

Міністерство охорони здоров'я України

**В.П. Бобрук, Т.А. Германюк, М.А. Артемчук,
С.В. Сергєєв, Т.І. Баланчук**

**Загальна рецептура
ФАРМАКОЛОГІЯ
лікарських засобів, які
впливають на вегетативну
та центральну нервову
систему**

навчально-методичний посібник

2014

УДК 615.2(075.8)

ББК 52.829я73

З 14

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчально-методичний посібник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів. *Ухвалено* №1/11-6561 від 05.05.2014.

Рецензенти:

В.Й. Мамчур - д.м.н., професор, завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

О.Р. Піняжко - д.м.н., професор, завідувач кафедри фармакології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького

У.Я. Янишин - к.м.н., доцент кафедри організації та економіки фармації Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького

Загальна рецептура. Фармакологія лікарських засобів, які впливають на вегетативну та центральну нервову систему: навчально-методичний посібник / Бобрук В.П., Германюк Т.А., Артемчук М.А., Сергеев С.В., Баланчук Т.І. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2014 – 446с.

ISBN 978-617-7121-88-5

Навчально-методичний посібник містить інформацію щодо правил рецептурного пропису лікарських засобів, загальних питань фармакокінетики та фармакодинаміки, дані про лікарські засоби, які впливають на вегетативну та центральну нервову систему, їх класифікації та номенклатуру (в тому числі міжнародні непатентовані та торгові назви), лікарські форми, комбіновані препарати, шляхи введення, виведення, механізми дії цих груп лікарських засобів, їх фармакологічні властивості, показання, протипоказання, особливості і фармакобезпеку застосування, принципи раціональної комбінації препаратів, їх взаємодію.

Навчально-методичний посібник призначений для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації з фаху «Фармація» та «Клінічна фармація».

УДК 615.2(075.8)

ББК 52.829я73

ISBN 978-617-7121-88-5

© В.П. Бобрук, Т.А. Германюк,
М.А. Артемчук, С.В. Сергеев,
Т.І. Баланчук

Зміст

Передмова	4
Перелік умовних скорочень	7
Вступ	11
Розділ 1. Лікарська рецептура: правила виписування твердих, м'яких, рідких лікарських форм	15
Розділ 2. Фармакокінетика	55
Розділ 3. Фармакодинаміка	62
Лікарські засоби, які впливають на вегетативну нервову систему	72-222
Розділ 4. Інтермедіанти: аденозінергічні, дофамінергічні, серотонінергічні, гистамінергічні, ейкозаноїди: простагландини, лейкотрієни, тромбокساني	72
Розділ 5. Холінергічні агоністи, антихолінестеразні оборотної та необоротної дії, реактиватори холінестерази	134
Розділ 6. Холінергічні антагоністи	145
Розділ 7. Адренергічні агоністи	161
Розділ 8. Адренергічні антагоністи	186
Лікарські засоби, які діють у ділянці аферентних (чутливих) нервів	222-278
Розділ 9. Місцеві анестетики	223
Розділ 10. Адсорбуючі, обволікаючі, в'язучі, подразнюючі лікарські засоби	241
Лікарські засоби, які впливають на центральну нервову систему	278-429
Розділ 11. Фармакологічні коректори болю: засоби для наркозу, спирти	278
Розділ 12. Опіюїдні анальгетики	291
Розділ 13. Неопіюїдні анальгетики. Анальгетики-антипіретики. Спазмоанальгетики. Комбіновані анальгетичні засоби	305
Розділ 14. Фармакологічні коректори запалення: нестероїдні протизапальні засоби	313
Розділ 15. Антипсихотичні лікарські засоби	330
Розділ 16. Анксіолітики	346
Розділ 17. Седативні лікарські засоби	357
Розділ 18. Гіпнотики	363
Розділ 19. Протиепілептичні, протипаркінсонічні лікарські засоби	371
Розділ 20. Аналептики, психомоторні стимулятори, ноотропні лікарські засоби	386
Розділ 21. Антидепресанти, адаптогени, актопротектори	410
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	430

Передмова

Навчально-методичний посібник «Загальна рецептура. Фармакологія лікарських засобів, які впливають на вегетативну та центральну нервову систему» містить основи сучасних знань з загальної рецептури та фармакології лікарських засобів (ЛЗ), які діють на периферичну та центральну нервову систему (ЦНС), і призначений для студентів фармацевтичного факультету спеціальності «Фармація» та «Клінічна фармація».

Необхідність написання посібника обумовлена потребою надати головні аспекти сучасних знань з фармакології ЛЗ, які діють на вегетативну та центральну нервову систему відповідно вимог кредитно-модульної системи, яка була запроваджена для студентів фармацевтичного факультету Вінницького національного медичного університету при вивченні предмету фармакологія з 2009-2010 навчального року. На думку авторів посібник буде корисним, враховуючи факт необхідності збільшення зусиль студентів у напрямку самостійної роботи для опанування знаннями з фармакології. Крім того, згідно наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 14.06.2012 р. № 440 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 19 липня 2005 р. № 360», який оговорює деякі корективи до «Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення», затверджених наказом МОЗ України від 19 липня 2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» у посібнику відзначені зміни у рецептурних прописах ЛЗ, представлені міжнародні непатентовані назви (МНН) препаратів, їх найбільш широко вживані торгові назви.

У розділі «Введення в лікарську рецептуру: правила прописування твердих, м'яких, рідких лікарських форм» подані сучасні правила прописування твердих, рідких та м'яких форм лікарських засобів в Україні згідно відповідного наказу МОЗ України, Державної Фармакопеї України, наказу МОЗ України від 31.10.2001 р. №723 «Про затвердження ліцензійних умов впровадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами», наведені приклади їх прописування, представлені найважливіші рецептурні скорочення, термінологія.

У другому розділі навчально-методичного посібника подані основні складові частини фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ з наведенням прикладів для кращого засвоєння знань.

В наступних розділах посібника відповідно до завдань фармакології представлені класифікації ЛЗ, які впливають на вегетативну та центральну нервову систему, згідно хімічної будови, механізмів дії, фармакологічних

ефектів; перелік препаратів (їх МНН і торгових назв, форм випуску і шляхів введення); механізми їх дії, фармакологічні ефекти, включно побічні ефекти, шляхи зниження негативного впливу застосування ЛЗ на організм людини, показання та протипоказання до використання, особливості застосування, фармакобезпека та фармакоопіка ЛЗ, використання антидотів та симптоматичних ЛЗ у разі передозування ліків, появи їх небезпечних токсичних ефектів.

В представлених розділах навчально-методичного посібника показаний тісний зв'язок фармакології з біологією, нормальною і патологічною фізіологією, біохімією, фізикою, нормальною і патологічною анатомією, біологічною, фізичною, фармацевтичною хімією.

В кінці кожного розділу надані теоретичні питання і тестові завдання для самостійного контролю знань.

У навчально-методичному посібнику представлений список літератури, яка використовувалася авторами і яка може бути використана студентами і викладачами для удосконалення особистих знань з фармакології.

Навчально-методичний посібник написаний відповідно до типової Програми з фармакології для вищих медичних та фармацевтичних закладів освіти України III-IV рівнів акредитації, для спеціальностей 7.12020101 – “Фармація” і 7.12020102 – “Клінічна фармація”, відповідно до освітньо-кваліфікаційної характеристики та освітньо-професійної програми підготовки фахівців, затверджених наказом МОЗ України від 07.12.09 № 931 (термін навчання за цією спеціальністю – 5 років) та Робочої програми, складеної на її основі. В переліку ЛЗ, зазначених у даному виданні, підкреслені і виділені жирним шрифтом ЛЗ, які є обов'язковими для вивчення згідно Робочої програми.

На сучасному фармацевтичному ринку існує величезна кількість лікарських препаратів (ЛП), що вимагає високого рівня знань від сучасного провізора, а клінічне використання їх змушує до цього і клінічного провізора. Об'єм інформації про механізми дії ЛЗ, їх фармакологічні ефекти, можливості клінічного застосування швидко зростає. Вище зазначене призводить до необхідності викладання фармакології в значно більшому обсязі чим передбачено навчальною програмою. Тому матеріал посібника був підготовлений з урахуванням 5-го випуску Державного формуляру України 2013 року, а також 66-го випуску Британського національного формуляру лікарських засобів 2013 року, 17-го випуску Регістру лікарських засобів Росії (РЛС) 2013 року, а також сучасної літератури з фармакології та фармакотерапії.

Навчально-методичний посібник, написаний викладачами кафедри фармації фармацевтичного факультету Вінницького національного медичного університету, які мають досвід викладання фармакології, як в умовах попередніх програм навчання, так і в умовах кредитно-модульної системи.

Автори висловлюють подяку рецензентам, які приклали великі зусилля для покращення посібника і з вдячністю приймуть усі зауваження та побажання від читачів щодо його подальшого вдосконалення.

Перелік умовних скорочень

А - адреналін
АГ - артеріальна гіпертонія/гіпертензія
АДГ - антидіуретичний гормон
АДФ - аденозиндіфосфатаза
АК - АА - арахідонова кислота
АКТГ - адренкортикотропний гормон
АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт
АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент
АТ - артеріальний тиск
АС - атеросклероз
АТФ - аденозинтрифосфатаза (аденозинтрифосфат)
АЦЦ - ацетилцистеїн
БАР - біологічно активна/активні речовина/речовини
ВЖК - вільні жирні кислоти
в/в - внутрішньовенно
в/м – внутрішньом'язево
ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я
ВОТ - внутрішньоочний тиск
ВСА - внутрішня симпатоміметична активність
Ацх - ацетилхолін
ГАГ - глюкозаміноглікан
ГАМК - гама-аміномасляна кислота
ГЕБ - гемато-енцефалічний бар'єр
ГВРЗ - гострі вірусні респіраторні захворювання
ГКС - глюкокортикостероїди
г/х - гідрохлорид
ГХ - гіпертонічна хвороба
ГЦСБ - гемато-цереброспинальний бар'єр
Д - допамін
ДАГ - DAG - діацилгліцерол
ДНК - дезоксирибонуклеаза
ДОФА - дигідроксифенілаланін
ДСРВ - додаткові судинорозширюючі властивості
ЕЕГ - електроенцефалограма
ІАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІХС - ішемічна хвороба серця
КоА - Ко-ензим А
КОМТ - катехол-орто-метилтрансфераза
лат. - латинською мовою
ЛЗ - лікарський засіб
ЛГ - лютеонізуючий гормон
ЛП - лікарський препарат

ЛПЛ - ліпопротеїдліпаза
ЛР - лікарська речовина
ЛФ - лікарська форма
л/хв. - літр/хвилина
МАО - моноамінооксидаза
мкм - μm - мікрометр
мл - мілілітр
мл/хв. - мілілітр/хвилина
МНН - міжнародна непатентована назва
МО - міжнародна одиниця
МОД - міжнародна одиниця дії
НА - норадреналін
напр. - наприклад
НЕ - норепінефрин
НОА - неопіодні аналгетики
НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби
ОД - одиниця дії
ПАСК - парааміносаліцилова кислота
ПБ - плацентарний бар'єр
ПГ - простагландини
ПЦ - простациклін
ПЦЛЗ - пероральні цукрознижуючі лікарські засоби
п/шк. - підшкірно
РНК - рибонуклеаза (рибонуклеїнова кислота)
СТГ - соматотропний гормон
ТГ - тригліцериди
т.з. - так званої
тНПЗЗ - традиційні нестероїдні протизапальні засоби
ХС - холестерин
ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСН - хронічна серцева недостатність
цАМФ - *cAMP* - циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ - *cGMP* - циклічний гуанозинмонофосфат
ЦД - цукровий діабет
ЦНС - центральна нервова система
ЦОГ - циклооксигеназа
ШКТ - шлунково-кишковий тракт
ШТД - широта терапевтичної дії

АА - *arachidonic acid* - арахідонова кислота
ААНАТ - *arylalkylamine N-acetyltransferase* - арилалкіламін N-ацетилтрансфераза
ALX рецептори - ліпоксисині рецептори
Ахе - *acetylcholinesterase* - ацетилхолінестераза

AV-блокада — *atrio-ventricular blockage* - атріовентрікулярна блокада
AV- вузол - *atrio-ventricular node* - атріовентрікулярний вузол
AUC - *area under curve* - кінетична крива «концентрація-час»
Ca⁺² - іони кальцію
Cl - *total clearance* - загальний кліренс
COX - *cyclooxygenase* - циклооксигеназа
CysLT - цистеїніл-лейкотрієни
CysLT рецептори - *cysteinyl leukotriene receptors* - цистеїніл лейкотрієнові рецептори
D – *dopamine* - допамін
DDC - *decarboxylase* - декарбоксилаза
DGLA - *dihomo-γ-linolenic acid* - дигомо-γ-линоленова кислота
DPI - *dry powder inhaler* - інгалятори з сухим порошком
EET - *epoxy-eicosa-trienoic acids* - епоксі-ейкоза-трієноїкова кислота
Ep - *epinephrine* - епінефрин
EPA - *icosapentaenoic acid* - ейкозапентаєнова кислота
ER - *prolonged/extended release* - позначення таблеток з поступовим, пролонгованим вивільненням
E2 (PGE₂) - *prostaglandin E2* - простагландин E2
fMLP - *formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* - форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін
F2α (PGF_{2α}) - *prostaglandin F2α* - простагландин F2α
GITS - *Gastrointestinal Therapeutic System* - гастроінтестинальні терапевтичні системи доставки лікарських речовин
GPCR - *G-protein-coupled receptors* - G-протеїн-зв'язані рецептори
h/chl. - *hydrochloride* - гідрохлорид
h/tr. - *hydrotartrat* - гідротартрат
I2 (PGI₂) - *prostacyclin* - простациклін
Ig E - імуноглобулін E
K_{el} - константа елімінації
L-DOPA - *L-dihydroxyphenylalanine* - L-дигідроксифенілаланін
L-PHE - *L-Phenylalanine* - L-фенілаланін
LTs - *leucotriens* - лейкотрієни
L-TYR - *L-Tyrosine* - L-тирозин
LXA4 - *lipoxin A4* - ліпоксин A4
MDI - *metered-dose inhaler* - дозовані інгалятори
NE - *norepinephrine* - норепінефрин
NO - *nitric oxide* - оксид азоту
ODT - *Orally disintegrating tablet* - позначення таблеток, розчинних у ротовій порожнині
OROS - *Osmotic Release Oral System* – осмотичні системи виділення ЛР
P рецептори - *purine receptors* - пуринові рецептори
PAF - *platelet-activating factor* - фактор активуючий тромбоцити
PGs - *prostaglandins* - простагландини

PI - *phosphatidylinositol* - фосфатидил-інозитол
PLA₂ - *phospholipase A2* - фосфоліпаза А₂
PLC - *phospholipase C* - фосфоліпаза С
SR - *sustained-release* - позначення таблеток з уповільненим вивільненням
Se - *seriotonine* - серотонін
TPH - *tryptophan hydroxylase* - триптофангідроксилаза
Tx - *thromboxane* - тромбоксан
TxA₂ - *thromboxane A2* - тромбоксан А₂
T_{1/2} - період напівжиття/напіввиведення
USAN - *United States Adopted Names* - прийнята в США назва
WHO - *World Health Organization* - Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
WPW синдром - *Wolff-Parkinson-White syndrome* - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
5-НІАА - *5-hydroxyindoleacetic acid* - 5-гідроксиіндолоцтова кислота
5-LOX - *5-lipoxygenase* - 5-ліпоксигеназа

Вступ

Фармакологія – це наука про взаємодію ЛЗ, біологічно активних речовин (БАР) із живим організмом. **Фармакологія** вивчає ЛЗ, які використовуються для лікування, профілактики та діагностики хвороб і патологічних станів. Грецькою “*pharmakon*” – ліки, “*logos*” – наука. **Фармакологія** є частиною медичної науки, яка тісно пов'язана з іншими дисциплінами, в першу чергу – з біологією, хімією, нормальною і патологічною анатомією, нормальною та патологічною фізіологією, гістологією, і такими фармацевтичними науками, як фармацевтична і токсикологічна хімія, фармакогнозія, технологія ліків.

До наук про ЛЗ відноситься не тільки фармакологія, але й фармація. І, якщо перша – **Фармакологія** – це наука про дію і застосування ліків, то друга – **Фармація** – це наука про виготовлення і розпізнавання ЛЗ.

Активний фармацевтичний інгредієнт – лікарська речовина (ЛР), діюча речовина, субстанція (далі – АФІ) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини; у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів (наказ МОЗ України №723, доповнений згідно з МОЗ України №427 (z0923-13) від 24.05.2013 р.).

Лікарський засіб – будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу.

Лікарська форма (ЛФ) – поєднання форми, в якій ЛЗ представлений виробником (форма випуску), а також форми, в якій ЛЗ призначений для застосування, включаючи фізичну форму (форма застосування).

Лікарський препарат (ЛП) – це ЛЗ, що виготовлений у вигляді відповідної ЛФ. Препарати бувають *простими*, що виготовлені з лікарської сировини (зазвичай з рослин, але можуть бути мінерального або тваринного походження) простою обробкою (висушування і подрібнення), *складними*, або *галеновими препаратами*, які виготовляються за допомогою більш складної обробки рослинної сировини з екстрагуванням (спиртом, ефіром, водою) біологічно активних компонентів і часткового звільнення їх від домішок (баластних речовин) – це настоянки, екстракти. Але галенові препарати містять багато домішок (білки, барвні речовини, слизи, тощо), які

послаблюють дію препарату, можуть чинити фармакологічну дію, відмінну від такої для очищеної речовини (напр., не можна провести рівності між фармакологічною дією опійних галенових препаратів і морфіну, екстракту маткових ріжок та ергометрину, аскорбінової кислоти і екстракту шипшини і т.п.) та не дають можливості для його парентерального застосування. На фармацевтичних підприємствах виробляють *новогаленові препарати*, які більш очищені від баластних речовин, мають більший термін придатності, менші побічні ефекти і придатні для парентерального застосування. (напр., атропін, платифілін, морфін, ефедрин, дигоксин, строфантин та інш.). Кожний ЛП зареєстрований в державному реєстрі ЛЗ країни.

Деякі ЛЗ існують у неактивній формі та для перетворення їх в активну форму вони повинні бути метаболізовані в людському організмі, утворити метаболіти, які мають фармакологічну активність. Такі ЛЗ називають *проліками*.

Речовини з лікарськими властивостями можуть синтезуватися всередині людського організму (наприклад, гормони), або можуть бути чужорідними до організму людини, так звані *ксенобіотики* (грецькою *xeinos* – “чужорідний”).

Для фармакології ЛЗ (їх фармакологічних ефектів) має значення *феномен хіральності* (стереоізомеризму). Більш ніж половина ЛЗ є хіральною молекулою, тобто вони існують, як енантіомерні пари: $R(+)$ енантіомер, $S(-)$ енантіомер та рацемічні суміші $RS(+/-)$.

ЛЗ мають три головних назви:

1) *хімічна назва*, яка відображає хімічну структуру ЛЗ і рідко використовується у практичній медицині, але часто – в анотаціях до ЛЗ і у довідниках. Наприклад, 2-acetoxy-benzoic acid (*acid acetylsalicylic*).

2) *міжнародна непатентована назва ЛЗ* (МНН, або *INN – International Nonproprietary Name*). Це назва ЛЗ, запропонована ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я, World Health Organization – WHO) і адаптована до використання в усьому світі в навчальній і науковій літературі для більш легкої ідентифікації фахівцями і для запобігання помилок при визначенні генеричних/торгових назв ЛЗ. Наприклад, acid acetylsalicylic (2-acetoxy-benzoic acid).

3) *комерційна/торгова назва (брендова назва)* – дається фармацевтичними компаніями/виробниками ЛЗ, є комерційною власністю, захищеною патентом і позначається піктограмою – англійською буквою “R” всередині кола. Наприклад, Aspirin[®] (2-acetoxy-benzoic acid, acid acetylsalicylic). Торгова назва використовується фірмою, яка виробляє цей ЛЗ з маркетинговою метою, для просування його на ринку і конкурування з іншими подібними ЛЗ. Після закінчення строку патенту компанія виробник може продати право виготовляти ЛЗ під МНН. Такий ЛЗ вже буде називатися *генериком (брендовим еквівалентом)*. Генерики зазвичай дешевші за оригінальні ЛЗ тому, що їх ціна не включає кошти, затрачені на розробку,

доклінічні та клінічні випробування ЛЗ. Наприклад, Trombo ASS (2-acetoxybenzoic acid, acid acetylsalicylic, Aspirin).

Однакові лікарські субстанції можуть містити однакові дози хімічної речовини в одній лікарській формі і мати різні *торгові назви (синоніми)*. Таким чином, провізор/фармацевт може здійснювати так звану генеричну заміну ЛЗ, орієнтуючись на його МНН, при відсутності в аптеці ЛЗ, рекомендованого лікарем, або того ЛЗ, що вимагає пацієнт. Наприклад, (2-acetoxybenzoic acid, acid acetylsalicylic, Aspirin, Trombo ASS).

Особливості маркування готових ЛФ

Символ «®» (від англ. "*Registered trademark*" – зареєстрований знак) – маркування, що проставляється на упаковці поруч із певною торговою назвою і означає реєстрацію даного позначення, як знака для товарів. В реєстраційному посвідченні та інших реєстраційних документах символ □ проставляється поруч із торговою назвою ЛП.

Таблетки з модифікованим вивільненням – покриті або непокриті таблетки, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані за особливою технологією, що дозволяє програмувати швидкість або місце вивільнення ЛР. Назва використовується для позначення таблеток з контрольованим вивільненням, таблеток з уповільненим вивільненням (*sustained-release – SR*), таблеток з поступовим, пролонгованим вивільненням (*prolonged/extended release – ER*). Назва не використовується для найменування таблеток, що позначаються як таблетки-депо, таблетки, які імплантуються, таблетки-ретард, таблетки-рапід-ретард.

Існують різні **системи доставки ліків**: система *OROS (Osmotic Release Oral System)*, заснована на принципі осмотичного насосу, за допомогою якого відбувається постійне контрольоване вивільнення ЛР в одиницю часу; трансдермальні системи доставки ЛР у вигляді пластирів; гастроінтестинальні терапевтичні системи доставки ЛР – *GITS (Gastrointestinal Therapeutic System)*, які забезпечують вивільнення ЛР з ЛП у нейтральному, або кислому, або лужному середовищу ШКТ; таблетки, розчинні у ротовій порожнині – *ODT (Orally disintegrating tablet)*, інгалятори з сухим порошком – *DPI (dry powder inhaler)*, дозовані інгалятори – *MDI (metered-dose inhaler)*. Головними досягненнями цих систем доставки є покращення біодоступності ЛП, зниження їх побічних ефектів, обмеження високої початкової концентрації ліків у плазмі крові, а також можливість змінювати режим прийому ЛП, схеми дозування на більш зручні для хворого і оптимальні для досягнення терапевтичного ефекту.

Таблетки ретард – таблетки з пролонгованим (періодичним) вивільненням ЛР із запасу. Зазвичай представляють собою мікрогранули з ЛР, оточені біополімерною матрицею (основою); пошарово розчиняється основа або мікрогранули, вивільняючи чергову порцію ЛР.

Таблетки рапід – містять суміш мікрогранул з швидким вивільненням ЛР.

Таблетки рапід ретард – з двофазним вивільненням, які містять суміш мікрогранул з швидким і з пролонгованим вивільненням ЛР.

Таблетки УНО – рекомендована середня доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 1 таблетка через кожні 24 години.

Таблетки дурулес забезпечують поетапне вивільнення активного інгредієнта (напр., іонів заліза) протягом тривалого часу. Пластиковий матрикс таблеток Сорбифер Дурулес повністю інертний в травному соку, але повністю розпадається під дією кишкової перистальтики, коли активний інгредієнт повністю вивільняється.

Існують **Міжнародні стандарти (International rules-standards)**, які визначають процес появи ЛЗ: **GMP** – *good manufactory practice* – належна виробнича практика; **GLP** – *good laboratory practice* – належні доклінічні дослідження ЛЗ: на тваринах, тест-системах (*ex vivo*), на клітинах, інш.; **GCP** – *good clinical practice* – належні клінічні дослідження ЛЗ: на здорових волонтерах, на хворих; **GDP** – *good distribution practice* – належна практика розповсюдження ЛЗ; **GPP** – *good pharmacy practice* – належна аптечна практика.

Не дивлячись на складність створення та виготовлення нових ЛЗ, їх генериків, нових лікарських форм, вивчення і уточнення механізмів дії відповідно новим знанням в суміжних науках, відкриття нових фармакологічних ефектів вже відомих препаратів, визначення фармакобезпеки, фармакоопіки і сумісного застосування ліків, *фармакологія і фармація* є тими науками, які дуже швидко розвиваються і потребують постійного моніторингу і доповнення при викладанні у навчальному процесі.

Розділ 1. Лікарська рецептура: правила виписування твердих, м'яких, рідких лікарських форм

Рецептура – розділ науки про ЛЗ, що поєднує правила виготовлення та пропису ЛП. Тому, за змістом рецептура поділяється на фармацевтичну (технологія виготовлення ЛФ) та лікарську (правила пропису та способи призначення ЛЗ).

Державна Фармакопея – правовий акт, який містить загальні вимоги до ЛЗ, фармакопейні статті, а також методики контролю якості ЛЗ.

Згідно ліцензійних умов (наказ №723 МОЗ України від 31.10.2011р.) **рецепт** – це медичний документ у вигляді (формі) припису до аптеки, аптечного пункту, виписаний фахівцем на рецептурному бланку, який має на це право відповідно до законодавства, на підставі якого здійснюється виготовлення та/або відпуск ЛЗ з аптек та аптечних пунктів за встановленими правилами.

Рецепти обов'язково виписуються на:

- рецептурні ЛЗ;
- безрецептурні ЛЗ, виробі медичного призначення у разі відпуску їх безоплатно чи на пільгових умовах;
- ЛЗ, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

Рецептурний ЛЗ – ЛЗ, який відпускається з аптек та аптечних пунктів за рецептом лікаря.

Правила виписування рецептів на ЛЗ і виробі медичного призначення регламентуються наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробі медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень».

Відповідно до цього наказу рецепти виписуються на рецептурному бланку форми №1 (**ф-1**) та спеціальному рецептурному бланку форми №3 (**ф-3**), зразок якого затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 18.01.2003 №58 «Про затвердження Порядку здійснення контролю за обігом наркотичних (психотропних) лікарських засобів» (із змінами), та виготовляються друкарським способом.

На бланку ф-3 виписують рецепти на наркотичні (психотропні) ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індіферентними речовинами та трамадол. Решта ЛЗ та виробі медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1. На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань ЛЗ. На рецептурних бланках ф-1, які залишаються в аптеці (пільгові рецепти та ті, які підлягають предметно-кількісному обліку, крім наркотичних (психотропних) ЛЗ та трамадолу), та спеціальному рецептурному бланку ф-3 дозволяється виписувати тільки одне найменування ЛЗ.

Рецепт є важливим медичним, юридичним та фінансовим документом. *Медичне значення:* рецепт служить єдиною підставою для відпуску з аптек більшості ЛП та їх застосування хворими, виходячи з вказівок лікаря про дози і порядок прийому. *Юридичне значення:* рецепт надає право на придбання ЛЗ, а в особливих випадках може бути речовим доказом, тому що особи, які виписують рецепти і готують по них ЛП, несуть юридичну відповідальність. *Фінансове значення:* у випадках безоплатного (пільгового) отримання ЛЗ та у системі страхової медицини рецепт є основою для взаєморозрахунків між аптекою та лікувальним закладом.

Аптека – заклад охорони здоров'я, основним завданням якого є забезпечення населення, закладів охорони здоров'я, підприємств, установ та організацій ЛЗ шляхом здійснення роздрібної торгівлі.

