина за то, что мы не организовали критического обобщения всех рандомизированных контролируемых испытаний с периодическим обновлением этих наших обобщений»
A.Cochrane. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972



СПРАВОЧНИКИ

Индекс в каталоге РОСПЕЧАТЬ - 82515

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА РАБЕПРАЗОЛ (RABEPRAZOLUM)

20 мг. №14 -784,47руб.

- Рабепразол 10 мг 2 раза в день, 20 мг 1 раз в день и омепразол 20 мг 1 раз в день равноэффективны при ГЭРБ^В.
- Рабепразол 20 мг и омепразол 20 мг 1 раз в день равноэффективны по частоте заживления язв желудка через 3 и 6 нед и дуоденальных язв через 2 и 4 нед лечения^В.
- Рабепразол 20 мг 1 раз в сутки и омепразол 20 мг 1 раз в сутки равноэффективны в комбинации с амоксициллином в 2-недельной антихеликобактерной терапии у больных с генетическим полиморфизмом CYP 2C19. Курение значительно снижает эффективность двойной антихеликобактерной терапии^В.

42 КИ с 1997 г.

Лекарственные средства, под ред.
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2005

2005

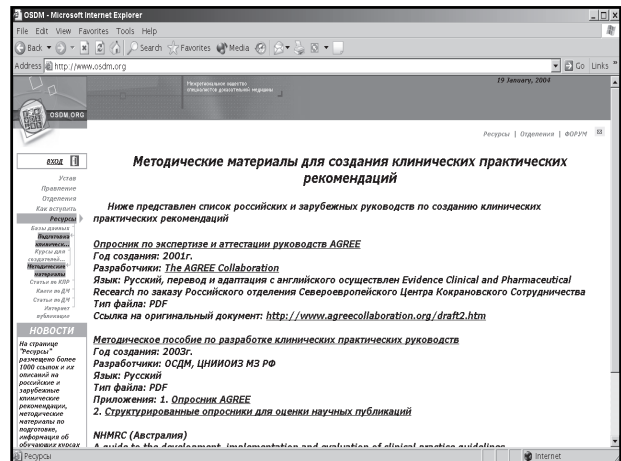
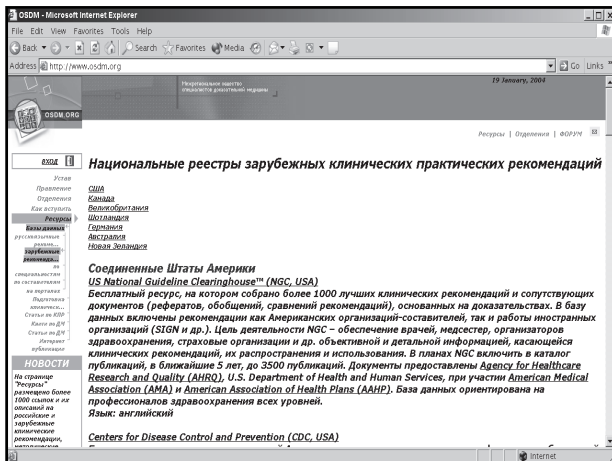
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Под редакцией Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина

СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи

Справочная информационно-образовательная система для практикующих врачей

WWW.KLINREK.RU



Базы данных клинических руководств и рекомендаций

Полные тексты свыше 1000 клинических рекомендаций по всем медицинским специальностям

- <http://www.medscape.com>
- <http://www.medconsult.com>
- <http://www.cochrane.ru>

Уровни доказательности КР

➤ Gyorkos et al. (1994)	✓ A, B, C, D
➤ Clarke and Oxman (1999)	✓ I, II, III, IV
➤ West et al. (1999)	✓ A, B, B, Г, Д
➤ Briss et al. (2000)	✓ +, ++, +++
➤ Greer et al. (2000)	✓ Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV
➤ Guyatt et al. (2000)	✓ -, +, ++
➤ NHS Research and Development	
➤ Centre of Evidence-Based Medicine (2001)	
➤ Harris et al. (2001)	

Некоторые шкалы вместе с уровнями доказательности включают и степень обязательности выполнения рекомендации.

Уровни доказательности

Уровень А
Доказательства получены на основе мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического исследования)

Уровень В
Доказательства получены на основе данных контролируемого нерандомизированного исследования или на основе данных исследования с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies)

Уровни доказательности

Уровень С
Доказательства получены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования "случай-контроль" (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies)

Уровень D
Доказательства получены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

Характеристика исследования

Исследование	Определение	Цель
Проспективное	Проведение исследования по заранее разработанному плану	Повышение достоверности данных, так как уменьшается вероятность того, что отмеченный эффект вызван случайным стечением событий, а не исследуемым препаратом. Контроль за возможными систематическими ошибками при анализе результатов
Сравнительное	Сравнение эффектов в двух группах пациентов, одна из которых получает исследуемый препарат, а другая препарат сравнения или плацебо	Устранение вероятности того, что эффект вызван самопроизвольным течением заболевания и/или плацебо-эффектом
Рандомизированное	Случайное распределение пациентов в группы, получающий исследуемый и контрольный препарат	Устранение или сведение к минимуму различий в исходных характеристиках между исследуемыми группами. Основа для правильного применения большинства статистических тестов
Двойное слепое	Ни пациент, ни исследователь не знают, какой препарат получает пациент, исследуемый или контрольный	Устранения предвзятости при оценке эффекта исследуемых препаратов

Система стандартизации на территории РФ



Как оценивать медицинскую статью?

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015



Оценить полезность или опасность лечения

1.	Наличие "контрольной группы"
2.	Ясные критерии выбора (включения и исключения) пациентов
3.	Включение пациентов в исследование до выбора лечения
4.	Случайный ("слепой") выбор лечения
5.	Правильный метод рандомизации лечения
6.	Неизвестность лечения пациентам ("слепота")
7.	"Слепая" оценка результата лечения
8.	Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения
9.	Информация о качестве жизни пациентов
10.	Информация о числе "потерянных" в ходе эксперимента пациентов
11.	Адекватный статистический анализ с указанием названий критериев, программ, использованных в анализе
12.	Статистическая мощность — информация о размере выявленного эффекта
13.	Информация о том, насколько полно пациенты, включенные в исследование, получали лечение

Наличие контрольной группы

- Простейший критерий — понятная организация исследования: "опытная" группа, получающая изучаемое лечение, и "контрольная" группа, получающая плацебо или иное лечение.
- В случае, если такого сравнения результатов нет, оценить эффект изучаемого лечения невозможно и статью следует отбрасывать как бесполезную. К сожалению, такого рода статей множество, и чем более экзотические средства лечения применяются (магнитные поля, лазеры, воздействия на биологически активные точки, гипоксия при болезнях легких), тем реже встречается правильная организация испытания и тем чаще блестящие результаты.

Ясные критерии выбора пациентов и включение пациентов в исследование до выбора лечения.

- Если критерии исключения достаточно часто указываются в публикациях, то критерии включения — реже.
- Получается, что читатель не знает, можно ли описанных пациентов рассматривать как похожих на его собственных.

Случайный (Слепой) выбор лечения

- "Слепой метод" является важнейшим условием. Желательно, чтобы лечение было неизвестно не только пациенту, но и врачам.
- Должно быть понятно, какие оценки выносились вслепую, а какие — нет. Если есть результаты двойных слепых испытаний, подтверждающие преимущества некоторого лечения, имеют право на существование "прагматические" испытания. В них рандомизация проводится, но ослепление не применяется, чтобы процесс лечения шел как можно более привычным образом.
- Результаты прагматических испытаний делают оценку лечения более пригодной для приложения в других обстоятельствах — генерализации (generalisability, иногда называется по-русски обобщаемостью), поскольку результаты рандомизированных двойных слепых испытаний вследствие их методической строгости труднее переносить на иные обстоятельства медицинской практики.

Рандомизация.

- Из рассмотрения нужно сразу исключать статьи об исследованиях, где распределение пациентов по видам лечения было неслучайным, или метод распределения был неудовлетворительным, или способ распределения не описан вообще.
- О рандомизации сообщается в 9/10 статей о методах лечения, но только в 1/3 статей уточняется метод рандомизации.
- Если в рандомизации возникает сомнение — отбрасывайте статью.

Информация об осложнениях и побочных эффектах

- Специфическим вариантом исследований методов лечения являются исследования побочных эффектов. Правильнее сказать, что побочные эффекты могут быть изучены, оценены по тяжести и частоте одновременно с испытанием лечебного эффекта.
- Обычно побочные эффекты и осложнения у вводимых в практику лекарств редки. Соответственно, эти осложнения трудно выявить в обычных клинических испытаниях. Поэтому уже после одобрения нового лекарства и его разрешения к применению продолжают наблюдения за осложнениями, поддерживаются регистры всех осложнений, при возникновении подозрения - проводятся ИСК, чтобы проверить гипотезу о возможной связи осложнения с применением лекарства.

Информация о качестве жизни

- Использование только “самых главных” критериев эффективности вмешательства может приводить к противоположным проблемам.
- Лечение можно достигать снижения смертности, но такой ценой, что на это пациенты не согласятся.
- Чаще всего с этим приходится сталкиваться в онкологии, где применение все более агрессивных новых схем химиотерапии сопровождается нередко весьма умеренным увеличением продолжительности жизни, а переносят такое лечение пациенты очень плохо.
- Побочные эффекты могут сделать лекарство худшим, чем болезнь.

Потеря пациентов в ходе исследования

- “Потеря” пациентов по ходу исследования является распространенным недостатком.
- В результате таких потерь конечные цифры успешности лечения могут быть существенно искажены. Как минимум, в статье должны быть приведены разнообразные сведения о пациентах, которых удалось отследить до конца и о пациентах, которые были потеряны.
- Если потерянные отличаются от отслеженных и если потеряно много (более 20%), то можно ожидать больших искажений.
- Для проверки надежности результата есть верный, грубый метод. Предположим, что новое лечение лучше. Далее, примем, что все потерянные пациенты имели неблагоприятный исход (например, умерли в группе с наилучшим исходом). Если пересчет оригинальных авторских данных даст, тем не менее, преимуществу у нового метода, то можно поверить, что метод действительно лучше.

Адекватный статистический анализ с указанием названий критериев и программ, использованных в анализе

- В хорошо спланированном исследовании необходимое число пациентов исходя из предполагаемой величины эффекта и заданной вероятности ошибок должно быть рассчитано заранее и использоваться при планировании исследования.
- Статистически значимо то, что действительно существует с высокой вероятностью.
- Обычно это обозначают $P < 0.05$, что означает: отсутствию различия имеет низкую вероятность – меньше 5%. Клинически значимо то, что своими размерами (например, величиной снижения смертности) убеждает врача в необходимости изменить свою практику в пользу нового образа действий.
- Если различия недостоверны, то, необходимо проверить достаточна ли численность обследованных?

Вопросы для оценки исследования диагностического теста.

1.	Было ли сопоставление с “золотым стандартом”?
2.	Была ли оценка тестов слепой?
3.	Исследованные пациенты имели достаточно широкий спектр (легкие и тяжелые случаи, лечившиеся и не леченые, с поражениями разной формы, с сопутствующими заболеваниями) патологии?
4.	Понятно ли описан способ формирования изученной группы пациентов?
5.	Оценена ли воспроизводимость результатов теста?
6.	Оценена ли надежность интерпретации результатов слепым методом?
7.	Рационально ли определена “норма” — отсутствие болезни?
8.	Если тест предлагается как дополнение к пакету других тестов, то показано ли, что применение этого теста улучшает общий результат диагностики?
9.	Обоснована ли “точка разделения” здоровых и больных?
10.	Достаточно ли подробно описана тактика применения теста, чтобы Вы могли его правильно использовать?
11.	Оценена ли общая полезность теста?

Вопросы для оценки исследования течения болезни

1.	Хорошо ли сформирована исходная группа пациентов?
2.	Детально ли описан способ подбора пациентов?
3.	Полным ли было отслеживание?
4.	Объективны ли критерии исхода?
5.	Оценивался ли исход "вслепую"?
6.	Учитывались ли посторонние влияния?
7.	Насколько велика вероятность прогнозируемых событий?
8.	Какова точность оценки этой вероятности?
9.	Полезен ли результат для Вас: Пациенты схожи с Вашими? Можно ли по результатам исследования выбирать лечение? Доступен ли тест для Вашей практики? Полезен ли результат для консультирования пациентов?

Методические стандарты исследования этиологии и патогенеза заболевания (исследования типа сравнения с контролем).

1.	Заранее определенный метод отбора обследуемых
2.	Четко определенный изучаемый причинный фактор
3.	Неискаженный сбор данных
4.	Равенство в сборе анамнеза у больных и контроля
5.	Отсутствие излишних ограничений в выборе больных основной группы
6.	Отсутствие излишних ограничений в выборе контрольных пациентов
7.	Равенство в диагностическом обследовании больных и контроля
8.	Равенство в догоспитальном ведении больных и контроля
9.	Равенство в демографических характеристиках больных и контроля
10.	Равенство в клинических характеристиках больных и контроля

Холиномиметики

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Периферическая нервная система состоит из двух отделов:

- По афферентному (центростремительному) нервному проводнику импульсы поступают от исполнительных органов в ЦНС.
- По эфферентным (центробежным) нервным проводникам от ЦНС к внутренним органам, мышцам, коже.

Эфферентные нервы

Двигательные (соматические) нервы состоят из холинергических аксонов, следующих непрерывно от мотонейронов передних рогов спинного мозга (спинномозговые нервы) или ствола головного мозга (черепно-мозговые нервы) до скелетных мышц.

Эфферентные нервы

Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы, разделяются на симпатические и парасимпатические:

- *Симпатические нервы* состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон. Образующих синаптический контакт в вегетативных ганглиях.
- Центры преганглионарных волокон находятся в боковых рогах грудного отдела спинного мозга. Ганглии образуют цепочку около позвоночника. Симпатические преганглионарные волокна – холинергические, постганглионарные волокна – адренергические.

Эфферентные нервы делятся на:

Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы, разделяются на симпатические и парасимпатические:

- *Парасимпатические нервы* состоят из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии локализованы около исполнительных органов или внутриорганно.

Парасимпатические нервы находятся в составе черепно-мозговых нервов (глазодвигательного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего) и спинномозговых тазовых нервов (центры в боковых рогах крестцового отдела спинного мозга).

Парасимпатические преганглионарные и постганглионарные волокна – холинергические.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- ✓ Холинергические синапсы локализованы в ЦНС (ацетилхолин регулирует моторику, пробуждение, память, обучение), а также в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах и внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

- Весь ацетилхолин, находящийся в синаптической щели, подвергается гидролизу ферментом ацетилхолинэстеразой (истинная холинэстераза) с образованием холина и уксусной кислоты.
- Половина холина подвергается нейрональному захвату и вновь участвует в синтезе ацетилхолина, а уксусная кислота окисляется в цикле трикарбоновых кислот.
- Псевдохолинэстераза (бутирилхолинэстераза) крови, печени, нейроглии катализирует гидролиз эфиров растительного происхождения и лекарственных средств.

Холинорецепторы

- ✓ Холинорецепторы представляют собой гликопротеины, состоящие из нескольких субъединиц.
- ✓ В 1914 году Дейл обнаружил, что АХ по-разному действует в различных синапсах: в одних он действовал как мускарин (яд, содержащийся в мухоморе), а в других - как никотин в малых дозах, (яд, содержащийся в табаке).
- ✓ В 1946 году С.В. Анничков предложил делить холинореактивные системы на мускаринчувствительные и никотинчувствительные.
- ✓ Вещества, стимулирующие М-холинорецепторы, т.е. оказывающие на них ацетилхолиноподобное действие, стали называть М-холиномиметиками, а препятствующие взаимодействию с М-холинорецепторами - М-холиноблокаторами.
- ✓ Соответственно, появились Н-холиномиметики и Н-холиноблокаторы.

М-холинорецепторы

- ✓ М-холинорецепторы возбуждаются ядом мухомора мускарином и блокируются атропином.
- ✓ Они локализованы в нервной системе и внутренних органах, получающих парасимпатическую иннервацию (вызывают угнетение сердца, сокращение гладких мышц, повышают секреторную функцию экзокринных желез).
- ✓ М-холинорецепторы ассоциированы с G-белком.
- ✓ Молекулярное клонирование позволило выделить пять типов М-холинорецепторов.

М-холинорецепторы

Выделяют три подтипа М-холинорецепторов:

- ✓ М₁-ХР расположены в ЦСН, в мембранах париетальных клеток желудка.
- ✓ М₂-ХР расположены в постсинаптических мембранах клеток сердца.
- ✓ М₃-ХР расположены в мембранах гладкомышечных клеток и клетках экзокринных желез.

Н-холинорецепторы

Выделяют два типа Н-холинорецепторов:

1. Н_n-холинорецепторы (нервного типа) локализованы:
 - ✓ постсинаптические мембраны вегетативных ганглиев
 - ✓ мембраны хромаффинной ткани надпочечников
 - ✓ синокаротидная зона
 - ✓ ЦНС
2. Н_m-холинорецепторы (мышечного типа) локализованы в окончаниях двигательных нервов.

Механизмы холинергической передачи нервного импульса:

- ✓ нервный импульс вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны, что увеличивает ее проницаемость для Ca⁺⁺;
- ✓ ионы Ca⁺⁺ входят внутрь пресинаптического окончания и активируют механизмы высвобождения АХ в синаптическую щель;
- ✓ молекулярные механизмы трансформации влияния АХ в эффект разные.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M ₁	ЦНС (лимбическая система, базальные ганглии, ретикулярная формация)	Контроль психических и моторных функций, реакции пробуждения и обучения	
	Парietальные клетки желудка	Повышение секреции	Секреция кислого желудочного сока.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M ₂	Сердце: синусный узел	Замедление спонтанной деполяризации, гиперполяризация	Брадикардия. Вагусная остановка сердца.
	предсердия	Укорочение потенциала действия, уменьшение сократимости	Уменьшение сократимости, укорочение ПД.
	Атриоventрикулярный узел	Уменьшение проводимости	Уменьшение проводимости, атриоventрикулярная блокада
	желудочки	Незначительное уменьшение сократимости	Незначительное уменьшение сократимости

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
M ₃	Гладкие мышцы (трахеи, бронхов, матки, желчного пузыря, мочевого пузыря, желчных протоков, ЖКТ, мочеточников)	Сокращение	<u>Глаз:</u> ✓ круговая мышца радужки – сужение зрачков (миоз), ✓ ухудшение темновой адаптации, ✓ снижение ВГД; ✓ цилиарная мышца – увеличение кривизны хрусталика (спазм accommodation), близорукость (ясное видение вблизи). <u>ЖКТ:</u> повышение перистальтики и тонуса, секреции желудочного и кишечного соков, расслабление сфинктеров.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
Мускариночувствительные			
M ₃	Экзокринные железы	Повышение секреторной функции	Слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, бронхорея, секреция кислого желудочного сока.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N _n	ЦНС (кора больших полушарий, продолговатый мозг, клетки Реншоу спинного мозга, нейрогипофиз)	Аналогичен функциям M ₁ , повышение секреции вазопрессина	
	Вегетативные ганглии	Деполяризация и возбуждение постганглионарных нейронов	Участвуют в проведении импульса с преганглионарных волокон на постганглионарные.

Фармакологические эффекты при стимуляции холинергических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N _n	Мозговой слой надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина	Тахикардия, повышение АД, уровня глюкозы крови, СЖК.
	Каротидные клубочки	Рефлекторное тонизирование дыхательного центра	Углубление и учащение дыхания

Фармакологические эффекты при стимуляции холинэргических рецепторов

Рецепторы	Локализация	Функции	Эффекты
N _m	Скелетные мышцы	Деполаризация концевой пластинки, сокращение	Сокращение скелетных мышц.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на структуры глаза.

Наибольший практический интерес представляет действие М-холиномиметиков на глаз. Здесь наблюдаются четыре эффекта:

- ✓ *Зрачок сужается* в результате возбуждения М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, она сокращается и зрачок сужается, что приводит к ухудшению темновой адаптации.
- ✓ *Снижается ВГД*. ВГД снижается в результате сужения зрачка и утончения радужной оболочки, освобождается угол передней камеры и через шлеммов канал, фонтановы пространства и вены глазного яблока жидкость оттекает из передней камеры глаза.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на структуры глаза.

Наибольший практический интерес представляет действие М-холиномиметиков на глаз. Здесь наблюдаются четыре эффекта:

- ✓ *Развивается спазм аккомодации*, в результате возбуждения М-холинорецепторов цилиарной мышцы, она сокращается, и уменьшается натяжение цинновых связок и капсулы хрусталика, это ведет к увеличению кривизны хрусталика и установлению глаза на близкую точку видения (т.е. создается четкое изображение на сетчатке от близко расположенных предметов). Развивается макроспия, т.е. предметы кажутся увеличенными и видны нечетко.
- ✓ *Слезотечение* – результат стимуляции М3-холинорецепторов слезных желез.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

- Действуя на М2-холинорецепторы (постсинаптическая мембрана кардиомиоцитов), М-холиномиметики вызывают уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижают сократимость и проводимость миокарда, т.е. *развивается брадикардия, уменьшается минутный объем*.
- Это приводит к снижению потребления кислорода миокардом, повышению утилизации глюкозы, молочной, пировиноградной и жирных кислот.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

- М-холиномиметики вызывают уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, снижают сократимость и проводимость миокарда, т.е. *развивается брадикардия, уменьшается минутный объем*.
- Это приводит к снижению потребления кислорода миокардом, повышению утилизации глюкозы, молочной, пировиноградной и жирных кислот.

Влияние на бронхи.

Действуя на М3-холинорецепторы гладких мышц, М-холиномиметики существенно *повышают тонус бронхов, усиливают секрецию бронхиальных желез*, что может вызвать приступ удушья, ателектазы.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на ЖКТ.

- Возбуждая М3-холинорецепторы гладких мышц ЖКТ, вызывают *повышение моторики* (особенно тонкого кишечника) и *секреции*, в том числе и поджелудочной железы. Сфинктеры пищеварительного тракта расслабляются.
- Скорость эвакуации пищевых масс возрастает, устраняются атония кишечника, метеоризм, запоры и даже явления паралитической непроходимости кишечника.

Влияние на слюнные и потовые железы.

- Холинэргические агонисты стимулируют секреторную активность потовых, слезных и носоглоточных желез.

Клинические эффекты холиномиметиков (мускариноподобные):

Влияние на мочеполовую систему.

- М-холиномиметики *стимулируют детрузор и расслабляют сфинктер* мочевого пузыря, способствуя отхождению мочи.
- *Повышает тонус и сократительную активность матки*, стимулируя МЗ-холинорецепторы гладких мышц миометрия.

Действие на ЦНС.

- Возбуждая М-холинорецепторы подкорковых и стволовых образований, холинергические агонисты могут вызвать *гиперкинезы по типу паркинсонизма*, особенно при склонности к судорожным припадкам (эпилепсия и др.).

Холинергические агонисты (холиномиметики).

- Для понимания эффектов первых трех групп веществ (М-холиномиметики; М-, Н-холиномиметики; антихолинэстеразные средства) необходимо учитывать, что М-холиномиметическое действие значительно сильнее Н-холиномиметического.
- Н-холиномиметические эффекты проявляются только при накоплении большого количества ацетилхолина (антихолинэстеразные препараты в больших дозах).
- Поэтому эти три группы веществ вызывают клинические симптомы, которые объясняются возбуждением М-холинорецепторов и *только иногда проявляются симптомы возбуждения Н-холинорецепторов* (большие дозы М-, Н-холиномиметиков, антихолинэстеразных средств).

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиномиметики	
М,N-холиномиметики	Ацетилхолин-хлорид, карбахоллин
М-холиномиметики	Пилокарпин
Н-холиномиметики	Цитизин (цититон, табекс).
Средства, повышающие выделение ацетилхолина	
	Цисаприд
Антихолинэстеразные средства	
Обратимые блокаторы	Неостигмин, галантамин, ривастигмин
Реактиваторы холинэстеразы	Тримедоксим (Дипироксим), Дизитксим

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиноблокаторы	
М-холиноблокаторы	Атропина сульфат, гиосцина гидробромид (скополамин), платифиллина гидротартрат, метоциния йодид (метацин), пирензепин (гастроцепин), ипратропия бромид (атровент), тиотропия бромид (спирива)
Н-холиноблокаторы (ганглио-блокаторы)	Гексаметония бензосульфат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин), трепирий (гигроний).
Миорелаксанты	
Антидеполяризующие	Пипекурония бромид, атракурия бесилат
Деполяризующие	Суксаметоний (дитилин)

АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

- Синтезирован в 1867 году А. Бейером, оказывает мощное холиномиметическое действие.
- Эффект его кратковременный (около 15 минут) вследствие быстрого гидролиза холинэстеразами.
- М, Н -холиномиметические препараты действуют на М-холинорецепторы, подобно ацетилхолину.

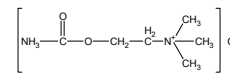
АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

- Эффекты ацетилхолина зависят от дозы:
- ✓ в малых дозах он воздействует на М-холинорецепторы и вызывает эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы,
- ✓ в более высоких дозах возбуждаются и М- и Н-холинорецепторы, при этом Н-холиномиметическое действие соответствует эффектам возбуждения симпатической системы (тахикардия и повышение АД).
- ✓ Избирательное возбуждение Н-холинорецепторов возможно только после блокады М –холинорецепторов.

АЦЕТИЛХОЛИН-ХЛОРИД

- Ацетилхолин препарат и ацетилхолин медиатор не идентичны друг другу.
 - Препарат является четвертичным амином, плохо проникает через ГЭБ и его эффекты на ЦНС выражены слабо. При системном действии ацетилхолина преобладают М-холинотропные эффекты.
- Показания
- Ацетилхолин-хлорид используется преимущественно в экспериментальной фармакологии.

КАРБАХОЛИН (карбахол)



- Эфир холина и карбаминовой кислоты, не гидролизуется холинэстеразой, оказывает слабое и длительное действие.
- При закапывании в глаз суживает зрачок (действие начинается через 15-20 минут и продолжается 4-8 часов).
- ✓ Зрачок сужается в результате возбуждения М-холинорецепторов круговой мышцы радужки, она сокращается и зрачок сужается, что приводит к ухудшению темновой адаптации (действие начинается через 15-20 минут и продолжается 4-8 часов).
- ✓ Эфир холина и карбаминовой кислоты, не гидролизуется холинэстеразой, оказывает слабое и длительное действие.

КАРБАХОЛИН (карбахол)

- ✓ Снижается ВГД (эффект начинается через 20-30 минут и достигает максимума через 2 часа). ВГД снижается в результате сужения зрачка и утончения радужной оболочки, освобождается угол передней камеры и через шлеммов канал, фонтановы пространства и вены глазного яблока жидкость оттекает из передней камеры глаза.
- ✓ Развивается спазм аккомодации, в результате возбуждения М-холинорецепторов цилиарной мышцы, она сокращается, и уменьшается натяжение цинновых связок и капсулы хрусталика, это ведет к увеличению кривизны хрусталика и установлению глаза на ближнюю точку видения (т.е. создается четкое изображение на сетчатке от близко расположенных предметов). Развивается макропсия, т.е. предметы кажутся увеличенными и видны нечетко.

КАРБАХОЛИН (карбахол)

- Синтетический препарат.
Более стоек, чем ацетилхолина хлорид.*
- Этот препарат применяют в глазных каплях при глаукоме.
- Формы выпуска:
- ✓ глазные капли 0,5 и 1% р-ра
- Показания:
- ✓ Глаукома.
- Побочные эффекты:
- ✓ Головная боль.
 - ✓ Брадикардия.
 - ✓ Спазм аккомодации.
 - ✓ Слюнотечение.

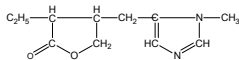
Глаукома -

Это группа заболеваний, при которых отмечается:

- периодическое или постоянное повышение ВГД
- развитие глаукоматозной атрофии диска зрительного нерва(ДЗН),
- нарушение зрительных функций в виде сужения периферических полей зрения и снижения остроты центрального зрения.
- Глаукома относится к хроническим заболеваниям глаза, которые приводят к необратимой потере зрительных функций.
- В мире глаукомой страдают до 105 млн. человек.
- Каждую минуту слепнет один больной, а каждые десять минут один ребенок.
- В настоящее время в России глаукома основная причина (28%) инвалидности по зрению.

Фарм. группа	Подгруппа	Основные ЛС
Средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости		
Холинометики	М- холинометики	Пилокарпин
	М-, Н- холинометики	Карбахолол
Адренометики	α- и β-адренометики	Эпинефрин
Простагландины	Аналоги простагландина F _{2α}	Латанопрост, травопрост
Средства, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости		
Адренометики	α2 - адренометики	Клонидин
Антиадренергические препараты	α- и β- адреноблокаторы	Проксодолол
	β1, β2 - адреноблокаторы	Тимолол
	β1 - адреноблокаторы	Бетаксолол (Бетоптик)
Антиферменты	Ингибиторы карбоангидразы	Бризоламид (Азонг), дорзоламид, ацетазоламид
Комбинированные препараты		Фотил (пилокарпин + тимолол); Ксалаком (латанопрост + тимолол) Проксофелин (проксодолол + клонидин)

Пилокарпина гидрохлорид:



ПИЛОКАРПИН – алкалоид листьев южноамериканского кустарника пилокарпус перистолистный, выделен в 1875 году.

- ✓ Пилокарпин вызывает местное и резорбтивное действие.
- ✓ Его местное действие обусловлено возбуждением М3-холинорецепторов глаза, что сопровождается сокращением круговой и цилиарной мышц и развитием соответствующих эффектов: спазм аккомодации, мiosis, снижение ВГД.

Пилокарпина гидрохлорид:

Показания:

- ✓ Показание к применению пилокарпина – курсовое лечение глаукомы до оперативного вмешательства и купирование глаукоматозного криза.

Побочные эффекты:

- ✓ При длительном применении пилокарпина возможны фиброзное перерождение внутриглазных мышц, необратимый миоз, возможны отеки, кровоизлияния, нарушается состав внутриглазной жидкости и темновая адаптация.
- ✓ Резорбтивное действие пилокарпина направлено на М2-холинорецепторы сердца и М3-холинорецепторы гладких мышц и экзокринных желез.
- ✓ Однако для резорбтивного применения препарат не используется в связи с высокой токсичностью. Антагонистом его является атропин.

Пилокарпина гидрохлорид: Pilocarpini hydrochloridum

*Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1 % - 10 ml.
D.S. Глазные капли. По 2 капли 3 раза
в день.*

М-холиномиметики

Противопоказания:

- Бронхиальная астма.
- Нарушение проводимости в миокарде.
- Органические поражения сердца.
- Беременность.
- Склонность к судорожным припадкам.
- Кровотечения из ЖКТ.

Передозировка М-холиномиметиков или отравление мускарином (содержится в мухоморах) проявляется следующими симптомами:

1. Снижение силы и частоты сердечных сокращений (брадикардия).
2. Снижение ударного и минутного объема (снижение АД).
3. Затруднение дыхания (бронхоспазм, усиление секреции слизи в бронхах).
4. Непроизвольное мочеиспускание, дефекация.
5. Гиперсаливация (обильное слюноотделение).
6. Повышение потоотделения.
7. Гиперкинезы, судороги.

Смерть может наступить от остановки дыхания и угнетения сердечно-сосудистой деятельности.

Помощь при отравлении мускарином и М-холиномиметиками:

- ✓ Промывание желудка.
- ✓ Назначение рвотных средств (сироп рвотного корня, апоморфин, теплый 5-10% р-р NaCl).
- ✓ Сорбенты (активированный уголь).
- ✓ Слабительные средства, очистительная клизма.
- ✓ Форсированный диурез (если нет почечной недостаточности).
- ✓ Гемодиализ, гемосорбция.
- ✓ М-холиноблокаторы (атропин) внутривенно.
- ✓ Симптоматическая терапия.

Антихолинэстеразные препараты (М-, N-холиномиметики непрямого действия).

Антихолинэстеразные препараты

Механизм действия

- ✓ Эти средства обратимо или необратимо блокируя ацетилхолинэстеразу синапсов и псевдохолинэстеразу крови,
- ✓ Вызывают накопление ацетилхолина, усиливают и пролонгируют его действие на М- и N-холинорецепторы.

Антихолинэстеразные препараты

Фармакологические эффекты

- ✓ Местное действие препаратов на глаз аналогично эффектам М-холиномиметиков (миоз, снижение ВГД, спазм аккомодации), но сильнее и продолжительнее.
- ✓ Резорбтивное влияние антихолинэстеразных средств является алгебраической суммой эффектов возбуждение М- и N-холинорецепторов в ЦНС и периферических синапсах.

Антихолинэстеразные препараты

Фармакологические эффекты

1. *Центральные эффекты* – улучшение памяти и обучения.
2. *Мускариноподобные эффекты* – снижение частоты сердечных сокращений и атриовентрикулярной проводимости, артериальная гипотензия, сокращение гладких мышц, повышение секреторной функции желез.
3. *Никотиноподобные эффекты* – тахикардия, повышение АД (возбуждение рецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников), одышка (стимуляция рецепторов каротидных клубочков), увеличение тонуса и сократительной активности скелетных мышц.

Антихолинэстеразные препараты

Ингибирование холинэстеразы может быть:

- ✓ обратимым (неостигмин, галантамин и др.), поэтому действие этих препаратов сравнительно непродолжительное, гидролиз этой связи происходит в течение 3-4 часов.
- ✓ необратимым (фосфорорганические – фосфакол, армин, пирфос) за счет фосфорилирования фермента, поэтому эффекты их стойкие, до 2-х недель.

Примечания:

- Через гематоэнцефалический барьер проникает третичные амины (галантамин)
- Раздражающим действием обладает галантамин, поэтому при глаукоме не используется.

Антихолинэстеразные препараты

ГАЛАНТАМИН – алкалоид клубней подснежника Воронова, третичный амин;
НЕОСТИГМИН – СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АМИН.

- ✓ Третичные амины хорошо всасываются в кровь при приеме внутрь и подкожно, ингибируют холинэстеразу в ЦНС и периферических тканях.
- ✓ Четвертичные амины плохо проникают через мембраны, не поступают через ГЭБ в головной мозг,

Антихолинэстеразные препараты
ГАЛАНТАМИН – АЛКАЛОИД КЛУБНЕЙ ПОДСНЕЖНИКА
ВОРОНОВА, ТРЕТИЧНЫЙ АМИН;
ПРОЗЕРИН – СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ,
ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ АМИН.

- ✓ значительно улучшают нервно-мышечную передачу, действуя на рецепторы скелетных мышц, но обладают менее выраженным влиянием на М-холинорецепторы и N-холинорецепторы вегетативных ганглиев.
- ✓ Антихолинэстеразные средства восстанавливают нервно-мышечную проводимость, блокированную курареподобными средствами антидеполяризирующего типа действия, а действие деполяризирующих миорелаксантов усиливают.

**Антихолинэстеразные препараты,
фармакологические эффекты**

- Зрачок сужается;
- Снижается ВГД;
- Развивается спазм аккомодации;
- Слезотечение;
- Ухудшение темновой аккомодации;
- Развивается брадикардия, уменьшается минутный объем;
- Бронхоспазм, бронхорея;
- Повышение моторики ЖКТ и увеличение секреции;
- Стимулируют детрузор и расслабляют сфинктер мочевого пузыря;
- Повышает тонус и сократительную активность матки.
- Улучшается нервно-мышечная передача.

Галантамина гидробромид (нивалин)

Показания:

- ✓ Миастения.
- ✓ Последствия полиомиелита, менингита, энцефалита (восстанавливает нарушенную нервно-мышечную передачу).
- ✓ Параличи и парезы скелетной мускулатуры.
- ✓ Атония желудка, кишечника, мочевого пузыря.
- ✓ В глазной практике не применяют из-за раздражающего действия на слизистые глаза.

Галантамина гидробромид (нивалин)

Побочные эффекты:

- ✓ Гиперсаливация.
- ✓ Брадикардия.
- ✓ Тошнота.
- ✓ Диарея.
- ✓ Частое мочеиспускание.

Противопоказания:

- ✓ Склонность к судорожным припадкам.
- ✓ Бронхиальная астма.
- ✓ Беременность.

Формы выпуска:

- ✓ амп. 0,1; 0,25; 0,5; 1% р-р 1 мл

Ривастигмин (экселон)

- Селективный псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга карбаматного типа (продолжительность блокады ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч).
- Препятствует разрушению ацетилхолина, селективно повышает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, облегчает холинэргическую передачу, улучшает когнитивные процессы при болезни Альцгеймера.
- Ингибирование холинэстеразы может приводить к замедлению образования фрагментов белкового бета-предшественника амилоида и формирования амилоидных бляшек (патогномоничных для болезни Альцгеймера).

Показания для назначения препаратов

Галантамин (Реминил)	Ривастигмин (Экселон)	Донепезил (Арисепт)
➤ деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в т.ч. с сопутствующей недостаточностью мозгового кровообращения.	➤ слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера).	➤ болезнь Альцгеймера легкая, средняя и тяжелая формы
		➤ сосудистая деменция
		➤ смешанная сосудисто-дегенеративная деменция
		➤ деменция с тельцами Леви

Принципы терапии ингибиторами АХЭ

- **дозозависимость** клинических эффектов ИАХЭ в пределах терапевтического диапазона, поэтому целесообразно назначение максимальной рекомендуемой поддерживающей дозы препарата
- **2-х этапность терапии:** стартовая и поддерживающая
- стартовая терапия: пошаговое **титрование** с периодом 3-6 нед. для достижения поддерживающей дозы
- **контроль эффективности** долгосрочной терапии должен проводиться каждые 6 мес.
- **длительный** – многолетний прием (при условии его удовлетворительной эффективности и переносимости)

Ривастигмин (экселон)

Побочные действия.

- **Со стороны нервной системы и органов чувств:** повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, тремор.
- **Со стороны органов ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, диспепсия.
- **Прочие:** аллергические реакции, потливость, снижение массы тела, инфекция верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей.

Ривастигмин (экселон)

Способ применения и дозы.

- **Внутрь**, во время еды. Начальная доза — по 1,5 мг 2 раза в сутки (при повышенной чувствительности к холинергическим средствам — по 1 мг 2 раза в сутки).
- При хорошей переносимости через 2 нед. возможно повышение дозы до 3 мг 2 раза в сутки и далее с интервалом в 2 нед. до 4,5 и 6 мг/сут.
- Поддерживающая доза составляет 1,5–6 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 12 мг/сут.
- Для достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу поддерживают на максимальном хорошо переносимом уровне.

Неостигмин (прозерин)

- ✓ Прозерин – четвертичное соединение – в ЦНС не проникает, поэтому у него наиболее выражены периферические эффекты.
- ✓ Применяется в тех случаях, когда нужно достигнуть торможения холинэстеразы в периферических структурах.

Неостигмин (прозерин)

Показания:

- ✓ При параличах и парезах скелетной мускулатуры.
- ✓ Миастения. Это тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью вследствие нарушения передачи импульсов в нервно-мышечных синапсах. Прозерин оказывает симптоматический эффект, восстанавливая мышечную активность. Блестящий вначале лечебный эффект постепенно сходит на нет, вследствие чего дозы препаратов приходится увеличивать (до 300-500 мг прозерина в сутки и более).
- ✓ Атония желудка.
- ✓ Парезы и параличи кишечника (чаще после операций в брюшной полости).
- ✓ Атония мочевого пузыря.
- ✓ Остаточные явления мышечного расслабления после применения курареподобных средств (недеполяризирующих миорелаксантов) в хирургии.

Неостигмин (прозерин)

При передозировке прозерина развиваются сильно выраженные эффекты системного действия, связанные с возбуждением холинорецепторов:

- миоз
- гиперсаливация
- повышенное потоотделение
- тошнота, рвота
- усиление перистальтики кишечника, диарея
- бронхоспазм
- брадикардия
- фибриляция скелетных мышц

Лечение – М-холинблокаторы (атропина сульфат в/в), тримедоксим (дипиридоксим).

Неостигмин (прозерин)

- Rp.: Neostigmine methylsulfate 0,015
D.t.d № 20 in tab
S. По 1 таблетке 2 раза в день (взрослому).
- Rp.: Sol. Neostigmine methylsulfate 0,05 % - 1 ml.
D.t.d. N. 10 in ampull.
S. По 1 мл 2 раза в день взрослому;
по 0,4 мл под кожу ребенку 5 лет.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

- Среди антихолинэстеразных средств необратимого действия большое место занимают средства, используемые в быту (карбофос, хлорофос, пирофос и др.), а также такие боевые отравляющие вещества как зарин, зоман, Ви-газы.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

По мере того, как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке.

- Вначале обычно появляются миоз, саливация и прогрессирующее затруднение дыхания в связи с бронхоспазмом.
- Кратковременное торможение ЦНС сменяется приступами бурных судорог (клонико-тонических вначале, с последующим преобладанием интенсивного гиперкинеза паркинсонического типа).
- Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, внешнее дыхание резко расстраивается, возникает аноксия. Последняя поддерживает приступ судорог пока энергия в двигательных центрах не будет исчерпана. Тогда судороги временно ослабевают, восстанавливается дыхание. С накоплением энергии в ЦНС вновь появляется судорожный приступ и т. д.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

По мере того, как препарат, попавший в организм ингаляционным путем, через кожу или кишечник, поступает в кровь, симптомы отравления нарастают в следующем порядке.

- Начальное повышение АД (в основном гипоксической природы на почве бронхоспазма) сменяется острой гипотонией, усугубляющей кислородное голодание.
- В результате возбуждения холинорецепторов ЖКТ возникают спастические сокращения его, рвота, понос, боли в животе.

Антихолинэстеразные препараты необратимого типа действия.

Смерть, как правило, связана с острыми нарушениями дыхания вследствие:

- Тяжелого бронхоспазма и интенсивной секреции бронхиальных желез – дыхательные пути забиты слизью, которая в виде пены выделяется наружу.
- Спастического сокращения дыхательной мускулатуры во время судорог.
- Истощения и паралича дыхательного центра.
- Нарушения передачи импульсов в синапсах дыхательных мышц – скопившийся в больших количествах ацетилхолин превращается в своеобразный миорелаксант.
- В зависимости от тяжести отравления, характера ФОС, пути поступления его в организм и других факторов смерть может наступить через несколько минут или часов (до суток).

Реактиваторы холинэстеразы

- *Тримедоксим* является четвертичным аммониевым соединением, плохо растворимым в липидах. Поэтому он почти не проникает в мозг и не восстанавливает активность фермента в ЦНС.
- *Тримедоксим* имеет оксимную группу (-C=N-O-) которая несет более выраженный отрицательный заряд, чем эстеразный центр блокированного фермента, поэтому устанавливается прочная связь с ФОСами и высвобождается холинэстераза.
- Реактиваторы холинэстеразы применяются только в первые часы после отравления. Позднее они неэффективны из-за «старения» ацетилхолинэстеразы, т.е. необратимого изменения ее структуры.

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- Эта группа малозначительна для клиники.
- Стимулируют нейрональные N-холинорецепторы в симпатических и парасимпатических ганглиях, каротидных клубочков, мозгового слоя надпочечников, поэтому фармакологические эффекты проявляются в виде симпатической и парасимпатической стимуляции:
 - сужение сосудов, тахикардия, артериальная гипертензия
 - усиление перистальтики кишечника, увеличение слюноотделения, повышение секреции бронхиальных и кишечных желез.
- препараты этой группы не влияют на N-холинорецепторы скелетных мышц.

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- Терапевтическое значение имеет возбуждение N-холинорецепторов каротидных клубочков, в результате этого возникает ложная гипоксия, что ведет к возбуждению центров продолговатого мозга – дыхательного, далее сосудодвигательного и других.
- С этим связано основное применение препаратов в качестве дыхательных analeptиков при угнетении дыхательного центра у больных с сохраненной рефлекторной возбудимостью, например, при отравлении наркотическими анальгетиками, угарным газом.
- Препараты вводят внутривенно (без разведения), действуют они кратковременно – в течение 2-5 минут.
- К использованию препаратов прибегают лишь тогда, когда невозможно провести искусственное дыхание.
- При истощении дыхательного центра эти средства не используются.

Препараты, влияющие на N-холинорецепторы

- **ЦИТИЗИН** – алкалоид ракичника и термопсиса ланцетолистного, производное пиримидина, выпускается в виде 0,15% раствора под названием **ЦИТИТОН**;
- **НИКОТИН** – алкалоид листьев табака. В терапевтических целях никотин не используется, применяется в экспериментальной фармакологии в качестве стандарта N-холиномиметиков.

Цитизин (cititonum)

Фармакологические эффекты:

- Увеличение частоты и глубины дыхания, что является результатом рефлекторного возбуждения дыхательного центра (N-холинорецепторы синокаротидной зоны → дыхательный центр → дыхательная мускулатура).
- Повышение артериального давления вследствие: рефлекторного возбуждения сосудодвигательного центра (N-холинорецепторы синокаротидной зоны → сосудодвигательный центр → сосуды).
- повышения уровня катехоламинов (стимуляция N-холинорецепторов хромаффинной ткани надпочечников → выброс катехоламинов → изменение тонуса сосудов)
- стимуляции N-холинорецепторов нейронов симпатических ганглиев

Цитизин (cititonum)

Показания:

- Рефлекторная остановка дыхания (отравление окисью углерода; остановка дыхания, обусловленная травмой). При отравлении средствами для наркоза, снотворными и т.п. цититон неэффективен, т.к. угнетена возбудимость нейронов дыхательного центра.
- Профилактика послеоперационных пневмоний (при недостаточной вентиляции легких).
- Асфиксия новорожденных (0,1 мл. в пупочную вену).
- Для определения скорости кровотока. С этой целью вводят раствор внутривенно и регистрируют время первого глубокого вдоха.

Цитизин (cititonum)

Противопоказания:

- Атеросклероз.
- Артериальная гипертензия.
- Кровотечения.
- Отек легких.

Формы выпуска:

- амп. по 1 мл
- Представляет собой 0,15% р-р цитизина (алкалоид ракичника).

Никотин

- Имеет токсикологическое значение. Основной алкалоид листьев табака.
- Поступает в организм при курении.
- Клинического применения не находит, но фармакологические свойства никотина хорошо изучены в связи с широким распространением табакокурения и связанной с этим психической и физической зависимостью, повышенным риском таких заболеваний как ишемическая болезнь сердца, рак легких и другие.
- Никотин (курение) приводит к развитию психической лекарственной зависимости (стимулирует рецепторы ЦНС, вызывая улучшение настроения, прилив сил).

Никотин

- Никотин действует двухфазно на все никотиновые рецепторы.
- 1 фаза (возбуждение). В малых дозах стимулирует:
 - хеморецепторы синокаротидной зоны;
 - рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры;
 - стимулирует выделения адреналина в мозговом слое надпочечников;
 - повышает тонус и моторику ЖКТ, кислотность желудочного сока.
- 2 фаза (торможение). При накоплении высоких концентраций никотина наблюдается эффект блокады Н-холинорецепторов за счет конкурентного антагонизма с ацетилхолином в области Н-холинорецепторов.

Препараты, влияющие на Н-холинорецепторы

- Использование таблеток, пленок и жевательной резинки: цитизина - «ТАБЕКС», лобелина - «ЛОБЕСИЛ», никотина - «НИКОРЕТТЕ» и алкалоида ежовника безлистного - «АНАБАЗИН» и «ГАМИБАЗИН» уменьшает влечение к никотину и облегчает тягостные явления, связанные с прекращением курения.
- Используются в качестве средств для отвыкания от курения.

Препараты, влияющие на Н-холинорецепторы

- Механизм действия этих средств обусловлен возбуждением центральных Н-холинорецепторов (происходит замена более сильного наркотика более слабым).
- Успех такой терапии возможен лишь при твердом решении курящего человека прекратить курение.
- Применение таблеток противопоказано при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, органической патологии сердечно-сосудистой системы.
- При передозировке развиваются слабость, раздражительность, головокружение, тахикардия, артериальная гипертензия, расширение зрачков, тошнота, рвота.

Холиноблокаторы

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Классификация лекарственных препаратов, влияющих на холинергические синапсы.

Холиноблокаторы	
М-холино- блокаторы	Атропина сульфат, гиосцина гидробромид (скополамин), платифиллина гидротартрат, метоциния йодид (метацин), пирензепин (гастроцепин), ипратропия бромид (атровент), тиотропия бромид (спирива)
Н-холинобло- каторы (ганглио- блокаторы)	Гексаметония бензосульфат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин), трепирий (гигроний).
Миорелаксанты	
Антидеполяри- зующие	Пипекурония бромид (ардуан), атракурия бисилат (тракриум)
Деполяризующие	Суксаметоний (дитилин)

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- Препараты данной группы «экранизируют» М-холинорецепторы, т.е. препятствуют взаимодействию с ними выделяющегося эндогенного ацетилхолина и введенных М-холиномиметиков (одна молекула атропина закрывает от ацетилхолина сразу 4 рецептора).

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ.

- Поэтому блок развивается стойкий, длительный и односторонний.
- Эффекты холиномиметиков легко устраняются холиноблокаторами, а после применения холиноблокаторов холиномиметики не оказывают фармакологического действия.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$ рецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ АТРОПИНА СУЛЬФАТ ➤ ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД (СКОПОЛАМИН) ➤ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТ
СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (неизбирательные, блокада $M_{1,2,3}$ рецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ МЕТОЦИНИЯ ЙОДИД (МЕТАЦИН)
СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (преимущественная блокада M_1 и M_2 -холинорецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ, ИТРОП) ➤ ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА)
СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (избирательная блокада M_7 -холинорецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ПИРЕНЗЕПИН (ГАСТРОЦЕПИН)

Фармакологические эффекты М-холиноблокаторов

Орган	Эффект
Глаз	Следствием блока м-холинорецепторов круговой мышцы радужки является расширение зрачка (мидриаз).
Глаз	Отток жидкости из передней камеры глаза при этом затрудняется и внутриглазное давление может повышаться (особенно при глаукоме).
Глаз	Блокада м-холинорецепторов ресничной мышцы (<i>m. ciliaris</i>) приводит к ее расслаблению, в результате чего натяжение цинновой связки (ресничного пояса) возрастает и кривизна хрусталика уменьшается. Наступает паралич аккомодации и глаз устанавливается на дальнюю точку видения.
Сердце	Тахикардия.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

- **Атропин** в глазных каплях оказывает самое продолжительное действие – мидриаз продолжается 7-10 дней, паралич аккомодации – 8-12 дней.
- **Гиосцина гидробромид** действует на глаз сильнее, но менее продолжительно (3-5 дней).
- **Платифиллин** обладает наиболее слабой силой действия и короткой длительностью эффекта (5-6 часов), мало влияет на аккомодацию.
- Для осмотра глазного дна предпочтение отдается короткодействующим препаратам – **гомаатропин** (10-20 часов), **тропикамид** (1-6 часов).
- В офтальмологии М-холиноблокаторы используются при воспалении радужной оболочки (ирит), подбора очков и осмотра глазного дна.

Фармакологические эффекты М-холиноблокаторов

Орган	Эффект
Потовые и слезные железы	Снижается секреция потовых, слезных, пищеварительных, потовых и слезных желез. Проявляется это сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.
ЖКТ	Снижается тонус мышц желудочно-кишечного тракта, желчных протоков и желчного пузыря и подавляется секреция желез.
Бронхиальные железы	Подавляется секреция бронхиальных желез.
Мочевой пузырь	Снижается тонус мышц мочевого пузыря.
ЦНС	В связи с центральными холиноблокирующими свойствами атропин угнетает центры экстрапирамидной системы.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Все М-холиноблокаторы растительного происхождения являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

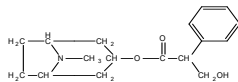
- **Атропин** в терапевтических дозах обладает слабым влиянием на ЦНС, но в токсических дозах по действию на ЦНС проявляет свойства частичного агониста, вызывает беспокойство, раздражительность, дезориентацию, яркие, устрашающие зрительные галлюцинации, бред, тонико-клонические судороги.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Все М-холиноблокаторы растительного происхождения являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

- **Скополамин** оказывает выраженное действие на ЦНС, оказывает седативное, противорвотное и противосудорожное действие, уменьшает двигательные нарушения при болезни Паркинсона и лекарственном паркинсонизме. Возможно применение для премедикации перед наркозом.
- Противорвотное и успокаивающее действие используется при морской и воздушной болезни. Скополамин используется трансдермально в виде пластыря. Скополамин и гиосциамин входят в состав препарата «АЭРОН».
- Центральные эффекты **платифиллина** выражены слабо.

Атропина сульфат: Atropini sulfas



- Является алкалоидом, содержится в красавке, дурмане и белене.
- В этих растениях содержится гиосциамин – левовращающий изомер.
- В процессе обработки часть левовращающего изомера превращается в правовращающий и атропин представляет собой рацемическую смесь этих изомеров.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Эффекты:

- ✓ Мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации (до 10 дней).
- ✓ Снижение секреции всех экзокринных желез (ЖКТ, слюнных и бронхиальных).
- ✓ Снижение потоотделения, что ведет к повышению температуры тела.
- ✓ Снижение тонуса бронхов.
- ✓ Повышение частоты, силы сердечных сокращений, возбудимости и проводимости в миокарде.
- ✓ Снижение моторики и тонуса ЖКТ.
- ✓ Понижение тонуса мочевого пузыря и затруднение мочеиспускания (т.к. расслабляет детрузор и спазмирует сфинктер)
- ✓ Возбуждение ЦНС. В токсических дозах – галлюцинации и психоз.
- ✓ Активность препарата высокая, превосходит все остальные М-холиноблокаторы. Длительность действия 6-8 часов.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Показания:

- Иридоциклиты (для создания покоя радужки).
- Подбор очков.
- Премедикация (для подготовки больных к наркозу с целью уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез и профилактики рефлекторной остановки сердца).
- Спастические состояния гладкой мускулатуры полых органов – кишечника, желче- и мочевыводящих путей.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Купирование приступов бронхиальной астмы.
- Острые отравления М-холинномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Побочные эффекты:

- Сухость во рту.
- Паралич аккомодации.
- Тахикардия.
- Задержка мочи.
- Запор.
- Нарушение функции ЦНС.

Противопоказания:

- Глаукома.
- Тяжелые поражения миокарда (опасность истощения сердца вследствие тахикардии)
- Аденома предстательной железы.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Отравление атропином.

- ✓ Чаще бывает у детей в результате поедания ягод красавки, дурмана, белены (1-2 ягоды вызывает опасное отравление).
- Периферические эффекты:
- ✓ Резкая тахикардия («скачущий пульс»).
 - ✓ Расширение зрачков (мидриаз).
 - ✓ Паралич аккомодации.
 - ✓ Сухая гиперемизированная кожа.
 - ✓ Значительное повышение температуры тела (гипертермия).
 - ✓ Сухость во рту, приводящая к нарушению акта глотания.
 - ✓ Возможна задержка мочеиспускания. Запор.
- Центральные эффекты:
- ✓ Психическое возбуждение, бред, галлюцинации, спутанность сознания, повышенная двигательная активность создают картину острого психоза (отсюда народное выражение «белены объелся»).
- У пожилых людей чаще проявляются центральные эффекты отравления атропином.

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Помощь при отравлении заключается в:

- промывании желудка, холодные ванны
- применении слабительных средств для предотвращения дальнейшего всасывания
- катетеризация мочевого пузыря
- форсированный диурез
- использование средств, снижающих активность ЦНС (барбитураты, транквилизаторы, седативные).
- антихолинэстеразные препараты (галантамин, который проникает через ГЭБ)
- β-адреноблокаторы

Атропина сульфат: Atropini sulfas

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1 % - 1 ml
D t. d. N. 10 in amp.
S. 1 мл однократно в/в

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 1 % - 5 ml
D. S. Глазные капли, по 2 капли в
левый глаз 2 раза в день

Формы выпуска:

- табл. 0,0005
- амп. 0,1% - 1 мл
- глазные капли 1% - 5 мл

Гиосцина гидробромид (Скополамин)

- Как и атропин оказывает неизбирательное М-холиноблокирующее действие.
- Лучше чем атропин проникает через ГЭБ, так как представлен незаряженной, легко проникающей через мембраны формой.
- В отличие от атропина оказывает седативное действие на ЦНС: понижает двигательную активность, вызывает сонливость, уменьшает продолжительность фазы «быстрого сна», оказывает противорвотное действие и уменьшает проявления паркинсонизма.

Гиосцина гидробромид (Скополамин)

Показания:

- Те же, что и атропин
- Воздушная и морская болезнь (таблетки «Аэрон»)
- Кинетозы
- Премедикация перед наркозом

Формы выпуска:

- амп. 0,05% - 1мл
- глазные капли 0,25% - 5мл
- Входит в состав таблеток «Аэрон».

Платифиллин: *Platyphyllini hydrotartras*

- По М-холиноблокирующему действию уступает атропину в 10 раз,
- обладает слабым ганглиоблокирующим действием
- прямым миотропным эффектом (папавериноподобное действие),
- что в совокупности приводит к спазмолитическому действию.
- Имеет в своем составе четвертичный атом азота, не проникает через ГЭБ, назначается парентерально.

Платифиллин: *Platyphyllini hydrotartras*

Показания:

- Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов (желчная, кишечная, почечная колики).
- Острые спастические боли при ЯБЖ и 12-перстной кишки.
- Как вспомогательное средство при бронхоспазме.

Формы выпуска:

- амп. 0,2% - 1мл

Метациния йодид (Метацин):

- Является четвертичным аммониевым соединением, поэтому плохо проникает через ГЭБ в ЦНС и через офтальмический барьер во внутреннюю камеру глаза.
- Не влияет на функции ЦНС и на тонус внутриглазных мышц.

Метациния йодид (Метацин):

Показания:

- Премедикация.
- Моче- и желчекаменная болезнь.
- Кишечная колика.
- Токолитик.

Противопоказания:

- Глаукома.
- Гипертрофия предстательной железы.

Формы выпуска:

- табл. по 0,002
- амп. 0,1% - 1мл

Гиосцин бутилбромид (бускопан)

- Незбирательный М-холиноблокатор.
- Понижает тонус гладких мышц внутренних органов, снижает их сократительную активность.
- Вызывает уменьшение секреции экзокринных желез.
- Повышает ЧСС.
- Вызывает мидриаз, повышает ВГД.

Гиосцин бутилбромид (бускопан)

Показания:

- Колики (почечная, желчная)
- Спазмы мочеоточника, дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря
- Пилороспазм
- ЯБЖ и 12-перстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии)
- Дисменорея.

Форма выпуска:

- Драже. Раствор для инъекций. Свечи ректальные.

Ипратропия бромид (атровент)

- Плохо проникает через тканевые барьеры (содержит четвертичный атом азота), поэтому действует на периферические M₃-холинорецепторы.
- Плохо всасывается в кишечнике. Для достижения терапевтического эффекта доза для перорального приема должна быть значительно выше, чем для парентерального.
- Оказывает избирательное действие на бронхи.
- Действует относительно быстро, но кратковременно.
- Допустимо применение до по 2 толчка 4 раза в день через спейсер.

Ипратропия бромид (атровент)

Показания:

- Бронхиальная астма, при неэффективности адреномиметиков (бронхолитический эффект развивается через 10-15 минут и длится до 6 часов).
- Брадикардия (для повышения ЧСС).
- АВ-блокада (для улучшения проводимости)

Формы выпуска:

- аэрозоль (300 разовых доз)
- Таблетки (10 мг)
- Раствор для инъекций (0,5-1 мг)

Тиотропия бромид (спирива)

- Обладает выраженным бронхолитическим эффектом
- Имеет более длительный период полураспада, поэтому вводится однократно в сутки (эффект наступает через 30 минут, продолжительность действия не менее 24 часов).
- Применяется, в основном, при хроническом обструктивном бронхите. При бронхиальной астме его применение ограничено. Не применяется для купирования бронхоспазма!
- Форма выпуска: капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг №30.

Пирензепин (гастроцепин)

- Является специфическим блокатором M₁-холинорецепторов паракринных клеток желудка, поэтому устраняет стимулирующее влияние на секрецию желудочного сока.
- Кроме того подавляет базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена, снижает высвобождение гастрина, повышает резистентность слизистой оболочки желудка и восстанавливает слизистую при деструктивных повреждениях.
- Не блокирует M₂- и M₃-холинорецепторы, не возникает тахикардии, сухости во рту, не нарушается зрение, не изменяет функции ЦНС (не проникает через ГЭБ).

Пирензепин (гастроцепин)

Показания:

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Гастриты с повышенной секрецией желудочного сока.

Формы выпуска:

- табл. 0,025 и 0,05
- амп. 0,5% р-р 2 мл

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Ганглиоблокаторы вызывают фармакологическую денервацию, так как одновременно блокируют симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы.
- В первую очередь выключаются преобладающие вегетативные влияния на функции органов.
- Низкая избирательность действия ограничивает применение ганглиоблокаторов в медицинской практике.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

- Ганглиоблокаторы препятствуют действию ацетилхолина на нейрональные N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатической и парасимпатической нервной системы), мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков, не влияя на рецепторы скелетных мышц.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Орган	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатической нервной системы	Расширение, улучшение кровоснабжения органов
Вены	Симпатической нервной системы	Расширение, ортостатическая гипотензия, венозное депонирование крови, снижение преднагрузки, уменьшение сердечного выброса

Эффекты блокады симпатических ганглиев: *снижение АД за счет блокады N-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Расширение артерий и вен и создание значительной ортостатической гипотензии; расслабление прекапиллярных сфинктеров, улучшение кровоснабжения и микроциркуляции в тканях при шоке, инфекционных токсикозах, ожоговой болезни, пневмонии.*

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Орган	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Сердце	ПСНС	Повышение частоты сердечных сокращений
Глаз	ПСНС	Круговая мышца радужки – мидриаз; Цилиарная мышца – паралич аккомодации
ЖКТ	ПСНС	Уменьшение тонуса и перистальтики, запор, снижение секреторной функции желез желудка и поджелудочной железы
Мочевой пузырь	ПСНС	Задержка мочеиспускания
Слюнные железы	ПСНС	Сухость во рту
Бронхи	ПСНС	Бронхолитический эффект

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Классификация.

По структуре делятся:

- а) третичные амины – пахикарпин (хорошо всасываются в ЖКТ и проникают в ЦНС)
- б) четвертичные аммониевые соединения – трепирий, азаметоний, гексаметоний (плохо всасываются в ЖКТ, поэтому назначаются парентерально, не проникают в ЦНС.)

По длительности действия различают:

- а) короткого (5-10 мин) действия – трепирий (гигроний).
- б) средней продолжительности действия (3-4 часа) – гексаметоний бензосульфат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин).
- в) длительного действия (около 8 часов) – пирилен

Показания к использованию ганглиоблокаторов

Препарат	Пути введения	Длительность действия	Показания к применению
Четвертичные амины			
Трепирия гидробромид (ГИГРОНИЙ)	в/в	5-15 минут	Управляемая гипотензия
Гексаметоний бензосульфат (БЕНЗОГЕКСОНИЙ)	п/к; в/м; внутрь	3-4 часа	Спазм периферических сосудов, гипертонический криз
Азаметония бромид (ПЕНТАМИН)	в/м; в/в	3-4 часа	Отек легких, спазм периферических сосудов, гипертонический криз

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Побочные эффекты:

- Ортостатическая гипотония (снижение АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное, при этом возможен обморок, потеря сознания). Данное состояние развивается в результате снижения кровоснабжения мозга. После введения ганглиоблокаторов необходимо лежать в течение 2-х часов.
- При повторных введениях возможно развитие атонии желудка, кишечника, что может привести к непроходимости и к интоксикации организма (для вывода из данного состояния используется прозерин).
- Спазм сфинктера мочевого пузыря ведет к задержке мочеиспускания.
- Расстройства зрения из-за мидриаза и паралича аккомодации.
- Уменьшение скорости кровотока, что увеличивает опасность тромбообразования.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Противопоказания:

- Инфаркт миокарда.
- Гипотония.
- Атония желудка и кишечника.
- Тромбозы.
- Поражение печени и почек.

Rp: Sol. Azamethonium bromide 5% - 1 ml

D.t.d. № 10 in amp.

S. 0.5 мл в/м однократно

Миорелаксанты

Первым препаратом этой группы был алкалоид тубокурарин - основное действующее вещество стрельного яда кураре.