Прописи ЛЗ (рецепти) можуть бути *магістральними* (від лат. *magister* – учитель, керівник) та *офіціальними* (від лат. *officina* – майстерня, аптека). Магістральні прописи – це прописи на ЛП, приготовлені в аптеці за рецептом лікаря і призначені для індивідуального застосування. Офіціальні прописи – прописи на ЛП, які готуються фармацевтичною промисловістю у великій кількості про запас для знеособленого використання.

Рецепт складається з наступних частин:

1. *Inscriptio* – надпис.

Ця частина рецепта починається з кутового штампу закладу охорони здоров'я, що включає його назву, адресу й номер телефону. Лікарі, які займаються приватною медичною практикою, на рецептурних бланках у верхньому лівому куті зазначають свою адресу, номер ліцензії та дату її видачі.

2. *Datum* – дата виписування рецепта (число, місяць і рік).

3. *Nomen aegroti* – прізвище та ініціали хворого.

4. *Aetas aegroti* – вік хворого.

5. *Nomen medici* – прізвище та ініціали лікаря.

6. *Invocatio (Praepositio)* – звертання (пропозиція).

Ця частина рецепта складається з одного латинського слова *Recipe*, що значить «взьми». Ця частина рецепта є зверненням лікаря до фармацевта з пропозицією взяти ЛР, перераховані далі в рецепті.

7. *Designatio materialium* – перелік матеріалів.

В цій частині рецепта лікар вказує, які ЛР і в яких кількостях повинен використати фармацевт/провізор для приготування ЛФ. Назви ЛР пишуть латинською мовою в родовому відмінку однини. При перерахуванні інгредієнтів кожен речовину пишуть на окремому рядку з прописної букви. Після назви ЛЗ з правої сторони вказується його кількість (доза). Рідкі ЛР виписують у мілілітрах (*ml*), грамах і краплях, якщо кількість рідини менше одного мілілітра. Кількість крапель позначають римською цифрою, яка ставиться після слова крапля. Наприклад: одну краплю – *guttam I*; три краплі – *guttas III* або *gtts. III* (скорочено). Масу твердих і сипких ЛР вказують в грамах і частинах грама. Слово «грам» в рецепті не пишуть, а цифра

позначається десятковим дробом. Долі грама називають латиною у відповідності до латинських числівників. Наприклад: 1 грам – 1,0; 0,1 – дециграм (*decem* – 10) 0,01 – сантиграм (*centum* – 100) 0,001 – міліграм (*mille* – 1000).

При прописуванні ЛР, дозованих у біологічних одиницях дії (антибіотики, гормони), у рецепті вказують кількість одиниць дії (ОД) або міжнародних одиниць (МО) арабськими цифрами в десятках, сотнях, тисячах, мільйонах.

Кількість інгредієнтів визначає складність рецепта: якщо інгредієнт один – рецепт вважається простим, якщо їх кілька – складним. При виписуванні складного рецепта назви ЛР пишуться в певному порядку. Спочатку пишуть основну ЛР (*basis* – основний), на фармакологічну дію якої лікар розраховує в першу чергу. Якщо до складу ЛП входять наркотичні (психотропні), отруйні ЛР їх назви пишуться першими. Потім прописують ЛР, що сприяють дії або зменшують побічні ефекти основного ЛЗ (*adjuvans* – той, що допомагає, сприяє). Далі, якщо потрібно, можуть прописуватись корегуючі речовини – *corrigenes*. Вони виправляють неприємний смак чи запах основних інгредієнтів. Останніми пишуть формоутворюючі речовини (*constituens* – наповнювач), які не мають фармакологічної дії, вводяться для надання певної форми чи консистенції, а також для збільшення маси ЛФ.

Якщо кілька речовин виписуються в однаковій дозі, то їх кількість вказується один раз після назви останньої речовини, при цьому перед цифровим позначенням пишеться прислівник *ana* (*aa*) – порівну, по.

8. *Subscriptio (Praescriptio)* – припис (розпорядження).

В цій частині рецепту подається спосіб виготовлення ліків, форма ліків, кількість доз, форма упаковки. Ця частина рецепта пишеться латинською мовою. У простому рецепті лікар, як правило, пише *Da. Signa.* (Видай. Познач.) – скорчено – *D.S.* У складному рецепті – лікар вказує, яку ЛФ необхідно приготувати – *Misce fiat pulvis* (Змішай, щоб утворився порошок) – скорчено – *M. f. pulvis*; вказує кількість доз (в дозованих ЛФ) – *Da tales doses numero 6* (Видай такі дози числом 6) скорчено – *D. t. d. N6*; якщо необхідно, лікар вказує, в якій упаковці повинен відпускатися ЛП – *in charta cerata* (у вощеному папері), *in capsulis gelatinosis* (у желатинових капсулах), *in ampullis* (в ампулах).

Для спрощення запису дозволяється використання латинських скорочень у рецептах відповідно до прийнятих у медичній і фармацевтичній практиці (наказ МОЗ України № 360 від 19 липня 2005 р.). Забороняється скорочення близьких за найменуванням інгредієнтів, що може призвести до плутанини відносно того, який ЛЗ приписано.

Найважливіші рецептурні скорочення*

Скорочення на латинській мові	Повне написання на латинській мові	Переклад на українську
1	2	3
aa	ana	по, порівну
ac., acid.	acidum	кислота
amp., ampull.	ampulla	ампула
aq.	aqua	вода
aq.pur.	aqua purificata	очищена вода
but.	butyrum	масло (тверде)
caps.	capsula	капсула
comp.	compositus (a, um)	складний
D.	Da, Detur, Dentur	Видай, Нехай буде видано, Нехай будуть видані
D. S.	Da Signa, Detur Signetur	Видай, познач; нехай буде видано, позначено; Видати позначити
D. t. d.	Da (Dentur) tales doses	Видай (видати) таких доз
dil.	dilutus	розведений
div. in. p. aeq.	divide in partes aequales	розділи на рівні частини
extr.	extractum	екстракт, витяжка
f.	fiat(fiant)	нехай утвориться (утворяться)
gtt., gtt.	guttam, guttas	крапля, краплі
hb.	herba	трава
inf.	infusum	настій
in ampul.	in ampullis	в ампулах
in caps.	in capsulis	у капсулах
in tab.	in tabulettis	в таблетках
linim.	linimentum	рідка мазь, лімінент
liq.	liquor	рідина
M.	Misce, Misceatur	Змішай; Нехай буде змішано; Змішати
N.	Numero	числом
ol.	oleum	олія
P. aeq.	partes aequales	рівні частини
praecip.	praecipitatus	осаджений
pulv.	pulvis	порошок
q. s.	quantum satis	скільки потрібно; скільки необхідно
r., rad.	radix	корінь
Rp.	Recipe	візьми
Rep.	Repete, Repetatur	Повтори; Нехай буде повторено

1	2	3
rhiz.	rhizoma	кореневище
S.	Signa, Signetur	Познач; Нехай буде позначено
sem.	semen	насіння
simpl.	simplex	простий
sir.	sirupus	сироп
sol.	solutio	розчин
Steril.!	Sterilisa!, Sterilisetur!	Простерилізуй; Нехай буде простерилізовано
supp.	suppositorium	свічка, супозиторій
tab.	tabuletta	таблетка
t-ra., tinct., tct.	tinctura	настойка
ung.	unguentum	мазь
vitr.	vitrum	склянка

* запозичено з наказу МОЗ України № 360 від 19 липня 2005 р.

9. *Signatura* – сигнатура, позначення.

Починається словом *Signa*. Ця частина рецепта призначена для пацієнта, тому пишеться державною мовою або мовою міжнаціонального спілкування. Вказується доза, частота, час і умови прийому ЛП.

10. *Subscriptio et sigillum personale medici* – підпис та особиста печатка лікаря. Рецепт ф-3 додатково підписується керівником закладу охорони здоров'я або його заступником з лікувальної роботи (а в разі їх відсутності – підписом завідувача відділення цього закладу, на якого покладена відповідальність за призначення наркотичних/психотропних ЛЗ та трамадолу) і завіряється печаткою суб'єкта господарювання, що проводить діяльність, пов'язану з медичною практикою.

При виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих ЛЗ у дозах, що перевищують вищі разові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику.

При необхідності негайного відпуску хворому ліків у лівому верхньому куту рецепта проставляється позначка "*Cito*" (швидко) або "*Statim*" (негайно). Усі специфічні вказівки, помітки медичного працівника ("Хронічно хворому", "За спеціальним призначенням" тощо) додатково завіряються його підписом та печаткою.

Рецепти виписуються чітко і розбірливо чорнилом, кульковою ручкою або комп'ютерним набором з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка рецепта. Виправлення в рецепті не дозволяється.

Рецепти на ЛЗ, які виготовляються в аптеці, виписуються в розгорнутому вигляді, згідно загальноприйнятих правил, які викладені в даному розділі. Після *Recipe (Rp.:*) перераховують назви усіх інгредієнтів,

вказують їх кількість, обов'язково зазначають яку ЛФ необхідно приготувати, і, якщо необхідно, скільки доз такого ЛЗ видати.

Рецепти на прості ЛП і такі, що виготовляються фармацевтичною промисловістю, мають патентовані торгові назви, авторські прописи можуть виписуватись скорочено. При такому способі виписування після *Rp.:* зазначають назву ЛФ (*Solutionis* – розчину, *Unguenti* – мазі, *Tabulettas* – таблетки тощо), далі – назву ЛЗ, дозу (якщо потрібно) і загальну кількість.

Тверді лікарські форми. До твердих ЛФ належать порошки, таблетки, капсули, драже, гранули, супозиторії, плівки, пастилки, ледяники, сольвеоли, збори та інш.

Порошки (лат. називний відмінок однини – *Pulvis*, родовий відмінок однини – *Pulveres*, скорочено – *Pulv.*) – тверда ЛФ, яка складається з однієї чи кількох подрібнених речовин і має властивість сипкості. До переваг порошків, як ЛФ, можна віднести: простоту готування, точність дозування, універсальність складу (у формі порошків можна сполучити різні за складом і властивостями ЛР), зручність збереження і транспортування. До недоліків порошків, як ЛФ, можна віднести: повільніша терапевтична дія порівняно з рідкими ЛФ, погана здатність до зберігання через велику питому поверхню (легко втрачають або поглинають воду, окислюються тощо), незручність прийому пахучих, барвних і речовин, які мають неприємний смак, подразнююча дія на слизову оболонку ШКТ.

Класифікація порошків:

1) за складом:

- прості – складаються з одного інгредієнта;
- складні – складаються з кількох інгредієнтів;

2) за характером дозування:

- дозовані – розділені на окремі дози;
- недозовані – нерозділені на окремі дози;

3) за способом застосування:

- для внутрішнього застосування;
- для зовнішнього застосування

4) за ступенем подрібнення:

- крупні порошки (*Pulveres grossi*)
- дрібні порошки (*Pulveres subtiles*)
- найдрібніші порошки (*Pulveres subtilissimi*)

Недозовані порошки для прийому всередину виписуються загальною кількістю і хворий приймає такий порошок частинами відповідно до вказівки лікаря. Такі порошки не містять сильнодіючих чи отруйних речовин, тому не потребують особливої точності при дозуванні. При виписуванні простих недозованих порошків після *Rp.:* зазначають назву ЛР та її кількість. Зверніть увагу: назва ЛФ – *Pulveres* (порошку) не вказується!

Приклад: Виписати 50 грамів сірчаноокислої магнезії для застосування всередину для проносної дії. Приймати по 1 чайній ложці в 100 мл теплої води ранком натще.

Rp.: Magnesii sulfatis 50,0

D.S.: Приймати по 1 чайній ложці в 100 мл теплої води ранком натще.

При виписуванні складних недозованих порошків після *Rp.*: зазначають назви інгредієнтів, їх кількість, а в *Subscriptio* вказують, яку ЛФ потрібно приготувати – *M. f. pulvis* (Змішай, щоб утворився порошок).

Приклад: Виписати порошок, що містить по 20 грамів магнею оксиду та натрію гідрокарбонату. Приймати по 1/2 чайної ложки всередину тричі на день після їжі.

Rp.: Magnesii oxydi

Natrii hydrocarbonatis aa 20,0

M. f. pulv.

D. S. Приймати по 1/2 чайної ложки всередину тричі на день після їжі.

Недозовані порошки для зовнішнього застосування виписують у кількості від 5 до 100 грамів. Їх використовують як присипки, порошки для вдунань, зубні порошки, нюхальні порошки, порошки для готування розчинів для полоскань, примочок, обмивань тощо.

Присипки (лат. називний відмінок однини – *Aspersio*, родовий відмінок однини – *Aspersionis*) – тонко подрібнені порошки, призначені для нанесення на шкіру з терапевтичною або профілактичною метою. Присипка може складатися з однієї або кількох діючих речовин і формоутворюючої речовини – наповнювача (*constituens*). Наповнювачем є індиферентні речовини, що не чинять вираженої дії на тканини: крохмаль (*Amylum*), тальк (*Talcum*), біла глина (*Bolus alba*).

Присипка виписується як неподілений порошок, тобто на весь період лікування, з дозуванням хворими власноруч, з обов'язковим вказанням ступеня подрібненості (*Pulveres subtilissimi*, або *Aspersiones*). Ступінь подрібнення має значення, так як найдрібніші порошки при місцевому застосуванні не викликають механічного подразнення, володіють більшою адсорбуючою поверхнею. В рецепті вказують назву ЛЗ, його загальну кількість і ступінь подрібнення.

Приклад: Виписати Норсульфазолу 15 грам у присипці для лікування поверхневої рани.

Rp.: Norsulfazoli subtilissimi 15,0

D.S.: Присипати (припудрювати) рану.

Приклад: Виписати присипки 20 грамів, що складається з Норсуфазолу і Стрептоциду, взятих у рівних кількостях.

Rp.: Norsulfazoli
Streptocidi ana 10,0
M.f. pulv.subtilissimus
D.S.: Присипати рану.

Приклад: Виписати просту присипку у кількості 50 грамів, що містить 10% оксиду цинку:

Rp.: Zinci oxydi 5,0
Amyli Triticici ad 50,0
M.f. pulv. subtilissimus
D.S.: Присипати уражені ділянки шкіри.

Рецепти на офіційні прописи, прості присипки та присипки з патентованими торговими назвами можна виписувати скороченим способом, зазначивши лише назву ЛФ, назву препарату, концентрацію у відсотках (якщо є) і загальну кількість.

Приклад: Попередній рецепт можна записати у такому вигляді:

Rp.: Aspersionis Zinci oxydi 10% - 50,0
D.S.: Присипати уражені ділянки шкіри.

Дозовані порошки призначені для внутрішнього застосування. Їх маса повинна бути не менше 0,1 і не більше 1,0 грама. При виписуванні простих дозованих порошоків після Rp.: зазначають назву ЛР, її разову дозу та кількість таких доз.

Приклад: Виписати 10 порошоків Анальгін по 5 дециграм кожен. Призначити по 1 порошок при головному болю.

Rp.: Analgini 0,5
D.t.d. N 10
S.: По одному порошок при головному болю.

Якщо доза діючої речовини менше 0,1 грама, для збільшення маси порошок додають індиферентну речовину (цукор, крохмаль) в кількості 0,3-0,5 грама на один порошок.

Приклад: Виписати 6 порошоків Димедролу по 5 сантиграм кожен. Призначити по 1 порошок три рази на день.

Rp.: Dimedroli 0,05
Sacchari 0,3
M.f.pulv.
D.t.d. N 6
S.: По 1 порошку три рази на день.

Кожну дозу порошку пакують окремо. Леткі і пахучі речовини відпускають у пергаментному папері (*charta pergaminata*), гігроскопічні – у вощеному (*charta cerata*) або парафінованому (*charta paraffinata*) папері. Якщо порошки потребують особливого пакування, то це зазначається у рецепті.

Приклад: Виписати 12 порошоків хініну гідрохлориду по 1 дециграму у вощеному папері. Призначити по 1 порошку три рази на день.

Rp.: Chinini hydrochloridi 0,1
D.t.d. N 12 in charta cerata
S.: По 1 порошку три рази на день

При прописуванні порошоків з рослинної лікарської сировини (корінь, листя, кора) в рецепті зазначається ЛФ – порошок, тому що хворому призначається не корінь або лист, а порошок, виготовлений з відповідної частини рослини. Після назви лікарської форми (*Pulveris*) пишеться назва частини рослини з маленької букви (напр., *foliorum*), далі – назва рослини з великої букви (напр., *Digitalis*) та доза. Якщо маса рослинного порошку менше 0,05 грама, додають наповнювачі так саме, як і в інших порошках.

Приклад: Виписати 10 порошоків із кореня Ревеню по 5 дециграм кожен. Призначити по 1 порошку на ніч.

Rp.: Pulv. rad. Rhei 0,5
D.t.d. N.10
S.: Приймати по 1 порошку на ніч.

Приклад прописування складних дозованих порошоків: Виписати 10 порошоків, що містять 1 сантиграм Дибазолу і 2 сантиграми папаверину гідрохлориду.

Rp.: Dibazoli 0,01
Papaverini hydrochloridi 0,02
Sacchari 0,3
M.f. pulv.
D.t.d. N 10
S.: По 1 порошку два рази на день.

Таблетки – (лат. називний відмінок однини – *Tabuletta*, родовий відмінок однини – *Tabulettae*, знахідний відмінок однини – *Tabulettam*, знахідний відмінок множини – *Tabulettas*, орудний відмінок множини – *in tabulettis*, скорочено – *Tab.*) – тверда дозована ЛФ, яку отримують шляхом пресування лікарських і допоміжних речовин. Виготовляються виключно фармацевтичною промисловістю. Маса таблеток коливається в межах від 0,1 до 1,0 грама. Допоміжні речовини в рецепті не вказуються.

При розгорнутому способі прописування таблеток після *Rp.*: вказують назву ЛР/лікарських речовин та її/їх разову дозу, далі в *Subscriptio* зазначають кількість доз – *Da tales doses numero* (Видай такі дози числом), скорочено – *D.t.d. N*, і вказують в якій ЛФ – *in tabulettis* (в таблетках).

Приклад: Виписати 10 таблеток, які вміщують 5 дециграм Парацетамолу. Призначити по 1 таблетці при головному болю.

Rp.: Paracetamoli 0,5

D.t.d. N 10 in tabulettis

S.: Приймати по 1 таблетці при головному болю.

Приклад: Виписати 20 таблеток, що складаються з Дибазолу і папаверину гідрохлориду у дозах по 2 сантиграми. Приймати по 1 таблетці 2 рази на день.

Rp.: Dibazoli

Papaverini hydrochloridi aa 0,02

D.t.d. N.10 in tab.

S.: Приймати по 1-й таблетці 2 рази на день.

Існують інші способи виписування таблеток:

1) Виписується 1 таблетка з вказівкою дози ЛР і вказується скільки таких таблеток потрібно видати. Після *Rp.*: зазначається назва ЛФ в знахідному відмінку однини – *Tabulettam*, назва ЛЗ в родовому відмінку однини, доза, а в *Subscriptio* пишеться кількість доз.

Приклад:

Rp.: Tabulettam Paracetamoli 0,5

D.t.d. N 10

S.: Приймати по 1 таблетці при головному болю.

2) Виписується одразу 10 таблеток. В такому випадку назва ЛФ зазначається в знахідному відмінку множини.

Приклад:

Rp.: Tabulettas Paracetamoli 0,5 N.10

D.S.: Приймати по 1 таблетці при головному болю.

3) Таблетки мають патентовану торгову назву. Після *Rp.*: назва ЛФ – в знахідному відмінку множини, далі – в лапках торгова назва препарату з великої букви в знахідному відмінку, після цього – кількість таблеток, яку необхідно видати хворому. Доза таблеток не вказується.

Приклад: Виписати 20 таблеток Пенталгіну. Приймати по 1 таблетці 2-3 рази на добу.

Rp.: Tabulettas «Pentalginum» N.20

D.S.: Приймати по 1 таблетці 2-3 рази на добу.

У тих випадках, коли ЛР, що входять до складу таблеток, мають неприємний смак, запах, подразнюючу дію, руйнуються під впливом кисню, вологи, шлунковим вмістом, їх покривають оболонками (*obductus, a, um*), що зазначається при виписуванні рецепта.

Приклад: Виписати 50 таблеток панкреатину по 5 дециграм покритих оболонкою. Призначити по 1 таблетці тричі на день під час їжі.

Rp.: Tabulettas Pancreatini 0,5 obductas N. 50

D.S.: По 1 таблетці тричі на день під час їжі.

або:

Rp.: Pancreatini 0,5

D. t. d. N. 20 in tabulettis obductis

S.: По 1 таблетці тричі на день під час їжі.

Таблетки не рекомендується призначати маленьким дітям, особам з розладами акту ковтання, неприємним і психічнохворим.

Драже (не відмінюється за відмінками, вживається в однині – *Dragee*, множині – *Dragees*) – тверда дозована ЛФ для внутрішнього застосування, отримана багатократним нашаруванням (дражуванням) лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули. Виготовляються драже фармацевтичною промисловістю. Драже мають приємний вигляд, зручні для приймання. Маса одного драже коливається від 0,1 до 1 г.

Виписуючи рецепт, після *Rp.*: зазначають назву ЛФ – *Dragee*, далі – назву ЛР (у родовому відмінку однини), дозу, загальну кількість драже – *D.t.d. N.*, та спосіб застосування.

Приклад: Виписати 20 драже бромгексину по 4 міліграми. Призначити всередину по 2 драже 3 рази на день.

Rp.: Dragee Bromhexini 0,004

D.t.d. N. 20

S. Приймати всередину по 2 драже 3 рази на день після їжі.

Якщо у комбінованого препарату є патентована назва, вона береться в лапки і доза не вказується. Коли вся кількість драже зазначається одразу, то назва ЛФ пишеться у множині – *Dragees*.

Приклад: Виписати 50 драже Гексавіту. Призначити по 1 драже 1 раз на день після їжі.

Rp.: *Dragees* “Hexavitum”N. 50

D.S.: Приймати по 1 драже 1 раз на день після їжі.

У ряді випадків для подовження дії окремих ЛР їх виготовляють у вигляді мікродраже – це невеликі за розмірами (30-50 мкм) покриті тонкою захисною плівкою гранули, які отримують методом дражирування. Як самостійна ЛФ не застосовуються. Їх використовують при виготовленні таблеток, спансул і деяких інших ЛФ.

Капсули – (лат. називний відмінок однини – *Capsula*, знахідний відмінок множини – *Capsulas*, орудний відмінок множини – *in capsulis*, скорочено – *Caps.*).

Капсули (від лат. *capsula* – футляр, оболонка) – тверда лікарська форма з м'якою або твердою оболонкою, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин. Капсули виготовляються на фармацевтичних підприємствах, і за технологією виготовлення поділяються на тверді (*capsulae durae operculatae*) та м'які (*capsulae molles*). Капсули призначені для орального, іноді для ректального, вагінального шляхів застосування. Всередині капсули вміщують дозовані порошкоподібні, гранульовані, пастоподібні, напіврідкі або рідкі ЛР. Це робиться з метою захисту ЛР від впливу зовнішніх факторів, шлункового соку, для маскуванню неприємного смаку і запаху ліків. В свою чергу, капсули захищають зуби, слизові оболонки ротової порожнини і шлунку від негативної дії ліків, дозволяють проявити свою дію ЛЗ в бажаній частині ШКТ. Капсули можуть містити від 0,1 до 1,5 грамів твердих речовин або до 1,5 мл рідин.

Виписуючи ЛР у капсулах, після *Rp.:* вказують з великої літери назву ЛР, однократну дозу, а в *Subscriptio* необхідно зазначити, в яких капсулах необхідно відпустити ЛР.

Приклад: Виписати 30 желатинових капсул, що містять по 0,5 грамів заліза лактату та 0,15 грамів аскорбінової кислоти. Приймати по 1 капсулі 3 рази на день.

Rp.: *Ferri lactatis* 0,5

As. ascorbinici 0,15

M. f. pulvis

D.t.d. N.30 in capsulis gelatinosis

S.: Приймати по 1 капсулі 3 рази на день після їжі.

Приклад: Виписати 15 желатинових капсул, що містять по 1 мл касторової олії для прийому усередину. Прийняти усі капсули за один прийом.

Rp.: Ol. Ricini 1 ml

D.t.d. N.15 in capsulis gelatinosis

S.: Прийняти усі капсули за один прийом.

При виписуванні капсул з патентованою назвою після *Rp.:* вказується ЛФ в знахідному відмінку множини – *Capsulas*, потім в лапках назва капсул, після чого пишеться загальна кількість капсул, які необхідно відпустити хворому.

Приклад: Виписати 30 капсул Прегнавіту. Призначати по 1 капсулі 1 раз на добу після їжі.

Rp.: Capsulas “Pregnavit” N.30

D.S.: По 1 капсулі 1 раз на добу після їжі.

Гранули – (лат. називний відмінок однини – *Granulum*, родовий відмінок множини – *Granulorum*) – ЛФ для внутрішнього застосування у вигляді крупинок (зерняток) круглої, циліндричної або неправильної форми, що містить суміш лікарських і допоміжних речовин. Це офіційна ЛФ, яка виготовляється виключно фармацевтичною промисловістю. Гранулювання ЛР здійснюється з метою усунути, замаскувати неприємний смак, запах ЛЗ, або підвищити стійкість їх до впливу зовнішнього середовища. Гранули можуть покривати захисними оболонками. Приймають їх усередину відповідно до припису лікаря чайними, десертними, столовими ложками, або спеціально прикладеними ємностями, часто після попереднього розчинення у воді. Виписують гранули скороченим способом: після *Rp.:* зазначають назву ЛФ – *Granulorum* (у родовому відмінку множини), назву ЛЗ (у родовому відмінку однини) і загальну кількість.

Приклад: Виписати 100 грамів гранул Уродану для прийому всередину чайними ложками:

Rp.: Granulorum Urodani 100,0

D.S.: Приймати, розчинивши 1 чайну ложку гранул у пів-склянці води перед їжею 3 рази на день.

Супозиторії (лат. називний і знахідний відмінки однини – *Suppositorium*, знахідний відмінок множини – *Suppositoria*, скорочено –

Supp.) – це дозована ЛФ, тверда при кімнатній температурі, а при температурі тіла вона розплавляється або розчиняється. Складаються з ЛР і основи, в якості якої застосовують масло какао (*Oleum Cacao*), бутирол (*Butyrolum*), желатино-гліцеринову основу (*massa gelatinosa*), поліетиленоксидні основи та інш. По способу застосування розрізняють ректальні, вагінальні супозиторії та палички.

Ректальні супозиторії призначені для введення в пряму кишку, можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем. Маса коливається від 1 до 4 грамів. Якщо в рецепті маса не вказана, то їх готують масою 3 грами. Залежно від властивостей ЛР, що входять до складу супозиторіїв, дія їх може бути місцевою або резорбтивною. Всмоктуючись у прямій кишці, ЛР через гемороїдальні вени надходять у венозний кровотік, минаючи печінку. Ліки, введені в пряму кишку, діють швидше та ефективніше, ніж при пероральному прийомі. ЛЗ в ректальних супозиторіях варто призначати важкохворим, дітям, а також при небезпеці побічної дії ліків на шлунок або навпаки, дії травних ферментів та їжі на ліки.

Вагінальні супозиторії призначені для введення в піхву, можуть бути сферичними (кульки – *globuli*), яйцеподібними (овули – *ovula*), у вигляді плоского тіла з закругленим кінцем (пессарії – *pessaria*). Маса вагінальних супозиторіїв коливається від 1,5 до 6 грамів. Якщо в рецепті маса не вказана, їх готують масою 4 грами.

Палички призначені для введення у фістульні ходи, сечовивідний канал, канал шийки матки, слуховий прохід тощо. Довжина паличок повинна бути не більше 10 см, діаметр – 2-5 мм.

У наш час більшість супозиторіїв випускаються у готовому вигляді фармацевтичною промисловістю, тому лікарі можуть виписувати рецепт на дану ЛФ скороченим способом.

Після *Rp.*: зазначають назву ЛФ – *Suppositorium* (лат. знахідний відмінок однини), потім після прийменника – *cum* (з) – назву ЛР (в орудному відмінку однини), далі – її дозу в одному супозиторії. В *Subscriptio* вказують скільки супозиторіїв потрібно видати – *D.t.d. N...* В сигнатурі зазначають спосіб та частоту застосування.

Приклад: Виписати 10 ректальних супозиторіїв по 5 дециграм Метилурацилу. Призначити по 1 супозиторію в пряму кишку двічі на день.

Rp.: Suppositorium cum Methyluracilo 0,5

D.t.d. N. 10

S.: По 1 супозиторію в пряму кишку двічі на день .

Цей рецепт можна виписати вказуючи одразу загальну кількість супозиторіїв. В такому випадку назва ЛФ зазначається у знахідному відмінку множини – *Suppositoria*.

Rp.: Suppositoria cum Methyluracilo 0,5 N. 10

D.S.: По 1 супозиторію в пряму кишку двічі на день.

Якщо препарат має патентовану торгову назву, вона пишеться в знахідному відмінку однини, береться в лапки, доза не вказується, лише – кількість.

Приклад: Виписати 10 супозиторіїв Анузолу. Призначити по 1 свічці 1 раз на день в пряму кишку.

Rp.: Suppositoria «Anusolum» N. 10

D.S.: По 1 супозиторію 1раз на день в пряму кишку.

Якщо супозиторії готують в умовах аптеки, рецепт виписують розгорнутим способом. Після *Rp.*: перелічують усі інгредієнти (у родовому відмінку однини), вказують їх кількості (на один супозиторій), в *Subscriptio* зазначають *M. f. suppositorium rectale/vaginale* (Змішай, щоб утворився супозиторій ректальний/вагінальний), також – *D.t.d. N.* (Видай таких доз числом), а в *Signatura* – спосіб застосування.

Приклад: Виписати 10 вагінальних супозиторіїв по 5 сантиграм Трихомонациду. Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

Rp.: Trichomonacidi 0,05

Olei Casao 4,0

M. f. suppositorium vaginale

D.t.d. N.10

S.: Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

В рецепті кількість основи можна не зазначати. В такому випадку замість кількості формоутворюючої речовини потрібно написати *q.s.* (*quantum satis* – скільки необхідно).

Rp.: Trichomonacidi 0,05

Olei Casao q.s.

M. ut fiat suppositorium vaginale

D.t.d. N.10

S.: Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

Також при виписуванні рецепта дози речовин можна вказувати із розрахунку на всі супозиторії.

Rp.: Trichomonacidi 0,5

Olei Casao 40,0

M. f. suppositorium vaginale N.10

D.S.: Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

або

Rp.: Trichomonacidi 0,5

Olei Cacao q.s.

M. f. suppositorium vaginale N.10

D.S.: Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

Палички (бужі) – цю ЛФ в наш час застосовують не часто. Виготовляють у формі циліндра з загостреним кінцем в аптеках по магістральним прописам. Виписують розгорнутим способом, вказуючи не тільки перелік інгредієнтів і доз, але і розміри паличок (довжину – *longitudine* та діаметр – *crassitudine*).

Приклад: Виписати 10 паличок довжиною 4 см і діаметром 4 мм, які містять 1 дециграм Стрептоциду в кожній. Призначити по одній паличці 2 рази в день у фістульний хід.

Rp.: Streptocidi 0,1

Olei Cacao q.s.

ut fiat bacillus longitudine 4 sm

et crassitudine 4 mm

D.t.d. N.10

S.: По 1 паличці 2 рази в день у фістульний хід.

Плівки або вставки (лат. називний відмінок однини – *Membranula seu Lamella*, знахідний відмінок однини – *Membranulas seu Lamellas*) – тверді або м'які ЛП відповідного розміру та форми, призначені для вставки у кон'юнктивальний мішок, піхву та інш. Вони складаються з матриці, в яку включено діючу речовину, або діюча речовина оточена мембраною, яка контролює швидкість вивільнення.

Кожна плівка випускається в індивідуальному стерильному контейнері. Плівки класифікуються на очні, інтравагінальні, стоматологічні. Виписують скороченим способом.

Приклад: Виписати 30 очних плівок, які містять Флореналь. Закладати за повіку 1-2 рази на добу.

Rp.: Membranulas ophthalmicas cum Florenalo N.30

D.S.: Закладати за повіку 1-2 рази на добу.

Збори – (лат. називний відмінок однини – *Species*, родовий відмінок множини – *Specierum*) – це суміші різаної або грубо здрібноної лікарської рослинної сировини, до яких іноді додають солі, ефірні масла або інші речовини. Перевагами зборів є простота приготування і застосування, доступність, недоліками – незавершеність ЛФ (хворий сам повинен приготувати чай, полоскання тощо), неточність дозування (для не дозованих зборів). Збори для внутрішнього застосування бувають жовчогінні, потогінні, апетитні, в'яжучі, грудні, заспокійливі, вітамінні та інш. З них готують настої

та відвари. Збори для зовнішнього застосування поділяють на збори для полоскань, припарок (пом'якшувальні), для ванн тощо. Курильні збори використовуються для безпосереднього введення диму, який містить леткі діючі речовини, в легені. Розрізняють збори дозовані і не дозовані. Дозовані збори виписують у випадку, коли до їх складу входить лікарська рослинна речовина, яка містить сильнодіючі речовини.

Офіційнальні збори можна виписувати скороченим способом: після *Recipe* вказують ЛФ – *Specierum* (у родовому відмінку множини), далі – офіційнальну назву збору і його кількість.

Приклад: Виписати 200 грам грудного збору (*Species pectorales*). Призначити по 1/2 склянки кожні три години у теплому виді.

Rp.: *Specierum pectoralium* 200.0

D.S: 1 столову ложку збору залити 2 склянками окропу і настояти протягом 20 хвилин. Пити по 1/2 склянці кожні 3 години у теплому виді.

Магістральні прописи зборів виписують розгорнутим способом: після *Rp.*: зазначають назву кожного інгредієнта, його кількість; в *Subscriptio* вказують *M.f. species* (Змішай, щоб утворився збір) і *D.t.d. N.* (Видай таких доз числом) – для дозованих зборів; в *Signatura* позначають спосіб приготування та застосування.

Приклад рецепту на недозований збір: Виписати 100 грам збору, який містить листя Евкалипту, листя Шавлії і квіти Ромашки у співвідношенні 1:2:2. Одну столову ложку збору настояти на склянці кип'ятку, застосовувати для полоскання горла.

Rp.: *Foliorum Eucalypti* 20,0
Foliorum Salviae
Florum Chamomillae aa 40,0
M. f. species

D.S.: Настояти 1 столову ложку збору в 1 склянці кип'ятку.
Застосовувати для полоскання горла.

Приклад рецепту на дозований збір: Виписати 6 доз збору, що містить по 3 грами трави Горицвіту та по 2 грами кореневища з коренями Валеріани. Збір заварити в склянці окропу, через 30 хвилин остудити, отриманий настій приймати по 1 столовій ложці 3-4 рази на день.

Rp.: *Herbae Adinidis vernalis* 3,0
Rhizomatis cum radicibus Valerianae 2,0
M. f. species
D.t.d. N6

S.: Вміст пакетика заварити в склянці окропу, через 30 хвилин остудити,

отриманий настій приймати по 1 столовій ложці 3-4 рази на день

Окрім зазначених вище твердих ЛФ в Україні застосовуються (наказ МОЗ №500 від 20.07.2006р. «Про затвердження Переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів») препарати у формі льодяників, пастилок, кахет, гумок, чаїв, брикетів, спансул, пілюль, медичних тампонів, губок тощо.

Пастилки – тверда лікарська форма, яка являє собою пластинки різної форми, які призначені для розчинення у ротовій порожнині (смоктання), для перорального застосування. Одержують шляхом формування тістоподібної маси ЛР з цукром, шоколадом, додаванням води, сиропу. Застосовуються у стоматологічній практиці.

Льодяники – тверда однодозова ЛФ (тверді льодяники), яку потрібно смоктати для отримання місцевої дії. Готуються льодяники за типом цукерок.

Кохети – тверда дископодібна однодозова ЛФ для орального застосування.

Гумки – тверді однодозові ЛФ на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування. Вони містять одну або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні.

Брикети – це ті самі збори, спресовані у брикети. Брикети призначені для зовнішнього та перорального застосування. Додатково брикети класифікуються на прості та складні, дозовані та недозовані.

Чаї – суміш індивідуальної або декількох видів лікарської рослинної сировини (у вигляді подрібненої або суцільної лікарської рослинної сировини або у вигляді порошку, гранул), з додаванням солей, ефірних олій або інших лікарських та допоміжних речовин. Чаї призначені для перорального застосування (після відповідної обробки). Додатково чаї класифікуються на дозовані та не дозовані.

Спансули – це тверді желатинові капсули для застосування всередину, що містять суміш мікрокапсул (мікродраже) із жировою оболонкою та неоднаковим часом вивільнення ЛР. В спансулі можуть бути змішані 50-400 мікродраже більш ніж п'яти типів по часу вивільнення. Спансули належать до капсул із модифікованим вивільненням діючих речовин.

Пілюлі – тверді дозовані ЛФ у вигляді кульок, виготовлених із однорідної пластичної маси, які містять діючі та допоміжні речовини. У наш час ЛФ у вигляді пілюль досить рідко застосовуються у фармацевтичній практиці.

Тампони медичні – тверді однодозові ЛЗ, призначені для введення у порожнину тіла на обмежений проміжок часу. Вони складаються з відповідних матеріалів, таких як целюлоза, колаген чи силікон з імпрегнованою діючою речовиною або речовинами.

Губки – суха пориста маса у вигляді порошку або пластин, виготовлені з желатину, колагену або висушеної плазми, просочена розчином ЛР. Застосовується як кровоспинний, антисептичний склеючий тканини засіб. За

призначенням губки класифікуються на антисептичні та гемостатичні. Губки призначені для зовнішнього (нанесення на шкіру) застосування, ректальні та вагінальні.

М'які лікарські форми включають мазі, креми, пасти, лініменти, гелі, пластири та інш.

Мазі – (лат. називний відмінок однини – *Unguentum*, родовий відмінок однини – *Unguenti*, скорочено – *Ung.*) – м'яка ЛФ, що має в'язку консистенцію та складається з маzewої основи і ЛР, рівномірно в ній розподілених. Призначена мазь для місцевого застосування і залежно від властивостей маzewої основи може діяти або тільки на поверхні тіла (місцева терапевтична чи захисна дії), або всмоктуватися шкірою/слизовою оболонкою і чинити резорбтивну дію. В якості маzewих основ використовують жири тваринного походження (свинячий, яловичий, гусячий), рослинні олії (мигдальна, абрикосова, соняшникова, оливкова та інш.), гідрогенізовані жири, вуглеводневі основи (вазелін, ланолін, парафін та інш.), силіконові основи, гелі високомолекулярних речовин та інш. *Позитивні якості мазей:* простота і безпека застосування; можливість призначення з метою місцевої чи резорбтивної дії; досягнення високої концентрації ЛР у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму. *Негативні якості мазей:* деякі з них мають обмежений спектр фармакологічної активності (односпрямована лікувальна дія, напр., тільки протизапальна); окремі сполуки мазей на гідрофобних основах обумовлюють виражений «парниковий» ефект, що обмежує їх застосування в медичній практиці; деякі мазі мають подразнюючу дію на шкіру.

За консистенцією мазі поділяють на: власне мазі, пасти, лініменти, креми, гелі; за місцем застосування: дерматологічні, мазі для носа, очні, уретральні, ректальні, вагінальні; за дією: поверхневої дії (покривні, захисні, косметичні), глибокої дії (проникаючі, резорбтивні). Мазі наносять на шкіру, рани, слизові оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок; іноді в порожнини тіла вводять тампони, просочені маззю, або використовують спеціальні шприци. При призначенні мазей маленьким дітям необхідно пам'ятати про більшу резорбтивну здатність їх шкіри.

Мазі виписують у кількості 20-100 грамів. Якщо лікар не вказав основу, використовують вазелін. Рецепти на прості мазі (містять тільки ЛР і маzewу основу), офіціальні, авторські прописи та мазі, що мають патентовані назви, можна виписувати скороченим способом.

При виписуванні рецепту на офіціальну мазь після *Rp.:* зазначають назву ЛФ – *Unguenti* (у родовому відмінку однини), потім – назву ЛЗ і його кількість.

Приклад рецепта на офіціальну мазь: Виписати 20 грам офіціальної цинкової мазі для змащування уражених ділянок шкіри.

Rp.: Ung. Zinci 20,0

D.S.: Змащувати уражену ділянку шкіри.

До офіціальних також належить жовта ртутна мазь (*Ung. Hydrargyri oxydi flavum*), біла ртутна мазь (*Ung. Hydrargyri album*), гліцерінова мазь (*Ung. Glycerini*), нафталанова мазь (*Ung. Naphthalani*), ксероформна мазь (*Ung. Xeroformii*), спермацетова (*Ung. Cetacei*).

За такими ж правилами виписують авторські мазі та мазі, які мають патентовану назву.

Приклад: Виписати 40 грам мазі Вількінсона. Наносити на уражені ділянки шкіри 2 рази на день.

Rp.: Ung. Wilkinsoni 40,0

D.S.: Наносити на уражені ділянки шкіри 2 рази на день.

Приклад: Виписати 50 грам мазі Віпросал. Втирати у болючі місця 2 рази на день.

Rp.: Ung. «Viprosalum» 50,0

D.S.: Втирати у болючі місця 2 рази на день.

При прописуванні рецепту на просту мазь після *Rp.:* зазначають назву ЛФ *Unguenti* (у родовому відмінку однини), потім – назву ЛЗ, його концентрацію та кількість.

Приклад рецепту на просту мазь: Виписати 20 грам 3% мазі тетрацикліну. Призначити для змащування уражених ділянок шкіри 1-2 рази на добу.

Rp.: Ung. Tetracyclini 3% - 20,0

D.S: Змащувати уражені ділянки шкіри 1-2 рази на добу.

Розгорнутим способом виписують екстемпоральну мазь у тих випадках, коли потрібно вказати нестандартну мазеву основу, або якщо мазь складна, тобто вміщує декілька лікарських речовин. Після *Rp.:* перелічують усі інгредієнти (у родовому відмінку однини), вказують їх кількості, в *Subscriptio* зазначають *Misce fiat unguentum* (Змішай, щоб утворилася мазь), скорочено – *M. f. unguentum*, а в *Signatura* – спосіб застосування.

Приклад: Виписати 50 грамів мазі, яка вміщує 0,2% Фурациліну, 10% Метилурацилу на мазевій основі – вазелін. Наносити на ушкоджену ділянку шкіри.

Rp.: Furacilini 0,1

Methyluracili 5,0

Vaselini ad 50,0

M. f. ung.

D.S.: Наносити на ушкоджену ділянку шкіри.

Очні мазі виписують у кількості 5-10 грамів, якщо лікар не зазначає основу, використовують суміш безводного ланоліну та вазеліну у співвідношенні 1:9. Рецепти виписують за загальними правилами, скороченим чи розгорнутим способами, в сигнатурі позначають “очна мазь”, що свідчить про стерильність та характеристику маzewої основи.

Приклад: Виписати 10,0 грамів очної мазі, що містить 1 г сульфацилу натрію (*Sulfacyl sodium, Sulfacylum-natrium*). Закладати під повіки 3 рази на день.

Rp.: Sulfacyli-natrii 1,0

Lanolini 0,4

Vaselini ad 5,0

M. f. unguentum

D. S.: Закладати під повіки 3 рази на день.

Приклад: Виписати 10 грамів очної мазі, що містить 2% пілокарпіну гідрохлориду. Закладати за нижні повіки обох очей 2 рази на день.

Rp.: Ung. Pilocarpini hydrochloridi 2% – 10,0

D.S.: Очна мазь. Закладати за нижні повіки обох очей 2 рази на день.

Лінімент (або рідка мазь) – (лат. називний відмінок однини – *Linimentum*, родовий відмінок однини – *Linimenti*, скорочено – *Linim.*) – м’яка ЛФ для зовнішнього застосування, яка представляє собою густу рідину або драглисту масу, що плавиться при температурі тіла. Назва походить від латинського слова *linire* (втирати) і вказує на спосіб застосування даної ЛФ – шляхом втирання в шкіру. Лініменти – древня ЛФ, що широко застосовується і в наш час. *Переваги* лініментів: ЛР з лініментів легко всмоктуються шкірою, тобто мають високу біодоступність; у порівнянні з мазями легше наносяться на шкіру; менше залишають слідів на шкірі та одязі хворого. *Недоліками* даної ЛФ є: невисока стабільність ряду прописів; незручність транспортування.

Для приготування лініментів найчастіше в якості основи використовують олії: касторову (рицинова) (*oleum Ricini*), соняшникову (*oleum Helianthi*), персикову (*oleum Persicorum*), лляну (*oleum Lini*), оливкову (*oleum Olivarum*), вазелінову (*oleum Vaselini*) та інш.

Лініменти бувають *офіційальні* і *магістральні*. До офіційальних належать вазолімент (*Vasolimentum*), лінімент аміачний (*Linim. ammoniatum*), Стрептоциду (*Linim. Streptocidi*), Синтоміцину (*Linim. Synthomycini*). При виписуванні рецепта після Rp.: зазначають назву ЛФ – *Linimenti* (у родовому відмінку однини), потім – назву ЛЗ і його кількість (якщо офіційальний лінімент випускається в певній концентрації її теж вказують).

Приклад рецепта на офіційний лінімент: Виписати 25 грам 10% лініменту Синтоміцину. Призначити для нанесення на уражені ділянки шкіри.

Rp.: Linim. Synthomycini 10% – 25,0

D.S.: Наносити на раневу поверхню.

При розгорнутому способі виписування після *Rp.*: перелічують усі інгредієнти (у родовому відмінку однини), вказують їх кількості, в *Subscriptio* зазначають *Misce ut fiat linimentum* (Змішай, щоб утворився лінімент), скорочено – *M. f. linim.*, а в *Signatura* – спосіб застосування.

Приклад: Виписати 200 грам лініменту на соняшниковій олії, який містить 25% хлороформу, 10% скипидару (терпентинової олії). Призначити для втирання в шкіру.

Rp.: Chloroformii 50,0

Ol. Therebinthinae 20,0

Ol. Helianthi ad 130,0

M. f. linim.

D.S.: Наносити на уражену ділянку.

Паста (лат. називний відмінок однини – *Pasta*, родовий відмінок однини – *Pastae*, скорочено – *Past.*) – це різновид мазі тістоподібної консистенції з вмістом порошкоподібних речовин 25-65%. Залежно від призначення пасти поділяють на дерматологічні (лікувальні, захисні), зуболікарські, зубні. При температурі тіла пасти розм'якшуються, триваліше ніж мазі утримуються в місці нанесення, володіють вираженими адсорбуючими і підсушуючими властивостями. Основи для паст ті ж самі, що і для мазей. Якщо порошкоподібних речовин у складі пасти менше 25%, потрібно додати індиферентні наповнювачі: тальк (*Talcum*), крохмаль (*Amylum*), білу глину (*Bolus alba*), цинку оксид (*Zinci oxydum*).

При розгорнутому способі виписування рецепту на пасту, після *Rp.*: перелічують усі інгредієнти (у родовому відмінку однини), вказують їх кількості, в *Subscriptio* зазначають *Misce ut fiat pasta* (Змішай, щоб утворилася паста), скорочено – *M. f. pasta*, а в *Signatura* – спосіб застосування.

Приклад: Виписати 50 грам пасти, яка містить 10% Анестезину, 1% ментолу, 2% борної кислоти на основі вазеліну. Прикладати до уражених ділянок. Вміст порошкоподібних діючих речовин складає тільки 13%, тому потрібно ввести індиферентний наповнювач в кількості не менше 12%.

Rp.: Anaesthesini 5,0

Mentholi 0,5

Acidi borici 1,0

Talci 6,0

Vaselini ad 50,0

M. f. pasta

D.S.: Прикладати до уражених ділянок.

Офіційнальні і прості пасти можна виписувати скороченим способом: після *Rp.:* зазначають назву ЛФ – *Pastae* (у родовому відмінку однини), потім – назву ЛЗ, його концентрацію (якщо є) та загальну масу пасти.

Приклад рецепту на офіційнальну пасту: Виписати 25 грам цинково – саліцилової пасти. Наносити на ушкоджену ділянку шкіри.

Rp.: Pastae Zinci salicylatis 25,0

D.S.: Наносити на ушкоджену ділянку шкіри.

Приклад рецепту на просту пасту: Виписати 50 грам 5% пасти Анестезину. Прикладати до пошкоджених ділянок шкіри.

Rp.: Pastae Anaesthesini 5% – 50,0

D.S.: Прикладати до пошкоджених ділянок шкіри.

Гелі – (лат. називний відмінок однини – *Gelum*, родовий відмінок однини – *Geli*) – м'які ЛФ для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювачів у невеликих концентраціях. Гелеутворювачі можуть додатково виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем: суспензій або емульсій. Такі гелі називаються відповідно суспензійними гелями або емульгелями. Гель містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють основу. Гелі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

За призначенням гелі розподіляються на гелі для зовнішнього застосування, для перорального застосування (желе), що найчастіше застосовуються у педіатричній практиці, а також назальні, очні, вушні, ректальні, вагінальні, цервікальні, уретральні, гелі стоматологічні (для нанесення на ясна тощо). Гелі є різновидами мазей, виписуються у скороченій формі за тими ж правилами, що і мазі.

Приклад: Виписати 40 грамів 2% геля Троксевазину. Наносити на уражену поверхню шкіри вранці і ввечері.

Rp.: Geli Troxevasini 2% - 40,0

D.S.: Наносити на уражену поверхню шкіри вранці і ввечері.

Крем – (лат. називний відмінок однини – *Cremor*, родовий відмінок однини – *Cremoris*) – напіврідка ЛФ, менш в'язка, ніж мазь. Крем є офіційною формою та виписується скорочено.

Приклад: Виписати 15 грамів 1% крему Ламізілу. Наносити на уражену поверхню шкіри вранці і ввечері.

Rp.: Cremoris Lamisili 1% - 15,0

D.S.: Наносити на уражені поверхні шкіри вранці і ввечері.

Пластирі (лат. називний відмінок однини – *Emplastrum*, родовий відмінок однини – *Emplastri*) – м'яка ЛФ у вигляді пластичної маси, яка має здатність розм'якшуватися при температурі тіла і прилипати до шкіри; або у вигляді маси, нанесеної на носій (тканину). Залежно від медичного призначення пластирі поділяють на: епідерматичні – застосовують для захисту шкіри від шкідливих впливів, для закриття дефектів шкіри, зближення країв ран, фіксації пов'язок; ендерматичні – містять ЛР, які впливають на хвору шкіру; діадерматичні – містять ЛР, які проникають через шкіру і діють на глибоко залеглі тканини, або чинять загальну дію на організм. Залежно від складу пластирі класифікують на свинцеві (простий, складний, епіліновий), смоляно-воскові (мозольний), каучукові (лейкопластир, перцевий пластир), рідкі пластирі або шкірні клеї. Рідкі пластирі – це в'язкі рідини, які залишають на шкірі після вивітрювання розчинника міцну еластичну плівку. Їх умовно поділяють на колодієві клеї (колодій, рідина Новікова та інш.) і смоляні (креол, церигель).

Виписують пластирі скороченим прописом. Якщо пластир твердий, не намащений на тканину, в рецепті необхідно після Rp.: зазначити назву ЛФ – *Emplastri* (у родовому відмінку однини), назву ЛЗ (у родовому відмінку однини), вказати розміри пластиру, та кількість.

Приклад: Виписати 6 перцевих пластирів розміром 12x18 см для накладення на шкіру спини у ділянці лопаток.

Rp.: Emplastri Capsici 12x18 №6

D.S.: Прикласти на ніч по одному пластиру на область кожної лопатки.

Намащені і рідкі пластирі виписують загальною кількістю в грамах.

Rp.: Emplastri Plumbi simplicis 50,0

D.S.: Підігріти, нанести на тканину і прикласти до ураженої ділянки шкіри

Рідкі лікарські форми – це форми відпуску ліків, отриманих шляхом змішування або розчинення діючих речовин у воді, спирті, оліях та інших розчинниках, а також шляхом витягування діючих речовин з рослинного матеріалу. Їх широке застосування обумовлене тим, що вони мають цілий ряд переваг перед іншими ЛФ:

- при прийомі всередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді ЛФ (порошки, таблетки, інш.), дія яких виявляється після розчинення їх в організмі;
- різноманітність способів призначення (місцево, перорально, ін'єкційним шляхом);
- простота і зручність застосування, особливо в педіатрії і геріатричній практиці;
- можливість маскувати неприємний смак, зменшувати подразнюючі властивості деяких ЛР, покращувати їх фармакологічну дію.

Разом з тим, рідкі ЛФ мають деякі *недоліки*:

- розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислення, ніж в сухому;
- розчини є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, тому в них малий термін зберігання;
- менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки;
- за точністю дозування рідкі ліки поступаються твердим ЛФ.

До рідких ЛФ належать власне розчини, емульсії, суспензії, настої та відвари, настойки, рідкі екстракти, мікстури, слизи, сиропи і інш.

Розчин – (лат. називний відмінок однини – *Solutio*, родовий відмінок однини – *Solutionis*, скорочено – *Sol.*) – гомогенна суміш, яку отримують шляхом розчинення однієї чи кількох ЛР в розчиннику. Залежно від розчинника розрізняють водні, спиртові, олійні, гліцеринові розчини. По складу розчини можуть бути простими (одна ЛР і розчинник) та складними (дві і більше ЛР розчинених у розчиннику). За способом застосування розчини можуть бути для зовнішнього, внутрішнього та ін'єкційного застосування.

Розчини для зовнішнього застосування використовують для полоскань, промивань, спринцювань, примочок, компресів, крапель в ніс, око, вухо, клізм, інгаляцій та інш. Залежно від мети, способу застосування розчини можуть виписуватися в різних концентраціях і кількостях. У водних розчинах в якості розчинника застосовують воду очищену (*aqua purificata* – *aq. pur.*).

При розгорнутому способі прописування після *Rp.:* зазначають назви ЛР, розчинника (у родовому відмінку однини), вказують їх кількості: твердих речовин – в грамах, об'єм рідин у мл. Далі пишуть *Misce. Da. Signa.:* – *M.D.S.:* (Змішай. Видай. Познач.) і зазначають спосіб застосування.

Приклад: Виписати 500 мл розчину, який містить 1 дециграм Фурациліну. Призначити для промивання ран.

Rp.: Furacilini 0,1
Aq.pur. ad 500 ml
M.D.S.: Для промивання ран.

При скороченому способі виписування рецепта після *Rp.*: зазначають назву ЛФ – *Solutionis* (у родовому відмінку однини), назву ЛР її концентрацію та об'єм усього розчину. Концентрацію позначають у відсотках, у вигляді співвідношення, масо-об'ємного співвідношення.

1) *Приклад* вище описаного рецепта з вираженням концентрації розчину у відсотках (показує вагову кількість речовини в грамах у 100 мл розчину):

Розрахунок: 0,1 г – 500 мл
 $x - 100 \text{ мл}$ (відсоток – це кількість грамів у 100 мл)
 $x = 0,02 (\%)$

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% – 500 ml
D.S.: Для промивання ран.

2) *Приклад* вище описаного рецепта з вираженням концентрації розчину через співвідношення (вказують ступінь розведення ЛР і об'єм цього розчину):

Розрахунок: 0,02 г – 100 мл
 $1,0 \text{ г} - x$
 $x = 5000$

Rp.: Solutionis Furacilini (1:5000) 500 ml
D.S.: Для промивання ран.

3) *Приклад* вище описаного рецепта з вираженням концентрації розчину у вигляді масо-об'ємного співвідношення (відношення кількості ЛР до загальної кількості одержуваного розчину за допомогою латинського *ex* – з):

Rp.: Solutionis Furacilini ex 0,1- 500 ml
D.S.: Для промивання ран.

При скороченому способі прописування рецепта воду як розчинник не зазначають. Якщо розчинником виступає олія чи спирт, після назви ЛФ та ЛР, вказують, який це розчин: олійний (*oleosae*), спиртовий (*spirituosae*), далі – концентрація та об'єм розчину.