- В состав этого яда входят экстракты южноамериканских растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*.
- Индейцы Южной Америки использовали кураре во время охоты на животных, смазывая им наконечники стрел.
- Кураре, попав в организм животного, вызвало паралич скелетных мышц и животное теряло способность двигаться, но его мясо было пригодно к употреблению в пищу.
- Впоследствии было установлено, что по химической структуре тубокурарин является четвертичным аммониевым соединением и не всасывается из ЖКТ.

N_M-холиноблокаторы (курареподобные средства или миорелаксанты)

- N_M-холиноблокаторы избирательно блокируют передачу возбуждения с двигательного нерва на мышцу.
- В результате их действия происходит обратимое расслабление скелетной мускулатуры. Впервые подобное действие было обнаружено у кураре, поэтому данную группу называют курареподобными средствами.

N_M-холиноблокаторы (курареподобные средства или миорелаксанты)

- Данную группу препаратов используют при больших хирургических операциях, т.к. хирургическая травма вызывает повышение мышечного тонуса, провоцирует произвольные движения, что мешает хирургу оперировать. Однако при этом обязательно применение ИВЛ (искусственной вентиляции легких).

Все мышечные релаксанты в зависимости от механизма их действия подразделяют на два класса: депполяризирующие и недеполяризирующие.

Депполяризирующие релаксанты	Недеполяризирующие релаксанты			
	Ультракороткого действия	Короткого действия	Среднего действия	Длительного действия
Длительность нейромышечного блока менее 5-7 мин	Длительность нейромышечного блока менее 20 мин	Длительность нейромышечного блока менее 40 мин	Длительность нейромышечного блока более 40 мин	
➤ Суксаметоний (листенон, дитилин, сукцинилхалин)	➤ Мивакуриум (мивакрон)	➤ Атракуриум (тракриум) ➤ Векуриум (нокурон) ➤ Рокуриум (эсмерон) ➤ Цисатракуриум (нимбекс)	➤ Пипекурониум (ардуан) ➤ Паикурониум (павулон) ➤ Тубокурарин (тубарин)	

Н_M-холиноблокаторы (курареподобные средства или миорелаксанты)

Механизм действия антидеполяризующих веществ группы кураре.

- Препараты данной группы связываются с Н_M-холинорецепторами, и блокируют их.
- В химическом отношении антидеполяризующие (конкурентные) миорелаксанты довольно мало напоминают ацетилхолин. Их крупные молекулы относительно слабо фиксируются на поверхности рецептора и не проникают внутрь волокна.
- Они как бы экранируют рецептор от воздействия ацетилхолина и препятствуют развитию деполяризации.

Механизм действия антидеполяризующих веществ группы кураре

- Связан с конкуренцией между недеполяризующими мышечными релаксантами и АХ за специфические рецепторы.
- Вследствие этого резко снижается чувствительность постсинаптической мембраны к воздействию АХ. В результате действия конкурентных релаксантов на нервно - мышечный синапс его постсинаптическая мембрана, находящаяся в состоянии поляризации, теряет способность переходить в состояние деполяризации,
- соответственно, мышечное волокно теряет способность к сокращению.

Механизм действия антидеполяризующих веществ группы кураре.

- Недеполяризующие миорелаксанты действуют как конкурентные антагонисты.
- Нейромышечная блокада, вызванная недеполяризующими релаксантами, может быть прекращена при использовании антихолинэстеразных препаратов (неостигмин): нарушается обычный процесс биодegradации АХ, концентрация его в синапсе возрастает, и в итоге он конкурентно вытесняет релаксант из его связи с рецептором.
- Время действия антихолинэстеразных препаратов ограничено, и, если конец действия наступает до разрушения и выведения мышечного релаксанта, возможно повторное развитие нервно - мышечного блока (рекураризация).
- Антагонистами являются антихолинэстеразные препараты.

Н_M-холиноблокаторы (курареподобные средства или миорелаксанты)

Мышца не может сократиться и расслабляется в следующей последовательности:

1. мимическая мускулатура лица
2. мелкие мышцы конечностей
3. крупные мышцы конечностей
4. голосовые связки
5. мышцы туловища
6. межреберные мышцы
7. диафрагма

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- Вызывают наступление нейромышечной блокады в течение 1-5 мин (в зависимости от вида препарата и его дозы), что значительно медленнее по сравнению с деполяризующими препаратами.
- Длительность нейромышечной блокады в зависимости от вида препарата составляет от 15 до 60 мин.
- Окончание нейромышечного блока с его полным восстановлением может быть ускорено с помощью введения антихолинэстеразных препаратов, хотя при этом остается опасность рекураризации.

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

- Одним из недостатков препаратов этой группы является кумулирование. Наименее выражен данный эффект у атракурия и нимбекса.
- Также к недостаткам относится зависимость характеристик нейромышечного блока от функции печени и почек. У больных с нарушением функций этих органов длительность блока и, особенно, восстановление могут значительно увеличиваться.

Н_M-холиноблокаторы (курареподобные средства или миорелаксанты)

- Дети первых месяцев и лет жизни высокочувствительны к антидеполяризирующим миорелаксантам, т.к. у них невелики запасы АХ в пресинаптических окончаниях, и при поступлении возбуждения его меньше освобождается в синаптическую щель, создавая в ней меньшую (чем у взрослых) концентрацию.
- Вместе с тем эффект от применения этих миорелаксантов (по неизвестной пока причине) исчезает скорее, чем у взрослых.

Нежелательные побочные эффекты на недеполяризирующие миорелаксанты

Влияние на вегетативную нервную систему.

Недеполяризирующие миорелаксанты в клинических дозах по-разному влияют на н- и м-холинорецепторы.

- При использовании в рекомендованных дозах атракуриум, мивакуриум, доксакуриум, векуроний и пипекуроний не оказывают значительного влияния на вегетативную нервную систему.

Нежелательные побочные эффекты на недеполяризирующие миорелаксанты

Высвобождение гистамина.

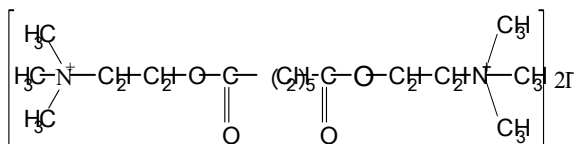
- Высвобождение гистамина из тучных клеток может вызвать бронхоспазм, покраснение кожи и артериальную гипотонию вследствие периферической вазодилатации.
- Степень высвобождения гистамина представлена следующим образом: тубокурарин > метокурин > атракуриум и мивакуриум.
- Медленная скорость введения и предварительное использование Н₁-блокаторов устраняет эти побочные эффекты.

Курареподобные средства или миорелаксанты

Препарат	Побочные эффекты
ПИПЕКУРОНИЙ БРОМИД (ардуан)	Брадикардия, паралич дыхательной мускулатуры
АТРАКУРИЙ БЕСИЛАТ (тракриум)	Высвобождение гистамина (бронхоспазм, гипотензия, гиперсекреция слюнных и бронхиальных желез), паралич дыхательной мускулатуры

Деполяризирующие миорелаксанты.

- Основным представителем является суксаметоний (дитилин), который является синтетическим симметричным бисаммонийным соединением, состоящим из остатков 2 молекул ацетилхолина.



Суксаметоний (дитилин)

Механизм действия деполяризирующих миорелаксантов.

- После в/в введения быстро связывается с Н_M-холинорецепторами постсинаптической мембраны, возбуждая их также как АХ (структурно очень близки к ацетилхолину).
- Возникает стойкая деполяризация, поэтому в первые мгновения наблюдаются мышечные подергивания (фасцикуляции).

Суксаметоний (дитилин)

- Если естественный медиатор АХ быстро разрушается холинэстеразой, то суксаметоний полностью разрушается только через 5-10 минут. В течение данного времени проведения возбуждения с нерва на мышцы невозможно, и они полностью и глубоко расслабляются.
- Спонтанное дыхание прекращается, т.к. расслаблены диафрагма и межреберные мышцы, поэтому используется при наличии всех условий для проведения ИВЛ.

Депольяризирующие миорелаксанты

Препарат	Побочные эффекты	Антагонисты
Депольяризирующие миорелаксанты		
Суксаметоний (миорелаксин)	Возбуждение ганглиев, травмы мышц, «двойной» блок (дефект холинэстеразы), злокачественная гипертермия, потеря миофибриллами калия приводит к аритмиям, остановке сердца и мышечным болям	Переливание крови, ИВЛ.

Суксаметоний (дитилин)

- В организме препарат быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови (псевдохолинэстеразой).
- У лиц с генетически обусловленной недостаточностью холинэстеразы действие препарата может удлиняться до 6-8 часов.
- Для прекращения действия суксаметония в данном случае используется переливание свежей цитратной крови, содержащей псевдохолинэстеразу.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

- Мышечные боли (связаны с микротравмами, полученными в результате интенсивных мышечных сокращений в первые мгновения после начала депольяризации).

Нежелательные побочные эффекты на депольярирующие миорелаксанты

Фасцикуляции.

- Для предотвращения фасцикуляций за 5 мин до сукцинилхолина вводят 10-15% стандартной дозы недеполярирующего миорелаксанта для интубации (прекураризация).
- Для этой цели можно применять большинство недеполярирующих миорелаксантов, наиболее эффективным из которых является тубокурарин.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

- Аритмии. В связи с потерей калия мышечной тканью возникает гиперкалиемия, способствующая развитию брадикардии, вплоть до остановки сердца. Особенно чувствительны пациенты с ожогами, нервно-мышечными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, перитонеальными инфекциями, почечной недостаточностью.

Суксаметоний (дитилин)

Побочные эффекты:

- Злокачественная гипертермия. Проявляется в быстром и значительном повышении температуры после введения препарата. Относится к фармакогенетическим заболеваниям, развивается с частотой 1:20000. Возникает вследствие разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях мышц).
- Повышение внутриглазного давления.
- Аллергические реакции (эритематозная сыпь, отеки губ, век, миндалин, снижение АД, бронхоспазм).

N_M-холиноблокаторы (миорелаксанты)

Показания к применению миорелаксантов:

- Для облегчения интубации при ингаляционном наркозе и ИВЛ. Чаще используют суксаметоний.
- Вправление вывихов, репозиция отломков костей при переломах (суксаметоний)
- Операции на органах брюшной и грудной полости под общим наркозом.
- Столбняк, тяжелые судорожные припадки, электросудорожная терапия.
- Болезнь Паркинсона, энцефалит, арахноидит.

N_M-холиноблокаторы (миорелаксанты)

Противопоказания:

- Глаукома.
- Заболевания печени.
- Анемия.
- Беременность
- Миастения.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- влияют на передачу импульсов в адренергических синапсах, локализованных как в ЦНС, так и в периферических тканях, иннервированных постганглионарными симпатическими волокнами.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- Передача импульса в адренергических синапсах осуществляется с помощью катехоламинов:
- Адреналин;
- Норадреналин;
- Дофамин.
- Существование трех катехоламиновых медиаторов эволюционно обусловлено и не является случайным.
- Каждый из них обладает средством к определенному типу рецепторов, благодаря чему нервная система может более дифференцированно влиять на функции органов.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

БИОСИНТЕЗ

- Осуществляется из - аминокислоты ТИРОЗИНА (поступает с пищей - много в твороге, сыре, бобовых, шоколаде);
- И аминокислоты ФЕНИЛАЛАНИНА, которая превращается в тирозин в печени.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

БИОСИНТЕЗ

- В дофаминергических синапсах биосинтез медиатора идет до дофамина, который депонируется в гранулах и выбрасывается в синаптическую щель при поступлении нервного импульса.
- В норадренергических синапсах - до норадреналина (уже в гранулах).
- В адренергических синапсах - до адреналина (нейроны некоторых областей ЦНС, мозговое вещество надпочечников).

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- Депонирование КА в гранулах происходит за счет связывания со специфическим белком и АТФ. Различают три формы КА в нервных окончаниях:
- Резервный пул в везикулах (до 80% депонированного КА), который не освобождается при поступлении нервного импульса до истощения остальных пулов.
- Мобилизационный пул II (остальные 20%) – непосредственно выбрасывается в синаптическую щель при поступлении импульса.
- Мобилизационный пул I (до 30-40% общего содержания катехоламинов в окончании) – медиатор, реабсорбированный из синаптической щели («отработавший»), и избыточный медиатор, который не депонирован в везикулах вследствие их насыщения.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

ИНАКТИВАЦИЯ МЕДИАТОРА

- Большая часть медиатора подвергается обратному захвату (80%).
- Инактивации подвергается 20%.
С помощью 2-х реакций :
 - ✓ Окислительное дезаминирование с помощью фермента митохондрий (МАО);
 - ✓ Метилирование (КОМТ) встроен в постсинаптические мембраны.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

РЕЦЕПТОР:

- Алквист в 1948 г. предположил, что КА действуют на два типа рецепторов α и β .
- Локализация: постсинаптическая мембрана, пресинаптическая мембрана, вне синапсов.

Альфа-1- адренорецепторы

- альфа1А 560,
 - альфа1В 515,
 - альфа1D 466 Аа
- Все альфа1-рецепторы стимулируют фосфоинозитидный обмен.

Альфа- 2 – адренорецепторы

- альфа2А - 450
- альфа2В - 450
- альфа2С – 461Аа

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- Все альфа-рецепторы подразделяются на альфа-1- и альфа-2-рецепторы.
- Если альфа-1-адренорецепторы локализованы постсинаптически, то альфа-2-адренорецепторы локализованы на пресинаптических мембранах и внесинаптически.
- Основная роль пресинаптических альфа-2-адренорецепторов заключается в их участии в системе ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ, регулирующей освобождение медиатора норадреналина. Возбуждение этих рецепторов тормозит освобождение норадреналина из варикозных утолщений симпатического волокна.

ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСА В АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

- При возбуждении пресинаптических α_2 -адренорецепторов выделение норадреналина уменьшается;
- При возбуждении пресинаптических β_2 -адренорецепторов выделение норадреналина увеличивается.

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
α_1	Глаз Радиальная мышца радужки	Сокращение, расширение зрачка (мидриаз)
	Сосуды кожи, слизистых, внутренних органов	Сужение
	Селезенка	Сокращение
	Миометрий	Сокращение
	Желудок и кишечник	Снижение тонуса и моторики, повышение тонуса сфинктеров
Мочевой пузырь	Спазм сфинктера мочевого пузыря (задержка мочи)	

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
α_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов
	ЦНС	Угнетение структур, активирующих сердечно-сосудистую систему
	Эндотелий сосудов (внесинаптическая локализация)	Сужение

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
β_1	Сердце Синусовый узел Миокард Атриовентрикулярный узел	Повышение возбудимости, учащение сердечных сокращений Увеличение силы сокращений Увеличение проводимости
	Пучок и ножки Гисса	Увеличение автоматизма
	Юкстагломерулярная ткань в почках	Увеличение освобождения ренина

Локализация адренорецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
β_2	Сосуды скелетной мускулатуры, коронарные, сосуды печени и другие	Расширение
	Гладкая мускулатура бронхов	Релаксация
	Беременная матка	Ослабление и прекращение сокращений
	β -клетки островков поджелудочной железы	Увеличение секреции инсулина
	Юкстагломерулярная ткань в почках	Увеличение освобождения ренина
	Печень и скелетные мышцы	Повышение гликогенолиза
β_3	Жировая ткань	Увеличение липолиза

Локализация дофаминовых рецепторов и результаты их активации.

Тип рецептора	Локализация	Результат активации
d_1	Гладкая мускулатура сосудов почек, брыжейки, кишечника, сердца, мозга	Расширение
	ЦНС	Повышение двигательной активности
	Гипоталамус	Снижение секреции пролактина
	Триггерная зона продолговатого мозга	Тошнота, рвота
d_2	Пресинаптическая мембрана	Снижение выброса катехоламинов

Передача импульса

- Все адренергические рецепторы имеют классическую для рецепторов, сопряженных с G-белками, структуру - 7 трансмембранных доменов с N-концом полипептида снаружи и с C-концом - внутри клетки.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны.
- Направленность действия веществ может быть следующей:
 - 1) влияния на синтез норадреналина;
 - 2) нарушение депонирования норадреналина в везикулах;
 - 3) угнетение ферментативной инактивации норадреналина;
 - 4) влияние на выделение норадреналина из окончаний;
 - 5) нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями;
 - 6) угнетение экстранейронального захвата медиатора;
 - 7) непосредственное воздействие на адренорецепторы эффекторных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

- Учитывая преимущественную локализацию действия, все основные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, делятся на 3 основные группы:
 - АДРЕНОМИМЕТИКИ** (прямого и непрямого механизма действия), то есть средства, стимулирующие адренорецепторы, действующие подобно медиатору НА, подражающие ему.
 - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ** - средства, угнетающие адренорецепторы.
 - СИМПАТОЛИТИКИ**, то есть средства, оказывающие блокирующий эффект на адренергическую передачу с помощью непрямого механизма.

Классификация адреномиметических препаратов

- Стимулирующие α - и β -адренорецепторы
 - Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид) ($\beta_1 \beta_2 \alpha_1 \alpha_2$)
 - Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат) ($\alpha_1 \alpha_2 \beta_1$)
- Стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы
 - Фенилэфрин (Мезатон) (α_1)
 - Нафазолин (Нафтизин) (α_2)
 - Ксилометазолин (Галазолин) (α_2)
- Стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы
 - Добутамин (β_1)
 - Сальбутамол (β_2)
 - Сальметерол (серевент) (β_2)
 - Фенотерол (беротек, партусистен) (β_2)
 - Формотерол (форадил) (β_2)
- Непрямого действия (симпатомиметик)
 - Эфедрина гидрохлорид

Классификация адреномиметических препаратов

Дофаминомиметики.

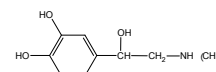
Непрямого действия (влияют на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина):

- леводопа
- мидантан (амантадина гидрохлорид)
- фенамин (амфетамин)

Прямого действия (влияют на постсинаптические дофаминовые рецепторы):

- дофамин (допамин, допмин)
- бромокриптин (парлодел)

Эпинефрин (адреналина гидрохлорид): Epinephrine, syn. Adrenalini hydrochloridum. ($\beta_1 \beta_2 \alpha_1 \alpha_2$)



- Формы выпуска:**
- амп. 0,1% - 1 мл
- флаконы 0,1% - 10 мл

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

- Гормон мозгового слоя надпочечников, наиболее типичный представитель этой группы. Получают синтетическим путем.
- При приеме внутрь быстро инактивируется, через гематоэнцефалический барьер не проникает.
- В тканях связывается с адренорецепторами всех типов, возбуждая их.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- оказывает прямой, непосредственный, возбуждающий эффект на альфа- и бета-адренорецепторы, поэтому он прямой адреномиметик.
- В малых дозах и концентрациях возбуждает только β -адренорецепторы (наиболее чувствительны β_2), в больших дозах действует и на α - и на β -адренорецепторы.
- Гормон мозгового слоя надпочечников адреналин называют гормоном тревоги, стресса, так как он мобилизует вегетативные функции организма в экстремальных условиях.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на сердечно-сосудистую систему

- Возбуждая β -1-адренорецепторы адреналин увеличивает все 4 функции сердца, оказывает кардиостимулирующий эффект:
- повышает силу сокращений, то есть увеличивает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект);
- повышает частоту сокращений (положительный хронотропный эффект);
- улучшает проводимость (положительный дромотропный эффект);
- повышает автоматизм (положительный батмотропный эффект).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В результате повышается:

- сила сердечных сокращений
- систолический объем крови (СОК)
- минутный объем крови (МОК)
- потребность в O_2 и питательных веществах

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Сосуды.

- Характер действия зависит от соотношения количеств α - и β -адренорецепторов в гладкомышечных клетках сосудов.
- При поступлении импульсов через α_1 – сосуды суживаются (кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек), через β_2 – расширяются (сосуды скелетной мускулатуры, внутренних органов).
Реакция сосудов внутренних органов зависит от дозы адреналина:
- в малых дозах сосуды расширяются, т.к. β_2 -адренорецепторы более чувствительны к адреналину;
- увеличение дозы вызывает сужение сосудов в результате возбуждения α -адренорецепторов.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

- Стимулируя α_1 - и α_2 -адренорецепторы, адреналин суживает кровеносные сосуды. Однако, одновременно адреналин стимулирует β_2 -адренорецепторы сосудов, что ведет к их расширению.
- Стимулируя β_1 -адренорецепторы адреналин усиливает и учащает сокращения сердца; сердечный выброс увеличивается.
- Увеличение сердечного выброса и сужение сосудов ведут к повышению среднего артериального давления.
- Однако, за повышением артериального давления может последовать его снижение (возбуждение β_2 -адренорецепторы сосудов).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Глаз.

- С действием адреналина на α -адренорецепторы связаны его эффекты на орган зрения.
- Стимулируя симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки глаза - *m. dilatator pupillae* - адреналин расширяет зрачок (мидриаз).
- Данный эффект кратковременен, практического значения не имеет, имеет только физиологическое значение (чувство страха, "у страха глаза велики").
- Кроме этого уменьшается внутриглазное давление (уменьшение образования внутриглазной жидкости).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на гладкомышечные органы.

- **ЖКТ.** Снижение тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, но тонус сфинктеров повышен.
- **Мочевой пузырь.** Расслабление детрузора (β_2 -адренорецепторы), но повышение тонуса сфинктера (α_1 -адренорецепторы).
- **Сокращение капсулы селезенки** сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов. Последнее носит защитный характер при реакциях напряжения, например, вследствие гипоксии и кровопотери.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на гладкомышечные органы.

- **Бронхи.**
- Возбуждение бета-2-адренорецепторов ведет к расширению бронхов - бронходилатации.
- При синдроме бронхиальной обструкции адреналин не только расширяет бронхи, но и устраняет отек их слизистой оболочки, препятствует цАМФ-зависимому освобождению гистамина, серотонина и лейкотриенов из тучных клеток, базофилов, альвеолярных макрофагов.
- Оказывает противоаллергическое действие, уменьшая выход медиаторов аллергии из тучных клеток (β-эффект).
- Кроме того, адреналин уменьшает секрецию желез трахеобронхиального дерева (особенно сильно за счет сужения сосудов слизистой оболочки бронхов).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на обмен веществ.

- Адреналин – катаболический гормон в отношении углеводов и жиров.
- Усиливает гликогенолиз (разрушение гликогена с образованием глюкозы), возбуждая β2-адренорецепторы печени и мышечной ткани.
- В результате возникает гипергликемия. Этот эффект адреналина используется при гипогликемической коме у больных сахарным диабетом.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Влияние на обмен веществ.

- Активизирует липолиз в жировой ткани с образованием глицерина и жирных кислот (β3-адренорецепторов).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ДЕЙСТВИЕ НА ЦНС

- Препарат оказывает слабое возбуждающее действие на ЦНС, так как имеет полярную, плохо проникающую через ГЭБ молекулу, являющееся больше физиологическим эффектом.
- Фармакологического значения не имеет.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Биотрансформация.

- Препарат при в/в однократном введении действует около 5 минут, при п/к – 30 минут, т.к. подвергается окислительному дезаминированию и метилированию.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Показания:

- Экстренная терапия внезапной остановки сердца.
- Аллергические заболевания, анафилактический шок.
- Купирование приступов бронхиальной астмы.
- Гипогликемическая кома.
- Острая гипотензия (в/в, в/м введение).
- В комбинации с местными анестетиками для пролонгирования действия последних (1 капля 0,1% р-ра на 2-10 мл местного анестетика).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- При в/в введении адреналин может вызвать аритмии сердца, в виде желудочковой фибрилляции. Аритмии особенно опасны при введении адреналина на фоне действия средств, сенсibiliзирующих к нему миокард (средства для наркоза, например фторсодержащие общие анестетики фторотан). Это существенный нежелательный эффект.
- Легкое беспокойство, тремор, возбуждение. Указанные симптомы не страшны, так как проявление данных эффектов кратковременное, да и к тому же больной находится в экстремальной ситуации.
- Возможны отек легких, кровоизлияние в мозг вследствие резкого повышения артериального давления.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- «Пародоксальный эффект» или синдром «рикошета». Нарастание бронхиальной обструкции вплоть до астматического статуса (возникает как следствие образования метаболитов бета – адреноблокирующей активностью, и за счет спазма предальвеолярных жомов).
- Синдром «замыкания легких» - результат расширения бронхиальных сосудов особенно малого калибра, и увеличения отека слизистой оболочки бронхов) – одышка.
- Синдром «немного легкого» - заполнение мелких бронхов вязким секретом (транссудатом из плазмы крови).

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

- При передозировке адреналин может вызывать страх, беспокойство, тремор, тахикардию, нарушения сердечного ритма, тошноту, рвоту, потливость, гипергликемию, головную боль.

Эпинефрин (Адреналина гидрохлорид)

Противопоказан при:

- ИБС,
- аритмии,
- сердечной недостаточности,
- артериальной гипертензии,
- атеросклерозе,
- тиреотоксикозе,
- сахарном диабете.

Rp: Sol. Epinephrine hydrochloridi 0,1% - 1 ml
D.t.d. N 10 in amp.
S. Водить по 0,5 мл п/к

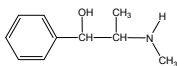
- В отличие от эпинефрина, норэпинефрина действующего непосредственно на альфа-, бета - адренорецепторы, имеются средства, оказывающие аналогичные фармакологические эффекты опосредованно.
- Это так называемые адреномиметики непрямого действия или симпатомиметики.

Адреномиметики непрямого типа действия (пресинаптического).

- Эфедрина гидрохлорид: Ephedrini hydrochloridum

Формы выпуска:

- табл. по 0,025
- амп. 5% - 1 мл
- капли в нос 3% - 10 мл
- Хорошо всасывается при любых способах введения и проникает в ЦНС.



Эфедрина гидрохлорид

Механизм действия:

- Увеличивает высвобождение норадреналина из пресинаптической мембраны.
- Угнетает обратный нейрональный захват норадреналина из синаптической щели в везикулы.
- Ингибирует MAO.
- Оказывает прямое стимулирующее влияние на адренорецепторы (α - и β -адренорецепторы) – важно для понимания зависимости.

Эфедрина гидрохлорид

Фармакологические эффекты аналогичны эффектам адреналина:

- повышает частоту и силу сердечных сокращений;
- увеличивает МОК, СОК;
- вызывая сужение сосудов (α_1 -адренорецепторы), повышает ОПСС и, следовательно, повышает АД;
- тонус гладкой мускулатуры бронхов снижает.

Эфедрина гидрохлорид

- В качестве средства, стимулирующего адренергические синапсы, эфедрин отличается от адреналина меньшей активностью примерно в 7-10 раз, большей стойкостью (эффективен при приеме внутрь) и более продолжительным действием.
- Эфедрин суживает кровеносные сосуды и стимулирует работу сердца. В связи с этим эфедрин повышает артериальное давление; длительность действия — 1-1,5 ч.

Эфедрина гидрохлорид

- При очень частом введении (через 20-30 мин) эффект эфедрина быстро уменьшается.
- Такое явление обозначают термином «тахифилаксия» (быстрое привыкание).
- Это связано с тем, что запасы медиатора в нервном окончании не успевают быстро восстанавливаться, и при очередном введении в синаптическую щель будет выбрасываться меньше норадреналина, чем при предыдущем введении эфедрина.

Эфедрина гидрохлорид

- Стимулирующее действие эфедрина на ЦНС превышает действие адреналина, т.к. эфедрин лучше проникает через ГЭБ.
- Эфедрин стимулирует ЦНС.
- Он повышает умственную и физическую работоспособность, придает бодрость, временно уменьшает потребность во сне, улучшает настроение, оживляет моторику, тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.
- Это находит применение в психиатрической и анестезиологической клиниках.
- При систематическом применении возможно развитие психической зависимости.

Эфедрина гидрохлорид

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ?:

- как бронхолитик при бронхиальной астме (для купирования - в/в, для курсового лечения – внутрь), при сенной лихорадке, сывороточной болезни; анафилактическом шоке
- иногда - для повышения АД, при хронической гипотонии, гипотонической болезни, травмах, кровопотере (в/в);
- эффективен при насморке, т. е. ринитах, когда закапывают раствор эфедрина в носовые ходы (местное суживание сосудов, снижается секреция слизистой носа);
- используется при АВ-блоке, при аритмиях этого генеза;
- в офтальмологии для расширения зрачка (капли);
- в психиатрии при лечении больных с нарколепсией (особое психическое состояние с повышенной сонливостью и апатией), когда введение эфедрина направлено на стимуляцию ЦНС.
- при отравлениях снотворными и наркотическими средствами, то есть - средствами, угнетающими ЦНС;
- иногда - при энурезе (ночное недержание мочи);
- в анестезиологии при проведении спинномозговой анестезии (профилактика снижения АД).

Эфедрина гидрохлорид

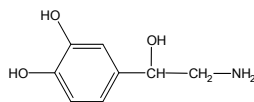
Побочные эффекты:

- нервное возбуждение,
- бессонница,
- тремор,
- психическая зависимость,
- задержка мочи,
- рвота,
- усиление потоотделения.

Противопоказания:

- Бессонница.
- Гипертензия.
- Атеросклероз.
- Гипертиреоз.
- Сахарный диабет.

Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат): Norepinephrine, syn. Noradrenalini hydrotartras.



- **Формы выпуска:**
- амп. 0,2% - 1 мл
- Вводить только в/в в растворе глюкозы.
- При подкожном введении развивается некроз.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- Норадреналин (норэпинефрин) по химической структуре соответствует естественному медиатору норадреналину.
- Преимущественно активизирует α_1 -адренорецепторы, слабее α_2 - и β_1 -адренорецепторы.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- Основным эффектом НА является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение АД (увеличение в 5-10 раз сильнее, чем у адреналина и отсутствует снижение АД).
- Это обусловлено прямым стимулирующим влиянием норадреналина на α_1 - и α_2 -адренорецепторов сосудов и повышением их периферического сопротивления, что приводит к повышению артериального давления.
- В отличие от адреналина повышается систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Влияние на сердце.

- Норадреналин стимулирует β_1 -адренорецепторы и в экспериментах на изолированном сердце вызывает тахикардию.
- Однако в целом организме из-за повышения артериального давления рефлекторно активируются тормозные влияния вагуса и обычно развивается брадикардия.
- Если блокировать влияния вагуса атропином, норадреналин вызывает тахикардию.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

- Вены под влиянием НА суживаются. Ухудшается кровоток в головном мозге, легких, коже, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, усиливается гипоксия тканей.
- У больных ИБС возможен коронаростаз.
- На тонус дыхательных путей не влияет, на ЖКТ влияет мало.
- На углеводный и жировой обмен не действует.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ при использовании норадреналина наблюдаются редко. Они могут быть связаны с возможным:

- нарушением дыхания;
- головной болью;
- проявлением аритмий сердца при сочетании со средствами, повышающими возбудимость миокарда;
- на месте инъекции возможно появление некроза тканей (спазм артериол), поэтому вводят в/в, капельно.

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Показания:

- Используют при состояниях, сопровождающихся острым падением АД.
- Чаще всего это травматический шок, обширные хирургические вмешательства.
- Основной путь введения норадреналина - в/в капельно (в ЖКТ - разлагается; п/к - некроз на месте инъекции).

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат)

Противопоказания:

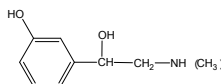
- Аритмии.
- Фторотановый наркоз.
- При кардиогенном (инфаркт миокарда) и геморрагическом шоке (кровопотеря) с выраженной гипотензией норадреналин применять нельзя, так как в еще большей степени ухудшится кровоснабжение тканей из-за спазма артериол, то есть наступит ухудшение микроциркуляции (централизация кровообращения, микрососуды спазмированы - на этом фоне норадреналин еще в большей степени ухудшит положение больного).

α1- адреномиметики.

- Фенилэфрин (Мезатон) Mesatonum, syn. Phenylephrine.

Формы выпуска:

- амп. 1% - 1 мл



Фенилэфрин (Мезатон)

- Повышает тонус сосудов (возбуждая α1-адренорецепторы) - сужение сосудов (особенно сосудов кожи, почек, кишечника, коронарных сосудов).
- Повышает ОПСС в результате чего повышается и АД.
- На работу сердца существенного влияния не оказывает, но может вызывать рефлекторную брадикардию на высоте подъема АД.
- Прессорное его действие ведет к длительному повышению АД.
- При п/кожном введении эффект длится до 40-50 минут, а при в/венном - в течение 20 минут.

Фенилэфрин (Мезатон)

ЧСС	↓↓ (рефлекс на ↑ АД)
Сократимость	↑
АД	↑↑↑
ОПСС	↑↑↑↑
Преднагрузка	↑ (веноконстрикция)

Фенилэфрин (Мезатон)

Показания:

- Резорбтивно используют исключительно как прессорное средство при различных формах артериальной гипотензии, в/в при нетяжелом коллапсе, в том числе на фоне наркоза т.к. не вызывает аритмию.
- Кроме того, его можно назначать местно при ринитах (как деконгестант) - 1-2% растворы (капли).
- Можно сочетать с местными анестетиками.
- Для расширения зрачка в глазной практике, для снижения внутриглазного давления (открытоугольная форма глаукомы), для осмотра глазного дна и лечения конъюнктивита (глазные капли 1-2%).

Противопоказан:

- при артериальной гипертензии,
- атеросклерозе,
- спазмах периферических сосудов,
- тиреотоксикозе,
- хронических заболеваниях сердца.

Фенилэфрин (Мезатон)

Rp: Sol. Phenylephrine 1% - 1 ml
D.t.d. N. 10 in amp.
S. По 0,5 мл в/в, однократно

Ксилометазолин

- Возбуждает α_2 -адренорецепторы, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая сосудосуживающий эффект.
- В результате уменьшается отек и восстанавливается носовое дыхание.
- На ЦНС оказывает угнетающее действие.

Формы выпуска:

- флаконы 0,1 и 0,05% - 10 мл

Ксилометазолин

Побочные действия.

- При частом или длительном применении — раздражение слизистой, жжение, покалывание, чихание, сухость, гиперсекреция;
- редко — отек слизистой оболочки носа, сердцебиение, нарушение сердечного ритма, повышение АД, головная боль, рвота, расстройство сна, беспокойство, нарушение зрения, депрессия (при длительном применении в высоких дозах).

Ксилометазолин

Показания:

- Применяют местно при острых ринитах, аллергических ринитах, синуситах, при воспалении среднего уха с obturацией слуховой трубы, ларингитах, воспалении гайморовой пазухи (гайморит), конъюнктивите.
- Остановка носовых кровотечений.

Противопоказания:

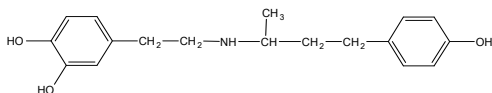
- Атеросклероз.
- Гипертензия.
- Тахикардия.

β_1 -адреномиметики.

➤ **Добутамин (добутрекс): Dobutamine, syn. Dobutrex**

Формы выпуска:

➤ флаконы по 0,25



Добутамин (добутрекс)

- Стимулирует функцию сердца (β_1 -адренорецепторы), усиливает силу сердечных сокращений, вызывая инотропный эффект.
- Мало влияет на частоту сердечных сокращений.
- Увеличивает сократимость миокарда и сердечный выброс.
- Тахикардия выражена слабо - за счет рефлекторной (с барорецепторов дуги аорты) активации вагусных влияний на синусный узел.
- При возбуждении β_1 -адренорецепторов в клетках атриовентрикулярного узла ускоряются фазы 0 и 4 потенциала действия - облегчается атриовентрикулярная проводимость и повышается автоматизм.
- При возбуждении β_1 -адренорецепторов повышается автоматизм волокон Пуркинье.
- При возбуждении β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярных клеток почек увеличивается секреция ренина.

Добутамин (добутрекс)

Показания:

➤ Декомпенсация сердечной деятельности (кратковременное применение).

Побочные эффекты:

- Аритмии.
- Повышение АД.

Агонисты β_2 -адренорецепторов

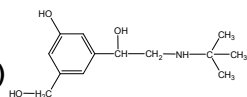
- Учитывая ряд побочных эффектов, связанных с возбуждением бета-1-адренорецепторов сердца, особенно неприятным из которых является тахикардия, возникающая при купировании изопrenalином приступов бронхиальной астмы, были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на бета-2-адренорецепторы.
- В настоящее время таких препаратов довольно много, они объединены в группу селективных бета-2-адреномиметиков.

Агонисты β_2 -адренорецепторов

➤ **Сальбутамол (вентолин): Salbutamol, syn. Ventolin**

Формы выпуска:

- аэрозоль 10 мл (200 доз)
- табл. по 0,002



Сальбутамол (вентолин)

- Возбуждает преимущественно β_2 -адренорецепторы (бронхов, кровеносных сосудов и миометрия), действуя в течении 4-6 часов.
- Расширяет бронхи;
- Предотвращает выход гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии.

Показания:

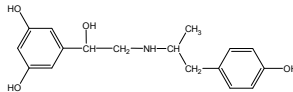
- Бронхиальная астма (купирование приступов).
- Хронический обструктивный бронхит (купирование приступов).
- Эмфизема легких.

Агонисты β_2 - адренорецепторов

Фенотерол (беротек, партусистен):
Phenoterolum, syn. Partusisten

Формы выпуска:

- во флаконах по 15 мл, что составляет 300 разовых доз.
- табл. по 0,005
- используется для внутривенного введения.



Фенотерол (беротек, партусистен)

- По механизму действия, эффектам и применению сходен с сальбутамолом.
- Но обладает более выраженным токолитическим эффектом, и поэтому чаще используют при угрозе преждевременных родов.

Фенотерол (беротек, партусистен)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционно, внутрь, парентерально);
- для снижения сократительной активности миометрия (токолитики) с целью профилактики преждевременных родов. Вводят в вену капельно при угрозе выкидыша, преждевременных родах и плацентарной недостаточности. Дозы препаратов для токолитического эффекта более высокие, чем для расширения бронхов. Более безопасным является прием фенотерола, так как его метаболиты не способны проникать через плаценту.

Беродуал Н

- Комбинированный препарат, содержащий М-холинолитик и β_2 -агонист.
- Потенцированный бронхорасширяющий эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты.
- Возможность применения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.
- Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика.
- Расширенный спектр применения БА и ХОБЛ либо их сочетание у одного больного.
- Беродуал Н-ДАИ 200 доз.
- Режим дозирования: 2 дозы 3 раза в день.

Пролонгированные агонисты β_2 - адренорецепторов

- Существуют препараты длительного действия: сальметерол (серевент), формотерол (форадил).
- Эффект этих препаратов длится от 8 до 12 часов.
- Селективность указанных препаратов не абсолютна, поэтому слово "селективные" пишут в кавычках.

Агонисты β - адренорецепторов

- Все β -адреномиметики противопоказаны при:
- тиреотоксикозе,
 - артериальной гипертензии,
 - атеросклерозе,
 - ИБС,
 - аритмии,
 - СН,
 - сахарном диабете.

Центральные гипотензивные средства

Активаторы α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов	Селективные активаторы I_1 -имидазолиновых рецепторов
<ul style="list-style-type: none">➤ Клонидин (клофелин)➤ Метилдофа (допегит)	<ul style="list-style-type: none">➤ Моксонидин (физинотенз)➤ Рилменидин (альбарел)

Основной механизм гипотензивного действия:

- Понижение тонуса сосудодвигательного центра вследствие активации тормозных центров промежуточного мозга.

Дополнительные положительные эффекты:

- Регрессия гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии.

Клонидин (клофелин, гемитон)

- Случайно была обнаружена его выраженная способность снижать артериальное давление, связанная со стимуляцией α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых I_1 -рецепторов в продолговатом мозге.

Клонидин (клофелин, гемитон)

Эффекты

Центральный гипотензивный эффект

- Тормозит выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, из окончаний симпатических волокон, иннервирующих сердце (урежает ЧСС, снижает сердечный выброс), уменьшает секрецию ренина в почках, увеличивает диурез - что также способствует понижению АД.

Клонидин (клофелин, гемитон)

Эффекты

- Оказывает седативный эффект за счет центрального действия (возбуждение α_2 -адренорецепторов ЦНС, что приводит к снижению освобождения ацетилхолина, норадреналина, дофамина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот).
- Снижение внутриглазного давления
- Оказывает также седативное, анальгетическое действие, потенцирует действие этилового спирта, уменьшает абстинентный синдром при зависимости к опиоидам.

Клонидин (клофелин, гемитон)

- При приеме внутрь латентный период препарата – 30-60 минут, при внутривенном введении – 3-6 минут.
- При энтеральном применении длительность действия препарата варьирует от 2 до 24 часов.
- При внутривенном введении лекарства гипотензивному действию может предшествовать кратковременное повышение артериального давления из-за стимуляции внесинаптических α_2 -адренорецепторов сосудов.

Клонидин (клофелин, гемитон)

Побочные эффекты:

- Сухость слизистых оболочек полости рта.
- Сонливость.
- Запоры.
- Импотенция.
- Выраженный синдром отмены.
- Эффект первой дозы.
- Привыкание.

Клонидин (клофелин, гемитон)

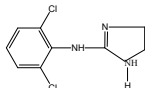
Применение

- Лечение гипертонической болезни ? (0,000075 г внутрь 2-4 р/сут, эффект через 1-2 час до 6-8 часов.
- При кризах внутривенно 0,05 мл 0,01% раствора в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, вводят в течение 3-5 мин. Или прием таблетки под язык. Эффект через 5 мин, максимум через 15 минут, до 4-8 часов.
- Обезболивание в хирургической практике (реже)
- Глаукома 0,25% р-р
- Клонидин может быть эффективен для профилактики мигрени, для уменьшения абстиненции при лекарственной зависимости к опиоидам.

Клонидин (клофелин): Clonidine, syn. Clophelinum

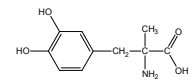
Формы выпуска:

- табл. по 0,000075 и 0,00015
- амп. 0,1% - 1 мл
- глазные капли 0,25 и 0,5% - 1,5 мл



Rp: Clonidine 0,000075 (0,00015)
D.t.d. N. 50 in tab.
S. По 1 таблетке под язык для купирования гипертонического криза

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол): Methyldopa



Формы выпуска:

- табл. по 0,25
- превращается в α -метил-норадреналин, который является стимулятором центральных α_2 -адренорецепторов.

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- По химической структуре это вещество близко к одному из промежуточных продуктов синтеза норадреналина – диоксифенилаланину (ДОФА).
- Этот препарат способен вступать в конкурентные отношения с ДОФА за фермент, который обеспечивает декарбоксилирование последнего и его переход в дофамин.
- Таким образом, синтез норадреналина задерживается на одной из начальных стадий. Концентрация дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических структурах снижается.

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- Кроме того, метилдопа способна захватываться депонирующими гранулами и вытеснять оттуда норадреналин, запасы которого в симпатических окончаниях уменьшаются.
- Сейчас установлено, что образующийся из метилдопы метилнорадреналин может выполнять роль селективного альфа₂-адреномиметика аналогично клофелину, что и объясняет его центральный антигипертензивный эффект.

Метилдопа (допегит, альфадопа, допанол)

- Максимальное гипотензивное действие развивается через 4-6 часов, длительность действия препарата – до суток.
- Препарат назначают внутрь по 0, 25 г 3-4 раза в день.
- Обычно используют для лечения артериальной гипертензии у беременных.

Гипотензивные средства центрального действия

Группа	Отдельные препараты
Селективные активаторы I ₁ -имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none">➤ Моксонидин (цинг, физиотенз) – дополнительным механизмом гипотензивного действия является угнетение РААС.➤ Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 0,5 – 3 часа.➤ Несмотря на короткий период полужизни (около 3 часов), он контролирует артериальное давление в течение суток.➤ Препарат назначается по 0,2-0,4 мг один раз в сутки (утром).➤ Рилменидин (альбарел). Дозирование: от 1 мг 1 раз в день утром до 2 мг в 2 приема

Побочные эффекты центральных гипотензивных средств

Активаторы α ₂ -адрено- и I ₁ -имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none">✓ при внезапной отмене препаратов возникает синдром "отдачи";✓ эффект «первой дозы»;✓ постуральная гипотензия;✓ седативное и гипногенное действие;✓ замедление скорости психических и физических реакций;✓ снижение аппетита и секреции слюнных желез;✓ повышенная утомляемость
Селективные активаторы I ₁ -имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none">✓ повышенная утомляемость;✓ головные боли, головокружение, нарушение сна;✓ сухость во рту

Дофаминомиметики.

Дофаминомиметики делят на 2 группы:

- Непрямого действия, влияющие на пресинаптические дофаминовые рецепторы, регулирующие синтез и выделение дофамина и норадреналина (леводопа, мидантан и др.).
- Прямого действия, влияющие на постсинаптические дофаминовые рецепторы (дофамин, бромокриптин).

Дофамин (допамин, допмин)

- Действие дофамина отличается своеобразием и обусловлено как прямым, так и косвенным действием на рецепторы.
- Эффект препарата значительно варьирует в зависимости от дозы.
- Дофамин, так же как адреналин и норадреналин, действует непродолжительно (менее 10 минут), его эффект хорошо управляем.

Дофамин (допамин, допмин)

- В малых дозах (0,5-2 мкг/кг/мин) дофамин возбуждает периферические дофаминовые рецепторы, вызывая расширение сосудов: мезентериальных, почечных, конечностей, коронарных, - остальные сосуды суживаются.
- В дозе 3-8 мкг/кг/мин вызывает активацию β₁-адренорецепторов (путем вытеснения норадреналина из пресинаптических окончаний), что приводит к увеличению силы сердечных сокращений, сердечного выброса. При этом повышается кислородный запрос миокарда и существует опасность возникновения аритмии.
- В больших дозах (8-20 мкг/кг/мин) в действии дофамина преобладает стимуляция α₁-адренорецепторов (по-видимому обусловленное непосредственной стимуляцией дофамином данных рецепторов и увеличения уровня норадреналина в пресинаптическом окончании), что вызывает сужение сосудов, подъем артериального давления и спазм сосудов почек.

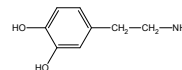
Дофамин (допамин, допмин)

- Учитывая особенности действия дофамина на гемодинамику, его предпочтительнее назначать больным, которым требуется и увеличение сердечного выброса, и нормализация почечного кровотока, и повышение артериального давления при отсутствии у них тахикардии и аритмии.
- Длительность внутривенных инфузий дофамина индивидуальна, но не должна быть больше 2-3 дней, т.к. к этому времени к нему развивается тахифилаксия, и эффект намного снижается.

Дофамин (допамин, допмин)

Показания:

- Кардиогенный шок.
- Нефросклероз.
- Острая почечная недостаточность.



Формы выпуска:

- амп. 0,5% и 4% р-р по 5 мл

Бромокриптин (парлодел, серокриптин): Bromocriptene

Формы выпуска:

- табл. по 0,0025 и 0,004.
- Агонист дофаминовых рецепторов прямого действия.
- Является полусинтетическим производным алкалоида спорыньи (эргокриптина).

Бромокриптин (парлодел, серокриптин): Bromocriptene

Показания:

- Гиперпролактинемия.
- Аменорея.
- Аденома гипофиза.
- Акромегалия.
- Паркинсонизм (30-40 мг и более в сутки).

Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота.
- Обмороки.
- Ортостатическая гипотензия.

АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

составители:
д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Группа представлена следующими подгруппами препаратов:

- 1) АЛЬФА- И БЕТА – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:
ЛАБЕТАЛОЛ, КАРВЕДИЛОЛ (ДИЛАТРЕНД);
- 2) АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:
➤ **СЕЛЕКТИВНЫЕ** – ПРАЗОЗИН, ДОКСАЗОЗИН, ТАМСУЛОЗИН;

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

3) БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:

- **НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ** (*бета-1 и бета-2*) – ПРОПРАНОЛОЛ (АНАПРИЛИН);
- **СЕЛЕКТИВНЫЕ** (*бета-1*) – АТЕНОЛОЛ, МЕТОПРОЛОЛ (БЕТАЛОК, ЭГИЛОК), БИСОПРОЛОЛ (КОНКОР)
- 4) СИМПАТОЛИТИКИ: РЕЗЕРПИН.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы, препятствуя действию на них медиатора норадреналина, а также адреномиметических препаратов.
- На синтез норадреналина адреноблокаторы не влияют.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ✓ Наличие у веществ альфа-адреноблокирующего эффекта легко обнаруживается по их способности уменьшать прессорное действие адреналина или "извращать" его.
- ✓ *Это означает, что на фоне действия альфа-адреноблокаторов адреналин не повышает АД, а снижает его.*
- ✓ Последнее связано с тем, что на фоне блока альфа-адренорецепторов проявляется стимулирующее влияние адреналина на бета-адренорецепторов сосудов, что сопровождается их расширением.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ✓ α -адреноблокирующей активностью обладают средства растительного происхождения (дигидрированные алкалоиды спорыньи) и синтетические препараты.
- ✓ К синтетическим препаратам, блокирующим α_1 - и α_2 -адренорецепторы, относятся фентоламин и пирроксан.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Неселективные препараты (фентоламин и др.), блокировали постсинаптические альфа-1-адренорецепторы и пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, нарушая физиологическую авторегуляцию продукции норадреналина.
- Происходит нарушение обратной отрицательной связи, в результате чего норадреналин постоянно поступает в синаптическую щель, и, вступая в конкурентные соотношения с альфа-адреноблокаторами, вытесняет их с альфа-рецепторов.
- Последнее объясняет кратковременность действия неселективных альфа-адреноблокаторов и возникающие побочные реакции (тахикардия).

Неселективные альфа-АБ

передозировка (или быстрое парентеральное введение) –

- ортостатический коллапс (пожилой возраст);
- тахикардия,
- головокружение и головные боли,
- покраснение и зуд кожи,
- отеки, набухание слизистой оболочки носа,
- иногда тошнота и рвота, диарея.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

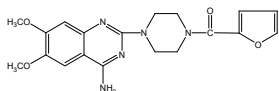
- В этой связи весьма перспективными оказались селективные альфа-адреноблокаторы, блокирующие преимущественно постсинаптические альфа-1-адренорецепторы.
- Благодаря функционирующим пресинаптическим альфа-2-адренорецепторам сохраняется механизм отрицательной обратной связи и, следовательно, повышенного выделения норадреналина не происходит.
- Блок постсинаптических альфа-1-адренорецепторов становится более стабильным.

АЛЬФА₁-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

К препаратам, обладающим преимущественным влиянием на постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, относится:

- ПРАЗОЗИН (минипресс, пратсилол).
- ДОКСАЗОЗИН (кардура, тонокардин).
- ТАМСУЛОЗИН (омник).

Празозин (минипрес): Prazosin, syn. Minipres



- Формы выпуска: табл. по 0,001, 0,002, 0,005.
- По блокирующей активности превосходит фентоламин в 10 раз.
 - Гипотензивный эффект развивается в течение часа и длится 6-8 часов.
 - В отличие от предыдущих препаратов тахикардии не вызывает.

Празозин (минипрес): Prazosin, syn. Minipres

- Т.к. блокирует преимущественно α_1 -адренорецепторы основным фармакологическим эффектом будет - снижение артериального давления.
- Данный эффект обусловлен падением тонуса артериальных и, в меньшей степени, венозных сосудов. Уменьшает региональное сосудистое сопротивление, тонус периферических вен, вызывает сильную ортостатическую гипотензию, особенно при первом приеме (феномен первой дозы).

**Празозин (минипрес):
Prazosin, syn. Minipres**

Ортостатическая гипотензия

- Этот феномен связан со снижением тонуса вен.
- Так как α_1 адреноблокаторы воздействуют на рецепторы и артерий и вен и вызывают расширение артерий и снижение тонуса вен, увеличивается емкость венозного русла.
- При вертикальном положении тела кровь под влиянием силы тяжести перемещается в вены, а поскольку компенсаторные механизмы, ведущие к сужению вен, в этих условиях оказываются блокированными, кровь скапливается в конечностях.

**Празозин (минипрес):
Prazosin, syn. Minipres**

- Празозин первый раз назначают в половинной дозе на ночь, отменив предварительно мочегонные средства.
- При курсовом назначении стабильное снижение АД наступает через 2-3 дня и сохраняется несколько дней после отмены.
- При длительном применении развивается толерантность к гипотензивному эффекту.

**Празозин (минипрес):
Prazosin, syn. Minipres**

Побочные эффекты:

- Ортостатический коллапс.
- Тошнота, рвота, сухость во рту.
- Частота сердечных сокращений изменяется не существенно; если и возникает тахикардия, то весьма незначительная;
- Отеки конечностей.

**Празозин (минипрес):
Prazosin, syn. Minipres**

Показания:

- Гипертоническая болезнь.
- Болезнь Рейно.

**Урапидил
(эбрантил, зупрессил)**

- В основном - для снижения АД при гипертонических кризах и при тяжело протекающих формах АГ.

ДОКСАЗОЗИН Doxazosin

Формы выпуска: табл. по 0,001, 0,002, 0,004, 0,008.

- Доксазозин снижает АД без рефлекторной тахикардии и эффекта первой дозы. Гипотензивное действие сохраняется 24 часа.
- Доксазозин и тамсулозин применяют для консервативной терапии доброкачественной аденомы предстательной железы. Эти препараты улучшают динамику мочеиспускания, блокируя α_{1A} -адренорецепторы шейки мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы.

ДОКСАЗОЗИН Doxazosin

Rp: Doxazosini 0,001 (0,008)

D.t.d. N. 20 in tab.

S. По 1 таблетке 1 раз в сутки.

- ✓ Начальная доза 1 мг, максимальная – 8 мг.

Тамсулозин Tamsulosin

Формы выпуска: табл. по 400 мкг № 30.

- Преимущественно блокирует α -1A адренорецепторы гладкомышечных клеток предстательной железы и простатической части уретры.
- Облегчает мочеиспускание при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
- Наиболее эффективен и безопасен при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ

α -адреноблокаторы

- повышенная чувствительность к препарату,
- при гипотензивных состояниях,
- беременности,
- лактации,
- детям до 12 лет.

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ БЕТА-АДРЕНорецепторы, ИЛИ БЕТА-АДРЕНоблокаторы

- Препараты этой группы избирательно и конкурентно блокируют действие катехоламинов, опосредуемое через бета-адренорецепторы.
- Клиническое значение имеет блокада β 1-адренорецепторов.

БЕТА-АДРЕНоблокаторы

- ✓ Один из первых препаратов из этой группы средств был синтезированный ИНДЕРАЛ в 1964 г. английским фармакологом Джеймсом Уайтом Блэком.
- ✓ В России - это анаприлин, в Германии - обзидан. Международное название - ПРОПРАНОЛОЛ.
- ✓ Надо сказать, что все средства этой группы по международной классификации имеют окончание "ол": пропранолол, окспренолол, пиндолол, алпренолол, надолол, ацебуталол, метопролол, тимолол, лабетолол.

Классификация β - адреноблокаторов

Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
I поколение: неселективные β -блокаторы Ia. Без собственной симпатомиметической активности	–пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан) – эталонный препарат; вследствие неравнозначного объема пресистемной элиминации (у разных людей она колеблется от 60 до 90%) требуется титрование первой дозы; –надолол (коргард) – обладает длительным действием, улучшает функциональное состояние почек;
Ib. С собственной симпатомиметической активностью	–пиндолол (вискен) – вследствие выраженной симпатомиметической активности не повышает выживаемости больных; –окспренолол (тразикор);

Классификация β - адrenoблокаторов	
Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
<p>II поколение: кардиоселективные β-блокаторы $\beta_1 / \beta_2 > 10$</p> <p>IIa. Без собственной симпатомиметической активности</p>	<p>–Атенолол (тенормин, бетакард, тенолол) – эталонный препарат для лечения гипертонии, обладает длительным действием; –метопролол (корвитол, эгилок, беталок, вазокардин) – наиболее часто используется для лечения сердечной недостаточности, обладает быстрым гипотензивным действием (в течение 15 минут), эталон для кардиоселективных β-блокаторов; –бисопролол (конкор) – обладает длительным действием; –бетаксалол (локрен, бетак) - наиболее длительно действующий препарат.</p>
<p>IIb. С собственной симпатомиметической активностью</p>	<p>–ацебутолол (секстраль, ацекор)</p>

Классификация β - адrenoблокаторов	
<p>III поколение: β-блокаторы с вазодилатирующей активностью</p> <p>IIIa. Без собственной симпатомиметической активности</p> <p>IIIb. С собственной симпатомиметической активностью</p>	<p>–лабеталол (трандат, альбетол) – неселективный β-блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α-адренорецепторов; эффективность препарата невелика; –карведилол (дилатренд, кредекс)- неселективный β-блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α_1-адренорецепторов; –небиволол (небилет) – обладает наиболее высокой селективностью ($\beta_1 / \beta_2 = 288$) и прямым вазодилатирующим действием, связанным с активацией выработки эндотелием сосудов оксида азота; обладает длительным эффектом и наибольшей безопасностью среди β-блокаторов, в отличие от других препаратов данного класса не вызывает отрицательного инотропного эффекта и не снижает толерантности к физическим нагрузкам;</p> <p>–целипролол (селектол) – кардиоселективный β-блокатор, вазодилатирующий эффект связан с активацией β_2-адренорецепторов</p>

Механизм действия β - адrenoблокаторов

➤ Бета-адrenoблокаторов на клеточном уровне связывают с ингибированием активности мембранного фермента аденилатциклазы и, таким образом, снижением продукции цАМФ, что уменьшает содержание свободного кальция в кардиомиоцитах и, тем самым, снижает работу сердца и потребность миокарда в кислороде.

Фармакологические эффекты в результате блокады β - адренорецепторов

<p>Блокада бета 1-адренорецепторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ В клетках миокарда и проводящей системы сердца (брадикардию, уменьшает силу сердечных сокращений и приводит к уменьшению сердечного выброса); ✓ В клетках ЮГА почек (снижением продукции ренина) ✓ в ЦНС (угнетение центральных звеньев симпатической нервной системы). 	<p>Блокада бета 2 – адренорецепторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ В гладкомышечных клетках бронхов (бронхоспазм); ✓ В гладкомышечных клетках беременной матки (повышение тонуса матки); ✓ В печени (торможение гликогенолиза – ↓ образования глюкозы в организме); ✓ В скелетной мускулатуре; ✓ В поджелудочной железе (уменьшение высвобождения инсулина); ✓ На мембранах пресинаптических окончаний адрено- и холинергических волокон (снижение ОПСС) ✓ В ЦНС
--	--

Основные фармакологические эффекты β - адrenoблокаторов

- ✓ Противоаритмическое действие
- ✓ Антиангинальное действие
- ✓ Антигипертензивное действие
- ✓ Для лечения ХСН.



Противоаритмическое действие

- Проявляется за счет блокады бета-1-адренорецепторов, уменьшается сократимость миокарда, возбудимость, подавляется автоматизм синусного, атриовентрикулярного узлов, замедляется предсердно-желудочковую проводимость.
- Анаприлин тормозит проведение импульса через AV-узел и увеличивает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам.
- Средства этой группы применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, экстрасистолии, особенно у больных с высоким симпатическим тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отравление сердечными гликозидами).

Антиангинальное действие

- Обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде и повышением переносимости физических нагрузок у больных, страдающих стенокардией.
- Препараты уменьшают ЧСС, ограничивают окисление в сердце свободных жирных кислот, подавляя липолиз в жировой ткани, удлиняют диастолу.
- Снижая частоту сердечных сокращений, а также понижая потребление кислорода миокардом, бета-адреноблокаторы снижают насосную функцию сердца, его работу.
- Восстанавливают соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, оказывают кардиопротективное действие.
- Применяют их для лечения стенокардии, безболевой ишемии и инфаркта миокарда.

Антигипертензивное действие

- Снижение насосной функции сердца, сердечного выброса приводит к тому, что бета-адреноблокаторы вызывают снижение АД.
- Гипотензивному эффекту способствует также то, что препараты понижают активность ренина (уменьшает выработку его) и обладают центральным гипотензивным действием (липофильные – анаприлин, бисопролол, небиволол, окспренолол; умеренно липофильные – метопролол, пиндолол) (снижают возбудимость СДЦ и других структур мозга, участвующих в регуляции АД).
- β -адреноблокаторы препятствуют росту АД при стрессе, физических нагрузках, ограничивают венозный возврат крови в сердце (преднагрузка), тормозят агрегацию тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию, предупреждают гипокалиемию.

Кардиотропное действие

- В последнее время β -адреноблокаторы стали применять для лечения ХСН.
- При этом заболевании активируется симпатoadrenalовая система: возрастает секреция норадреналина, нарушается его инактивация, что ведет к возбуждению β -адренорецепторов с последующим повышением кислородного запроса сердца, переполнением кардиомиоцитов ионами кальция и развитием их электрической нестабильности.
- В результате этого развиваются жизненно опасные желудочковые аритмии, некроз кардиомиоцитов, ишемия и фиброз миокарда, активизируется ренин-ангиотензиновая система.
- β -адреноблокаторы являются препаратами выбора при ХСН I-II ФК с низкой фракцией выброса и тахикардией.

Липофильность и гидрофильность β -адреноблокаторов

- ✓ Водорастворимые β -адреноблокаторы (атенолол, соталол и надолол) из организма элиминируются преимущественно через почки и мало метаболизируются в печени.
- ✓ Умеренно липофильные (бисопролол, бетаксоллол, тимолол) имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени.
- ✓ Высоколипфильный пропранолол метаболизируется в печени более чем на 60%, метопролол подвергается метаболизму в печени на 95%.

Липофильность и гидрофильность β -адреноблокаторов

Клинически важно, что:

- ✓ при нарушении функции печени, в частности вследствие сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными средствами, конкурирующими в процессе метаболической биотрансформации в печени с липофильными β -адреноблокаторами, дозы или частоту приемов липофильных β -адреноблокаторов следует уменьшать.
- ✓ При серьезных нарушениях функции почек требуется снижение доз или коррекция частоты приема гидрофильных β -адреноблокаторов.

Липофильность и гидрофильность β -адреноблокаторов

- ✓ У жирорастворимых β -адреноблокаторов, таких как пропранолол, метопролол, тимолол и карведилол, существует генетически предопределенная вариабельность фармакокинетики, что требует более тщательного подбора терапевтической дозы.

Основные фармакологические эффекты β -адреноблокаторов

- Все основные фармакологические эффекты связаны, как и главные показания к применению препаратов, с их действием на миокард.
- Препараты этой группы не оказывают выраженного действия на работу сердца человека, находящегося в состоянии покоя.
- Однако при повышении симпатического тонуса бета-блокаторы предупреждают учащение ритма и увеличение минутного объема.

Показания к использованию β -адреноблокаторов

- ✓ Инфаркт;
- ✓ Стенокардия;
- ✓ ХСН;
- ✓ Артериальная гипертензия;
- ✓ Аритмии;
- ✓ **Закрывугольная форма глаукомы** (тимолол (арутимол), проксадолол, бетаксол (бетоптик)).

Использование β -адреноблокаторов

- *доза β -адреноблокаторов подбирается индивидуально путем титрования, критерием адекватности подобранной дозы является урежение ЧСС в покое до 55–60 в минуту.*

Побочные эффекты β -блокаторов

Обусловленные блокадой β_2 -рецепторов	– бронхоспазм, – повышение тонуса периферических сосудов, – гипогликемия, – повышение уровня холестерина в крови
Обусловленные блокадой β_1 -рецепторов	– атрио-вентрикулярная блокада, – сердечная недостаточность
Обусловленные блокадой β_1 и β_2 рецепторов	– влияние на ЦНС (только у липидорастворимых препаратов): нарушения сна, депрессия, – постуральная гипотензия, – импотенция (кроме небивола), – синдром отмены (кроме локрена)

Синдром отмены.

- Увеличение плотности β -АР (феномен *иррегуляции*).
- Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатoadренальной системы повышается.
- Беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение давления, увеличение ЧСС и приступы стенокардии.
- Инфаркт миокарда и внезапная смерть.
Для предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10 - 14 дней.

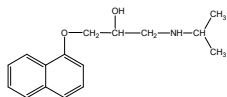
Селективность современных β -адреноблокаторов:

- ✓ Влияние на обмен углеводов опосредуется через β_2 -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени.
- ✓ Применение неселективных β -адреноблокаторов при сахарном диабете типа 2 сопровождается повышением гипергликемии (уменьшением высвобождением инсулина), а при переходе на селективные β_1 -адреноблокаторы эта реакция устраняется полностью.
- ✓ Применение неселективных β -адреноблокаторов при сахарном диабете типа 1 сопровождается повышением гипогликемии (у них нет инсулина, а имеется блок гликогенолиза в мускулатуре и синтез глюкозы в печени).
- ✓ В отличие от неселективных β -адреноблокаторов селективные β_1 -адреноблокаторы не удлиняют гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через β_2 -адренорецепторы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- при выраженной брадикардии,
- синдроме слабости синусного узла,
- AV-блокаде,
- острой сердечной недостаточности,
- феохромоцитоме,
- бронхиальной астме,
- сахарном диабете,
- беременности.

Пропранолол (Анаприлин, Anaprilinum)



- Форма выпуска: амп. по 1 мл, 5 мл - 0,1; табл. по 0,01 и 0,04.

Пропранолол (Анаприлин, Anaprilinum)

Фармакологические эффекты:

- **Сердце** (блок β_1 -адренорецепторов): снижает автоматизм, проводимость, возбудимость, увеличивает рефрактерный период АВ-узла, снижает силу и частоту сердечных сокращений, уменьшает сердечный выброс, снижает МОК, снижает АД, уменьшает потребность миокарда в кислороде.
- **Сосуды** (блок β_2 -адренорецепторов): происходит сужение сосудов, что ограничивает падение давления, связанное с ослаблением работы сердца. Но при длительном применении за счет блока β_1 -адренорецепторов юстагломерулярного аппарата почек снижается количество ангиотензина II и ослабляется его сосудосуживающее действие – сосуды расширяются. ОПС снижается, АД снижается.
- **Бронхи** (блок β_2 -адренорецепторов): вызывает повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов и уменьшение их просвета.
- **Матка** (блок β_2 -адренорецепторов): повышается тонус матки.
- **Обмен веществ** (блок β_2 -адренорецепторов): тормозит гликогенолиз, что ведет к снижению уровня глюкозы в крови.
- **ЦНС**: седативный, анксиолитический эффект.

Пропранолол (анаприлин)

Rp: Propranololi 0,01 (0,04)
D.t.d. N. 50 in tab.
S. По 1 таблетке под язык для купирования гипертонического криза.

Rp: Sol. Propranololi 0,25% - 1 ml
D. t. d. N. 10 in amp.
S. По 1 мл в/в медленно

Селективные бета-1-адреноблокаторы

- Селективные β_1 -адреноблокаторы оказывают в малых дозах избирательное влияние на β -адренорецепторы сердца.
- Они в меньшей степени вызывают спазм гладкой мускулатуры артерий и бронхов и гипогликемию.

Фармакокинетика

1. МЕТОПРОЛОЛ (беталок, эгилок, лопрессор, спесикор);
 2. АТЕНОЛОЛ;
 3. НЕБИВОЛОЛ (небилет).
Небиволол и метопролол хорошо всасываются из ЖКТ (гидрофильный атенолол - плохо), максимальный эффект развивается через 1,5 часа и период полувыведения составляет 5-6 часов для метопролола, 6-9 часов – атенолола и 10-12 часов - небиволола.
- ✓ НЕБИВОЛОЛ наиболее избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы и расширяет сосуды, освобождая NO из эндотелия.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Артериальная гипертензия,
 - Стенокардия,
 - Суправентрикулярные аритмии.
- Побочные эффекты возникают реже, но в принципе они те же.

Метопролол

Rp: Metoprololi 0,05 (0,1)
D.t.d. N. 30 (100,200) in tab.
S. По 1 таблетке 2 раза в день

Rp: Sol. Metoprololi 1% - 5 ml
D.t.d. N. 10 in amp.
S. По 5 мл в/в медленно

Атенолол

Rp: Atenololi 0,05 (0,1)
D.t.d. N. 14 (28, 30, 100) in tab.
S. По 1 таблетке 2 раза в день

АЛЬФА И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Оба типа адренорецепторов неизбирательно блокируют следующие лекарственные средства: КАРВЕДИЛОЛ (дилатренд) и ЛАБЕТАЛОЛ (трандат).

АЛЬФА И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Препараты блокируют α_1 и оба типа β -адренорецепторов, оказывают гипотензивное, противоишемическое, антиоксидантное, кардиопротективное и антисклеротическое действие.
- Карведилол назначают при АГ, стабильной стенокардии, ХСН (T_{1/2} 7-10 ч).
- Лабеталол, обладая меньшей продолжительностью действия (T_{1/2} 3-5 ч) применяется для купирования гипертонического криза (в/в) и курсового лечения АГ (внутри).
- Побочные эффекты и противопоказания к применению такие же, как у β -адреноблокаторов.

Лабеталол (трандат)

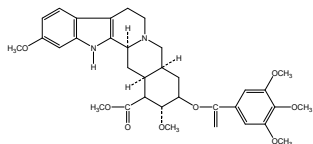
Rp: Labetaloli 0,1 (0,2)
D.t.d. N. 30 (100) in tab.
S. По 1 таблетке 2 - 3 раза в день

Rp: Sol. Labetaloli 1% - 5 ml
D.t.d. N. 10 in amp.
S. По 2 мл в/в медленно

СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (СИМПАТОЛИТИКИ)

- Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, то есть действуют пресинаптически.
- При этом на адренорецепторы симпатолитики не влияют.
- Эфедрин, непрямой адреномиметик, точнее симпатомиметик, действует на те же структуры, но с противоположным по отношению к симпатолитикам, знаком.
- К симпатолитикам относят - резерпин.

РЕЗЕРПИН



- **Синонимы - рауседил, серпазил. Reserpinum (порошок и таблетки по 0,0025, 0,0001).**
- Является алкалоидом из индийского растения *Rauwolfia serpentina*.

Резерпин. Фармакодинамика

- Проникает в нервное окончание адренергического нейрона, вытесняя из везикул медиатор в цитоплазму, где он подвергается инактивации MAO.
- На обратный захват медиатора не влияет, норадреналин проникает обратно в окончания, но не может везикулироваться.
- Истощение запасов катехоламинов приводит к истощению симпатической иннервации к артериолам, сердцу, другим тканям и органам.

РЕЗЕРПИН

- В течении 5-7 дней резерпин вытесняет норадреналин из резервного пула в цитоплазму, где последний разрушается MAO.
- В результате поступления электрического импульса из пресинаптического окончания выбрасывается резерпин, который не может возбуждать адренорецепторы.
- Учитывая, что резерпин алкалоид, то данный препарат оказывает свое действие преимущественно в ЦНС – сосудодвигательном центре, ретикулярной формации, коре больших полушарий.

Резерпин. Фармакодинамика

- Помимо периферического симпатолитического действия, у резерпина есть еще и нейролептический эффект.
- Резерпин оказывает мощное успокаивающее (седативное) и слабое антипсихотическое действие, в связи с чем его относят также и к группе нейролептиков.
- Способствует развитию сна.
- Усиливает действие снотворных и средств для наркоза.
- Угнетает дыхание, снижает температуру тела.

Резерпин. Фармакодинамика

Фармакологические эффекты:

- АД снижается постепенно и максимальный эффект наблюдается через 2-3 недели.
- понижается возбудимость сердца, ЧСС, МОК
- повышается тонус, моторика, секреция ЖКТ, тонус бронхов, мочевыводящих путей, матки
- Период полувыведения резерпина 46-68 часов.
- Привыкания к резерпину практически не развивается.
- Используется длительно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение больных с легкими и средней тяжести формами гипертонической болезни, а также и симптоматических гипертензий.

Противопоказания:

- Язвенная болезнь.
- Бронхиальная астма.
- Беременность (т.к. проникает через плаценту).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Выключение симпатического тонуса ведет к доминированию парасимпатического тонуса.

1. Нарушения функции ЖКТ - усиление перистальтики кишечника, понос, спазмы кишечника, гиперацидные состояния, обострение гастрита и язвенной болезни (ульцерогенный эффект).
2. Набухание слизистой оболочки носа и затруднение носового дыхания.
3. Угнетение ЦНС, слабость, развитие депрессивных состояний. Паркинсонизм.
4. Бронхоспазм у больных бронхиальной астмой.
5. Повышая парасимпатические влияния, вызывает сужение зрачка, спазм аккомодации, сокращение матки, брадикардию, AV-блокаду, стенокардию, СН.

СИМПАТОЛИТИКИ

Rp: Reserpini 0,0001 (0,00025)

D.t.d. N. 50 in tab.

S. По 1 таблетки 2 раза в день после еды

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Определение боли

Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как:

➤ «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях» (IASP, 1979).

Местные анестетики

Препарат	Год внедрения в клинику
Прокаин	1905
Лидокаин	1947
Бупивакаин (маркаин)	1963
Ропивакаин (наропин)	1997

Местноанестезирующие препараты

(местные анестетики) - это лекарственные препараты, которые при прямом контакте с окончаниями чувствительных (афферентных) нервов и мембраной нервных волокон вызывают в них прекращение образования нервных импульсов и их проведения.

Показание к применению - местная анестезия (от греч. *an* – отрицание + *aesthesia* – боль, ощущение).

Способ применения - нанесение растворов или мазей на слизистые оболочки, или путем введения растворов к нервным стволам, в окружающие их ткани, и к спинному мозгу (эпи-..., пери-..., суб-...).

МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

- Идеальный анестетик, используемый для обезболивания, должен избирательно блокировать ноцицептивные С и Аδ-волокна, не оказывая влияния на моторные Аα и Аβ –волокна

МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

- Болевая чувствительность проводится по безмиелиновым и тонким миелиновым волокнам. Болевая чувствительность исчезает первой, так как волокна, проводящие болевую чувствительность, имеют маленький диаметр.
- Миелиновая оболочка является препятствием для действия местных анестетиков (за исключением перехватов Ранвье).
- Для прекращения проведения по миелинизированным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла (чем толще нерв, тем больше расстояние между узлами).

СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

- В общем виде молекула включает 3 функциональных фрагмента:
 - 1) ароматическая структура
 - 2) промежуточная группа
 - 3) аминогруппа.
- **Ароматическая группа** липофильная, определяет способность проникать через мембраны.
- **Промежуточная группа** - амидная или эфирная. МА с эфирной связью быстрее разрушаются, т.к. в организме много ферментов - эстераз (кровь, печень, тканевые жидкости).
- **Аминогруппа** - гидрофильная, полярная. Определяет растворимость.
- Предполагают, что во взаимодействии с мембраной участвуют ароматическая группа и аминогруппа.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- Действующим началом местных анестетиков являются основания (вследствие присутствия азота в аминогруппе), которые с кислотами дают растворимые соли. Основания же плохо растворимы.
- В тканях со щелочной средой (pH = 7,4) высвобождается свободное основание и оказывает фармакологическое действие.
- Все препараты выпускают в виде солей, главным образом, в виде гидрохлоридов.
- **В кислой среде основание не отщепляется и действие местных анестетиков не проявляется.**

Механизм действия

- МА обратимо блокируют генерацию и проведение нервных импульсов по мембранам нервных клеток.
- Механизм действия местных анестетиков - блокада «быстропроводящих» натриевых каналов (в фазу возбуждения мембраны) за счет связи с рецепторами внутри каналов, в результате изменяется конформационная структура канала и блокируется ток ионов Ca^{++} .
- Заряд мембраны стабилизирован. Волна возбуждения наталкивается на этот участок, затухает, перестает генерировать возбуждение соседних участков мембраны. Нарушается генерация потенциала действия и проведение прекращается.
- МА являются «стабилизаторами мембраны». Этот эффект характерен и для мембран миокарда, на нем основано противоаритмическое действие МА.

МЕСТО ДЕЙСТВИЯ

- Местные анестетики действуют на все волокна: чувствительные, двигательные, вегетативные.
- Сначала действуют на волокна маленького диаметра.
- Чувствительность выключается в следующем порядке:
 - болевая,
 - вкусовая,
 - температурная,
 - тактильная,
 - в последнюю очередь - рецепция на прикосновение и давление (глубокая чувствительность).
- Важнейшим свойством местных анестетиков является то, что они действуют обратимо и с сохранением сознания.

Основные свойства современных амидных местных анестетиков

Препарат	Мощность	Начало действия	pK	% связывания белками	Жирорастворимость
Лидокаин 2%	1	Быстрое	7,7	64,3	2,9
Бупивакаин (маркаин) 0,25-0,5%	4	Медленное	8,1	95,6	27,5
Ропивакаин (наропин) 0,2-0,75-1%	4	Медленное	8,1	94	9,0

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) сложные эфиры (эстеры) ароматических кислот:

- кокаин - эфир бензойной кислоты,
- тетракаин г/хд (дикаин),
- прокаин г/хд (новокаин)

б) замещенные амиды аминокислот:

- лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),
- артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),
- бупивакаин (маркаин),
- ропивакаин (наропин).

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- ✓ Эстеры метаболизируются эстеразами, в частности псевдохолинэстеразой крови и действуют в течение 30-60 минут.
 - Их эффект пролонгируют АХЭ препараты (неостигмин).
 - В результате гидролиза образуется ПАБК, которая снижает противомикробное действие сульфаниламидных препаратов.
- ✓ Метаболизм амидов преимущественно происходит в печени под влиянием MAO в течение 2-3 часов.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

□Преимущества амидов:

- ✓ - более длительный период действия;
- ✓ - неаллергены;
- ✓ - не ослабляют действие сульфаниламидов.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Требования:

- 1) высокая избирательность действия, не вызывают раздражающего эффекта ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани;
- 2) должны обладать коротким латентным периодом;
- 3) высокой активностью при разных видах местной анестезии;
- 4) определенной продолжительностью действия, удобного для проведения разнообразных манипуляций.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- 5) Желательно, чтобы они: суживали сосуды или хотя бы не расширяли их. Сужение сосудов усиливает анестезию, снижает кровотечение из тканей, уменьшает токсические эффекты.
- 6) Низкую токсичность и минимальные побочные эффекты.
- 7) Растворяться в воде и не разрушаться при стерилизации.

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

- Терминальная анестезия
- Инфильтрационная анестезия
- Проводниковая анестезия
- Спинальная анестезия (эпидуральная анестезия).

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

- *Терминальная, концевая или поверхностная анестезия* - анестетик наносится на поверхность слизистой оболочки. Кроме того, анестетик может быть нанесен на раневую, язвенную поверхность.
- *Терминальную анестезию* можно производить преимущественно на слизистых, так как кожные покровы практически непроницаемы для местных анестетиков.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Терминальная, концевая или поверхностная анестезия.

- Для проведения терминальной анестезии используют растворы *кокаина (2% - 5 ml), тетракаин (0,5% - 5 ml), лидокаина (1-2% р-р)*.
- Лекарственные формы - порошки, таблетки, мази, суппозитории, растворы.
- Применение - офтальмология, ларингология, урология, лечение ожогов, язв.
- Также могут быть использованы вяжущие, обволакивающие, раздражающие, прижигающие.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Второй вид анестезии - инфильтрационная.

- Этот вид анестезии предполагает последовательное "пропитывание" кожи и более глубоких тканей, через которые пройдет операционный разрез (тугой ползучий инфильтрат по Вишневскому).
- Типичным примером является послойная инфильтрационная анестезия тканей при аппендэктомии.
- Для инфильтрационной анестезии используют малотоксичные: растворы прокаина (0,25-0,5%), лидокаина (0,25-0,5%), артикаина, бупивакаина.
- Комбинированные Ультракаин D-C (артикаин+адреналин), Маркаин адреналин (бупивакаин+адреналин).

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Третий вид анестезии - проводниковая или регионарная (по Лукашевичу-Оберсту, лечебные блокады, спинно-мозговая).

- Анестетик вводят по ходу нерва; возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам, что сопровождается утратой чувствительности иннервируемой ими области.
- Типичным примером проводниковой анестезии является операция экстракции (удаления) зуба.
- Используют для этого вида анестезии растворы наименее токсичных препаратов прокаина (1-2 %), лидокаина (0,5-2%), артикаина, бупивакаина, ропивакаина.

Проводниковая анестезия. Варианты блоков

- Межлестничный блок плечевого сплетения;
- Блок плечевого сплетения подключичным доступом;
- Блок плечевого сплетения подмышечным доступом;
- Блок седалищного нерва;
- Блок бедренного нерва;
- Различные виды блоков периферических нервов.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Разновидностями проводниковой анестезии являются спинномозговая анестезия.

- Эпидуральная анестезия, при которой анестетик вводится в пространство над твердой мозговой оболочкой.
- При этих видах анестезии лекарственное средство воздействует на передние и задние корешки спинного мозга, блокируя иннервацию нижней половины тела.
- Для проведения данных видов анестезии используют еще более концентрированные растворы местных анестетиков - амидов: прокаин (5%), лидокаин (1-2%), артикаин, бупивакаин (маркаин спинал), ропивакаин.

Послеоперационное обезболивание у пациентов, перенесших открытые операции на органах брюшной полости.

- Базис – кеторолак 30 мг 3 раза в сутки
+
- Контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия (ропивакаин 0,375-0,5%, болюсы 10-25 мг, фоновая инфузия 0,5-1 мл/час)

Все местные анестетики характеризуются локальным токсическим эффектом

➤ При инфильтрации мягких тканей они повреждают мышечные волокна за счет повышения внеклеточной концентрации ионов Ca^{++}

➤ По выраженности данного эффекта:

бупивакаин >> ропивакаин > лидокаин > тетракаин

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

➤ Абсорбция местных анестетиков из места введения зависит от нескольких факторов:

1) *от дозы:*

➤ При одной и той же общей дозе токсичность тем выше, чем более концентрированным является применяемый раствор.

2) *от места введения:*

➤ Аппликации МА на области с богатым кровоснабжением (слизистая трахеи) приводят к очень быстрой абсорбции и более высокому уровню препаратов в крови.

3) *от связывания препарата с тканями;*

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

4) *от присутствия вазоконстрикторов:*

➤ Местные анестетики вызывают местное расширение сосудов вследствие блокады симпатических волокон (кроме кокаина).

➤ Для уменьшения скорости всасывания и удлинения эффекта анестетика в раствор добавляют сосудосуживающие вещества (мезатон, адреналин) каплями!

➤ Превышение концентраций и количеств сосудосуживающих приводит к серьезным осложнениям вплоть до летального исхода.

➤ Побочные реакции сосудосуживающих: подъем АД, тахикардия, боли в области сердца, стойкая ишемия ткани в месте инъекции с развитием ишемического некроза.

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

5) *от физико-химических свойств препарата:*

➤ При отравлении тетракаином угнетение дыхания и коллапс развиваются внезапно. Это связано с большой липофильностью тетракаина, лучшим проникновением через ГЭБ и выраженным центральным действием.

➤ Кроме того, скорость гидролиза тетракаина медленная.

ТОКСИЧНОСТЬ МА

Действие на ЦНС

➤ Передозировка при инфильтрационной анестезии проявляется возбуждающим действием, усилением двигательных рефлексов, рвоте, судорогах. Эти явления возникают на фоне угнетения дыхания, спутанности сознания. В высоких концентрациях МА могут вызывать судороги с последующей депрессией ЦНС и смертью.

Действие на периферическую нервную систему

➤ При аппликации слишком больших доз все МА могут оказывать токсическое действие на ткань нерва. Описаны случаи остаточных двигательных и чувствительных нарушений после спинальной анестезии.

ТОКСИЧНОСТЬ МА

Действие на сердечно-сосудистую систему

➤ Связано с прямым эффектом на мембраны гладких мышц миокарда и косвенным эффектом на вегетативные нервные волокна.

✓ Блокада Na^+ -каналов нарушает А-V-проводимость.

✓ Токсические концентрации МА угнетают синтез АТФ в митохондриях.

✓ Кардиотоксичность МА обусловлена его медленной диссоциацией из Na^+ каналов.

✓ Токсический эффект имеет стереоспецифичность (R-изомер более токсичен, имеет склонность к кумуляции эффекта при длительном введении).

➤ МА стабилизируют мембрану миокарда, подавляют аномальную пейсмекерную активность. Обладают противоритмическим действием.

➤ Все МА (кроме кокаина) уменьшают силу сердечных сокращений и вызывают расширение артерий, что приводит к гипотензии. Сердечно-сосудистый коллапс и смерть возникают только при использовании больших доз (но иногда и при применении сравнительно малых доз для инфильтрационной анестезии).

ТОКСИЧНОСТЬ МА

Аллергические реакции

- Эфирные МА метаболизируются до дериватов парааминобензойной кислоты. Эти продукты вызывают аллергические реакции. Амиды не метаболизируются и аллергические реакции на препараты этой группы редки.

Системное действие местных анестетиков (Hollman M., Durieux M., 2000)

Антиноцицептивный эффект	Блокада нейрональных Na ⁺ каналов, блокада пресинаптических мускариновых рецепторов
Антиаритмический эффект	Блокада нейрональных Na ⁺ каналов
Антитромботический эффект	Торможение агрегации тромбоцитов за счет ограничения входа Ca ²⁺ в клетку или мобилизации Ca ²⁺ из клеточных депо
Влияние на функции ЦНС	Угнетение функции постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов спинного мозга, повышение синаптической концентрации допамина
Противовоспалительный эффект	Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях, снижение концентрации ФНО и интерлейкинов, снижение концентрации свободных радикалов, увеличение локального синтеза простацилина и др.

ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

Местные анестетики делятся на 2 группы:

а) сложные эфиры (эстеры) ароматических кислот:

- кокаин - эфир бензойной кислоты,
- тетракаин г/хд (дикаин),
- прокаин г/хд (новокаин)

б) замещенные амиды аминокислот:

- лидокаин (ксикаин, ксилокаин, ксилонест, лигноспан, дентакаин),
- артикаин (альфакаин, септанест, убистезин, ультракаин),
- бупивакаин (маркаин),
- ропивакаин (нарופן).

Кокаин

- Первым местным анестетиком, используемым в медицинской практике был кокаин - алкалоид кокосового кустарника *Erythroxylon* *sosa* (произрастает в Южной Америке).
- В 1860 году Ниман выделил из листьев дерева *Erythroxylon* *sosa* кокаин. В 1879 г. В.К. Анреп фармакологически изучил этот препарат, а в 1884 году Карл Коллер применил его для анестезии глаз.

Кокаин

- В 1902 году Вильштеттер установил структуру кокаина и осуществил его синтез.
- Выяснилось, что кокаин обладает, по меньшей мере, двумя отрицательными свойствами, а именно значительной токсичностью и способностью вызывать у пациентов пристрастие.
- При этом к кокаину, в отличие от героина или морфина, развивается психическая, а не физическая зависимость.
- Высокая токсичность кокаина резко ограничивает его использование.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Тетракаин - примерно в 10 раз сильнее кокаина, но и в 2-5 раз токсичнее кокаина и в 10 раз токсичнее прокаина.
- Является производным парааминобензойной кислоты.
- Хорошо растворим в воде и спирте.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Зрачки не расширяет, внутриглазное давление не снижает, на аккомодацию не влияет.
- Дикаин расширяет сосуды, поэтому его целесообразно сочетать с адреномimetиками (эпинефрином).
- Всасывается через слизистые оболочки, поэтому даже небольшое превышение терапевтических доз может оказать тяжелый токсический эффект (вплоть до смертельного исхода).
- При резорбтивном действии может наступить паралич дыхательного центра без предварительного возбуждения ЦНС.
- Описаны случаи смертельных исходов при передозировке и неправильном применении.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- Ввиду токсичности используется только для терминальной анестезии в глазной практике (0,25-2% растворы - «Леокаин», глазные пленки, глазная мазь) и ЛОР-практике (0,5-1%) растворы анестетика.

Комбинированные препараты:

- хлоргексидин+тетракаин – пастилки для рассасывания, аэрозоль для местного применения.
- «Дрилл» - хлоргексидин+тетракаин + вит С – пастилки.

ТЕТРАКАИН (ДИКАИН)

- **Показания:** першение и небольшая боль в горле; стоматит.
- **Побочные эффекты:** аллергические реакции, кратковременное онемение языка, окрашивание языка в коричневый цвет.
- **Противопоказания:** детский возраст до 6 лет (пастилки) и 12 лет (аэрозоль), гиперчувствительность, общее тяжелое состояние больного.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- (Novocainum) - сложный эфир диэтиламиноэтанола и ПАБК. Синтезирован в 1905 г.
- Выпускается в ампулах по 1, 2, 5, 10, 20 ml 0,25 и 0,5% концентрации, флаконы объемом 200 и 400 ml (0,25%), в виде мази 5 и 10%, суппозиториев по 0,1 г, р-р «Меновазин».
- Продолжительность инфильтрационной анестезии составляет в среднем 30 минут.
- Используется преимущественно для инфильтрационной (0,25-0,5%) в больших объемах (сотни мл) и проводниковой анестезии. (1-2% в объеме 5, 10, 20 ml).

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- Для сужения кровеносных сосудов добавляют адреналин из расчета на 10 мл прокаина 1 капля 0,1% раствора адреналина.
- В щелочной среде гидролизуется до ПАБК, в кислой среде гидролиз идет гораздо меньше и препарат не оказывает анестезирующего эффекта.
- Препарат не действует при воспалении, там где много гноя, так как в продуктах распада много ПАБК.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Дополнительные эффекты:

- Оказывает легкий ганглиоблокирующий эффект, снижая синтез и выделение из преганглионарных волокон ацетилхолина.
- Угнетает ЦНС, уменьшает возбудимость моторных зон коры, потенцируется действие средств, угнетающих ЦНС.
- Оказывает гипотензивное и слабое антиаритмическое действие.
- Снижает спазм гладкой мускулатуры.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

- Вводят внутривенно, внутримышечно, внутривожно, ректально, методом электрофореза и др.

Показания:

- Для проведения инфильтрационной и проводниковой анестезии;
- Для проведения спинномозговой анестезии;
- Для проведения лечебных блокад;
- Для разведения ряда лекарственных препаратов с целью пролонгирования эффекта или уменьшения раздражающего действия.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Побочные эффекты:

- Аллергические реакции (25%), аллергия немедленного типа (анафилактический шок, бронхоспазм, аллергические отеки);
- При попадании в кровь – токсическое резорбтивное действие: бледность кожи, падение АД, шок, коллапс, холодный пот, повышенная возбудимость, судороги.

ПРОКАИН (НОВОКАИН)

Противопоказания – повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействие:

- При внутривенном введении потенцирует действие средств для наркоза; оказывает анальгезирующее и противошоковое действие, в связи с чем его применяют иногда для премедикации перед оперативным вмешательством, во время наркоза и в послеоперационном периоде.
- Антагонистический эффект с химиотерапевтическими препаратами, а именно с сульфаниламидами.

ЛИДОКАИН (КСИКАИН)

- Это универсальный местный анестетик, используемый практически для всех видов анестезии.
- По анестезирующей активности превосходит новокаин в 2,5 - 4 раза и действует в 2 раза продолжительнее (60 минут).
- В комбинации с адреномиметиками проявляет анестезирующий эффект 2-4 часа (0,5% раствор; 1 капля адреналина на 10 мл).
- По токсичности в 1,5-2 раза превышает прокаин.

ЛИДОКАИН

- При закапывании в полость конъюнктивы не влияет на величину зрачка и тонус сосудов.
- Лидокаин и его метаболиты не вступают в конкурентные взаимоотношения с сульфаниламидами.
- Препарат стабилен, можно его длительно хранить при комнатной температуре, а также автоклавировать.

ЛИДОКАИН

Дополнительные эффекты:

- Высокая активность в качестве противоаритмического средства.
- Как антиаритмик (IB класс) является ведущим препаратом при желудочковых формах аритмий (экстрасистолия, тахикардия).
- Не уменьшает проводимость, вызывает умеренную артериальную гипотензию.

ЛИДОКАИН

- Форма выпуска: амр. - 10, 20 ml - 1%, 10 ml - 2%; аэрозоль «Лидестин» и спрей в стоматологии - 10%; гель - 5%; мазь - 2 и 5%; глазные капли – 2-4%.
- Комбинированный препарат Ксилонол, представляющий сочетание ксикаина и норадреналина.
- ✓ Этот коммерческий препарат нельзя использовать для терминальной анестезии.
- Лигноспан стандарт и лигноспан форте комбинации лидокаина и адреналина в различных дозировках.

ЛИДОКАИН

Показания:

1. В качестве анестезирующего препарата – все виды местной анестезии;
2. В качестве антиаритмического препарата:
 - - желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия, особенно в острой фазе инфаркта миокарда;
 - - профилактика фибрилляций желудочков при остром инфаркте миокарда;

ЛИДОКАИН

Побочные эффекты:

- Аллергические реакции (бронхоспазм, крапивница, дерматит).
- При резорбтивном действии: гипотония, сонливость, головокружение, амнезия, судороги, тремор, токсическая тахикардия, нарушение зрения, дыхательная недостаточность.

ЛИДОКАИН

Проникает через плацентарный барьер – противопоказан беременным.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- слабость синусового узла у больных пожилого возраста;
- резкая брадикардия;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения функции печени.

АРТИКАИН

- (ультракаин, альфакаин) используется для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии. При этих видах анестезии в 2 раза активнее лидокаина.
- Используется в виде 1-2% растворов.
- Анестезия наступает быстро. Длительность действия около 4 часов.
- Используется как местный анестетик в хирургии, а также акушерской клинике.
- Ультакаин D-C и ультракаин D-C форте, Септанест, комбинация 4% раствора артикаина и адреналина в различных дозировках.

АРТИКАИН

Показания: наиболее часто применяется в стоматологической практике.

Нежелательные побочные эффекты:

- Нарушение сознания, головная боль, остановка дыхания, тремор, судороги, тошнота, рвота, нарушение зрения, бради- или тахикардия, аллергические реакции.
- Местные реакции – отек и воспаление в месте введения.
- Внутрисосудистое введение – развитие ишемических зон.

АРТИКАИН

Основные противопоказания:

- Гиперчувствительность;
- Пароксизмальная тахикардия, тахиаритмии;
- Закрытоугольная глаукома;
- Бронхиальная астма.
- Нельзя использовать в общехирургической практике ЛФ, предназначенные для применения в стоматологии.
- Не следует вводить препарат внутривенно.

БУПИВАКАИН

- Анекаин, маркаин.
- Раствор 0,25 и 0,5% во флаконах по 20 мл.
- Синтезирован в 1957 году.
- Анестезирующий эффект развивается в течение 5-10 минут. Мах – 30-45 минут, продолжительность действия 3-6 часов.
- Анальгетический эффект продолжается и после прекращения анестезии.
- В состав некоторых лекарственных форм входит адреналин.

БУПИВАКАИН

Показания:

- Спинальная анестезия;
- Эпидуральная анестезия;
- Проводниковая анестезия;
- Блокады тройничного нерва;
- Анестезия при вправлении вывихов суставов верхних и нижних конечностей;
- Внутривенная анестезия и т.д.
- Доза препарата зависит от вида обезболивания.

БУПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- Со стороны ЦНС: головная боль, нарушение зрения, тошнота и рвота;
- Со стороны ССС: артериальная гипотония и брадикардия;
- Редко: аллергические реакции, парестезия, слабость, парез нижних конечностей, нарушение функции сфинктеров.

БУПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- При применении больших доз при спинномозговой анестезии наблюдаются онемение языка, головокружение слабость.
- При тяжелой передозировке (превышение концентрации в плазме 4 мкг/мл) отмечается тремор и судороги, выраженная артериальная гипотензия и брадикардия (вплоть до остановки сердца), нарушение дыхания (за счет блокады дыхательных мышц).

БУПИВАКАИН

С осторожностью назначают:

- совместно с антиаритмическими препаратами, β – адреноблокаторами, ингибиторами MAO, празозином (усиление токсичности бупивакаина);
- одновременно с барбитуратами (повышается скорость метаболизма бупивакаина, уменьшается его концентрация);
- пациентам с нарушенной функцией печени.

БУПИВАКАИН

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность;
- Заболевания ЦНС, тяжелые поражения ССС;
- Остеохондроз, метастатические повреждения позвоночника;
- Туберкулез; массивный плевральный выпот;
- Пернициозная анемия;
- Выраженный асцит, опухоли брюшной полости; повышение внутрибрюшного давления;
- Септицемия;
- Гнойничковые поражения в месте инъекции;
- Нарушение свертывания крови или терапия антикоагулянтами.

РОПИВАКАИН

- Наропин.
- Раствор для инъекций: 2 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл в пластиковых ампулах по 10 и 20 мл и 2 мг/мл в пластиковых инфузионных мешках по 100 и 200 мл.
- Обладает сравнительно низкой токсичностью и выраженным анестезирующим действием.
- Оказывает длительный (10-12 ч) анальгетический эффект.
- Короткий латентный период, T_{1/2} – 4 ч.

РОПИВАКАИН

Показания.

- При хирургических вмешательствах;
- Эпидуральная блокада;
- Блокада крупных нервов и нервных сплетений;
- Блокада отдельных нервов;
- Купирование болевого синдрома;
- Инфильтрационная анестезия.

РОПИВАКАИН

Нежелательные побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- со стороны ССС – гипо-, гипертензия; бради-, тахикардия;
- со стороны ЖКТ – тошнота, рвота;
- со стороны ЦНС и ПНС – головная боль, головокружение, парестезия, нейропатия и нарушение функций спинного мозга;
- другие – повышение температуры тела, озноб, задержка мочеиспускания.

РОПИВАКАИН

Противопоказания:

- ✓ возраст до 12 лет;
- ✓ гиперчувствительность.

С осторожностью назначают:

- при беременности (за исключением использования для анестезии в акушерстве);
- в период грудного вскармливания;
- пациентам с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Преимущества эпидурального обезболивания ропивакаином (vs КПА морфином)

- Высокое качество обезболивания
- Снижение риска:
 - ✓ сердечно-сосудистых осложнений
 - ✓ тромбозов и эмболий
 - ✓ депрессии дыхания и сознания
 - ✓ легочных инфекций
 - ✓ тошноты и рвоты, кожного зуда
- Раннее восстановление перистальтики кишечника
- Сокращение потребности в доп. анальгетиках.

ПРОЧИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

составители:

д.б.н., проф, зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Препараты, повышающие аппетит

I. Горечи:

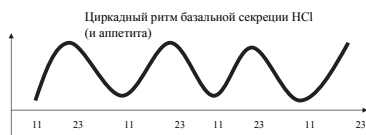
- Полыни настойка.
- Полыни горькой трава.

II. Другие препараты:

- Инсулин.
- Анаболические стероиды.
- Амитриптилин.

ГОРЕЧИ (amara)

Вещества горького вкуса, стимулирующие аппетит при
гипоацидных состояниях



Опыт И.П.Павлова:

➤ Сложные эфиры и гликозиды (абсинтин и др.) раздражают рецепторы
слизистой оболочки полости рта, рефлекторно повышают возбудимость
центра голода.

➤ Поэтому последующий приём пищи сопровождается значимым
усилением первой (сложнорефлекторной) фазы секреции желудка.

1. Базальная секреция 2. Пища 3. Горечь 4. Пища 5. Горечь

Препараты, подавляющие аппетит (анорексигены)

- Сибутрамин (Меридиа, Редуксин)
- Орлистат (Ксеникал)

Сибутрамин

- Ингибирует обратный захват нейромедиаторов — серотонина и норадреналина из синаптической щели, потенцирует синергические взаимодействия центральных норадреналин - и серотонинергической систем.
- Уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения)
- Вследствие опосредованной активации бета3-адренорецепторов бурой жировой ткани увеличивает термогенез.
- Ни сибутрамин, ни его активные метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов и активность MAO, не взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами, включая серотонинергические, адренергические, дофаминергические, бензодиазепиновые и глутаматные (NMDA), не оказывают антихолинергического и антигистаминного действия.

Сибутрамин

- Ингибирует захват 5-НТ тромбоцитами и может изменять функции тромбоцитов.
- Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ЛПВП и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты.

Сибутрамин

- После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%. При «первом прохождении» через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 с образованием двух активных метаболитов (моно- и дидесметилсIBUTРАМИН).
- Образует в организме активные метаболиты (первичные и вторичные амины), значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина.
- Связывание с белками составляет 97% (сIBUTРАМИН) и 94% (моно- и дидесметилсIBUTРАМИН). Равновесная концентрация активных метаболитов в крови достигается в течение 4 дней после начала лечения и примерно в 2 раза превышает плазменный уровень после приема разовой дозы.
- T_{1/2} сибутрамина — 1,1 ч, монодесметилсIBUTРАМИНА — 14 ч, дидесметилсIBUTРАМИНА — 16 ч. Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками.

Сибутрамин

Применение.

- Комплексная поддерживающая терапия больных с избыточной массой тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела от 30 кг/м² и более
- С индексом массы тела от 27 кг/м² и более, но при наличии других факторов риска, обусловленных избыточной массой тела (сахарный диабет типа 2, дислиппротеидемия).

**Индекс массы тела = масса тела
(кг)/рост (м), возведенный в квадрат**

ИМТ, кг/м	Характеристика
20,0 - 24,9	Нормальная масса тела
25 - 29,9	Избыточная масса тела
30 - 34,9	Ожирение 1 степени (легкое)
35 - 39,9	Ожирение 2 степени (умеренное)
40 и более	Ожирение 3 степени (тяжелое)
Менее 20	Недостаточная масса тела

Сибутрамин

Противопоказания.

- Гиперчувствительность, наличие органических причин ожирения, нервная анорексия или нервная булимия, психические заболевания, синдром Жили де ла Туретта, ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), артериальная гипертензия (АД >145/90 мм рт.ст.), гипертиреоз, тяжелые нарушения функции печени или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сопровождающаяся наличием остаточной мочи, феохромоцитомы, глаукома, установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость, одновременный прием или период менее 2 нед. после отмены ингибиторов MAO или других препаратов, действующих на ЦНС (в т.ч. антидепрессантов, нейролептиков, триптофана), а также других препаратов для уменьшения массы тела, детский и пожилой возраст (безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет и у людей старше 65 лет не определены).

Сибутрамин

Побочные эффекты

- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия — 2,6%, вазодилатация (гиперемия кожи с ощущением тепла) — 2,4%, мигрень — 2,4%, гипертензия/повышение АД — 2,1%, сердцебиение — 2,0%, удлинение интервала QT.
- Со стороны органов ЖКТ: анорексия — 13,0%, запор — 11,5%, повышение аппетита — 8,7%, тошнота — 5,9%, диспепсия — 5,0%.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия — 5,9% (5,0%), миалгия — 1,9% (1,1%), тендосиновит — 1,2% (0,5%), заболевания суставов — 1,1% (0,6%).
- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль — 30,3%, сухость во рту — 17,2%, инсомния — 10,7%, головокружение — 7,0%, нервозность — 5,2%, тревога — 4,5%
- Со стороны респираторной системы: ринит — 10,2%, фарингит — 10,0%, синусит — 5,0%, усиление кашля — 3,8%.
- Со стороны кожных покровов: сыпь — 3,8%, потливость — 2,5%, Herpes simplex — 1,3%.

Сибутрамин

- **Передозировка:** усиление выраженности побочных эффектов, наиболее часто — тахикардия, повышение АД, головная боль и головокружение.
- **Лечение:** прием активированного угля, симптоматическая терапия, мониторинг жизненно важных функций, при повышении АД и тахикардии — назначение бета-адреноблокаторов.

Сибутрамин

Способ применения и дозы.

- *Внутрь*, 1 раз в сутки (утром), начальная доза — 10 мг (при плохой переносимости возможен прием 5 мг);
- в случае недостаточной эффективности через 4 нед. дозу увеличивают до 15 мг/сут.
- Длительность лечения — рекомендуется не более 12 недель, но можно 1 год.

Орлистат

- Действует в просвете желудка и тонкой кишки путем формирования ковалентной связи с активным радикалом серина желудочной и панкреатической липаз.
- Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов.
- Непереваренные жиры не абсорбируются, создавая дефицит калорий, позитивно влияющий на контроль массы тела.
- Для проявления активности не требуется системная абсорбция орлистата, в рекомендуемой терапевтической дозе (120 мг 3 раза в сутки) он примерно на 30% ингибирует всасывание поступающих с пищей жиров.

Орлистат

Побочные действия.

- Со стороны органов ЖКТ: маслянистые выделения 26,6%, метеоризм и выделение газов 23,9%, императивные позывы на дефекацию 22,1%, жирный / маслянистый стул 20,0%, маслянистые испражнения 11,9%, недержание кала 7,7%.
- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль 30,6%, головокружение 5,2%, утомляемость 7,2%.
- Со стороны респираторной системы: инфекции верхних дыхательных путей 38,1%.
- Со стороны мочеполовой системы: нерегулярный менструальный цикл 9,8%, вагинит 3,8%.

Орлистат

Противопоказания.

- **Гиперчувствительность, синдром хронической мальабсорбции, холестаза.**
- Ограничения к применению.**
- **Беременность, детский возраст (безопасность и эффективность не установлены), гипероксалурия в анамнезе, нефролитиаз (кальциевые оксалатные камни).**

Орлистат

- По данным *Physician Desk Reference (2003)*, орлистат показан для лечения ожирения, в т.ч. уменьшения и поддержания массы тела, в сочетании с гипокалорийной диетой.
- Орлистат также показан для уменьшения риска повторной прибавки массы тела после ее первоначального снижения.
- Орлистат показан пациентам с ожирением при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии других факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия).

ВЯЖУЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSTRINGENTIA)

- Вяжущие препараты относят к противовоспалительным или антифлогистическим (от греческого- phlogizo - воспаляю) препаратам местного действия.
- Механизм действия вяжущих препаратов связан с тем, что на месте их нанесения возникает уплотнение коллоидов ("частичная коагуляция" белков) внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, поверхности клеток (мембран), стенки сосудов. Снижается проницаемость последних, степень воспаления, а образующаяся в результате этого уплотнения пленка предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения и чувство боли ослабевает. Кроме того, имеет место ограничение рефлексов с рецепторов, поддерживающих патологический процесс.

ВЯЖУЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSTRINGENTIA)

- Для вяжущих препаратов присущи следующие фармакологические эффекты:
- 1) вяжущий; при этом в низких концентрациях соли указанных металлов обладают вяжущим действием, а в более высоких - прижигающим;
- 2) противовоспалительный; этот эффект обусловлен еще и тем, что ограничиваются рефлекс, поддерживающие патологические процессы;
- 3) противоболевой;
- 4) в какой-то степени - детоксицирующий.

ВЯЖУЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSTRINGENTIA)

Вяжущие препараты по происхождению подразделяют на 2 группы:

- 1) ОРГАНИЧЕСКИЕ (растительного происхождения);
- 2) НЕОРГАНИЧЕСКИЕ (соли металлов).

Иначе вяжущие препараты иногда классифицируют:

- а) растительного происхождения;
- б) препараты - соли металлов.

ВЯЖУЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSTRINGENTIA)

- К ОРГАНИЧЕСКИМ относят ТАНИН (Taninum), представляющий из себя алкалоид черемухи, чая.
- Алкалоиды - вещества, обладающие свойствами оснований, а в химической структуре содержащие азот. Много содержится танина в коре дуба, шалфее, ромашке, траве зверобоя, в корне кровохлебки, в траве череды. Из этих растений готовят настои и отвары. Кроме того, танин назначают в виде растворов для наружного применения и мазей. Растворы для полоскания полости рта, носа, зева, гортани - 1-2%, а для смазывания пораженных поверхностей используют 3-10% мази (при ожогах, пролежнях, трещинах).
- Из НЕОРГАНИЧЕСКИХ вяжущих препаратов представляют интерес соли металлов: СВИНЦА (ацетат), ВИСМУТА (нитрат основной) или ВИСМУТА СУБНИТРАТ (Vismuthi subnitras), АЛЮМИНИЯ (квасцы), ДЕРМАТОЛ (основная висмутовая соль), ЦИНКА (окись и цинка сульфат), МЕДИ (сульфат), СЕРЕБРА (нитрат - Argento nitras).

Препараты висмута

ПРЕДЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ барьер

- Увеличивает секрецию слизи и ионов гидрокарбоната, затрудняя проникновение кислоты к эпителию, защищает здоровую слизистую;
- Селективно связывается со слизью и белками дна язвы и создает защитный слой на поверхности поврежденной слизистой;
- Способен связывать желчные кислоты.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ барьер

- Снижает продукцию и активность пепсина, предохраняя эпидермальные факторы роста от распада;
- Усиливает регенерацию эпителия и улучшает ультраструктуру слизистой оболочки;
- Увеличивает синтез простагландинов.

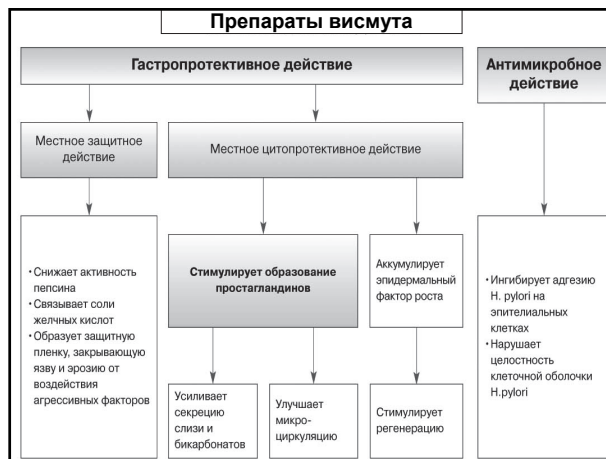
Препараты висмута

Постэпителиальный барьер

- Усиливает кровоток в слизистой оболочке и улучшает трофику тканей;
- Обладает антиоксидантным действием;
- Подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата.

Дополнительно

- Уничтожает H.Pylori.



Препараты висмута побочные эффекты

При длительном приеме высоких доз препарата возможно появление диарей, энцефалопатии.

Препараты висмута

- Алцид (висмута субнитрат, натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, алюминия гидроокись)
- Алцид-Б (висмута нитрат основной, натрия карбонат основной, алюминия гидроокись, экстракты солодки, ромашки, кора крушины, плоды кориандра и фенхеля)
- Викалин (висмута нитрат основной, магния карбонат основной, натрия гидрокарбонат, корневище айры, кора крушины, рутин, келлин).
- Викаир (Ротер) (висмута нитрат основной, магния карбонат основной, натрия гидрокарбонат, корневище айры, кора крушины)

ВЯЖУЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSTRINGENTIA)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

- Назначают вяжущие препараты при воспалении слизистой оболочки полости рта, различных, по генезу стоматитах, гингивитах, в виде примочек, полосканий, спринцеваний, смазываний, присыпок.
- Кроме того препараты висмута используются и как присыпка (Дерматол).
- Также назначается внутрь белковый препарат танина - ТАНАЛЬБИН - при воспалении слизистой ЖКТ (энтериты, колиты), а также настои и отвары плодов черемухи, цветков ромашки.
- Растворы танина используют местно при ожогах и вводят внутрь при отравлениях солями тяжелых металлов, солями алкалоидов, гликозидами (они способствуют их осаждению).

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MUCILAGINOSA)

- **ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MUCILAGINOSA)** это индифферентные вещества, способные набухать в воде с образованием коллоидных растворов слизеподобного типа.
- Обволакивающие препараты, покрывая слизистые оболочки, препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов, тем самым предохраняя ЖКТ при легких его расстройствах.
- Они обволакивают слизистые, откуда получили свое название.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MUCILAGINOSA)

- Обволакивающие препараты по происхождению делятся на 2 группы:
- 1) обволакивающие неорганического типа (гидроксид алюминия, трисиликат магния);
- 2) обволакивающие препараты органического происхождения (слизь из картофельного, кукурузного, пшеничного крахмала, слизь из семян льна, слизь из риса, клубней алтейного корня, кисели).

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MUCILAGINOSA)

Фармакологические эффекты:

- противовоспалительный;
- антидиарейный
- противоболевой;
- частично, адсорбирующий.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MACILAGINOSA)

Показания к применению
обволакивающих препаратов:

- при воспалительных процессах ЖКТ;
- при совместном приеме с веществами, имеющими раздражающее действие (слизь крахмала);
- в клинической токсикологии для уменьшения всасывания яда.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (MACILAGINOSA)

- Обволакивающие не всасываются, поэтому резорбтивным действием не обладают.
- К группе обволакивающих примыкают смягчительные препараты.
- С этой целью используются различные масла (вазелиновое масло, масло какао, глицерин).

АДСОРБИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSORBENTIA)

- Адсорбирующие препараты представляют собой тонкие порошкообразные инертные вещества с большой адсорбционной поверхностью, нерастворимые в воде и не раздражающие ткани.
- Эти препараты, адсорбируя на своей поверхности химические соединения, предохраняют окончания чувствительных нервов от их раздражающего действия.
- Кроме того, покрывая тонким слоем кожные покровы или слизистые, адсорбирующие препараты механически защищают окончания чувствительных нервов.

АДСОРБИРУЮЩИЕ ПЕРПАРАТЫ (ADSORBENTIA)

Эффекты:

- адсорбирующий;
- детоксирующий;
- противоболевой;
- противовоспалительный.

АДСОРБИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSORBENTIA)

- К классическим адсорбирующим препаратам относят ТАЛЭК, представляющий собой силикат магния, который при нанесении его на кожу адсорбирует выделения желез, подсушивает кожу и предохраняет ее от механического раздражения, снижает патологические рефлексы.
- К адсорбирующим препаратам относят БЕЛУЮ ГЛИНУ (Bols alba), АЛЮМИНИЯ ГИДРОКИСЬ). Лучшим адсорбирующим препаратом является АКТИВИРОВАННЫЙ УГОЛЬ (Carbo activatus), КАРБОЛЕН (Carbonis activati).
- Активированный уголь используют при всех острых отравлениях (алкалоидами, солями тяжелых металлов), чаще в больших дозах - 1-2 столовые ложки в виде порошка. С этой целью получаем в стакане воды взвесь активированного угля, которую вводим или per os больному, или же через зонд. В таблетках активированный уголь (карболен - 0, 25 и 0, 5) назначают при метеоризме для адсорбции газов (поглощают сероводород), при диспепсии, пищевых интоксикациях (1 таб* на 10 кг/массы тела).

АДСОРБИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ADSORBENTIA)

- Адсорбирующие гемостатические препараты для остановки кровотечений и склеивания тканей при хирургических вмешательствах:
 - - берипласт ХС (раствор для местного применения);
 - - тахокомб (адсорбирующая губка).
- Вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие препараты обладают одним важным общим свойством: они местно, в точке их приложения оказывают ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ.
- В этой связи в литературе их часто называют МЕСТНЫМИ АНТИФЛОГИСТИКАМИ (противовоспалительными препаратами).

РАЗДРАЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Горчичная бумага
 - Масло терпентинное очищенное
 - Ментол
 - Раствор аммиака
- Препараты данной группы – главным образом воздействуют стимулирующим образом на окончания чувствительных нервов кожи и слизистых.

РАЗДРАЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Горчичная бумага
- Горчица содержит алкалоид синигрин, который под воздействием температуры и мирозина, подвергается ферментному расщеплению до горчичного эфирного масла, которое обладает выраженным раздражающим действием.
- Показание: заболевание органов дыхания, невралгии, миалгии.

РАЗДРАЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Масло терпентинное очищенное
- Действующее вещество альфа – пинен (эфирные масла живицы сосны обыкновенной).
- За счет высокой липофильности, проникает через эпидермис и оказывает раздражающее действие.
- Показание: невралгии, миалгии, суставные боли.

РАЗДРАЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ментол (спирт терпенового ряда).
- Оказывает возбуждающее влияние на холодовые рецепторы кожи и слизистых.
- Показание: заболевание верхних отделов органов дыхания, невралгии, миалгии, мигрень.

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ ЦНС. СНОТВОРНЫЕ И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Снотворные препараты

(антиинсомнические)- это ЛП:

- облегчающие наступление сна;
- нормализующие его глубину, фазность, длительность;
- предупреждающие ночные пробуждения.

➤ Число снотворных препаратов в настоящее время велико. Но практическое значение имеют только несколько групп препаратов.

Классификация снотворных препаратов

□ Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепина и других гетероциклических систем:

- Триазолам (хальцион)
- Нитразепам (радедорм, берлидорм)

2. Препараты разного химического строения

- Зопиклон (имован)
- Золпидем (ивадал)

□ Снотворные препараты наркотического типа действия:

1. Гетероциклические соединения

- Производные барбитуровой кислоты

2. Алифатические соединения

- Натрия оксипутрат

Классификация по механизму действия

ЛП, стимулирующие ГАМК-эргические процессы в ЦНС		ЛП, взаимодействующие с барбитуратным участком ГАМК-бензодиазепин-барбитуратно хлорнонофорного комплекса (барбитураты)	ЛП алифатического ряда
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (БДР)			
Производные бензодиазепина (анксиолитики с выраженным седативным и снотворным действием)	Небензодиазепиновые агонисты БДР		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Нитразепам ➤ Диазепам ➤ Феназепам ➤ Триазолам (хальцион) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Золпидем ➤ Зопиклон 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Этаминал-Na ➤ Фенobarбитал ➤ Барбитал ➤ Барбитал- Na 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Хлоралгидрат

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

- НИТРАЗЕПАМ
- ФЛУНИТРАЗЕПАМ
- ДИАЗЕПАМ (СИБАЗОН)
- ФЕНАЗЕПАМ
- ТРИАЗОЛАМ (ХАЛЬЦИОН)

Представляют собой семичленное кольцо 1,4-дiazепина, соединенное с бензолом.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

❖ Механизм.

Являясь агонистами бензодиазепиновых (BZ) рецепторов ($\omega 1$, $\omega 2$ и $\omega 5$), они аллостерически усиливают кооперацию ГАМК с ГАМК_A – рецепторами, что сопровождается повышением хлорной проводимости нейронов, развитием гиперполяризации и торможения.

Реакция с бензодиазепиновыми рецепторами происходит только в присутствии ГАМК.

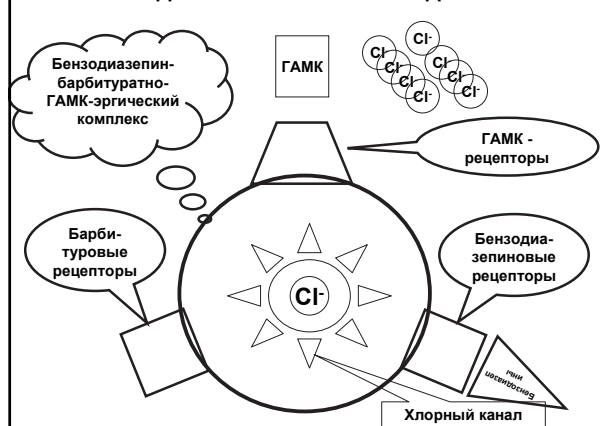
❖ ГАМК_A рецепторы включены в мембраны многих клеток гипоталамуса, ствола, лимбических структур и спинного мозга.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

Механизм действия.

- Реакция с рецепторами $\omega 1$ потенцирует вызываемое ГАМК торможение коры больших полушарий и эмоциональных центров гипоталамуса и лимбической системы.
- Активация рецепторов $\omega 2$ сопровождается анксиолитическим (противотревожным) и противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.
- Активация рецепторов $\omega 5$ сопровождается развитием противосудорожного и центрального миорелаксирующего эффектов.
- BZ_2 и BZ_5 рецепторы расположены преимущественно на уровне спинного мозга.

Бензодиазепины. Механизм действия.



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов.

- Нитразепам и другие производные бензодиазепина:
 - анксиолитический (транквилизирующий) эффект: снижение беспокойства, тревоги, страха (в условиях клиники);
 - седативный эффект: успокоение, снижение реакции на раздражители;
 - снотворный эффект;
 - противосудорожное (в т.ч. противоэпилептическое);
 - мышечно-расслабляющее (центральный миорелаксант);
 - амнестическое действие: нарушение памяти.

НИТРАЗЕПАМ

- Обладает целым рядом преимуществ как снотворное перед барбитуратами.
 - 1) Действует через 20-30 минут после принятия таблетки.
 - 2) Снотворный эффект длится 6-8 часов.
 - 3) Обладает большей шириной терапевтического действия; менее токсичен.

НИТРАЗЕПАМ

- 4) В меньшей степени, чем барбитураты, подавляет REM-фазу сна, то есть в меньшей степени изменяет структуру сна, обладает менее выраженным эффектом последствия
- 5) Почти не индуцирует активность микросомальной ферментной системы печени.
- 6) Меньше взаимодействует с другими препаратами, хотя может как и барбитураты, усиливать и пролонгировать действие средств для наркоза, спирта этилового, наркотических анальгетиков.
- 7) Реже развивается наркомания.

НИТРАЗЕПАМ

- Производные бензодиазепина ускоряют засыпание при бессоннице, уменьшают интрасомнические нарушения, снижая частые ночные пробуждения и объем двигательной активности
- Увеличивают количество и продолжительность 2 стадии ФМС – «сонных веретен», но ограничивают продолжительность дельта-сна и парадоксального сна.
- Бензодиазепиновый сон не соответствует физиологическому.

НИТРАЗЕПАМ

Фармакокинетика.

- Хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность около 78%, связь с белками плазмы составляет 70-99%.
- Концентрация в спинномозговой жидкости аналогична – в крови.
- Метаболизируется в печени нитрогруппа сначала восстанавливается в аминогруппу, затем аминогруппа ацетируется.
- Выводится почками преимущественно в виде метаболитов.
T_{1/2} около 24 часов. (T_{1/2} = 18-34 часа).

НИТРАЗЕПАМ

Показания.

- Симптоматическое лечение расстройства сна. Особенно эффективен при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.
- Неврозы различного генеза, психопатии с преобладанием тревожности.
- В анестезиологической практике для премедикации.
- В комбинации с противосудорожными препаратами при эпилепсии у детей в возрасте от 4-х месяцев до 1-2 лет.

НИТРАЗЕПАМ

Побочные эффекты:

- Отмечаются уже после 2 недель терапии.
- Дозозависимая антероградная амнезия (кратковременная память), привыкание.
- Постсомнические расстройства: дневная усталость, сонливость, вялость, мышечная слабость, головокружение, оцепенелость, атаксия, замедление психических и двигательных реакций, нарушение способности сосредотачиваться, координировать движения, головная боль, головокружение, неадекватное поведение.
- Потеря полового влечения, спутанность сознания.
- Последствие чаще всего наблюдается у пожилых и больных, страдающих когнитивными расстройствами.

НИТРАЗЕПАМ

Побочные эффекты:

- Продолжительность приема не более 30-35 суток.
- При длительном применении высоких доз возможны неуверенность при ходьбе, нарушение походки, зрительные расстройства, угнетение дыхания, «парадоксальные» явления в виде эйфории, гипоманиакального состояния, галлюцинаций.
- При внезапной отмене возникает синдром отдачи с «возвратной» бессонницей, ночными кошмарами, повышенной раздражительностью, снижением настроения, отсутствием аппетита.
- Аллергические реакции.

НИТРАЗЕПАМ

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к бензодиазепинам;
- Лекарственная и алкогольная зависимость, наркомания;
- Острые отравления алкоголем, снотворными, обезболивающими и психотропными средствами;
- Беременность и лактация. Абстинентный синдром новорожденных, матери которых принимали нитразепам в III триместре беременности.
- Миастения, дыхательная недостаточность;

НИТРАЗЕПАМ

- ❖ Происходит ослабление снотворного действия от терапевтических дозировок препарата через 3-4 недели и полное его исчезновение через 12 недель антиинсомнической терапии. (Nitrazepamum) - таблетки по 0,005 и 0,01).
- Применяют по одной таблетке за 20 – 30 минут до сна.

ФЛУМАЗЕНИЛ

- ❑ Является антагонистом снотворных, производных бензодиазепаина.
- ❑ Флумазенил блокирует центральные бензодиазепиновые рецепторы и применяется для восстановления сознания при передозировке бензодиазепинов.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

- Снотворные средства третьего поколения.
- Производное циклопирролона ЗОПИКЛОН (ИМОВАН)
 - и производное имидазопиридина ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ).
 - ❖ Основные особенности: развитие более физиологичного сна, быстрое засыпание, относительно короткое действие ($T_{1/2}$ 1,4 – 6 ч.), мало выраженные постсомнические осложнения: вялость, сонливость, миорелаксация, нарушение работоспособности.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

❖ Механизм.

Зопиклон воздействует на бензодиазепиновые рецепторы ω_1 , ω_2 , обладая снотворным, анксиолитическим и противосудорожным действием. Золпидем избирательно возбуждает ω_1 . Избирательно облегчает засыпание больных.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

- ❖ Препараты оказывают избирательное снотворное действие, в малых дозировках, не нарушая физиологическую структуру сна и биоритмологический тип.
- ❖ В больших и средних дозах золпидем угнетает продолжительность фазы быстрого, парадоксального сна, что неблагоприятно отражается на эмоциональном состоянии больных, особенно на следующий день после приема снотворного.
- ❖ Зопиклон снижает латентный период 1 стадии ФМС, увеличивает продолжительность глубокого дельта-сна и парадоксального сна.
- ❖ Реже возникает синдром «отдачи».

Небензодиазепиновые агонисты БДР

Фармакокинетика.

- Имеют биодоступность при приеме внутрь – 70%, быстро всасываются из кишечника.
- Связь с белками зопиклона составляет 45%, золпидема – 92%.
- Хорошо проникают через гистогематические барьеры, включая ГЭБ и плацентарный.
- Метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450.
- Неактивные метаболиты выводятся, в основном, с мочой и желчью.
- $T_{1/2}$ 1,4-6 часов.

Небензодиазепиновые агонисты БДР

❖ Показания для применения:

- Затруднение засыпания;
- Раннее окончательное пробуждение;
- Частые ночные пробуждения;
- Хроническая бессонница.
- ❖ Снотворные эффект полностью сохраняется при 1-2 недельном курсе антиинсомнической терапии.

Небензодиазепиновые агонисты БДР.

- **Меньше выражено (по сравнению с бензодиазепиновыми агонистами) миорелаксирующее действие;**
- **Меньше влияние на структуру сна;**
- **Наркогенный потенциал меньше, чем у бензодиазепиновых агонистов;**
- **Не обостряют ночное апноэ;**
- **Меньше «явление последствия» (разбитость на следующий день) зависят от времени действия, а, следовательно, от времени элиминации. $t_{1/2}=2-4$ ч.**

Небензодиазепиновые агонисты БДР.

Побочные эффекты:

- **Горечь и сухость во рту;**
- **У 1-2% больных вызывают постсомнические осложнения: головокружение, сонливость, необычные сновидения, галлюцинации, депрессию, раздражительность, спутанность сознания, антероградную амнезию и зависимость. Парадоксальные реакции: возбуждение, раздражительность, нервозность.**
- **Потенцирует действие наркотических анальгетиков, барбитуратов, нейролептиков, антидепрессантов, противогистаминных препаратов.**

Небензодиазепиновые агонисты БДР.

Противопоказания.

- **Дыхательная недостаточность, обструктивное апноэ во сне,**
- **Тяжелые заболевания печени,**
- **Беременность, кормление,**
- **Дети до 15 лет.**
- **Не следует выполнять работы, требующие быстрых координированных реакций (операторская деятельность, вождение автомобиля и т.д.)**

□ **АНТАГОНИСТ - ФЛУМАЗЕНИЛ**

Эпилепсия (G40) - это хроническое заболевание ЦНС с судорожными припадками и специфической психопатией.

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

- I. **Генерализованная эпилепсия** (общие судороги всех мышц).
 - **1. Большие судорожные припадки** (*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.
 - **2. Малые судорожные припадки** (*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.
- II. **Парциальная эпилепсия** (миоклонус-эпилепсия, фокальная, Кожевническая) - судороги отдельных мышц с потерей или без потери сознания.

G41 Эпилептический статус - следующие один за другими или непрекращающиеся генерализованные судороги.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся повторяющимися время от времени эпизодами неконтролируемого возбуждения нейронов мозга.**
- **В зависимости от причины, вызвавшей патологическое возбуждение нейронов и локализации очага возбуждения в мозге, эпилептические припадки могут иметь множество форм, проявляясь в виде двигательных, психических и вегетативных (висцеральных) феноменов.**
- **Иницируют эпилептический припадок клетки-«пейсмекеры», отличающиеся от остальных нейронов нестабильностью мембранного потенциала покоя.**
- **Целью фармакологического воздействия является стабилизация потенциала покоя и, как следствие, снижение возбудимости нейронов эпилептогенного очага.**

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **ЛП, которые предупреждают или ослабляют судороги**

Судороги - непроизвольные сокращения мышц:

- **периферические**
 - ✓ **обычно - переохлаждение или ишемия**
 - ✓ **дефицит калия и магния в мышцах,**
 - ✓ **избыток кальция в мышцах,**
- **центральные - эпилепсия, травма, инфекция, опухоль, интоксикация, паркинсонизм, кома.**

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Для подавления возбудительных процессов применяют лекарственные препараты, которые блокируют Na^+ -каналы (**фенитоин, карбамазепин**), Ca^{2+} -каналы (**этосуксимид**), уменьшают высвобождение возбуждающих аминокислот (**ламотриджин**).
- Для активации тормозных процессов применяют препараты, которые усиливают действие тормозного медиатора ЦНС - ГАМК (**фенобарбитал, примидон, диазепам, клоназепам, вальпроевая кислота, габапентин**).