Приклад: Виписати 20 мл 5% спиртового розчину йоду. Призначити для обробки країв рани.

Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 5% – 20 ml

D.S.: Для обробки країв рани.

Приклад: Виписати 100 мл 10% олійного розчину камфори. Призначити для розтирання суглобу.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% – 100 ml

D.S.: Для розтирання суглобу.

Офіційнальні розчини виписують без зазначення концентрації. Після Rp.: зазначають назву ЛФ, назву розчину і його об'єм.

Приклад: Виписати 100 мл офіційного розчину перекису водню. Призначити для полоскання (1 столову ложку на склянку води).

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxidi dilutae 100 ml

D.S.: Для полоскання.

Очні краплі виписують у невеликій кількості 5-10 мл, вони повинні бути стерильними та ізотонічними відносно слізної рідини. Розчинником для очних крапель найчастіше є вода для ін'єкцій (*aqua pro injectionibus*), рідше олії (*oleum Persicorum*, *oleum Amygdalarum*). Виписують очні краплі розгорнутим або скороченим способом, в сигнатурі обов'язково зазначають "Очні краплі". Краплі для закапування в ніс, у вухо виписують, як і решту розчинів, без особливостей.

Приклад: Виписати очні краплі – 10 мл 2% ацеклідину. Призначити по 2 краплі в кожне око 3 рази на день.

Розгорнутий спосіб:

Rp.: Aceclidini 0,2

Aq. pro injections ad 10 ml

M.D.S.: Очні краплі. Закрапувати в кожне око по 2 краплі 3 рази на день.

Скорочений спосіб:

Rp.: Sol. Aceclidini 2% – 10 ml

D.S.: Очні краплі. Закрапувати в кожне око по 2 краплі 3 рази на день.

Розчини для внутрішнього застосування

Мікстура (лат. називний відмінок однини – *Mixtura*, родовий відмінок однини – *Mixturae*) – рідка ЛФ, суміш ЛР, розчинених або суспендованих в рідині. Призначена для внутрішнього застосування. У якості розчинника

застосовують воду очищену, настої, відвари. Виписуються розгорнуто загальною кількістю на всі передбачувані прийоми, а кожний окремий прийом хворий дозує сам, ємностями зазначеними лікарем. Звичайно ними є столові ложки об'ємом 15 мл, десертні – 10 мл, чайні – 5 мл. Виписують на 10-12 прийомів, тобто на 3-4 дні. Після *Rp.*: зазначають назви ЛР і розчинників (у родовому відмінку однини), їх кількості, розраховані на всі прийоми. Далі пишуть *Misce. Da. Signa.: – M.D.S.:* (Змішай. Видай. Познач.) і зазначають спосіб застосування.

Приклад: Виписати мікстуру натрію броміду у дозі 0,3 г на один прийом і калію броміду у дозі 0,3г на один прийом. Призначити по 1 столовій ложці тричі на день протягом 4 днів.

Розрахунок:

1) кількість прийомів: 3 рази x 4 дні = 12 раз

2) кількість ЛР: разова доза помножена на кількість прийомів = 0,3 г x 12 = 3,6 г (натрію та калію броміду)

3) об'єм розчину: разова доза (1 столова ложка) помножена на кількість прийомів = 15 мл x 12 = 180 мл води очищеної

Rp.: Natrii bromidi

Kalii bromidi aa 3,6

Aq. pur. ad 180 ml

M.D.S.: По 1 столовій ложці тричі на день.

Прості розчини для застосування всередину можна виписувати скороченим способом.

Приклад: Виписати розчин кальцію хлориду на 4 дні, разова доза кальцію хлориду 1,5 грами. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Розрахунок:

1) об'єм розчину: 15 мл x 12 прийомів = 180 мл

2) розрахунок концентрації: 1,5 г – 15 мл

$$x - 100 \text{ мл} \quad x = 10 (\%)$$

Rp.: Sol. Calcii chloridi 10% - 180 ml

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Краплі для внутрішнього застосування. Виписують у невеликій кількості 10-30 мл, призначають найчастіше по 10-20 крапель на один прийом. Загальний об'єм крапель, зазвичай, розраховують на 30 прийомів. Виписують за загальними правилами виписування розчинів.

Приклад: Виписати водний розчин атропіну сульфату, разова доза – 0,0005 грама. Призначити по 10 крапель 3 рази на день, курс лікування 10 днів.

Розрахунок:

1) кількість прийомів: 3 рази x 10 днів = 30 раз

2) кількість ЛР: $0,0005 \text{ г} \times 30 = 0,015 \text{ грам}$

3) об'єм розчинника: $10 \text{ крапель} \times 30 \text{ прийомів} = 300 \text{ крапель}$, в 1мл водного розчину міститься 20 крапель, тому об'єм розчину = $300 \text{ крапель} : 20 \text{ крапель} = 15 \text{ мл}$

Rp.: Atropini sulfatis 0,015

Aq.pur. ad 15ml

M.D.S.: По 10 крапель 3 рази на день.

При скороченому способі прописування розчинів у краплях, їх концентрацію можна виражати у відсотках або масо-об'ємним співвідношенням.

Розрахунок концентрації :

$0,015 \text{ г} - 15 \text{ мл}$

$x - 100 \text{ мл} \quad x = 0,1 (\%)$

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% – 15 ml

D.S.: По 10 крапель 3 рази на день.

Rp.: Sol. Atropini sulfatis ex 0,015 – 15 ml

D.S.: По 10 крапель 3 рази на день.

Крім розчинів у краплях дозують *галенові препарати* (настойки, рідкі екстракти), новогаленові препарати, офіцинальні рідини з патентованими назвами. Приклади виписування рецептів на вказані ЛФ будуть описані нижче.

Настойка (лат. називний відмінок однини – *Tinctura*, родовий відмінок однини – *Tincturae*, скорочено – *T-ra.*, *Tinct.*) – це спиртова, спиртово – водна прозора витяжка з лікарської рослинної сировини. Її отримують без нагрівання і видалення екстрагенту. Настойки призначені для внутрішнього або для зовнішнього застосування. Це стійка ЛФ, яка при кімнатній температурі може зберігатися тривалий час.

Настоянка – офіцинальна ЛФ, яку виписують скороченим способом. Частини рослин, з яких вона виготовлена, також концентрації діючих речовин в рецепті не зазначаються. Після *Rp.:* вказують назву ЛФ – *Tincturae*, лікарської рослини (у родовому відмінку однини), з якої вона виготовлена, і загальну кількість препарату в мілілітрах. Далі вказують *Da. Signa.:*, скорочено – *D.S.:* і спосіб застосування Існує емпіричне правило: настойки виписують таку кількість мілілітрів, скільки крапель необхідно призначити на один прийом.

Приклад: Виписати настойку Валеріани. Призначити по 20 крапель тричі на день.

Rp.: Ticturae Valerianae 20 ml

D.S.: Приймати по 20 крапель 3 рази на день.

Екстракти – (лат. називний відмінок однини – *Extractum*, родовий відмінок однини – *Extracti*, скорочено – *Extr.*) – це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини для внутрішнього чи зовнішнього застосування. За консистенцією розрізняють екстракти рідкі – *fluidum*, густі – *spissum* і сухі – *siccum*.

Екстракти – офіційальні ЛФ, рецепти виписують скороченим способом. Після *Rp.:* вказують назву ЛФ – *Extracti*, лікарської рослини (у родовому відмінку однини), зазначають консистенцію екстракту (*fluidi*, *spissi*, *sicci*) і вказують його кількість (сухі і густі екстракти дозують в грамах, рідкі – в мілілітрах). Рідкого екстракту виписують стільки мілілітрів, скільки крапель призначено на прийом.

Приклад: Виписати 20 мл рідкого екстракту Крушини для прийому всередину по 20 крапель 3 рази на день.

Rp.: Extracti Frangulae fluidi 20 ml

D.S.: Приймати по 20 крапель 3 рази на день.

Приклад: Виписати сухий екстракт Валеріани по 2 сантиграми в таблетках, покритих оболонкою кількістю 50. Приймати по 2 таблетки 3 рази на день.

Rp.: Extr. Valerianae sicci 0,02

D.t.d.N. 50 in tabulettis obductis

S.: По 2 таблетки 3 рази на день.

Новогаленові препарати отримують в результаті спеціальної обробки лікарської рослинної сировини. Новогаленові препарати відрізняються від галенових (настойки, екстракти) високим ступенем очищення від баластних речовин і містять в основному суму діючих речовин рослини. Їх призначають не тільки для прийому всередину, але і парентерально.

Новогаленові препарати готують виключно на фармацевтичних підприємствах. Кожен препарат має спеціальну назву. При їх виписуванні вказують тільки назву ЛЗ і кількість.

Приклад: Виписати 15 мл Адонізиду. Призначити по 15 крапель 3 рази на день.

Rp.: Adonisidi 15 ml

D.S.: По 15 крапель 3 рази на день.

Настої (лат. називний відмінок однини – *Infusum*, родовий відмінок однини – *Infusi*, скорочено – *Inf.*) і **відвари** (лат. називний відмінок однини – *Decoctum*, родовий відмінок однини – *Decocti*) – рідкі ЛФ, що представляють собою водні витяги з лікарської рослинної сировини, а також водні розчини сухих чи рідких екстрактів (концентратів). Водні витяги мають широке

застосування в медичній практиці самі по собі, а також, як складові ЛП у вигляді мікстур, полоскань, примочок, промивань, ванн, інгаляцій. До *позитивних якостей* цієї ЛФ відносять :

- максимальний терапевтичний ефект від дії комплексу біологічно активних і супутніх речовин, які містяться в рослинній сировині;
- відсутність побічного ефекту, властивого багатьом хімічним речовинам;
- простота виготовлення;

До *негативних якостей* водних витягів відносять:

- нестійкість при зберіганні;
- нестандартність витягів через численні фактори, що впливають на їх якість при виготовленні;
- тривалість готування.

Настої готують із м'яких частин рослин – квітів, листя, трави, а також із щільних матеріалів, які вміщують нестійкі летючі речовини, і ті, що легко руйнуються. Відвари готують із щільних частин рослин – кори, коріння, кореневища, з яких діючі ЛР важко екстрагувати. Є виключення: з коріння і кореневищ Валеріани готують настій, а з листя Мучниці – відвар.

Частини рослин, з яких виготовляють настої та відвари

Українська назва	Латинська назва	
	називний відмінок	родовий відмінок
квітка	flos	flores
лист	folium	folii
трава	herba	herbae
кора	cortex	corticis
корінь	radix	radicis
кореневище	rhizoma	rhizomatis

Відвар відрізняється від настою режимом екстракції (на водяній бані відвар тримають 30 хв., настій – 15 хв.; охолоджують відвар 10 хв., настій – 45 хв.). Іноді настої і відвари готують шляхом розчинення спеціально приготовлених екстрактів рослин.

Настої і відвари не стійкі, їх прописують на 3-4 дні, зберігають у прохолодному місці. Після *Rp.*: вказують назву ЛФ – *Infusi/Decocti*, далі частини рослини (кори – *corticis*, трави – *herbae* і т.д.), назва рослини (у родовому відмінку однини), кількість сировини в грамах і (через тире) загальний об'єм настою чи відвару.

Приклад: Виписати 200 мл настою з 20 грам трави Кропиви собачої. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Rp.: Infusi herbae Leonuri ex 20,0 – 200 ml

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

або

Rp.: Infusi herbae Leonuri 20,0:200 ml

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Лікар має право вказати тільки об'єм витяжки. В цьому випадку провізор/фармацевт вирішує питання про кількість сировини відповідно до вказівок фармакопеї. Якщо кількість лікарської рослинної сировини загального списку в рецепті не зазначена, настої і відвари готують у співвідношенні 1:10. Водні витяги готують у співвідношенні 1:30 з трави Горицвіту, кореневищ з коренями Валеріани, трави Споришу, Конвалії, кореня Китятки, Сенеги, Синюхи, Собачого мила, бульб Морської цибулі. Витяги з лікарської рослинної сировини, що містить сильнодіючі речовини (трави Термопсису, листя Наперстянки та інш.) готують за прописом лікаря, а при відсутності вказівок про кількість сировини – у співвідношенні 1:400.

Приклад: Виписати 200 мл відвару з кори Калини. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Rp.: Decocti corticis Viburni 200 ml

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Слизи (лат. називний відмінок однини – *Mucilago*, родовий відмінок однини – *Mucilaginis*) – рідка ЛФ, яка містить в розчиненому вигляді або у вигляді суспензії різні види рослинного слизу. Слизи одержують шляхом обробки водою слизистих речовин рослинного походження. Це корінь Алтеї, насіння Льону, Подорожника, бульби Салепу та інш. Слизи застосовують в поєднанні з ЛП, які володіють подразнюючою дією, для захисту слизових оболонок ШКТ. Слиз гальмує швидкість всмоктування ЛЗ, з якими призначається, і таким чином пролонгує їх дію. До рідких ЛФ, призначених для прийому всередину, слиз додається від 10% до 30%, а до клізм до 50% загального обсягу. Всі слизи офіційні, тому в рецептах вказують тільки їх назву і кількість.

Приклад: Виписати мікстуру, яка містить 1,5 грами хлоралгідрату, 50 мл слизу крохмалю з водою порівну. Призначити для однієї клізми.

Rp.: Chlorali hydrati 1,5

Mucilaginis Amyli

Aq. pur. aa 25 ml

M.D.S.: Для однієї клізми.

Суспензії (лат. називний відмінок однини – *Suspensio*, родовий відмінок однини – *Suspensionis*, скорочено – *Susp.*) – рідка ЛФ, що містить, як дисперсну фазу одну чи кілька подрібнених порошкоподібних речовин,

розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Найчастіше в суспензіях дисперсійним середовищем є вода, водні витяжки з лікарської рослинної сировини, гліцерин, жирні олії та інш. Залежно від способу застосування розрізняють суспензії для внутрішнього, зовнішнього і парентерального (внутрішньом'язево, в порожнини тіла) введення. Рецепти на суспензії виписують скорочено і розгорнуто. Скорочено можна виписувати прості суспензії, в яких дисперсним середовищем є вода, а також офіційні прописи. Після *Rp.*: вказують назву ЛФ – *Suspensionis* (у родовому відмінку однини), назву ЛР, концентрацію (в офіційних – не вказується) та кількість суспензії.

Приклад: Виписати 100 мл 10% суспензії цинку оксиду. Призначити для примочок.

Rp.: Suspensionis Zinci oxydi 10% – 100 ml
D.S.: Для примочок.

Приклад: Виписати 100 мл суспензії грізеофульвіну. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Rp.: Suspensionis Griseofulvini 100 ml
D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

При розгорнутому способі виписування після *Rp.*: зазначають перелік інгредієнтів, їх кількості, в *Subscriptio* вказують *M. f. suspensio* (Змішай, щоб утворилася суспензія), далі – *D.S.* і спосіб застосування.

Приклад: Виписати 50 мл стерильної суспензії на везеліновій основі, що містить 0,5% *Trichomonacidum*. Вводити по 10 мл стерильної суспензії у сечовий міхур за допомогою катетеру.

Rp.: Trichomonacidi 0,25
Olei Vaselini ad 50 ml
M. f. suspensio
Sterilisetur!
D.S. Вводити по 10 мл стерильної суспензії у сечовий міхур за допомогою катетеру. Перед застосуванням взбовтати.

Емульсія (лат. називний відмінок однини – *Emulsum*, родовий відмінок однини – *Emulsi*) – рідка ЛФ, що складається із взаємно нерозчинних, тонко диспергованих рідин, призначена для внутрішнього, зовнішнього або парентерального застосування. Дисперсійне середовище емульсій – вода, а дисперсна фаза – не змішувані з водою рідини (персикова, маслинова, соняшникова, касторова (рицинова) вазелінова олії, риб'ячий жир, бальзами, ефірні олії тощо). Емульсії повинні бути стабілізовані емульгаторами (камеді, ланолін, желатоза, твіни інш.). У вигляді емульсій значною мірою

прискорюється дія ЛР на організм, що пояснюється більш активною поверхнею подрібненої речовин і збільшенням ступеня її взаємодії з тканинами організму. Крім того, в емульсіях можна замаскувати неприємний смак ЛР, пом'якшити її подразнюючу дію на слизові оболонки, підвищити точність дозування не змішуваних рідин. Емульсії – нестійка ЛФ, погано зберігається. Їх виготовляють з насіння, яке містить олії (насіння Мигдалю солодкого, Гарбуза, Горіха земляного та інш.) – насінні емульсії або з олії – олійні емульсії.

При скороченому способі прописування олійних емульсій після *Rp.*: вказують назву ЛФ – *Emulsi* (у родовому відмінку однини), назву олії та її масу, загальну кількість емульсії.

Приклад: Виписати 100 грам емульсії з 10 грамами персикової олії. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Rp.: Emulsi ol. Persicorum 10,0 – 100,0

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

При скороченому способі прописування насінних емульсій після *Rp.*: вказують назву ЛФ – *Emulsi* (у родовому відмінку однини), насіння (у родовому відмінку множини – *seminum*, скорочено – *sem.*) і назву рослини (у родовому відмінку однини), його кількість, загальну масу емульсії.

Приклад: Виписати 200 грам емульсії з 20 грам насіння Мигдалю солодкого. Призначити по 1 столовій ложці 3 рази на день.

Rp.: Emulsi sem. Amygdali dulcis 20,0 – 200,0

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

При розгорнутому способі прописування після *Rp.*: зазначають перелік усіх інгредієнтів, їх кількості, в *Subscriptio* вказують *M. f. emulsum* (Змішай, щоб утворилася емульсія), далі – *D.S.*: і спосіб застосування.

Приклад розгорнутого пропису попереднього рецепта:

Rp.: Seminum Amygdali dulcis 20,0

Aq.pur. ad 200,0

M. f. emulsum

D.S.: По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Окрім зазначених вище рідких ЛФ в Україні застосовуються (наказ МОЗ №500 від 20.07.2006р. «Про затвердження Переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів») препарати у формі сиропів, концентратів, лосьйонів, шампунів, лаків тощо.

Концентрати – рідка ЛФ, яка застосовується після розведення. Концентрати розводять до зазначеного об'єму відповідною рідиною перед

застосуванням. Концентрати для парентерального введення мають бути стерильними.

Сиропи – рідка ЛФ, являє собою суміш ЛЗ з концентрованим розчином цукру або будь-якого іншого солодкого компонента.

Лосьйони – рідка ЛФ, яка являє собою спиртово-водні прозорі або злегка опалесцентні розчини ЛР. До складу лосьйонів додаються ароматизатори, барвники та інші допоміжні речовини. Лосьйони призначені для зовнішнього застосування (для нанесення шкіру: для її очищення, дезінфекції, знищення запаху поту тощо); існує також лосьйон очний.

Шампуні – рідка ЛФ, яка складається з розчинника (вода, екстракти рослинної сировини, спирт, гліцерин тощо), розчинних лужних солей вищих жирних кислот і розчинених в ньому або змішаних з ним діючих, біологічно активних речовин. Шампуні призначені для зовнішнього застосування (для лікування хвороб шкіри голови, волосся).

Лаки – в'язка рідина, що складається із смолистих речовин та розчинника (олія, спирт, скипидар та інш.). Після висихання лаку утворюється тонка плівка, що захищає поверхню від впливу деяких зовнішніх чинників (повітря, вологість, температура). Лак застосовується у стоматології (лак стоматологічний) та для дерматології (для нанесення на шкіру та її придатки).

Ін'єкційні лікарські форми. До ін'єкційних ЛФ відносяться стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії, сухі тверді речовини (порошки, пористі маси, таблетки), які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням. ЛФ для ін'єкцій повинні бути стерильними, стабільними, апірогенними, не повинні містити механічні домішки, в окремих випадках розчини повинні бути ізотонічними.

Ін'єкційні ЛФ мають ряд *переваг*:

- повнота всмоктування і швидкість настання фармакологічного ефекту;
- точне дозування;
- ліки не проходять через ШКТ, печінку, тому мають високу ступінь біодоступності;
- можливість введення ліків хворому, який перебуває в несвідомому стані;

Недоліки:

- небезпека внесення інфекції в організм;
 - необхідність залучення медичного персоналу;
 - наноситься травма хворому, як фізично, так і морально;
- можливі фізіологічні порушення (зміни тиску, рН середовища і т.п.).

Якщо ЛФ для ін'єкцій виготовлені фармацевтичною промисловістю, рецепти на них виписують скороченим способом. При виписуванні розчинів у ампулах після *Rp.*: зазначають назву ЛФ – *Solutionis* (у родовому відмінку однини), назву ЛР (при необхідності характер розчину – олійний чи спиртовий), концентрацію у відсотках, об'єм розчину в ампулі. В *Subscriptio*

вказують *D.t.d. N... in ampullis* (скорочено – *in ampull.*) – Видай таких доз числом... в ампулах. Далі – *Signatura*.

Приклад: Виписати 10 ампул по 5 мл 25% магnezії сульфату. Вводити внутрішньом'язово по 5 мл.

Rp.: Sol. Magnesium sulfatis 25% – 5ml
D.t.d. N.10 in ampullis
S.: Вводити внутрішньом'язово (в/м) по 5 мл

Приклад: Виписати 10 ампул по 2 мл 20% олійного розчину камфори. Вводити підшкірно по 2 мл

Rp.: Sol. Camphorae oleosae 20% – 2ml
D.t.d. N.10 in ampul.
S.: Вводити підшкірно (п/шк.) по 2 мл

Приклад: Виписати 5 ампул по 1 мл 2,5% суспензії гідрокортизону ацетату. Вводити по 1 мл в порожнину суглоба 1 раз на тиждень.

Rp.: Suspensionis Hydrocortisoni acetatis 2,5% - 1ml
D.t.d. N.5 in ampul.
S.: Вводити по 1 мл в порожнину суглоба 1 раз на тиждень.

В ампулах і флаконах виписують також орґано- та гормонопрепарати (приклад 1,2) та розчини, які мають патентовані торгові назви (приклад 3). У всіх цих випадках після *Rp.:* вказують тільки назву препарату і його кількість. Далі *D.t.d. N...in ampullis* (при виписуванні флаконів слово «флакон» – не пишеться) і сигнатура.

Приклад 1: Виписати 5 ампул по 1 мл окситоцину. В 1 мл – 5 МО. Вводити внутрішньом'язово по 1 мл.

Rp.: Oxytocini 1 ml (5 МО)
D.t.d. N.5 in ampullis
S.: Вводити внутрішньом'язово по 1 мл.

Приклад 2: Виписати 5 флаконів по 5 мл гепарину. В 1 мл – 5000 ОД. Вводити під шкіру по 1 мл.

Rp.: Heparini 5ml (1ml – 5000 ОД)
D.t.d. N.5
S.: Вводити підшкірно по 2 мл.

Приклад 3: Виписати 10 ампул по 2 мл Кордіаміну. Вводити підшкірно по 2 мл 1 раз на день.

Rp.: Cordiamini 2 ml

D.t.d. N.10 in ampul.

S.: Вводити підшкірно по 2 мл 1 раз на день.

Багато ЛЗ для ін'єкцій випускають в ампулах або флаконах в сухому вигляді. Такі порошки розчиняють перед введенням. Виписують за загальними правилами для рецептів на ампули, флакони без вказівки ЛФ.

Приклад: Виписати 5 флаконів по 1 граму цефтріаксону. Вміст флакона розчинити в 4 мл води для ін'єкцій. Вводити внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Rp.: Ceftriaxonі 1,0

D.t.d. N.5

S.: Вміст флакона розчинити в 4 мл води для ін'єкцій. Вводити внутрішньом'язово 1 раз на добу.

Приклад: Виписати 1 флакон ліофілізованого порошку кортикотропіну 40 ОД. Вміст флакону розвести в 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Ввести 2 мл в м'яз одноразово.

Rp.: Corticotropini 40 ОД

D.t.d. N.1

S.: Вміст флакону розвести в 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Ввести 2 мл в м'яз одноразово.

При виписуванні ЛФ для ін'єкцій, які готують в умовах аптеки, обов'язкова вказівка в рецепті про стерилізацію ліків – *Sterilisa!* (Простерилізуй!).

Прості розчини можна виписувати скороченим способом, складні – розгорнутим.

Приклад: Виписати 500 мл 5% розчину глюкози. Призначити для внутрішньовенного крапельного введення.

Rp.: Sol. Glucosi 5% – 500ml

Sterilisa!

D.S.: Вводити внутрішньовенно (в/в) крапельно.

Приклад цього ж рецепта в розгорнутому вигляді:

Rp.: Glucosi 25,0

Aq. pro injectionibus ad 500 ml

M. Sterilisa!

D.S.: Вводити внутрішньовенно крапельно.

Інші лікарські форми

Аерозоль (лат. називний відмінок однини – *Aerosolum*, родовий відмінок однини – *Aerosoli*) – це ЛФ, що є дисперсною системою, в якій дисперсійним середовищем є газ або газова суміш, а дисперсною фазою – частинки ЛР (твердої або рідкої консистенції). Виготовляють промисловим способом і випускають у спеціальних ємностях, герметично закритих клапаном. Використовують аерозолі для інгаляцій або зовнішнього застосування. Аерозолі зручні при застосуванні, портативні, ЛР захищена від висихання і забруднення.

Виписують аерозолі в скороченій формі. Якщо вказується кількість аерозолу, то назва ЛФ зазначається у родовому відмінку однини – *Aerosoli* (приклад 1), якщо доза не вказана, то назва ЛФ – в знахідному відмінку однини – *Aerosolum* (приклад 2).

Приклад 1: Виписати аерозоль Пантенол в кількості 116 грам. Наносити на уражені ділянки шкіри.

Rp.: Aerosoli Pantenoli 116,0

D.S.: Наносити на уражені ділянки шкіри.

Виписати 30 мл аерозолу Інгаліпт. Призначити для зрошування слизової оболонки носоглотки.

Rp.: Aerosoli “Inhalypum” 30 ml

D.S.: Зрошувати слизову оболонку носоглотки 3-4 рази на добу.

Приклад 2: Виписати 1 упаковку аерозолу Ефатин. Призначити по 3 інгаляції на добу.

Rp.: Aerosolum “Ephatinum” N.1

D.S.: По 3 інгаляції на добу.

Спреї – ЛФ, що складається з балона, клапано-розпилюючої системи та вмісту різної консистенції. Спреї бувають для зовнішнього застосування, а також назальні, очні, вушні, стоматологічні. Порівняно з аерозолями спреї є більш грубодисперсною системою. Вміст балонів, як правило, розчин, рідина, суспензії з високим вмістом твердих речовин, плівкостворюючі препарати, піни тощо.

Піни – ЛФ, що складається з великого об'єму газу, диспергованого у рідині. Вони звичайно містять одну або більше діючих речовин, поверхнево-активні речовини, які забезпечують утворення піни, а також інші допоміжні

речовини. Піни звичайно призначені для нанесення на шкіру або слизові оболонки. Вони утворюються безпосередньо під час застосування рідкого ЛЗ, що знаходиться у контейнері під тиском. Піни, призначені для застосування на великих відкритих ранах або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними.