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Для предупреждения **больших судорог** применяют **фенитоин, фенобарбитал, примидон, карбамазепин, вальпроевую к-ту, клоназепам, ламотриджин**.
- Для предупреждения **абсансов** назначают **этосуксимид, вальпроевую к-ту, клоназепам**.
- При **миоклонических судорогах** применяют **вальпроевую к-ту, клоназепам, ламотриджин, габапентин**.
- Для купирования (прекращения) **эпилептического статуса** внутривенно вводят **диазепам, фенитоин-натрий**, а в более тяжелых случаях - **тиопентал-натрий, натрия оксибутират**.

Классификация барбитуратов

К препаратам барбитуровой кислоты относятся:

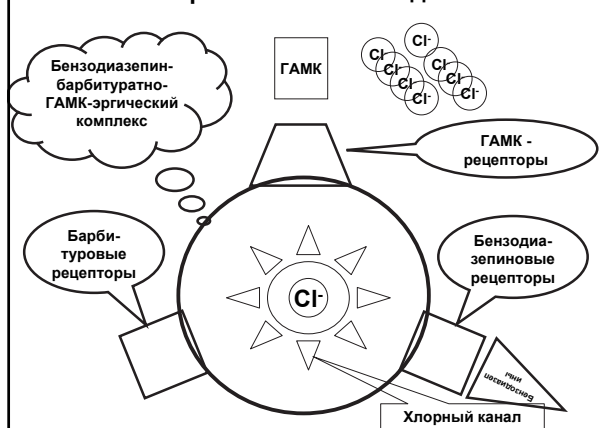
1. **Длительно действующие барбитураты (8-12 ч)** – фенобарбитал (люминал), барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал).
2. **Барбитураты со средней продолжительностью действия (6-8 ч)** – амитал-натрий (барбамил), этаминал-натрий (нембутал).
3. **Барбитураты короткого действия (4-6 ч)** – гексобарбитал.

Кроме того, барбитураты содержатся в следующих лекарственных препаратах: реладорме, тардиле, белласпоне, порошках Серейского, веродоне, бромитале, андипале, дипасалине, камфатале, пенталгине и др.

Фенобарбитал. Механизм действия.

- Действие его опосредуется тормозным нейромедиатором – ГАМК, который регулирует активность хлорных каналов в мембране возбудимых клеток.
- Барбитуровые рецепторы аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК А-рецепторы, что усиливает поток ионов хлора через клеточную мембрану нейронов.
- Это приводит к гиперполяризации мембраны и торможению.
- Кроме того, он тормозит высвобождение возбуждающих медиаторов ЦНС – АХ и глутаминовой кислоты и блокирует рецепторы глутаминовой кислоты.

Фенобарбитал. Механизм действия.



Фенобарбитал

Основные фармакологические эффекты :

- **Снотворный эффект.** Обычно этот эффект проявляется через 30-40-50 минут после приема внутрь таблетки фенобарбитала и в среднем продолжается 8-10 часов. В настоящее время терапевтическая ценность барбитуратных снотворных подвергается сомнению.
- В малых дозах, составляющих 1/3-1/5 и менее от снотворной дозы, оказывают седативный, успокаивающий эффект.

Фенобарбитал

- Противосудорожный, противозпилептический эффект. Фенобарбитал специфически активен для профилактики больших, генерализованных судорожных эпилептических припадков (Grand mal).
- Кроме того, фенобарбитал выражено повышает активность микросомальных ферментов печени. Что ускоряет биотрансформацию ряда ЛС.
- Обладают противогипоксическим и противорвотным действием.

Фенобарбитал.

Показания к применению

- 1) Стимулируя функции печени, повышает продукцию глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей метаболизм билирубина, поэтому его применяют для лечения некоторых типов желтухи новорожденных.
- 2) Большие судорожные припадки эпилепсии.

Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Изменение физиологической структуры сна. Увеличивается 2 стадия ФМС, но сокращается 4-5 стадия ФМС и ФБС. В результате увеличивается количество «сонных веретен», но параллельно ограничивается продолжительность дельта-сна и парадоксального сна. Особенно значителен дефицит фазы «быстрого» парадоксального сна.
- Эффект последствия – ощущение вялости, разбитости, нарушение психомоторных реакций, внимания.
- Синдром отдачи - отмена снотворных, барбитуратов сопровождается феноменом "отдачи", выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения.
- Привыкание выявляется через 2 недели после начала приема.

Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Фенобарбитал может взаимодействовать и усиливать (потенцировать) действие алкоголя, антигистаминных средств, транквилизаторов.
- К барбитуратам развивается **лекарственная зависимость** (психическая и физическая). Скорость ее развития определяется дозой препарата. Синдром абстиненции: беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги, ортостатическая гипотензия и др.
- Толерантность. При неоднократном применении барбитуратов быстро развивается толерантность, что требует все более высоких доз препарата.
- При повторном применении – материальная кумуляция.
- Головная боль, рвота, мышечные боли, аллергические реакции, анемия.
- **Антагонист барбитуратов – бемеград.**

Фенобарбитал.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Являясь сильным **индуктором ферментов метаболизма** вдвое ускоряет биотрансформацию стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, витаминов D, K, фолиевой кислоты и ряда лекарственных препаратов – непрямым антикоагулянтов, НПВП, синтетических противодиабетических препаратов и др.
- Индукция сопровождается рахитоподобной остеопатией, переломами костей, геморрагиями, макроцитарной анемией, тромбоцитопенией, метаболической несовместимостью при комбинированной фармакотерапии.

ПРИМИДОН (ГЕКСАМИДИН)

- Менее активен, но и менее токсичен, чем фенобарбитал. В печени 25% введенного гексамидина превращается в фенобарбитал, 50% - в фенилэтилмалонамид. Все компоненты обладают противозпилептическим действием.
- **Побочные эффекты:** сонливость, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, атаксия.
- ☐ **Показания.**
Вспомогательное средство при лечении больших припадков эпилепсии.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

- Производное гидантоина
- Активность фенитоина примерно одинакова с фенобарбиталом.
- Фенитоин устраняет повышенную проницаемость ионов натрия (Na) через клеточную мембрану нейронов эпилептогенного очага. Этим он препятствует возникновению в них патологических разрядов, инициирующих припадок.
- В связи с блокадой Na⁺-каналов кардиомиоцитов оказывает противоаритмическое действие.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Фармакокинетика.

- Хорошо всасывается из ЖКТ, но максимальная его концентрация достигается в плазме крови медленно - от 4-6 до 24 часов после приема. Связан в крови с альбуминами на 90%. В печени биотрансформируется, выводится почками. T_{1/2} - 18-25 часов.
- Является индуктором микросомальных ферментов печени. Ускоряет образование неактивных метаболитов Д, К, Вс. В этой связи также назначают больному витамины.
- Может кумулировать, но в меньшей степени, чем фенобарбитал.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

- Не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС, не вызывает сонливости, отсутствует практически седативный эффект.

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Показания к применению

- Эффективен при парциальных и тонико-клонических судорогах (но не при абсансах).
- Обычно назначают внутрь для профилактики эпилептических припадков.
- При эпилептическом статусе натриевую соль фенитоина вводят внутривенно.
- Противоаритмическое препарат класса Іv.
- Анальгетический эффект (при невралгии тройничного нерва).

ФЕНИТОИН (ДИФЕНИН)

Побочные эффекты:

- Головная боль, тошнота, нистагм, диплопия, атаксия, тремор, кожные сыпи, зуд, гиперплазия десен, гирсутизм;
- Возможны остеомалация,
- Мегалобластическая анемия.
- Фенитоин обладает тератогенными свойствами.
- Гиперплазия десен - результат местного действия препарата на митотическую активность слизистой оболочки. Это осложнение требует постоянной санации полости рта.

КАРБАМАЗЕПИН

Механизм:

- Блокатор Na⁺-каналов мембран клеток;
- Снижает активность возбуждающих нейромедиаторных аминокислот глутамата и аспартата;
- Повышает ГАМК-ергические влияния в ЦНС.

КАРБАМАЗЕПИН

- По структуре близок к трициклическому антидепрессанту имизину.
- Противозепилептический эффект у данного препарата сочетается с *благоприятным психотропным эффектом* (улучшается настроение, повышается общительность, больные становятся деятельными, облегчается социальная и профессиональная реабилитация таких больных).

КАРБАМАЗЕПИН

Фармакокинетика.

- Медленно всасывается при приеме внутрь, биодоступность 70-95%, на 80% связывается с белками плазмы крови.
- Максимум через 4-8 часов.
- Биотрансформация в печени с образованием активного метаболита.
- Индуктор ферментов печени, ускоряет как свою биотрансформацию, так и других ксенобиотиков.
- Выводится с мочой.
- Период полувыведения снижается с 35 до 15-20 часов.

КАРБАМАЗЕПИН

Показания к применению:

- Используют: при больших судорожных припадках; при смешанных формах эпилепсии; иногда при малых приступах эпилепсии.
- Кроме того, применяют как эффективное средство лечения невралгии тройничного нерва (снимает боли).

Побочные эффекты:

- Психические нарушения, бессонница, сонливость, атаксия, потеря аппетита,
- Угнетение гемопоэза - анемия, лейкопения (возможен агранулоцитоз). При применении карбамазепина необходимы систематические анализы крови.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

Производное пропилвалериановой кислоты.

- Препарат часто входит в состав комбинированной терапии, а потому может усиливать побочные эффекты других противозепилептических средств.
- Обладает *транквилизирующим* действием без седативного и миорелаксивного компонента.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

Механизм:

- Противосудорожный эффект связан с накоплением в мозге ГАМК.
- Препарат блокирует ГАМК-трансферазу, препятствует ферментативному превращению и инактивации ГАМК, которая является тормозным медиатором ЦНС.
- Не только предупреждает эпилептические припадки, но и улучшает психический статус больного, его настроение.

Вальпроевая кислота (конвулекс) и вальпроат натрия (депакин)

Фармакокинетика.

- Хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация его в крови создается через 2 часа.
- Биодоступность 100%.
- Биотрансформация в печени, период полувыведения около 10 часов.
- Индуктор микросомальных ферментов печени.

**Вальпроевая кислота (конвулекс) и
вальпроат натрия (депакин)**

- Эффективны для профилактики всех указанных типов эпилептиформных припадков.

Используются при судорогах у детей, детском тике (микстура, сироп), расстройствах поведения, связанных с эпилепсией.

Побочные эффекты:

- седативное действие, атаксия, тремор,
- тошнота, боли в области желудка,
- нарушения функции печени,
- тромбоцитопения, нейтропения, снижение свертываемости крови.
- алопеция.

**Вальпроевая кислота (конвулекс) и
вальпроат натрия (депакин)**

- **Противопоказаны** при нарушениях функции печени, так как есть опасность кумуляции, интоксикации с летальным исходом, почек, геморрагическом диатезе, беременности (риск тератогенного действия).
- Проникает в грудное молоко.
- Усиливает действие других противосудорожных средств, антидепрессантов, нейролептиков, алкоголя.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

- **Препарат из группы бензодиазепинов (повышает чувствительность ГАМК-рецепторов), что сопровождается снижением возбудимости ЦНС и генерализации процесса.**
- **Обладает выраженным противосудорожным действием в сочетании с миорелаксивным, седативным и анксиолитическим эффектами.**

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Фармакокинетика.

- Биодоступность препарата 98%,
- Максимальный эффект развивается через 1-2 часа,
- С белками плазмы связывается на 50%,
- Биотрансформация в печени.
- T_{1/2} от 20 до 40 часов.
- Выводится с мочой.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Применение.

- Обладает широким спектром противозипилептического действия, его наиболее часто используют при довольно устойчивой к медикаментозному лечению миоклонус-эпилепсии, абсансы и атипичные абсансы, атонические припадки, повышенный мышечный тонус, нарушения сна, панические расстройства, эпилептический статус (парентеральное введение).
- В педиатрии применяют наиболее часто при малых припадках типа абсанса.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Побочные эффекты:

- Сонливость.
- Редко атаксии.
- Нарушения аппетита.
- Мышечная слабость.
- Расстройства поведения.
- Сердцебиение.
- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия.
- Ринорея, бронхорея, угнетение дыхания.
- Гастротоксичность, гепатотоксичность.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН)

Противопоказания

- При повышенной чувствительности и миастении.
- Препарат проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.
- При длительном применении возможно развитие психической и физической лекарственной зависимости

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

- Блокирует Na⁺-каналы пресинаптической мембраны в глутаматергических синапсах и уменьшает высвобождение глутаминовой кислоты.

Фармакокинетика.

- Быстро и достаточно полностью всасывается из ЖКТ.
- Максимальная концентрация достигается через 2,5 часа.
- Связь с белками плазмы на 55%.
- Метаболизируется в печени, выводится почками.

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

- Используют: в основном при больших судорожных припадках.

Побочные эффекты:

- Тяжелые аллергические реакции, диплопия, нечеткость зрения, головокружение, сонливость, головная боль, раздражительность;
- Нарушения печени;
- Лейкопения.

Противопоказан при повышенной чувствительности, беременности, грудном вскармливании, детям до 2-х лет.

ЭТОСУКСИМИД.

Производное группы сукцинилидов (то есть производное имида янтарной кислоты).

Механизм.

- Блокирует Ca²⁺-каналы, угнетают полисинаптические рефлекс спинного мозга, снижают лабильность нейронов.
- Этосуксимид менее токсичен, чем применявшийся ранее при этой форме эпилепсии триметин.

ЭТОСУКСИМИД.

Фармакокинетика.

- Этосуксимид хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови наблюдается через 4 часа. С белками не связывается, подвергается биотрансформации, превращаясь в глюкурониды, однако 10-20% выделяются с мочой в неизменном виде.

Показания.

- Наиболее активен при малых припадках эпилепсии.
- Активен при невралгии тройничного нерва, но в этом плане менее эффективен, чем карбамазепин.

ЭТОСУКСИМИД.

Побочные эффекты:

- Желудочно-кишечные расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота), иногда сонливость, головная боль, эйфория. При этом перечисленные симптомы при продолжении приема препарата самостоятельно исчезают.
- Изменения крови: лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия. Поэтому у больных необходимо проводить постоянный мониторинг состояния системы крови (анализ крови) и мочи (возможно появление альбуминурии).

Габапентин (Gabapentin)

(Габагамма)

Механизм действия.

- Повышения утилизации предшественника ГАМК — глутамата, в результате накапливается ГАМК, увеличивается тормозное влияние ГАМК - эргического нейрона.
- Механизм его противоэпилептического действия обусловлен также способностью непосредственно открывать каналы для ионов калия.
- Снижает поток ионов кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы, что уменьшает возникновение и выраженность нейропатической боли.
- Габапентин не метаболизируется в ГАМК или агонист ГАМК-рецепторов, не ингибирует захват или разрушение ГАМК!!!

Габапентин (Gabapentin)

Побочные эффекты

- **Организм в целом:** астения, недомогание, отек лица, уменьшение массы тела.
- **Сердечно-сосудистая система:** гипертензия, гипотензия, стенокардия, нарушения периферического кровообращения, сердцебиение, тахикардия, мигрень, шум в сердце.
- **Пищеварительная система:** анорексия, метеоризм, гингивит.

Габапентин (Gabapentin)

Побочные эффекты

- **Кровь и лимфатическая система:** пурпура, наиболее часто описываемая как гематома в результате физической травмы, анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия.
- **Скелетно-мышечная система:** артралгия, тендинит, артрит.
- **Нервная система:** вертиго, гиперкинезия, парестезия, снижение или отсутствие рефлексов, увеличение рефлексов, тревога, враждебность.
- **Респираторная система:** пневмония.
- **Дерматологические нарушения:** алопеция, экзема, сухость кожи, повышенное потоотделение, крапивница, гирсутизм, себорея, кистообразование, простой герпес.
- **Органы чувств:** нарушение остроты зрения.

Габапентин (Gabapentin)

Показание к применению:

- G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
- G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками
- G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками
- G53.0 Невралгия после опоясывающего лишая.

Габапентин (Gabapentin)

Показание к применению:

- По данным Physicians Desk Reference (2003), габапентин показан при парциальных эпилептических припадках с или без вторичной генерализации у взрослых и детей старше 12 лет (в качестве дополнительного средства), парциальных эпилептических припадках у детей 3–12 лет (в качестве дополнительного средства), а также для лечения постгерпетической невралгии у взрослых.

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич)

Состояние, обозначаемое термином «паркинсонизм», характеризуются такими симптомами, как:

- **Тремор** (дрожание) головы, рук;
- **Мышечная ригидность** (повышенный тонус скелетных мышц);
- **Брадикинезия, акинезия** (затрудненность или скованность движений).
- Характерны также **постуральная неустойчивость, семенящая походка;** больные с трудом меняют направление движения.

Болезнь Паркинсона

- При болезни Паркинсона происходит разрушение значительной части дофаминергических нейронов черной субстанции и соответственно ослабляется их тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum.
- Повышение активности холинергических нейронов ведет к развитию указанных проявлений болезни Паркинсона.
- Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо усилить дофаминергические влияния, либо снизить влияние холинергических нейронов.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

это лекарственные препараты, применяемые для лечения ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

G20 Болезнь Паркинсона

➤ G21 Вторичный паркинсонизм

Все имеющиеся и использующиеся при паркинсонизме средства можно разделить на две основные группы:

I. Холинергические средства:

- тригексифенидил (циклодол).

КЛАССИФИКАЦИЯ

II. Дофаминергические препараты:

- 1) блокирующие NMDA-рецепторы ;
- амантадин (мидантан);
 - 2) возбуждающие дофаминовые рецепторы
 - бромкриптин (парлодел);
 - ропинирола гидрохлорид
- 3) стимулирующие синтез и высвобождение дофамина:
- L-дофа (леводопа) и комбинированные препараты - наком (синимет CR);
 - 4) Ингибиторы MAO:
 - селегилина гидробромид.

ЛЕВОДОПА

- Представляет собой левовращающий изомер диоксифенилаланина, являющегося предшественником дофамина. Сам дофамин использоваться не может, так как не проникает через ГЭБ.

ДОФА-декарбоксилаза

Леводопа → Дофамин

- Быстро всасывается из ЖКТ. В организме препарат превращается в дофамин.
- Накапливается в базальных ганглиях, дофамин устраняет проявления паркинсонизма.
- Особенно выражен эффект L-дофа в отношении акинезии, менее на ригидность и практически не выражена активность в отношении тремора.

ЛЕВОДОПА

Фармакокинетика

- Всасывается из тонкого кишечника и проходит через гематоэнцефалический барьер активным транспортом, используя систему переноса ароматических аминокислот (возможна конкуренция с аминокислотами пищи).
- Пик концентрации в крови наступает через 0,5— 2ч.
- Период полуэлиминации — 1—3 ч.

ЛЕВОДОПА

Побочные эффекты обусловлены накоплением дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических органах.

- Ранние нарушения — возбуждение, анорексия (отсутствие аппетита), рвота, боль в эпигастриальной области, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия полиурия — появляются в первые дни — недели терапии.
- Периферические дофаминомиметические эффекты можно устранить с помощью блокатора рецепторов дофамина домперидона (мотилиум).

ЛЕВОДОПА

- Побочные эффекты связаны с тем, что L-дофа проникает не только в головной мозг, но и в другие паренхиматозные органы. Нежелательные эффекты нивелируются снижением дозы.
- Однако лучше побочные эффекты устраняются комбинацией леводопы с ингибиторами периферической дофа-декарбоксилазы, не проникающими через ГЭБ.

Леводопа +ингибитор дофа-декарбоксилазы (наком, мадопар)

- ✓ - **наком или синимет (леводопа плюс карбидопа);**
- ✓ - **мадопар (леводопа плюс бенсеразид).**
- **Доза леводопы снижена в пять раз.**
- **При использовании данных препаратов резко увеличивается количество L-дофы в ЦНС. Данные ингибиторы (карбидопа и бенсеразид) дофа-декарбоксилазы тормозят образование дофамина лишь на периферии.**

Леводопа и ее препараты

Противопоказаны

- при психозах,
- психоневрозе,
- атеросклерозе,
- артериальной гипертензии,
- тяжелых эндокринных, почечных, печеночных, сердечно-сосудистых, легочных заболеваниях,
- язвенной болезни (опасность кровотечения),
- закрытоугольной глаукоме,
- заболеваниях крови,
- меланоме (ДОФА — предшественник меланина),
- беременности,
- грудном вскармливании,
- детям до 12 лет.

Леводопа и ее препараты

- Во время приема леводопы необходимо исключить из рациона питания продукты, богатые витамином B6, так как он является кофактором периферических дофа-декарбоксилаз ароматических L-аминокислот.
- Действие комбинированных препаратов леводопы витамин B6 не ослабляет.
- Большую опасность представляет совместное применение леводопы и антидепрессантов — ингибиторов MAO типа А (их прием должен быть прекращен за две недели до начала терапии болезни Паркинсона).
- Леводопу отменяют за 24 ч до наркоза.

БРОМОКРИПТИН

- Полный агонист D₂- рецепторов дофамина и частичный агонист D₁-рецепторов.
- Тормозит секрецию пролактина, подавляет физиологическую лактацию, нормализует менструальную функцию, уменьшает выделение гормона роста.

БРОМОКРИПТИН

- По химическому строению это полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокрипина (производное лизергиновой кислоты).
- Принимается внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается около 30%. Значительная часть инактивируется при первом прохождении печеночного барьера. Максимальная концентрация в плазме накапливается через 1,5-3 ч; T_{1/2} = 3-6 ч.
- Значительная часть подвергается биотрансформации. Основной путь выведения — с желчью в кишечник.

БРОМОКРИПТИН

- Обладает отчетливой противопаркинсонической активностью.
- Бромокриптин, как правило, применяют в комбинации с леводопой.

Побочные эффекты

- На начальных стадиях лечения — тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия.
- При длительном применении возможны психические нарушения, дискинезия, непереносимость этилового спирта, запор и другие.

Ропинирола гидрохлорид

- Селективный неэрголиновый агонист дофаминовых D2 и D3-рецепторов. Возможный механизм действия при лечении болезни Паркинсона связан со стимулирующим влиянием на постсинаптические D2-рецепторы базальных ядер мозга (хвостатое ядро/скорлупа).
- Компенсируя дефицит дофамина, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами паркинсонизма.
- Ропинирол оказывает также действие на уровне гипоталамуса и гипофиза, ингибируя секрецию пролактина.

Ропинирола гидрохлорид

- Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами ($\geq 5\%$ и превосходящими по частоте плацебо) у пациентов, получавших ропинирол в лекарственной форме таблеток замедленного высвобождения, были:
 - тошнота (19%),
 - сонливость (11%),
 - боль/дискомфорт в животе (7%),
 - головокружение (6%),
 - головная боль (6%),
 - запор (5%).

Антагонисты NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты

АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД

- Блокируя NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты, уменьшают освобождение ацетилхолина в полосатом теле.
- Они также повышают освобождение дофамина и тормозят его нейрональный захват.
- Оказывают прямое нейропротективное действие.

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

- Принимают внутрь для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалический, церебро-васкулярный), в/в при декомпенсации болезни Паркинсона — акинетических кризах с расстройствами глотания.
- Используют в случае непереносимости большими L-дофой, или когда L-дофа не показана (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, патологии почек, печени, психозы).
- Лечебное действие в 15—20 раз слабее, чем эффект леводопы, развивается через 3—5 дней.
- Снижает проявления акинезии, ригидность, но не влияет на тремор.

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Побочные эффекты

- головная боль,
- головокружение,
- бессонница,
- общая слабость,
- депрессия,
- зрительные галлюцинации и иллюзии,
- летаргия,
- «мраморная» окраска кожи,
- периферические отеки,
- ортостатическая гипотензия,
- диспепсические расстройства.

АМАНТАДИН (МИДАНТАН)

Противопоказан

- При острых и хронических заболеваниях печени и почек, психических заболеваниях, эпилепсии, тиреотоксикозе, беременности, людям пожилого возраста.
- Весьма целесообразно комбинированное применение с леводопой, что позволяет уменьшить ее дозу.

СЕЛЕГИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

- Модифицированный амфетамин, необратимый ингибитор МАО типа В в ЦНС. Препятствует окислительному дезаминированию дофамина в головном мозге.
- Обладает слабым антидепрессивным эффектом, улучшает память и способность к обучению.
- Применяется на ранних стадиях болезни Паркинсона и в комплексной терапии с леводопой.
- Терапевтический эффект селегилина развивается спустя 3 - 4 нед. курсового приема.

СЕЛЕГИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Побочные действия.

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* тревожность, утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, нарушение речи, походки, супраорбитальные боли, нарушение остроты зрения, диплопия.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* аритмия, ортостатические реакции, повышение АД, отеки.
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота и рвота, снижение аппетита, сухость во рту, диспепсия, запор или диарея, обострение язвенной болезни, повышение активности печеночных трансаминаз.
- *Прочие:* расстройства половой функции, задержка мочи, обострение бронхиальной астмы, дизурия, гипергидроз, фотосенсибилизация, кожная сыпь.

Центральные М-холиноблокаторы

Тригексифенидил

- Оказывают как центральный, так и периферический М-холиноблокирующие эффекты.
- Блокируя в полосатом теле М-холинорецепторы, ослабляют возбуждающее действие ацетилхолина.
- У 20 % больных они уменьшают ригидность и акинезию, восстанавливают объем, точность и координацию движений, улучшают позу и речь.
- На тремор влияют непостоянно.
- Снижают гиперсаливацию и потливость.

Центральные М-холиноблокаторы Тригексифенидил

- Применяют при болезни Паркинсона, симптоматическом и лекарственном паркинсонизме.
- Им отдается предпочтение при терапии пациентов молодого и среднего возраста.
- Эффективны также при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими препаратами.

Центральные М-холиноблокаторы Тригексифенидил

- Побочные эффекты: сухость слизистых, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса кишечной мускулатуры.
- Вызывает иллюзорное восприятие мира и быстро сменяющиеся приятные зрительные галлюцинации, что приводит к психической зависимости.
- Возникает также привыкание.

**Центральные М-холиноблокаторы
Тригексифенидил**

- Противопоказаны или их следует применять с осторожностью при глаукоме, нарушении мочеотделения, вызванном гипертрофией простаты, при заболеваниях сердца, печени, почек.
- Не следует назначать пожилым людям (ухудшается память, нарушается мышление).

Тригексифенидил

- Выпускается в таблетках по 0,002
- Назначают его внутрь.
- Он хорошо всасывается из тонкого кишечника и быстро выводится. Кумуляции не наблюдается.
- При длительном применении развивается привыкание.

- Все перечисленные противопаркинсонические препараты не относятся к средствам этиотропной терапии.
- Они лишь устраняют или ослабляют синдром паркинсонизма, и поэтому лечебный эффект сохраняется только во время их применения.

ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

АНАЛЬГЕЗИЯ - обезболивание

БОЛЬ - это защитная сигнальная реакция организма на процесс повреждения (боль - «сторожевой пес здоровья»).

Виды боли:

по длительности

по интенсивности
болевого синдрома

– **Острая боль**
(до 2-3 месяцев)

Может иррадиировать («отдавать») - болит не там, где очаг поражения !!! –

Хроническая боль
(свыше 2-3 месяцев)

Снижение эффективности анальгетиков

– от 0 до 10 баллов

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):

умеренный, выраженный.



Виды боли:

по локализации:

– **Соматическая боль**
(опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки)

Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.

– **Висцеральная боль**
(внутренние органы)

Характерна приступообразная боль (колики). Изменение положения тела не уменьшает интенсивность болевого синдрома.

по этиологии:

- Травматическая
- Воспалительная
- Ишемическая
- Спастическая
- Конгестивная
- Онкологическая

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

(анальгетики) - это лекарственные препараты, основным эффектом которых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия, не сопровождающаяся в терапевтических дозах выключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций.

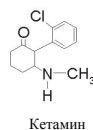
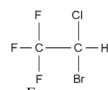
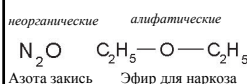
Анальгезирующее действие могут оказывать различные группы лекарственных препаратов:

- > Препараты для наркоза
- > Наркотические (опиоидные) анальгетики,
- > Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики,
- > Спазмолитики.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

НАРКОЗ - (от лат. *narcosis* – оцепенение, оглушение) - это состояние, которое характеризуется обратимым общим угнетением ЦНС, проявляющимся потерей сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь болевой), рефлекторных реакций, мышечного тонуса при сохранении жизненно важных функций (дыхание, кровообращение, метаболизм).

В Российской Федерации - около 20 веществ для наркоза



История открытия

- > Первый ингаляционный общий анестетик - закись азота - открыт Priestley в 1776 году, который точно описал вызываемые им эффекты.
- > 1799г. – Дэви впервые описал действие N_2O .
- > 1844г. – Ригс используя N_2O удалил зуб.
- > 16 октября 1846г. Мортон доказал возможность применения эфира для общей анестезии и продемонстрировал операцию под наркозом (США).
- > 1847 – первая анестезия хлороформом.
- > В 1847 году Н.И. Пирогов широко использовал эфирный наркоз в хирургической практике. Он впервые сконструировал наркозную маску и применил эфир в военно-полевых условиях.
- > Хлороформ в 1847 г. был применен в Шотландии Джеймсом Симпсоном для обезболивания родов.
- > 1880г. – использование кокаина как местного анестетика.
- > 1903г. – синтез гедонала.

История открытия

- 1941г. Внутривенная анестезия – «Идеальное средство для эвтаназии»
- 1947г. – ввод в клиническую практику лидокаина
- 1956г. – начало применения галотана
- 1959г. – разработка концепции НЛА
- 1963г. – начало применения бупивакаина
- 1965г. – разработана концепция диссоциативной анестезии кетамин (ветеринарии)
- 1973г. – начало применения энфлурана
- 1981г – начало применения изофлурана
- 1984г.- начало применения пропофола
- 1995г.- разрешено использование севофлурана на территории США

Теории действия общих анестетиков

- Унитарная гипотеза - механизм действия всех ингаляционных анестетиков на молекулярном уровне одинаков. Это положение подтверждается наблюдением, из которого следует, что мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости (правило Мейера-Овертона).
- Гипотеза критического объема - связываясь с гидрофобными структурами клеточных мембран, анестетики расширяют фосфолипидный бимолекулярный слой до критического объема, после чего функция мембраны претерпевает изменения.
- Теория текучести и теория разобщения латеральной фазы - при взаимодействии анестетика с мембраной изменяется ее форма либо снижается проводимость.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

(ингаляционных анестетиков)

- По современным данным, общие анестетики изменяют физико-химические свойства липидов мембраны нейронов и нарушают взаимодействие липидов с белками ионных каналов.
- При этом уменьшается транспорт в нейроны ионов натрия, сохраняется выход менее гидратированных ионов калия, в 1,5 раза возрастает проницаемость хлорных каналов, управляемых ГАМК_A – рецепторами.
- Итогом этих эффектов становится гиперполяризация мембраны с усилением процессов торможения.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

- В результате угнетается межнейронная (синаптическую) передача возбуждения в ЦНС.
 - Происходит нарушение передачи афферентных импульсов, изменение корково-подкорковых взаимоотношений.
 - Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС, связанная с нарушением синаптической передачи, обуславливает развитие наркоза.
- Дополнительно
- Общие анестетики подавляют вход в нейроны ионов кальция, блокируя N-холинорецепторы и NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты;
 - Снижают подвижность кальция в мембране, поэтому препятствуют кальцийзависимому выделению возбуждающих нейромедиаторов.

Последовательность действия препаратов для наркоза на ЦНС:

- кора головного мозга (сознание);
- спинной мозг (скелетные мышцы);
- продолговатый мозг (жизненно важные центры - дыхание, кровообращение).

ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

ВИДЫ НАРКОЗА

- **Вводный наркоз** - для обеспечения проведения интубации трахеи и переход на ингаляционный наркоз, проводится неингаляционным анестетиком.
- **Базисный наркоз** - обеспечивает неполный анестетический фон, нужная глубина достигается наслаиванием ингаляционной анестезии.
- **Мононаркоз** - наркоз для амбулаторной хирургии 3-6 минут или в течение 60 минут с возможностью повторного введения.

ОСОБЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО НАРКОЗА

➤ **КЕТАМИНОВЫЙ НАРКОЗ** =

Диссоциативная анальгезия (амнезия, кататония) +
Феномен возникновения (сны наяву).

➤ **НЕЙРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЯ** (Фентанил + Дроперидол)

➤ **АТАРАЛГЕЗИЯ** (Фентанил + Феназепам)

Побочные эффекты препаратов для наркоза - стимуляция вагуса, угнетение дыхания, нарушения ритма сердца предупреждаются **премедикацией**.

Компоненты премедикации =

Наркотический анальгетик (фентанил, морфин, тримеперидин) + **М-холиноблокатор** (атропин) + транквилизатор (диазепам) ± антигистаминное средство (дифенгидрамин) ± нейролептик (дроперидол).

ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

Основными критериями глубины наркоза являются:

- Реакция на болевые раздражения кожи и внутренних органов, глоточные и гортанные рефлексы.
- Глубина и характер дыхания.
- Ритм, частота пульса, уровень АД.
- Изменение тонуса скелетных мышц.
- Глазные симптомы (величина зрачков, роговичный и зрачковый рефлексы).

СТАДИИ ЭФИРНОГО НАРКОЗА

1-ая стадия анальгезии, оглушения, рауш-наркоз.

- Анальгезия - утрата болевой чувствительности. От греч. "an" - отрицание, algos - боль.
- Продолжается 6-10 мин.
- Стадия анальгезии начинается с момента начала ингаляции (если таков путь введения) препарата и продолжается до утраты боковым сознанием.
- Таким образом, в эту стадию сознание сохранено. Чувствительность снижена, рефлексы и тонус мышц сохранены.
- В данную стадию возможны лишь поверхностные операции: вскрытие панариция, абсцесса, экстракция зуба, некоторые акушерские операции (вмешательства).

СТАДИИ ЭФИРНОГО НАРКОЗА

2-ая стадия - стадия возбуждения (делирия).

- Продолжается 1-3 мин.
- Начинается с утраты сознания до состояния хирургического обезболивания.
- В эту стадию могут наблюдаться возбуждение, крик, повышенная мышечная активность, задержка дыхания, тахипноэ, гипервентиляция. Сознание отсутствует, рефлексы и тонус все усилены, (наблюдается снятие тормозной функции коры головного мозга).
- Нежелательные эффекты данной стадии (моторное возбуждение, повышение тонуса скелетной мускулатуры, рвота) могут быть сведены до минимума путем правильной премедикации.

СТАДИИ ЭФИРНОГО НАРКОЗА

3-я стадия - стадия хирургического наркоза.

- Выделяют 4 уровня этой стадии:
 - 1-ый - поверхностный;
 - 2-ой - легкий;
 - 3-ий - глубокий;
 - 4-ый - сверхглубокий хирургический наркоз.
- По мере увеличения дозы препарата наркоз все более углубляется.
- Эта стадия характеризуется постепенной утратой рефлексов, ритмичным дыханием и релаксацией скелетных мышц. Рефлексы утрачены. Практически утрата рефлекса с век и развитие ритмичного дыхания свидетельствует о начале хирургического наркоза.
- Наркоз во время обширных оперативных вмешательств ведут на 2-3-м уровнях 3-ей стадии.

СТАДИИ ЭФИРНОГО НАРКОЗА

- 4-я стадия – пробуждение.
- Функции восстанавливаются в последовательности, обратной их исчезновению.
- Полное пробуждение - через 20-40 минут.
- При передозировке возникает стадия паралича или агональная стадия.
- Она характеризуется выраженным угнетением центров продолговатого мозга.
- Постепенно развивается полный паралич дыхательной мускулатуры и диафрагмы, дыхание останавливается, что сопровождается вазомоторным коллапсом, - сердцебиения прекращаются и наступает смерть от паралича дыхательного центра.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НАРКОЗА

1) препараты для ингаляционного (через легкие) наркоза;

- Ингаляционные летучие жидкости
 - эфир для наркоза, галотан, энфлуран.
 - Газообразные средства для наркоза
 - закись азота.
 - Комбинированные средства (Официальные смеси)
 - Азеотропная смесь (*Галотан + закись азота*),
 - смесь Шейна-Ашмена (*Циклопропан + Азота закись + Кислород 0,4:1:2*),
- 2) препараты для неингаляционного (внутривенного) наркоза.

По продолжительности действия препараты для внутривенного наркоза классифицируют:

- 1) препараты кратковременного действия (продолжительность наркоза 3 - 5 минут) - пропофол (диприван, рекофол), кетамин (кеталар, калипсол) (в/в);
- 2) средней продолжительности действия (продолжительность действия - 20-30 минут) - тиопентал-натрий, кетамин (в/м), мидазолам (дормикум, флормидал);
- 3) длительного действия (продолжительность действия - от 60 минут до 2 часов) - натрия оксибутират.

Ингаляционные анестетики

За

- ☞ Низкая растворимость
- ☞ Незначительные индивидуальные фармакокинетические колебания
- ☞ Снижение потребности в миорелаксантах
- ☞ Синергизм с опиоидами
- ☞ Возможна индукция севораном
- ☞ Органопротекция
- ☞ Невысокая цена при низком потоке
- ☞ Не требуется дополнительных инвестиций в испарители
- ☞ Возможно мониторирование концентрации препарата

Против

- ☞ Невозможно использовать за пределами операционной
- ☞ Необходим современный наркозно-дыхательный аппарат
- ☞ Отсутствие навыков работы у врачей

Эфир для наркоза

- (*Aether pro narcosi* - флакон по 100 мл и 150 мл).
- По химическому строению это диэтиловый эфир.
- Он представляет собой бесцветную летучую жидкость с резким запахом и точкой кипения при $t = 35$ градусов.
- Эфир для наркоза обладает выраженной активностью, достаточной широтой терапевтического воздействия, относительно низкой токсичностью.

Эфир для наркоза

Достоинства препарата как общего анестетика:

1. Обладает выраженной активностью, являясь достаточно сильным средством для наркоза. Отчетливо выражены стадии наркоза.
2. Обеспечивает глубокое обезболивание. Вызывает хирургический наркоз без премедикации.
3. В стадии хирургического наркоза вызывает хорошую миорелаксацию, облегчающую проведение операции.
4. Обладая достаточной активностью, имеет большую широту действия.

Эфир для наркоза

5. не изменяется АД на уровнях 1 и 2 стадии хирургического наркоза и не сенсibiliзирует миокард к адреналину, а поэтому не провоцирует нарушений ритма сердечной деятельности.
6. Незначительно, по сравнению с другими общими анестетиками, угнетает дыхание.
7. Лишен выраженной гепато- и нефротоксичности.
8. Не требует использования сложной аппаратуры (масочный наркоз).
9. Экономически является дешевым средством для наркоза.

Эфир для наркоза

НЕДОСТАТКИ

- 1) Характерна длительная стадия возбуждения (до 20-30 минут). Наркоз под его влияние наступает медленно и иногда сопровождается сильным возбуждением и повышенной двигательной активностью.
- 2) Неприятное вхождение, а именно удушье, запах раздражающий повышают слюноотделение и секрецию слизистой оболочки бронхов, что сопровождается кашлем, ларингоспазмом, рвотой.
- 3) Могут развиваться ателектазы, пневмонии (раздражение, охлаждение легких, растворение сурфактанта).

Эфир для наркоза

- 4) Активируя центральные звенья симпатoadренальной системы и освобождая адреналин, увеличивает частоту сердечных сокращений (тахикардия).
- 5) Медленный выход (пробуждение) из наркоза. У лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру, в результате чего наркоз может быть затруднен.
- 6) Нестабилен на свету, поэтому хранят в темном стекле; огне- и взрывоопасен. Разлагается на свету и в тепле с образованием токсичных продуктов (муравьиный альдегид, перекиси).

Эфир для наркоза

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) мононаркоз при операциях на органах брюшной полости;
- 2) смешанный наркоз (смесью: эфир плюс фторотан);
- 3) комбинированный наркоз (вводный наркоз + эфир + миорелаксанты + анальгетики).

Эфир для наркоза

Достоинства	Недостатки
Обеспечивает глубокое обезболивание	Длительная стадия возбуждения
Вызывает хорошую миорелаксацию	Медленный выход из наркоза.
Имеет большую широту действия	После операций могут развиваться ателектазы, пневмонии
Не изменяется АД	Тахикардия
Не сенситизируется миокард к адреналину	Обладает раздражающим действием, повышают слюноотделение и секрецию слизистой оболочки бронхов
Лишен выраженной гепато- и нефротоксичности	У лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру
Экономически дешевое средство	Нестабилен на свету
	Огне- и взрывоопасен.

Ингаляционные летучие жидкости

- Летучие жидкости (галотан, энфлуран, изофлуран и др.) являются галогензамещенными производными алифатического ряда.
- Галогены усиливают наркотическое действие.
- Не горят, не взрываются, имеют высокую температуру испарения (фторотан – 49-51 С).
- Вызывают наркоз в 4-5 раз более глубокий, чем эфирный наркоз.
- Анальгезия и стадия возбуждения выражены слабо.
- Хирургический наркоз начинается через 3-7 минут после ингаляции.
- Миорелаксация значительная в связи с блокадой N-холинорецепторов скелетных мышц.
- Пробуждение после наркоза быстрое (у 10-15% пациентов возможны нарушения умственной деятельности, тремор, тошнота, рвота).

ГАЛОТАН (ФТОРОТАН)

(Phthorothanum) в склянках оранжевого цвета по 50 мл. Кипит при температуре 49-51 С.

ДОСТОИНСТВА:

- 1) высокая активность как общего анестетика (в 3-4 раза больше эфира) обеспечивает достижение хирургической стадии наркоза. В 3 раза сильнее эфира и в 50 раз - закиси азота.
- 2) наркоз наступает быстро (3-5 минут), с короткой стадией возбуждения, которая слабо выражена;
- 3) наркоз легкоуправляем;

ГАЛОТАН (ФТОРОТАН)

- 4) просыпание больного через 5-10 минут;
- 5) существенная широта действия фторотана;
- 6) удовлетворительная миорелаксация;
- 7) не раздражает слизистых;
- 8) угнетает функцию слюнных, бронхиальных, желудочных желез; расслабляют тонус бронхов.

ГАЛОТАН (ФТОРОТАН)

НЕДОСТАТКИ:

1. Стимулирует n. vagus, вызывает брадикардию.
2. Требуется специальная аппаратура.
3. АД снижает (угнетает сосудодвигательный центр и симпатические ганглии. Повышает кровотоочивость, а также прямо миотропно действует на сосуды.
4. Вызывает сердечные аритмии, так как сенсibiliзирует миокард к адреналину (нельзя вводить норадреналин, эпинефрин, эфедрин, т. е. катехоламины; нужен фенилэфрин).

ГАЛОТАН=ФТОРОТАН

5. В послеоперационном периоде вызывает озноб.
6. Увеличивает коронарный и мозговой кровоток, внутричерепное давление, уменьшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации.
7. У пожилых людей возможна задержка воды, гипонатриемия, падение осмотического давления крови.

Теории гепатотоксичного действия ГАЛОТАНА

- Уменьшение кровотока
- Аутоиммунное поражение

ГАЛОТАН

- Расслабляет матку, поэтому его используют в акушерской практике, когда показана релаксация матки, например, для манипуляций на плоде в пренатальном периоде.
- Длительный контакт женщин (медицинских работников) с галотаном в операционной нарушает вынашивание беременности.
- 80% поступившего в организм фторотана выдыхается в течение суток. Остальное количество окисляется цитохромом P-450 печени или элиминируется почками в неизменном виде.

ГАЛОТАН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) мононаркоз при операциях на органах грудной и бронхиальной полостей;
- 2) комбинированный наркоз;

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- При гепатите в анамнезе, желтухе неясной этиологии, печеночной порфирии, повышении внутричерепного давления, феохромоцитоме, тиреотоксикозе.
- Большая осторожность требуется при проведении наркоза у больных аритмией и сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации, а также при беременности.
- Повторное применение препаратов допустимо не ранее, чем через 3 месяца после предыдущего наркоза.

ГАЛОТАН

Достоинства	Недостатки
Отсутствие раздражающего действия	Угнетение дыхания, гипоксия
Глубокий наркоз	Брадикардия, аритмия
Быстрое развитие стадии хирургического наркоза	Сильная артериальная гипотензия, коллапс
Выраженная миорелаксация	Повышение внутричерепного давления
Быстрое пробуждение	Нарушение течения беременности
Возможность совместного применения с кислородом и закисью азота	
Управляемая артериальная гипотензия	
Расслабление матки для операций на плоде в пренатальном периоде	
Не огне- и взрывоопасен	

ЭНФЛУРАН

- В отличие от фторотана незначительно ослабляет сердечные сокращения, не провоцирует брадикардию и аритмию.
- В начале наркоза возникают подергивания мимических, жевательных и мышц конечностей, кратковременные клонико-тонические судороги.
- Увеличивает мозговой кровоток, повышает ВЧД, тормозит потребление кислорода мозговой тканью.
- Сильно угнетает дыхание, нарушает газообмен в легких, расширяет бронхи, вызывает артериальную гипотензию, расслабляет матку, не повреждает печень и почки.

ЭНФЛУРАН

- При биотрансформации энфлурана (2,4% дозы) образуется большое количество ионов фтора. Это не сопровождается нефротоксичностью, так как фтор быстро поступает в кости.
- В группе галогенсодержащих общих анестетиков отличается наименьшей растворимостью в липидах и не задерживается в жировых депо.

ЭНФЛУРАН

Достоинства	Недостатки
Глубокий, быстро наступающий наркоз	Умеренное раздражающее действие
Выраженная миорелаксация	Подергивание мышц, судороги
Быстрое пробуждение	Угнетение дыхания, гипоксия
Редкое развитие аритмий	Артериальная гипотензия
Отсутствие гепато- и нефротоксичности	Повышение внутричерепного давления
Не огне- и взрывоопасен	

Побочные эффекты.

- Снижение АД,
- Брадикардия,
- Увеличение чувствительности сердца к катехоламинам, аритмии,
- Угнетение дыхания,
- Бронхоспазм
- Нарушения функции печени (желтуха, гепатит, гепатонекроз),
- Черепно-мозговая гипертензия,
- Злокачественная гипертермия,
- Постнаркозный делирий.
- Интеллектуально-мнестические нарушения (2-3 дня после анестезии), ухудшение настроения (в течение 6 дней),
- Лейкоцитоз,
- После пробуждения - головная боль, тошнота, тремор.
- Резкий запах энфлурана может вызвать задержку дыхания, кашель, ларингоспазм.

Требования к анестезии у детей

- Возможность отложить венепункцию;
- Мощный и управляемый общеанестетический эффект.
- Преимущества ингаляционной анестезии в педиатрии:
- Не нужен венозный доступ;
- Низкий МАК, высокая управляемость;
- Сохранение тепла и влаги при низкоточной методике.

ГАЗООБРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АЗОТА ЗАКИСЬ

- (веселящий газ) – бесцветный газ характерного запаха, хранится в металлических баллонах под давлением 50 атм в жидком состоянии, не горит, но поддерживает горение.
- Практически нетоксичное средство, не обладает раздражающими свойствами. Не оказывает отрицательного действия на паренхиматозные органы.
- В субнаркотических концентрациях (20-30%) вызывает эйфорию (веселящий газ) и сильную анальгезию.

АЗОТА ЗАКИСЬ

- плохо растворима в крови, но хорошо растворяется в липидах ЦНС, поэтому наркоз возникает очень быстро.
- По-существу недостаток один - низкая активность. Вызывает наркоз, хирургическую стадию, лишь в концентрациях 94-95 процентов во вдыхаемом воздухе.
- Однако даже при использовании таких высоких концентраций не достигается полное подавление рефлексов, не снижается тонус скелетной мускулатуры. Использовать такие концентрации невозможно (развивается гипоксия).

АЗОТА ЗАКИСЬ

- ✓ В практической анестезиологии поэтому применяют смесь 80 процентов закиси азота и 20 процентов кислорода. Необходимой глубины наркоза нет, нет и достаточной миорелаксации. Достигается лишь начальный уровень стадии хирургического наркоза.
- ✓ Поэтому закись азота сочетают с другими препаратами, например фторотаном, получая тем самым азеотропную смесь (нераздельно кипящая смесь) и другими ингаляционными и неингаляционными анестетиками, а также с миорелаксантами.
- ✓ Отмечается быстрое пробуждение.
- ✓ При повторном применении и у медицинских работников возможно развитие макроцитарной анемии, лейкопении и тромбоцитопении (взаимодействует с Co входящим в структуру витамина B12 ингибирует зависимый от фермент метионинсинтетазу).

АЗОТА ЗАКИСЬ

□ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) чистый газ назначается для рауш-наркоза, т. е. для обезболивания на этапах транспортировки (перелом бедра, инфаркт миокарда, вскрытие гнойников);
 - 2) в комбинации с фторотаном, как основной наркоз при различных обширных операциях, при добавлении миорелаксантов для комбинированного наркоза (закись азота + фторотан + миорелаксант).
 - 3) обезболивание - роды; ИМ; острый панкреатит
 - 4) вводный наркоз (80% закиси азота и 20% O₂).
- ПРОТИВОПОКАЗАН при гипоксии и тяжелых заболеваниях легких, сопровождающихся нарушением газообмена в альвеолах.

АЗОТА ЗАКИСЬ

Достоинства	Недостатки
Отсутствие раздражающего действия	Недостаточная глубина наркоза и миорелаксация
Быстрое наступление наркоза и пробуждение	Ослабление сердечных сокращений
Выраженная анальгезия	Нарушение кроветворения
Не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры	Нарушение давления в полостях, содержащих воздух
Не горит, но поддерживает горение	Диффузионная гипоксия

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

- ✓ обычно используют парентерально, редко - энтерально. Наиболее часто - это внутривенный путь введения.
- ✓ В 1909 г. неингаляционный наркоз гедоналом был проведен хирургом С.П.Федоровым в госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга при ампутации голени.
- ✓ Это средство было предложено к применению основоположником отечественной фармакологии Н.П. Кравковым. Он предложил также комбинированный наркоз гедонала и хлороформа.
- ✓ Тиопентал-натрий применяют с 1935 года.

По продолжительности действия препараты для внутривенного наркоза классифицируют:

- 1) препараты кратковременного действия (продолжительность наркоза 3 - 5 минут) - пропофол (диприван, рекофол), кетамин (кеталар, калипсол) (в/в);
- 2) средней продолжительности действия (продолжительность действия - 20-30 минут) - тиопентал-натрий, кетамин (в/м), мидазолам (дормикум, флормидал);
- 3) длительного действия (продолжительность действия - от 60 минут до 2 часов) - натрия оксибутират.

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

- ✓ (Diprivanum); МНН - PROPOFOL. Изотоническая жировая эмульсия белого цвета для в/в введения, 0,01 в 1 мл. Средство ультракороткого действия.
- ✓ **Фармакологические эффекты:** это средство для наркоза ультракороткого действия с быстрым наступлением эффекта (30 сек.) и быстрым выходом из наркоза.
- ✓ Быстрое наступление эффекта обусловлено высокой липофильностью пропофола и легким прохождением через гематоэнцефалический барьер.

В/в анестезия

- | За | Против |
|--|---|
| ☞ Нет загрязнения атмосферы | ☞ Индивидуальные особенности в: <ul style="list-style-type: none">> кинетике> динамике |
| ☞ Возможна индукция | ☞ Необходим венозный доступ |
| ☞ Возможно применение и вне операционной | ☞ Автоматизированная система для инфузий + компьютер |
| ☞ Не требуется испаритель | ☞ Невозможно измерить концентрацию |
| | ☞ Цена |
| | ☞ Липофильность пропофола (нельзя хранить после вскрытия ампулы, болезненное введение) |

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

Механизм действия:

- Антагонист NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты, усиливает ГАМК-ергическое торможение, блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы.
- Оказывает нейропротекторное действие и ускоряет восстановление функций головного мозга после гипоксического повреждения.
- Тормозит ПОЛ, пролиферацию Т-лимфоцитов, выделение ими цитокинов, нормализует продукцию простагландинов.
- В метаболизме пропофола значительную роль играет внепеченочный компонент, неактивные метаболиты выводятся почками.

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

Показания:

- Средство для вводного наркоза и для поддержания общей анестезии (4-12 мг/кг/час).
- Обеспечение седативного эффекта во время интенсивной терапии, при хирургических или диагностических процедурах, сочетающихся с регионарной или местной анестезией
- Надо комбинировать с анальгетиками (низкая анальгетическая активность), можно комбинировать с закисью азота и другими ингаляционными анестетиками.

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

Побочные эффекты:

- 1) гипотензия; брадикардия;
 - 2) временное апноэ; подергивания скелетных мышц и судороги;
 - 3) при выходе из наркоза - тошнота, рвота, головная боль, судороги, тремор, астения, галлюцинации, повышение внутричерепного давления, изменение цвета мочи, бронхоспазм;
 - 4) тромбоз, флебит.
- ✓ Жировая эмульсия является хорошей средой для размножения микроорганизмов, поэтому при его применении необходимо тщательно соблюдать асептику.

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

Передозировка.

- Передозировка может вызвать угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Угнетение дыхания следует лечить искусственной вентиляцией легких, а угнетение сердечной деятельности - с помощью вазопрессоров и плазмозамещающих растворов.

ПРОПОФОЛ=ДИПРИВАН

Противопоказания:

- Непереносимость, гиперлипидемии, расстройства мозгового кровообращения, беременность, лактация.
- Анестезия у детей младше 3-х лет. Обеспечение седативного эффекта у детей младше 16-ти лет.
- Для анестезии при родоразрешении.
- Нельзя ни с чем смешивать, кроме декстрозы и лидокаина.
- С осторожностью при эпилепсии, при нарушении сердечно-сосудистой системы, почек, печени, гиповолемии.

КЕТАМИН

- (Ketaminum, флаконы по - 10 мл, 20 мл (синонимы: кеталар, калипсол) - растворы используют для в/в и в/м введения.
- Вызывает лишь общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания (состояние типа нейролептаналгезии). Но сохраняются рефлексы и повышается тонус скелетных мышц.
- Хирургический наркоз под действием кетамин не развивается. Это состояние получило название «диссоциативная анестезия» (угнетает одни образования ЦНС и не влияет на другие, то есть диссоциация в их действии).

КЕТАМИН

- Анестезирующим действием обладает не только сам анестетик, но и его метаболиты (норкетамин).
- После попадания в ток крови препарат накапливается в высокоперфузируемых тканях, при этом уровень в головном мозге в 4-5 раз превышает уровень в плазме крови.
- Обладает потенциальным наркотическим действием.

КЕТАМИН

□ Механизм.

- Он является неконкурентным антагонистом возбуждающих медиаторов головного мозга глутаминовой и аспарагиновой кислот в отношении NMDA-рецепторов, блокада этих рецепторов приводит к нарушению деполяризации мембраны.
- Кроме того, кетамин стимулирует освобождение энкефалинов и β-эндорфинов;
- Тормозит нейрональный захват серотонина и норадреналина. Что приводит к тахикардии и росту артериального и внутричерепного давления, расширению бронхов.
- Оказывает нейропротекторное действие.

КЕТАМИН

Достоинства:

- 1) большая широта терапевтического действия;
 - 2) быстрое вхождение;
 - 3) хорошее обезболивание.
- При в/в введении эффект вызывается через 30-60 секунд и длится 5-10 минут, а при в/мышечном - через 2-6 минут и продолжается 15-30 минут. Имеется опыт эпидурального введения кетамина, что пролонгирует эффект до 10-12 часов.

КЕТАМИН

Побочные эффекты.

- Миорелаксации нет, могут наблюдаться произвольные движения конечностей. Глоточный, гортанный, кашлевой рефлекс сохранены.
- АД повышается, пульс учащается. Могут быть гиперсаливация, ларингоспазм.
- В послеоперационном периоде нередки яркие, но неприятные сновидения, психомоторные реакции, галлюцинации, бред (надо в/в ввести сибазон).

КЕТАМИН

□ Применяют для:

- 1) введения в наркоз (вводный);
- 2) для проведения кратковременных болезненных манипуляций (обработка ожоговых поверхностей, катетеризация сердца и бронхоскопия), извлечение инородных тел, в стоматологии (пульпит, вскрытие флегмон и т. п.);
- 3) обезболивание при массовом поступлении (в/м);
- 4) комбинированный (фторотан плюс миорелаксанты), при проведении кесарева сечения.

КЕТАМИН

Противопоказания

- нарушения мозгового кровообращения,
- артериальная гипертензия,
- эклампсия,
- сердечная недостаточность,
- эпилепсия и другие судорожные состояния.

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

□ Механизм.

- Барбитураты как агонисты барбитуровых рецепторов ГАМК-ергических синапсов, аллостерически усиливает действие ГАМК на ГАМК-рецепторы, что обуславливает угнетение ретикулярной формации среднего мозга и ослабление ее активирующего влияния на кору больших полушарий.

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

- ✓ седативный, снотворный, противосудорожный и наркозный эффекты.
- ✓ Производный барбитуровой кислоты.
- ✓ При в/в введении вызывает наркоз примерно через 1 минуту («на конце иглы») без стадии возбуждения. Продолжительность действия - 20-25 минут.
- ✓ Внутримышечно вводят 5% р-р из расчета 12-25 мг/кг, сон через 7-8 мин, длительность 1 час.
- Фармакокинетика.
- ✓ Тиопентал депонируется в больших количествах в жировой ткани, медленно окисляясь в печени. Выход из жировых депо обеспечивает посленаркозную сонливость и депрессию.

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

- Так как в/в путь введения, мало возможности повлиять на характер воздействия после введения, то есть такой наркоз плохо управляем. У препаратов малая широта терапевтического действия, угнетают дыхание, слабые анальгетики, слабая миорелаксация.
- следует вводить очень медленно, так как может наступить резкое угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, а также сердца (апноэ, коллапс).

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

- ❑ Используют для:
 - 1) вводного наркоза
 - 2) кратковременных оперативных вмешательствах (как самостоятельное средство). Премедикация атропином необходима.
- ✓ Бемеград - антагонист барбитуратов.

Недостатки:

- подергивания мышц,
- ларингоспазм,
- возбуждение п. vagus – брадикардия и бронхоспазм, повышение секреции желез, в том числе бронхиальных,
- вызывает артериальную гипотензию, так как тормозят СДЦ и блокируют симпатические ганглии.

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

Противопоказан при

- заболеваниях печени, почек,
- сепсисе,
- лихорадке,
- гипоксии,
- сердечной недостаточности,
- воспалительных процессах в носоглотке.

НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ (ГОМК)

- ✓ (в ампулах по 10 мл 20% раствора) синтетический аналог естественного метаболита ЦНС.
- ✓ ГАМК - естественный тормозной медиатор, а ГОМК, т. е. натрия оксибутират - его аналог (вместо аминогруппы имеется гидроксильная группа). Оказывает седативное, снотворное, антигипоксическое (в мозге, сердце, сетчатке глаза), миорелаксивное, противосудорожное, ноотропное действие и вызывает наркоз.
- ✓ В организме превращается в ГАМК, возбуждает ГАМКа-рецепторы, уменьшает высвобождение возбуждающих медиаторов и усиливает постсинаптическое торможение.

НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ (ГОМК)

- Хирургическая стадия наркоза наступает через 30-40 минут после в/в введения и продолжается 1,5 – 3 часа. При сочетании с другими средствами для наркоза и анальгетиками (слабая анальгезирующая активность) повышает их активность.
- Вызывает выраженную релаксацию мышц.
- Активность его недостаточна, поэтому вводят в больших дозах (2,0-4,0).
- Не угнетает дыхательный, сосудодвигательный центры, сердце, умеренно повышает АД, сенсibiliзирует α-адренорецепторы к действию катехоламинов.
- Можно использовать энтерально, парентерально и ректально.

НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ (ГОМК)

Используют для

- вводного и комбинированного наркоза,
- для обезболивания родов,
- при гипоксическом отеке мозга,
- как противошоковое средство.
- ❑ Противопоказан при
 - ✓ миастении, гипокалиемии,
 - ❑ с осторожностью
 - ✓ при токсикозе беременных, сопровождающимся артериальной гипертензией,
 - ✓ а также людям, чья работа требует быстрой психической и двигательной реакций.

АНАЛЬГЕТИКИ (ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ) (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ)

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Определение понятия «боль»

➤ **Боль** – это неприятное субъективное ощущение, обладающее в зависимости от его локализации и силы различной эмоциональной окраской, сигнализирующее о повреждении или об угрозе существованию организма и мобилизирующее системы его защиты, направленные на осознанное избегание действия вредоносного фактора и формирование неспецифических реакций, обеспечивающих это избегание.

Виды боли:

- Соматическая (травматическая, воспалительная) опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки - Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.
- Висцеральная (ишемическая, спастическая, конгестивная) - внутренние органы. Характерна приступообразная боль (колики).
- Нейропатическая «фантомная» - эффективен Габапентин
- Психогенная
- Онкологическая

Не существует «идеального»
анальгетика, универсального для
всех видов боли.

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль.

При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать:

- специальные болевые рецепторы (ноцицепторы)
- баро-, термо-, и хеморецепторы

Ноцицептивная система *представлена:*

- ✓ специфическим путем
- ✓ неспецифическим путем

Антиноцицептивная система

Нейрональная

Гуморальная

Опиоидная
Энкефалины
и
эндорфины
ЦНС

Неоопиоидная
Серотонин,
норадреналин,
дофамин ЦНС

Опиоидная
Бета-эндорфин
гипофиза,
выделяющийся
в кровь

Неоопиоидная
Вазопрессин

Антиноцицептивная система

- В 1975 году Х. Костерлиц и Р. Хьюз в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов.
- В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: *мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон*.
- Далее были обнаружены в экстрактах мозга вещества, обладающие опиатной активностью.
- В настоящее время их называют опиоидными нейропептидами (эндогенными морфиноподобными соединениями).
- Эндогенных лигандов несколько, они все являются олигопептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием ЭНДОРФИНЫ (то есть эндогенные морфины).
- Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют ЭНКЕФАЛИНАМИ (метионин-енкефалин, лизин-енкефалин).

Типы опиатных рецепторов

Рецептор	Эндогенный агонист	Экзогенный агонист
μ (мю)	Бета – эндорфин Эндоморфин	Морфин Фентанил
δ (дельта)	Лей – энкефалин Мет – энкефалин	DPDPE Дельторфин
κ (каппа)	Динорфин	Бупренорфин Пентазоцин
Ноцицептиновые	Ноцицептин	

Антагонистом первых трех типов рецепторов является налоксон.

Эффекты, связанные со стимуляцией разных типов опиоидных рецепторов

В настоящее время описано 5 типов опиатных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма, эпсилон.

Типы рецепторов	Предполагаемые эффекты
μ-(мю)	Анальгезия, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики пищеварительного тракта, брадикардия, мнот
κ-(каппа)	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, психозомиметический эффект
δ-(дельта)	Анальгезия

АНАЛЬГЕТИКИ

- **АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛП** (анальгетики) – это обезболивающие ЛП резорбтивного действия, не выключающие сознание, и не угнетающие другие виды чувствительности. (анальгезия - утрата болевой чувствительности; an - отрицание, algos - боль).
- Издавна врачи старались избавить больного от боли. Гиппократ 400 лет до н. э. писал: "...удаление боли есть труд божественный".
- Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

АНАЛЬГЕТИКИ

- **I-я - наркотические (опиоидные) анальгетики или группа морфина.**
Данная группа средств характеризуется:
 - 1) обладают сильной анальгезирующей активностью, позволяющей использовать их как высокоэффективные болеутоляющие средства;
 - 2) эти средства могут вызвать наркоманию, то есть пристрастие, лекарственную зависимость связанную с особым их влиянием на ЦНС, а также развитие болезненного состояния (абстиненции) у лиц с развившейся зависимостью;
 - 3) при передозировке у больного развивается глубокий сон, переходящий последовательно в наркоз, кому и, наконец, заканчивающийся остановкой деятельности дыхательного центра. Поэтому они и получили свое название - наркотические анальгетики.

Наркотические анальгетики – это экзогенные агонисты опиатных рецепторов, включенные в перечень ПККН.

Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (№ 681 от 30.06.98):

4 Списка (наркотических средств и психотропных веществ):

- Список I - запрещенные (152 наркотика + 12 психотропных)
- Список II - ограниченные с полным контролем оборота (44+10)
- Список III - -/- с исключением некоторых мер контроля (18)
- Список IV - прекурсоры с ограниченным оборотом (26)

АНАЛЬГЕТИКИ

- **II-я группа средств - это ненаркотические (неопиоидные) анальгетики:**
 - ✓ классическими представителями которых являются: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен.
 - ✓ Препаратов здесь много, но все они не вызывают привыкания, т. к. обладают иными механизмами действия.

**Наркотические анальгетики
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ**

- **1803 г. ганноверский фармацевт Сертюнер** выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия – морфин. (назвал в честь греческого бога сна Морфея).
- **Синтез морфина** осуществлён в 1952 г., промышленно нерентабелен.
- **До сих пор морфин** получают из опия, производство которого разрешено лишь некоторым странам (ООН)

Механизм болеутоляющего действия

- Наркотические анальгетики играя роль эндогенных опиатных пептидов, являясь имитаторами действия эндогенных лигандов (эндорфинов и энкефалинов), **повышают активность антиноцицептивной системы и усиливают тормозное ее влияние на систему боли.** Морфин и другие препараты этой группы преимущественно **подавляют ноющую, тянущую боль.**
- **Взаимодействие опиоидных анальгетиков с пресинаптическими опиатными рецепторами приводит к торможению высвобождения «болевых» медиаторов из пресинаптических окончаний** (наибольшее значение имеет пептид из 11 аминокислот – вещество P).
- Активация **постсинаптических опиатных рецепторов** сопровождается **снижением возбудимости нервных клеток**, воспринимающих болевые импульсы.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Подавляя эту боль, препараты **тормозят эмоциональную реакцию** на нее, в результате чего наркотические анальгетики предупреждают нарушения функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдания, связанные с болью.
- **Сильные анальгетики (фентанил)** способны **подавить проведение возбуждения и по специфическому ноцицептивному пути.**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Центральные эффекты

- Анальгезия
- Угнетение дыхания
- Подавление кашлевого рефлекса
- Седативный эффект
- Снотворный эффект
- Эйфория
- Тошнота и рвота
- Ригидность мышц туловища
- Повышение спинальных рефлексов (коленного и др.)
- Миоз

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Периферические эффекты

- Обстипационный
- Брадикардия и артериальная гипотензия
- Повышение тонуса гладкой мускулатуры билиарного тракта и сфинктера Одди
- Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, мочевого пузыря и сфинктера уретры, уменьшение мочеотделения
- Гипотермия

**НЕОПИАТНЫЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Препарат	Сайт связывания	Эффект
Морфин	Na канал кардиомиоцитов	Брадикардия
Морфин	5HT – рецептор (+)	Угнетение моторики и секреции кишки
Меперидин Тримеперидин	Альфа 2 – адренорецептор (+)	Седация Гипотензия
Морфин Кодеин Фентанил (и его группа)	N – метил – D – аспартатные (NMDA) рецепторы к глутамату (-)	Резкое ограничение входа кальция в нейроны коры Нейропротекция Эйфория

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

- Морфин
- Метилморфин
- Тебаин
- Омнопон

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Этилморфин;
- Бупренорфин (производное тебаина);
- Нальбуфин
- Диацетилморфин (героин)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- ✓ Производные фенилпиперидина
 - Тримеперидин = Промедол
 - Фентанил
- ✓ Производные морфина
 - Бупторфанол = Морадол = Стадол
- ✓ Производные бензморфана
 - Пентазоцин = Лексир = Фортрал
- ✓ Производные разных химических групп
 - Тилидин = Валорон
 - Трамадол = Трамал
 - Просидол

Природные опиаты

Алкалоид	Процент в опиуме - сырце
Морфин	18 – 22
Папаверин	24 – 46
Метилморфин	11 – 19
Тебаин	4 – 12

Содержание конкретных алкалоидов зависит от сорта *Papaver somniferum* и от условий произрастания растения

В России неочищенная смесь алкалоидов опиума выпускается под названием «Омнопон»

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

В отношении рецепторов препараты могут быть подразделены на:

- Полные агонисты
- Частичные агонисты
- Частичные агонисты – антагонисты
- Полные антагонисты

ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

- **АГОНИСТЫ** (активируют все типы рецепторов).
Морфин, тримеперидин, фентанил, трамадол, просидол
- **ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ** (активируют преимущественно мю- и каппа – рецепторы).
Бупренорфин
- **АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ** (активируют каппа-рецепторы и блокируют мю- рецепторы).
Пентазоцин, бупторфанол, нальбуфин.
- АНТАГОНИСТЫ** (блокируют все типы опиатных рецепторов) Налоксон, налтрексон.

МОРФИН

- **Morphini hydrochloridum** (амп. 1% - 1 мл). Родина мака - Малая Азия, Китай, Индия, Египет. Морфин свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.
- Морфина в опиуме содержится 10-11%, что составляет почти половину доли всех имеющихся в нем 20 алкалоидов.
- Применяются в медицине давно 5000 лет назад.

Действие морфина на ЦНС

оказывает обезболивающее действие, существенно не изменяющие функции ЦНС.

1. Он повышает порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории).
 2. Изменяет эмоциональную реакцию на боль. В терапевтических дозах он может даже не полностью устранять ощущения боли, но больные воспринимают ее как нечто постороннее.
- Анальгезия, не сопровождается смазанностью речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, вибросенситивность, слух.
 - Болеутоляющий эффект является для морфина основным. В современной медицине это одно из самых сильных обезболивающих средств.
 - Эффект развивается через несколько минут после инъекции.
 - Чаще морфин вводят в/м, п/к, но можно и в/в.
 - *Действие длится 4-6 часов.*

Анальгетические эквиваленты опиоидов.

Опиоиды	Пути введения	Эквивалентные дозы
Морфин	Парентерально	10 мг
Коден	Парентерально	130 мг
	Энтерально	200 мг
Леворфанол	Парентерально	2 мг
	Энтерально	4 мг
Гидроморфон	Парентерально	1,5 мг
	Энтерально	7,5 мг
Меперидин	Парентерально	75 мг
	Энтерально	300 мг
Метадон	Парентерально	10 мг
	Энтерально	20 мг
Фентанил	Парентерально	100 мкг
	Энтерально	не выпускается

Действие морфина на ЦНС

успокаивающее и снотворное действие.

- Седативный эффект морфина выражен очень четко и заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления.
- От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются.
- Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженным.

Действие морфина на ЦНС

влияние на настроение.

- При повторном введении морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу, возникает чувство безразличия к окружающему миру.
- Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной инъекции.

Влияние морфина на гипоталамус

- Тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела при отравлениях морфином.
- С влиянием на гипоталамус связана также и стимуляция высвобождения антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи.
- Стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона.
- Снижается аппетит.

Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- Угнетение дыхательного центра связано со снижением его чувствительности к углекислому газу.
- По времени пик угнетающего действия морфина на дыхание проявляется на 7-10 минуте после в/в инъекции, на 30-й после в/м на 60-90-й после п/к в терапевтических дозах.
- Активность дыхательного центра и минутный объем вентиляции восстанавливаются через 4-5 часов.
- Опиоидные анальгетики хорошо проникают через плацентарный барьер – угнетают дыхание плода.

Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- Угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.
- Стимуляция нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IV желудочка, вызывает тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту. В этой связи применение рвотных средств при отравлении морфином бесполезно.

Возбуждение центра глазодвигательного нерва

- Опиоидные анальгетики способны вызвать значительное сужение зрачка (миоз), что может иметь диагностическое значение.

Периферические эффекты морфина

влияние на сосуды.

- Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию.
- Вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров, частично за счет прямого действия и частично за счет высвобождения гистамина.
- Таким образом, он может вызывать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек, зуд, потливость.

влияние на сердце

- Урежение ЧСС.
- Один из препаратов выбора при инфаркте миокарда.

Периферические эффекты морфина

влияние на ЖКТ

- в основном за счет повышения активности нейронов центра n. vagus, и в меньшей степени за счет прямого влияния на нервные элементы стенки ЖКТ.
- Вызывает сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику.
- Секреция слюны, соляной кислоты и секреторная активность слизистой оболочки кишечника уменьшаются.
- Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам.
- Повышает тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди.
- Поэтому, хотя анальгетический эффект облегчает состояние больного при желчных коликах, течение самого патологического процесса усугубляется.

Периферические эффекты морфина

- Повышает тонус матки и мочевого пузыря, мочеточников, сокращается висцеральный сфинктер, что ведет к задержке мочи.
- Повышает тонус бронхов и бронхиол.

При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками.

Фармакокинетика морфина

- Из ЖКТ всасывается недостаточно хорошо.
- Значительная часть его инактивируется при первом прохождении печени.
- Морфин – плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин). Героин – хорошо проникает через ГЭБ. В мозге диацетилморфин гидролизует до моноацетилморфина, и далее – до морфина.
- Героин: в США – 1 млн. потребителей, в 2 раза дороже золота по весу. Самое наркотическое вещество – α-метил-фентанил (наркотический потенциал в 600 раз больше, чем у морфина).
- В неизменном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7 - 10%) — ЖКТ.
- Длительность анальгезирующего определяется биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма, также вариабельной генетически детерминированной фармакологической активностью его активного метаболита.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Тяжелые травмы и ожоги.
- Хронические боли у онкологических больных.
- Перед операцией в составе премедикации.
- В послеоперационном периоде в качестве обезболивающего.
- Инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма).
- Приступы почечной колики, желчнокаменной болезни (вводят вместе со спазмолитиком атропином),
- Острый панкреатит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:

- Ранний детский возраст (до 3-х лет) - опасность угнетения дыхания;
- У беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);
- Угнетение дыхания, острые заболевания органов брюшной полости (до постановки диагноза).
- При черепно-мозговых травмах (высокая вероятность угнетения дыхания и провокация отёка мозга)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- Дисфория, запор, сухость во рту, затуманенность мышления, головокружение, тошнота и рвота, угнетение дыхания, головная боль, повышенная утомляемость, парестезии, брадикардия.
- Иногда встречаются непереносимость в виде тремора и бреда, а также аллергических реакций.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

- антибрадикардическими (атропин).
- аналептиками (кофеин).
- противорвотными (метоклопрамид).
- слабительными (лист сенны).
- миотропными спазмолитиками (папаверин).
- антигистаминными ЛП.

ОМНОПОН

- Омнопон в амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор Новогаленов препарат в виде смеси 5-ти алкалоидов опия:
- 50% морфина + 32-35% кодеин + тебаин – фенантроновый ряд (на 50% меньше анальгетическая активность)
- папаверин +наркотин – изохинолиновый ряд.
- В этой связи обладает меньшим спазмогенным действием.
- Фармакодинамика аналогична морфину.
- Показания к применению практически те же. При коликах используют вместе с атропином.

ТРИМЕПЕРИДИН (ПРОМЕДОЛ)

- амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор).
- Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.
- По обезболивающей активности уступает морфину в 2-4 раза. Продолжительность действия 3-4 часа.
- Реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр.
- В отличие от морфина снижает тонус мочеточников и бронхов, расслабляет шейку матки и немного усиливает сокращения стенки матки и повышает тонус кишечника, желчевыводящих путей.
- В связи с этим ему отдается предпочтение при коликах.
- Кроме того, он может применяться во время родов (по показаниям, так как в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание плода, а также расслабляет шейку матки).

ФЕНТАНИЛ

- Превосходит по активности морфин в 100-400 раз.
- Биодоступность при пероральном приеме высокая (90%).
- Высоко липофильный, возможно сублингвальное и транскутанное применение.
- Эффект первого прохождения через печень.
- Метаболизм печеночный, метаболиты неактивны
- Возможны секреция части препарата с желчью и повторное всасывание.
- Этим обусловлен вторичный поздний пик концентрации.
- Кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты.

ФЕНТАНИЛ

- Применяют для нейролептанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таламонал).
- Такой вид аналгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например, при инфаркте миокарда.
- Сама форма обезболивания очень удобна, так как больной не реагирует на болевое раздражение (анальгезирующий эффект) и с полным безразличием относится ко всему происходящему (нейролептический эффект).

ФЕНТАНИЛ

АТАРАЛГЕЗИЯ

- Сочетание транквилизатора бензодиазепинового ряда (диазепама) с тримеперидином (реже с фентанилом).
- Применяют у детей.

ФЕНТАНИЛ

- Выраженное, но кратковременное угнетение центра дыхания (вплоть до остановки).
- Повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки, что ухудшает лёгочную вентиляцию.
- Нередко возникает брадикардия.
- Прекращение эффекта связано с перераспределением в организме (снижение концентрации в ЦНС, повышение в периферических тканях).
- Возможно сублингвальное и транскутанное применение.

АЛЬФЕНТАНИЛ

- По действию очень похож на фентанил;
- Анальгетический эффект слабее в 5 раз, но продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности.
- Высокая жирорастворимость;
- Высокая связь с белками (90%);
- Объем распределения 0,4-1 л/кг;
- Биодоступность 100%;
- Метаболизм печеночный;
- Нет вторичного позднего пика;
- Метаболиты неактивны.

АЛЬФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- Все виды анестезии;
- Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- Необходимо осторожное применение при гипопротеинемии;
- Применение у ослабленных больных.

СУФЕНТАНИЛ

- Анальгетический эффект сильнее в 10 раз, продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности;
- Содержит атом серы, у чувствительных лиц может вызывать аллергические реакции.
- Высокая жирорастворимость;
- Высокая связь с белками (90%);
- Объем распределения 1-1,5 л/кг;
- Биодоступность 100%;
- Метаболизм печеночный;
- Нет вторичного позднего пика;
- Метаболиты неактивны.

СУФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- Анестезия при особо травматичных операциях;
- Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- Необходимо осторожное применение при гипопроотеинемии;
- Применение у ослабленных больных.

РЕМИФЕНТАНИЛ

- Анальгетический эффект как у фентанила, продолжительность действия короче, чем у всех опиоидов;
- Нет необходимости коррекции дозы при печеночной недостаточности;
- Продолжительность действия не зависит от дозировки и длительности введения.
- Высокая жирорастворимость;
- Средняя связь с белками (70%);
- Объем распределения 0,3-0,4 л/кг;
- Только внутривенное введение;
- Уникальный метаболизм – гидролиз неспецифическими холинстеразами;
- Метаболиты неактивны.

РЕМИФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- Анестезия при особо травматичных операциях любой длительности;
- Особенно показан при выраженной печеночной недостаточности;
- Необходимо постоянное внутривенное введение, нет других форм;
- Применение у самых тяжелых больных.

Карфентанил

- Синтетический опиоид, с длительным периодом действия.
- В 5000 раз сильнее морфина.
- Применяется в ветеринарии для введения в наркоз крупного рогатого скота.
- Препарат можно использовать, как водный раствор, так и аэрозоль.
- Действие прерывается антагонистами морфина, правда необходимы чрезвычайно высокие дозы.
- По сообщениям СМИ, при освобождении заложников Театрального центра на Дубровке в Москве (2002г.), одна из заложниц скончалась после введения аэрозоля карфентанила, поскольку не оказалось достаточного количества антидота.

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- наркотический анальгетик, производное тебаина.
- Фармакологическое действие: Наркотический анальгетик, частичный агонист мю- и каппа-опиоидных рецепторов. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр. В плане развития лекарственной зависимости при длительном применении менее опасен, чем морфин. Начало действия после в/в введения - 15 мин, после в/м и сублингвального - 30 мин. При сублингвальной аппликации Стах в плазме достигается в среднем через 1 ч. T1/2 при в/м и сублингвальном применении — 3–6 ч. Равномерно распределяется по тканям, проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, продукты метаболизма выделяются с желчью, незначительное количество экскретируется почками. Продолжительность действия: при внутривенном и внутримышечном введении - 6 часов.
- Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки подъязычные, трансдермальная терапевтическая система
- Показания: Болевой синдром (сильной и средней интенсивности): у онкологических больных, послеоперационная боль, стенокардия, инфаркт миокарда, почечная колика, ожоги.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- **Противопоказания:**
Гиперчувствительность, лекарственная зависимость физическая, угнетение дыхательного центра, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет). С осторожностью: Дыхательная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность, микседема, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, угнетение ЦНС, ЧМТ, токсический психоз, гиперплазия предстательной железы, стриктура мочеиспускательного канала, алкоголизм, пожилой возраст.
- **Побочные действия:**
Дыхательная система: угнетение дыхательного центра.
Сердечно-сосудистая система: брадикардия, тахикардия, гипотензия, артериальная гипертензия.
ЦНС: седативный эффект, головокружение, головная боль, эйфория, спутанность сознания, депрессия, одышка, заторможенность, замедление скорости психических и двигательных реакций; галлюцинации.
ЖКТ: тошнота, рвота, повышенное потоотделение, сухость во рту,
Глаз: миоз.
Вегетативная нервная система: красный дермографизм, сухость во рту, повышенная чувствительность к холоду. Кожная сыпь.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- **Передозировка.** Симптомы: тошнота, рвота, сонливость, выраженный миоз.
- **Симптомы интоксикации.** Сонливость, кома, остановка дыхания, апноэ, нарушение сердечного ритма, дыхательный и метаболический ацидоз, возникновение синдрома отмены наркотических анальгетиков (схваткообразные боли в животе, рвота, парестезии, заложенность носа, слезотечение, зевота, потливость, тремор, миалгии), сосудистый коллапс, остановка сердца, возможен летальный исход.
Лечение: промывание желудка, налоксон (в/в), стимуляторы дыхания (доксапрам в/в).
- **Взаимодействие:**
Усиливает действие наркотических анальгетиков, фенотиазинов, анксиолитиков, седативных, снотворных, общих анестетиков, этанола, ингибиторов MAO.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- **Способ применения и дозы.**
- **В качестве обезболивающего средства:**
внутривенно/внутримышечно 0,3 - 0,6 мг (6 - 12 мкг/кг) каждые 6-8 часов, внутривенно капельно 25 - 250 мкг/ч.
Эпидурально капельно 5-50 мкг/ч.
Эпидурально болюсно 50 - 60 мкг (1 мкг/кг).
- При субингивальном приеме — 200-400 мкг с интервалом между приемами 6-8 ч.
- У пациентов с нарушением функции печени или почек элиминация препарата замедлена, что приводит к накоплению его в организме и усилению его седативного эффекта.
- Для усиления анальгетического эффекта возможно сочетание с наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, а также с немедикаментозными средствами, например, с чрезкожной электростимуляцией нерва.
- **Применение.**
- Эпидурально болюсно: 60 мкг бупренорфина в 10 мл местного анестетика или изотонического раствора натрия хлорида без консервантов. Капельно: 500 мкг бупренорфина в 100 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида (5 мкг/мл).

Бупторфанол (морадол)

- Является агонистом κ -рецепторов и слабым антагонистом μ -рецепторов. Активнее морфина в 3 - 5 раз, T_{1/2} — порядка 3 ч.
- Вводят в/в или в/м через 3-4 часа. Эффект развивается сразу после в/в введения и достигает максимума через несколько минут, после в/м — через 10 минут, максимум через 30-60 минут.
- Стимулирует рвотный центр, вызывает миоз, повышает системное АД, давление в легочной артерии, КДД в левом желудочке и ОПСС. Незначительно влияет на гладкую мускулатуру кишечника, не угнетает диурез, не спазмирует сфинктер Одди.

Бупторфанол (морадол)

- **Показания к применению:** болевой синдром средней и сильной выраженности любой этиологии, в т.ч. Послеоперационный, во время родов, премедикация и сбалансированная анестезия.
- **Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность (за исключением болевого синдрома при родах), грудное вскармливание.
- **Ограничения к применению:** наркотическая зависимость, ЧМТ, возраст до 18 и после 65 лет, внутричерепная и легочная гипертензия, дыхательная, печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, ОИМ, АГ, коронарная недостаточность, лекарственная зависимость от опиоидных анальгетиков.

Бупторфанол (морадол)

- **Побочные реакции:**
- Со стороны ЦНС — сонливость, головокружение, беспокойство, спутанность сознания, эйфория, бессонница, сонливость, враждебность, нервозность, парестезия, галлюцинации, тремор, головная боль.
- Со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, анорексия, запор.
- Со стороны ССС — вазодилатация, сердцебиение, снижение АД, обморок, повышение АД, тахикардия, боль в грудной клетке.
- Аллергические реакции.

Налбуфин (нубаин).

- является агонистом сигма - рецепторов и слабым антагонистом μ - рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой для морфина. $T_{1/2} = 2 - 3$ ч. Вводят парентерально через 3 - 6 ч.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе 60 мг и более, летальная доза составляет 250 мг.
- Основные признаки: спутанное сознание, поверхностное уреженное дыхание, гипотония, резко суженные зрачки, понижение температуры тела и мочеотделения, в конце отравления - снижение АД, кожа бледная, холодная, цианотичная.
- Смерть - в результате паралича дыхательного центра или шока, отека легких и вторичной инфекции.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Специфические антагонисты:

- Налоксон, налтрексон - полные антагонисты по всем эффектам; Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.
- Налорфин - на уровне центра дыхания (при отравлении пентазоцином, бупренорфином - только налоксон).
- Налорфин, частичный антагонист морфина, в чистом виде действует как морфин (вызывает анальгетический эффект, но слабее, угнетает дыхание, дает брадикардию, суживает зрачки).
- Но на фоне введенного морфина налорфин проявляет себя как его антагонист. Обычно применяют в/в в дозе от 3 до 5 мг, при необходимости повторяя инъекции через 30 минут. Эффект его буквально возникает на "кончике иглы" - в течение первой минуты введения. При передозировке этих средств у отравленного морфином, может быстро развиться синдром отмены.

Налоксон

- блокирует все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов не обладает.
- Устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов наркотических анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При введении внутрь налоксон всасывается, но большая часть его разрушается при прохождении через печень.
- Вводят внутривенно и внутримышечно.
- Действие наступает быстро (через 1 мин) и продолжается до 2 - 4 ч.

Налтрексон

- также универсальный антагонист опиоидных анальгетиков.
- Примерно в 2 раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24 - 48 ч).
- Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли.
- Предназначен только для энтерального применения.
- Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Симптоматическая терапия:

- Промывание желудка (даже при парентеральном введении морфина, так как происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника), согревание, опорожнение мочевого пузыря (катетер), спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие пути.
- Необходимо согревание больного, если возникают судороги, используют противосудорожные.
- При глубоком угнетении дыхания производят искусственную вентиляцию легких.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Толерантность

- Продолжительный прием опиоидов в больших дозах приводит к ослаблению их действия. Поэтому требуются все возрастающие количества препарата для достижения одной и той же степени аналгезии.
- Данный феномен, называемый толерантностью, характерен для всех препаратов из группы опиоидов.
- Толерантность может возникать при назначении любого из них и сопровождается перекрестной устойчивостью к действию также и остальных опиоидов.
- Толерантность совсем не обязательно сопровождается физической зависимостью.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании. Для получения эффекта необходимы всё возрастающие дозы препарата (*до 10,0-14,0 морфина!*);
- Скорость развития толерантности и зависимости для разных препаратов отличается.
- Высокая - морфин, фентанил.
- Средняя - метилморфин, этилморфин, триперидин.
- Низкая - пентазоцин, бупренорфин, буторфанол, трамадол.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

КОМПЛЕКС СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ

- Комбинация наркотических анальгетиков с нейролептиками = нейролептаналгезия
- с траквилизаторами = транквилоаналгезия = атаралгезия.
- Применяют для усиления и пролонгирования эффекта.
- Но - усиление угнетающего влияния на ЦНС сопровождается усилением торможения дыхания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМФЕТАМИНА С НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- усиливает действие анальгетиков у больных с хронической болью.

ИНГИБИТОРЫ MAO И НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- не рекомендуют вводить одновременно из-за высокой частоты гиперпирексической комы.
- Гиперпирексия - состояние организма, характеризующееся повышением температуры тела выше 41°C.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

- увеличивают биотрансформацию опиоидов (усиливают печеночный кровоток).

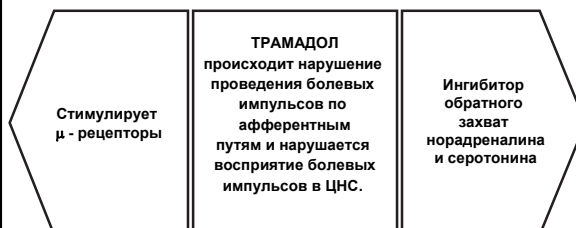
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- уменьшают биотрансформацию опиоидов (снижают печеночный кровоток).

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДА АГОНИСТА С АГОНИСТОМ-АНТАГОНИСТОМ

- должно быть очень осторожным, так как возможно уменьшение степени аналгезии или возникновение состояния абстиненции.

ТРАМАДОЛ



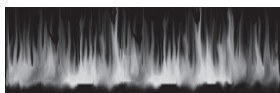
ТРАМАДОЛ

- Видимо, в связи с низким сродством к μ -рецепторам, трамадол считают анальгетиком средней силы действия, которая составляет около трети анальгетического потенциала морфина.
- Анальгетическое действие развивается через 15-30 минут после приема и продолжается 3-5 часов.
- Эффект 1 мг/кг трамадола сравним с таковым у бупренорфина в дозе 3 мкг/кг, налбуфина (1 мг/кг), морфина (1 мг/кг).
- Является очень схожим препаратом с тримеперидином;
- Практически все фармакокинетические показатели совпадают;
- Значительно снижен аффинитет к μ рецепторам;
- Центральные эффекты практически отсутствуют.

ТРАМАДОЛ

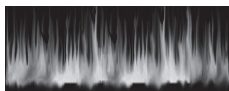
- Отсутствует влияние на дыхательный центр, нет тошноты и рвоты;
 - Не угнетает моторику ЖКТ;
 - Не вызывает седации, эйфории и галлюцинаций;
 - Не вызывает привыкания.
- Показания к применению:
- Умеренная послеоперационная боль;
 - Хроническая боль, умеренная и тяжелая;
 - При аллергии на НПВС у пациентов с болевым синдромом;
 - Преимущественно соматическая боль.

Алгоритм выбора анальгезии



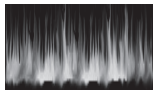
Третья ступень – сильная боль

- Сильные опиоиды
- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Аджьювантные препараты



Вторая ступень – умеренная боль

- Слабые опиоиды
- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Аджьювантные препараты



Первая ступень – слабая боль

- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Аджьювантные препараты

НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии **Е.В. Слободенюк**

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. **С.В. Дьяченко**

Хабаровск, 2015

EuroPain руководство: фармакотерапия послеоперационной боли¹

Хирургические вмешательства

«Малая» хирургия

- Грыжесечение
- Сафенэктомия
- Гинекологические операции

- Парацетамол/НПВП

- /слабые опиоиды
- Инфильтрационная анестезия и/или
- Периферическая блокада нервов

«Средняя» хирургия

- Пластика тазобедренного сустава
- Гистерэктомия
- Черепно-лицевая хирургия

- Парацетамол/НПВП +

- Инфильтрационная анестезия и/или
- периферическая блокада нервов +
- системное введение опиоидов (КПА)

«Большая» хирургия

- Торакотомия
- Обширные абдоминальные операции
- Операции на коленном суставе

- Парацетамол/НПВП +

- Эпидуральная анестезия +
- Опиоиды или
- комбинированное введение анальгетиков или системное введение опиоидов (КПА)

Обезболивание

Неопиоидные анальгетики

- **Трансдукция** - в зоне операционного поля высвобождается огромное количество медиаторов воспаления и боли (брадикинин, ПГ-е2 и др., которые воздействуют на болевые рецепторы, снижают порог их активации (сенситизация); формируется болевой импульс. *На этом уровне действуют НПВС.*
- **Трансмиссия** – процесс передачи сформированного болевого импульса по нервным волокнам в задние рога спинного мозга. *На этом уровне осуществляется действие региональных блокад, ЭДА.*
- **Модуляция** – в задних рогах включается антиноцицептивная система (большое количество опиоидных и др. рецепторов). *На этом уровне действуют опиоиды, парацетамол.*
- **Перцепция** – болевой импульс через таламус приходит в кору головного мозга, где формируется осознанное восприятие боли. *На этом уровне действуют опиоиды, парацетамол психотропные средства.*

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ - ЭТО болеутоляющие ЛП,

ингибирующие циклооксигеназу.

В отличие от наркотических анальгетиков - они

- не вызывают лекарственной зависимости,
- не угнетают дыхательный и кашлевой центры.
- В РФ доля НПВС –до 30% фарм.рынка.

Эффекты стимуляции Пг-рецепторов:

БОЛЬ, ГИПЕРТЕРМИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ

Эйкозаноид	Рецептор	Эффекты
ПГЕ ₂	EP ₁	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP ₂	Расслабление артериол, бронхов, ЖКТ
	EP ₃	Сокращение мышц бронхов, матки, угнетение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи, торможение липолиза, снижение выделения медиаторов в ЦНС
ПГF ₂	FP	Сужение венул. Сокращение миометрия.
ПГD ₂	DP	Расширение сосудов, антиагрегантный эффект, расслабление мышц матки и ЖКТ
ПГI ₂	IP	Расширение сосудов кожи, антиагрегантный эффект
ТХА ₂	TP	Сужение сосудов, агрегация тромбоцитов

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

- ЦОГ-1 (конститутивный) постоянно присутствует в клетках и регулирует синтез цитопротективных ПГ (тромбоксан A2 - тромбоцитами, простаглицлин - клетками эндотелия и слизистой оболочки ЖКТ, ПГЕ2 и простаглицлин - почками и др.
- ЦОГ-2 (индуцибельный) в норме присутствует в ничтожных количествах, но в очаге воспаления бурно нарастает (возрастает в 50 раз), индуцируя образование ПГ, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию.
- ЦОГ-3 преимущественно экспрессируется в тканях коры головного мозга определяют анальгетическую и жаропонижающую активность.

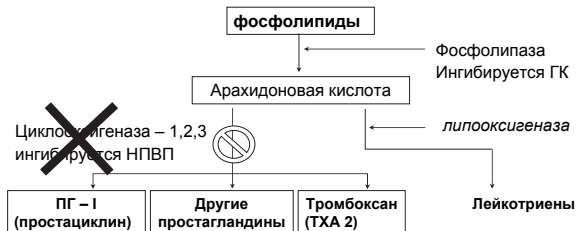
ФАРМАКОДИНАМИКА НПВП

Механизм действия предложен в 1971 г. английский фармаколог J.R.Vane (Джон Роберт Вэйн).

ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

(ЦОГ, COX, эндопероксид-простагландин-синтетаза) - ацилирование N-концевой группы серина 514

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Классификация НПВП в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ:

- Неселективные ингибиторы ЦОГ - *большинство НПВС;*
- *Селективные ингибиторы ЦОГ – I: ацетилсалициловая кислота в дозе 75 – 125 мг/сут.*
- Селективные ингибиторы ЦОГ–II: *мелоксикам, нимесулид;*
- Избирательные ингибиторы ЦОГ- II: *коксибы;*
- Селективные ингибиторы ЦОГ– III: *парацетамол, метамизол.*

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по химической структуре и активности). I группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.

<i>Салицилаты</i>	а) ацелированные: - ацетилсалициловая кислота (АСК); - лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал); б) неацелированные: - салицилат натрия; - холинсалицилат (сахол); - салициламид; - долобид (дифлунизал); - дисалцид; - трилсат.
<i>Пиразолидины</i>	- азапропазон (реймокс); - клофезон; - фенилбутазон (бутадион); - оксифенилбутазон.
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	- индометацин (метиндол); - сулиндак (клинорил); - этодалак (лодин);

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП (по химической структуре и активности). I группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.

<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	- диклофенак натрия (ортофен, вольтарен); - диклофенак калия (вольтарен – рапид); - фентизак (донорест); - лоназалак кальция (ирритен).
<i>Оксиамы</i>	- пироксикам (роксикам); - теноксикам (теноксин); - мелоксикам (мовалис); - лорноксикам (ксефокам).
<i>Алкалоны</i>	- набуметон (релифес).
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	- ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс); - напроксен (напросин); - натриевая соль напроксена (апранакс); - кетопрофен (кнавоп, профенид, орувель); - флурбипрофен (флугалин); - фенпрофен (фенопрон); - фенбуфен (ледерлен); - тиапрофеновая кислота (сургам).

II группа - НПВП со слабой противовоспалительной активностью.

<i>Производные антрациловой кислоты (фенаматы)</i>	- мекфенамовая кислота (помстал); - меклофенамовая кислота (мекломст); - нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил); - морнифлумат (нифлурил); - толфенамовая кислота (клотам).
<i>Пиразолон</i>	- метамизол (анальгин); - аминофеназон (амидопирип); - пропиофеназон.
<i>Производные парааминофенола</i>	- фенацетин; - ацетаминофен (парацетамол).
<i>Производные гетероарилуксусной кислоты</i>	- кеторолак (кеторол); - толметин (толектин).
<i>Разные</i>	- прокувазон (биаризон); - бензиламины (тантум); - нимесулид (месулид, найз); - целекоксиб (целебрекс).

Фармакологические эффекты

- Противовоспалительный эффект
- Анальгезирующий эффект
- Жаропонижающий эффект
- Антиагрегационный эффект
- Влияние на иммунную систему

Анальгезирующий эффект

Центральное анальгезирующее действие обусловлено:

1. Действием на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокада ПГ-E2, F2 α в ЦНС), которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре.
2. Способностью оказывать центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путём ингибирования деполяризации нейронов задних столбов;
3. Способностью селективно блокировать рецепторы NMDA путём подавления деполяризации ионных каналов, оказывая, таким образом, прямое и быстрое действие на трансмиссию боли.

Жаропонижающий эффект

- Пусковым звеном гипертермической реакции являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, аллергены, медикаменты), которые, попадая в организм, влияют на тепловой центр гипоталамуса посредством медиаторов лихорадки.
- Первым и наиболее важным является эндогенный пироген - низкомолекулярный белок, вырабатываемый лейкоцитами (моноцитами, макрофагами) после активации их лимфокинами.
- Эндогенный пироген является специфическим для лихорадки и действует на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса, где с участием серотонина индуцируется синтез ПГ-E1, E2.

Жаропонижающий эффект

- ПГ-E, как ингибитор фосфодиэстеразы, вызывает накопление ц.АМФ в термочувствительных клетках, что способствует повышенному поступлению Ca в клетки. Этот процесс ведет к *повышению чувствительности клеток к ацетилхолину и увеличению их электрической активности.*
- Возбуждение передается нервным клеткам заднего гипоталамуса, что приводит с одной стороны к *интенсификации теплопродукции*, а с другой - *периферической вазоконстрикции* и уменьшению теплоотдачи, что в целом ведет к лихорадке.

Жаропонижающий эффект

- *Сущность жаропонижающего действия НПВП сводится к торможению передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса, что установлено электрофизиологически и биохимически.*
- Нарушением синтеза простагландинов и уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин E.

Показание к применению

- Для анальгезирующего и жаропонижающего действия - при простудных заболеваниях, головной, зубной, мышечных и суставных болях, дисменорее.
- Необходимо предупредить больного о том, что НПВП оказывают только симптоматическое действие, и при сохранении боли и лихорадки более чем на 5-7 дней, при ухудшении общего самочувствия они должны обратиться к врачу.

НПВП

- При длительном (недели, месяцы) курсовом приеме внутрь (при ревматических болезнях) - принимать сразу после еды.
- При нерегулярном приеме (как анальгетики, жаропонижающие) - принимать за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая 1/2 - 1 стаканом воды.
- После приема внутрь - не ложиться в течение 15 минут (профилактика раздражения пищевода).

Побочные эффекты НПВП

НПВП гастропатии особенно АСК, Индометацин и Пироксикам - эрозии у 20%.

Улучшение переносимости:

- Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2: Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб.
- Прием синтетического аналога простагландина E1 (стимулятор синтеза защитной слизи) - Мизопростол (Сайтотек).

Менее эффективны:

- Снижение дозы (АСК - по 325 мг)
- Модифицированные НПВП с NO
- Модификации способа введения - кишечнорастворимые формы, ректально, местно или парентерально, запивать содой, слизями и т.д.

Побочные эффекты НПВП

Токсическое действие на почки

- Блокада синтеза ПгЕ2 и простаглицлина - сужение сосудов почек и снижение почечного кровотока особенно - Парацетамол (чаще 1 таблетки в день), Индометацин, Фенилбутазон.
- Прямое раздражение ткани почек особенно АСК - интерстициальный нефрит.
- Задержка выведения мочевой кислоты особенно АСК - в суточной дозе до 4 г. В большей дозе АСК оказывает обратный эффект - урикозурическое действие

Побочные эффекты НПВП

- Анемия особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК - лейкопения, агранулоцитоз.
- Аллергия, Бронхоспазм - блокада синтеза ПгЕ1 (сокращение бронхов), активация синтеза лейкотриенов (отек бронхов) особенно - АСК.
- Токсическое действие на печень особенно - Парацетамол (более 140 мг/кг), первые сутки - человек не чувствует себя больным.

Побочные эффекты НПВП

Токсическое действие на ЦНС

- Прямое токсическое действие (судороги, снижение слуха) - особенно - Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно).
- Печеночная энцефалопатия (синдром Рея) особенно - Ацетилсалициловая кислота (у детей до 5 лет в суточной дозе более 150 мг/кг).

Токсическое действие на ССС – коксиды.

Слабость родовой деятельности - угнетение синтеза ПгЕ2 и ПгF2α ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры.

Противопоказания к применению НПВП

- Язвенные заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона) с кровотечениями «в анамнезе».
- Тяжелые нарушения функции печени и почек («желтуха» - белки глаз, слизистая полости рта; отеки лица, пальцев на руках и боль в пояснице).
- Снижение количества гранулоцитов в крови (агранулоцитоз).
- Бронхиальная астма (затруднение выдоха).
- Индивидуальная непереносимость («аллергия», сыпь на руках, синие пятна на туловище и бедрах).

НПВП

Одновременный прием двух и более НПВП НЕЦЕЛЕСООБРАЗЕН:

- Нет доказательств эффективности;
- Происходит взаимное снижение уровней в тканях и крови (АСК снижает уровень других НПВП);
- Возрастает риск побочных эффектов.

Комбинации НПВП

НПВП **усиливают** эффекты:

- Противовоспалительное действие кортикостероидов, препаратов золота, хинолонов;
- Обезболивающее действие наркотиков;
- Сахароснижающих препаратов;
- Непрямых антикоагулянтов.

НПВП **повышают токсичность:**

- Алкоголя;
- Антибиотиков – аминогликозидов;
- Сердечных гликозидов.

"Летальная комбинация" - Индометацин + Триамтерен.

НПВП **ослабляют** эффекты:

- Гипотензивных препаратов (задержка солей и воды).

Нежелательные лекарственные взаимодействия НПВП и других препаратов у пожилых (Насонов Е.Л., 1999).

Препараты	Механизм
<i>Гипотензивные:</i> -Бета-блокаторы -Ингибиторы АПФ -Диуретики	Индусируют вазоконстрикцию, задерживают соль и жидкость, вызывают гиперкалиемию
Противосудорожные	Подавляют метаболизм
Гипогликемические	Подавляют метаболизм, усиливают гипогликемический эффект
Непрямые антикоагулянты	Ингибируют метаболизм
Дигоксин	Подавляют почечный клиренс, увеличивают уровень дигоксина
Метотрексат	Интерферируют с метаболизмом, увеличивают токсичность метотрексата
Ацетилсалициловая кислота	Повышают риск кровотечений

Комбинации НПВП

Для потенцирования анальгетического эффекта к НПВП обычно добавляют:

- **Спазмолитики:** миотропного типа действия – Папаверина гидрохлорид
М-холиноблокаторы - Атропина сульфат
- **Противоаллергические (антигистаминные) препараты**
Дифенгидрамин (димедрол)
- **Препараты, улучшающие транспорт НПВП через ГЭБ в мозг и тонизирующие мозговые сосуды -** Кофеин, Алкалоиды спорыньи
- **Витамины -** Аскорбиновая кислота
- **«Типичные» комбинации -** Баралгин, Пенталгин, Аскофен, Реопирин, «Литическая смесь».

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- Больше подавляет синтез ПГ в центральной нервной системе, чем в периферических тканях.
- Селективный ингибитор циклооксигеназы III, поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие, и у него отсутствует противовоспалительная активность.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Фармакокинетика

- Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении.
- **Максимальная концентрация** в крови развивается через 0,5-2 часа после приема.
- У вегетарианцев всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте значительно ослаблено.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Фармакокинетика

- *Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии:* сначала под действием ферментных систем цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона.
- Менее 5% введенного парацетамола экскретируется в неизменном виде почками.
- Период полувыведения - 2-2,5 часа.
- Продолжительность действия - 3-4 часа.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Нежелательные реакции

- Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВП.
- Так, в отличие от АСК, он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агрегацию тромбоцитов.
- В отличие от метамизола и фенилбутазона не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию.
- Аллергические реакции на парацетамол наблюдаются редко.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- При длительном приеме парацетамола более 1 таблетки в день (1000 и более таблеток за жизнь) вдвое увеличивается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности.
- В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели.
- Не следует считать его "абсолютно безопасным" препаратом.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- **Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших (!) дозах.**

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- Одновременный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени.
- Причина - истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих *гепатотоксическим действием*.
- Подобная картина может наблюдаться и при приеме обычных доз препарата в случае сопутствующего применения индукторов ферментов цитохрома Р-450, а также у алкоголиков.
- Накопление токсичных метаболитов парацетамола, может провоцировать нефротоксичность, в связи с накоплением последних в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Нежелательные реакции

- В США за десятилетний период с 1976 по 1985 гг. были получены сообщения о более 11000 случаев возможной подозреваемой передозировки парацетамола.
- По оценкам, отравление парацетамолом составляет 5% от общего числа лекарственных отравлений в США и Великобритании.
- В 1986 г. 200 людей в Великобритании приняли чрезмерную дозу парацетамола.
- Достаточно лишь 20-30 таблеток (10-15 г) парацетамола, чтобы вызвать потенциально смертельное поражение печени.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Симптоматика отравления разделяется на 4 стадии

Стадия 1.

- Первые 12-24 часа. Легкие симптомы раздражения ЖКТ. Пациент не чувствует себя больным.

Стадия 2.

- 2-3 день. Симптомы со стороны ЖКТ, особенно тошнота и рвота, увеличением АСТ, АЛТ, билирубина, протромбинового времени.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Симптоматика отравления разделяется на 4 стадии

Стадия 3.

- 3-5 день. Неукротимая рвота, высокие значения АЛТ, АСТ, билирубина, признаки печеночной недостаточности.

Стадия 4.

- Спустя 5 дней. Восстановление функции печени, или смерть от печеночной недостаточности.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

- Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны.
- Ни в коем случае нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенobarбитал и этакриновую кислоту, которые могут оказать индуцирующее влияние на ферментные системы цитохрома Р-450 и усилить образование гепатотоксичных метаболитов.

МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

- Промывание желудка.
- Введение активированного угля.
- Вызывание рвоты.
- Ацетилцистеин (является донатором глутатиона) внутрь 20% раствор.
- Глюкоза внутривенно
- Витамин К (фитоменадион) - внутримышечно 1-10 мг, нативная плазма, факторы свертывания крови (при 3-кратном увеличении протромбинового времени).

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

Показания

- В настоящее время парацетамол рассматривается как эффективный анальгетик и антипиретик для широкого применения.
- ✓ Головная боль
- ✓ Менструальная боль
- ✓ Скелетно-мышечная боль (слабая)
- ✓ Входит в состава различных комбинаций с кодеином или кофеином.
- Он в первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к АСК и другим НПВП: у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями.
- По анальгезирующей и жаропонижающей активности парацетамол близок к АСК.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- В отношении суточных доз парацетамола существуют большие расхождения.
- В основном рекомендуются дозы от 30 мг/кг/сутки (Франция) до 65 мг/кг/сутки (США и ряд других стран).
- Суточная доза парацетамола в России – 60 мг/кг, так что 2-4 разовые дозы в день не вызывают риска гепатотоксического эффекта.

ПАРАЦЕТАМОЛ (Ацетаминофен)

- Разовая доза парацетамола 10-15 мг/кг внутрь рекомендована ВОЗ, при этом его уровень в крови лишь незначительно (и не у всех детей) превышает нижнюю границу "жаропонижающего" диапазона (10-20 мкг/мл).
- Меньшие дозы препарата не дают жаропонижающего эффекта.

МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

- В некоторых странах используется под генерическим названием дипирон.
- Несмотря на структурное сходство с фенилбутазоном, обладает значительно меньшим противовоспалительным действием.
- Это объясняется слабым влиянием метамизола на синтез ПГ в очагах воспаления.

МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

- Обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен, преимущественно, центральными механизмами, в частности, нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге.
- В отличие от других НПВП обладает спазмолитической активностью.

МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

Фармакокинетика

- Быстро и практически полностью всасывается.
- Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа.
- Период полувыведения - 2,5 часа.

Нежелательные реакции

- Необходимо помнить об опасности развития гематологических осложнений, свойственных всем пиразолонам и пиразолидинам, и соблюдать меры предосторожности.

МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

Показания

- Применяется как анальгетик и антипиретик.
- Для оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

Дозировка

Взрослые:

- внутрь по 0,5-1 г 3-4 раза в день, внутримышечно или внутривенно по 2-5 мл 50% р-ра 2-4 раза в день.

Дети:

- по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день.
- При гипертермии: внутривенно или внутримышечно в виде 50% р-ра: до 1 года - 0,01 мл/кг, старше 1 года - 0,1 мл/год жизни на одно введение.

ИБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен)

- По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам I группы.
- Однако при приеме ибупрофена в суточных дозах 1200 мг и выше достигается удовлетворительный противовоспалительный эффект.
- Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.

ИБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен)

Фармакокинетика

- Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь.
- Быстро метаболизируется и выводится из организма.
- Период полувыведения 1,8-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов.

ИБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен)

- Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций.
- Он является одним из наименее гастротоксичных среди НПВП.

Показания к применению

- Применяется чаще как анальгетик и жаропонижающее.
- Возможно использовать при легких вариантах течения ревматоидного артрита, остеоартрозах.

ИБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен)

Режим дозирования

Взрослые:

- по 400-600 мг 3-4 раза в день, препараты «ретард» - по 600-1200 мг 2 раза в день.

Дети:

- 20-40 мг/кг/день в 2-3 приема.

- С 1995 года в США ибупрофен разрешен для безрецептурного применения у детей старше 2 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально - 30 мг/кг/день.

ИБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен)

Формы выпуска:

- - таблетки по 200, 400 и 600 мг;
- - таблетки "ретард" по 600, 800 и 1200 мг;
- - крем, 5%.

Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью:

- Антидепрессанты - Амитриптилин (триптизол)
- Противосудорожные - Карбамазепин, фенитоин, этосуксимид, триметин, габапентин.
- Активаторы альфа-2-рецепторов - Клонидин.

Смотри соответствующие лекции

ПСИХОЛЕПТИКИ

Нейролептики, анксиолитики, седативные, антиманиакальные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Классификация АТХ

РАЗРЯД 1 - Лекарственные препараты, действующие преимущественно на ЦНС

- **КЛАСС (Раздел IV)**
- **1. Антипсихотические препараты (нейролептики) .**
 - 1.1. Фенотиазины и другие трициклические производные:
 - 1.1.1. Алифатические (промазин, хлорпромазин);
 - 1.1.2. Пиперидиновые (перициазин, пипотиазин, тиоридазин);
 - 1.1.3. Пиперазиновые (перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин).
 - 1.2. Тioxантены (зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен).
 - 1.3. Бутирофеноны (галопидол, дроперидол).
 - 1.4. Замещенные бензамиды (сульпирид, метоклопрамид, сультоприд, тиаприд).
 - 1.5. Производные дибензодиазепина (клозапин, оланзапин, кветиапин).
 - 1.6. Производные имидазолидинона (рисперидон).
 - 1.7. Производные индола (дикарбин).

Классификация АТХ

- **2. Анксиолитики (транквилизаторы) и снотворные препараты.**
- **3. Нормотимические препараты (тимоизолептики).**
- **4. Антидепрессанты:**
 - Трициклические антидепрессанты (ТЦА) и др. гетероциклические препараты;
 - Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО);
 - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).
- **5. Психостимуляторы (церебростимуляторы, психотоники).**
- **6. Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы).**

По влиянию на ЦНС психотропные препараты бывают:

- **Психолептики** - ЛП, угнетающие ЦНС.
- **Психонормотимические препараты** – ЛП, стабилизирующие ЦНС.
- **Психоаналептики** - ЛП, стимулирующие ЦНС.
- **Психодизлептики (галлюциногены).**

По влиянию на ЦНС психотропные препараты бывают:

- 1. Психолептические ЛП** – ЛП, оказывающие успокаивающее, затормаживающее, депримирующее действие:
- **Антипсихотики** (нейролептики, большие транквилизаторы), редуцирующие психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение
 - **Анксиолитики** (транквилизаторы) и снотворные ЛП - оказывающие успокаивающее, противотревожное и антифобическое действие, как при невротических состояниях, так и у здоровых лиц.
- 2. Нормотимические препараты** (нормотимики, тимоизолептики, стабилизаторы настроения) – ЛП, вызывающие антиманиакальный эффект. Способны (при длительном применении) предотвращать развитие очередного обострения при аффективном и шизоаффективном психозах.

По влиянию на ЦНС психотропные препараты бывают:

- 3. Психоаналептические ЛП** – ЛП с возбуждающими, стимулирующими, активирующими, психоэнергизирующими свойствами:
- **Антидепрессанты** (тимоаналептики, тимолептики) – ЛП нормализующие патологически сниженное настроение, и
 - **Психостимуляторы** (психотоники) - ЛП, вызывающие психомоторную активацию как у больных, так и у здоровых лиц.
 - **Адаптогены** – общетонизирующие ЛП.
 - **Нейрометаболические стимуляторы** (ноотропы, церебропротекторы, адаптогены, ЛП, обладающие цереброваскулярными свойствами) – ЛП, активизирующие метаболизм и энергетические процессы в клетках головного мозга.

По влиянию на ЦНС психотропные препараты бывают:

4. «Переходные ЛП» - ЛП, обладающие одновременно отчетливыми свойствами разных групп:

- Тимонейролептики (сульпирид).
- Тимотранквилизаторы (алпразолам).

По влиянию на ЦНС психотропные препараты бывают:

5. Психотоксические вещества (Мескалин, псилоцибин, ЛСД).

- Нарушают психические функции, не имеют применения в медицине. Имеют высокий наркотенный потенциал, «наркотики».

В психофармакологии:

- **Один препарат может быть эффективным при разнообразных психических состояниях (карбамазепин - эффективен не только как противосудорожный препарат, но и при маниах, депрессиях, агрессивном поведении, болевых синдромах и др.).**
- **Различные классы психотропных ЛП могут применяться при одном и том же психопатологическом феномене (некоторые антидепрессанты эффективны не только при депрессиях, но и при тревожных расстройствах).**

Значение основных нейромедиаторов

Нейромедиатор	Роль и функции
НА – норадреналин	Внимание, обучение, сон, память, настройка на опасность
5-НТ – серотонин	Сон-бодрствование, псих. функции, настроение, аппетит, боль, секс, терморегуляция, агрессия, мотивации, регенерация мозга, активация скелетной мускулатуры
ДА – дофамин	Двигательная активность, поведение, продукция ряда гипофизарных гормонов, центр рвоты
Ацетилхолин	Возбуждение, контроль псих. и моторных функций, обучение, регуляция пробуждения
ГАМК	Тормозной нейромедиатор, как для периферической, так и центральной нервной системы, и регулятор возбуждения
Гистамин	Контроль просыпания, питуитринная гормональная секреция
Глутаминовая кислота	Возбуждающий нейромедиатор

Деление групп психотропных средств по доминирующему нейромедиатору

Доминирующий медиатор	Группы психотропных средств
Дофамин	Нейролептики, противопаркинсонические препараты, психостимуляторы
Серотонин	Антидепрессанты
Норадреналин	Антидепрессанты, психостимуляторы
ГАМК	Анксиолитики, гипнотики
Ацетилхолин	Препараты для лечения болезни Альцгеймера

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ)

- **НЕЙРОЛЕПТИКИ** (греч. neuron - нерв, leptos - нежный, тонкий).
- **НЕЙРОЛЕПТИКИ** - фармакологические препараты, используемые для купирования симптоматики психозов (бред, галлюцинации, ажитированное состояние).

НЕЙРОЛЕПТИКИ

- Психоз - состояние, характеризующееся извращением реальности (то есть бредом, галлюцинациями, агрессивностью, враждебностью, аффективными расстройствами). В целом это укладывается в понятие продуктивной симптоматики.
- Психозы могут быть **ОРГАНИЧЕСКИЕ** или **ЭНДОГЕННЫЕ** (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) и **РЕАКТИВНЫЕ**, то есть являющиеся не самостоятельными заболеваниями, а состоянием, возникшим в ответ на потрясение.
- В основе психозов большое значение имеет резкое повышение симпатического тонуса в ЦНС, то есть избыток катехоламинов (норадреналина или дофамина).

Типичный этап

- **Хлорпромазин (аминазин)** явился первым препаратом группы фенотиазина, синтезирован в 1950 году химиком Шарпантье.
- В 1952 году был внедрен в клиническую практику (**Delay и Deniker**), что положило начало современной психофармакологии.
- Фенотиазины имеют трехкольцевую структуру, в которой 2 бензольных кольца соединены атомами серы и азота.

Типичный этап

- В нашей стране хлорпромазин был синтезирован в 1955 г. и получил название аминазин.
- В 1959 г. появился мощный антипсихотический нейролептик галоперидол;
- В 1966г. – нейролептик – сульпирид;
- В 1968 г. – атипичный нейролептик клозапин.

Недостатки традиционной терапии

- Психомоторная заторможенность.
- Нейтральность эмоциональных реакций.
- Амимия.
- Развитие нейролептических депрессий.
- Сосудистые нарушения.
- Нейроэндокринные побочные эффекты 20 - 40 %.
- Низкий уровень социально-трудовой адаптации.

Атипичный этап

- 1968 – клозапин (лепонекс)
- 1988 – рисперидон (рисполепт).
- 1996 – оланзапин (зипрекса).
- 1997 – кветиапин (сероквель).
- 2000 – амисульприд (солиан).
- 2001 – сертиндол (сердолект).
- 2002 – zipразидон (зелдокс).

Химическая классификация нейролептиков

Типичные нейролептики

- Фенотиазины и другие трициклические производные:
 - Алифатические (алимемазин, промазин, хлорпромазин)
 - Пиперидиновые (перiciaзин, пипотиазин, тиоридазин)
 - Пиперазиновые (перфеназин, прохлорперазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин)
- Тиоксантены (хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол)
- Бутирофеноны (бенперидол, галопидол, дроперидол)
- Производные индола (дикарбин)

Атипичные нейролептики:

- Замещенные бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд)
- Производные дибензодиазепина (кветиапин, клозапин, оланзапин)
- Производные бензизоксазола (рисперидон)
- Производные бензизотиазолилпиперазина (zipразидон)
- Прочие - производные раувольфии

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ:

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

- Психотропное действие нейролептиков определяется соотношением 2-х эффектов:
 - нейролептического эффекта;
 - антипсихотического эффекта.

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Нейролептический эффект можно охарактеризовать, как глубочайший седативный эффект (суперседативный) или сверхвыраженный транквилизирующий эффект, поэтому раньше эту группу средств называли "большими транквилизаторами".

Нейролептический эффект (седативный эффект) - выражается в:

- общей психической заторможенности;
- глубоком успокоении;
- развитии эмоциональной индифферентности;
- снижении реакции на внешние стимулы;
- ослаблению агрессивности.

Антипсихотический эффект выражается в:

- устранении специфических для психозов симптомов (таких как бред, галлюцинации);
- усилении побуждений, интереса к окружающему.

Механизм действия нейролептиков

- Блокада дофаминовых рецепторов (D₁, D₂, D₃, D₄)
- Блокада серотониновых рецепторов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D})
- Блокада M₁-холинорецепторов
- Блокада гистаминовых H₁-рецепторов
- Блокада центральных и периферических α₁-адренорецепторов

Механизмы действия нейролептиков

Нейролептический эффект (седативный эффект)

- Обусловлен антагонизмом по отношению к альфа-адренорецепторам ЦНС (в меньшей степени - к M-холинорецепторам и гистаминовым рецепторам).

Механизмы действия нейролептиков

Антипсихотическое действие

- Блокада дофаминовых (D₂) рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы лежит в основе проявления антипсихотического эффекта;
- Главным в механизме действия нейролептиков считается блокада D-рецепторов.

Атипичные нейролептики

- Клозапин - обладает низким аффинитетом к D2 рецепторам в полосатом теле и гипоталамусе, блокирует D4 рецепторы в лимбической системе, α-адрено-, М-холино-, H1-гистамино- и 5HT2A-серотониновые рецепторы.
- Сульпирид - Умеренный нейролептик, избирательно блокирует D2 и D3 – рецепторы лимбической системы, не влияет на D2 рецепторы в полосатом теле.
- Рисперидон - селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-HT2-серотонинергические рецепторы.

Отличия атипичных нейролептиков от типичных «старых»

Типичные нейролептики: Атипичные нейролептики:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Сильное и среднее антипсихотическое действие ➤ Выраженные нежелательные эффекты (ЭПС, нейроэндокринные, адрено- и холинолитические, токсико-аллергические) ➤ Действуют только на позитивные симптомы шизофрении (изолированный D2-антагонизм) ➤ Вызывают депрессию, ухудшая эмоциональное состояние и когнитивные функции больных ➤ Плохая комплаентность ➤ Нарушают качество жизни больных | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Достаточно выраженное антипсихотическое действие ➤ Отсутствие или дозозависимая ЭПС и нейроэндокринные расстройства ➤ Практически отсутствуют нежелательные адрено- и холинолитические эффекты ➤ Действуют на позитивные и негативные симптомы шизофрении (сочетанный D2- и 5-HT-антагонизм) ➤ Улучшает когнитивные функции и эмоциональное состояние ➤ Лучше переносятся больными ➤ Хорошая комплаентность ➤ Улучшение качества жизни больных |
|--|---|

Центральные фармакологические эффекты нейролептиков

- В больших дозах нейролептики оказывает гипнотический эффект (легкий, поверхностный сон).
- Данная группа ЛП оказывает выраженные фармакологические эффекты на обмен веществ.
- Прежде всего, влияет на эндокринную систему. У женщин вызывает аменорею и лактацию. Снижает либидо у мужчин (блокирование D-рецепторов в гипоталамусе и гипофизе).
- Нейролептики блокируют высвобождение гормона роста.

Классификация нейролептиков по выраженности психотропного действия

Подгруппы	МНН
<i>С преимущественно седативным действием</i>	Хлорпромазин, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, промазин и др.
<i>С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием</i>	Тиопроперазин, зуклопентиксол, дроперидол, пипотиазин, галопидол, трифлуоперазин и др.
<i>С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием</i>	Сульпирид, карбидин и др.
<i>Атипичные нейролептики</i>	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон

ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов в сосудодвигательном центре и в периферических сосудах.

ПРОТИВОРВОТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Нейролептики предупреждают рвоту, возникающую в результате раздражения рецепторов триггерной зоны рвотного центра (продолговатый мозг, дно четвертого желудочка).
- Обусловлено блокадой дофаминовых (D₂) и серотониновых рецепторов триггерной зоны, в результате сигналы не поступают в рвотный центр.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ НАРКОЗА И АНАЛЬГЕЗИИ

- Удлинение и усиление действия депрессантов ЦНС.
- Обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов ретикулярной формации ствола мозга и снижением потока активирующих влияний в кору.

ПОНИЖЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

- Обусловлено блокадой адрено- и серотониновых рецепторов гипоталамуса – угнетение центра терморегуляции - снижением активности терморегулирующих центров гипоталамуса и уменьшением теплопродукции – гипотермия.
- Расширением сосудов и увеличением отдачи тепла.

Снижение двигательной активности (миорелаксирующее действие).

- При достаточно высоких дозах нейролептиков развивается состояние катаlepsии, когда тело и конечности в течение длительного времени остаются в том положении, которое им придали.
- Такое состояние обусловлено угнетением нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации на спинальные рефлексы.

Классификация нейролептиков по выраженности антипсихотического эффекта

Подгруппа	Фармакологическое действие
<i>Фенотиазины алифатические</i>	Сильная адреноблокирующая и холиноблокирующая активность – выраженный седативный эффект и мягкое действие на ЭПС
<i>Пиперазиновые фенотиазины, бутирофеноны</i>	Слабая адреноблокирующая и холиноблокирующая активность, но сильные дофаминблокирующие свойства – наиболее выраженное глобальное антипсихотическое действие и значительные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Пиперидиновые фенотиазины, тioxантены, бензамиды,</i>	Среднее антипсихотическое действие и умеренно или слабовыраженные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты
<i>Атипичные нейролептики</i>	Достаточно выраженное общее антипсихотическое действие и отсутствие или дозозависимые экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты

Фармакокинетика нейролептиков

- Нейролептики хорошо всасываются при приеме внутрь
- Быстро распределяются в тканях организма
- Легко проникают через ГЭБ
- Высокие концентрации создаются в легких, печени и надпочечниках
- Биодоступность 60-80%
- Смах в крови производных фенотиазина и бутирофенона при пероральном приеме – через 2-6 час, а T_{1/2} составляет 10-35 час, у бензамидов – 0,5-3 и 3-10 час соответственно
- Равновесная концентрация препаратов в крови – в среднем через неделю после начала лечения.

Фармакокинетика нейролептиков

- Нейролептики связываются с белками плазмы на 85-99%
- Большинство препаратов легко проникают через плаценту (за исключением тioxантенов) и в небольших количествах – в грудное молоко
- Метаболизм в печени через систему цитохромов CYP 2D6 и 1A2
- Многие, в т.ч. фенотиазиновые производные, имеют активные метаболиты
- Большинство нейролептиков выводится в виде неактивных метаболитов почками, некоторые препараты (пипотиазин, хлорпроксен, дроперидол, тиоридазин) экскретируются преимущественно с желчью.

Показания к применению.

- **Психозы с бредом**, галлюцинациями, маниями, агрессивностью.
- **Психомоторное возбуждение** при обострении психических заболеваний, реактивные психозы при психотравмирующих ситуациях (стихийные бедствия, массовые катастрофы).
- **Тошнота и рвота центрального происхождения** (при рвоте беременных противопоказаны - тератогенное действие).
- **Нейролептаналгезия** - как метод хирургического обезболивания. Дроперидол в сочетании с фентанилом.
- **Для потенцирования действия препаратов.**
- При операциях на сердце и мозге (**гипотермический эффект**), для премедикации, для ликвидации гипертермии у детей.

При шизофрении антипсихотики применяют:

- Для купирования острого психоза.
- **Длительно** в целях непрерывного подавления продуктивной симптоматики при хроническом течении психоза или для профилактики обострений заболевания и сдерживания темпа его прогрессивности, а также для коррекции негативных (дефицитарных) расстройств.

Пролонгированные формы нейролептиков обеспечивают:

- Максимальную непрерывность терапевтического воздействия
- Надежный контроль за приемом ЛП у больных, не понимающих необходимости проведения длительной терапии
- Более стабильную и низкую концентрацию ЛП и потому меньшую выраженность НЛР.
- Более низкую суммарную дозу, что снижает риск развития поздних НЛР, в т.ч. и поздней дискинезии, уменьшает общую стоимость лечения.
- Для работающих более удобный режим дозирования и улучшение комплаентности больных.