В даному розділі розглянуті ЛФ, в яких ЛП, представлені на фармацевтичному ринку України, використовуються найчастіше. Проте, фармацевтична промисловість продовжує розвиватись, тому можлива поява нових, більш досконаlih та зручних для застосування ЛФ.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення понять: активний фармацевтичний інгредієнт, лікарський засіб, лікарська форма, лікарський препарат, рецептура, рецептурний лікарський засіб, безрецептурний лікарський засіб.
2. Призначення Державної фармакопеї
3. Структура рецепта та правила його оформлення різними прописами у відповідності до чинного законодавства, форми виписування рецептів (скорочена, розгорнута), та види рецептурних бланків.
4. Правила виписування рецептів на тверді лікарські форми
5. Визначення понять: формоутворююча речовина, мазева основа, індиферентна порошкоподібна речовина.
6. Правила оформлення рецептів на м'які лікарські форми.
7. Правила оформлення рецептів на рідкі лікарські форми.
8. Правила виписування аерозолів та поняття щодо новітніх лікарських форм та систем доставки лікарських речовин.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Як називається частина рецепта, де перераховані основні складові препарату?*
 - A.* *designatio materiarum*
 - B. *subscriptio*
 - C. *inscriptio*
 - D. *praepositio*
 - E. *signature*
2. *Назвати тверді лікарські форми*
 - A.* *капсули*
 - B. *лініменти*
 - C. *мазь*
 - D. *настій*
 - E. *суспензії*
3. *Вказати межі маси поділеного порошку, який з кристалічної сировини*
 - A.* *від 0,1 до 1,0*
 - B. *від 0.05 до 0.1*

- C. до 0.05
 - D. більше 1,5
 - E. більше 2.0
4. Яку мазеву основу доцільно взяти для приготування очної мазі?
- A.* 10% безводного ланоліну та 90% вазеліну
 - B. ланолін
 - C. свинячий жир очищений
 - D. олію вазелінову
 - E. олію персикову
5. Вкажіть речовини, які доцільно застосовувати в якості наповнювачів до паст:
- A.* тальк
 - B. сахароза
 - C. цукор
 - D. стрептоцид
 - E. глюкоза
6. Вкажіть розчинники, які застосовуються для виготовлення водних розчинів для застосування всередину
- A.* вода дистильована
 - B. спирт етиловий 96
 - C. гліцерин
 - D. оливкова олія
 - E. терпентинова олія
7. Вказати покази до застосування лікарських форм в аерозолі
- A.* купування нападів бронхіальної астми
 - B.* лікування опіків, поверхневих ран шкіри
 - C. лікування алергічних проявів
 - D. лікування очних хвороб
 - E. лікування внутрішніх хвороб
8. З яких частин рослин готують настої?
- A.* трава
 - B. бруньки
 - C. коріння
 - D. кореневище
 - E. кора
9. Як виписати збір в рецепті?
- A.* скорочено, з вказанням назви збору та загальної кількості на курс лікування
 - B. розгорнуто, з вказанням всіх складових частин та кількості рідини для приготування
 - C. розгорнуто, з вказанням всіх складових частин
 - D. скорочено, з вказанням назви збору та кількості на один прийом (дозовано)
 - E. скорочено, з вказанням назв рослин, що входять до складу збору.

Розділ 2. Фармакокінетика

Фармакокінетика вивчає шляхи введення ЛЗ, вивільнення ліків із лікарської форми, процеси їх всмоктування (абсорбції) – проникнення крізь біологічні бар'єри, розподіл ЛЗ в організмі людини, метаболізм – біотрансформацію, шляхи виведення (екскреції, елімінації).

Розрізняють ентеральний та парентеральний шляхи введення ЛЗ. *Ентеральний шлях введення* передбачає введення ЛЗ через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), тоді як *парентеральний* – передбачає введення ЛЗ оминаючи ШКТ. Вибір шляху введення ЛЗ обумовлюється зручністю для хворого та медичного персоналу, можливостями всмоктування ЛЗ, необхідністю уникнення можливого руйнування ЛЗ до виконання його ролі в організмі людини, досягнення мети створення високої концентрації ЛЗ в належному місці і зниження його концентрації в інших тканинах, подовження тривалості дії ЛЗ, мінімізації його негативних побічних ефектів тощо.

Ентеральний шлях введення ЛЗ включає: сублінгвальний, трансбукальний, пероральний, ректальний, інтрадуоденальний.

Парентеральний шлях введення ЛЗ включає: наскірний, підскірний, внутрішньошкірний, внутрішньом'язевий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньосерцевий, інтраперитонеальний, інтраплевральний, інтратрахеальний, внутрішньосуглобовий, інтрастернальний, інтратекальний (під мозкові оболонки), інтраназальний, інстиляційний, вагінальний.

Всмоктування (абсорбція) ЛЗ – це процес проходження ЛЗ від місця його введення до кров'яного русла і далі у тканини через біологічні бар'єри. Швидкість, інтенсивність та повнота всмоктування ЛЗ залежить від шляху введення: повне всмоктування ЛЗ відбувається тільки при його безпосередньому введенні у кров. Крім того, в цьому процесі важливе значення мають і властивості самого ЛЗ.

ЛЗ можуть бути **абсорбовані різними шляхами**: *простою (пасивною) дифузією* (без витрат енергії за градієнтом концентрації), *полегшеною дифузією* (за допомогою специфічних транспортних молекул), *фільтрацією* (через пори клітинної оболонки), *активним транспортом* (проти градієнта концентрації, за допомогою спеціальних транспортних систем, із затратою енергії), *піноцитозом* (корпускулярна абсорбція шляхом інвагінації поверхні мембрани з наступним утворенням везикули навколо речовини, яка транспортується), включаючи ендоцитоз та екзоцитоз. *Проста (пасивна) дифузія* характерна для ліпофільних субстанцій, електролітів (калію та натрію), слабких органічних кислот (бензойної), спирту етилового. *Полегшена дифузія* притаманна для транспорту глюкози, гліцерину, амінокислот, вітамінів. *Фільтрацією* відбувається всмоктування речовин, нерозчинних у ліпідах, таких як вода, деякі іони (натрію і калію), і дрібних гідрофільних молекул (сечовина). *Активний транспорт* характерний для

абсорбції у ШКТ низькомолекулярних катіонів (натрію і калію), амінокислот, серцевих глікозидів, вітамінів групи В, кортикостероїдів. *Ліпоцитозом* користуються макромолекули білків і нуклеїнових кислот, жирних кислот та жиророзчинних вітамінів, а також ліпосоми з включеними в них субстанціями: ЛЗ, БАР.

На процес абсорбції ЛЗ впливають такі фактори, як: рН середовища, фізіологічні властивості мембран, через які відбувається процес всмоктування, біодоступність ЛЗ, особливості метаболізму ЛЗ в організмі людини, в тому числі і процеси пресистемної елімінації ЛЗ, здатність ЛЗ розчинятися у воді та жирах, здатність і сила зв'язування з білками плазми, хімічна стабільність у середовищах організму, особливості хімічної структури ЛЗ (розмір молекул, їх форма, наявність специфічного покриття, додаткових речовин, інш.), наявність ферментів для метаболізму того чи іншого ЛЗ.

В крові ЛЗ зазвичай зв'язуються з альбумінами плазми: чим більш стійкий такий зв'язок, тим повільніше розвивається лікувальний ефект ЛЗ і навпаки; гіпопротеїнемія може призводити до підвищення активності і токсичності ЛЗ; ЛЗ конкурують між собою за зв'язування з білками плазми внаслідок чого можуть витіснити один одного зі зв'язаної фракції.

Розподіл ЛЗ – це процес, при якому ЛЗ зворотно залишає кров'яне русло і надходить в інтерстицій і/або клітини тканин. Цей процес залежить від інтенсивності кровообігу, проникності капілярів, ступеня зв'язування ЛЗ з білками плазми та тканин та ліофільності/гідрофільності самого ЛЗ, здатності його долати біологічні бар'єри (гемато-енцефалічний, плацентарний, гемато-цереброспінальний, стінку ШКТ, стінку капіляру, клітинну мембрану, внутрішньоклітинні мембрани, гемато-тестикулярний, гемато-гломерулярний, гемато-ретинальний, гемато-тімусний, гемато-легеневий тощо), біодоступності ЛЗ, кровопостачання органів та тканин, здатності ЛЗ до накопичення в органах та тканинах.

Концентрація ліків (C_d) – кількість ЛЗ в певному об'ємі крові у конкретний момент після введення ЛЗ в організм людини і виражається у мг/л, мкг/л, ммоль/л, %.

Об'єм розподілу (V) – це співвідношення загальної кількості ЛЗ в організмі людини до його кількості у плазмі крові. Цей коефіцієнт є дуже важливим при передозуванні ЛЗ і необхідності видалення цього ЛЗ з організму за допомогою гемодіалізу, який може бути успішним лише у разі більшої кількості ЛЗ у плазмі крові.

Біодоступність у широкому значенні – це здатність препарату засвоюватися, тобто кількість ЛР, яка надходить в організмі людини до місця її дії. Зазвичай біодоступність визначають за кількістю ЛР в крові, тобто величиною введеної дози незміненого ЛЗ, яка досягла системного кровообігу, і яка є однією з найважливіших фармакокінетичних характеристик ЛЗ. При внутрішньовенному введенні біодоступність ліків становить 100%. Але і при цьому біодоступність може бути зменшена

введенням іншого препарату. Біодоступність є також одним з основних параметрів, що застосовуються у фармакокінетиці і враховуються при розрахунку режиму дозування для шляхів введення ЛЗ, які відрізняються від внутрішньовенного. Визначаючи біодоступність ЛЗ, ми характеризуємо кількість терапевтично активної ЛР, яка досягла системного кровотоку і стала доступною в місці його дії. Біодоступність позначається літерою F і виражається у %. *Абсолютна біодоступність* – це відношення біодоступності, визначеної у вигляді площі під кінетичною кривою «концентрація-час» (*AUC – area under curve*) активної ЛР в системному кровоотоці після введення шляхом, іншим, ніж внутрішньовенний (перорально, ректально, черезшкірно, підшкірно), до біодоступності тієї ж самої ЛР, досягнутої після внутрішньовенного введення. ЛР, введена внутрішньовенним шляхом, має величину біодоступності, рівну 1 ($F = 1$), тоді як ЛР, введена іншими шляхами, має величини абсолютної біодоступності менше одиниці. *Відносна біодоступність* – це АUC певного ЛЗ, порівнянна з іншою рецептурної формою цього ж ЛЗ, прийнятою за стандарт, або введеною в організм іншим шляхом. Коли стандарт являє внутрішньовенно введений препарат, ми маємо справу з *абсолютною біодоступністю*. Для визначення відносної біодоступності можуть використовуватися дані про рівень вмісту ЛР в крові або ж її екскреції з сечею після одноразового або багаторазового введення. *Фактори, які впливають на біодоступність*: фізичні властивості ЛЗ, зокрема, гідрофобність, ступінь дисоціації на іони, розчинність; ЛФ препарату (негайне вивільнення, застосування допоміжних речовин, методи виробництва, змінене – уповільнене, подовжене або тривале вивільнення; введено ЛЗ натще або після прийому їжі; відмінності протягом доби; швидкість спорожнення шлунка; індукування/інгібування іншими ЛЗ або їжею: взаємодія з іншими ліками (антацидами, алкоголем, ніотином), взаємодія з окремими продуктами харчування (грейпфрутовий сік, помело, журавлинний сік); транспортні білки, субстрат для транспортних білків; стан ШКТ, його функція й морфологія.

Біоеквівалентність (порівняльна біодоступність). При порівнянні декількох ЛЗ має значення їх *біоеквівалентність*. Розрізняють фармакокінетичну, фармацевтичну, терапевтичну еквівалентність. *Фармакокінетична еквівалентність* – ступінь подібності фармацевтично еквівалентного ЛЗ по відношенню до референтного препарату (зазвичай – генерика до оригінального патентованого ЛЗ). Визначається експериментально, *in vivo*. Основні критерії біоеквівалентності – це ступінь і швидкість всмоктування ЛЗ, час досягнення максимальної концентрації в крові і її значення, характер розподілу препарату у тканинах і рідинах організму, тип і швидкість виведення препарату. *Фармацевтична біоеквівалентність* розглядається, як повне відтворення препаратом-генериком складу та ЛФ оригінального лікарського препарату. *Терапевтична еквівалентність* за даними FDA передбачає еквівалентність генерика

оригінальному ЛЗ за фармацевтичними, фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. Терапевтична еквівалентність означає аналогічність оригінальному препарату ефективність і безпеку у препаратогенера при фармакотерапії.

Причинами неповної біоеквівалентності можуть бути: відмінності у складі та будові субстанцій для виробництва препарату (домішки, ізомерія, кристалічна форма, тощо); відмінності у складі допоміжних речовин, які використовувалися для виробництва генерика; відмінності в технологіях виробництва ЛФ.

Дослідження біоеквівалентності забезпечують достатню ефективність і безпеку «якісного генерика», порівняну з якістю оригінального ЛЗ.

Гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ). Цей фізіологічний бар'єр захищає нервову тканину людини від ксенобіотиків і підтримує власний гомеостаз. Головний структурний елемент ГЕБ – ендотеліальна клітина. Особливістю церебральних судин ГЕБ є щільні контакти між ендотеліальними клітинами, а міжклітинний простір – менше, ніж такий в інших тканинах. Труднощі в проходженні ліків крізь ГЕБ обумовлені ще і особливістю будови мозкових капілярів, а саме: вони не мають пор, в них неможливий піноцитоз, вони мають додаткову ліпідну мембрану, на поверхні клітинних мембран ендотеліальних клітин ГЕБ є ферменти у набагато більших кількостях ніж у мембранах клітин паренхіми, що призводить до біотрансформації ксенобіотиків упродовж періоду проходження крізь цитоплазму цих клітин. Крім того, ГЕБ має значний електричний опір. Таким чином, крізь ГЕБ можуть проникати маленькі поляризовані молекули по градієнту концентрації без споживання енергії. У зв'язку з вище викладеним, проникність ГЕБ залежить від ліпофільності ЛР та інших ксенобіотиків і їх молярної маси. Дифузія крізь ГЕБ може здійснюватися через специфічні канали у клітинних мембранах і за допомогою транспортних систем. Великі молекули можуть долати ГЕБ рецептор-опосередкованим трансцитозом.

Пошкодження ГЕБ виникає при наступних патологічних станах: синдром дефіциту протеїну GLUT-1, який відповідає за проникність ГЕБ для глюкози і аскорбінової кислоти; спадкові порушення всмоктування фолієвої кислоти; цукровий діабет, розсіяний склероз; ішемічний інсульт; бактеріальні і вірусні інфекції центральної нервової системи (ЦНС); пухлини мозку.

Плацентарний бар'єр (ПБ). Це бар'єр між материнським кровообігом і кровообігом плоду, який починає діяти з 12 тижня життя плоду. ПБ запобігає змішуванню материнської крові і крові плоду; здійснює обмін киснем і вуглецем в кров'яному руслі плоду; пропускає у кров плоду вітаміни, воду, електроліти, нутрієнти, мінерали з крові матері і зворотно від крові плоду у кров матері пропускає продукти метаболізму (сечовину, креатин, креатинін) за допомогою активного і пасивного транспорту; абсорбує деякі ксенобіотики. Але, на жаль, більшість ЛР, нікотин, алкоголь, пестициди, інші токсичні речовини, інфекційні агенти долають ПБ. Більш

того, під впливом патологічних агентів бар'єрна функція плаценти значно знижується.

Гемато-цереброспінальний бар'єр (ГЦСБ). Цей бар'єр захищає спинний мозок (спинномозкову рідину) від проникнення ксенобіотиків з кров'яного руслу і підтримує гомеостаз. ГЦСБ формується епітеліальними клітинами із щільними контактами. В той же час з крові у цереброспінальну рідину надходять вітаміни, нуклеотиди, глюкоза. Загальний внесок ГЦСБ в обмін речовин між кров'ю і цереброспінальною рідиною є низьким.

Метаболізм ЛЗ в організмі людини (біотрансформація) може відбуватися за допомогою метаболічної трансформації і кон'югації у печінці, нирках, кишечнику. Метаболічна трансформація включає окислення, відновлення і гідроліз. Розрізняють мікосомальне (за допомогою окислювально-відновних ферментів – мікосомальних оксидаз) і немікосомальне окислення (гідроліз, окисне дезамінування, окислення спиртів). Реакції кон'югації – реакції взаємодії ксенобіотиків, в тому числі і ЛЗ, з ендogenousними субстратами організму (глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон, інш.) і утворення комплексів (кон'югатів). Виділяють наступні реакції кон'югації: глюкуронування, гліцинову кон'югацію, ацетилювання. *Метаболізм – це головний процес детоксикації та елімінації ЛЗ та інших ксенобіотиків.* У процесі біотрансформації ксенобіотиків утворюються метаболіти. Якщо вони є більш токсичними ніж сама чужорідна речовина – цей процес називається *летальним синтезом*. Метаболізм ЛЗ має свої особливості, які залежать від віку, статі, функції усіх органів і систем організму, супутніх хвороб, харчування, спадковості, наявності чи відсутності ферментів, факторів навколишнього середовища, взаємодія ЛЗ між собою і з ендogenousними речовинами тощо. Прикладом утворення токсичного метаболіту в процесі біотрансформації може бути метаболіт *ацетамінофену* (Парацетамолу) – *N-acetyl-benzoquinoneimine (NAPQI)*, утворений в умовах виснаження глутатіону в печінці, який потрібен для кон'югації з *NAPQI*. Накопичення цього активного токсичного метаболіту ацетамінофену призводить до некрозу печінки. Токсичні ефекти *фенацетину*, а саме нефротоксичний, метгемоглобінемія і гемоліз, канцерогенний (утворення пухлин сечовивідних шляхів) також виникають через утворення токсичних метаболітів. Летальний синтез притаманний *кодеїну*, який у процесі біотрансформації перетворюється на більш токсичний *морфін*; *етиловому спирту*, з якого утворюється більш токсичний *оцтовий альдегід*, а з *метилового спирту* – *формальдегід* і *мурашина кислота*, *ізоніазиду*, що біотрансформується у *моноацетилгідрозин* тощо.

Елімінація (виведення) ЛЗ може відбуватися через нирки, печінку, кишечник, легені, молоко матері, шкіру, екзокринні залози (слізні, слинні, потові, сальні, залози слизової ШКТ, бронхіальні). Екскреція деяких ЛЗ через кишечник може створювати так звану *кишково-печінкову (ентеро-гепатичну) рециркуляцію*, яка може призводити до токсичних ефектів цих ЛЗ. В цьому разі ЛЗ виводиться з жовчю у кишечник, де повторно всмоктується, знову

потрапляє у печінку, звідки знову виводиться з жовчю (наприклад, серцеві глікозиди, тетрациклін, морфін, інш.). Завдяки кишечно-печінкової рециркуляції утворюються токсичні дози ЛЗ в організмі людини.

Кількісними показниками елімінації є: константа елімінації ($K_{el.}$), період напівжиття/напіввиведення ($T_{1/2}$), кліренс (Cl).

Константа елімінації ($K_{el.}$) – це відсоток зменшення концентрації ЛЗ у крові за одиницю часу, тобто швидкість його виведення з організму. Чим більша $K_{el.}$, тим швидше ЛЗ видаляється з крові.

Період напівжиття/напіввиведення ($T_{1/2}$) – це час, за який концентрація ЛП в крові зменшується у 2 рази, тобто на 50%. Вважається, що за один період напівжиття/напіввиведення виводиться 50% введеного ЛП, за два $T_{1/2}$ – 75%, а за три – 90%.

Кліренс (Cl) – умовний об'єм плазми, який очищується від ЛЗ за одиницю часу. Виражається загальний кліренс в об'ємних одиницях - л/хв., мл/хв. Розрізняють *загальний кліренс (Cl_T), нирковий кліренс (Cl_N), печінковий кліренс (Cl_P)*. При цьому нирковий кліренс залежить від процесів фільтрації, реабсорбції, секреції, відображає елімінацію ЛП з організму людини. Печінковий кліренс визначається ступенем захоплення ЛП гепатоцитами, швидкістю його біотрансформації у печінці та виведення із жовчю.

Кумуляція ЛЗ може відбуватися при повторному його введенні особливо, якщо інтервал між введенням ЛЗ менше його $T_{1/2}$. Кумуляція кількості ЛЗ називається *матеріальною*, а кумуляція ефектів – *функціональною*.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення лікарського засобу та лікарської форми.
2. Що вивчає фармакокінетика і характеристика її складових: шляхів введення ЛЗ, процесів їх всмоктування, розподілу ЛЗ в організмі людини, метаболізму, шляхів виведення.
3. Характеристика і значення фізіологічних бар'єрів в організмі людини.
4. Визначення летального синтезу, як процесу метаболізму ЛЗ.
5. Кумуляція ЛЗ, її види і значення у фармакології.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Виберіть вірне твердження із запропонованих:*

- a) *проліками називаються ЛЗ, які існують у неактивній формі і тільки в організмі людини утворюють метаболіти, що мають фармакологічну активність
- b) проліки – це R- та S-енантіомери лікарських засобів
- c) проліки – це лікарські засоби рослинного походження
- d) проліки – це ЛЗ, які застосовуються для профілактики хвороб
- e) проліки – це ЛЗ, які утворюють токсичні метаболіти в організмі людини

2. *Виберіть вірне визначення поняття «летальний синтез»:*

- a) це метаболічна трансформація лікарських засобів, яка каталізується ферментами
- b) *це утворення токсичних метаболітів в процесі біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини, якими можуть бути і лікарські засоби
- c) це метаболізм проліків
- d) це біотрансформація лікарських засобів в умовах печінкової недостатності
- e) це процес, який характеризується накопиченням лікарського засобу в організмі людини

3. *Виберіть вірне твердження із запропонованих:*

- a) фармакокінетика вивчає фармакологічні ефекти ЛЗ
- b) фармакокінетика – це наука про побічні ефекти ЛЗ
- c) *фармакокінетика вивчає шляхи введення ЛЗ, процеси їх всмоктування, розподіл ЛЗ в організмі людини, метаболізм, шляхи виведення
- d) фармакокінетика вивчає локалізацію, механізм дії, фармакологічні ефекти ЛЗ, зв'язок між дозою і ефектом, фактори, що можуть змінювати ефекти ЛЗ, токсичність
- e) фармакокінетика вивчає взаємодію ЛЗ між собою при сумісному використанні

4. *Відзначте відомі фізіологічні шляхи виведення ЛЗ з організму людини:*

- a) *через екзокринні залози
- b) через ендокринні залози
- c) з кров'ю
- d) *з калом через кишечник
- e) *із сечею через нирки

5. *Які показники із запропонованих характеризують фармакокінетичні процеси в організмі людини при застосуванні ЛЗ?*

- a) широта терапевтичної дії ЛЗ
- b) *константа елімінації ($C_{el.}$)
- c) *період напівжиття ($T_{1/2}$)
- d) десенситизація рецепторів
- e) селективність

6. *Хворий отримав лікарський препарат А, який мав високу спорідненість з альбуміном плазми і був введений у кількості, яка не перевищувала зв'язуючої можливості альбуміну. Другий лікарський препарат В, введений у додаток до режиму лікування, також мав високу спорідненість з альбуміном плазми і був введений у кількості, яка у 100 разів перевищувала зв'язуючу можливість альбуміну. Що відбудеться з лікарським препаратом А і В? Виберіть вірну відповідь.*

- a) *підвищення концентрації ЛЗ А у тканинах
- b) зниження концентрації ЛЗ А у тканинах
- c) зниження об'єму розподілу ЛЗ А
- d) зниження $T_{1/2}$ ЛЗ А
- e) ЛЗ А значно змінить концентрацію ЛЗ В в плазмі.

7. Додавання глюкуронової кислоти до ЛЗ:

- a) знижує їх розчинність у воді
- b) *завжди призводить до інактивації ЛЗ
- c) включає ЛЗ до реакцій оксидації
- d) робить біотрансформацію ЛЗ однаковою у дорослих і новонароджених
- e) включає ЛЗ у метаболізм за допомогою мікосомальних ферментів печінки

Розділ 3. Фармакодинаміка

Фармакодинаміка вивчає локалізацію, механізм дії, фармакологічні ефекти ЛЗ, зв'язок між дозою і ефектом, фактори, які можуть змінювати ефекти ЛЗ, токсичність ЛЗ.

Механізм дії ліків – це взаємодія ЛЗ з організмом людини на біомолекулярному рівні. Механізм дії ліків – це шлях досягнення фармакологічних ефектів.

Головні типи механізмів дії ЛЗ:

- зв'язування з рецепторами
- взаємодія з іонними каналами
- взаємодія з транспортними системами
- взаємодія з ферментами
- дія на нейротрансмітери (нейромедіатори)
- антиметаболічна дія
- дія на генетичний апарат (ДНК, РНК)
- хімічна і фізична взаємодія з рідинами і слизовими оболонками організму.

Рецептори – це спеціальні макромолекули, які локалізуються на поверхні клітин, або усередині їх. Більшість ЛЗ реалізує свої фармакологічні ефекти через взаємодію з рецепторами. Переважна більшість рецепторів називається за назвою ліків/хімічних субстанцій, з якими вони найкраще взаємодіють. В кожному випадку формування комплексу ЛЗ-рецептор призводить до формування певного біологічного ефекту. При цьому треба враховувати, що клітини мають багато рецепторів.

Речовини, які зв'язуються з рецепторами, називаються **лігандами**. Розрізняють *внутрішні* (опіодні пептиди, деякі амінокислоти тощо), *зовнішні* (ЛЗ, інші ксенобіотики) ліганди. Взаємодія рецепторів з їх лігандами здійснюється за принципом «ключ-замок», що демонструє високий ступінь специфічності певних рецепторів з відповідними їм лігандами. Розмір, форма, заряд молекул лігандів визначає мільярди сайтів зв'язування рецепторів в клітинах і тканинах організму людини. Більш того, у присутності лігандів рецептори можуть змінюватися для зв'язування. Таким чином, зв'язок за принципом «ключ-замок» є гнучким, а не жорстким. Головні джерела рецепторів – це протеїни, які відповідають за трансдукцію

екстрацелюлярного сигналу і інтрацелюлярну відповідь. Рецептори розділяються на 4 основних класи: 1) ліганд-закриті іонні канали; 2) G протеїн-зв'язані рецептори; 3) ензим-зв'язані рецептори; 4) інтрацелюлярні рецептори. Гідрофільні ліганди взаємодіють з рецепторами на поверхні клітин (типи 1, 2, 3), тоді як ліпофільні – з рецепторами усередині клітин.

Ліганд-закриті іонні канали відповідають за регуляцію потоку іонів крізь клітинні мембрани. Концентрація вторинних месенджерів змінюється завдяки G протеїн-зв'язаним рецепторам. В свою чергу, вторинні месенджери відповідають за дію усередині клітини і стимуляцію рецепторів, що призводять до реакцій, які тривають від декількох секунд до декількох хвилин.

Вторинні месенджери (вторинні посередники) – це молекули, які передають сигнали від рецепторів на поверхні клітин до молекул-мішеней усередині клітин. Вторинні посередники є компонентами каскадів передачі сигналу, швидко утворюються і активують ефекторні білки, які опосередковують відповідь клітини. Розрізняють наступні вторинні месенджери: *cAMP* (циклічний аденозинмонофосфат), *cGMP* (циклічний гуанозинмонофосфат), іони Ca^{+2} , *DAG* (діацилгліцерол), *AA* (арахідонова кислота) – вони є мембран-асоційованими і проникають з плазматичної мембрани (плазмалеми) у міжмембранний простір, де можуть досягати і регулювати мембран-асоційовані ефекторні протеїни.

Ефектор – це молекула, яка зв'язується з протеїном і змінює його активність. Ефектор може бути і патологічним протеїном, таким чином може викликати патологічні зміни в організмі людини.

Ензим-зв'язані рецептори мають здатність зв'язуватися з лігандами і активувати або інгібувати активність ферментів. Ці ефекти тривають від декількох хвилин до декількох годин.

Інтрацелюлярні (внутрішньоклітинні) рецептори значно відрізняються від описаних вище рецепторів. Для цих рецепторів ліганд має бути ліпофільним, щоб здолати клітинну мембрану, та/чи взаємодіяти зі специфічними транспортними системами. Відповідь на активацію інтрацелюлярних рецепторів може тривати значно довше, ніж описано вище.

Після досягнення максимального ефекту в багатьох тканинах залишаються не задіяні рецептори – так звані **запасні рецептори** (*spare receptors*), які дуже важливі у разі необхідності отримати фармакологічний/біологічний ефект при дії малих концентрацій ліганду. Крім того, треба пам'ятати, що фармакологічні/біологічні ефекти не знаходяться в прямій залежності від частки зайнятих рецепторів.