Пролонгированные нейролептики

Препарат	Торговое название	Способ введения.	Длит. действ.
Флуфеназин	Модитен-депо	В/м	2-4 нед
Флуфеназина энантат	Модитен-рет	В/м	1-2 нед
Пипотиазин	Пипортил Л4	В/м	3-4 нед
Галопидол	Галоперидол	В/м	2-3 нед
Тиоридазин	Меллерил-рет	внутри	1 сутки

Комбинации антипсихотических препаратов

- особенно вместе с атипичными антипсихотиками - нецелесообразны (риск НЛР).

Исключение:

- Короткий курс двух нейролептиков: одного с седативным, другого с мощным антипсихотическим эффектом.
- Например - галопидол с левомепромазином, хлорпротиксеном или хлорпромазином,
- или сочетание инцизивного антипсихотика с анксиолитиком, например, галопидол с феназепамом или лоразепамом.

Отмена антипсихотических препаратов

- должна производиться постепенно, под тщательным контролем врача во избежание риска развития синдрома отмены или обострения симптоматики.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость
- Токсический агранулоцитоз в анамнезе
- Закрyтоугольная глаукома и аденома предстательной железы (для препаратов с холиноблокирующими свойствами)
- Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов)
- Аллергические реакции в анамнезе на нейролептики
- Тяжелые нарушения функций почек и печени
- Заболевания ССС в стадии декомпенсации
- Острая лихорадка
- Интоксикация веществами, возбуждающими ЦНС
- Коматозное состояние
- Беременность и лактация (особенно производные фенотиазина)

Нежелательные эффекты нейролептиков

- Психические
- Неврологические
- Злокачественный нейролептический синдром
- Нейровегетативные
- Эндокринные
- Аллергические и токсические
- Прочие побочные эффекты

Побочные эффекты.

- **Экстрапирамидные расстройства или лекарственный паркинсонизм** возникают из-за блокады дофаминовых рецепторов черной субстанции и растормаживанием в связи с этим стриопаллидарной системы.
- Наиболее часто данное осложнение возникает из-за длительного приема в больших дозах таких препаратов как трифлуперидол, галопидол, трифтазин и хлорпромазин (аминазин).
- При использовании хлорпромазина (труксала), клозапина (лепонекса), сульпирида (эглонила), рисперидона (рисполепта) и тиаприда это осложнение появляется редко.

Экстрапирамидные расстройства

- **Паркинсонические симптомы** (тремор, двигательная заторможенность, гипомимия), которые могут нарастать постепенно;
- **Дистоническая симптоматика** (гиперкинезы лица и туловища, например, тортиколис, окулогирный криз и др.), которая может наблюдаться уже после первых доз;
- **Акатизия** (неусидчивость)
- **Поздняя дискинезия** - при длительном применении инцизивных нейролептиков.
- Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата, или может быть уменьшена присоединением центральных холиноблокаторов. Но эти ЛП могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать нарушения памяти и лекарственную зависимость.

Экстрапирамидные расстройства

- **Поздняя дискинезия** - основная опасность.
- Носит необратимый характер, не исчезает после отмены терапии и практически не поддается лечению.
- Группой повышенного риска являются больные пожилого возраста, длительно получающие нейролептики в высоких дозах, что требует более частого и внимательного контроля их состояния.
- В редких случаях поздняя дискинезия может развиваться после кратковременного применения небольших доз нейролептика.

Побочные эффекты.

- **Нарушения терморегуляции** — дозозависимый побочный эффект.
- Могут привести к травме из-за внезапного падения или к гипотермии, особенно у больных старше 70 лет.
- **Артериальная гипотензия вплоть до ортостатического коллапса, тахикардия** (чаще возникают при использовании хлорпромазина (аминазина), левомепромазина (тизерцина), хлорпромазина (труксала)).

Побочные эффекты.

- **Эндокринные нарушения.** Быстро развиваются при применении больших доз.
Проявляются: снижением продукции половых гормонов (развитие импотенции и бесплодия), избыточной продукцией пролактина (у женщин - аменорея, галакторея; у мужчин - гинекомастия); снижением секреции гормонов гипофиза (АКТГ, СТГ, ТТГ, гонадотропных гормонов, окситоцина); замедлением обмена веществ (ожирение); усугубление диабета.
- **Аффективные состояния** (плохое самочувствие, плаксивость, дурашливость), сонливость, депрессия, угнетение безусловных рефлексов у новорожденных - сосания, глотания и др.), подавление дыхательного центра.

Побочные эффекты.

- **Злокачественный нейролептический синдром** является редким, но возможным осложнением с летальным исходом при использовании нейролептиков.
- Проявляется - акинето-ригидный симптомокомплекс + центральная лихорадка + вегетативные расстройства — колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузный пот; недержание мочи, спутанность сознания, ступор).
- Неотложные мероприятия — отмена нейролептика, назначение корректоров, антипиретиков, бензодиазепинов; дезинтоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия; дантролен, бромокриптин.
- Продолжительность симптоматики (обычно 5—10 дней после отмены нейролептика) может существенно удлиняться в случае использования пролонгированных форм антипсихотиков.

Побочные эффекты.

- **Нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости** (чаще возникают при назначении производных фенотиазина).
- **Холестаз, гепатотоксичность, запор, угнетение секреции поджелудочной железы.**
- **Дисфункция сфинктеров мочевого пузыря.**
- **Глаукома, мидриаз, нарушение аккомодации.**
- **Сухость во рту, охриплость голоса, нарушение акта глотания.**
- **Тератогенность.**
- **Агранулоцитоз** (чаще возникает при использовании клозапина; лечение клозапином не начинают, если уровень лейкоцитов в крови меньше 3500 мм³ или если у пациента в анамнезе имеются миелопролиферативные нарушения)!

Интенсивность побочных эффектов антипсихотических препаратов в терапевтических дозировках

Препараты	Дневная п/о доза (мг)	Седативный эффект	Постуральная гипотония	Антихолинергический эффект	Экстрапирамидные эффекты	Прибавка в весе
Новые препараты						
Клозапин	100-600	+++	+++	+++	+	+++
Оланзапин	5-20	++	+	+	+	++
Кветiapин	300-700	+	++	+	+	++
Рисперидон	0,5-6	+	++	0	+	+
Традиционные препараты						
Хлорпромазин	50-1000	+++	+++	++	++	++
Дроперидол	5-10 в/м	++	+	+	+++	+
Флуфеназин	5-20	++	+	+	+++	+
Галоперидол	0,5-20	+	+	+	+++	+
Перидазин	25-75	+++	++	+++	++	+
Тиоридазин	50-600	+++	+++	+++	++	++
Тиотиксен	10-40	+	+	+	+++	+
Трифлуоперазин	10-50	++	+	+	+++	+
Пипролепти-скола гидрохлорид	10-75	+++	+	++	+++	+

ХЛОРПРОМАЗИН (АМИАЗИН)

- Является наиболее типичным представителем производных фенотиазина (международное название: хлорпромазин).
- Aminazinum (драже по 0,025; 0,05; 0,1; амп. по 1, 2, 5 и 10 мл – 2,5% раствора).
- Оказывает сильное психоседативное действие и умеренный антипсихотический эффект.
- Вызывает нейролептический синдром (вялость, сонливость, полное безразличие, заторможенность), депрессию.
- При однократном введении длительность действия составляет 6 часов.

Влияние ХЛОРПРОМАЗИНА на периферическую иннервацию.

- Обладает выраженными свойствами альфа-адреноблокаторов, в результате чего устраняет некоторые эффекты адреналина и норадреналина. На фоне амиазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает "извращение" эффекта адреналина и АД падает.
- Аминазину свойственны некоторые М-холиноблокирующие (то есть атропиноподобные) свойства. Это проявляется снижением секреции бронхиальных и пищеварительных желез.
- Имеет отчетливую противогистаминную активность (блокирует H-1-рецепторы гистамина), что ведет к уменьшению проницаемости сосудов, а также (амиазин) является спазмолитиком миотропного действия.
- Отмечены кардиодепрессивные эффекты, противоритмический эффект.

ГАЛОПИДОЛ (ГАЛОПЕРИДОЛ)

- Haloperidolum (табл. по 0,0015, 0,005; флаконы по 10 мл 0, 2% - внутрь; амп. - 1 мл - 0,5% раствора).
- Обладает антипсихотическим влиянием с активирующим компонентом, купирует психомоторное возбуждение, подавляет рвоту в 50 раз сильнее аминазина.
- При введении препарата внутрь максимальная концентрация в крови бывает уже через 2-6 часов и сохраняется на высоком уровне 3 суток.

ГАЛОПИДОЛ (ГАЛОПЕРИДОЛ)

- Он оказывает менее выраженный седативный эффект и действие на вегетативную нервную систему (альфа-адреноблокирующее, атропиноподобное действие меньше).
- По антипсихотической активности сильнее, чем аминазин.
- Частота экстрапирамидных реакций при лечении этим препаратом очень высокая.
- Используют при лечении больных с острыми психическими заболеваниями с явлениями галлюцинаций, бреда, агрессии; при неукротимой рвоте любого генеза или при резистентности к другим нейролептикам, а также со снотворными, анальгетиками в качестве премедицирующего препарата.

ДРОПЕРИДОЛ.

- Droperidolum (амп. по 5 и 10 мл 0,25% р-ра).
- Он отличается от галопидаола кратковременным (10-20 минут), но сильным действием.
- Обладает противошоковым и противорвотным действием. Снижает АД, оказывает антиаритмический эффект.
- Используют в анестезиологии для проведения нейролептаналгезии. В сочетании с фентанилом входит в состав препарата таламонал, который проявляет быстрый нейролептический и анальгезирующий эффект, приводит к мышечной релаксации, сонливости.
- Применяют в психиатрии для купирования реактивных состояний. В анестезиологии: премедикация в ходе операции и после нее.

ХЛОРПРОТИКСЕН

- **Нейролептик с умеренным антипсихотическим, выраженным седативным и антидепрессивным действием, обладает свойствами сильного анальгетика, практически не вызывает экстрапирамидных нарушений.**

- **В дальнейшем был синтезирован целый ряд соединений этого класса и ряда (метеразин, этаперазин, трифтазин, тиопроперазин или мажептил, фторфеназин и др.).**
- **При курсовом применении повышают активность больных, восстанавливают мотивацию, интерес к своему состоянию, окружающим, увеличивают моторную активность.**

ТИОРИДАЗИН (сонапакс).

- По антипсихотической активности уступает аминазину.
- Антипсихотическое действие сочетается с успокаивающим (противотревожным, психоседативным) эффектом без выраженной заторможенности, вялости, эмоциональной индифферентности.
- Очень редко вызывает экстрапирамидные расстройства.
- Показан: при психических и эмоциональных расстройствах, чувстве страха, напряжении, возбуждениях. В педиатрической практике в качестве корректора поведения при эмоциональной нестабильности, гиперактивности, агрессии, навязчивом состоянии.

СУЛЬПИРИД (эглонил)

- Умеренный нейролептик, избирательно блокирует D2 и D3 – рецепторы лимбической системы, не влияет на D2 рецепторы в полосатом теле.
- Отличается регулирующим действием: сочетает антипсихотическое действие с противотревожным, психостимулирующим и антидепрессивным.
- Оказывает сильное противорвотное, умеренное антисеротониновое действие, отсутствие седативного эффекта и противосудорожной активности.
- Используется в психиатрии, в терапии при лечении язвенной болезни, бронхиальной астмы, мигрени, головокружения, алкогольного и героинового абстинентного синдрома.

КЛОЗАПИН (азалептин, лепонекс).

- Обладает низким аффинитетом к D2 рецепторам в полосатом теле и гипоталамусе, блокирует D4 рецепторы в лимбической системе, α-адрено-, M-холино-, H1-гистамино- и 5HT2A-серотониновые рецепторы.
- Сильный антипсихотический эффект с седативным компонентом при отсутствии симптомов паркинсонизма и повышения уровня пролактина.
- При использовании препарата нет столь резкого общего угнетения, как у аминазина.
- Седативный эффект, развивающийся вначале лечения, который затем проходит.

КЛОЗАПИН (азалептин, лепонекс).

- Используют в психиатрии для лечения больных маниакально-депрессивным психозом и шизофренией, при психопатиях.
- Из побочных эффектов возможен тяжелый агранулоцитоз, ортостатическая гипотензия, токсико-аллергический миокардит.
- Длительный прием сопряжен с риском развития сахарного диабета 2 типа.

Рisperидон

- Селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-HT2-серотонинергические, слабо D2-дофаминергические, альфа1-адренергические, в меньшей степени альфа2-адренергические и гистаминовые H1-рецепторы в ЦНС.
- Не обладает способностью взаимодействовать с м-холинергическими и бета1-, бета2-адренергическими рецепторами.
- Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает чувство страха, ослабляет агрессивность.

Рisperидон

- Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие.
- Седативное действие является следствием блокады адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга,
- В меньшей степени, чем классические нейролептики, угнетает двигательную активность, индуцирует каталепсию и реже вызывает появление экстрапирамидных симптомов.
- Может вызывать гиперпролактинемия, гиперсекрецию АДГ.
- Блокируя альфа-адренорецепторы, вызывает дозозависимую гипотензию и рефлекторную тахикардию.

Рisperидон

- Применение.
- Шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические состояния с преобладанием продуктивной (бред, галлюцинации, агрессивность), негативной (притупленный аффект, эмоциональная и социальная отрешенность, скудность речи) или аффективной (тревожная депрессия) симптоматики;
 - Поведенческие расстройства на фоне деменции (при появлении симптомов агрессивности, нарушений деятельности или психотических симптомов) либо задержки умственного развития или сниженного уровня интеллекта (при доминировании деструктивного поведения);

Рisperидон

Побочные действия.

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* нарушение сна, в т.ч. бессонница или сонливость, повышенная возбудимость, утомляемость, нарушение внимания, беспокойство, тревога, головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства (ригидность, гипокинезия, гиперсаливация, акатизия, острая дистония),
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, артериальная гипертензия, нейтро- и тромбопения, тромбоцитопеническая пурпура.
- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диспептические явления, боль в животе, запор, повышение уровня печеночных трансаминаз.
- *Со стороны мочеполовой системы:* дисменорея, аменорея, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции, аноргазмия, снижение либидо, приапизм, полиурия, недержание мочи, отеки.
- *Прочие:* ринит, галакторея, гинекомастия, увеличение массы тела, гиперволемия (вследствие полидипсии или синдрома неадекватной секреции АДГ), гипергликемия (у больных сахарным диабетом).

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ (НОРМОТИМИКИ)

- **МАНИЯ** (от греч. - *mania* – безумие) - болезненно повышенное возбужденное состояние, сопровождающееся обычно повышением настроения, желанием говорить речи и т. п.
- Мания обычно наблюдается как одна из фаз маниакально-депрессивного синдрома (МДС).

При лечении больных манией используют:

- 1) **Нейролептики;**
 - Нейролептики эффективны не только при маниях, но и вообще при ажитированных (сильное волнение, возбуждение) состояниях различного генеза. Их действие проявляется в общем угнетении, развитии апатичности и сонливости.
- 2) **Соли лития.**
 - Соли лития действуют более специфично. Они оказывают фармакотерапевтический эффект только при маниях, не вызывая общей заторможенности.

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

- **Нормотимики** - препараты, стабилизирующие настроение.
- Узкое применение в психиатрической практике - предупреждение и устранение маниакальных фаз психозов с их характерной симптоматикой (эйфория, легкомысленность, неоправданный оптимизм, бредовые позитивные идеи, речевое и двигательное возбуждение).
- Используют карбонат лития в лечение психических болезней с 1949 года (Cade). Вводят карбонат лития только энтерально.

В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ:

- Соли лития (карбонаты, цитраты, хлориды, йодиды, оксибутираты, ацетаты) - лития карбонат, лития оксибутират;
- Пролонгированные лекарственные формы лития карбоната (миколит, литионит-дюрель, литий-дурулез, квилонум ретард, квилонорм ретард, контемнол ретард);
- Комбинированные препараты лития - литонит (литиевая соль никотиновой кислоты).

Фармакодинамика и фармакологические эффекты

- 1. Действие на электролиты ионный транспорт:**
- Ионы лития способны постепенно замещать ионы натрия и калия в клетках, полностью не выполняя их функцию.
 - При мании содержание натрия в клетках втрое выше, литий постепенно вытесняет натрий, оказывая влияние на функцию натриевого насоса. Скорость выхода лития из клетки в фазу реполяризации в 10 раз ниже, чем натрия и как результата торможение электро-химических процессов.
 - Литий выступает как антагонист кальция и магния (и понижает активность зависимых от них ферментов).

Фармакодинамика и фармакологические эффекты

- 2. Действие на нейромедиаторы:**
- Полагают, что он тормозит некоторые этапы метаболизма инозитолфосфатов и в результате меняет активность медиаторов, участвующих в психической деятельности - норадреналина, дофамина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты.
 - А также они уменьшают освобождение норадреналина из нервных окончаний за счет повышения внутриклеточного окислительного дезаминирования и более активного обратного нейронального захвата медиатора.

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

- Препараты лития устраняют острое маниакальное состояние (подавляют психомоторное возбуждение, бредовые идеи и т. п.) и предупреждают аффективные приступы.

От нейролептиков соли лития отличаются:

- Более медленным развитием эффекта (через 2-3 недели), что диктует при тяжелых маниакальных состояниях вначале лечения использовать нейролептики;
- Обладают более избирательным действием в отношении маний, отсутствием седативного эффекта (не вызывает у больных вялости, апатичности).

Показание к использованию

- **Профилактика и лечение маниакальных состояний.**
- Профилактическое действие:
- развивается медленно (к концу второго года)
 - ремиссия носит стойкий характер (10 лет)
- Лечебное действие:
- проявляется через 5-25 дней
- **Суточные дозы индивидуальны (600-1600 мг) для поддержания концентрации лития в мозгу.**
 - **Контроль - содержание лития в плазме крови.**

ПРЕПАРАТЫ ЛИТИЯ

- Дозу препарата устанавливают индивидуально на основании определения содержания лития в крови и по клинической картине.
- Клинический эффект появляется обычно через 2-4 недели от начала лечения.
- После исчезновения маниакальной симптоматики суточную дозу постепенно понижают.
- Если после уменьшения дозы вновь появляются признаки мании, дозу увеличивают.
- Через 1-2 недели после повторного достижения полного терапевтического эффекта опять постепенно понижают дозу, затем препарат отменяют или продолжают назначать в профилактических дозах.

Нежелательные эффекты

- Тремор пальцев рук, полиурия, жажда (полидипсия), атаксия, чувство усталости, сонливость.
- Диспепсические явления.
- Нарушение ритма сердца.
- Поражение почек, несахарный диабет (нефрогенный).
- Остеопороз.

Взаимодействие

- Одновременное назначение с препаратами лития некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацина, фенилбутазона), антибиотиков (ампициллина, тетрациклина), диуретиков тиазидового ряда (гидрохлортиазида и др.) приводит к снижению почечного клиренса лития и повышению его концентрации в плазме крови.
- Увеличение экскреции лития возможно при назначении осмотических диуретиков (маннитола и др.), ацетазоламида (диакарба) и теофиллина, хотя при интоксикации литием эти препараты помогают мало и их обычно не используют.
- При необходимости препараты можно назначать одновременно с нейролептиками и антидепрессантами.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- Невротические состояния развиваются вследствие ослабления адаптированной психической деятельности с преобладанием психопатологических нарушений невротической структуры.
- Их причины, помимо внутренних и личностных, социально-политическая и экономическая нестабильность, рост безработицы, расслоение по материальному положению, снижение материального благосостояния, обнищание некогда благополучных групп населения, рост социальной напряженности, криминализация общества, экологические катастрофы.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- *При тревоге изменяется фильтрация информации, поступающей в сознание, — предпочтение отдается информации, связанной с потенциальной угрозой, все остальные впечатления и воспоминания вытесняются на периферию сознания.*
- По клиническим проявлениям выделяют неврастеническую, депрессивную, истерическую, ипохондрическую формы невротических состояний.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- Термин транквилизаторы происходит от латинского *tranquillium* - успокаивать, покой.
- Психотропное действие транквилизаторов в основном связывают с их влиянием на лимбическую систему мозга.
- Действуя таким образом, транквилизаторы способны уменьшать состояние внутреннего напряжения, тревоги, боязни, страха.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- Данную группу препаратов называют анксиолитиками.
- Дело в том, что латинский термин *anxius*- или английский "anxious" переводится как "тревожный, полный боязни, страха", а греческий *lisis* - растворение.
- Поэтому в литературе термин анксиолитики используется как синоним понятию транквилизаторы, то есть средства, способные уменьшать состояние внутреннего напряжения.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- В связи с тем, что данные препараты в основном используются для лечения больных с неврозами, они имеют третье свое основное название, а именно, антиневротические препараты.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- Таким образом, мы имеем три равноценных термина:
 - транквилизаторы,
 - анксиолитики,
 - антиневротические препараты
- еще можно встретить в литературе синонимы: малые транквилизаторы, атарактики.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- История применения транквилизаторов насчитывает около 40 лет. Начало было положено в 1960 году использованием (БЗД) хлордиазепоксида.
- За 20 летний период, в мире, транквилизаторы приняли свыше 500 млн. человек.
- В США, в начале 80-х, за год, было принято 800 тонн транквилизаторов. Известно, что более 60% больных использовали транквилизаторы без назначений врача.
- Использование транквилизаторов растет из года в год.
- Это обусловлено их высокой терапевтической эффективностью и относительной безопасностью при невротических состояниях и у здоровых людей в период сильных волнений, стрессовых ситуаций.

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

- **Транквилизаторы** - психотропные препараты, способные избирательно устранять тревогу, страх, напряженность.
- Эффективны при неврозах.

Анксиолитическое действие (противотревожное или антифобическое)

- Эмоции отрицательного характера ведут к мобилизации защитно-приспособительных механизмов и сопровождаются моторными, вегетативными и эндокринными сдвигами. Часто повторяясь, отрицательные эмоции могут создавать доминантный очаг в структурах лимбической системы и приводить к стойким невротическим состояниям (неврозам) с соответствующими соматическими проявлениями.
- Поэтому торможение нейронов префронтальной коры, лимбической системы и гипоталамуса приводит к купированию психического напряжения, тревоги, страха.

Анксиолитическое действие

- Не обладая антипсихотическим действием, подавляют психопродуктивную симптоматику невротических состояний.
 - **Обсессию** (лат. *obsessio* - блокада, осада) - непроизвольное, непреодолимое возникновение чуждых личности больного, обычно неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений, действий при сохраненном критическом отношении к ним;
 - **Фобию** (греч. *phobos* - страх, боязнь) - навязчивую, непреодолимую боязнь некоторых предметов, движений, действий, поступков, ситуаций;
 - **Ипохондрию** (*hypochondria*, греч. *hypochondrion* - подреберье; в древности это болезненное расстройство связывали с расстройствами в подреберье) - болезненную мнительность с навязчивой идеей болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожные опасения по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением.

Классификация по химическому строению

- **Производные пропандиола (глицерола) – мепробамат**
- **Производные бензодиазепина –** алпразолам, бромазепам, гидазепам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, оксазепам, темазепам, тофизолам, триазолам, феназепам, флунизепам, эстазолам, хлордиазепоксид и др.
- **Производные азаспиродекандиона –** буспирон
- **Производные 2-меркаптобензимидазола –** фабомотизол (афобазол)
- **Другие производные –** бенактизин, гидроксизин, мебикар, мексидол, окселидин и др.

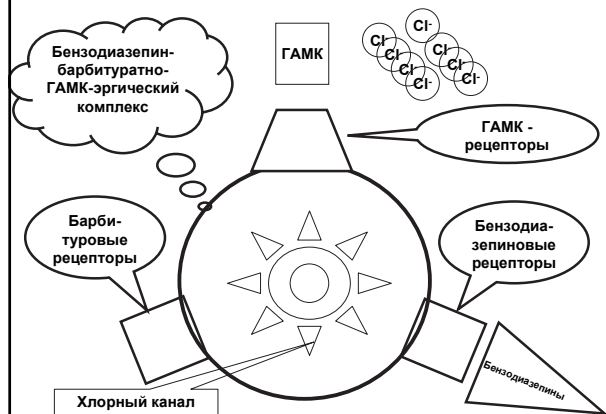
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (дiazепам, феназепам и другие). Агонисты сигма-1-рецепторов в нервных клетках головного мозга (фабомотизол (афобазол))**
- II. Агонисты серотониновых рецепторов (буспирон).**
- III. Блокаторы H1-рецепторов (гидроксизин);**
- IV. Вещества разного типа действия (амизил, мепробамат и другие).**

Механизм действия анксиолитиков

- Механизм действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов ($\omega 1$, $\omega 2$ и $\omega 5$), которые тесно связаны с ГАМКА рецепторами.
- При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается аллостерическая активация ГАМК-рецепторов.
- Поэтому взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта.
- При этом повышается частота открывания каналов для ионов Cl, что увеличивает входящий ток Cl.
- Возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности префронтальной коры, лимбической системы, таламуса и гипоталамуса, ответственных за реализацию эмоциональных реакций.

Бензодиазепины. Механизм действия.



Механизм действия анксиолитиков

- **Амизил** – блокирует центральные М-холинорецепторы ретикулярной формации головного мозга в результате происходит угнетение нейрональной активности и устраняется тревога, страх, напряженность.
- **Буспирон** – препарат стимулирует серотониновые рецепторы 5-HT_{1A}, не взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновым комплексом. При действии буспирона на серотониновые ауторецепторы снижается функциональная активность серотонинергических нейронов ядер шва и лимбической системы, что сопровождается противотревожным эффектом.
- **Гидроксизин (атаракс)** – препарат блокирует центральные H₁-рецепторы, префронтальной коры, лимбической системы, таламуса и гипоталамуса в результате происходит угнетение нейрональной активности и устраняется тревога, страх, напряженность.

Механизм действия анксиолитиков

- **Фабомотизол (афобазол)** — селективный небензодиазепиновый анксиолитик. Действуя на сигма-1-рецепторы в нервных клетках головного мозга, стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения. Повышает биоэнергетический потенциал нервных клеток и защищает их от повреждения (оказывает нейропротективное действие).

Все анксиолитики в зависимости от их способности вызывать седативный (седативно-гипнотический) или стимулирующий эффект делятся на три группы:

- **Препараты с выраженным седативным (гипноседативным) действием:** амиксид, бенактизин (амизил), бромазепам, гидроксизин (атаракс), гиндарин, глицин, карисопродол (скутамил), клобазам (фризиум), лоразепам, мепробамат, темазепам (сигнопам), тетразепам, феназепам, фенибут, хлордизепоксид (элениум). В эту группу могут быть также включены производные бензодиазепина, относящиеся к группе снотворных средств (нитразепам, флунитразепам).
- **Транквилизаторы с незначительным седативным действием:** алпразолам (ксанакс), бензоклидин (оксилитин), оксазепам (тазепам), дикалий клоразепат (транксен).
- **"Дневные" транквилизаторы, не обладающие выраженным седативным действием:** гидазепам, празепам (деметрин) или оказывающие легкое стимулирующее действие - мебикар, **медазепам (рудотель)**, триметозин (триоксазин), тофизопам (грандаксин), фабомотизол (афобазол).

Бензодиазепиновые препараты

КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

- Длительного действия (1-3 суток)**
- Хлордизепоксид (Хлозепид, элениум);
- Диазепам (Сибазон, седуксен, реланиум);
- Медазепам (Мезапам, рудотель);
- Феназепам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

- Средней продолжительности действия (10-20 часов)**
- Алпразолам (Ксанакс);
- Бромазепам (лексотан);
- Темазепам;
- Лоразепам (Лорафен, мерлит);
- Оксазепам (Нозепам).
- Короткого действия (3-8 часов)**
- Триазолам (Дормикум);
- Мидазолам;
- Тофизепам (Грандаксин);
- Специфический антагонист бензодиазепинов - флумазенил**

Фармакологические эффекты

Для бензодиазепиновых препаратов характерны следующие эффекты:

- **Анксиолитический** (снижают страх, тревогу, оптимизируют реакцию на стрессоры повседневной жизни, но в отличие от алкоголя сохраняют критическое отношение к собственным действиям и окружающей обстановке)
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Центральное миорелаксирующее действие** (усиление тормозных влияний ГАМК-эргических нейронов на мотонейроны спинного мозга) - вялость, слабость.
- **Противосудорожный**
- **Амнестический**
- **Потенцирование эффекта других нейродепримирующих препаратов** (наркозных, снотворных, анальгетиков, этанола)
- **Вегетостабилизирующее действие** - в связи с анксиолитическим и гипно-седативным действием препятствуют развитию стрессогенных изменений функционального состояния вегетативной нервной системы.

Сопутствующие эффекты

- **Психостимулирующий** (медазепам, оксазепам, тофизопам, гидазепам и др. «дневные» транквилизаторы)
- **Тимоаналептический** (алпразолам)
- **Антифобический** – ослабление панических расстройств, фобии и навязчивости (алпразолам, клоназепам)

Анксиолитическое действие

- **Анксиолитическое действие** наиболее сильно выражено у диазепама, алпразолама, лоразепама, феназепама, клобазама.
- «Дневные транквилизаторы» обладают наименее выраженным анксиолитическим действием.

Психоседативное действие

- Снижают внимание, скорость психических и двигательных реакций, вызывают вялость и сонливость, потенцируют эффекты наркотических, снотворных, противосудорожных средств, этилового спирта, анальгетиков, нейролептиков.
- В механизме седативного эффекта участвуют ГАМК-ергические синапсы таламуса и ретикулярной формации.

Психоседативное действие

- **Седативные транквилизаторы** (ХЛОЗЕПИД, СИБАЗОН, АЛПРАЗОЛАМ, ФЕНАЗЕПАМ), обладая быстрым и надежным эффектом, создают наибольший душевный комфорт при тяжелом невротическом состоянии, однако снижают скорость и точность психических реакций, умственную работоспособность, тонкую координацию движений.
- Выделяют бензодиазепины с выраженным анксиолитическим действием и отсутствием или минимальным седативно-гипнотическим эффектом.
- **Дневные, или анксиоселективные транквилизаторы, стресспротекторы** (МЕДАЗЕПАМ, ТОФИЗОПАМ (грандаксин), МЕБИКАР, ТРИОКСАЗИН) оказывают противотревожное действие с активирующим компонентом, характеризуются слабым седативным, противосудорожным и миорелаксирующим влиянием. Они не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Название анксиоселективные транквилизаторы подчеркивает избирательное влияние на синдромы страха и тревоги.

Активирующее влияние.

- На фоне терапии дневными транквилизаторами у больных неврозом улучшается настроение, память, внимание, критическая оценка ситуаций, усиливаются побуждения, появляются бодрость, инициатива, возможность длительно сосредотачиваться на умственном труде, ликвидируются психастенические расстройства. Больные легче принимают решения, у них уменьшается тревожная мнительность, формируется оптимистическая оценка перспектив.
- Активирующий эффект транквилизаторов не имеет ничего общего с действием психостимуляторов. Транквилизаторы улучшают психические функции, устраняя сковывающее влияние страха, тревоги, неуверенности в себе.

Снотворный эффект

- Все бензодиазепиновые транквилизаторы оказывают легкое снотворное действие.
- НИТРАЗЕПАМ обладает таким мощным снотворным эффектом, что по праву относится по этому признаку к группе снотворных препаратов.
- Миорелаксивный эффект обусловлен усилением тормозных влияний вставочных ГАМК-ергических нейронов на мотонейроны спинного мозга.

Противосудорожное действие

- Одно из самых ценных качеств бензодиазепинов, при неотложной помощи - препараты выбора.
- В основе:
 - оказывают угнетающее влияние на судорожный очаг в ЦНС;
 - способны подавлять судорожные разряды в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге, который первично вовлекается в патогенез большинства судорожных реакций.
- Противосудорожная активность наиболее выражена у диазепама при парентеральном применении.

Амнестическое действие

- Амнестическое действие седативных транквилизаторов, направлено на ослабление негативных воспоминаний, вызывающих тревогу и депрессию.
- В больших дозах могут вызывать амнезию.
- На вегетативную иннервацию в обычных терапевтических дозах они не влияют (М-холиноблокирующие, ганглиоблокирующие и адреноблокирующие свойства у них отсутствуют).
- Однако при использовании высоких доз препараты снижают активность симпатико-адреналовой системы, ослабляя вегетативные компоненты эмоциональных реакций, что используют при лечении психосоматических заболеваний - гипертонической болезни, аритмий и других.

Фармакокинетика бензодиазепинов

- Препараты назначают парентерально и внутрь (в особых случаях - ректально).
- они липофильны
- имеют длительный период полувыведения (склонны к материальной кумуляции)
- с возрастом, и при заболеваниях печени, T_{1/2} бензодиазепинов может возрасти в 2 раза и более, что приводит к развитию кумуляции, поэтому более предпочтительны оксазепам и лоразепам, не подвергающиеся деметилированию или гидроксिलированию в печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Пища и адсорбенты снижают скорость всасывания, но не количество всосавшегося препарата. Несколько медленнее (в среднем через 5-11 часов) абсорбируются ретардированные формы транквилизаторов.
- При внутримышечном введении большинство транквилизаторов всасываются медленнее, чем при приеме внутрь.
- Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта препаратов колеблется от 50 до 90%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Связывание с белками плазмы крови составляет около 90%.
- Из-за высокого сродства к белкам плазмы транквилизаторы практически не диализируются, и даже нередко выраженная гипоальбуминемия приводит к существенному возрастанию свободной фракции лекарственных веществ в крови, что с одной стороны ускоряет элиминацию, а с другой - усиливает их эффекты.

Фармакокинетика бензодиазепинов

- Свободная фракция препаратов легко проникает в разные ткани и жидкости, например, их концентрация в ликворе приблизительно равна концентрации свободного препарата в крови.
- Процесс дальнейшего перераспределения иногда в большей степени определяет продолжительность психотропных эффектов, чем скорость биотрансформации.
- Транквилизаторы проходят через плацентарный барьер и секретируются с грудным молоком.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Биотрансформация большинства препаратов осуществляется главным образом в печени в 3 этапа под влиянием различных ферментных систем.
- На первых двух этапах образуются, как правило, активные метаболиты, а третий связан с инактивацией.
- В процессе биохимического превращения у многих препаратов образуются одинаковые промежуточные соединения, некоторые из них высоко активны и имеют другие фармакокинетические характеристики по сравнению с исходным препаратом.
- Например, период полуэлиминации хлордиазепоксида (элениума) равен 10 часам, диазепам (седуксена) — 20-50 часам; оба препарата имеют общий активный метаболит дезметилдиазепам (нордиазепам), период полуэлиминации которого равен 96 часам и в равновесном состоянии концентрация дезметилдиазепама может превышать концентрацию первоначально принятого препарата.
- Этим объясняется часто наблюдаемый эффект последствие при прекращении продолжительного приема некоторых препаратов.

Показания к применению.

- Ситуационные тревожные состояния (пугающая медицинская или стоматологическая процедура, болезнь в семье или другая трагедия);
- Пограничные состояния (невроз, истерия, обсессии, фобии, ипохондрия, телесные ощущения типа анестезии или гиперестезии);
- Психопатологические расстройства (паническая атака, агорафобия, посттравматический стресс);
- Приступы сильной тревоги при шизофрении, деперсонализации, тревожно-депрессивном синдроме, назначении высоких доз антидепрессантов с психостимулирующим эффектом;

Показания к применению.

- Терапевтические заболевания с психоэмоциональными нарушениями (стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, язвенная болезнь, бронхиальная астма, климактерический синдром);
- Седативные транквилизаторы нашли применение для терапии бессонницы, спастичности скелетных мышц, купирования эпилептического статуса и судорог другого происхождения, абстинентного синдрома, премедикации, потенцированного наркоза, атаралгии;
- Дневные транквилизаторы используют при неврозе с явлениями тревоги, апатии и пониженной активности, а также при стрессе у здоровых людей.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость или повышенная чувствительность к бензодиазепинам
- Миастения
- Атаксия (нарушение координации движений)
- Порфирия
- Глаукома
- Декомпенсированная сердечная и легочная недостаточность
- Злоупотребление алкоголем
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Первый триместр беременности
- Грудное вскармливание
- Наблюдается потенцирование эффекта при совместном применении с препаратами угнетающими ЦНС, ингибиторами MAO и алкоголем.

Нежелательные побочные эффекты:

- Длительно действующие бензодиазепины могут вызывать дневную сонливость, слабость, и др. явления **гиперседации**.
- Длительный T_{1/2} активных метаболитов способствует развитию **кумуляции** – ослабление концентрации внимания, трудности при запоминании новой информации, забывчивость, пониженный уровень бодрствования, спутанность сознания
- Даже небольшие дозы транквилизаторов вызывают легкие нарушения некоторых интеллектуальных функций и психомоторных навыков – **феномен «поведенческой токсичности»** - опасно вождение автомобиля и совместное употребление даже малых доз алкоголя

Нежелательные побочные эффекты:

- **Пародоксальные реакции:** усиление ажитации и агрессивных тенденций, нарушение сна
- При в/в введении диазепама больным с хр. бронхитом или эмфиземой легких, у них **снижается чувствительность дыхательного центра к содержанию углекислого газа в крови**
- Коротко действующие бензодиазепины могут вызывать кратковременные периоды **антероградной амнезии**
- **Другие побочные эффекты:** мышечная гипотония, слабость, атаксия, головокружение, головная боль, тошнота, боли в животе, запоры, дизартрия, увеличение массы тела, кожные высыпания, недержание мочи и кала, нарушение половой функции, агранулоцитоз, обострение глаукомы

Особые указания (в связи с побочными эффектами):

- Риск злоупотребления (достаточно большое количество суицидных попыток отравления БЗД, в том числе с летальным исходом);
- Синдром отмены (возвращение симптоматики тревожного расстройства в более тяжелой форме), как показатель физической зависимости;
- При внезапной отмене препаратов БЗД, после длительного применения, возможны тремор, беспокойство, возбуждение, судороги. Доза БЗД уменьшается постепенно.
- Парентеральное введение БЗД угнетает дыхательный центр, особенно в комбинации с нейролептиками, антидепрессантами, снотворными и анестезирующими средствами.

Побочные эффекты

- Аллергия, фотосенсибилизация, нарушение сексуальной функции, менструального цикла, аккомодации.
- Существенным недостатком транквилизаторов является сравнительно быстрое (через 1-2 мес.) развитие толерантности к основному анксиолитическому действию.
- По рекомендациям ВОЗ курс терапии бензодиазепинами не должен превышать двух недель.

Побочные эффекты

- Многие транквилизаторы обладают *тератогенным эффектом* — вызывают расщелины губы, неба, угнетение дыхания и артериальную гипотензию у плода.
- Транквилизаторы отличаются большой широтой терапевтического действия и подобно снотворным средствам группы бензодиазепина редко вызывают острое отравление с летальным исходом.
- При применении транквилизаторов в течение 6 мес. появляется серьезная опасность *психической и физической зависимости*, развивается привыкание. Наиболее часто и быстро (в течение 1 месяца) она развивается при использовании алпразолама, клобазама, мезапама, мепротана, грандаксина, триоксазина, эстазолама, лоразепама.

Особая опасность – развитие психической и физической зависимости!!!

- Чаще других зависимость вызывают:
 - ✓ Мепробамат
 - ✓ Хлордиазепоксид
 - ✓ Диазепам
 - ✓ Короткодействующие бензодиазепины
- Риск возрастает:
 - ✓ У лиц, склонных к злоупотреблению алкоголя или наркотиками в анамнезе
 - ✓ У больных с расстройством личности (психопатией)
 - ✓ При самопроизвольном повышении дозировок
 - ✓ При непрерывном применении препаратов в течение 2 мес и дольше

Побочные эффекты

- *Наркомания характеризуется* стремлением к приему не определенного средства, а любого препарата группы транквилизаторов, дозы транквилизатора не превосходят обычные терапевтические дозы, сохраняется возможность приема препарата «по необходимости», отсутствуют выраженные поведенческие и социальные последствия.
- Зависимость от транквилизаторов чаще возникает у людей, у которых предстоящая отмена препарата вызывает опасения ухудшения состояния, страх приводит к появлению соматических симптомов тревоги, транквилизаторы представляются как единственный путь контроля вегетативного возбуждения, другие стратегии преодоления стресса отсутствуют, структура личности сфокусирована на телесных симптомах.
- В этой группе лиц отмена транквилизатора сопровождается абстинентным синдромом вследствие гипофункции ГАМК-ергической системы.

Побочные эффекты

Абстинентный синдром

- В легких случаях его симптомы - раздражительность, тревога, психомоторное возбуждение, бессонница, кошмарные сновидения, головокружение, снижение аппетита.
- В тяжелых случаях, как правило, связанных с отменой препаратов короткого действия, возникают повышенная чувствительность к звукам и свету, бред, галлюцинации, паника, мышечное напряжение, тремор, судороги. Абстинентный синдром иногда трудно дифференцировать с возвратом невротического состояния.

Передозировка транквилизаторов

- Резкая заторможенность
- Глубокий сон до 2 сут
- Дизартрия
- Ригидность
- Клонические подергивания конечностей

NB!

Передозировка бензодиазепинов (например, с суицидальной целью) менее опасна для жизни, чем острая интоксикация другими психотропными препаратами

Взаимодействие

- Транквилизаторы усиливают эффекты препаратов, угнетающих центральную нервную систему, а также антигипертензивных препаратов
- Индукторы печеночных ферментов (фенобарбитал, спиронолактон и др.) стимулируют биотрансформацию транквилизаторов. И наоборот, такие препараты как циметидин, оральные контрацептивы, этанол ее ингибируют.
- Сами транквилизаторы (за исключением мепробамата) не оказывают практически значимого влияния на синтез печеночных микросомальных ферментов, поэтому их длительный прием не ускоряет превращение других соединений, а также и своего собственного.

- **ДИАЗЕПАМ** (сибазон) (Sibazonum; в табл. по 0,005; в амп. 0,5% раствор по 2 мл);
- **ФЕНАЗЕПАМ** (табл. по 2,5 мг, 0,0005, 0,001) – по силе анксиолитического действия и длительности эффекта превосходит другие препараты. По действию близок к нейролептикам. Снижение его в плазме крови на 50% происходит через 24-72 часа (1-3 дня). Назначается при очень тяжелых неврозах, что приближает его к нейролептикам.
- **МЕДАЗЕПАМ** (табл. 0,01) - "дневной" транквилизатор, меньше нарушающий работоспособность в течение дня

Сравнительная характеристика

- | | |
|---|--|
| ➤ Феназепам - самый активный (эталонный) БДЗ по всем фармакологическим эффектам | ➤ Диазепам - обладает примерно такой же центральной миорелаксирующей и противосудорожной активностью;
➤ обладает менее выраженным (но значимым анксиолитическим действием);
➤ умеренно выражено гипно-седативное действие. |
|---|--|

Сравнительная характеристика

- | | |
|--|--|
| ➤ Хлордиазепоксид - обладает примерно таким же анксиолитическим эффектом,
➤ более выраженным седативным действием,
➤ менее выраженным противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием | ➤ Нозепам - менее выражены все фармакологические эффекты |
|--|--|

Сравнительная характеристика

- | | |
|---|---|
| ➤ Алпразолам - более выражено анксиолитическое действие, менее выражены все остальные эффекты | ➤ Медазепам - умеренно выраженное анксиолитическое действие, сопоставимое седативное и центральное миорелаксирующее действие,
➤ отсутствует снотворное и противосудорожное действие. |
|---|---|

Тофизопам (грандаксин) – атипичный бензодиазепин

- **Селективный анксиолитик:** Эффективно устраняет тревогу, страх, эмоциональное напряжение без седации и миорелаксации
- **Вегетокорректор:** Устраняет различные формы вегетативных нарушений – изменение ЧСС, тремор, головокружение, чувство удушья, желудочно-кишечные расстройства и гормональные дисфункции
- **Стресспротектор:** Предотвращает развитие психосоматических заболеваний

Тофизопам (грандаксин) – атипичный бензодиазепин

- Избирательно связывается с ω_2 – бензодиазепиновыми рецепторами, ответственными только за анксиолитический (противотревожный) эффект – не вызывает седации и сонливости;
- Действует только на центральные бензодиазепиновые рецепторы, не действуя на рецепторы спинного мозга – отсутствует миорелаксирующий эффект;
- Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов;
- Период полувыведения 6-8 часов;
- Отсутствует кумуляция и «поведенческая токсичность»;
- Не оказывает кардиотоксического действия.

* Petocz A., Pharmacologic effects of tofizopam. Acta Pharm. Hung., 1993, 63(2) 79-82.

Небензодиазепиновый анксиолитик

- **Фабомотизол (афобазол).** Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожный) и легкого стимулирующего (активирующий) эффектов. Уменьшает или устраняет чувство тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженность (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), соматические проявления тревоги (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативные нарушения (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивные расстройства (трудности при концентрации внимания, ослабленная память).
- Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

Небензодиазепиновый анксиолитик

Фабомотизол (афобазол). Эффект препарата развивается на 5–7-й день лечения.

Показания:

- тревожные состояния у взрослых;
- облегчение синдрома отмены при отказе от курения, алкогольный абстинентный синдром;
- различные соматические заболевания.

Небензодиазепиновый анксиолитик

Фабомотизол (афобазол).

Побочные действия:

- Аллергические реакции.
- Редко — головная боль, которая обычно проходит самостоятельно и не требует отмены препарата.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость препарата;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет).

Форма выпуска:

- Таблетки, 5 мг или 10 мг.

Гидроксизин (атаракс)

- Является H₁-гистаминоблокатором.
- Характерно выраженное седативное действие и умеренная анксиолитическая активность.
- Обладает антихолинергическим, антигистаминным, спазмолитическим, бронхорасширяющим и противорвотным действием.
- Устраняет зуд у больных крапивницей, экземой, дерматитом.
- Не вызывает привыкания, синдрома отмены.

Гидроксизин (атаракс)

- Фармакокинетика.
- Быстро всасывается из ЖКТ, создает пик концентрации в плазме крови примерно через 2 часа. Больше концентрируется в тканях, чем в плазме. Проникает через ГЭБ и плаценту. Метаболизируется в печени, активный метаболит – цетиризин (45%) является выраженным H₁-гистаминоблокатором. Выводится через почки в виде метаболитов. Период полувыведения у взрослых составляет около 20 часов.
- Антигистаминный эффект проявляется примерно через час после приема, седативный – через 5-10 минут после приема жидких форм и 30-45 минут после приема таблеток.

Гидроксизин (атаракс)

- Используется как анксиолитик при тревожных расстройствах, а также вегетокорректор при психосоматических заболеваниях, в дерматологии, абстиненциях различного генеза, климактерических расстройствах.
- В качестве седативного средства при премедикации.
- Симптоматическая терапия зуда.
- В настоящее время накоплен небольшой опыт купирования атараксом как тревожных состояний и делириозных расстройств в геронтологии, так и металкогольных психозов.

Гидроксизин (атаракс)

- ❑ Побочные эффекты.
- Связаны с угнетением ЦНС или парадоксальным стимулирующим эффектом, антихолинергической активностью или реакцией гиперчувствительности.
- ❑ Противопоказания.
- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Не рекомендуется при беременности, родам, грудном вскармливании.

Гидроксизин (атаракс)

- ❑ Лекарственные взаимодействия.
- Потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС (наркотических анальгетиков, барбитуратов, транквилизаторов, снотворных, алкоголя).
- Избегать совместного применения с ингибиторами MAO и холиноблокаторами.
- Препятствует прессорному эффекту адреналина, противосудорожной активности фенитоина и действию бетагистина и антихолинэстеразных препаратов.
- Снижает побочные эффекты на ЖКТ теофиллина и β₂-агонистов.

Гидроксизин (атаракс)

- ❑ Способ применения.
- Препарат назначается в виде таблеток по 25 мг, сиропа или вводится внутримышечно (раствор для инъекций в ампулах по 2 мл).

Агонисты серотониновых рецепторов - буспирон

- Буспирон через неделю курсового применения снижает симптомы тревоги как психотического, так и невротического уровня, не оказывает седативное действие и не вызывает лекарственную зависимость.
- Является препаратом выбора при обсессивно-компульсивных расстройствах.
- Обладает достаточно выраженной анксиолитической активностью (близкой к таковой диазепама).
- Эффект при его применении развивается медленно (1-2 нед.).
- У препарата *отсутствует противосудорожное и мышечнорасслабляющее действие.*

Агонисты серотониновых рецепторов - буспирон

Фармакокинетика

- Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо, но большая часть инактивируется в печени (биодоступность соответствует примерно 4%).
- В значительной степени (95%) буспирон связывается с белками плазмы.
- Снижение содержания буспирона в плазме крови на 50% происходит в течение 4 - 8 ч.
- Интенсивно метаболизируется в печени (более 90%). Выделяются метаболиты почками.
- *Из побочных эффектов*
- По имеющимся данным, у буспирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.
- Редко нервность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

Специфический антагонист бензодиазепинов

- Специфическим антагонистом бензодиазепинов является **флумазенил (анексат)**. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.
- Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов действия бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении.
- Вводят препарат обычно внутривенно, так как при приеме внутрь большая часть его метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер.
- Действует флумазенил кратковременно — 30- 60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

Фармакологические особенности транквилизаторов

Препарат	Коммерческие названия	Пути введения	T _{1/2}	Особенности действия
ХЛОРДИАЗЕПОКСИД	ХЛОЗЕПИД НАПОТОН ЭЛЕННИУМ	Внутрь, в/м, в/в	7 - 30	Оказывает анальгетическое, противоритмическое и протившоковое действие, повышает аппетит, снижает тонус матки
ДИАЗЕПАМ	СИБАЗОН РЕЛАННИУМ СЕДУКСЕН	Внутрь, в/м, в/в, ректально	48 (20 - 50)	Повышает порог болевой чувствительности, снижает АД, расширяет коронарные сосуды, оказывает противогипоксическое действие
ФЕНАЗЕПАМ		Внутрь, в/м, в/в	10 - 18	Обладает самым сильным седативным эффектом, по выраженности противотревожного действия не уступает нейролептикам, выражен снотворный эффект

Фармакологические особенности транквилизаторов

Препарат	Коммерческие названия	Пути введения	T _{1/2}	Особенности действия
МЕДАЗЕПАМ	НОБРИТЕМ РУДОТЕЛЬ МЕЗАПАМ	Внутрь	20— 176	При бронхолегочных заболеваниях усиливает альвеолярную гиповентиляцию. Антидепрессивное, холиноблокирующее действие
ТОФИЗОПАМ	ГРАНДАКСИН	Внутрь	6—8	Оказывает наиболее выраженное активирующее действие, расширяет коронарные сосуды. Антидепрессивное действие. Не обладает противосудорожным и миорелаксивным действием
ТРИОКСАЗИН	ТРИМЕТОЗИН	Внутрь		Умеренное транквилизирующее действие, сочетающееся с активацией, некоторым повышением настроения без сонливости и интеллектуальной заторможенности
ГИДРОКСИЗИН	АТАРАКС	Внутрь в/м, в/в		Хорошее антиэвротическое, вегетостабилизирующее и выраженное седативное действие. Оказывает противорвотное, антигистаминное и холиноблокирующее действие

СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

I. ПРЕПАРАТЫ РАСТЕНИЙ (Настои, настойки, экстракты)

- Валериана
- Пустырник
- Мята
- «Ново-пассит» (трава пассифлоры)

II. БРОМИДЫ

- Натрия бромид
- Калия бромид
- Широко применяли в прошлом. При длительном приеме возможны побочные явления «бромизм» (насморк, кашель, конъюнктивит, ослабление памяти, сыпь)

III. СНОТВОРНЫЕ в малых дозах (1/5 от снотворной)

- Фенобарбитал

IV. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Корвалол (содержит: этиловый эфир бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты перечной).
- Валокормид (содержит: настойки валерианы, ландыша и красавки, натрия бромид, ментол).
- Микстура Кватера (настой валерианы+настой мяты+натрия бромид+магния сульфат+амидопирин+кофеин).

Действие седативных характеризуется:

- Снижением общего уровня возбудимости мозга;
- Снижением всех видов активности;
- Снижением беспокойства, раздражительности;
- Препараты уменьшают двигательную и эмоциональную реакцию на окружающее воздействие.
- Нет специфического противотревожного действия.
- Растительные препараты оказывают недифференцированное успокаивающее действие, снижают возбуждение ЦНС и её реактивность в отношении постоянно действующих раздражителей повседневной жизни, снижают темп мышления.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Седативное действие обусловлено комплексом биологически-активных компонентов растительного происхождения (эфирные масла и алкалоиды).
- За счет изовалериановой кислоты (в зависимости от препарата) ЛП усиливают процесс торможения или понижают процесс возбуждения.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Другие эффекты:

- 1) слабо выраженное снотворное действие
- 2) слабое спазмолитическое действие

Показания:

- 1) слабо выраженные невротические расстройства (вегетоневрозы)
- 2) слабо выраженные инсомнические расстройства

БРОМИДЫ

- Впервые применены в 1857 году.
- Механизм действия рассматривается в соответствии с концепцией И.П.Павлова, который впервые доказал, что бромиды усиливают процессы торможения и предложил использовать их для лечения неврозов.
- Бромиды усиливают процессы торможения в ЦНС, приводя их в соответствие с процессами возбуждения (на фоне исходного усиления последних).
- Эффективность действия бромидов существенно зависит от конституциональных особенностей личности ("слабый тип" личности нуждается в меньших дозах, чем "сильный тип").

БРОМИДЫ

Другие действия:

- слабо выраженное снотворное действие
- слабо выраженное противозипептическое действие
- потенцирование действия других препаратов, угнетающих ЦНС

Показания:

- 1) слабо выраженные невротические расстройства
- 2) слабо выраженные инсомнические расстройства

БРОМИДЫ

Нежелательные побочные действия:

- При длительном применении развивается материальная кумуляция бромидов с развитием картины хронического отравления - бромизма.
- Клиника бромизма связана с резким угнетением ЦНС, когнитивно-мнестическим дефицитом, тремором, диспепсией, нарушением пищеварения, поносами, кашлем, насморком, появлением зудящих высыпаний на коже и слизистых оболочках.
- Лечение бромизма - отмена бромидов, обильное питье NaCl- содержащих жидкостей, применение мочегонных, частые ванны.
- Противопоказания: Патология почек

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Психоаналептики
Антидепрессанты, ноотропы, препараты,
стимулирующие ЦНС

составители:

д.б.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

доцент кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Психоаналептики - лекарственные средства, обладающие возбуждающим действием на центральную нервную систему.

Классификация психоаналептиков по классификации М.Д. Машковского (14-е издание 2000 г.)

РАЗРЯД (Глава 1.) Лекарственные средства, действующие преимущественно на ЦНС

КЛАСС (Раздел IV.) Психотропные лекарственные средства

- > Группа (Г.) Антидепрессанты
- > Группа (Е.) Ноотропные препараты
- > Группа (Ж.) Средства, стимулирующие ЦНС

- Подгруппа а) Психомоторные стимуляторы (пр. пурина и имидазола, арилалкиламины)

- Подгруппа б) Аналептические средства

- Подгруппа в) Стимуляторы функций спинного мозга

- Подгруппа г) Средства "тонизирующие" ЦНС (растительные)

Типовые механизмы действия психоаналептиков

- > 1. **Стимуляция адренергических, дофаминовых и серотонинергических структур** (непосредственная или опосредованная через депонирование, выброс, захват, обмен) - Психостимуляторы (неизбирательная стимуляция коры и подкорки), Антидепрессанты (избирательная стимуляция лимбической системы)
- > 2. **Стимуляция обменных процессов в ЦНС** (активация ГАМК-структур, в том числе за счет улучшения кровоснабжения) и передачи возбуждения в коре головного мозга - Ноотропы
- > 3. **Стимуляция жизненно важных центров** (прямая и/или рефлекторная - дыхательного и/или сосудодвигательного) продолговатого мозга - Аналептики
- > 4. **Блокада тормозных рецепторов** в спинном мозге (постсинаптических глициновых) - Стрихнин
- > 5. **Блокада аденозиновых рецепторов** - Кофеин

Стимуляторы условно подразделяются на 5 больших групп:

1. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психомоторные (адренергические):

- > - кофеин;
- > - амфетамин (фенамин);
- > - мезокарб (сиднокарб).

2. ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (АДАПТОГЕНЫ)

а) растительного происхождения:

- > - препараты женьшеня, элеутерококка, аралии, золотого корня,

б) животного происхождения:

- > - пантокрин и др.

Стимуляторы условно подразделяются на 5 больших групп:

3. НООТРОПЫ:

- > - пирацетам (ноотропил);
- > - пиридитол;
- > - аминалон и др.

4. АНАЛЕПТИКИ

а) прямого действия:

- > - бемеград;
- > - этимизол и др.

б) рефлекторного действия:

- > - цититон и др.

в) смешанного действия:

- > - кордиамин и др.

г) стимуляторы спинного мозга

- > - стрихнин;
- > - секуринин и др.

Антидепрессанты I-ого поколения

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)
■ ниаламид
■ фенелзин

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)
■ амитриптилин ■ имипрамин

Антидепрессанты II-ого и последующих поколений

Селективные ингибиторы обратного захвата

серотонина (СИОЗС)

- флуоксетин
- сертралин
- пароксетин
- циталопрам
- флувоксамин

норадреналина (СИОЗН)

- мапротилин

Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС)

- тианептин (Коаксил)

Обратимые ингибиторы МАО-А (ОИМАО-А)

- моклобемид
- брофаромин
- пирлиндол

Селективные норадренергические серотонинергические антидепрессанты (СНСА)

- мirtазапин ■ милнаципран ■ венлафаксин

Стимуляторы условно подразделяются на 5 больших групп:

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Антидепрессанты улучшают патологически измененное настроение, возвращают интерес к жизни, активность и оптимизм у больных депрессией.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Депрессией страдает 4-5 % населения, риск заболевания в течение жизни составляет 15-20%.
- Только 20% больных депрессией получают медицинскую помощь, 2 % - нуждаются в госпитализации.
- Широко распространены маскированные и соматизированные формы депрессии, при которых преобладают соматические и вегетативные симптомы.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Депрессивная симптоматика возникает при маниакально-депрессивном психозе, шизофрении, нейроинфекциях, инволюционных расстройствах, тяжелой психической травме, вследствие неудач в семейной жизни и на службе, крушения жизненных надежд (фрустрация), непреодолимых трудностей.
- Депрессия характерна также для умственного переутомления, злоупотребления нейролептиками, транквилизаторами, хронического алкоголизма, тяжелых соматических заболеваний (сахарный диабет, другие эндокринные нарушения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, злокачественная опухоль).

Депрессии:

- Экзогенные, составляют 60% случаев
 - вызваны тяжелыми психическими травмами;
 - тяжелыми соматическими заболеваниями;
 - умственным и психическим утомлением;
 - алкоголем;
 - приемом некоторых лекарственных препаратов
- Эндогенные, депрессивные компоненты психических болезней;
 - депрессии старческие;
 - атеросклеротические;
 - посттравматические.

В механизмах формирования настроения

- Участвуют: кора больших полушарий, «нервный субстрат эмоций» (лимбическая система, прежде всего миндалина и гиппокамп).
- Исходя из моноаминергической теории развитие депрессий связывают с ослаблением моноаминергической передачи.
- В патогенезе депрессии большое значение имеет десинхронизация — рассогласование биоритмов. В эмоциональных центрах лимбической системы, гипоталамусе снижается содержание моноаминов — серотонина и норадреналина.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Основным симптомом депрессии является немотивированная тоска.
- Она выражается по-разному - от чувства скуки и грусти до ангедонии (невозможность получать удовольствие), драматического ощущения безысходности, социального и психологического тупика.
- У больных появляется пессимизм в оценке своих способностей, возникают мысли о собственной неполноценности и никчемности, идея вины перед окружающими.
- Нередки суицидальные попытки.

2 основных вида течения депрессий:

- Для **астено-депрессивного синдрома** характерны: депрессия, апатия, инертность, ухудшение мыслительной деятельности, двигательная за-торможенность.
- **Тревожно-депрессивный синдром** проявляется: депрессией на фоне ворчливости, эмоциональной взрывчатости, злобы, страха, тревожного наплыва мыслей с опасениями различного содержания.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты - лекарственные препараты, устраняющие депрессию (депрессия - это длящееся не менее двух недель сниженное большую часть дня патологически подавленное настроение).

- 1. Апатическая депрессия (тоскливая) депрессия (нужно оказывать еще и психостимулирующее действие - назначать антидепрессанты со стимулирующим действием - ТИМОРЕТИКИ (греч. - ereto - раздражать).
- 2. Тревожная депрессия (самый опасный и тяжелый вариант - нужно оказывать еще и психоседативное действие - назначать антидепрессанты с седативным действием, называют еще их ТИМОЛЕПТИКАМИ (от греческого - thymos - душа, дух; leptos - нежный, тонкий), тимолептики)

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов

- Повышение содержания нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина) в синаптической щели за счет блокады их обратного захвата - ТЦА
- Блокада метаболических путей разрушения нейромедиаторов – ингибиторы MAO
- Блокада обратного захвата преимущественно норадреналина – вторичные амины
- Блокада обратного захвата норадреналина и серотонина – третичные амины
- Блокада обратного захвата серотонина – СИОЗС
- Блокада рецепторов постсинаптической мембраны
- Блокада M-холинорецепторов и H1-гистаминовых рецепторов

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- I. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов
 1. Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина: Имипрамин (стимулятор), amitриптилин (седативное действие);
 2. Избирательного действия
 - A. Блокирующие нейрональный захват серотонина: Флуоксетин (стимулятор);
 - Б. Блокирующие нейрональный захват норадреналина: Мапротилин (сбалансированного действия).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

- II. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) - предназначены для лечения апатического и тоскливого вариантов депрессии.
 1. Неизбирательного (ингибиторы MAO-A и MAO-B) и необратимого действия: *Нуаламид (стимулятор);*
 2. Избирательного (ингибиторы MAO-A) и обратимого действия, не влияют на ДОПАминергическую систему: Моклобемид – (стимулятор)

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Три вида активности, выраженные в разных соотношениях:
- Основной антидепрессивный эффект. Тимолептическое действие (способность повышать, восстанавливать настроение, устранять тоску, физическую заторможенность).
- Дополнительный седативный и анксиолитический эффект. Устранение отрицательных эмоций, тревоги, невротических проявлений (*амитриптилин*).
- Дополнительный стимулирующий эффект. Активация психомоторной активности и поведения. Восстанавливаются мотивации, инициатива, устраняется умственная и двигательная заторможенность (*ниаламид, имипрамин, флуоксетин*).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПО СЕДАТИВНОМУ И АКТИВИРУЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ



ИНГИБИТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

- **ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ**
- Механизм действия: ингибирование обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями (серотонина, норадреналина, меньше дофамина), накопление их в синаптической щели, повышением эффективности синаптической передачи.
- Помимо этого, важную роль играет и центральное М-холиноблокирующее действие.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Наряду с ингибированием нейронального захвата серотонина и норадреналина в различной степени блокируют М-холинорецепторы, рецепторы гистамина H₂, β-адренорецепторы, рецепторы серотонина 5-HT₂ и 5-HT₃.
- Наряду с центральными эффектами обладают некоторым периферическим М-холиноблокирующим (атропиноподобным), папавериноподобным (спазмолитическим миотропным) и отчетливым противогистаминным действием.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Механизм действия/Эффекты:

- **Антидепрессивный** - стимуляция адренергических, серотонинергических и дофаминергических рецепторов.
- **Анксиолитический** — связан со стимуляцией ГАМК-ергических структур головного мозга.
- **Антиневралгический** — непрямо действие на эндогенные опиоидные системы.
- **Противоязвенный** — блокируют гистаминовые H₂-рецепторы в париетальных клетках желудка.
- **Антидиуретический** — антихолинергическая активность, приводит к повышению способности мочевого пузыря к растяжению.
- Периферические и центральные М-холиноблокаторы
- **Седативный эффект** — блокада H₁-рецепторов
- **Гипотензивный** - блокада адренорецепторов.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- 1) Блокаторы нейронального захвата моноаминов оказывают тимо-аналептическое действие (греч. *thymos* — душа, настроение, *ana* — приставка, означающая движение вверх, *lepticos* — способный воспринимать).
- У больных депрессией появляется хорошее ровное настроение, возвращаются оптимизм, жизненные цели, исчезают чувство безнадежности и суицидальные мысли.
 - Наступает через 10—15 дней курсового приема.
 - Эффект обусловлен нарушением поступления серотонина и норадреналина в пресинаптические окончания.
 - Оставшиеся в синаптической щели медиаторы возбуждают соответствующие рецепторы.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- 2) Дополнительные эффекты этой группы — психостимулирующий - имипрамин и седативный (амитриптилин).
- Психостимулирующее действие направлено на оживление психомоторики, восстановление мотиваций, инициативы, повышение умственной и физической работоспособности.
 - Оно развивается спустя 5—7 дней после начала терапии.
 - Психостимуляция вызвана блокадой нейронального захвата норадреналина.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- 3) Противотревожное и седативное влияние проявляется уменьшением страха, тревоги и беспокойства в результате блокады М-холинорецепторов, рецепторов гистамина H₂ и пресинаптических β-адренорецепторов в ретикулярной формации.
- 4) Обладают анальгетическим, гипотермическим и противорвотным действием. В развитии анальгезии участвует серотонинергическая и адренергическая антиноцицептивная система мозга.