Десенситизація рецепторів – це зниження ефектів при тривалому і/або багаторазовому впливі агоніста. Тип гострої десенситизації може бути пояснений перетворенням активованого ЛЗ-рецептор комплексу у неактивований. Хронічна десенситизація розвивається повільно і важко оборотна. Зниження кількості і щільності рецепторів під дією лігандів називається **даун-регуляцією**. Якщо відбувається втрата рецепторів з

поверхні ефекторних клітин шляхом ендоцитозу, цей процес називається **інтерналізацією**. Деякі рецептори потребують періоду відпочинку перед повторною активацією. Такі рецептори називаються **рефрактерними**.

ЛЗ/речовини, які зв'язуються з рецепторами і активують їх, називаються **агоністами/міметиками** (наприклад, холіноміметики, холінергічні агоністи). Агоністи можуть бути **ендогенними** (наприклад, гормони, нейротрансмітери тощо) і **екзогенними** – ЛЗ (наприклад, холіноміметики, адреноміметики тощо). Виділяють **повні агоністи**, які при взаємодії з рецепторами викликають ефект, подібний до такого, який викликає ендogenousний агоніст (наприклад, ізопреналін – агоніст β -адренорецепторів) і **часткові агоністи**, які викликають менш потужний ефект у порівнянні з таким у повних агоністів (наприклад, *aripiprazole* – арипіпразол – атиповий нейролептик, частковий агоніст допамінових рецепторів). Якщо для активації рецептора потрібна взаємодія з декількома різними молекулами, останні називаються **коагоністами**. В якості прикладу можна навести *NMDA*-рецептори, які активуються при одночасному зв'язуванні глутамату і гліцину. Існують і **конкурентні агоністи**, наприклад кофеїн і аденозин, які зв'язуються з аденозиновими рецепторами. ЛЗ/речовини, які зв'язуються з рецепторами і блокують їх, називаються **антагоністами**, або **блокаторами** (наприклад, антагоністи/блокатори адренергічних рецепторів, антагоністи холінергічних рецепторів тощо). Розрізняють **конкурентні** і **неконкурентні антагоністи**. Якщо ЛЗ-антагоніст зв'язується з тим же самим рецептором, що і ендogenousний ліганд, він називається конкурентним (наприклад, налоксон – конкурентний антагоніст опіоїдних рецепторів, лозартан – конкурентний антагоніст АТ1 рецепторів, кофеїн – конкурентний антагоніст аденозину). Неконкурентний антагоніст зв'язується з іншою ділянкою даного рецептора і блокує відгук рецептора порушенням або модуляцією його роботи (наприклад, валсартан – неконкурентний антагоніст АТ1 рецепторів). Важливо для клінічного використання те, що дію конкурентного антагоніста можна подолати введенням високої дози повного агоніста, а дію неконкурентного антагоніста не вдається подолати таким шляхом. Коли ЛЗ/речовини можуть активувати один підтип рецептора і блокувати інший підтип цього ж рецептора, вони називаються **агоністами-антагоністами** (наприклад, наркотичний анальгетик пентазоцин, налбуфін є агоністами δ і κ опіоїдних рецепторів і антагоністами μ опіоїдних рецепторів; буторфанол – агоніст κ і антагоніст μ опіоїдних рецепторів). **Селективними** називають ЛЗ/речовини, які вибірково діють тільки на один тип рецептора, і **неселективними** – такі, що діють на декілька типів рецепторів (наприклад, празозин – селективний α_1 -адреноблокатор, пропранолол – неселективний β_1 , β_2 -адреноблокатор тощо).

ЛЗ/речовини можуть зв'язуватися не тільки з рецепторами, але й з іншими макромолекулами (протеїнами плазми, клітинними протеїнами, ферментами), які називають **“дамб”** – **“німими”** (**вторинними рецепторами**).

Що стосується **іонних каналів**, ЛЗ/речовини можуть також проявляти **селективність** і **неселективність**, діяти, як активатори іонних каналів, так і блокатори їх. Прикладом таких ЛЗ можуть бути аміодарон – неселективний блокатор K^+ і Na^+ іонних каналів; міноксиділ – селективний активатор K^+ іонних каналів; верапаміл – селективний блокатор Ca^+ іонних каналів тощо). ЛЗ/речовини можуть бути **індукторами ферментів** (наприклад, індуктори мікосомальних ферментів печінки – фенобарбітал, карбамазепін, рифампіцин тощо) або **інгібіторами ферментів** (наприклад, інгібітори мікосомальних ферментів печінки – циметидин, пероральні контрацептиви, парацетамол, левоміцетин, аміназин, ізоніазид, фенотіазини тощо). Ця властивість ЛЗ важлива при їх комбінованому застосуванні: такі ЛЗ будуть впливати на фармакокінетику і фармакодинаміку ЛЗ, які метаболізуються за допомогою визначених ферментів. В той же час ЛЗ можуть взаємодіяти із специфічними ферментами. Прикладом такої взаємодії є антихолінестеразні ЛЗ, які взаємодіють з ацетилхолінестеразою холінергічних синапсів; серцеві глікозиди, які взаємодіють з K^+ , Na^+ , АТФазою; інгібітори MAO – з моноамінооксидазою; інгібітори АПФ – з ангіотензинперетворюючим ферментом тощо). Деякі ЛЗ завдяки своїй будові можуть інтегруватися у метаболічні процеси організму (метаболіти та антиметаболіти, гормони та ЛЗ з антигормональною активністю, сульфаніламідни тощо). Деякі ЛЗ можуть впливати на **ДНК**, **РНК** людини або інфекційних агентів, простіших, патогенних грибів, вірусів тощо (антибіотики, противірусні, протипротозойні, протигрибкові ЛЗ). В основі механізму дії ЛЗ можуть лежати неспецифічні зміни, викликані їх **фізичними, і/або хімічними властивостями**, наприклад, сечогінні ефекти діуретиків, антацидні ефекти ЛЗ, що знижують шлункову секрецію, гепарин, який прямо взаємодіє з його антагоністом протамін-сульфатом тощо.

В той же час, не дивлячись на прогрес фармакології, хімії, фізіології, механізми дії деяких ЛЗ залишаються до кінця не вивченими і потребують подальших наукових досліджень.

Фармакологічний ефект – це клінічна маніфестація реакції організму людини на дію ЛЗ. Іншими словами – це маніфестація механізму дії, яка призводить до зміни функції органів, тканин та систем організму людини. В основі однакових ефектів можуть бути різні механізми дії різних фармакологічних/хімічних груп ЛЗ, і різні фармакологічні ефекти можуть бути викликані подібними механізмами дії ЛЗ. Однак, зв'язок між виразністю фармакологічних ефектів і концентрацією, тривалістю дії ЛЗ не завжди є лінійним. Фармакологічні ефекти ЛЗ пов'язані зі швидкістю всмоктування ЛЗ, часом досягнення ним клітин-мішеней, механізмом його дії, біотрансформацією, екскрецією, акумуляцією, тощо. Розрізняють **швидкі ефекти**, **відстрочені ефекти**, **кумулятивні ефекти** ЛЗ. Крім того, ефекти можуть бути: **локальними (місцевими)**, **рефлекторними**, **резорбтивними (системними)**, **селективними**, **неселективними**, **головними**, **додатковими**, **побічними**, **оборотними** і **необоротними**.

Деякі з антибактеріальних/антимікробних ЛЗ мають так званий **постантибіотичний ефект** (пригнічення росту та розмноження бактерій після виведення антибіотика з організму людини).

Довготривалі негативні ефекти ЛЗ – це ембріотоксичний, тератогенний, фетотоксичний, мутагенний, канцерогенний.

Ембріотоксичний ефект – це токсичний ефект на ембріон, який розвивається у перші дні і тижні після запліднення (до 12 тижнів вагітності), впливає на еволюцію ембріону, процес його імплантації у стінку матки, може призводити до викидня ембріону на початкових стадіях розвитку. Ембріотоксичну дію мають естрогени, гестагени, анаболічні стероїди, аспірин, бісептол, тетрациклін, ізоніазид, нікотин, кофеїн, спирт етиловий, барбітурати тощо.

Тератогенний ефект – це токсичний ефект, здатний в період від 3 тижнів до 3-4 місяців внутрішньоутробного розвитку впливати на ріст ембріону і викликати значні вади розвитку, тяжкі вади розвитку, несумісні із життям, викидень. Тератогенну дію мають протиепілептичні ЛЗ, протитуберкульозні ЛЗ, пероральні гіпоглікемічні ЛП, високі дози вітамінів А, Д, спирт етиловий тощо.

Фетотоксичний ефект – розвивається у відповідь на дію ЛЗ на плід (після 12 тижнів вагітності). Призначення аспірину або інших НПЗЗ наприкінці вагітності може призвести до передчасного зрощення артеріальної (боталової) протоки, а призначення резерпіну – до пригнічення дихання, порушення смоктання у новонародженої дитини. Наркотики та алкоголь у разі постійного прийому їх в період вагітності жінкою викликають важкий абстинентний синдром у новонародженої дитини. Каптоприл, застосований вагітною у третьому триместрі вагітності, викликає тяжкі порушення функції нирок у новонароджених. Сульфаніламід викликають ядерну жовтяницю у плода.

На додаток до морфологічних змін в органах і тканинах плода може виникати так званий «поведінковий тератогенез», а саме, порушення поведінки, пам'яті і здібності до навчання у післяпологовий період. Цей ефект заснований на порушенні нервово-медіаторних процесів, розвитку і формування нейронів, спотворення біохімічних процесів в організмі плода. Причиною «поведінкового тератогенезу» можуть бути алкоголь, інші психоактивні речовини, компоненти тютюнового диму тощо.

Мутагенний ефект – це результат токсичної дії ЛЗ на статеві клітини, як чоловіка, так і жінки до запліднення і на статеві клітини плоду. Ці зміни є спадковими. Мутагенною дією володіють цитостатики.

Канцерогенний ефект – це такий токсичний вплив ЛЗ, який може сприяти розвитку онкологічних захворювань. Треба зазначити, що усі ЛЗ ретельно перевіряються на наявність канцерогенної дії.

Крім представлених вище, розрізняють наступні **специфічні ефекти** ЛЗ: *толерантність, тахіфілаксія, ейфорія, психічна та фізична залежність, синдром відміни, абстиненція, ідіосинкразія, алергічні реакції, включно,*

перехресна алергія, пригнічення імунної системи, хіміорезистентність, дизбіоз, суперінфекція.

Толерантність – зменшення і зникнення фармакологічного ефекту при повторному введенні ЛЗ, який може відновлюватися при підвищенні дози ЛЗ і характерний для барбітуратів, наркотичних анальгетиків, транквілізаторів, кофеїну, деяких гіпотензивних препаратів, проносних, адреноміметиків, нітратів тощо. *Механізми розвитку толерантності* різні: змінення швидкості біотрансформації ЛЗ, обмеження його всмоктування, ущільнення біологічних бар'єрів, прискорення виведення, внаслідок десенситизації (зменшення чутливості) рецепторів, інтерналізації (даунрегуляції, зменшення кількості) рецепторів тощо. Якщо зниження фармакологічного ефекту при повторному введенні ЛЗ розвивається швидко, не більш ніж за добу, це називається **тахіфілаксією**, яка притаманна ефедрину, нафтизину та деяким іншим ЛЗ.

Ейфорія – це стан повного фізичного та психічного благополуччя, який виникає при тривалому повторному введенні ліків, які змінюють психічні функції: наркотичні анальгетики, психомоторні стимулятори, алкоголь та інш. Розрізняють **психічну лікарську залежність** (відчуття нестримного потягу до ЛЗ, порушення психічних функцій) і **фізичну лікарську залежність** (розвиток важких порушень функцій внутрішніх органів і систем організму), які виникають після припинення прийому ЛЗ. Якщо в подальшому не відбувається введення ЛЗ, до якого розвинулась залежність, виникає стан, який називається **абстиненцією** і характеризується психічними і фізичними розладами. Ці специфічні ефекти (лікарська залежність, абстинентний синдром) притаманні наркотичним анальгетикам, кофеїну, алкоголю, тютюну та інш.

Синдром відміни розвивається після раптового припинення прийому ЛЗ, який був призначений хворому і використовувався тривалий час, і проявляється у вигляді маніфестації симптомів хвороби, з приводу якої хворий отримував цей ЛЗ. Цей синдром характерний для багатьох гіпотензивних, антиангінальних, гормональних ЛЗ.

Змінена чутливість організму до ЛЗ називається **ідіосинкразією**, яка є вродженою, генетично зумовленою і пов'язана з недостатністю визначених ланцюгів обміну речовин в умовах зовнішнього того чи іншого навантаження. Ідіосинкразія проявляється у вигляді гемолітичної анемії при прийомі сульфаніламідних препаратів, знеболюючих і жарознижуючих ЛЗ (фенацетину, антипірину, ацетилсаліцилової кислоти) і примахіну, акрихіну у людей з вродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. При посиленій барбітуратами індукції синтетази амінолевулінової кислоти розвивається напад печінкової порфірії. Злоякісна гіпертермія під впливом наркотиків відноситься до цієї ж категорії явищ. Дефіцит метгемоглобінредуктази при лікуванні нітратами призводить до метгемоглобінемії. До аналогічного ефекту призводить застосування нітратів при наявності патологічних гемоглобінів і фенацетину при зменшенні

дезалкілування цього ЛП. Дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибоксил-трансферази при лікуванні подагри алопуринолом проявляється інтенсивною нирковою екскрецією пуринів, іноді з утворенням каменів. У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином (хлорамфеніколом) на 2-9-й день може розвинутися ускладнення у вигляді синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювота, цианоз і надалі розлади кровообігу, що призводять до смерті. Це пов'язано з нестачею в організмі глюкоуроніл-трансферази і у зв'язку з цим – порушенням виділення левоміцетину, що і викликає інтоксикацію ним.

Пригнічення імунітету виникає при використанні глюкокортикоїдів, цитостатиків, імунодепресантів, що може призводити до генералізованого інфекційного процесу.

Дисбактеріоз (дизбіоз) – це порушення природного складу мікрофлори шкіри і слизових оболонок, яке виникає внаслідок застосування антибіотиків широкого спектру дії і може призвести до розвитку **суперінфекції**, тобто заселення шкіри та слизових оболонок патогенними мікроорганізмами, нечутливими до антибіотика, який був використаний: гриби роду кандиди, синьогнійна паличка, метицилінрезистентні штами стафілококів тощо.

Хіміорезистентність – це нечутливість мікроорганізмів до антибіотиків, що вимагає синтезу нових антибактеріальних засобів. **Механізми розвитку хіміорезистентності** різноманітні: синтез ферментів, які руйнують антибіотики (напр., β -лактамази, естерази), ущільнення клітинних мембран мікроорганізмів, зниження афінитету (спорідненості) структур мікроорганізмів до антибіотиків, генетичні мутації мікроорганізмів, ефлюкс (виштовхування антибіотика з мікробної клітини) тощо.

До ЛЗ з подібною хімічною будовою може розвиватися **перехресна алергія**, напр., сульфаніламідів, новокаїн і гіпотіазид; між різними групами β -лактамних антибіотиків (пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми); тетрациклін і олеандоміцин; піпольфен і аміназин, тощо.

Види доз ЛЗ. У фармакології виділяють **терапевтичну (лікувальну) дозу: разову, добову, курсову, мінімальну, середню, максимальну, ударну дозу** (напр., для сульфаніламідів), **насичуючу дозу** (напр., для серцевих глікозидів) **підтримуючу дозу** (напр., для гіпотензивних ЛЗ); **профілактичну дозу** (напр., для вітамінів); **токсичну дозу; летальну дозу.**

Широта терапевтичної дії (ШТД) – це показник, який характеризує безпеку ЛЗ. ШТД – це діапазон доз між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною. Чим цей показник вище, тим безпечніший ЛЗ. Треба мати на увазі, що залежність між дозою ЛЗ і ефектом не завжди є лінійною, тому що на ефект ЛЗ впливає не тільки його кількість, а й інші показники: тривалість дії ЛЗ, шлях його введення, біодоступність, тощо.

Терапевтичний індекс – це показник широти безпечної дії ЛЗ, який є відношенням медіанної смертельної дози LD50 до медіанної ефективної дози ED50 ЛЗ (співвідношення ризик/вигода). Поняття введено німецьким вченим, лауреатом Нобелівської премії Паулем Ерліхом. ЛП з низьким терапевтичним індексом слід приймати з обережністю, а ЛП з високим

терапевтичним індексом є відносно безпечними. LD50 – половинна летальна доза ЛЗ – середня доза ЛР, яка викликає загибель половини членів групи, які приймали цю ЛР. Цей показник є найбільш часто вживаним показником небезпечних та помірно токсичних речовин. ED50 – половинна ефективна доза – доза ЛР, яка забезпечує ефективний очікуваний результат у половини членів групи, які приймали цю ЛР.

Фактори, які можуть змінювати ефекти ЛЗ. Відомо, що всі пацієнти різні і мають різну відповідь (ефекти) на дію одних і тих самих ЛЗ. Ця особливість людського організму залежить від *ендогенних факторів*: стать, вік, фізіологічний стан, а саме біологічні ритми дії гормонів і ферментів, вагітність, фази менструального циклу, клімакс тощо; наявність або відсутність хронічних захворювань, генетичні особливості, національність, раса, інш.; та *екзогенних факторів*: хімічна структура та хімічні і фізичні властивості ЛЗ, його лікарська форма, шлях введення, доза, режим прийому ЛЗ, дієта під час лікування: продукти харчування можуть бути індукторами або інгібіторами ферментів і змінювати метаболізм ЛЗ, вони можуть містити фізичні та хімічні речовини, які впливають на дію ЛЗ; фактори навколишнього середовища, такі як погода, час доби, сезони, клімат тощо.

Взаємодія ЛЗ. Існує *фармацевтична, фармакокінетична і фармакодинамічна взаємодія ЛЗ*. *Фармацевтична взаємодія ЛЗ* – це взаємодія хімічних субстанцій, які поєднані в одній ЛФ, на фізичному і хімічному рівні, або у разі комбінованої терапії. Наслідки такої взаємодії, як правило, негативні. Так, не можна поєднувати речовини з кислими та лужними властивостями; при розчиненні серцевих глікозидів у гіпертонічному розчині глюкози, або у лужному розчині відбувається їх часткова інактивація; не можна вводити в одному шприці вітамін В1 і нікотинову кислоту через руйнацію тіаміну, також вітамін В1 і пеніцилін – руйнується антибіотик тощо. *Фармакокінетична взаємодія ЛЗ* – це взаємодія, яка проявляється на стадії всмоктування, транспорту, розповсюдження, депонування, біотрансформації, виведення ЛЗ (наприклад, порушення всмоктування фторхінолонів і тетрациклінів при їх одночасному прийомі з антацидами, кальцієм, препаратами заліза, вісмуту; протиепілептичний ЛЗ дифенін гальмує всмоктування фолієвої кислоти; жиророзчинні вітаміни краще засвоюються в присутності ЛП, які містять компоненти жовчі; сульфаніламіді зменшують зв'язування з білками плазми непрямих антикоагулянтів; розчеплення дитиліну бутирилхолінестеразою плазми крові гальмується при одночасному застосуванні антихолінестеразних ЛЗ; тетурам гальмує метаболізм спирту етилового на стадії оцтового альдегіду; одночасне призначення натрію гідрокарбонату прискорює виведення саліцилатів та барбітуратів; аміодарон гальмує виведення дигоксину через нирки тощо. *Фармакодинамічна взаємодія ЛЗ* – це взаємодія, яка має місце при комбінованій терапії, при якій проявляються подібні або протилежні фармакологічні ефекти ЛЗ. При цьому, відповідно, може виникати *синергізм*, або *антагонізм* ЛЗ. Якщо загальний

фармакологічний ефект двох, або декількох ЛЗ перевищує такий ефект кожного ЛЗ окремо, цей феномен називається **потенціюванням** (наприклад, сумісне застосування нейролептиків, наркотичних анальгетиків із засобами для наркозу). Більш того, **синергізм** може бути **прямим** (ЛЗ при сумісному застосуванні мають схожі механізми дії і підсилюють ефект один одного: наприклад, адреналін та норадреналін) і **непрямим** (ЛЗ при сумісному застосуванні мають різні механізми дії, але також підсилюють ефект один одного: наприклад, сальбутамол та атропін). В свою чергу, **антагонізм** може бути **фізичним** (абсорбція токсичних речовин активованим вугіллям), **хімічним** (взаємодія лугів і кислот), **фізіологічним** (гіпертензивні ЛЗ і гіпотензивні ЛЗ), **прямим** (адреноміметики і адреноблокатори) і **непрямим** (бронхоспазм, викликаний застосуванням β-адреноблокаторів, можна усунути холіноблокаторами), **конкурентним** (сульфаніламід і параамінобензойна кислота тощо), **однобічним** (коли дія одного ЛЗ нівелює дію другого, але не навпаки: атропін усуває ефекти холіноміметиків, але холіноміметики не усувають ефекти атропіну) і **двобічним** (коли дія декількох речовин, які застосовуються одночасно, нівелюється одне одним: стрихнін і хлоралгідрат, сульфаніламід і пероральні антидіабетичні ЛЗ похідні сульфанілсечовини тощо). Якщо при сумісному застосуванні двох, або декількох ЛЗ, вони потенціюють один/одні ефект/ефекти і нівелюють інший/інші, цей феномен називається **синерго-антагонізмом** (на фоні дії α-адреноблокаторів стимулююча дія адреналіну на α-адренорецептори судин знижується, а на β-адренорецептори стає більш вираженою). Наряду із синергізмом або антагонізмом результатом поєднаного застосування ліків може бути **спотворення їх фармакологічних ефектів** (наприклад, введення адреналіну на фоні фентоламіну призводить до спотворення пресорної дії адреналіну).

ЛЗ, які застосовуються для лікування отруєнь, називаються **антидотами**.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Що вивчає фармакодинаміка і характеристика її складових: локалізація, механізм дії, фармакологічні ефекти ЛЗ, зв'язок між дозою і ефектом, фактори, які можуть змінювати ефекти ЛЗ, токсичність.
2. Головні типи механізмів дії ЛЗ.
3. Визначення лігандів і вторинних месенджерів, їх значення у фармакології ЛЗ.
4. Види і значення взаємодії ЛЗ у фармакотерапії хвороб.
5. Характеристика побічних і токсичних ефектів ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. **Виберіть вірне твердження із запропонованих:**

- a) фармакодинаміка вивчає процеси елімінації ЛЗ з організму людини
- b) фармакодинаміка – це наука про побічні ефекти ЛЗ
- c) фармакодинаміка вивчає шляхи введення ЛЗ, процеси їх всмоктування, розподіл ЛЗ в організмі людини, метаболізм, шляхи виведення
- d) *фармакодинаміка вивчає локалізацію, механізм дії, фармакологічні ефекти ЛЗ, зв'язок між дозою і ефектом, фактори, які можуть змінювати ефекти ЛЗ, токсичність
- e) фармакодинаміка вивчає взаємодію ЛЗ між собою при сумісному використанні

2. Які фармакологічні ефекти є токсичними?

- a) системний
- b) *мутагенний
- c) терапевтичний
- d) локальний
- e) *тератогенний

3. Виберіть вірні твердження із запропонованих:

- a) широта терапевтичної дії (ШТД) ЛЗ – це його здатність впливати на декілька збудників інфекційних хвороб
- b) *ШТД ЛЗ характеризує його безпеку
- c) *ШТД – це діапазон доз між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною
- d) ШТД означає можливість застосовувати ЛЗ для лікування визначеної кількості хвороб
- e) ШТД – це здатність ЛЗ впливати на визначену кількість органів і тканин організму людини

4. Виберіть із запропонованих ендогенні фактори, які можуть змінювати ефекти ЛЗ:

- a) *генетичні особливості
- b) *біологічні ритми дії гормонів і ферментів
- c) дієта
- d) шляхи введення ЛЗ
- e) особливості фармакокінетики ЛЗ

5. Виберіть вірне твердження із запропонованих – десенситизація рецепторів - це:

- a) зниження кількості і щільності рецепторів під дією лігандів
- b) втрата рецепторів з поверхні ефекторних клітин шляхом ендоцитозу
- c) зв'язування лігандів з різними сайтами рецепторів
- d) вибіркова дія ЛЗ на рецептори
- e) *зниження їх ефектів при тривалому і/або багаторазовому впливі агоніста

6. Яке із запропонованих тверджень є вірним?

- a) кількість запасних рецепторів визначає вираженість ефекту
- b) запасні рецептори (spare receptors) ізольовані у цитозолях

- с) *одне зв'язування агоніста із рецептором може викликати багато видів клітинних відповідей
- d) запасні рецептори (*spare receptors*) є активними навіть при відсутності агоніста
- е) агоністична спорідненість до запасних рецепторів (*spare receptors*) менша ніж до інших видів рецепторів

Лікарські засоби, які впливають на медіаторні процеси, вегетативну нервову систему

Розділ 4. Інтермедіанти: аденозинергічні, дофамінергічні, серотонінергічні, гістамінергічні, ейкозаноїди: простагландини, лейкотрієни, тромбоксани.

Субстанції (речовини), які специфічно взаємодіють з визначеними системами нейромедіаторів/модуляторів, називаються субстанціями (речовинами) інтермедіантного типу.

Зазвичай, це агоністи або антагоністи рецепторів. Дія інших речовин інтермедіантного типу опосередковується через ендogenousні ліганди завдяки змінам у їх метаболізмі, вивільненню, захопленню і зберіганню.

Аденозин це пуриновий нуклеотид, який складається з молекули аденіну, поєднаної з рибофуранозою за допомогою β -N₉-глікозидного зв'язку. Аденозин грає важливу роль у біохімічних процесах, таких як передача енергії (АТФ, АДФ), передача сигналу (цАМФ). Він також є нейротрансмітером інгібіторного типу. Вважають, що він відіграє роль у стимуляції сну і пригнічені бадьорості, оскільки його концентрація в організмі збільшується під час неспання.

Метаболізм аденозину. Аденозин, використаний у якості вторинного месенджера, може бути результатом нового біосинтезу пуринів через АМФ, хоча є і інші шляхи їх біосинтезу. Після потрапляння у кровеносне русло, аденозин руйнується аденозиндеаміназою, яка міститься в еритроцитах і судинній стінці. Таким чином, інгібітори деамінази сприяють накопиченню аденозину у судинному руслі, що призводить до розширення судин, в тому числі і коронарних. Крім того відомо, що дефіцит аденозиндеамінази призводить до імунодефіциту.

Аденозин є ендogenousним пуриновим нуклеотидом, який може моделювати багато фізіологічних процесів. Діє аденозин через аденозинові рецептори, зв'язані з G-протеїном: A1, A2A, A2B, A3, які є пуринергічними рецепторами (P). У відповідь на стрес або пошкодження тканин аденозин в першу чергу виявляє цитопротекторну дію, попереджаючи ураження тканин при гіпоксії, ішемії, епілептичних судомах. Класифікація аденозинових рецепторів базується на їх здатності активувати або пригнічувати

аденілатциклазну активність. A2A і A2B аденозинові рецептори опосередковують стимуляцію аденілатциклази, тоді як A1 і A3 аденозинові рецептори інгібують її. На додаток, A1 рецептор опосередковує пригнічення Ca^{2+} провідності, в той же час A2B і A3 аденозинові рецептори стимулюють фосфоліпазну активність. Обидва A1 і A2A аденозинові рецептори грають значну роль в регуляції серцевої діяльності, забезпеченні потреби міокарду у кисні, регуляції коронарного кровообігу. Крім того, ці рецептори грають значну роль в регуляції виділення нейромедіаторів (допаміну, глутаміну) в головному мозку, а периферичні A2B і A3 рецептори відіграють важливу роль у протизапальних та імунних процесах.

Більшість відомих речовин, що діють на аденозинові рецептори, є неселективними їх агоністами і використовуються для лікування тахікардії, оскільки стимуляція усіх чотирьох типів аденозинових рецепторів призводить до сповільнення ритму серця, а стимуляція A1 і A2A аденозинових рецепторів у головному мозку викликає седативний ефект.

Ксантини, такі як *кофеїн*, *теофілін*, діють як неселективні антагоністи A1 і A2A аденозинових рецепторів в серці і у головному мозку: підвищують частоту серцевих скорочень і стимулюють ЦНС. Структурні особливості кофеїну і аденозину обумовлюють той факт, що кофеїн зв'язується з тими ж самими рецепторами, що і аденозин і є його конкурентним антагоністом. Можна зазначити, що кофеїн ефективно блокує аденозинові рецептори у головному мозку, внаслідок чого стимулює активність ЦНС, підвищуючи виділення нейромедіаторів: допаміну і глутаміну. Суттєвою для фармакодинаміки є доза кофеїну: у малих дозах кофеїн стимулює ЦНС, а у великих, завдяки виснаженню функції нервових клітин, – пригнічує ЦНС. Аденозинові антагоністи широко застосовуються у неонатальній медицині, як стимулятори дихання у недоношених новонароджених, а антагоністи A1 аденозинових рецепторів мають клінічну корисність при попередженні гіпоксії.

Вважають, що саме стимуляція A2A рецепторів обумовлює протизапальну дію аденозину. Місцеве застосування аденозину при діабетичних виразках кінцівок у лабораторних тварин у доклінічних дослідженнях і у людей у клінічних дослідженнях сприяє регенерації тканин. Так, протизапальний ефект *метотрексату* (*methotrexate*) обумовлюється стимуляцією виділення аденозину під впливом цього препарату.

Короткочасна AV-блокада серця при внутрішньовенному введенні аденозину зумовлена стимуляцією A1 аденозинових рецепторів, інгібіцією аденілатциклази, зниженням цАМФ і, таким чином, викликаного гіперполяризацією завдяки виходу іонів K^+ з клітин. Це також призводить до ендотелій-залежної релаксації гладеньких м'язів судин, але тільки "здорових" судин, не уражених атеросклерозом. Ця особливість дозволяє застосовувати аденозин для диференціальної діагностики, виявлення уражених атеросклерозом артерій, їх сегментів. У хворих з передбачуваною суправентрикулярною тахікардією аденозин використовується для

ідентифікації ритму серця, а також для лікування деяких суправентрикулярних тахіаритмій, включно аритмію “*re-entry*”, надшлуночкову тахіаритмію. В той же час, аденозин при внутрішньовенному введенні може викликати миготливу аритмію, а у хворих з додатковими провідними шляхами ця миготлива аритмія може переходити у загрозову для життя шлуночкову фібриляцію. Швидкий ритм серця, пов'язаний з передсердями (миготлива аритмія, тріпотіння передсердь), або із шлуночками (мономорфна шлуночкова тахікардія), і не пов'язаний з АВ вузлом, зазвичай не припиняється застосуванням аденозину. Проте, тимчасово знижується частота скорочень шлуночків. При внутрішньовенному введенні аденозину очікуваною є асистолія серця упродовж декількох секунд.

Таким чином:

Фармакологічні ефекти аденозину:

- Антиаритмічний
- Судинорозширюючий
- Покращення мікроциркуляції
- Зниження агрегації тромбоцитів
- Стимуляція метаболічних і репаративних процесів у в кришталику ока та сповільнення в ньому процесів дегенерації
- Протизапальний
- Негативний інотропний, негативний хронотропний, негативний дромотропний, асоційовані з пригніченням транспорту іонів кальцію у клітини міокарду

Показання до застосування аденозину:

- Суправентрикулярні тахіаритмії
- Аритмія *re-entry*
- *WPW* синдром (аденозин може бути введений тільки тоді, коли доступно обладнання для кардіоверсії)
- Метаболічні і дегенеративні захворювання кришталика
- Запальні захворювання ока
- Катаракта

Побічні ефекти аденозину:

- Почервоніння обличчя
- Шкірні висипки
- Брадикардія
- Артеріальна гіпотонія
- Запаморочення
- Пітливість
- Нудота

Протипоказання до застосування аденозину:

- Слабкість синусового вузла (без штучного кардіостимулятора)
- 2 і 3 ступінь блокади серця (без штучного кардіостимулятора)
- Синдром подовженого *QT*-інтервала

- Виражена артеріальна гіпотонія
- Некомпенсована серцева недостатність
- Астма (використання аденозину в даний час вважається відносним протипоказанням і селективні антагоністи аденозину вивчаються для використання їх в лікуванні астми)
- Індукована отруєнням тахікардія
- *WPW* синдром при недоступності обладнання для кардіоверсії

Усі ці побічні ефекти аденозину є транзиторними, тривають менш ніж 1 хвилину. Після його внутрішньовенного введення може виникати дуже короткочасна (упродовж декількох секунд) асистолія, упродовж 2-5 хвилин – відчуття оніміння у кінцівках (зазвичай при дозі аденозину більше 12 мг).

Застереження! Рекомендована доза аденозину може бути підвищена у пацієнтів, що одночасно приймають метилксантини – теофілін, кофеїн (*theophylline, caffeine*), які являються його конкурентними антагоністами, тому що ці ЛЗ перешкоджають зв'язуванню аденозину з рецепторами. Рекомендована доза аденозину може бути знижена у пацієнтів, які одночасно приймають дипиридамо́л (*dipyridamole*), діазепам (*diazepam*), тому що аденозин потенціює ефекти цих ЛЗ, а також у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, гострим інфарктом міокарду, шоком, гіпоксією, печінковою та/або нирковою недостатністю та у хворих похилого віку. Допамін (*dopamine*) підвищує токсичні ефекти аденозину. Карбамазепін (*carbamazepine*) може підвищувати вірогідність і вираженість серцевих блокад при одночасному застосуванні з аденозином.

Деякі відомі аналоги аденозину інгібують реплікацію вірусів Денге, гепатиту С.

Таблиця 1. Місця розташування, механізми дії та ефекти активації аденозинових рецепторів в організмі людини

Рецептор	Механізми	Місця розташування	Ефекти активації*
<i>A1</i>	Цей рецептор має інгібіторну функцію у більшості тканин, в яких він розташований. В мозку він сповільнює метаболічну активність. Пресинаптично він знижує виділення синаптичних везикул,	Скрізь, по всьому тілу: мозок > серце, нирки, легені; сперматозоїди; адипоцити; мозок (кора мозку, гіпокамп), спинний мозок і тригемінальний ганглії	Негативний хронотропний; антиноцицептивний; грає роль у капацитації сперматозоїдів; обумовлює хемотаксис у незрілих плазмоцитоїдних дендритних клітинах

	тоді як постсинаптично - стабілізує магній на <i>N-methyl-D-aspartate</i> рецепторі.		
A2A	Активність A2A аденозинового рецептора, зв'язаного з G-протеїном, опосередковується G-протеїнами, які активують аденілатциклазу.	Ці рецептори у великій кількості знаходяться в базальних гангліях, судинному руслі і є основною мішенню для кофеїну. Тонка кишка, клубова кишка, товста кишка; Серце, легені > нирки, головний мозок; Тимус > серце, легені > селезінка, лейкоцити	Коронарні артерії — вазоділятація, покращення коронарного кровотоку; артеріальна гіпотонія; зниження активності нейромедіаторів, таких як НА, допамін, Ацх; пригнічення агрегації тромбоцитів; даун-регуляція функції хемокінових рецепторів, які грають важливу роль при інфекційних та запальних процесах в організмі людини; регуляція цитокінової продукції
A2B	Стимуляція активності аденілатциклази у присутності аденозину. Це призводить до стимуляції виділення іонів кальцію, активації калмодуліну, активації міозину, його фосфориляції, активація актин-міозинового комплексу, що призводить до бронхоконстрикції. Цей рецептор взаємодіє з нетрин-1, який залучений в	Тонка кишка, клубова кишка, товста кишка, сліпа кишка, сечовий міхур; Головний мозок, серце, нирки, легені; Бронхіальні гладенькі м'язи	Бронхоспазм; пригнічення клітинної проліферації; вазоділятація маленьких коронарних судин і вазоконстрикція хоріонічних судин

	подовження аксону. Стимуляція активності фосфоліпази С.		
A3	Інгібує деякі сигнальні шляхи аденозину; Інгібує ріст клітин меланоми у людини.	Печінка, легені > головний мозок, аорта; ЦНС: мозолисте тіло, чорна субстанція, таламус, субталамічні ядра, спинний мозок, гіпокамп; Кора наднирників, мозковий шар наднирників > селезінка, тонкий кишечник; Тонка кишка, клубова кишка, товста кишка; Нирки, серце; Плацента	Кардіопротективний захист в умовах ішемії; пригнічення нейтрофільної дегрануляції

* - фармакологічні ефекти аденозинових агоністів.

Таблиця 2. Агоністи та антагоністи аденозинових рецепторів

Рецептор	Агоністи (МНН)	Антагоністи (МНН)
A1	adenosine; cyclopentyladenosine; 2-chloroadenosine	theophylline; caffeine; flavanone; galangin; sakuranetin; morin
A2A	adenosine; cyclopentyladenosine; 2-chloroadenosine; N(6)-cyclohexyladenosine; metrifudil	theophylline; caffeine; flavone; galangin; sakuranetin; morin; visnagin
A2B	adenosine; cyclopentyladenosine; 2-chloroadenosine	alloxazine; theophylline
A3	adenosine; cyclopentyladenosine	(R)-niguldipine; galangin; nicardipine; sakuranetin; flavanone; flavone; visnagin; theophylline

Інгібітори зворотного захоплення аденозину – це ЛЗ, які діють, як інгібітори оборотного захоплення для пуринових нуклеозидів і нейромедіатора аденозину, блокуючи один або декілька нуклеозидних

транспортерів, що призводить до підвищення екстрацелюлярної концентрації аденозину і, таким чином, підвищує аденозинергічну нейротрансмісію.

Перелік інгібіторів зворотного захоплення аденозину:

Acadesine, Acetate, Барбітурати, Бензодіазепіни, Блокатори кальцієвих каналів, Carbamazepine, Carisoprodol, Cilostazol, Cyclobenzaprine, Dilazer, Dipyridamole, Estradiol, Ethanol (Alcohol), Flumazenil, Hexobendine, Hydroxyzine, Indomethacin, Inosine, Meprobamate, Nitrobenzylthioguanosine, Nitrobenzylthioinosine, Papaverine, Pentoxifylline, Phenothiazines, Phenytoin, Progesterone, Propentofylline, Propofol, Puromycin, Soluflazine, Toyocamycin, Tracazolate, Трициклічні антидепресанти.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення інтермедіантів. Субстанції, які відносяться до цієї групи речовин.
2. Визначення аденозину, його метаболізм в організмі людини.
3. Типи і класифікація аденозинових рецепторів.
4. Місця розташування, механізм та ефекти активації аденозинових рецепторів.
5. Біологічні ефекти аденозину, як ендogenousного інтермедіанта.
6. Фармакологічні ефекти аденозину, як екзогенної субстанції/лікарського засобу.
7. Небажані побічні ефекти аденозину.
8. Фармакобезпека та показання до застосування аденозину.
9. Протипоказання до застосування аденозину.
10. Агоністи та антагоністи аденозинових рецепторів.
11. Інгібітори зворотного захоплення аденозину.
12. Фармакологічна роль агоністів, антагоністів аденозинових рецепторів, інгібіторів зворотного захоплення аденозину.

Допамін (*Dopamine*) – за хімічною будовою відноситься до катехоламінів, є моноаміном, нейромедіатором, який грає важливу фізіологічну роль в організмі людини і тварин, попередником норадреналіну і адреналіну. Допамін також відноситься до класу заміщених фенетиламінів (*substituted phenethylamines*), містить аміногрупу NH₂. У головному мозку допамін функціонує, як нейромедіатор для передачі нервового імпульсу і продукується різними частками головного мозку, включно *substantia nigra* і *ventral tegmental area*. Людський мозок використовує 5 відомих допамінових рецепторів: *D1*, *D2*, *D3*, *D4*, *D5*. Також, допамін є гормоном мозкового шару наднирників та деяких інших тканин (напр., нирок). Допамін має синтетичні аналоги і стимулятори його виділення у головному мозку. Зокрема, амфетамін (*amphetamine*) стимулює виділення допаміну завдяки впливу на його транспорт; кокаїн (*cocaine*) і психостимулятори блокують зворотне захоплення допаміну і підвищують його концентрацію у синапсі, що призводить до психостимулюючого ефекту. Морфін (*morphine*) і нікотин

(*nicotine*) імітують дію природних нейромедіаторів, тоді як алкоголь блокує дію допамінових антагоністів. Тривала стимуляція виділення допаміну призводить до зниження його продукції і зменшення кількості допамінових рецепторів у головному мозку, що примушує підвищувати кількість/концентрацію вище перерахованих ЛЗ для отримання того ж ефекту. Нині деякі допамінові агоністи використовуються для лікування хвороби Паркінсона, та деякі антидепресанти мають допамінергічну активність. Одночасно, резерпін (*reserpine*) блокує пресинаптичне надходження допаміну у везикули. ЛЗ, які знижують рівень допаміну, викликають нездатність відчувати задоволення.

Біосинтез. Допамін в організмі людини синтезується усередині клітин, головним чином нейронів і клітин мозкового шару наднирників з трьох наступних амінокислот: *L-Phenylalanine* (PHE), *L-Tyrosine* (*L-4-hydroxyphenylalanine*; *L-TYR*), *L-DOPA* (*L-3,4-dihydroxyphenylalanine*; *DOPA*). Джерелом їх є продукти харчування. Сам допамін також міститься у багатьох продуктах харчування, але він не може подолати ГЕБ, що обмежує можливість його функції у ЦНС. Допамін в організмі людини використовується для синтезу норадреналіну і адреналіну. Повний метаболічний шлях допаміну: *L-Phenylalanine* → *L-Tyrosine* → *L-DOPA* → *Dopamine* → *Norepinephrine* → *Epinephrine*. Дефіцит деяких потрібних для синтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну амінокислот, або кофакторів призводить до порушення цього синтезу і викликає їх недостатність, і навпаки, велика кількість потрібних для синтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну амінокислот, або кофакторів призводить до підвищення синтезу допаміну, норадреналіну, адреналіну і підвищення їх кількості в організмі.

Збереження, виділення і зворотне захоплення допаміну. Після синтезу допамін транспортується з цитозолі клітин у синаптичні пухирці за допомогою специфічного транспортеру. У синаптичних пухирцях допамін зберігається і в подальшому надходить у синаптичну щілину. Частина допаміну приймає участь у передачі нервового імпульсу, впливаючи на постсинаптичні допамінові рецептори, а інша частина допаміну вертається у пресинаптичний нейрон шляхом зворотного захоплення за допомогою специфічних транспортерів. Ауторегуляція вивільнення допаміну забезпечується D2 і D3 рецепторами на мембрані пресинаптичного нейрону.

Деградація допаміну. В подальшому, повернений у пресинаптичний нейрон допамін розщеплюється за допомогою MAO, двох її ізоформ: MAO A і MAO B, і далі – катехол-орто-метилтрансферази (КОМТ) до гомованілінової кислоти та виводиться із сечею.

Допамінові рецептори. Допамін зв'язується і діє через специфічні для нього рецептори – допамінові (D) G протеїн-зв'язані рецептори (*G protein-coupled receptors* – *GPCRs*): *D1*, *D2*, *D3*, *D4*, *D5*. Ці рецептори працюють, модулюючи систему вторинного месенджера – циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ – *cAMP*) для отримання клітинної відповіді. Усі п'ять допамінових рецепторів розділяються на відмінні групи за

властивостями і біологічними ефектами: D1-подібні та D2-подібні рецептори. Так, D1 і D5 рецептори належать за своїми ознаками до D1-подібних рецепторів, які підвищують клітинну концентрацію цАМФ завдяки активації аденілатциклази. D2, D3, і D4 рецептори належать за своїми ознаками до D2-подібних рецепторів, які знижують клітинну концентрацію цАМФ завдяки інгібіції аденілатциклази. Зрештою, цАМФ вторинна месенджерова система сприяє відкриттю у плазмалемі іонних каналів для входження позитивно заряджених іонів натрію та калію у цитоплазму клітин у надлишкових кількостях, таким чином генеруючи потенціал дії. D1-подібні рецептори активують цю систему, тоді як D2-подібні рецептори інгібують її. D1 рецептори найбільш широко розповсюджені у ЦНС; D3, D4, D5 рецептори подані у значно меншій кількості ніж D1 і D2 рецептори. Проте, допамін має вищу спорідненість до тих допамінових рецепторів, яких менше в організмі людини. Тобто, загальна активація системи є добре збалансованою.

Таблиця 3*. Допамінові рецептори: сімейство, ген, тип, механізм і дія в організмі людини

Сімейство	Рецептор	Ген	Тип	Механізм	Дія
D1-подібні	D1	DRD1	Gs- зв'язані	Підвищують рівень внутрішньоклітинної цАМФ завдяки активації аденілатциклази	збуджуюча
	D5	DRD5			
D2-подібні	D2	DRD2	Gi/Go- зв'язані	Знижують рівень внутрішньоклітинної цАМФ завдяки інгібіції аденілатциклази	пригнічуюча
	D3	DRD3			
	D4	DRD4			

* - запозичено з Goldberg L., Kohli J. (1983). «Peripheral dopamine receptors: a classification based on potency series and specific antagonism». *Trends Pharm. Sci.* 4: 64; <http://en.wikipedia.org/>

Таблиця 4. Місця розташування, механізм і ефекти активації допамінових рецепторів в організмі людини

Рецептор	Механізми	Місця розташування	Ефекти активації**
D1	Стимуляція аденілатциклази; Кальцієвий канал	Корковий шар наднирників, серце, нирки; Лейкоцити*; Імунні клітини у селезінці, спинному мозку, кров'яному руслі	Внесок у патофізіологію та/або забезпечення підвищеного АТ у разі есенціальної артеріальної гіпертензії; D1 рецептори є відповідальними за когнітив-підвищуючі ефекти допаміну; Аналгетичний

D2	Інгібіція аденілатциклази; Калієвий канал	Корковий шар наднирників; Лейкоцити*; Імунні клітини у селезінці, спинному мозку, кров'яному руслі	Стимуляція накопичення цАМФ у мембранних частках мозкової речовини нирок; Контроль за нирковим кровообігом; D2 рецептори більш специфічні для моторних функцій мозку; Низьке зв'язування D2 рецепторів відмічається у людей із соціальними фобіями; Аналгетичний
D3	Інгібіція аденілатциклази; Калієвий канал	Вентральний стріатум/прилегле ядро > неостріатум, кора головного мозку, кора мозочка; Мозок: прилегле ядро і острівці Каллеха; Лейкоцити*; Імунні клітини у селезінці, спинному мозку, кров'яному руслі	
D4	Інгібіція аденілатциклази	Мозок: префронтальна частина кори, скронева частина кори > потилична частина кори; Легенева артерія; Аортальний ендотелій, ендотелій пупкової вени; Мозок: потилична частина, мозочок, гіпокамп, середня лобова звивина скроневої частки, поясна звивина лобної частки, мозочкова мигдалина > верхня лобова звивина	Модуляція секреції фактора Віллібранта в ендотеліальних клітинах; D4 рецептори є відповідальними за когнітив-підвищуючі ефекти допаміну

		скроневої частки, верхня лобова звивина лобової частки, таламус, септальне ядро, гіпоталамус > чорна субстанція, каудальне ядро, блідий шар, верхня тім'яна частка; Лейкоцити*; Імунні клітини у селезінці, спинному мозку, кров'яному руслі	
D5	Стимуляція аденілатциклази	Легенева артерія; Мозок: смугасте тіло, гіпокамп, зубчаста звивина, підлягаюча тканина, лобова частка кори, лімбічна кора, потилична кора, мозочок; Лейкоцити*; Імунні клітини у селезінці, спинному мозку, кров'яному руслі	

* - низька експресія рецепторів на Т-лімфоцитах і моноцитах, середня експресія на нейтрофілах і еозинофілах і висока експресія на В-клітинах і клітинах-кілерах.

** - фармакологічні ефекти допамінових агоністів.

Біологічна роль. Допамін (*Dopamine*) в організмі людини виконує дуже важливу роль, включно в поведінці (пригнічує тенденції до небажаних дій), у когнітивних функціях, вільному русі, мотивованому покаранні і винагороді, в інгібіції продукції пролактину (допамін, як інгібітор секреції пролактину – гормону передньої долі гіпофізу, називається пролактин-інгібуючим фактором, або пролактин-інгібуючим гормоном, або пролактостатином), у лактації, сексуальному задоволенні, забезпеченні сну, настрою, уваги, працездатності, пам'яті, здатності до навчання, у комунікабельності. Допамінергічні нейрони, тобто ті, в яких первинним нейромедіатором є допамін, переважно знаходяться у вентральній області покривки середнього мозку, у чорній субстанції і дугоподібному ядрі гіпоталамусу. Допамінергічні нейрони середнього мозку є головним ресурсом допаміну у головному мозку.

Допамін зазвичай асоціюється з системою відчуття задоволення і посилення мотивації людини для виконання певних видів діяльності. Допамін відіграє важливу роль у вираженості потенційно важливих стимулів, таких як відчуття задоволення, небезпеки, стимулює швидкість прийняття рішень, підвищує творчу генерацію ідей. Допамін виділяється у відповідь на задоволення від їжі, сексу, наркотиків, або нейтральних стимулів, які почали асоціюватися з ними. Сучасні дослідження довели, що виділення допаміну може стимулюватися і агресією.

Деякі патологічні стани пов'язані з допаміновою дисфункцією, такі як шизофренія, психози, аутизм, дефіцит уваги, гіперактивність, а також зловживання наркотиками, хвороба Паркінсона і хворобливі симптоми, що їй притаманні: синдром печіння порожнини рота, фіброміалгія, синдром неспокійних ніг. В той же час стани, при яких виробляється надлишок допаміну, пов'язані з гіперсоціальністю (надзвичайно підвищене бажання спілкуватися з людьми), гіперсексуальністю. Лібідо підвищується дією ЛЗ, які впливають на допамін, але не ЛЗ, які впливають на опіати або інші нейромедіатори.

У фронтальній частині головного мозку допамін контролює потік інформації з інших областей головного мозку.

Аналгетичні можливості допаміну пов'язані з активацією D2 і D3 допамінових рецепторів.

Допамін є співпричетним до контролю над нудотою і блюванням через взаємодію з хеморецепторами тригерної зони.

Допамін діє на імунні клітини через усі типи допамінових рецепторів, які знаходяться у лейкоцитах: Т-лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, В-клітини і природні клітини-кілери. Симпатична іннервація лімфоїдної тканини є допамінергічною і підвищується на тлі стресу. Допамін також діє на імунні клітини селезінки, спинного мозку, кров'яного руслу. Більш того, допамін може бути синтезований і виділятися імунними клітинами. А ефекти допаміну на імунні клітини залежать від їх фізіологічного стану. Так, допамін активує неактивні Т-лімфоцити і інгібує активні. Більш того, при шизофренії, хворобі Паркінсона, які пов'язані з порушенням допамінергічної нервової передачі, порушується і імунна функція.

Допамін як гормон має деякі фізіологічні властивості: підвищує периферичний судинний опір, систолічний АТ, силу серцевих скорочень, серцевий викид, прискорює ритм серця, підвищує потребу міокарду у кисні і доставку кисню до міокарду завдяки підвищенню коронарного кровообігу, знижує судинний опір у нирках, підвищує кровообіг в них і ниркову фільтрацію, підвищує натрійурез, розширює мезентеріальні судини в протилежність іншим катехоламінам, інгібує синтез альдостерону у наднирниках, знижує секрецію реніну у нирках, підвищує секрецію простагландинів у ниркових тканинах, інгібує моторику ШКТ, викликає

релаксацію сфінктера стравоходу і дуодено-гастральний рефлюкс, у ЦНС допамін стимулює хеморецептори тригерної зони і блювотний центр.

Треба відмітити, що підвищений рівень допаміну в крові мало впливає на функції ЦНС, тому що допамін погано долає ГЕБ, виключно тригерну зону. Такий підвищений рівень допаміну може бути у разі шоку, травми, опіків, втрати крові, стресу, при больовому синдромі, тривозі, страху. Таким чином, допамін грає важливу роль в адаптації організму до стресових ситуацій, травм, втрати крові тощо. Крім того, рівень допаміну у крові підвищується при погіршенні ниркового кровообігу, підвищенні рівня іонів натрію, а також ангіотензину або альдостерону у плазмі крові. Мабуть це зв'язано з підвищеним синтезом допаміну у нирковій тканині у разі ниркової ішемії, або під впливом ангіотензину і альдостерону, і є фізіологічним механізмом корекції ниркової ішемії та для протидії гіперальдостеронемії і гіпернатріємії.

У відповідності з науковими дослідженнями процес старіння проявляється зниженням кількості і щільності допамінових D2 рецепторів у смугастому тілі, у субкортикальній області головного мозку. Клінічними симптомами вище наведених порушень є збіднення міміки, деяка загальна млявість, сутулість, специфічна поза старої людини, а також зміни у когнітивній сфері: зниження швидкості реакції, стає все важче здобувати й здійснювати нову програму дій, зниження рівня уваги і об'єму пам'яті.

Як ЛЗ, допамін не долає ГЕБ і прямо не може впливати на ЦНС, але його попередники легко долають ГЕБ. Фармакологічні ефекти допаміну залежать від його дози (дивись розділ 7).

Таблиця 5. Агоністи та антагоністи допамінових рецепторів

Рецептор	Агоністи (МНН)	Антагоністи (МНН)
D1	dopamine, norepinephrine, lisuride, cabergoline, bromocriptine, pergolide, quinogolide, apomorphine, rotigotine	flupentixol, fluphenazine, haloperidol, butaclamol, flupentixol, chlorpromazine, thioridazine, clozapine, ketanserin, spiperone
D2*	dopamine, aripiprazole, lisuride, cabergoline, terguride, roxindole, N-porphynorapomorphine, bromocriptine, apomorphine, pergolide, bromocriptine, piribedil, apomorphine, quinpirole, pramipexole, quinelorane, quinpirole, ropinirole	domperidone, nemonapride, N-methylspiperone, raclopride, eticlopride, spiperone, terguride, nafadotride, roxindole, nafadotride, haloperidol, perphenazine, raclopride, amisulpiride, flupentixol, pimozide, amisulpiride, raclopride, chlorpromazine, sulphiride, clozapine, flupenthixol, thiethylperazine
D3	dopamine, lisuride, cabergoline, terguride, roxindole, N-	nemonapride, spiperone, eticlopride, nafadotride, flupentixol, raclopride,

	porphynorapomorphine, pramipexole, pergolide, apomorphine, bromocriptine, quinpirole, quinelorane, quinpirole, apomorphine, piribedil, ropinirole	pimozide, haloperidol, raclopride, amisulpiride, butaclamol, chlorpromazine, domperidone, haloperidol, risperidone, sulpiride, clozapine
D4	dopamine, apomorphine, lisuride, roxindole, quinpirole, cabergoline, pergolide	nemonapride, N-methylspiperone, spiperone, haloperidol, terguride, chlorpromazine, clozapine, aripiprazole, eticlopride, piribedil, nafadotride, butaclamol, raclopride, sulpiride
D5	dopamine, lisuride, cabergoline, apomorphine, beta-ergocriptine, norepinephrine, pergolide, bromocriptine, rotigotine	flupentixol, fluphenazine, butaclamol, chlorpromazine, clozapine, haloperidol, ketanserin, thioridazine, spiperone

* - *terguride* парціальний агоніст D2S рецепторів і антагоніст D2L рецепторів; *roxindole* парціальний агоніст D2S рецепторів і антагоніст D2L рецепторів.