Фармакокинетика антидепрессантов

- ТЦА при пероральном приеме быстро всасываются и распределяются по всему организму.
- Около 50% введенной дозы элиминируется в среднем за 2 сут. преимущественно почками, остальная часть связывается с белками крови и полностью выводится лишь через 2 недели.
- Метаболизм большинства АД - путем гидроксирования изоферментом цитохрома CYP 2D6, активность которого может генетически варьировать.
- Многие метаболиты активны и играют более значительную роль, чем основной препарат (T_{1/2} норфлуоксетина >> T_{1/2} флуоксетина).
- T_{1/2} широко варьирует, например, у имипрамина и флувоксамина 15 ч, сертралина – 25 ч, флуоксетина – 60 ч (а его метаболита норфлуоксетина – 300 ч).

Фармакокинетика антидепрессантов

- У многих ТЦА – линейная зависимость между их содержанием в плазме крови и клинической эффективностью.
- У большинства антидепрессантов, в т.ч. последнего поколения, четкой связи между эффектом и концентрацией в плазме крови не обнаружено.
- Серотонинергические антидепрессанты независимо от концентрации часто оказываются более эффективными при назначении в низких дозах.

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- Нарушения со стороны ЦНС - головная боль, беспокойство, тревога, спутанность сознания, дезориентация, бред, галлюцинации, ночные кошмары, атаксия, тремор, парестезия;
- Кардиотоксичность - ослабление сердечных сокращений, тахикардия, аритмия;
- Ортостатическая гипотензия (блок периферических α-рецепторов);
- Периферическое М-холиноблокирующее действие - сухость во рту, расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации, угнетение перистальтики кишечника, расслабление мочевого пузыря (парадоксально повышается потоотделение).

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- при длительном назначении в больших дозах могут вызывать агранулоцитоз, тромбоцитопению, холестатическую желтуху, увеличивают массу тела (обусловлено блокадой H₂-рецепторов гистамина в гипоталамусе, что ведет к повышению аппетита).
- у мужчин возможно нарушение эрекции и эякуляции, установлена связь между приемом амитриптилина и возникновением опухоли семенников, гинекомастии и галактореи.

Побочные эффекты ингибиторов обратного захвата моноаминов (трициклических антидепрессантов)

- Отравление антидепрессантами протекает в виде двух стадий: кратковременный делирий с клонико-тоническими судорогами, миоклонусом и дистонией сменяется комой.
- Наблюдаются угнетение дыхания, рефлексов, гипоксия, гипотермия, падение АД, эффекты блокады М-холинорецепторов (расширение зрачков, тахикардия, аритмия, торможение перистальтики кишечника, задержка мочи).
- Кома продолжается 1-3 дня, затем может наступить повторный делирий.

Для неотложной терапии отравлений используют:

- Гемосорбцию,
- Промывание желудка с углем активированным.
- Инфузия в вену натрия гидрокарбоната, чтобы повысить связывание антидепрессантов с белками и препятствовать их проникновению в ткани.
- При аритмии назначают β -адреноблокаторы и фенитоин.
- Судороги, миоклонус и дистонию купируют введением сибазона и натрия оксидутирата.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Противопоказаны:

- При эпилепсии, аритмии, сердечной блокаде, миокардите, сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе, тиреотоксикозе, декомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях кроветворных органов, печени, почек, беременности, грудном вскармливании.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- ИМИПРАМИН (ИМИЗИН) (Imizinum; в табл. по 0,025; в амп. 1,25% раствора по 2 мл)
- АМИТРИПТИЛИН (Amitriptylinum; в табл. по 0,025; в амп. 1% раствора по 2 мл)

Недостатки «классических» антидепрессантов (ТЦА и тетрациклических)

- Длительный латентный период
- Выраженные нежелательные эффекты
- Кардиотоксичность
- Летальность в мегадозах
- Снижение порога эпилептичности
- Увеличение массы тела
- Титрация доз
- Формирование резистентных депрессий
- Высокий риск лекарственных взаимодействий
- Плохое согласие на лечение (прекращение терапии, рецидивы)

Преимущества СИОЗС

- Мощьность, сравнимая с «классическими» антидепрессантами
- Отсутствие холинолитических побочных явлений
- Отсутствие кардиотоксичности
- Отсутствие седации
- Безопасность мегадоз
- Отсутствие увеличения веса тела
- Не снижают порог эпилептичности
- Отсутствие титрации доз

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

- В последние годы удалось создать антидепрессанты, способные избирательно подавлять обратный захват серотонина без существенного влияния на транспорт норадреналина и дофамина. К таким средствам относят *флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и др.*
- Они оказывают тимоаналептическое действие через 6-12 нед. курсового назначения, проявляют высокую терапевтическую эффективность при соматизированной тревоге (одышка, тахикардия, потливость, желудочно-кишечные проблемы) у больных депрессией, получающих помощь в общесоматической сети; применяются также при панических и обсессивно-компульсивных расстройствах, социальной фобии, агрессии, импульсивном поведении.

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

- **ФЛУОКСЕТИН** обладает свойствами психостимулятора, является агонистом рецепторов серотонина *5-HT₂*, показан большим депрессией протекающей с заторможенностью, сонливостью, а также при нервной булимии.

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Флувоксамин вызывает сонливость, анорексию, запор.
- Фуоксетин - головокружение, расстройства сна, акатизия, снижение аппетита,
- Сертралин - головокружение, бессонница.

Нежелательные эффекты СИОЗС

- Гастроэнтерологические дозозависимые: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры
- Анорексия с потерей массы тела - повышение аппетита и прибавка веса.
- Реакции гиперчувствительности
- Сухость во рту
- Нервозность, тревога, головная боль, бессонница, тремор, головокружение, астения, слабость, потливость, судороги
- Сексуальные расстройства (замедление эякуляции)
- Гипонатриемия
- Пурпура
- Двигательные расстройства и дискинезии

Избирательные блокаторы нейронального захвата серотонина

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Нельзя применять флуоксетин с неизбирательными ингибиторами МАО, так как может развиваться так называемый "серотониновый синдром", связанный с накоплением избыточных концентраций серотонина.
- Это может проявляться мышечной ригидностью, гипертермией и сердечно-сосудистым коллапсом, что представляет опасность для жизни.
- Поэтому между приемами флуоксетина и ингибиторов МАО должен быть интервал не менее 2 недель.

Недостатки атипичных антидепрессантов (СИОЗС, ССОЗС и др.)

- **Менее мощные, чем «классические» антидепрессанты**
- **Менее эффективны при терапии глубоких депрессий**

Блокирующие нейрональный захват норадреналина

- **МАПРОТИЛИН** - обладает тимоаналептическим, противотревожным, психоседативным влиянием, слабо блокирует М-холинорецепторы, α-адренорецепторы и рецепторы гистамина.
- Показан при тревожно-депрессивном состоянии.
- По фармакологическим свойствам и показаниям к применению сходен с имипрамином (психостимулирующий).
- Всасывается из пищеварительного тракта медленно (9-16 ч). Около 90% препарата связывается с белками плазмы крови. T1/2 = 43 - 51 ч.
- Подвергается биотрансформации в печени.
- Выделяются мапротилин и его метаболиты в основном почками.

ИНГИБИТОРЫ MAO

- Существует 2 типа MAO:
- MAO-A - инактивирует серотонин, норадреналин;
- MAO-B - инактивирует преимущественно дофамин, тирамин.

Субстраты для обоих изоферментов — дофамин, тирамин и триптамин.

- MAO A функционирует в нейронах, слизистой оболочке кишечника и печени. Изофермент пищеварительного тракта окисляет фенилаланин, тирозин и тирамин пищи.
- Активность MAO B определяется исключительно в астроцитах.

ИНГИБИТОРЫ MAO

Механизм действия:

- Антидепрессанты - ингибиторы MAO, уменьшая инактивацию серотонина и норадреналина, вызывают накопление этих нейромедиаторов и потенцируют их возбуждающее влияние на рецепторы в лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации.
- Антидепрессивный эффект ингибиторов MAO связывают с накоплением серотонина.
- Различают ИМАО с необратимым и обратимым действием.

Ниаламид

- Эффект развивается медленно (через 7-10 дней), сохраняется длительно (для ресинтеза MAO требуется около 15 дней).
- Характеризуется выраженными психостимулирующими свойствами (эйфория, возбуждение, бессонница).
- Обладает гипотензивной активностью, что связано с угнетением освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний адренергических волокон.
- Уменьшают болевые ощущения при стенокардии (блок центральных звеньев рефлекторных путей с сердца).
- Всасывается из ЖКТ хорошо, элиминируются почками.

Ниаламид

- ❑ Применяют для терапии депрессии с астеническим синдромом.
- ❑ Побочные эффекты: «сырный» - тираминовый синдром проявляется развитием гипертонии и др. осложнений при одновременном потреблении продуктов, содержащих тирамин или его предшественник тирозин (сыр, копчености, бобовые, томаты, пиво, кофе).
- ❑ Необходимо из диеты больного исключить пищевые продукты, содержащие тирозин (сыр).

«Сырный» синдром при действии ИМАО связан:

- С угнетением MAO-A в центральных и периферических адренергических синапсах
- С угнетением MAO-B стенок кишечника
- С угнетением дезинтоксикационной функции печени

Ниаламид

- Как вещество с гидразиновой группой нарушает превращение витамина В6 в коферментную форму пиридоксальфосфат.
 - Это опасно развитием периферической нейропатии и токсического гепатита.
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, ажитированных состояниях, беременности, грудном вскармливании.

Ниаламид

- ❑ Применяют для терапии депрессии с астеническим синдромом.
- ❑ Побочные эффекты:
 - ❑ Бессонница, эйфория, судороги
 - Обострение страха, тревоги
 - Бред, галлюцинации - вследствие накопления дофамина.
 - Гепатотоксическое действие
 - Вне приема тираминсодержащих продуктов может вызывать ортостатическую гипотензию.

Ниаламид

- С осторожностью применять вместе с другими нейротропными средствами (наркотическими анальгетиками, адреномimetиками непрямого действия, антидепрессантами трициклического ряда).
- Потенцирует действие барбитуратов, транквилизаторов, противодиабетических средств, тиазидных диуретиков, наркотических анальгетиков, нейролептиков, алкоголя. Этот эффект связан с возможностью полиферментативного ингибирования и замедления биотрансформации других ЛС.
- Опасно сочетание с леводопой и кортикостероидами.
- После отмены ниаламида назначать другие препараты можно только через 2 недели.

Моклобемид

- ОБЛАДАЕТ НАРЯДУ С АНТИДЕПРЕССИВНЫМ И СЕДАТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ ЕЩЁ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ
- **Механизм действия** - обратимое ингибирование моноаминоксидазы А, нарушение захвата норадреналина, серотонина и дофамина.
- **Показания:** Депрессивные синдромы.
- **Взаимодействие:** Усиливает и пролонгирует эффект симпатомиметиков и, возможно, опиатов. Увеличивает вероятность тяжелых реакций со стороны ЦНС при сочетании с кломипрамином. Циметидин замедляет биотрансформацию.

ПИРЛИНДОЛ (ПИРАЗИДОЛ)

- Обратимо ингибирует MAO A в головном мозге, не влияя на MAO B и ферменты периферических тканей.
- После отмены активность MAO полностью восстанавливается через 24 ч.
- Оказывает через 2—3 нед. назначения тимоаналептическое влияние с регулирующим компонентом — у больных апатической, анергической депрессий проявляет психостимулирующие свойства, при ажитированном состоянии оказывает седативный эффект.
- Обладает антиоксидантной и ноотропной активностью, улучшает познавательные функции у больных со смешанными проявлениями депрессии и деменции. Не блокирует M-холинорецепторы.
- Применяется при депрессии легкой и средней степени тяжести.

Фармакокинетические характеристики и относительная интенсивность побочных эффектов старых антидепрессантов в обычных терапевтических дозировках

Препарат	Дневная в/о доза (мг)	T _{1/2} препарата и его активных метаболитов	Седация	Постуральная гипотония	Антихолинергический эффект	Прибавка в весе
Амитриптилин	75-150	19 - 28	+++	++	+++	+++
Кломипрамин	75-150	20 - 40	+	++	+++	++
Дезипрамин	75-150	22	+	+	++	+
Дотиепин	75-150	25 - 34	+++	++	++	+
Доксепин	75-150	17 - 37	+++	++	+++	++
Имипрамин	75-150	18 - 22	++	+++	+++	++
Нортриптилин	75-150	28	+	+	++	+
Тримипрамин	75-150	23	+++	++	++	++
Миансерин	30-90	33	+++	+	+	0
Фенелзин	45-60		++	++	++	++
Транцилпроми	30-40		++	++	++	+

Фармакокинетические характеристики и относительная интенсивность побочных эффектов новых антидепрессантов в стандартных терапевтических дозировках

Препарат	Дневная и/о доза(мг)	T1/2 препарата и его активных метаболитов (ч)	Инсомния	Сексуальная дисфункция	Беспокойство	Гастроинтестинальные осложнения	Прибавка в весе
СИОЗС							
Циталопрам	20-40	30 - 48	++	+++	+	++	0
Флуоксетин	20-40	60 - 192	++	+++	++	++	0
Флувоксамин	100-200	20	++	+++	++	++	0
Пароксетин	20-40	24	++	+++	+	++	+
Сертралин	50-100	26 - 66	++	+++	++	++	0
Моклобемид	300-600	1,5	++	0	++	++	0
Венлафаксин	75-150	4 - 10	++	+++	++	+++	0

Показания к проведению тимоаналептической терапии

- Любые депрессивные расстройства
- Обсессивно-фобические расстройства
- Панические атаки и другие тревожные симптомы
- Ряд психосоматических заболеваний (*синдром раздраженного толстого кишечника, пептическая язва, бронхиальная астма, нейродермиты и др.кожные болезни*)
- Нервная анорексия или булимия
- Нарколепсия, алкоголизм и др. токсикомании
- Разнообразные болевые синдромы, мигрень
- Вегето-дисэнцефальные кризы
- Синдром хронической усталости
- Гиперкинетические нарушения у детей
- Энурез
- Нарушения сна

Противопоказания к назначению антидепрессантов

- Психомоторное возбуждение
- Судорожные припадки
- Спутанность сознания
- Заболевания печени и почек в стадии декомпенсации
- Стойкая артериальная гипотензия
- Нарушения кровообращения
- Беременность
- Индивидуальная непереносимость

Антидепрессанты

- Каждая группа антидепрессантов имеет определенную **терапевтическую нишу** (например, при меланхолических депрессиях более эффективны ТЦА и НаССА, при дистимиях и апатических депрессиях – СИОЗС и ИМАО и т.д.)
- Для **амбулаторного** ведения больных по соотношению **эффективность-безопасность** более приемлемы СИОЗС и атипичные АД, по **удобству применения** – препараты однократного приема в сутки.
- Антидепрессанты последнего поколения по соотношению эффективности-безопасности-удобству применения должны более широко применяться **в общей медицинской практике**, а не только в психиатрии и неврологии .

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада нейронального захвата серотонина (пароксетин > сертралин > кломипрамин > флувоксамин > флуоксетин > амитриптилин > имипрамин > trazodon)	<p>Главные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, ангедонии, суточно-витальных проявлений), обсессивно-фобических расстройств, усиление контроля над импульсивно-компульсивными действиями, подавление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) поведения, уменьшение болевого синдрома.</p> <p>Побочные: нарушение половой функции у мужчин, дозозависимое усиление или снижение тревоги, тошнота, рвота, диарея, головная боль, анорексия, неврологический экстрапирамидный синдром в виде экстрапирамидных нарушений (неустойчивость, тремор, дизартрия, гипертонус), миоклонических мышечных подергиваний, гиперрефлексии.</p>
Блокада нейронального захвата норадреналина (дезипрамин > мапротилин > имипрамин > доксепин > амитриптилин > кломипрамин)	<p>Главные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, психомоторной заторможенности), тревожно-фобических расстройств (панических атак, агорафобии).</p> <p>Побочные: тремор, тахикардия, нарушение половой функции у мужчин.</p>

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада М-холинорецепторов (амитриптилин > кломипрамин > имипрамин > доксепин > пароксетин)	<p>Главные: противотревожное действие, улучшение сна.</p> <p>Побочные: нарушение памяти, спутанность или антихолинергический делирий у пожилых людей, расширение зрачков, паралич accommodation, двоение в глазах, сухость во рту, тахикардия, запор, задержка мочеиспускания.</p>
Блокада H ₁ -рецепторов гистамина (доксепин > амитриптилин > миансерин > мапротилин > миртазапин)	<p>Главные: противотревожное действие.</p> <p>Побочные: сонливость, спутанность сознания, повышение аппетита и массы тела, снижение АД, усиление депрессивного действия алкоголя, барбитуратов, нейролептиков, транквилизаторов.</p>
Блокада α-адренорецепторов (trazodon > амитриптилин > доксепин > имипрамин)	<p>Побочные: седативный эффект, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия.</p>
Блокада D ₂ -рецепторов дофамина (кломипрамин)	<p>Главные: антипсихотическое действие (редукция галлюциаторно-бредовой симптоматики). Побочные: экстрапирамидные двигательные расстройства, повышенная секреция пролактина, нарушение половой функции у мужчин.</p>
Блокада рецепторов серотонина 5-HT ₂ (trazodon > миансерин > амитриптилин > доксепин)	<p>Главные: ослабление депрессивной симптоматики, противотревожный эффект, антидефицитарное и частично антипсихотическое действие у больных психозами, улучшение сна без выраженного гипнотического эффекта.</p> <p>Побочные: увеличение массы тела, снижение АД, нарушение эякуляции.</p>

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Препарат	Коммерческие названия	Влияние на моноамины	Стимулирующий	Седативный	Антихолинэргический эффект	Гипотензивный	Кардиотоксический
НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ							
<i>Третичные амины</i>							
ИМИПРАМИН	МЕЛИПРАМИН	C, HA	+++	+	++	++	+++
ДОКСЕПИН	СИМЕКВАН	C, HA		+++	++	+++	++
КЛОМИПРАМИН	АНАФРАНИЛ ГДИФЕН КЛОФРАНИЛ	C, HA	++	++	+++	++	+++
ОНИПРАМОЛ	ННСИДОН ПРАМОЛАН	C, HA		+++	++	++	+++
АМИТРИПТИЛИН	ТРИПТИЗОЛ ЭЛИВЕЛ	C, HA		+++	+++	+++	+++
АЗАФЕН (ПИПОФЕЗИН)		C, HA	+	+++		++	++

Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

Препарат	Коммерческие названия	Влияние на моноамины	Стимулирующий	Седативный	Антихолинэргический эффект	Гипотензивный	Кардиотоксический
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА							
МАПРОТИЛИН	ЛЮДИОМИЛ	HA, (C)		++	++	++	++
РЕБОКСЕТИН		HA		+	++	+	
ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ ЗАХВАТА СЕРТОНИНА							
ПАРОКСЕТИН	ПАКСИЛ	C		+	+		++
СЕРТРАЛИН	ЗОЛОФТ	C					
ФЛУВОКСАМИН	АВОКСИН ФЕВАРИН	C		+			
ФЛУОКСЕТИН	ПРОЛЕП ПРОЗАК ПРОФЛУЗАК ФРАМЕКС	C	+				
ЦИТАЛОПРАМ	ЦИПРАМИЛ	C			+		

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- Психостимуляторы (или психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы) повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность.
- Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность во сне (средства, взбадривающие утомленный организм, получили название "допинг" - от англ. to dope - давать наркотики).

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- Подъем физической и умственной работоспособности достигается за счет быстрого и полного использования резервных возможностей организма.
- Теряется контроль за предельно допустимой работой (психостимуляторы в качестве допинга могут привести к трагическим последствиям).
- Наиболее опасны фенилалкиламины (фенамин). Быстро истощается нервная деятельность, даже после однократного приема необходима компенсация израсходованных энергетических ресурсов организма.
- Сейчас фенамин практически не применяют (из-за развития психической зависимости, приводящей к быстрой психической и физической деградации организма).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ:

- **Типовой механизм действия** - центральный симпатомиметический эффект, обусловленный выбросом эндогенных катехоламинов из пресинаптических депо, угнетение обратного захвата медиатора и увеличением его концентрации в синаптической щели, прямым воздействием на постсинаптические адренорецепторы, торможением моноаминоксидазы

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Адреномиметики непрямого или смешанного действия:

- 1. **Производные фенилалкиламина** (катехоламины)
Амфетамин (Фенамин), Первитин, Ладастен
- 2. **Производные фенилалкилпиперидина**
Меридил, Пиридрол, Метилфенидат, Пемолин
- 3. **Производные фенилалкилсидномина**
Мезокарб (Сиднокарб), Фепрозидин (Сиднофен), Сидноглутон
- 4. **Производные пурина**
Caffeine (Кофеин, Кофеин-бензоат натрия)
- 5. **Производные бензимидазола**
Бемитил

ФЕНАМИН



- В России в качестве лекарственного средства не используется в связи с выраженной способностью вызывать привыкание.
- За рубежом отпускается с такими же ограничениями, как наркотические препараты.

Механизм действия фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- Механизмом действия является активация адренергической передачи нервных импульсов на всех уровнях ЦНС и в исполнительных органах за счет:
 - Вытеснения норадреналина и дофамина в синаптическую щель из легкоомобилизуемого пула пресинаптических окончаний;
 - Усиления выброса адреналина из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников в кровь;
 - Торможения обратного нейронального захвата катехоламинов из синаптической щели;
 - Обратимого конкурентного ингибирования MAO.

Механизм действия фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- Легко проникают через ГЭБ и не инактивируются КОМТ и MAO.
- Они реализуют симпато-адреналовый механизм срочной адаптации организма к чрезвычайным условиям.
- В условиях длительного напряжения адренергической системы, при тяжелых стрессах, истощающих нагрузках, в состоянии утомления применение этих препаратов может привести к истощению депо катехоламинов и срыву адаптации.

Фармакологические эффекты фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- Оказывают психостимулирующий, актопротекторный, анорексигенный и гипертензивный эффекты.
- Характерны ускорение обмена веществ, активация липолиза, повышение температуры тела и потребление кислорода, снижение резистентности к гипоксии и гипертермии.
- При физических нагрузках избыточно увеличивается лактат, что свидетельствует о неадекватном расходовании энергетических ресурсов.

Фармакологические эффекты фенилалкиламинов: амфетамин (фенамин)

- Анорексигенное действие (подавление аппетита) вследствие стойкого возбуждения центра насыщения, на клетках которого оканчиваются терминали норадренергических волокон;
- Метаболический эффект: повышение в крови уровня сахара, пирувата, жирных кислот;
- Сердечно-сосудистые эффекты (повышение АД, тахикардия);
- Наблюдаются сухость во рту, расширение зрачков, учащенный пульс;
- Углубляется дыхание и увеличивается вентиляция легких;
- Нарушение суточного ритма сна.

Основные достоинства и недостатки фенилалкиламинов

МНН	Достоинства	Недостатки
Амфетамин, Метамфетамин, Центедрин, Пиридрол	Снижается усталость, исчезает сонливость, повышается настроение, появляются легкая эйфория, целеустремленность и желание работать.	Рассеивается внимание, падает терпение.
	Ускоряется ритм и увеличивается объем операторской деятельности.	При общем ускорении психической деятельности возрастает число ошибок.
	Увеличивается длительность сохранения событий в кратковременной памяти.	Перевод в долговременную память улучшается мало
	Лучше выполняется стереотипная работа, не требующая глубокого осмысления.	При увеличении дозы растет эйфория, становится трудно сосредоточиться и выполнять работу творческого характера.

Основные достоинства и недостатки фенилалкиламинов		
МНН	Достоинства	Недостатки
Амфетамин, Метамфетамин, Центедрин, Пиридрол	У многих психастений возможна нормализация психической деятельности.	У людей с нарушенной психикой усиливаются бредовые идеи, возбуждение, мания, галлюцинации, обостряется асоциальное поведение.
	Способны на 10-12 часов отодвинуть потребность во сне.	После выполнения повышенного объема работы необходим длительный и полноценный отдых.
	Ослабляют эффект препаратов, угнетающих нервную систему.	Подавляют процесс засыпания и блокируют фазу быстрого сна, в конце действия препарата при продолжении работы может развиваться феномен отдачи - элементы быстрого сна на фоне бодрствования (сновидения, галлюцинации).
		Лекарственная зависимость

Показания к использованию фенилалкиламинов	
➤	Для временного быстрого повышения умственной работоспособности (операторской деятельности) в экстренных условиях;
➤	Для разового повышения физической выносливости в экстремальных условиях (спасательные работы);
➤	Для ослабления побочного психоседативного действия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС;
➤	Для лечения энуреза, адинамии, депрессии, абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме.
➤	В психоневрологической практике амфетамин ограниченно применяется при лечении нарколепсии, последствий энцефалита и других заболеваний, сопровождающихся сонливостью, вялостью, апатией, астенией. При депрессиях препарат малоэффективен и уступает антидепрессантам.

Показания к использованию фенилалкиламинов	
➤	В очень малых дозах фенилалкиламины применяются в США для лечения сексуальных расстройств.
➤	Метамфетамин вызывает резкое усиление полового влечения и сексуальной потенции, хотя амфетамин обладает незначительной активностью.

Для амфетамина возможно следующее лекарственное взаимодействие:	
➤	Усиление обезболивающего и снижение седативного действия наркотических анальгетиков;
➤	Возможно потенцирование эйфоризирующего действия при применении в комбинации с барбитуратами, что повышает вероятность развития лекарственной зависимости;
➤	Препараты лития могут уменьшить психостимулирующее и анорексигенное действие амфетамина;
➤	Нейролептические средства также снижают психостимулирующее и анорексигенное действие амфетамина, за счет блокады дофаминорецепторов и могут применяться при отравлении амфетамином;
➤	Амфетамин снижает антипсихотическое действие производных фенотиазина;
➤	Амфетамин повышает выносливость организма к действию спирта этилового (хотя сохраняется угнетение двигательной активности);
➤	Под влиянием амфетамина снижается гипотензивное действие клофелина;
➤	Амфетамин усиливает стимулирующее действие мидантана на ЦНС.

Побочные эффекты и противопоказания	
➤	Среди побочных эффектов возможны тахикардия, гипертензия, аритмии, привыкание, лекарственная зависимость, обострение тревоги, напряженности, бреда, галлюцинаций, нарушения сна. При многократном применении возможно истощение нервной системы, срыв регуляции функций ССС, нарушения обмена веществ.
➤	Из-за разнообразных побочных эффектов, главное - возможности развития лекарственной зависимости, фенилалкиламины находят ограниченное применение в медицинской практике. В то же время постоянно растет количество больных наркоманией и токсикоманией, употребляющих различные производные фенилалкиламинов.
➤	Противопоказаниями к применению фенилалкиламинов являются тяжелые заболевания ССС, сахарный диабет, ожирение, продуктивная психопатологическая симптоматика.

Мезокарб (сиднокарб)	
➤	Использование мезокарба (сиднокарба) вызывает психостимулирующий эффект медленнее, чем амфетамин, и он не сопровождается эйфорией, речевой и двигательной расторможенностью, не вызывает такого глубокого истощения энергетического резерва нервных клеток.
➤	По механизму действия мезокарб также несколько отличается от амфетамина, так как стимулирует, в основном, норадренергические системы мозга, вызывая высвобождение норадреналина из стабильных депо (у него нет дофаминергических и периферических адреномиметических эффектов).
➤	В отличие от амфетамина, у мезокарба менее выражена стимуляция при однократном приеме, наблюдается ее постепенное усиление от приема к приему.

Мезокарб (сиднокарб)

- Эффект развивается постепенно - со 2-3 дня приема, и этот психостимулирующий эффект не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением и привыканием).
- Принимают внутрь в виде таблеток в первую половину дня до еды.
- Дозу подбирают индивидуально.
- Начальная доза 2,5-5 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 5-10 мг в сутки (за 1-2 приема).
- При необходимости длительного лечения поддерживающую дозу 2,5-5 мг можно давать 2-4 месяца.

Основные достоинства и недостатки мезокарба

МНН	Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
Мезокарб	<ul style="list-style-type: none">➤ Психостимулирующее действие проявляется постепенно и не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением.➤ Явления привыкания выражены в меньшей степени, чем у амфетамина.	<ul style="list-style-type: none">➤ Возможно повышение АД, обострение бреда, галлюцинаций, раздражительности, головная боль, расстройства сна, анорексия.➤ Противопоказан при тяжелой форме артериальной гипертензии, психомоторном возбуждении, атеросклерозе.	<ul style="list-style-type: none">➤ Несовместим с ингибиторами MAO, трициклическими антидепрессантами.➤ Снижает миорелаксацию и сонливость, вызванные транквилизаторами бензодиазепинового ряда, не снижая их анксиолитического действия.

Мезокарб (сиднокарб)

- *Переносится мезокарб* обычно хорошо, зависимости и привыкания не вызывает, при его применении возможны повышение артериального давления, понижение аппетита, а также явления гиперстимуляции.
- *Применяют мезокарб* при разных видах астенических состояний, после переутомления, травм ЦНС, инфекций и интоксикаций. Он эффективен при вялотекущей шизофрении с преобладанием астенических расстройств, абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме, задержке развития у детей в результате органических поражений ЦНС с адинамией.
- Мезокарб является эффективным средством, купирующим астенические явления, связанные с применением нейролептических препаратов и транквилизаторов.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- *Сиднофен* близок по строению к мезокарбу, но слабее стимулирует ЦНС и обладает выраженной антидепрессивной активностью (за счет обратимого ингибирующего влияния на активность MAO), поэтому используется для лечения астенодепрессивных состояний.
- *Меридил* подобен мезокарбу, но действует менее активно. Увеличивает активность, ассоциативные способности, оказывает аналептическое действие.

Адамантилбромфениламин (Ладастен)

- При астенических состояниях различного генеза, в т.ч. при соматических заболеваниях и после перенесенных инфекционных заболеваний, и неврастении: оптимальные разовые дозы препарата — 50–100 мг; суточные — 100–200 мг, распределенные на 2 приема в течение дня.
- Препарат не следует применять после 16 ч дня.
- Длительность курсового применения препарата составляет 2–4 нед.

КОФЕИН

- К средствам, стимулирующим преимущественно кору головного мозга, относятся **КСАНТИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ** (производные пурина; метилксантины), типичным представителем которых является **КОФЕИН**.

КОФЕИН

- Ксантиновые алкалоиды обнаружены в нескольких растениях, произрастающих во всем мире.
- В этих растениях найдены три естественных ксантиновых алкалоида: *кофеин*, *теобромин*, *теофиллин*, представляющие собой пуриновые основания.
- При нагревании с азотной кислотой они образуют желтый осадок, откуда и произошел термин *ксантины* (греч. - *xanthos* - желтый).
- Кофеин содержится в листьях чая (*Thea sinensis* - 2%), в семенах кофе (*Coffea arabica* - 1-2%), в семенах какао (*Theobroma acuminata*) и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА

- Кофеин является мягким психостимулятором, эффекты которого реализуются за счет торможения активности фосфодиэстеразы и, следовательно, пролонгирования жизни вторичных внутриклеточных медиаторов, в большей степени цАМФ и несколько меньше цГМФ в ЦНС, сердце, гладкомышечных органах, жировой ткани, скелетных мышцах.
- Вызывают изменения распределения кальция на уровне внутриклеточных процессов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА

- Конкурентный антагонист (блокатор) центральных аденозиновых рецепторов

Четыре подтипа:

- A1-рецепторы (активируют аденилатциклазу),
- A2A-, и A2B-рецепторы (ингибируют АЦ)
- A3-рецепторы (на них кофеин не действует).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

- В малых дозах кофеин повышает активность коры, в больших - угнетает ее.
- В небольших дозах он способствует ускорению процесса мышления и делает его более четким, вносит ясность в ход мыслей, снижает сонливость, усталость и придает способность выполнять интеллектуально сложные задачи. Он уменьшает время реакции, повышает моторную активность и закрепляет условные рефлексы. Эти эффекты можно наблюдать после 1-2 чашек кофе. В одной чашке содержится около 1500 мг кофеина.
- Более высокие дозы вызывают повышенную возбудимость, спутанность мыслей, бессонницу, головную боль, тремор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

- I. Центральное действие
- II. Периферическое действие

- Наиболее выраженное действие на ЦНС оказывает кофеин, за ним следует теофиллин и теобромин.
- Влияние кофеина на высшую нервную деятельность зависит от дозы и типа нервной системы.

Центральное действие КОФЕИНА:

- Терапевтическая средняя доза (100 мг):
 - при сильном типе нервной системы оказывает возбуждающее действие,
 - а при слабом типе - угнетающее действие.
- Малые дозы кофеина (1/3 - 1/5 от ED50):
 - при сильном типе нервной системы оказывают седативное действие,
 - а при слабом типе - возбуждающее.
- Наличие седативного компонента действия малых доз кофеина, используется в "микстуре Павлова" - в сочетании с бромидом, при этом доза кофеина подбирается индивидуально.

Центральное действие КОФЕИНА:

Три вида центральной активности кофеина:

- **1. Психостимуляция** - облегчение восприятия, стимуляция кратковременной памяти, усиление процесса мышления, увеличение времени активного бодрствования, снижение чувства усталости, сонливости, уменьшение времени реакции.
- **2. Аналептическая активность** - в высоких дозах стимулирует центры продолговатого мозга - вагусный, сосудодвигательный и дыхательный.
- **3. Облегчение рефлекторной передачи возбуждения в спинном мозге.**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОФЕИНА

Под действием кофеина реализуются:

- Стабилизация дофаминергической передачи - психостимулирующий эффект;
- Стабилизация холинергических синапсов коры - активация корковых функций;
- Стабилизация холинергических синапсов продолговатого мозга - стимуляция дыхательного центра;
- Стабилизация норадренергической передачи - усиление физической выносливости.

II. Периферическое действие кофеина:

- **на миокард** - прямое действие: положительный инотропный и положительный хронотропный эффект, расширение коронарных сосудов;
- **на сосуды** - прямое действие: расширяет сосуды сердца, почек, кожи, сужает сосуды мозга;
- **на скелетную мускулатуру** - увеличивает физическую работоспособность (возбуждает двигательные зоны коры головного мозга, облегчает передачу возбуждения, улучшает трофику)
- **на почки** - усиливает клубочковую фильтрацию; уменьшает реабсорбцию натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев, что ведет к развитию мягкого диуретического эффекта;
- **на ЖКТ** - увеличивает секрецию пепсина и соляной кислоты париетальными клетками желудка ("кофеиновый завтрак" с кофеином используется, как диагностический тест);
- **на миометрий** - угнетает сократимость матки;
- **на обмен веществ** - стимулирует липолиз, гликолиз, гликогенолиз вызывая кратковременное увеличение глюкозы в плазме крови.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ КОФЕИНА

Для кофеина характерны следующие побочные эффекты:

- повышение возбудимости,
- нарушения ритма сердца,
- загрудинные боли,
- бессонница,
- тахикардия,
- при длительном применении - миокардит, трофические расстройства в конечностях, гипертензия, кофеинизм.
- Острое отравление кофеином дает ранние симптомы анорексии, тремора и беспокойства. Затем появляются тошнота, тахикардия, гипертония и спутанность сознания. Сильная интоксикация может вызвать делирий, судороги, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, гипокалиемию и гипергликемию.
- Хронический прием высоких доз кофеина может привести к нервозности, раздражительности, гневливости, постоянному тремору, мышечным подергиваниям, бессоннице и гиперрефлексии.
- К ксантинам развивается привыкание, в большей степени - психическая зависимость, что, однако, неопасно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОФЕИНА

- Для повышения умственной и физической работоспособности;
- При утомлении, наличии симптомов астении
- При рассеянности, нарушении внимания, истощаемости.
- При спазмах сосудов головного мозга, мигрени.
- Для неотложной помощи при гипотензиях различного происхождения (травмы, инфекции, интоксикации, передозировке ганглиоблокаторов, симпато- и адренолитиков, дефиците объема циркулирующей крови);
- Кофеин входит в состав многих комбинированных препаратов с ненаркотическими и наркотическими анальгетиками: цитрамон, панадол экстра, солпадеин, а также с алкалоидами спорыньи - препарат кофетамин.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ КОФЕИНА

- состояния возбуждения,
- бессонница,
- гипертензия,
- атеросклероз,
- глаукома.

КОФЕИН

Обычная доза для взрослых и подростков:

- при утомляемости, сонливости - **внутрь 200-250 мг, повторный прием - через 3-4 часа. Максимальная суточная доза - 1 г.**
- **(1 чашка растворимого кофе - 30-120 мг; завариваемого кофе - 40-180 мг; чай - 25-110 мг).**

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОФЕИНА

- Препарат ослабляет действие препаратов, угнетающих ЦНС, поэтому возможно сочетать кофеин с гистаминоблокаторами, противоэпилептическими препаратами, транквилизаторами для предупреждения угнетения ЦНС.
- Кофеин уменьшает угнетение ЦНС, вызванное спиртом этиловым, но не устраняет нарушение психомоторных реакций (координация движений).
- Препараты кофеина и кодеина применяют в сочетании при головных болях. Кофеин способен усиливать анальгезирующий эффект ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена, усиливает эффект эрготамина при лечении мигрени.
- В комбинации с мидантаном возможно усиление возбуждающего действия на ЦНС.
- При одновременном приеме с циметидином вероятно усиление побочных эффектов кофеина за счет снижения его инактивации в печени.
- Пероральные контрацептивы также замедляют инактивацию кофеина в печени, возможно появление симптомов передозировки.
- При совместном приеме с теофиллином почти в 2 раза уменьшается общий клиренс теофиллина. При необходимости совместного применения препаратов следует уменьшить дозу теофиллина.

Общетонирующие препараты (адаптогены)

- Общетонирующим действием на ЦНС обладает ряд препаратов, преимущественно растительного происхождения.
- Кроме неспецифического общетонирующего действия на ЦНС, эти лекарственные препараты улучшают эндокринную регуляцию и обменные процессы, а также повышают адаптацию организма к неблагоприятным факторам.
- Комплексы биологически активных веществ левзеи, китайского лимонника, заманихи, аралии обладают общетонирующим действием.
- Препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой и др. растений сочетают общетонирующий эффект с адаптационными свойствами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДАПТОГЕНОВ

- Фармакологическое действие этих препаратов обусловлено содержанием в них сапониновых гликозидов - гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов и минералов.
- Происходит активация адаптивного синтеза РНК и белков, в результате чего повышается активность многих ферментов энергетического обмена, улучшаются восстановительные процессы, ослабляются негативные биохимические и функциональные сдвиги при стрессовых реакциях.

Общетонирующие препараты (адаптогены)

Общетонирующий эффект (развивается постепенно и выражается в повышении тонуса и жизнедеятельности организма).

- В основе общетонирующего действия лежит активация метаболизма, эндокринной и вегетативной регуляции.
- Сопровождается усилением аппетита, повышением тонуса полых органов, секреции желез ЖКТ.
- Отмечается восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение АД и работы сердца.

Общетонирующие препараты (адаптогены)

Не ярко выраженный психостимулирующий эффект.

- Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и психической), уменьшении признаков астении и утомления.
- Этот эффект не сопровождается признаками возбуждения, в т.ч. эйфории.
- Следует отметить, что проявление и общетонирующего и психостимулирующего эффектов находится в диапазоне физиологической нормы.

Общетонирующие препараты (адаптогены)

Адаптогенное действие

- **Повышение переносимости организмом воздействий вредных факторов: изменение температуры среды, интоксикации ядами, поля СВЧ, ультрафиолетового и ионизирующего облучений.**

Общетонирующие препараты (адаптогены)

Стимуляция иммунитета

- Стимуляция иммунитета (специфического и неспецифического) и повышение резистентности организма к инфекции.
- На этом основывается применение адаптогенов во время эпидемий, приводящее к уменьшению числа заболевших и выраженности клинической картины заболевания.

АДАПТОГЕНЫ

- **Растительного происхождения:**
 - препараты женьшеня, элеутерококка, аралии, золотого корня, маральего корня и др.
- **Животного происхождения:**
 - пантокрин и др.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДАПТОГЕНОВ

- Данные препараты показаны при психическом и физическом перенапряжении;
- Астенические состояния после травм, в период реконвалесценции после длительных и тяжелых заболеваний, в частности, инфекционной природы;
- Умеренная гипотония;
- Поддержание работоспособности и повышение общего тонуса;
- Для повышения иммунитета в период эпидемий;
- Препараты назначаются также онкологическим больным в реабилитационном периоде, после курсов химиотерапии и лучевых нагрузок;
- Как правило, препараты назначают длительно, в течение 1-2 месяцев. Прием адаптогенов целесообразен утром, после завтрака.
- Назначение этих препаратов во второй половине дня не показано, т. к. возможно нарушение сна в виде затруднения засыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АДАПТОГЕНОВ

- Повышенная возбудимость
- Эпилепсия
- Гипертоническая болезнь

Аналептики

Аналептики (от греч. analeptikos - восстанавливающий, укрепляющий) - группа лекарственных препаратов, которые способствуют возвращению сознания у пациента, находящегося в состоянии обморока или комы.

- Среди аналептических препаратов выделяют группу лекарственных препаратов, возбуждающих в первую очередь центры продолговатого мозга: сосудодвигательный и дыхательный.
- В больших дозах они могут стимулировать моторные зоны головного мозга и вызывать судороги.
- В лечебных дозах их применяют обычно при ослаблении сосудистого тонуса, коллапсе, угнетении дыхания, нарушении кровообращения при инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде, отравлениях снотворными и наркотическими препаратами.
- Ранее из этой группы выделяли специальную подгруппу дыхательных аналептиков (цитизин), оказывающих рефлекторное стимулирующее влияние на дыхательный центр. В настоящее время эти препараты имеют ограниченное применение.

В настоящее время группу аналептиков по локализации действия можно условно разделить на три подгруппы:

- **Препараты непосредственно, прямо активирующие (оживляющие) дыхательный центр:**
 - бемеGRID;
 - этимизол.
- **Препараты, рефлекторно стимулирующие центр дыхания:**
 - цитизин;
 - лобелин.
- **Препараты смешанного типа действия, обладающие и прямым, и рефлекторным действием:**
 - никетамид (кордиамин);
 - камфора;
 - углекислота.

По видам активности :

- **1. По прямой стимуляции дыхательного центра:** самые сильные - бемеGRID, этимизол и углекислота, далее никетамид, и далее - препараты камфоры.
- **2. По рефлекторной стимуляции дыхания:** самый сильный - цитизин, никетамид, далее - бемеGRID, камфора и углекислота.
- **3. По стимуляции сосудодвигательного центра:** самый сильный - никетамид, далее все остальные.
- **4. Пробуждающий эффект и судорожное действие** максимально выражены у бемеGRIDа, и совершенно отсутствуют у этимизола, цитизина.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

Стимуляторы ЦНС общего действия.

- **Сфера применения: очень ограничена.**
- Это связано с увеличением потребности головного мозга в кислороде при их применении и, кроме того, в больших дозах аналептики вызывают судороги, то есть являются судорожными ядами.
- Следует избегать назначения аналептиков больным эпилепсией, т.к. у них повышен риск развития судорог, при ИБС или гипертензии.
- Аналептики не рекомендуется применять, если гипоксемия не сопровождается гиперкапнией, при неврологических заболеваниях и патологии мышечной системы, при передозировке лекарственных средств.
- Аналептики не применяются с веществами, угнетающими ЦНС, с адреноблокаторами и антиаритмическими препаратами.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

4 вида действия аналептиков:

- **1 - стимуляция дыхательного центра** - усиление глубины и частоты дыхания за счет повышения чувствительности дыхательного центра к CO₂.
- **2 - стимуляция сосудодвигательного центра.**
- **3 - стимуляция коры головного мозга** - "пробуждающее" действие аналептиков (этот эффект наблюдается при введении аналептиков в значительных дозах, в которых они могут вызывать судороги, в связи с этим пробуждающее действие аналептиков при отравлении наркотическими средствами практического значения не имеет).
- **4 - судорожное действие**, также не имеющее практического значения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛЕПТИКОВ

Фармакологические эффекты

- **1 - Повышение АД** (при коллапсе, шоке, гипотонии - никетамид, камфора, кофеин)
- **2 - Возбуждение дыхания** (при асфиксии, вызванной отравлением снотворными и наркотическими средствами - бемеGRID, камфора, углекислота, этимизол, цитизин)
- **3 - Усиление сократимости миокарда** при острой и хронической сердечной недостаточности - никетамид, камфора, кофеин
- **4 - Повышение тонуса скелетных и гладких мышц** при парезах, параличах, импотенции - стрихнин
- **5 - Повышение остроты зрения, обоняния, слуха и осязания** при их функциональном расстройстве - стрихнин.

БемеGRID (Bemegridum; в амп. по 10 мл 0,5% раствора)

- Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный центр;
- Является специфическим антагонистом барбитуратов и оказывает "оживляющий" эффект при интоксикации, вызванной препаратами этой группы.
- Препарат снижает токсичность барбитуратов, снимает угнетение дыхания и кровообращения.
- Препарат также стимулирует ЦНС, поэтому эффективен не только при отравлении барбитуратами.
- По аналептической активности превышает никетамид и камфору.
- Вводят препарат внутривенно, медленно до восстановления дыхания, АД, пульса.
- **Показан при отравлениях барбитуратами**, для прекращения наркоза барбитуратами и тиобарбитуратами, восстановления дыхания на выходе из наркоза (эфир, фторотан и др.) - пробуждения при наркозе, для выведения больного из тяжелого гипоксического состояния.
- **Побочные эффекты:** возможна тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги.

Этимизол (Aethimizolum; в табл. по 0,1; в амп. по 3 и 5 мл 1% раствора).

- Препарат активирует ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность нейронов дыхательного центра, усиливает адренкортикотропную функцию гипофиза. Последнее приводит к выбросу дополнительных порций глюкокортикоидов.
- Стимулирует дыхательный центр,
- Вместе с тем, от бемегида препарат отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), устраняет состояние тревоги и улучшает краткосрочную память, способствует умственной работе.

Показания к применению.

- Этимизол используют как аналептик, стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими анагетиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого.

- В психиатрии используют его седативное действие при состояниях тревоги.

Побочные эффекты: тошнота, диспепсия, беспокойство, головокружение, нарушения сна.

Цитизин

- Рефлекторно действующими стимуляторами являются Н-холиномиметики - цитизин и лобелин.
- Они возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, повышая тем самым активность нейронов дыхательного центра. Эти средства действуют кратковременно, в течение нескольких минут.
- Клинически происходит учащение и углубление дыхания, повышение АД.
- Препараты вводят только внутривенно.
- **Показания к применению.** Используют по единственному показанию - при отравлении угарным газом.
- **Побочные эффекты:** Сначала кратковременно снижает АД, затем повышает его. В высоких дозах возбуждает рвотный центр, вызывает угнетение дыхания, судороги, остановку сердца.

Препараты смешанного типа действия: никетамид и углекислота

- У препаратов смешанного типа действия центральный эффект (непосредственное возбуждение дыхательного центра) дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы каротидного клубочка (рефлекторный компонент).
- В медицинской практике используется карбоген: смесь газов - углекислого (5-7%) и кислорода (93-95%). Назначают в виде ингаляций, которые увеличивают объем дыхания в 5-8 раз.
- **Карбоген используют** при передозировке общих анестетиков, отравлениях угарным газом, при асфиксии новорожденных.

Никетамид - неогаленов препарат (выписывается как официальный, но представляющий собой 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты).

- Один из самых безопасных аналептиков.
- По структуре он близок к никотинамиду и обладает слабым антипеллагрическим действием.
- Никетамид стимулирует ЦНС при непосредственном воздействии на дыхательный центр и рефлекторно через хеморецепторы каротидного синуса.
- В небольших дозах препарат не оказывает воздействия на ССС.
- Токсические дозы могут повышать артериальное давление, вызывать тахикардию, рвоту, кашель, аритмии, мышечную ригидность, а также тонические и клонические судороги.

Показания к применению.

- Назначают при сердечной недостаточности, при шоке, асфиксии, интоксикациях.

Стрихнин - алкалоид чилибухи (рвотного корня)

- В терапевтических дозах - возбуждает корковые центры органов чувств (зрения, слуха, вкуса, обоняния, осязания) - увеличивает поля зрения при их функциональном сужении, обостряет слух.
- При увеличении дозы - аналептик - возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, но, поскольку у него очень узкая широта терапевтического действия - в этих же дозах появляются судороги.
- **Главный эффект стрихнина** - облегчение проведения возбуждения на уровне спинного мозга.
- **Механизм действия:** блокатор постсинаптических глициновых рецепторов. Глицин – это аминокислотный нейромедиатор, играющий роль тормозного фактора в передаче возбуждения в постсинаптических нервных окончаниях в спинном мозге.

Камфора

- Оказывает на организм три вида действия: резорбтивное, местное, рефлекторное
- **1. Резорбтивное действие** - проявляется аналептическим (стимулирует дых. и сосудодвигательный центр), пробуждающим и судорожным эффектами. Оказывает непосредственное действие на сердечную мышцу, усиливая обменные процессы.
- **2. Рефлекторное действие** - на дыхательный и сосудодвигательные центры - рефлекс с ПЖК и с синокаротидной зоны приводит к возбуждению дыхательного центра.
- **3. Местное действие** - раздражение кожи и слизистых (отвлекающее, трофическое действие) - при пролежнях, миалгии, артритах.
- Кроме того, камфора оказывает антимикробное, отхаркивающее и дезодорирующее действие.

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Термин "ноотропы" (от греческих слов "ноос" - мышление и "тропос" - стремление) был принят в 1972 г., спустя два года после появления на мировом рынке препарата пирацетам (Ноотропил), разработанного бельгийской фирмой УСВ.
- Препарат остается постоянным представителем этой группы лекарственных средств и сейчас.
- *Ноотропы* - это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи.

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Ноотропные препараты способны:
 - 1 - **Улучшение обучения и памяти** - при патологии сосудистого, травматического, инфекционного, токсического генеза и в процессе старения.
 - 2 - **Усиление функций мозга на фоне утраты** - восстановление и стабилизация психических функций (амнезия, потеря речи после инсульта)
 - 3 - **Облегчение межполушарной и внутриполушарной связи**. По К. Жиурджеа - это основное действие пирацетама - эталона ноотропов.
 - 4 - **Повышение тонуса коры головного мозга**,
 - 5 - **Повышение устойчивости мозга** к повреждающим факторам (гипоксия, алкоголь, интоксикация)
 - 6 - **Фармакологическая нейтральность** - не оказывают ни седативного, ни возбуждающего действия (препараты первой группы).

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- *На высшую нервную систему здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют.*
- *Они в норме не изменяют многие поведенческие реакции, условные рефлексы, биоэлектрическую активность головного мозга, двигательную активность.*

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- I. **НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ**
 - 1. **Производные пирацетама** - Пирацетам (Стамин, Фезам, Церебрил)
 - 2. **Производные диметиламиноэтанола**: деанола ацеглюмат, меклофеноксат, центрофеноксин;
 - 3. **Производные витаминов и нейроаминокислот** - гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), производные гамма-аминомасляной кислоты (фенибут, никотиноил- гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), гопантеновая кислота (пантогам), глицин, глутаминовая кислота;
 - 4. **Производные пиридоксина**: пиритинол (пиридитол, энербол, энцефабол);
 - 5. **Холиномиметик центрального действия**: холина альфосцерат;
 - 6. **Препараты экстракта Гинкго Билоба** (билобил, мемоплант, танакан и др.);
 - 7. **Препараты разных групп** - Церебролизин (Низкомолекулярные < 10.000 пептиды головного мозга свиньи)

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- II. **УСИЛИВАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК**
 - 1. **Алкалоиды спорыньи** (альфа-адреноблокаторы) - Дигидроэрготоксин (Редергин), Дигидроэрготамин, Ницерголин (Сермион)
 - 2. **Препараты барвинка малого** - Винпоцетин (Кавинтон), Винкамин (Оксибрал)
 - 3. **Производные ксантина (метилксантины)** - Теофиллин (Эуфиллин), Пентоксифиллин (Трентал)
 - 4. **Антагонисты кальция** - Циннаризин (Стугерон), Флунаризин, Нимодипин
 - 5. **Антиагреганты** - Дипиридамол (Курантил), Тиклопидин (Тиклид)
 - 6. **Препараты и БАД разных групп** - Гинкго-билоба (Танакан), Болюсы Хуато.

КЛАССИФИКАЦИЯ НООТРОПОВ

- III. **Промежуточные продукты метаболизма клетки**: оротовая и янтарная кислоты;
- IV. **Комбинированные препараты**: инстенон.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НООТРОПОВ

- **Механизм действия** - стимуляция обменных процессов и передачи возбуждения в ЦНС за счет активации ГАМК-эргических процессов, улучшение кровоснабжения тканевого дыхания в мозге, повышение устойчивости к гипоксии.
- **Основной эффект** - устранение нарушений памяти.
- **Область применения** - черепно-мозговые травмы, инсульт, хроническая ЦВБ, атеросклероз, умственная отсталость у детей, психозы
- **Отличия от других психотропных препаратов** - не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия, не вызывают специфических изменений электроэнцефалограммы.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ

- Препараты не оказывают прямого влияния на синаптическую передачу с помощью известных медиаторов.
- **Основное действие** состоит в улучшении энергетического и пластического обмена в нервной ткани : активируется утилизация глюкозы мозгом синтез АТФ, РНК, белков, фосфолипидов мембран
- Стимулируют передачу информации между полушариями;
- Антигипоксическое действие (повышают устойчивость мозга к недостатку кислорода);
- Антиоксидантное действие (блокируют повреждающее действие активных радикалов кислорода).

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НООТРОПОВ:

Ноотропный эффект

- Улучшение процессов памяти и обучения, умственной деятельности. У здоровых людей выражен слабо. Проявляется при астениях, хроническом утомлении, у детей с дефектами развития, у людей старших возрастных групп

Церебропротективный эффект

- Повышение устойчивости мозга к неблагоприятным воздействиям - гипоксия, перегревание, охлаждение, стресс.

Восстановительный эффект

- Активация восстановительных процессов в поврежденном мозгу после черепно-мозговой травмы, инсульта, нейроинфекции.

НООТРОПЫ

- По степени выраженности влияния на ЦНС ноотропы можно расположить в следующий ряд:
фенибут - аминалон - пантогам - пикамилон - пирицетам - пиритинол – меклофеноксат;
- У фенибута наиболее выражено депримирующее действие, меклофеноксат имеет наиболее отчетливые свойства психостимулятора.

ПИРАЦЕТАМ

- Пирацетам (ноотропил) имеет по химической структуре сходство с ГАМК и иногда рассматривается как производное этой аминокислоты, однако, в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК в мозге после применения пирацетама не повышается.
- Но в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам способен усиливать ГАМК-эргические тормозные процессы.
- В реализации эффектов пирацетама выделяют два основных направления действия "нейропротективное" и "сосудистое".

ПИРАЦЕТАМ – нейропротективное действие

Увеличивает энергетический статус клеток ЦНС, из-за:

- Пирацетам способствует окислительному расщеплению глюкозы по пентозофосфатному шунту, увеличивая обмен АТФ, а также уровень цАМФ. Функционирование данного шунта связано с образованием веществ, нейтрализующих свободные радикалы и препятствующих перекисному окислению липидов мембран.
 - увеличения входа глюкозы в клетки
 - увеличения скорости гликолиза
 - уменьшения конкуренции продуктов гликолиза и липолиза за общий конечный путь окисления
- Препарат стимулирует активность аденилаткиназы, обеспечивая протекание анаэробного метаболизма без образования лактата.
 - усиления гликолизогенеза из лактата
 - частичного торможения липолиза и накопления свободных жирных кислот
 - прямого стабилизирующего действия на мембраны клеток и митохондрий

ПИРАЦЕТАМ – нейропротективное действие

II - активирует пластические процессы в ЦНС за счет (причины):

- 1. увеличения активности аденилатциклазы ==> увеличения синтеза белка
- 2. ускорения синтеза ядерной РНК
- 3. увеличения активности РНК-полимеразы

ПИРАЦЕТАМ – сосудистое действие

- "Сосудистое" действие препарата обусловлено снижением агрегации тромбоцитов, снижением адгезии эритроцитов к поверхности эндотелия, уменьшением вязкости плазмы и цельной крови.
- Уменьшение спазма сосудов без вазодилаторного эффекта и гипотензии позволяет пирацетаму оказывать положительное влияние на мозговое кровообращение, не сопровождающееся изменением общей гемодинамики.

ПИРАЦЕТАМ

- Пирацетам взаимодействует с системой нейротрансмиттеров, оказывая модулирующее действие на холинергическую и аминацидургическую (аспартат, глутамат) нейротрансмиссию, что особенно важно, поскольку нарушения синаптической передачи с участием ацетилхолина и глутамата обуславливают "возрастные" нарушения памяти и других когнитивных функций.
- Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций.
- Описано влияние в качестве противосудорожного средства.

Основными показаниями к применению пирацетама являются:

1. **Нарушения мозгового кровообращения:**
 - интенсивная терапия ишемического инсульта
 - реабилитация после инсульта
 - декомпенсация хронической недостаточности мозгового кровообращения
 - острая фаза травматических поражений мозга
 - коматозные состояния
2. **Нарушение памяти и других высших психических функций:**
 - деменция
 - задержка психического развития, затруднение обучения
3. **Речевые нарушения:**
 - афазия
 - дизлексия (особые трудности обучения письменной речи) у детей
4. **Головокружение.**
5. **Энцефалопатии:**
 - алкоголизм;
 - лекарственная интоксикация;
 - последствия нейроинфекции;
 - посттипоксические состояния.
6. **В комплексной терапии при:**
 - психозах, астено-депрессивных состояниях, апатических состояниях при шизофрении, депрессивных состояниях, резистентных к антидепрессантам;
 - коррекции побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Пирацетам

- Уже более 20 лет пирацетам остается эффективным лекарственным средством, которое находит все более широкое применение.
- Появляются и новые лекарственные формы, адаптированные к состоянию больного. Однако, на российском рынке лекарств отсутствуют препараты второго поколения производных пирацетама: оксирацетам (Италия), анирацетам (Швейцария, Япония), прамирацетам (США).
- Эти препараты лучше переносятся больными и имеют более широкий спектр действия по сравнению с пирацетамом. В частности, они обладают выраженными антигипоксическими свойствами и могут применяться как для лечения различных заболеваний мозга, так и в травматологической практике.

Пирацетам

Побочные эффекты

- Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. Слабость, сонливость. Головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия.
- Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату.

Пирацетам

Лекарственное взаимодействие

- В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов.
- Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови.
- При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна.

ПИРАЦЕТАМ

- **Противопоказания:** Психомоторное возбуждение, первый триместр беременности.
- **Меры предосторожности:** при почечной и печеночной недостаточности и заболеваниях ССС.
- **Выпускается в капсулах, содержащих 400 мг пирацетама, в упаковке 60 капсул.**
- **Способ применения и дозы:** Внутрь 600-2400 мг в сутки (детям - 30-50 мг/кг) в два приема утром и в полдень.

Пирацетам

- **Особенностью пирацетама, является то, что его фармакологическое действие проявляется только в условиях длительного повторного введения препарата в достаточно высоких дозах.**

АМИНАЛОН

- АМИНАЛОН МНН – ГАМК. ГАМК - это основной тормозной медиатор в ЦНС и метаболическое средство.
- Активирует энергетические процессы в мозге, повышает дыхательную активность тканей,
- Улучшает утилизацию мозгом глюкозы,
- Улучшает кровоснабжение.
- ГАМК плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.
- Однако, при применении аминалона для лечебных целей при наличии церебральной патологии установлено, что он улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее действие.
- Ноотропный эффект аминалона менее выражен, чем у пирацетама.
- По клинической эффективности препарат уступает пирацетаму, но в отличие от него не дает отчетливых стимулирующих эффектов.

АМИНАЛОН

Показания к назначению аминалона:

- Сосудистые заболевания головного мозга (атеросклероз, гипертоническая болезнь)
- хроническая ЦВБ с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью
- динамические нарушения мозгового кровообращения
- состояния после инсульта и травм мозга.
- В педиатрии - при отсталости умственного развития с пониженной психической активностью
- При алкогольной энцефалопатии, алкогольных полиневритах, слабоумии.

Побочные эффекты:

- В отдельных случаях - диспепсия, нарушения сна, ощущение жара, колебания АД (в первые дни лечения)

Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон)

- Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота сочетает свойства ГАМК и никотиновой кислоты, обладающей вазоактивными свойствами и влияет на процессы тканевого дыхания.
- Препарат способен оказывать как нейрометаболическое, так и сосудистое действие: снижает сопротивление сосудов, увеличивает линейную и объемную скорость мозгового кровотока, улучшает микроциркуляцию.
- Пикамилон обладает умеренной анксиолитической активностью, способствует восстановлению психической и физической работоспособности при переутомлении.
- Препарат показан в определенные периоды ишемического инсульта, при вегето-сосудистой дистонии, депрессии, в комплексном лечении астенических состояний, обусловленных нейро-психическими заболеваниями или связанных с повышенными психоэмоциональными нагрузками, при черепно-мозговых травмах, нейроинфекциях, хроническом алкоголизме.

ФЕНИБУТ

- Фенибут является производным ГАМК и фенилэтиламина, и обладает ноотропной и транквилизирующей активностью.
- Препарат уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (головную боль, чувство тяжести в голове), раздражительность, эмоциональную лабильность, повышает умственную работоспособность.
- Фенибут показан при астеническом синдроме, тревожно-невротических состояниях, нарушениях сна, головокружении, для профилактики укачивания, при заикании и тиках у детей, в комплексной терапии алкогольной абстиненции.

Гопантенная кислота (Пантогам)

- Гопантенная кислота - это наиболее мягко действующий метаболический церебропротектор с минимально выраженным стимулирующим влиянием на ЦНС.
- Метаболическая активность препарата предположительно обусловлена заменой фрагмента аланина в молекуле пантотеновой кислоты на ГАМК.
- Препарат улучшает энергетический обмен в мозге, влияет на окислительные процессы цикла трикарбоновых кислот, который играет значительную роль в обеспечении различных видов обмена в клетке, в том числе и энергетического.
- Пантогам показан при нарушении интеллектуально-мнестических функций после перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, при задержке психического развития у детей, в комплексной терапии некоторых форм эпилепсии.

Глутаминовая кислота

- Глутаминовая кислота относится к нейромедиаторным аминокислотам, стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС.
- Препарат нормализует обменные процессы, стимулирует окислительные процессы, способствует нейтрализации и выведению из организма аммиака, повышает устойчивость к гипоксии.
- Глутаминовая кислота показана при эпилепсии, психозах, реактивных состояниях с явлениями истощения, депрессиях, прогрессирующей миопатии, в педиатрии при задержке психического развития, церебральном параличе, болезни Дауна и полиомиелите.

Глутаминовая кислота

- Возможна повышенная возбудимость, рвота, диарея, анемия, лейкопения.
- Препарат противопоказан при лихорадочных состояниях, заболеваниях печени, почек, ЖКТ, кроветворных органов, повышенной возбудимости, бурно протекающих психотических реакциях.

Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие препаратов нейроаминокислот:

Препарат	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
Гамма - аминоасляная кислота (аминалон)	Возможны тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры тела, ощущение жара, одышка.	Усиливает действие бензодиазепинов, многих спазмолитиков и противосудорожных препаратов.
Гопантенная кислота (Пантогам)	Возможны аллергические реакции:ринит, конъюнктивит, кожные высыпания.	Пролонгирует действие барбитуратов.
Никотиноил-гамма-аминоасляная кислота (Никамилон)	Возможна тошнота, головная боль, головокружение, раздражительность, возбуждение, тревога, аллергические реакции. Препарат противопоказан при заболеваниях почек.	Уменьшает угнетающее влияние на ЦНС препаратов, содержащих этанол.
Фенибут	Возможна сонливость при первых приемах, аллергические реакции. Препарат противопоказан при печеночной недостаточности. С осторожностью назначают пациентам с заболеваниями ЖКТ (фенибут оказывает раздражающее действие) и пациентам, работа которых требует повышенного внимания.	Усиливает эффект противопаркинсонических препаратов, нейролептиков, спазмолитиков, наркотических препаратов и наркотических анальгетиков.

Пиритинол (Пиридитол)

- Пиритинол состоит из двух молекул пиридоксина, соединенных дисульфидным "мостиком". Основной коферментной формой пиридоксина является пиридоксальфосфат, который наряду с другими разнообразными функциями участвует в метаболизме ГАМК. Единственный фермент синтеза ГАМК - глутаматдекарбоксилаза является пиридоксальзависимым ферментом, что может обуславливать способность препарата стимулировать образование ГАМК.
- Действие пиритинола обеспечивает более экономичную утилизацию энергетических субстратов и последующее расходование энергии для синтеза макромолекулярных соединений (АТФ, РНК).
- Препарат усиливает транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, повышает ее утилизацию в условиях, когда потребление кислорода тканями снижено, ускоряет окисление глюкозы, уменьшает избыток образования молочной и уксусной кислот в тканях мозга, повышает устойчивость ткани мозга к гипоксии, способен стабилизировать клеточные мембраны и улучшить их функциональное состояние.
- Пиритинол показан при широком круге психоорганических синдромов различного происхождения, сопровождающихся нарушением памяти, мышления, способности к концентрации внимания, быстрой утомляемостью, дефицитом побуждений и мотиваций, при олигофрении, энцефалопатии, ревматоидном артрите, в комплексной терапии посттравматических энцефалопатий, нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций, интоксикаций.
- При этом пиритинол является одним из немногих ноотропных препаратов, обладающих значительным количеством серьезных побочных эффектов и противопоказаний.

Пиритинол (Пиридитол)

Побочные эффекты:

- Возможны нарушения сна, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость, анорексия, диспептические нарушения, холестаза, аллергические реакции; редко - артралгии, плоский лишай, пемфигоидные кожные реакции, алопеция, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, повышение в крови антинуклеарных антител; крайне редко - выпадение ногтей, диспное, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, холестаза, гепатит, гематурия, аутоиммунный гипогликемический синдром.

Препарат противопоказан:

- при гиперчувствительности, выраженном психомоторном возбуждении, эпилепсии, печеночной и почечной недостаточности, выраженных изменениях картины периферической крови, диффузных болезнях соединительной ткани, миастении, пузырчатке. Не следует назначать при беременности и лактации.

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ (ГЛИАТИЛИН)

- Холина альфосцерат обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы.
- В организме расщепляется на холин и глицерофосфат.
- Субстратно обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах.

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ (ГЛИАТИЛИН)

- Холина альфосцерат показан в остром периоде черепно-мозговой травмы, в восстановительном периоде после ишемического инсульта, при хронической цереброваскулярной недостаточности, деменции (альцгеймеровской, сенильной, смешанной), функциональных расстройствах ЦНС, нарушениях памяти, эмоциональной нестабильности, спутанности сознания, дезориентации, снижении мотивации, инициативности и концентрации внимания.
- При применении препарата возможна тошнота, рвота, аллергические реакции.
- Холина альфосцерат противопоказан при гиперчувствительности, беременности, кормлении грудью, в детском возрасте.

Экстракт Гинкго Билоба (билобил, мемоплант, танакан и др.)

- Экстракт Гинкго Билоба - это стандартизированный растительный препарат, оказывающий влияние на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, микроциркуляцию.
- Препарат улучшает мозговое кровообращение, снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов мембран клеток.
- Гинкго Билоба воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.
- Препарат нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами.
- Препараты экстракта Гинкго Билоба показаны при расстройствах памяти, сенильной деменции, при последствиях инсульта и черепно-мозговых травм, синдроме Рейно, нарушениях периферического кровообращения, диабетической ангио- и ретинопатии, нейросенсорных нарушениях.

Низкомолекулярные пептиды – ноотропные препараты

Нейротрофическое действие:

Естественный процесс, который включает нейропротекцию, нейропластичность, нейрогенез и выживаемость нейронов

- Нейропротекция: Совокупность механизмов, направленных против повреждающих факторов
- Нейропластичность: Рост аксонов (спраутинг), образование новых синаптических связей между нейронами (синаптогенез), реорганизация работы головного мозга, когда одни участки берут на себя функции поврежденных областей.
- Нейрогенез: Активное образование нейронов и клеток глии из клеток-предшественников
- Выживаемость нейронов: Предотвращение атрофии и гибели нейронов за счет защиты цитоскелета и улучшения метаболизма клеток

Активация и поддержка внутренней системы защиты и восстановления мозга

Что такое нейропептиды?

- содержат от 2 до 50-60 аминокислотных остатков
- сигнальные молекулы, синтезируемые и секретируемые нейронами, специфически влияют на деятельность мозга и обеспечивают восприятие удовольствия, боли, прием пищи, обучение и память и т.д.
- в настоящее время, известно более 100 различных нейропептидов
- некоторые нейропептиды сходны по структуре нейротрофическими факторами мозга

Аминокислоты

- важнейшие строительные блоки белков, т.е среда, ускоряющая восстановление клеток головного мозга
- выполняют роль нейромедиаторов:
 - тормозящих
 - ✓ γ-аминомасляная
 - ✓ β-аланин
 - ✓ таурин
 - ✓ глицин
 - возбуждающих
 - ✓ глутаминовая (глутамат)
 - ✓ аспарагиновая (аспартат)
 - нейтральные
 - ✓ лизин
 - ✓ аргинин

Церебролизин – препарат нейропептидов

- Низкомолекулярные пептидные молекулы, действующие подобно естественным нейротрофическим факторам
- Несвязанные аминокислоты
- Микроэлементы

Церебролизин – препарат полученный из мозга свиньи путем ферментативного гидролиза

- Известен с 1954 года.
- В России зарегистрирован и применяется с семидесятых годов.
- Выпускается в виде водного раствора в ампулах объемом 1, 5, 10 мл.
- Планируется выпуск назального спрея.
- В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата Церебролизина.
- Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон.

Аминокислоты в составе церебролизина

Аминокислота	Содержание, мг/мл	Стандартизация
Аланин	3.12-3.46	Стандартизирован
Аргинин	0.45-1.08	Стандартизирован
Аспарагин	0.05-0.10	Нестандартизирован
Аспарагиновая	2.56-3.46	Стандартизирован
Валин	2.12-2.34	Стандартизирован
Гистидин	1.20-1.48	Стандартизирован
Глицин	1.65-1.80	Стандартизирован
Глутамин	0.05-0.10	Нестандартизирован
Глутаминовая	3.34-4.56	Стандартизирован
Изолейцин	2.24-2.38	Стандартизирован
Лейцин	5.80-6.21	Стандартизирован
Лизин	5.83-7.10	Стандартизирован
Метионин	0.41-0.62	Стандартизирован
Пролин	2.06-2.38	Стандартизирован
Серин	0.23-0.36	Стандартизирован
Тирозин	0.05-0.07	Нестандартизирован
Треонин	0.26-0.35	Стандартизирован
Триптофан	0.48-0.63	Стандартизирован
Фенилаланин	1.68-2.35	Стандартизирован
Цистеин	0.03-0.06	Нестандартизирован

Церебролизин: нейропротекция

Церебролизин оказывает плейотропное нейропротективное действие на всех стадиях ишемического каскада

- При повреждении нервной ткани в ответ на каскадно развивающийся патологический процесс организм активизирует систему эндогенной нейропротекции.
- Однако собственной нейротрофической поддержки зачастую недостаточно (влияние возраста, тяжести поражения, индивидуальных особенностей)
- Церебролизин обладает плейотропным нейропротективным действием, подобным естественным НТФ: **активизирует и поддерживает процессы нейропротекции на всех стадиях ишемического каскада.**

Механизм действия церебролизина

Стимуляция и поддержка процессов естественной регенерации мозга

- нервная ткань обладает способностью к естественной регенерации
- аминокислоты, нейропептиды, близкие к ним нейротрофины, микроэлементы – вещества, участвующие в процессах естественной регенерации мозга
- с возрастом, а также при тяжёлых поражениях мозга снижается его нейротрофическая активность.
- Церебролизин действует подобно естественным веществам головного мозга
- Церебролизин стимулирует и поддерживает процессы естественной регенерации мозга
- терапия Церебролизином значительно увеличивает восстановительный потенциал нервной ткани пациента.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- синдром деменции различного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматические повреждения головного и спинного мозга;
- задержка умственного развития у детей,
- гиперактивность и дефицит внимания у детей;
- в комплексной терапии – при эндогенной депрессии,
- резистентной к антидепрессантам.

Винпоцетин

- Этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида Барвинка малого
- Изобретен в 1968 году (Gedeon Richter, Венгрия)
- Зарегистрирован в 45 странах мира в виде готового лекарственного средства



Новые аспекты фармакологического действия винпоцетина

- Мембраностабилизирующий эффект
- Стимуляция норадренергической системы восходящей RF
- Участие в модуляции спрутинга (рост дендритических шипиков)

Kiss B. et al, 1996, Lendvar B. et al, 2002, Ley Beth M., 2000

Уровень доказательности – В

Эффективность винпоцетина доказана:

- В 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях
- В мета-анализе, включившем данные о 731 пациенте
- В открытых, сравнительных, длительных (10 лет применения) исследованиях, включивших 967 пациентов

Безопасность Кавинтона доказана:

- В длительном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании
- В исследованиях на большом количестве пациентов (более 8 000)

Показание к применению винпоцетина

- Нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. инсульт, вертебробазилярная недостаточность, мозговая травма, атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, сосудистая деменция, гипертоническая и посттравматическая энцефалопатия),
- перемежающаяся недостаточность и спазм сосудов головного мозга;
- частичная окклюзия артерий,
- нарушение памяти,
- двигательные расстройства, в т.ч. апраксия, афазия,
- артериосклеротические и ангиоспастические изменения сетчатки и сосудистой оболочки глаза,
- артериальные и венозные тромбозы сосудов глаза,
- дегенеративные изменения желтого пятна,
- вторичная глаукома вследствие обтурации сосудов;
- возрастные, сосудистые или токсические (медикаментозные) нарушения слуха,
- болезнь Миньера,
- вазовегетативные проявления климактерического синдрома (в сочетании с гормонотерапией).

Побочные эффекты винпоцетина

- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, бессонница, сонливость, слабость.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* замедление внутрижелудочковой проводимости; депрессия сегмента ST и удлинение интервала QT, гипотензия, тахикардия, экстрасистолия, покраснение кожи, тромбоз в месте введения.
- *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, тошнота, изжога.
- *Со стороны кожных покровов:* потливость.
- *Прочие:* аллергические реакции.

Дозирование винпоцетина

- **Общепринятая суточная доза для инфузионного введения, из расчета на 70 кг веса тела, составляет 50 мг в сутки.**
- **Максимальная суточная доза при применении в виде инфузий, в соответствии с инструкцией по применению, составляет 1 мг/кг массы тела/день.**
- **Инфузионная терапия, как правило, продолжается до стабилизации состояния больного, обычно в течение 10–14 дней.**

Дозирование винпоцетина

Рекомендуемая схема терапии Кавинтоном® и Кавинтоном® форте

1 день	4–5 мл концентрата Кавинтона® + физиологический раствор	Способ применения: инфузионно, капельно, медленно до 80 капель/мин, 1 раз в день
2 день	6 мл концентрата Кавинтона® + физиологический раствор	
3 день	8 мл концентрата Кавинтона® + физиологический раствор	
4–7 день	10 мл концентрата Кавинтона® + физиологический раствор	
3 месяца	30 мг/сутки Кавинтона® форте (10 мг № 30 или № 90)	перорально, по 10 мг 3 раза в день, после еды.

Повторный курс терапии через 6 месяцев.

Препараты, вызывающие лекарственную зависимость

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Наркомания (определение ВОЗ) - психическое, а иногда и физическое состояние в результате взаимодействия человеческого организма и препарата, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, всегда включающими внутреннее принуждение к непрерывному или периодическому приему препарата с целью испытать его действие на психику, иногда для устранения дискомфорта, вызванного отсутствием препарата.

МИР во власти НАРКОТИКОВ

- *«Сегодня в мире около 190 миллионов наркоманов. Ни одна страна не защищена от этого бедствия. И внутри одного какого-либо государства покончить с этим злом невозможно. Для борьбы с наркобизнесом, охватившим всю планету, необходимы усилия всех стран», -*

Генеральный секретарь ООН Кофи Аннан.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (НАРКОМАНИЯ)

- Возникновение зависимости от опиоидных анальгетиков потенциально возможно у каждого человека.
- Психическая зависимость - в начале наркомании прием препарата ради получения эйфории

ВИДЫ НАРКОТИКОВ И ГАЛЛЮЦИНОГЕНОВ:

Растительного происхождения
Конопля:
МАРИХУАНА,
ГАШИШ.
Опийный мак:
ОПИУМ, ГЕРОИН
Кусты кокаина:
КОКАИН

Препараты медицинского назначения:
МОРФИН, КОФЕИН,
КОКАИН, «ВИНТ»
АНТИДЕПРЕССАНТЫ,
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Искусственные (синтетические)
наркотики:
КРЭК, «АЙС»,
ЛСД,
АМФЕТАМИНЫ,
ЭКСТАЗИИ

ГАШИШ — смола, содержащая вещества, вызывающие наркотическое опьянение. Получают ее из индийской конопли в спрессованной порошкообразной форме, и затем используют для курения. Известен под названиями марихуана, план, анаша. Все эти формы отличаются друг от друга способом приготовления и содержанием активного начала - ароматического альдегида тетрагидроканнабинола, представляют собой напоминающую пластилин темно-коричневую субстанцию, имеющую довольно резкий специфический запах и горький вкус.

- **КОКАИН** — алкалоид, обладающий наркотическим действием, выделяемый из листьев кокаинового куста.
- Вошел во врачебную практику как обезболивающее средство.
- Фармакологи создали на основе кокаина, новокаин и анестезин, также снимающие боль.
- Гидрохлорид кокаина — хорошо растворимый в воде порошок горького вкуса.
- Другая форма кокаина - свободное основание — представляет собой бесцветные кристаллы.
- Ее можно курить.

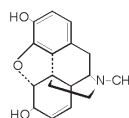
- **ЭКСТАЗИ** - один из наиболее распространенных наркотиков, чему способствуют его невысокая стоимость, возможность принимать препарат, не используя шприц, и стойкий миф о его безопасности.
- Известна «феноменальная» способность «экстази» повышать сексуальную активность, снимать свойственные молодым людям комплексы.
- Резкое повышение температуры, нарушение терморегуляции организма является результатом нарушения работы нейронов мозга и центральной нервной системы.

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ:

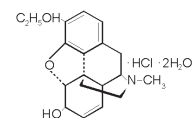
- Опынение, нарушение чувствительных и двигательных реакций, слуховые и двигательные галлюцинации (морфин, героин, марихуана и гашиш).
- Эффект «flashback», обострение восприятия окружающего, возникают мысли о самоубийстве (ЛСД).
- На поздней стадии заболевания тяжелые поражения печени, почек, сердца, органов пищеварения, эндокринной и нервной систем.
- Провалы в памяти, слабоумие, смерть от сердечной недостаточности, любой инфекции.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

НАРКОТИКОВ должна обладать структурным и конформационным сходством с тирозиновым остатком энкефалинов, динорфинов и эндорфина.



МОРФИН



ЭТИЛМОРФИН

Определение

- Морфинизм - вид наркомании, пристрастие к морфину.
- Морфин (Morphinum) – Morph, White, Stuff, Miss, Emma, Monkey – основное действующее вещество опия, его главный алкалоид, содержится в маке снотворном (Papaver somniferum).
- В 1805 году 20-летним немецким фармацевтом Ф.В. Сертюрнером было выделено белое кристаллическое вещество, которое согласно его отчетам, действовало сильнее опиума. Аптекарь назвал его «морфий» по имени греческого бога сна и сновидений Морфея.

- В исследованиях Сертюрнера были выявлены и описаны две принципиально важные особенности хронического введения морфина: «*страстное желание наркотика*» (по современной терминологии — психическая зависимость) и «*приобретенный иммунитет к лекарству*» (т. е. толерантность).

- Перспектива, которую открывала возможность использования морфина в терапии, была обнаружена им на себе самом, что чуть не стоило ему жизни (1817), после чего он стал воспроизводить эффект морфина на собаках.
- Применение морфина для наркоза и появление морфинизма относятся к более позднему периоду и тесно связаны с введением в практику подкожных инъекций алкалоидов, впервые предложенных Вудом в 1853 г.
- С появлением шприца Праваца в 1864 г. рост морфинизма в странах Западной Европы, а затем Востока значительно ускорился. В словарях по психиатрии конца XIX века уже появляются диагностические термины «морфиномания» (Шарко) и «морфинизм» (Левинштейн).

«Война – это ранения, ранения – это операции, операции – это обезболивание, обезболивание – это морфин. Много морфина»

- Объективным толчком к росту морфинизма в прошлом столетии историки считают Крымскую и Франко-Прусскую войны (1870–1871). Большое число ранений и операций, проведенных под морфиновым наркозом, способствовало популяризации морфина. С ним стали связывать большие надежды практические врачи.
- Заблуждение врачей состояло в том, что морфин в отличие от опиума якобы не будет вызывать наркомании, поскольку бытовало мнение, что наркомания к опиуму «обусловлена свойством желудка», а гиподермическая инъекция морфина может исключить «заинтересованность» этого органа.
- Широкое применение морфина во время Американской гражданской войны с 1864 года, согласно предположениям, привело к возникновению морфиновой зависимости у более 400 тысяч человек. Для справки: всего с обеих сторон было мобилизовано около 4 миллионов человек. То есть каждый десятый солдат спал и видел во сне заветный пузырек.
- После этого разработки начали вести активнее: каждая страна прикинула, что именно будет, если ее армия во время боевых действий поголовно съездит с абстинентным синдромом.

- Полный синтез морфина осуществлён лишь в 1952 году Робертом Вудвордом, но его длительность и сложность (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразным его коммерческую реализацию.
- Получают морфин практически только из застывшего млечного сока (опия), выделяющегося при надрезании незрелых коробочек опиумного мака.
- Содержание морфина в сыром опиуме достигает 10-20 %. В других сортах мака морфина меньше, но полностью избавиться от него удалось только методами генетической инженерии в 2006 году, когда в Индии получили «безморфиновый мак».

- Наркотическое опьянение — это состояние, возникающее после приема не терапевтических доз наркотически действующих средств. Легкие степени опьянения могут быть маскируемы, средние и более глубокие скрыть невозможно.
- Морфин имеет низкую (около 26 %) биодоступность при энтеральном (внутри) приеме.
- При внутривенном введении морфин интенсивно поглощается тканями, в течение 10 минут после внутривенного введения 96-98 % морфина исчезает из системного кровотока.
- Пик концентрации при внутримышечном введении отмечается через 7-20 минут.

- Уже в небольших дозах (5-10 мг) морфин вызывает изменения в течении психических процессов.
- Возникает эйфория, оживляются фантазии, острее становится восприятие, выполнение нетрудной умственной и физической работы сопровождается иллюзией легкости. Вместе с тем затрудняется концентрация внимания, снижаются потребность в какой-либо деятельности, продуктивность, уменьшается объем двигательной активности.
- Именно повышение настроения, ощущение беззаботности, телесной невесомости, большей точности восприятия внешних впечатлений, растормаживание процессов мышления и фантазирования привлекают наркоманов и вызывают желание повторно испытать эти ощущения (психическая зависимость).

В течение наркотического опьянения различают несколько сменяющихся фаз:

- I фаза – вегетативные нарушения – развивается в среднем через минуту после внутривенного введения наркотика. Сразу после инъекции краснеет лицо, ощущается горячая волна, чувство покалывания иглами и зуд кожи лица, особенно в области носа и лба. Выраженность начальных проявлений после нескольких приемов наркотика обычно уменьшается и со временем может исчезнуть.
- Отмечается сильное сужение зрачков, расслабление скелетных мышц. Изредка возникают тошнота, чувство дурноты или обморок.

В течение наркотического опьянения различают несколько сменяющихся фаз:

- II фаза – *эйфория* – наиболее ярко отражает специфическое воздействие морфина на организм человека.
- Через 15 минут все неприятные ощущения исчезают и возникает повышенное настроение с чувством душевного и телесного комфорта.
- Приятным состоянием («кайфом») стремятся насладиться наедине или в стороне от других. Молча сидят, придаваясь заманчивым мечтам, воспоминаниям или желанным мыслям. Агрессия не типична. Характерна бледность и сухость кожи, повышенная устойчивость к боли. Подавление кашлевого рефлекса, урежение дыхания, замедление сердечного ритма.
- III фаза – последствие. Длительность фазы эйфории составляет несколько часов (4-6ч), после чего наступает последствие, проявляющееся вялостью, ощущением неприятной тяжести в теле, плохим настроением.

Этапы формирования и клинических проявлений лекарственной зависимости

Специфическими чертами, предрасполагающими к злоупотреблению психоактивными веществами являются:

- нервозность
- эмоциональная незрелость
- отсутствие контроля за своим поведением
- неумение удовлетворять свои потребности
- ложная система ценностей
- завышенные требования и ожидание их немедленного удовлетворения
- стремление к максимализации условий своей жизни и успехов
- расхождение между целями, амбициями и желаниями и возможностями их достижения, удовлетворения, неумение сосуществовать с другими.
- болезненная впечатлительность, уступчивость, неустойчивость психических процессов.

- **Зависимость от употребления лекарственных препаратов - это синдром, вызванный употреблением психотропных веществ. Он характеризуется патологической потребностью в их приеме, во избежание развития психических нарушений и чувства дискомфорта.**

- **Однократное применение наркотика не вызывает влечения к нему. Повторяющийся прием (10-15 инъекций) способствует становлению патологического влечения.**
- **Наркотизация становится регулярной. Абстинентных явлений еще нет, однако возникает чувство неудовлетворенности.**
- **Регулярная наркотизация означает I стадию заболевания.**

Этапы формирования и клинических проявлений лекарственной зависимости

- **I СТАДИЯ.** Физиологическое действие наркотика в этой стадии не изменено. Наркоман спит мало, сон поверхностный, но чувства недосыпания нет. Аппетит подавлен. Уменьшается количество мочи, появляется задержка стула на несколько дней.
- Происходит постепенное привыкание к наркотику. Дозы начинают возрастать, чтобы достичь прежнего эффекта. Отсутствие наркотика сказывается на самочувствии больного лишь через 1-2 сут., в основном в форме психических расстройств: чувством напряженности, психического дискомфорта, стремлением к введению наркотика.

Этапы формирования и клинических проявлений лекарственной зависимости

- **Таким образом, I стадия характеризуется синдромом измененной реактивности к наркотику (систематический прием, исчезновение зуда, рост толерантности в 3-5 раз) и синдромом психической зависимости.**
- **Продолжительность I стадии различна: при морфинизме – 2-3 мес., при использовании опиия – 3-4 мес., коденна – до 6 мес., при опиофагии – до нескольких лет.**
- **На этой стадии больные, как правило, скрывают свою наркотизацию.**

Этапы формирования и клинических проявлений лекарственной зависимости

- **II СТАДИЯ.** Синдром измененной реактивности и психической зависимости полностью сформированы. Наркотизация регулярна, образуется индивидуальный ритм введения.
- Толерантность к наркотику растет, увеличиваясь в 100-300 раз в сравнении с терапевтическими дозами.
- При перерыве в наркотизации толерантность снижается. Амнезии не отмечаются.
- Меняется характер опьянения. Физиологический эффект наркотика исчезает. Нормализуется стул и диурез, при простудах появляется кашель, противокашлевый эффект опиатов отсутствует. Восстанавливается сон. Однако стабильно сохраняется сужение зрачка.
- Меняется поведение наркомана. Если в I стадии болезни наркоман был бодр и подвижен до инъекции, но вял и заторможен после нее, то, начиная со II стадии заболевания он становится вялым и бессильным до инъекции и оживленным после нее.

Появляются признаки физической зависимости.

- **Физическая зависимость не является синонимом наркомании.**
- Это физиологическое состояние, проявляющееся синдромом отмены после прекращения приема опиоидов (абстиненция).
- Начальный период синдрома отмены сопровождается сонливостью, зевотой, потливостью, насморком, тошнота и рвота достигают максимальной силы через 72 часа после отмены препарата.
- Далее (абстинентный синдром) проявляется: мидриаз, гипервентиляция, гипертермия, резкие колебания АД, аритмии, мышечные и суставные боли, рвота, диарея, тревога, враждебность, бессонница, галлюцинации.
- Во время проявления синдрома отмены толерантности к опиоидам нет.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (НАРКОМАНИЯ)

- Механизм развития абстиненции связывают с тем, что наркотические анальгетики, активируя опиатные рецепторы по принципу обратной связи, тормозят освобождение, а может быть и синтез эндогенных опиатных пептидов, постепенно заменяя их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность и вводимого ранее анальгетика и эндогенного пептида. Развивается синдром абстиненции.
- Лечение зависимости к морфину принципиально не отличается от лечения зависимости к алкоголю или барбитуратам.
- Лечение наркоманов осуществляют в специальных учреждениях, но результаты пока не обнадеживают (единицы процентов). Часты развитие синдрома лишения (абстиненции), рецидивы пристрастия.

- С процессом хронического употребления морфина наркотик постоянно существует в организме, а эндорфины подвергаются распаду.
- После прекращения приема морфина организм остается без эндорфинов и без морфина, в результате чего развивается абстинентный синдром.
- Для выработки новых эндорфинов требуется 7-10 дней.
- Формирование абстинентного синдрома занимает короткий период времени (1 мес. регулярного потребления наркотика).

Этапы формирования и клинических проявлений лекарственной зависимости

- **III СТАДИЯ.** В этой стадии выражены не только наркоманический синдром, но и последствия хронической интоксикации.
- Наблюдается изменение симптоматики, входящей в синдром измененной реактивности. Форма потребления остается систематической, толерантность падает (приблизительно на 1/3 прежней дозы) и резко меняется форма интоксикации.
- В III стадии действие наркотика на наркомана исключительно стимулирующее (тонизирующее).
- Наркоману требуется доза, составляющая 1/8-1/10 постоянной дозы (достаточная доза) для того, чтобы достичь состояния комфортности, признака физической зависимости.
- Вне интоксикации больного характеризует отсутствие энергичности вплоть до неспособности передвигаться. Приняв достаточную дозу, больной не заторможен и расслаблен, а подвижен и трудоспособен.
- Режим приема наркотика составляет 3-5 приемов в сутки.

Антагонисты опиоидных рецепторов в терапии наркотического опьянения и лечение зависимости к опиатам

- В настоящее время общепринята точка зрения: эндогенные пептиды и наркотические анальгетики взаимодействуют со специализированными участками клеточной мембраны — опиатыми рецепторами.
- Они относятся к метаболитным рецепторам, располагаются на мембране центральных и периферических нейронов, а также во внутренних органах.
- Опиатные рецепторы гетерогенны и подразделяются на 5 типов: μ , κ , δ , ϵ . Дополнительно среди отдельных типов различают подтипы: $\mu 1$, $\mu 2$, $\delta 1$, $\delta 2$

- При нормальном физиологическом состоянии, характеризующемся состоянием "опиоидной достаточности" отмечается баланс между синтезом, высвобождением, связыванием с рецептором и обратным захватом нейромедиатора, результатом которого является чувство внутреннего комфорта.
- При состоянии опиоидного дефицита, вызывающего влечение к употреблению экзогенных опиоидов (морфина), уменьшается синтез энкефалинов и других нейромедиаторов, прежде всего моноаминов.

Антагонисты опиоидных рецепторов в терапии наркотического опьянения и лечение зависимости к опиатам

- Следовательно, в синаптическую щель высвобождается уменьшенное количество нейромедиатора и часть постсинаптических рецепторов остается не оккупированными.
- Это приводит к возникновению чувства влечения к морфину, раздражительности, депрессии, страха и дисфории.
- В этом случае естественный относительный недостаток эндогенных опиоидов возмещается из экзогенных агонистов и при этом в дозе, в сотни или тысячи раз превышающей объем естественной продукции этих нейропептидов.
- В результате мощное эйфоризирующее действие наркотика резко сдвигает баланс эмоционального состояния в сторону положительных эмоций.
- Человека хорошо запоминает свои ощущения, но и система гомеостаза реагирует фиксацией следа памяти на данное состояние.
- Повторяющееся воздействие наркотика формирует устойчивое патологическое состояние зависимости, замыкающее цепь патогенетических механизмов наркомании.

- При длительном употреблении наркотика может развиваться дефицит не только опиоидных пептидов, но и других нейромедиаторов.
- В качестве механизма компенсации этого явления выступает усиленный синтез КА (катехоламинов) и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь МАО и дофамин-бетагидроксилазы (ДБГ), контролирующей превращение ДА (дофамина) в норадреналин.
- Происходит формирование ускоренного кругооборота КА.
- При прекращении приема наркотика усиленное высвобождение КА из депо не происходит, но остается ускоренный их синтез.
- Вследствие изменения активности ферментов в биожидкостях и тканях накапливается дофамин, что обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома: высокой тревожности, напряженности, возбуждения, подъема АД, ускорения пульса, развитие психотических состояний и т.п.

- В процессе химического преобразования «чистых» опиоидных агонистов (наркотиков) были получены вещества с промежуточными свойствами, т. е. агонисты-антагонисты, а также «чистые» опиоидные антагонисты, что следует считать примером классического перехода количества (аффинитета к рецепторам) в качество.
- При этом только «чистые» опиоидные антагонисты, а именно налоксон и налтрексон, могут быть с полным правом названы блокаторами опиатных рецепторов.

- Справиться с острым отравлением морфином и другими опиатами не представляет большого труда, если под рукой имеются необходимые средства.
- Для этой цели обычно используют антагонист опиатов *налксон* и его аналоги, внутривенные инъекции которых довольно быстро приводят пострадавшего в сознание.
- Из-за того, что морфиновые наркотики действуют длительное время даже после снятия симптомов острого отравления, отравившегося ими еще некоторое время должен наблюдать врач.
- Совершенно иная ситуация с наркоманами, у которых уже выработалась психологическая и физическая зависимость к морфиным наркотикам. На сегодняшний день одним из эффективных препаратов для лечения морфинистов является *метадон*.

Метадон

- Метадона гидрохлорид – синтетический длительно действующий агонист опиатов – является наиболее распространенным и эффективным фармакологическим средством для лечения опиатной зависимости.
- Метадон замещает короткодействующие наркотические средства (морфин), стабилизирует состояние пациента в течение нескольких дней с минимальными проявлениями синдрома отмены и более редкими эпизодами эйфории и угнетения.
- Впоследствии проводят постепенную отмену метадона в течение нескольких дней.
- Применяется для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами.
- Метадон безопасен и эффективен, так как:
 - ✓ адекватная однократная доза действует 24-36 часов без эйфории, угнетения, анальгезии
 - ✓ формируется перекрестная толерантность и к другим опиатам за счет блокады опиатных рецепторов и малого числа побочных эффектов.

Левометадила ацетат (1- α -ацетил-метадон)

- Еще более длительное действие (внутри один раз в 2-3 дня).
- Наиболее целесообразен для детоксикации в клиниках.

Налоксон

- Синонимы: Naloxone hydrochloride, Narcan, Narcanti.
- Является опиатным антагонистом, лишенным морфиноподобной активности. Действует он по типу конкурентного антагонизма, блокируя связывание агонистов или вытесняя их из опиатных рецепторов.
- Наибольшее средство налоксон имеет к μ - и σ -рецепторам. В больших дозах препарат может давать небольшой агонистический эффект, не имеющий, однако, практического значения.
- Вводят налоксон внутримышечно или внутривенно, при приеме внутрь малоэффективен, так как быстро метаболизируется в печени. При парентеральном введении действует быстро (через 1 – 3 мин).
- Применяют налоксон главным образом при острой интоксикации наркотическими анагетиками. Введение налоксона страдающим наркоманией вызывает характерный приступ абстиненции, чем иногда пользуются для выявления заболевания.

Налтрексон

- Синонимы: Antaxone, Nalorex, Naltrexone hydrochloride, Trexan. Химически отличается от налоксона наличием в молекуле вместо аллильной группы циклического радикала.
- Фармакологически является антагонистом опиатных рецепторов.
- По сравнению с налоксоном отличается большей активностью; эффективен при приеме внутрь. Действие при приеме внутрь наступает через 1 – 2 ч и продолжается до 24 – 48 ч.
- В связи с длительностью действия может применяться для терапии пристрастия к опиатам.
- Назначают внутрь обычно в дозе 50 мг в день. Форма выпуска: таблетки по 0,05 г (50 мг).

- На сегодняшний день в России заместительная терапия запрещена законом!!!, и налтрексон является единственным доступным для лечения опиатной зависимости.
- Из-за отсутствия альтернатив, налтрексон более эффективен для профилактики рецидивов в России, чем в западных странах.

Классификации галлюциногенов

По способу воздействия

- - серотонергические галлюциногены (ЛСД, ДМТ, мескалин, псилоцибин, псилоцин и т.д.)
- - Диссоциативные анестетики (Фенциклидин и его производные)

Классификации галлюциногенов

По химической структуре

- производные индола (лизергиновая кислота, ЛСД, ДМТ, ДЭТ, буфотенин, псилоцин, псилоцибин)
- группа Фенциклидина (1-(1-Фенилциклогексил)-пиперидин, РСР)
- Группа мескалина (метоксипроизводные амфетамина)

Природные источники лизергиновой кислоты

- Растение *Rivea corymbosa*- вьюнок, встречается в Мексике. Используются семена-Morning Glory Seeds (ололилуки – на языке индейцев).Содержат 0,01% алкалоидов.
- *Ipomoea violacea* -также вид вьюнка. В семенах до 0,1% алкалоидов. Основные алкалоиды семян -два изомерных амида лизергиновой кислоты:
 - Лизергамид (эргин, LAA, LA-111)
 - Изолизергамид (изоэргин, изо- LAA)
- Гавайская «детская» деревянная роза (*Argyrea nervosa*).В семенах до 1% алкалоидов.

Токсикокинетика ЛСД

- При внутривенном введении эффект проявляется через несколько минут
- При внутримышечном – через 15-20 минут
- При приёме внутрь – через 30-60 минут
- ЛСД хорошо всасывается per os.
- Способ введения ЛСД сказывается на выраженности психических изменений.

Токсикокинетика ЛСД

При приёме per os

- - через 20 минут – вегетативные нарушения
- - через 30-40 минут- психические нарушения, максимальные нарушения- через 1,5-2 часа
- - продолжительность психоза 4-15 часов, при приёме больших доз -10-18 часов.
- ЛСД в больших дозах вызывает характерное психомиметическое действие с бредовыми идеями и потерей критического отношения к своим переживаниям.

Токсикодинамика.

- Механизм действия ЛСД до конца не изучен.
- Биохимические исследования обнаружили антагонизм между ЛСД-25 и серотонином.
- У особо чувствительных людей дозы 20-25 мкг могут вызвать серьёзные нарушения психики. У остальных людей аналогичный эффект достигается при дозах 100-250 мкг.

ЛСД

- ЛСД распространяется в виде порошка, капель, желатиновых форм, таблеток или перфорированных листов с различными рисунками, содержащими от 50 до 300 мкг.
- Часто под видом ЛСД продают другие наркотики: ДМТ, ДОМ, метамфетамин и его метокси-производные, фенциклидин, мескалин и др.

Диметилтриптамин (ДМТ)

- Диметилтриптамин и его производные широко распространены в растительном и животном мире, а также могут быть получены синтетическим способом.
- ДМТ- психоделик краткосрочного действия, используемый во многих культурах древнего и современного мира.

ДМТ

- ДМТ был синтезирован в 1931 году и долгое время считался синтетическим наркотиком.
- Затем был выделен из природных растительных источников:
 - из растения *Mimosa hostilis*
 - из растения *Piptadenia peregrina*

ДМТ

- О воздействии ДМТ на организм человека впервые было сообщено в 1956 году.
- Чистый ДМТ применяют интраназально, курят или вводят в виде инъекций.
- Эффективная доза составляет – 50-100 мг на человека.
- Эффект длится 45-60 минут. («businessmen's trip» прогулка для бизнесменов)

- Большое количество веществ, обладающих галлюциногенной активностью, имеют сходные с ДМТ структуру и свойства.
- Диэтилтриптамин (ДЭТ) аналогичен ДМТ и вызывает те же самые фармакологические эффекты, но обладает более низкой активностью.

Грибы, накапливающие псилоцин и псилоцибин

- Строфариевые – *Psilocybe, Stropharia*
- Навозники
- Паутинники
- Плютневые
- Болбитусы
- Рядовки
- Гигрофоры или мокрухи

В России обнаружены три вида псилоцибин-содержащих грибов.

Псилоцин, псилоцибин

- В одном грибе в среднем содержится до 1 мг псилоцина и 16 мг псилоцибина.
- Грибы используют свежими или высушенными в количестве 0,5-10 г, в зависимости от вида, а также в виде настоев или отваров, содержащих 10-20 мг действующего вещества.

Псилоцин, псилоцибин

- Начальные эффекты проявляются в интервале от нескольких минут до часа. Пик действия – от 0,5 до 3 часов. Продолжительность действия 4-6 часов.
- Около 11% выводится в виде неизменного соединения. Остальное – метаболиты и конъюгаты.

Псилоцин, псилоцибин

- Эффекты при применении:
- Эйфория
 - Расслабленное состояние
 - Галлюцинации
 - Расширение зрачков
 - Замедление сокращения сердца
 - Нарушение координации
- Эффекты передозировки**
- Двоение в глазах
 - Тахикардия
 - Гипертензия
 - Повышение температуры
 - Тошнота и рвота

Хоаска или аяхуаска

- Это травяной отвар, который широко применялся в Южной Америке для исцелений, предсказаний будущего, посвящения и как сенсорный интоксикант.
- В последние десятилетия он стал применяться в религиозных сектах Бразилии, а также США и Европы.

Состав аяхуаска

- Аяхуаска состоит из двух компонентов
- ингибиторы MAO: растительного происхождения - гармин, гармалин, карболины
 - аминоксодержащее вещество: ДМТ, 5-MeO-ДМТ

Природные источники ДМТ

- Морские губки
- «Горгонский коралл» (Неаполитанский залив Средиземного моря)
- Растения рода Phalaris : канареечник красный, вертячная трава. Последняя содержит бета-карболин и может использоваться самостоятельно.
- Тростник гигантский
- Бамбук
- Растения рода Acacia, Mimosa, Psychotria
- Семена дерева Йопо – нюхательный порошок амазонских индейцев.

Фенциклидин (РСР)

- Синтезирован в 1926 году
- В 1956 был выпущен медицинский препарат Sernil для общей анестезии
- В 1965 году изъят из медицинской практики
- В 1969 году использовался в ветеринарии
- В 1977 году изъят из оборота

Фенциклидин (PCP)

- В 1967 году появился в нелегальном обороте.
- 1970-1980 – пик немедицинского использования в виде таблеток, похожих на ЛСД и в виде смесей с другими наркотиками.
- 1980 – появление аналогов.
- С 1990 года – появился в России

Симптомы употребления PCP

- Эйфория
- Расслабление, релаксация
- Отрешенность от окружения
- Ощущение лёгкости в теле
- Прилив физической силы
- Быстрые и произвольные движения глаз, нистагм
- Нарушения зрения и слуха
- Потеря ориентации в пространстве и времени
- Повышение кровяного давления
- Тахикардия
- Онемение конечностей
- Симптоматика сходна с шизофренией.

Признаки употребления наркотиков

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОВЕДЕНИИ ПОДРОСТКА-НАРКОМАНА

- Внезапная смена компании, друзей
- Часто исчезает из дома, очень замкнут, избегает встреч с родителями
- Внезапный интерес к фармакологии
- Беспочинные перепады настроения с депрессией, немотивированной агрессивностью
- Меняется поведение в короткие сроки – ребенок становится пассивным, перестает интересоваться окружающей жизнью, читать, смотреть телевизор.
- Активен ночью, а днем спит
- Атония – нарушение функции мочевого пузыря и кишечника: длительное время начинают засиживаться в туалете (час или два).
- Специфические внешние признаки – стеклянные глаза с расширенным или маленьким точечным зрачком, который практически не реагирует на свет. Подростки стремятся уединиться от близких, так как не могут найти с ними общий язык, перестают делиться с родителями.
- Пропулы в школе, резкое ухудшение поведения, безразличие к внешнему виду
- Полная утрата прежних интересов

Внешние признаки поведения подростка-наркомана

- Резко расширенные или резко суженные зрачки;
- Обильное слюноотделение, кашель, рвота, бледность;
- Раздражение кожи под носом, выделения из носа, кровотечения;
- Бессонница, повышенная утомляемость;
- Внезапное нарушение координации движений
- Заметные следы от инъекций по ходу вен предплечья, локтевых сгибах, кистей, стоп;
- Потеря аппетита, похудание

НАРКОТИКИ И ДЕТИ

В США в основном от кокаина еще в утробе матери страдает около 10% младенцев. В результате новорожденным грозит не только мучительный абстинентный синдром, но также физические и психические расстройства. Но больше всего горя наркотики приносят семьям: родители, все внимание которых занимают наркотики, едва ли могут сохранить семейный очаг и заботиться о детях. Часто из-за пристрастия к наркотикам человек погрязает в долгах и крадет вещи у друзей и близких и в конце концов теряет работу. Многие дети, выросшие в такой обстановке, оказываются на улице и даже сами становятся наркоманами. Наркотики приводят к насилию в семье. Кокаин, особенно в сочетании с алкоголем, делает обычно спокойного человека неуправляемым.

НАРКОТИКИ И ПРЕСТУПНОСТЬ

- Незаконное хранение наркотиков и торговля ими почти во всех странах мира считаются уголовными преступлениями.
- Поскольку наркотики стоят очень дорого, чтобы достать на них денег, наркоманы часто идут на преступления. Процветает уличный грабеж, кражи со взломом и проституция.
- Другие преступления совершаются в процессе торговли наркотиками, ставшей одним из самых прибыльных бизнесов в мире (подкуп и запугивание чиновников).
- Само употребление наркотиков ведет к преступным действиям. Многие подвергаются насилию в семье со стороны родственников, страдающих хронической зависимостью от наркотиков.

ВИЧ (СПИД) ИДЕТ В НАСТУПЛЕНИЕ:

- Количество инфицированных стремительно растет в Африке, Восточной Европе, Азии, Индии.
- Большинство инфицированных – наркоманы, гомосексуалисты, внутривенно зараженные, переливание донорской крови, аборигены, женщины и бедные.
- Проблемы развивающихся стран – отсутствие АРВ препаратов, чистой воды, достаточного питания, достатка, медицинского персонала и медицинских учреждений.
- Дороговизна лабораторной диагностики и нового класса лекарственных препаратов – антиретровирусных средств, ингибиторов протеаз, вакцин.

Наркотик сделает тебя зависимым

- вся твоя жизнь будет подчинена ему – ты можешь превратиться в раба
- освобождение даётся очень тяжело и, к сожалению, не всем
- все самое ценное в твоей жизни будет уничтожено и вытеснено им

**«На диком западе бандиты
наставляли на жертву пистолет
со словами:
«Жизнь или кошелек!»
Употребление наркотиков страшнее
тех бандитов: оно отбирает
И ТО И ДРУГОЕ»**

Принципы лечения острых отравлений.

Инфузионные растворы.

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н, проф. кафедры фармакологии и клинической
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

Отравление (интоксикация) – острый или хронический процесс **взаимодействия** живого организма с ОВ (экзогенным или эндогенным).

Виды отравлений

1. Непреднамеренные :

1. **Лекарственные** - от 20 до 63%
2. **Пищевые** (алкогольные, ПТИ) - 6 - 50%
3. **Нелекарственные**: едкие жидкости (5 – 22%, из них 60-70% - уксусная кислота), окись углерода (1-6%), прочие (8-16%).

2. Преднамеренные :

1. Суицидальные
2. Криминальные
3. Боевыми ОВ

Лекарственные отравления

- Бензодиазепины – до 35%
- Трициклические антидепрессанты – 19,6%.
- НПВП – до 1,4%

Причины смерти от острых отравлений

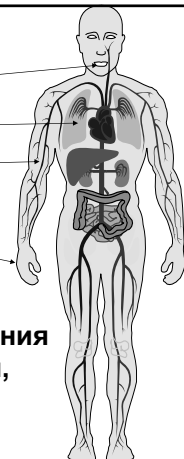
(по Российской Федерации)

- Алкоголь - 62,2% (преимущественно – мужчины),
- Окись углерода – до 15,4% (преимущественно – зимой),
- Наркотики – 12,1% (героин: Москва, МО, С-Пб; ханка: Урал, ДВ)
- Уксусная эссенция - 6,3% (преимущественно – женщины),
- Лекарственные препараты - 4%.

Смертность в Москве от острых отравлений ~ 10-20 чел./сут.

Пути поступления ОВ

1. **Через ЖКТ (внутри)**
2. **Ингаляционно**
3. **Парентерально**
4. **Местно**



Симптомы (клиника) отравления зависят от вида ОВ, его дозы, пути и темпа поступления.

Типовые причины, клиника и лечение

- **Прижигающие жидкости** - кислоты, щелочи.
- **Алкоголь, суррогаты алкоголя, другие спирты** - метиловый, этиленгликоль, изопропиловый и др.
- **Психотропные препараты** - транквилизаторы, нейролептики, противосудорожные, трициклические АД, наркотики.
- **Кардиотоксические препараты** - β-блокаторы, БКК, СГ, антиаритмические, гипотензивные, трициклические АД.
- **Судорожные яды** - тубазид, трициклические АД и др.
- **Антихолинэргические (холинолитические) препараты** - антигистаминные, противопаркинсонические, производные белладонны, трициклические АД.
- **Антихолинэстеразные ЛС** – ФОС инсектициды и др. (карbamаты, пиретроиды, физостигмин).
- **Метгемоглобинообразователи** - анилин, нитраты
- **Тяжелые металлы** - соединения меди, ртути и др.
- **Токсические газы** - раздражающие, удушающие и др.

ТИПОВЫЕ ОШИБКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

- **Недостаточная терапия** (необходимое лечение не используется или используется недостаточно эффективно);
- **Излишняя терапия** (лечение в избыточном объеме);
- **Неправильная терапия** (лечение при отсутствии показаний, или при наличии противопоказаний).

Принципы лечения отравлений (доврачебный и догоспитальный этапы)

1. Установление факта отравления (приема ОВ).
2. Личная безопасность
3. Организационные мероприятия
4. Поддержание функций организма (АВС)
5. Определение ядовитого вещества
6. Прекращение поступления ОВ в организм
7. Выведение ОВ из организма – детоксикация.
8. Обезвреживание ОВ
9. Симптоматическая помощь

2. Личная безопасность

1. **Не пытайтесь оказывать помощь, если есть угроза для Вашей жизни.**
2. **Действуйте так, будто пострадавший ВИЧ-инфицирован (резиновые перчатки).**
3. **Если пострадавший в сознании, то следует объяснить ему - что вы делаете.**

3. Организационные мероприятия

112 – с любого мобильного телефона, если нет признаков наличия взрывоопасности

Острое отравление - немедленное оказание этапной мед. помощи - догоспитальной, а затем стационарной (токсикологического или реанимационного профиля).

Хроническое отравление - амбулаторная или стационарная помощь в учреждениях профпатологического профиля.

Этапы оказания помощи –

- Само-, и взаимопомощь
- Первая доврачебная помощь
- Врачебная помощь
- Специализированная помощь

Легкое отравление

- Произошло недавно,
- Пострадавший находится в сознании,
- Нет выраженного болевого синдрома.

Действия:

Доврачебную помощь:

1. Прекратить дальнейшее поступление яда в организм.
2. Ускорить удаление из организма вещества, вызвавшего интоксикацию.

Тяжелое отравление

1. Нарушение сознания, болевой синдром
2. Выраженная органная недостаточность.

Действия

Доврачебную помощь:

- 1. Прекратить дальнейшее поступление яда в организм.
- 2. Ускорить удаление из организма вещества, вызвавшего интоксикацию.
- +
- 3. Устранить наиболее мучительные проявления отравления.
- 4. Способствовать восстановлению и поддержанию функций жизненно важных органов и систем организма.

Тяжелое отравление

1. Нарушение сознания, болевой синдром
2. Выраженная органная недостаточность.

- Очень распространены отравления снотворными и успокаивающими препаратами (есть почти в каждой семье).
- Характерны сонливость, вялость, заторможенность, нарушение координации движений, неустойчивая походка.
- **При легкой передозировке** через несколько часов или 1-2 дня эти симптомы исчезают.
- **В случаях тяжелых отравлений**, сопровождающихся потерей сознания, лечение проводится только в больнице.

Состояния, которые могут привести к смерти через несколько минут:

Остановка сердца (клиническая смерть):

- ✓ Внезапная потеря сознания,
 - ✓ Отсутствие сердечных сокращений и пульсацией сосудов на боковой поверхности шеи,
 - ✓ Хрип,
 - ✓ Землистый оттенок кожи и слизистых,
 - ✓ Непроизвольное мочеиспускание.
- Необходимо немедленно нанести сильный удар кулаком в область грудины (механическая дефибрилляция).

Стандарт сердечно-легочной реанимации
Стандарт СЛМР включает 3 стадии, каждая из которых предусматривает 3 этапа.

1-я стадия СЛМР - элементарное поддержание жизни или экстренная оксигенация (первичный реанимационный комплекс) -Basig life support - BLS:

- А - восстановление проходимости дыхательных путей,
 - В - искусственная вентиляция легких (ИВЛ),
 - С - поддержание кровообращения.
- Эти мероприятия должны осуществлять обученные люди, независимо от их образования и специальности.

1-я стадия СЛМР - элементарное поддержание жизни или экстренная оксигенация (первичный реанимационный комплекс) -Basig life support - BLS:

- **Восстановление проходимости дыхательных путей** осуществляют следующими методами: тройным приемом (запрокидывание головы, выдвижение нижней челюсти вперед и раскрытие рта), удалением инородных тел и жидкости изо рта и глотки, введением различных воздуховодов, интубацией или коникотомией, санацией трахеобронхиального дерева.
- При отсутствии у больного сознания, глубокой коме и при нахождении его в положении на спине корень языка весьма часто западает к задней стенке глотки и закрывает доступ воздуха в гортань и трахею. Восстановление проходимости дыхательных путей в 80% случаев можно достигнуть отгибанием головы назад.
- При подозрении на травму шейного отдела позвоночника запрокидывание головы противопоказано.
- Иногда требуется дополнительное смещение нижней челюсти вперед так, чтобы зубы нижней челюсти располагались выше верхних зубов (*плоской прием*). Рот при этом необходимо приоткрыть, так как примерно у 15% больных дыхание через нос нарушено.
- Другой причиной нарушения проходимости дыхательных путей может быть скопление в них слизи, крови, рвотных масс - их следует быстро удалить.
- В примитивных условиях для удаления содержимого из полости рта необходимо повернуть голову и плечи пострадавшего в сторону, открыть рот, например, скрещенными большим и указательным пальцами, а указательным пальцем другой руки, обернутым кусочком материи (платком), удалить инородные тела изо рта.

1-я стадия СЛМР - элементарное поддержание жизни или экстренная оксигенация (первичный реанимационный комплекс) -Basig life support - BLS:

- **Искусственную вентиляцию легких** осуществляют вдыханием воздуха методом «рот ко рту» или «рот к носу».
- Для предупреждения заражения инфекцией и повышения эффективности метода используют различные устройства: «ключ жизни», фирмы «Ambu International», носовые и ротовые воздуховоды, пищевую маску с клапаном, парингеальную маску, воздуховод Брука с безвозвратным клапаном и искусственным мертвым пространством, одно- и двухпросветные обтураторы-воздуховоды (пищеводные, фаринготрахеальные, пищеводно-трахеальные). Более эффективно ИВЛ можно осуществить через интубационную трубку с помощью аппаратов ИВЛ.
- Пострадавшего укладывают на спину. Оказывающую помощь, встав сбоку от головы пострадавшего, удерживает одной рукой ее в максимально запрокинутом назад положении и одновременно указательным и большим пальцами зажимает нос. Сделав глубокий вдох, плотно охватывает рот пострадавшего своими губами непосредственно или через специальную маску («поцелуй жизни», «ключ жизни») вдывает ему через рот в легкие свой выдыхаемый воздух. При этом необходимо наблюдать за экскурсией грудной клетки, при каждом вдувании в легкие взрослого человека должно поступать 500-700 мл воздуха (у новорожденного не более 40-50 мл). При резком вдувании большого объема и, особенно при не запрокинутой голове, воздух попадает в желудок, из которого его содержимое может поступать в ротоглотку и в легкие.
- В некоторых случаях может быть удобнее проводить искусственную вентиляцию легких методом «рот к носу». При этом во время вдоха необходимо закрывать рот, а во время выдоха его открывать. Вдувание у взрослых осуществляют с частотой 12-14 раз в минуту.
- Для ИВЛ можно использовать дыхательную трубку S - образную или ТД-1.

1-я стадия СЛМР - элементарное поддержание жизни или экстренная оксигенация (первичный реанимационный комплекс) -Basig life support - BLS:

- **Поддержание кровообращения.** Если у пострадавшего отсутствует пульсация на крупных сосудах (сонная или бедренная артерия), не слышно сердцебиение, наряду с ИВЛ необходимо производить непрямой (закрытый) массаж сердца.
- Пострадавший при этом должен лежать горизонтально на твердой поверхности. В области грудины (между средней и нижней частью ее или на 3 поперечных пальцев вверх от мечевидного отростка) скрещенными ладонями и с выпрямленными в локтях руками ритмично с частотой 100 уд/мин надавливают с использованием не только силы рук, но и тяжести тела (плечи должны нависать над грудной пострадавшего). При этом грудина должна опускаться вниз к позвоночнику у взрослых на 4-5 см, у детей - на 2-3 см. Компрессия грудной клетки должна быть равномерной и по продолжительности равной декомпрессии.
- **Соотношение компрессий грудной клетки и дыхательных циклов** согласно международным рекомендациям составляет 15:2, независимо от того, один или два человека проводят СЛМР. Если помощь оказывает один человек, то после двух дыхательных циклов он также делает 15 компрессий грудной клетки. При наличии двух спасателей, один проводит вдувания, а второй - компрессию грудной клетки. При отсутствии интубации трахеи вдувания и компрессии не следует делать одновременно, так как имеется опасность попадания воздуха в желудок и желудочного содержимого в легкие. Если остановка кровообращения произошла в присутствии спасателя и есть подозрение на фибрилляцию желудочков (желудочковую тахикардию), то предварительно сразу после выявления остановки сердца наносят в нижней трети грудины прекардиальный удар.

Признаки эффективности массажа сердца и ИВЛ:

- АД=60-70 мм рт. ст. (отчетливая пульсация сосудов); сужение зрачков и появление глазных рефлексов; нормализация окраски кожных покровов; восстановление дыхания; восстановление сознания.
- Не прерывая СЛМР, как можно раньше необходимо произвести интубацию трахеи с продолжением ИВЛ 100% кислородом, поставить систему для внутривенных вливаний.
- Непрерывный массаж сердца без пауз способствует поддержанию давления в сосудах сердца на высоких цифрах.
- Во время паузы при непрямом массаже сердца значительно падает давление в коронарных сосудах и его восстановление до исходного значения при возобновлении массажа происходит с задержкой.

Стандарт сердечно-легочной реанимации

Стандарт СЛМР включает 3 стадии, каждая из которых предусматривает 3 этапа.

2-я стадия - дальнейшее поддержание жизни (Advanced life support):

- E - электрокардиография, после которой, в зависимости от вида остановки сердца по соответствующим алгоритмам проводятся определенные комплексы мероприятий;
 - D - введение медикаментов и растворов;
 - F - лечение фибрилляции (наружная дефибрилляция при необходимости).
- При наличии крупноволновой фибрилляции, дефибрилляция может предшествовать введению медикаментов и растворов.

Использование медикаментозных препаратов

- **Первым лекарством является эпинефрин**, который вводят внутривенно в дозе 1 мг или эндотрахеально в дозе 1,5-2 мг, разведенного в 10 мл физиологического раствора каждые 3-5 мин (так как адреналин быстро разрушается). Он сильно стимулирует преимущественно α -адренорецепторы, что сопровождается повышением сосудистого тонуса и перфузионного давления в жизненно-важных органах.
- При асистолии и электрической активности сердца без пульса следует вводить **атропин** в дозе 1 мг с повторным введением при необходимости каждые 3-5 мин, но не более 0,04 мг/кг ввиду возможного развития токсического эффекта.
- При наличии выраженного метаболического ацидоза, а также через 10-15 мин СЛМР, следует вводить **натрий гидрокарбонат** в дозе 1 ммоль/кг (1 ммоль содержится в 1 мл 8,4% раствора) с повторным введением через 10 мин половины этой дозы.

Использование медикаментозных препаратов

- **Лидокаин** - препарат выбора при желудочковой тахикардии, рефрактерной к ЭИТ фибрилляции желудочков: вводят в дозе 1-1,5 мг/кг болюсно с повторным введением при необходимости в дозе 0,5 мг/кг каждые 5 мин до суммарной дозы 3 мг/кг. При отсутствии эффекта от лидокаина препаратом второй линии является прокаинамид.
- При фибрилляции и трепетании предсердий **прокаинамид** считают препаратом первой линии. Вводят его со скоростью 30 мг/мин до общей дозы в 17 мг/кг (1-1,5 г), поддерживающая доза составляет 1-4 мг/мин. При уширении комплекса QRS более чем на 30% от исходной величины введение этого препарата следует прекратить.
- **Бретилий тосилат (орнид)** также является препаратом 2-й линии при желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Его вводят в дозе 5 мг/кг в/в болюсно (при отсутствии эффекта - 10 мг/кг) с повторным введением до общей дозы 30 мг/кг.
- Введением **магния сульфата** (в дозе 1-2 г. в 50-100 мл 5% раствора глюкозы в течение 1-2 мин) корректируют гипомagneмию, которая в ряде случаев является одной из причин развития опасных для жизни желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Стандарт сердечно-легочной реанимации

Стандарт СЛМР включает 3 стадии, каждая из которых предусматривает 3 этапа.

3-я стадия - длительное поддержание жизни (Prolonged life support):

- - оценка состояния, т.е. определение причины смерти и возможности оживления больного;
- - оценка мышления человека;
- - интенсивная терапия, которую продолжают до восстановления сознания больного или до констатации биологической смерти и в особых случаях - до установления смерти мозга.

Тестовые задания

1. *Препарат, вызывающий паралич аккомодации:*

1. пилокарпин
2. атропин
3. прозерин
4. суксаметоний
5. галантамин

2. *Препарат, стимулирующий дыхание:*

1. цититон
2. карбахолин
3. суксаметоний
4. пентамин
5. атропин

3. *Препарат, эффективный при послеоперационной атонии кишечника:*

1. артикаин
2. метацин
3. бензогексоний
4. суксаметоний
5. прозерин

4. *Препарат, вызывающий тахикардию:*

1. суксаметоний
2. эпинефрин
3. морфин
4. фенилэфрин
5. дипиросим

5. *Препарат, применяемый при острых ринитах:*

1. пропранолол
2. ацеклидин
3. ксилометазолин
4. изопреналин
5. лабеталол

6. *Механизм действия кофеина:*

1. блокада циклооксигеназы 1 типа
2. блокада циклооксигеназы 2 типа
3. возбуждение аденилатциклазы
4. блокада фосфодиэстеразы
5. блокада медленных кальциевых каналов

7. *Препарат, эффективный при бронхоспазме:*

1. фенилэфрин
2. фенотерол
3. празозин
4. пропранолол
5. ацеклидин

8. *Препарат, эффективный при укачивании:*

1. метацин
2. скополамин

3. дипироксим
4. пропранолол
5. атенолол

9. Антидот при отравлении опиоидом:

1. дипироксим
2. метиленовый синий
3. налоксон
4. бемеград
5. изопреналин

10. Препарат для поверхностной анестезии:

1. прокаин
2. бумекаин
3. тримекаин
4. стронция хлорид
5. пентамин

11. Наркотическое средство длительного действия:

1. тиопентал натрия
2. флуоксетин
3. оксибутират натрия
4. кетамин
5. пропофол

12. Механизм действия феназепама:

1. блокирует дофаминовые рецепторы
2. стимулирует дофаминовые рецепторы
3. усиливает медиаторное действие ГАМК на ЦНС
4. блокирует ГАМК-трансферазу
5. стимулирует холинорецепторы

13. Дофаминоблокатор:

1. эфедрин
2. медазепам
3. диазепам
4. хлорпромазин
5. камфора

14. Механизм действия метопролола:

1. стимулирует аденозиновые рецепторы
2. блокирует β -адренорецепторы
3. блокирует аденозиновые рецепторы
4. блокирует серотониновые рецепторы
5. стимулирует серотониновые рецепторы

15. Специфический антагонист диазепама:

1. бемеград
2. примидон
3. ниаламид
4. флумазенил
5. кофеин

16. Нейролептик, производное тиоксантена:

1. хлорпромазин
2. сульпирид
3. хлорпротиксен
4. диазепам
5. дроперидол

17. Длительность действия кетамина при внутривенном введении:

1. 5 минут
2. 30 минут
3. 15 минут
4. 60 минут
5. 60-120 минут

18. Препарат, вызывающий ортостатический коллапс:

1. фенотерол
2. фенилэфрин
3. резерпин
4. эпинефрин
5. пентамин

19. Средство, применяемое при параличе кишечника:

1. суксаметоний
2. атропин
3. галантамин
4. эфедрин
5. пентамин

20. Противорвотное средство:

1. апоморфин
2. этилморфин
3. перфеназин
4. суксаметоний
5. пилокарпин

21. Средство, пролонгирующее действие прокаина:

1. изопреналин
2. эпинефрин
3. пропранолол
4. амикацин
5. атенолол

22. Показания к применению нитразепама:

1. наркоз
2. утомление
3. передозировка сердечных гликозидов
4. бессонница
5. гипертония

23. Средство, индуктор микросомальных ферментов печени:

1. фенобарбитал
2. фамотидин
3. морфин
4. тетрациклин
5. эпинефрин

24. Средство вызывающее лекарственную зависимость:

1. атропин
2. дроперидол
3. фентанил
4. фентоламин
5. фталилсульфатиазол

25. Путь введения норэпинефрина:

1. ионоферез
2. подкожно
3. внутрь
4. местно
5. внутривенно

26. Группа препаратов, активирующая эндорфиновые рецепторы:

1. анальгетики наркотические
2. анестетики
3. нейролептики
4. транквилизаторы
5. снотворные

27. Снотворное средство:

1. экстракт элеутерококка
2. экстракт валерианы
3. пропранолол
4. пирлиндол
5. золпидем

28. Длительность действия пропофола равна:

1. 1-2 минуты
2. 60 минут
3. 120 минут
4. 3 часа
5. 8 часов

29. Курареподобное средство депполяризирующего типа действия:

1. тубокурарин
2. панкуроний
3. бензогексоний
4. прометазин
5. суксаметоний

30. Лидокаин используется для анестезии:

1. проводниковой
2. инфильтрационной
3. перидуральной
4. спинномозговой
5. все перечисленное верно

Правильные ответы

№ вопроса	№ правильного ответа
1.	2
2.	1
3.	5
4.	2
5.	3
6.	4
7.	2
8.	2
9.	3
10.	2
11.	3
12.	3
13.	4
14.	2
15.	4
16.	3
17.	1
18.	5
19.	3
20.	3
21.	2
22.	4
23.	1
24.	3
25.	5
26.	1
27.	5
28.	1
29.	5
30.	5