Таким чином, *агоністи допамінових рецепторів* у клінічній практиці широко застосовуються для лікування хвороби Паркінсона, як блювотні ЛЗ, а *антагоністи допамінових рецепторів* – у якості протиблювотних ЛЗ центральної дії, для лікування дискінезії ШКТ, для лікування гастро-езофагальної рефлюксної хвороби, а також (антипсихотичні ЛЗ) – для лікування шизофренії та маніакально-депресивного синдрому.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення допаміну, його біосинтез і метаболізм в організмі людини.
2. Типи і класифікація допамінових рецепторів.
3. Місця розташування, механізм та ефекти активації допамінових рецепторів.
4. Біологічні ефекти допаміну, як ендогенного інтермедіанта, нейротрансмітера.
5. Біологічні ефекти допаміну, як гормону.
6. Агоністи та антагоністи допамінових рецепторів.
7. Фармакологічна/біологічна роль агоністів, антагоністів допамінових рецепторів.

Серотонін (*Serotonin*) або 5-гідрокситриптамін (*5-hydroxytryptamine - 5-HT*) є моноаміном, нейромедіатором, похідним триптофану. Приблизно 90% людського серотоніну локалізовано у ендохромафінних клітинах ШКТ, решта його синтезуються у серотонінергічних нейронах ЦНС і регулює настрій, апетит, сон, когнітивну функцію, включно пам'ять і здатність до навчання.

Біосинтез серотоніну. Серотонін синтезується з амінокислоти *L-tryptophan* коротким метаболічним шляхом за допомогою двох ферментів: *триптофангідроксилази* (*tryptophan hydroxylase - TPH*) і *декарбоксилази* (*decarboxylase - DDC*). TPH існує у двох формах: TPH1, що знаходиться в різних тканинах, і TPH2, яка є специфічною для головного мозку формою. TPH-опосередкована реакція є швидко обмеженою. Триптофангідроксилаза синтезується тільки у соматичних серотонінергічних нейронах, гідроксилація відбувається тільки у присутності іонів заліза і кофактору птеридину. Передумовою для синтезу серотоніну є наявність сонячного світла. У темряві гормон мелатонін синтезується із серотоніну в шишкоподібній залозі.

Метаболізм серотоніну. Під впливом MAO серотонін перетворюється у 5-гідроксиіндолальдегід, який в свою чергу оборотно трансформується у 5-гідрокситриптофол під дією алкогольдегідрогенази і необоротно трансформується у 5-гідроксиіндолоцтову кислоту під впливом ацетатдегідрогенази, та виводиться із сечею і калом.

Серотонін є попередником мелатоніну, який утворюється в присутності ферменту шишкоподібної залози арилалкіламін N-ацетилтрансферази (*arylalkylamine N-acetyltransferase – AANAT*) у самій залозі. Крім того, серотонін під впливом альдегідредуктази може перетворюватися у триптофол, і під впливом ацетальдегідрогенази-2 – у 5-гідроксиіндолоцтову кислоту (*5-hydroxyindoleacetic acid – 5-HIAA*) переважно у печінці.

Серотонін може бути залучений у синтез ендогенних опіатів. Виділення серотоніну інгібується норадреналіном.

Циркуляція серотоніну. Синтезований у нейронах серотонін надходить у везикули по градієнту концентрації. Це протон-зв'язаний транспорт. У везикули іони H^+ закачуються з протон-залежною АТФ-азою. У відповідь на деполяризацію терміналів, серотонін виділяється у синаптичну щілину. Частина його залучається у передачу нервових імпульсів, діючи на постсинаптичну мембрану клітинних рецепторів, інша частина серотоніну зворотним захопленням повертається у пресинаптичний нейрон. Ауторегуляція виділення серотоніну здійснюється за допомогою активації пресинаптичних 5-HT рецепторів, викликаючи каскад реакцій, які регулюють вхід іонів кальцію у пресинаптичні закінчення (терміналі). В свою чергу іони кальцію активують фосфориляцію ферменту 5-триптофангідроксилази, який забезпечує перетворення триптофану у серотонін, що призводить до підвищення його синтезу. Зворотне захоплення серотоніну відбувається за допомогою транспортерів, що є специфічними протеїнами і забезпечують натрій-калій-зв'язаний транспорт. Після повернення у клітину серотонін руйнується MAO до 5-HIAA.

Хімія серотонінової транспортної системи подібна до такої для норадреналіну.

Біологічна роль серотоніну. Фізіологічні функції серотоніну дуже різноманітні. Зниження рівня серотоніну в організмі людини призводить до

підвищення чутливості до болю. Серотонін секретується ентерохромафінними клітинами в кінцевому рахунку у кров, де він активно підхоплюється тромбоцитами, які зберігають його. Для утворення тромбу, серотонін виділяється з тромбоцитів і діє як вазоконстриктор, допомагає зупинити кровотечу і утворити кров'яний згусток. Серотонін являється фактором росту деяких клітин, які відіграють роль у загоєнні ран.

Злоякісна пухлина з клітин нейроендокринної системи (карциноїдна пухлина) іноді секретує велику кількість серотоніну в кров, що веде до розвитку карциноїдного синдрому: припливи крові, діарея, серцеві проблеми, такі як проліферація міоцитів на трикуспідальному клапані і, як наслідок, – синдром трикуспідального клапану.

Серотонін також міститься у грибах і рослинах (фрукти, овочі, горіхи). Присутність серотоніну в отруті комах і шипах рослин служить причиною болю, який є побічним ефектом укусів комах і уколів шипами рослин. Серотонін продукується і патогенними амебами і викликає діарею. Широке розповсюдження серотоніну у насінні і фруктах може призводити до стимуляції ШКТ при їх вживанні.

У ЦНС людини серотонін виконує функцію нейромедіатора/нейротрансмітера. Серотонінергічні нейрони локалізуються у стовбурі мозку, де вони є низхідними проєкціями у спинному мозку і висхідними проєкціями у мозочку, лімбічній системі, базальних гангліях і корі головного мозку. В той же самий час, нейрони відрізняються морфологічно, електрофізіологічно, за цільовою іннервацією і чутливістю до визначених нейротоксичних агентів.

В кінцевому рахунку функціями серотоніну є сприяння моторній активності; прийняття участі у механізмах гіпоталамічної і таламічної регуляції функцій; підвищення секреції пролактину та інших гормонів передньої частки гіпофізу, протилежний ефект стимуляції дофамінергічних шляхів.

Серотонін як гормон. Серотонін грає важливу роль у формуванні кров'яного згустку. Як згадувалося вище, тромбоцити містять значну кількість серотоніну, мають здатність захоплювати і акумулювати його з плазми крові. З іншого боку, серотонін підвищує функціональну активність тромбоцитів і їх тенденцію до агрегації і формування тромбу. Більш того, серотонін викликає підвищення синтезу факторів згортання крові у печінці. Виділення серотоніну з уражених тканин є одним з механізмів утворення кров'яного згустку в місці пошкодження і крім того, серотонін викликає звуження судин.

Серотонін є залученим у процеси алергії і запалення. Він підвищує проникність судинної стінки, посилює хемотаксис і міграцію лейкоцитів до місця запалення, підвищує рівень еозинофілів в крові, посилює дегрануляцію опасистих клітин і виділення інших медіаторів алергії та запалення.

Місцеве (внутрішньом'язеве) введення екзогенного серотоніну викликає сильний біль у місці введення. Імовірно, серотонін поряд з

гістаміном і простагландінами, стимулюючи рецептори в тканинах, відіграє роль у розповсюдженні больових імпульсів від місця пошкодження або запалення.

Велика кількість серотоніну продукується в кишечнику. Там серотонін посилює моторику і секреторну активність, і, більш того, серотонін активує бактеріальний метаболізм в товстій кишці. З свого боку, бактерії у товстій кишці мають здатність декарбоксилувати триптофан і таким шляхом підвищувати секрецію серотоніну кишечником. У стані дисбіозу та інших хвороб товстої кишки продукція серотоніну значно знижується.

Масове вивільнення серотоніну із відмираючих клітин слизової оболонки шлунка і кишечника після та на протязі цитотоксичної хіміотерапії злоякісних пухлин викликає нудоту, блювання, діарею. Крім того, і деякі злоякісні пухлини також можуть продукувати серотонін.

Висока кількість серотоніну знаходиться у матці, де серотонін грає роль паракринної регуляції скоротливої активності матки і фалопієвих труб, і координує пологи. Продукція серотоніну у міометрії підвищується за декілька днів, годин до пологів і навіть під час пологів. Серотонін також є включеним у процес овуляції – його концентрація у фолікулярній рідині збільшується безпосередньо перед розривом фолікула, що, можливо призводить до підвищення тиску всередині фолікула. Серотонін справляє значний вплив на процеси збудження і гальмування у статевих органах. Так, збільшення концентрації серотоніну у чоловіків затримує настання еякуляції.

Серотонін пригнічує виділення інсуліну з β -клітин підшлункової залози, і інгібітори оборотного селективного захоплення серотоніну затримують ріст плоду завдяки тому, що серотонін контролює виділення інсулін-подібного фактору росту. Людський серотонін може прямо впливати на фактор росту. Ушкодження печінки підвищує клітинну експресію серотонінових 5-HT_{2A} і 5-HT_{2B} рецепторів. Серотонін, що присутній в крові, стимулює клітинний ріст для відновлення пошкоджень печінки. 5HT_{2B} рецептори також активують остецити, які формують кістки. Серотонін ще й інгібує остеобласти через 5-HT_{1B} рецептори.

Підсумовуючи можна відзначити, що **серотонін** має наступні

Біологічні/Фармакологічні ефекти:

- Підвищення тонузу гладеньких м'язів
- Вазоконстрикція виключно судини скелетних м'язів і серця
- Підвищення АТ
- Активація агрегації тромбоцитів і формування тромбів
- Підвищення тонузу і моторики ШКТ і міометрію
- Стимуляція болю
- Стимуляція нудоти і блювання
- Стимуляція клітинного росту для репаративних процесів у печінці
- Пригнічення вироблення інсуліну β -клітинами підшлункової залози
- Регуляція формування кісток

- Викликає фіброз в організмі людини, особливо ретроперітонеальний (заочеревинний) і кардіальний.

Патологічні стани, асоційовані з серотоніном. Знижений рівень серотоніну у головному мозку є одним з факторів формування депресії і мігреней. Гіперактивність серотоніну може викликати галюцинації. Підвищений рівень серотоніну асоціюється з шизофренією.

Такі ЛЗ, як деякі антидепресанти, антипсихотичні, анксиолітики, протиблювотні, психоделічні, емпатогени націлені на 5-НТ системи.

Деякі серотонінові агоністи, як згадувалося вище, викликають фіброз у людському організмі, особливо синдром перитонеального фіброзу, фіброзу клапанів серця. У минулому три групи серотонінергічних ЛЗ були епідеміологічно зв'язані з цим синдромом: це серотонінергічні вазоконстрикторні протимігренні засоби – ерготамін (*ergotamine*), метисергід (*methysergide*); серотонінергічні супресори апетиту – фенфлурамін (*fenfluramine*), хлорфентермін (*chlorphentermine*), амінорекс (*aminorex*); певні антипаркінсонічні допаміноергічні агоністи, які також стимулюють і серотонінові 5-НТ_{2В} рецептори – перголід (*pergolide*), каберголін (*cabergoline*).

Деякі 5-НТ₃ антагоністи, такі як ондансетрон (*ondansetron*), гранісетрон (*granisetron*), тропісетрон (*tropisetron*), є важливими протиблювотними ЛЗ, які застосовуються упродовж протипухлинної хіміотерапії цитотоксичними ЛЗ, а також для лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Дефектна серотонінова сигналізація у головному мозку може призводити до синдрому раптової дитячої смерті.

Серотоніновий синдром. Надзвичайно високий рівень серотоніну викликає стан, який називається *серотоніновим синдромом*, що передбачає токсичні і потенційно смертельні ефекти. Цей синдром може бути викликаний застосуванням психостимуляторів, антидепресантів, опіатів, транквілізаторів і подібних їм ЛЗ або ЛЗ, які підвищують серотонінергічну передачу, включно рекреаційне застосування (застосування психоактивних ЛЗ не пов'язане з медичними показами, а з метою отримання задоволення). Клінічні симптоми серотонінового синдрому включають дезорієнтацію, сплутаність свідомості, збудження, гіпоманії, неспокій, лихоманку, озноб, тремор, пітливість, діарею, нудоту, блювання, атаксію, гіперрефлексію, міоклонію (раптові короткі посмикування м'язів), абдомінальні спастичні болі, гіперпірексію (температура тіла більш ніж 41,1° С), артеріальну гіпертензію, тахікардію тощо, починаючи від ледь помітних до смертельних. Інтенсивність серотонінового синдрому широко варіює від легких форм, які можуть проявлятися і при нетоксичних рівнях серотоніну, до важких. Початкова стадія розвитку серотонінового синдрому маніфестує спочатку гастроінтестинальними розладами і розладами ЦНС. У наступних стадіях клініка серотонінового синдрому стає подібною такій при злоякісному нейролептичному синдромі: раптовий початок лихоманки, профузний піт,

маскоподібне обличчя, сальність обличчя, гострі розлади функції серцево-судинної системи, які ведуть до смерті.

Як вже було відмічено вище, серотонін знаходиться у грибах, фруктах (бананах, ананасах, ківі, сливах) та овочах (помідорах), горіхах. Попередник серотоніну – триптофан – знаходиться у бананах, сливах, інжирі, томатах, молоці, соєвих бобах, чорному шоколаді, які підвищують синтез серотоніну і покращують настрій. Ці продукти можуть викликати серотоніновий синдром, якщо використовуються у великій кількості при лікуванні певними групами антидепресантів. Як попередники серотоніну, так і сам серотонін, не долають ГЕБ, тобто серотонін з ШКТ не може впливати на ЦНС.

В отруті ос і скорпіонів знаходиться серотонін, який підвищує біль від укусів у людей і крупних тварин і викликає смертельну вазоконстрикцію у невеликих тварин. Серотонін є компонентом отрути, що міститься у Криві (*Urtica dioica*), яка також підсилює біль при контакті з людьми та тваринами. Деякі рослини містять серотонін, наприклад *Anadenanthera colubrine* (*Yopo*), і використовуються, як галюциногени у вигляді нюхального порошку.

Таблиця 6. Місця розташування, механізми і ефекти активації серотонінових рецепторів у людини

Рецептор	Механізми	Місця розташування	Ефекти активації*
5-HT_{1A}	Інгібіція аденілатциклази; Стимуляція cAMP, накопичення	Доброякісні та злроякісні тканини простати; Слабо виражені у коронарних артеріях, передсердях, шлуночках серця і епікарді; Спинний мозок: задній ріг > вентральний ріг; ЦНС: зубчаста звивина, гіпокамп, підлягаюча тканина, парагіпокампальна звивина і неокортикальні регіони (поверхнева і середня пластини), ядра шву стовбура мозку;	Стимуляція клітинної проліферації

		Нирки: висхідне коліно петлі Генле, дистальні звиті каналці, сполучні клітини каналців, основні клітини збірних трубочок	
5-HT1B	Інгібіція аденілатциклази	Кортикальні мозкові артерії (гладком'язевий клітинний шар > ендотеліальний клітинний шар); Коронарні артерії > передсердя > шлуночки, епікард; Добраякісні та злаякісні тканини простати; Головний мозок: чорна субстанція, блідий шар > смугасте тіло > мозочкова мигдалина, гіпокамп, септальний регіон, гіпоталамус; Трійчастий ганглій; Головний мозок: чорна субстанція, блідий шар > хвостате ядро, путамен, прилегле ядро, центральна сіра речовина, гіпокампальне утворення > різні кортикальні регіони; Головний мозок: смугасте тіло, кора, латеральне колінчасте ядро, ядра шву	Вазоконстрикція

5-HT1D	Інгібіція аденілатциклази	Доброякісні та злоякісні тканини простати; Блідий шар > фронтальна кора > путамен; Спинний мозок: задній ріг > вентральний ріг; Слабо виражені у коронарних артеріях, передсердях, шлуночках серця і епікарді; Трійчастий ганглій	Виділення гормону росту
5-HT1e	Інгібіція аденілатциклази	Путамен > фронтальна кора, блідий шар; Кортикальні області, хвостате ядро, путамен, мозочкова мигдалина	
5-HT1F	Інгібіція аденілатциклази	Головний мозок, матка (ендометрій і міометрій), брижа; Шлуночкова стінка > передсердя, епікард, коронарні артерії; Головний мозок: пластинка V фронтальної кори у великих пірамідальних клітинах, гіпокампальні пірамідальні клітини, таламічні ядра і задній шов	
5-HT2A	Стимуляція фосфоліпази C	Передсердя, коронарні артерії > шлуночкова стінка, епікард;	Спазм коронарних артерій; Посилення тромбоцитарної

		ЦНС: парагіпокампульна звивина і неокортикальні регіони (поверхнева і середня пластини) > зубчаста звивина, гіпокамп (усі поля), підлягаюча тканина; Спинний мозок: задній ріг	активації індукованої АДФ (аденозин- діфосфатом) і тромбіном
5-HT_{2B}		Матка, трахея, тонкий кишечник > печінка, серце, яєчники, скелетні м'язи, головний мозок, нирки, яєчки, плацента, передміхурова залоза, підшлункова залоза	
5-HT_{2C}	Стимуляція фосфоліпази С; Інгібіція аденілатциклази	Неактивні лімфоцити	
5-HT₄	Стимуляція аденілатциклази; Активація Ca ²⁺ каналів і інгібіція K ⁺ каналів у передсердних міоцитах і нейронах	Головний мозок: хвостате ядро > лінзоподібні/ чечевіцевидні ядра, чорна субстанція, гіпокамп, фронтальна кора; Серце: передсердя, шлуночки; Головний мозок: стріато-нігральна система > гіпокамп, кора і бугорок; Головний мозок: задні ганглії (каудальне ядро, путамен, прилегле ядро), гіпокампульне утворення;	Потенціювання ЦНС- опосередкованого скорочення детрузора (м'язів сечового міхура); Стимуляція секреції альдостерону у кортикальному шарі наднирників; Стимуляція випорожнення шлунку; Розслаблення товстої кишки; Стимуляція перистальтичного рефлексу (по зростанню скорочення і за спаданням розслаблення);

		<p>Головний мозок: задні ганглії (каудальне ядро, путамен, прилегле ядро, біде ядро, чорна субстанція) > мозочкова мигдалина, гіпокампальне утворення, кора; Гладенькі м'язи прямої кишки; Сплетіння Ауербаха (<i>myenteric plexus</i>) і гладенькі м'язи товстої кишки; Стравохід, передсердя, сіноатріальний вузол, наднирники; Головний мозок: фронтальна кора, гіпокамп > хвостате ядро, путамен > біде ядро, чорна субстанція</p>	Миготлива аритмія
5-ht5a	<p>Інгібіція аденілатциклази; Стимуляція фосфоліпази С</p>	<p>Неактивні лімфоцити; Головний мозок: мозочкова мигдалина, хвостате ядро, мозочок, гіпоталамус, чорна субстанція, таламус; Не виражені у периферичних тканинах; Головний мозок: неокортикальні, гіпокамп, мозочок (клітини Пуркін'є, зубчаста звивина і гранулярні клітини)</p>	
5-ht5b			

5-HT₆	Стимуляція аденілатциклази; Стимуляція фосфоліпази С	Усічений нефункціональний 5-HT ₆ рецептор із 289 bp делецією регіону кодування ідентифікований у хвостатому ядрі і чорній субстанції людського мозку	
5-HT₇	Стимуляція аденілатциклази	Серце: стінка шлуночка > епікард > передсердя, коронарні артерії; Коронарні артерії > головний мозок > низхідна ободова кишка, клубова кишка; Мозочкова мигдалина, аорта, кора головного мозку, гіпокамп, таламус, тонкий кишечник > селезінка, підшлункова залоза, шлунок, нирки; ЦНС: трійчастий ганглій; ЦНС: супрахізматичне ядро	

* - це фармакологічні ефекти серотонінових агоністів.

Таблиця 7. Агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів

Рецептор	Агоністи (МНН)	Антагоністи (МНН)
5-HT_{1A}	lisuride, roxindole, flesinoxan, spiroxatrine, ipsapirone, pergolide, terguride, ziprasidone, aripiprazole, tandospirone, zalospirone, naphthylpiperazine, ocaperidone, bromocriptine, buspirone, cabergoline,	repinotan, tiospirone, tertatolol, pindolol, methiothepin, spiperone, propranolol, flurocarazolol, pizotifen, yohimbine, fluspirilene, thioridazine, iloperidone, pimozide, flurocarazolol, sertindole, zotepine, risperidone, butaclamol, cyamemazine,

	donitriptan, eletriptan, naratriptan, nafadotride, xanomeline, apomorphine, clozapine, fluparoxan, zolmitriptan, quetiapine, piribedil, rizatriptan, sumatriptan, quinpirole, olanzapine, urapidil	chlorpromazine, haloperidol, pipamperone, raclopride, ketanserin, ritanserin
5-HT1B	alniditan, eletriptan, sumatriptan, donitriptan, oxymetazoline, donitriptan, alniditan, 7-methoxy-1-naphthylpiperazine, dihydroergotamine, ziprasidone, 5-(nonyloxy)-tryptamine, lysergol, naratriptan, eletriptan, 1-naphthylpiperazine, lisuride, zolmitriptan, sumatriptan, xanomeline, rizatriptan, pergolide, terguride, bromocriptine, cabergoline, olanzapine, tryptamine, clozapine, aripiprazole, roxindole	ketanserin, mianserin, spiperone, yohimbine, cyanopindolol, pindolol, methiothepin, metergoline, zotepine, methysergide, sertindole, rauwolscine, risperidone, flurocarazolol, pipamperone, ocaperidone, ritanserin
5-HT1D	eletriptan, alniditan, sumatriptan, donitriptan, dihydroergotamine, oxymetazoline, donitriptan, 7-methoxy-1-naphthylpiperazine, lysergol, alniditan, lisuride, ziprasidone, eletriptan, lysergic acid, zolmitriptan, naratriptan, sumatriptan, xanomeline, 1-naphthylpiperazine, cabergoline, bromocriptine, pergolide, rizatriptan, terguride, aripiprazole, dimethyltryptamine, tryptamine, roxindole, clozapine, olanzapine,	zotepine, metergoline, ocaperidone, methysergide, risperidone, bufotenine, rauwolscine, methiothepin, ritanserin, ketanserin, yohimbine, sertindole, cyanopindolol, pipamperone, haloperidol, fluspirilene, spiperone
5-ht1e	naratriptan, zolmitriptan, lysergol, ergonovine, eletriptan, rizatriptan, clozapine, ziprasidone, 5-fluorotryptamine, ergotamine, tryptamine, donitriptan, quetiapine, olanzapine, sumatriptan, dihydroergotamine, xanomeline	methylergonovine, 1-naphthylpiperazine, methiothepin, methysergide, zotepine, sertindole, risperidone, yohimbine, metergoline, fluspirilene, rauwolscine
5-HT1F	naratriptan, eletriptan, sumatriptan, zolmitriptan,	methysergide, methylergonovine, 1-naphthylpiperazine, yohimbine,

	clozapine, dihydroergotamine, ergotamine, rizatriptan, olanzapine, xanomeline, quetiapine, tryptamine, donitriptan, ergotamine, sumatriptan,	metergoline, sertindole, methiothepin, risperidone, metergoline
5-HT_{2A}	methylergonovine, ergotamine, lisuride, ergonovine, terguride, cabergoline, pergolide, aripiprazole, methysergide, tryptamine, bromocriptine, quetiapine, quipazine, lorcaserin, donitriptan, quinpirole, pindolol	altanserin, ketanserin, methylspiperone, risperidone, ritanserin, sertindole, ziprasidone, spiperone, amoxapine, methysergide, clozapine, cyamemazine, chlorpromazine, mianserin, olanzapine, butaclamol, mesulergine, metergoline, zotepine, amesergide, methiothepin, risperidone, sarpogrelate, amitriptyline, methysergide, sergolexole, clozapine, pipamperone, ritanserin, perphenazine, roxindole, loxapine, fluspirilene, trazodone, trifluoperazine, thioridazine, fluphenazine, haloperidol, trazodone, pimozide, thiothixene, mesulergine, apomorphine, xanomeline, bufotenine, quetiapine, fluoxetine, molindone, duloxetine, norfluoxetine, agomelatine, pindolol
5-HT_{2B}	methylergonovine, cabergoline, ergotamine, methysergide*, pergolide, norfenfluramine, quipazine, tryptamine, quipazine, lorcaserin, quinpirole, pindolol, lorcaserin	rauwolescine, methiothepin, ritanserin, lisuride, metergoline, 1-naphthylpiperazine, mesulergine, clozapine, tegaserod, mianserin, terguride, amesergide, xanomeline, yohimbine, roxindole, bromocriptine, mianserin, trazodone, apomorphine, agomelatine, piboserod, sarpogrelate, spiroxatrine, ketanserin, piboserod, spiperone, haloperidol, piribedil, pindolol, fluoxetine, norfluoxetine, melatonin
5-HT_{2C}	ergotamine, methysergide, methylergonovine, lisuride, lorcaserin, aripiprazole, quipazine, oxymetazoline, pergolide, tryptamine, cabergoline,	methysergide, mesulergine, mianserin, sertindole, ritanserin, metergoline, amoxapine, zotepine, amitriptyline, methiothepin, tiospirone, olanzapine, ziprasidone, clozapine, cyamemazine,

	bromocriptine, quinpirole	loxapine, chlorpromazine, risperidone, sarpogrelate, xanomeline, fluoxetine, terguride, thioridazine, ketanserin, apomorphine, perphenazine, trazodone, norfluoxetine, roxindole, trifluoperazine, agomelatine, duloxetine, spiperone
5-HT4	tegaserod, prucalopride, cisapride, renzapride, zacopride, mosapride, metoclopramide	piboserod, tropisetron
5-HT5a	donitriptan, lysergic acid, sumatriptan	methiothepin, ergotamine, ritanserin, methysergide, clozapine, metergoline, bufotenine, yohimbine, clozapine, propranolol, ketanserin
5-HT5b		
5-HT6	ergotamine, lisuride, bromocriptine, pergolide, lergotriple, dimethyltryptamine, 1-naphthylpiperazine, 5-benzyloxytryptamine, aripiprazole, tryptamine, xanomeline, donitriptan	zotepine, methiothepin, chlorpromazine, thioridazine, dihydroergotamine, olanzapine, amoxapine, clozapine, fluperlapine, perphenazine, bufotenine, loxapine, fluperlapine, iloperidone, fluphenazine, α -ergocryptine, dihydroergocristine, pimozide, ritanserin, thioridazine, mianserin, perphenazine, tiospirone, amitriptyline, metergoline, cyproheptadine, methysergide, duloxetine, risperidone, tiospirone, fluoxetine, spiperone, risperidone, sumatriptan, mesulergine
5-HT7	lisuride, pergolide, aripiprazole, bromocriptine, tryptamine, 1-naphthylpiperazine, bufotenine, xanomeline, tryptamine, buspirone, cisapride	risperidone, pimozide, methiothepin, tiospirone, zotepine, metergoline, ziprasidone, pirenperone, fluperlapine, fluphenazine, dihydroergotamine, mesulergine, methysergide, spiperone, ritanserin, clozapine, iloperidone, chlorpromazine, perphenazine, butaclamol, mianserin, amoxapine, cyproheptadine, ergotamine, cyamemazine, thioridazine, loxapine, ritanserin, dihydroergocryptine, amitriptyline, olanzapine, ketanserin, haloperidol, buspirone, sumatriptan, yohimbine

* - methysergide є слабким парціальним агоністом з внутрішньою активністю, хоча в деяких наукових дослідженнях описується як антагоніст.

Не дивлячись на викладену відому інформацію, що стосується серотоніну, нині фізіологічне значення його залишається ще недостатньо вивченим. У клінічній практиці серотонін та його синтетичні аналоги, речовини з подібною хімічною будовою, агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів широко не використовуються. Серед тих, що були застосовані у клінічній практиці відомі протиблювотні ЛЗ (*ondansetron, tropisetron, granisetron*); ЛЗ, які стимулюють моторику ШКТ (*metoclopramide*); гемостатичні ЛЗ (*serotonin adipinate*); протиалергічні ЛЗ (*cyproheptadine, fenspiride, etc.*); антигіпертензивні ЛЗ (*ketanserin, urapidil, indoramin*) і ЛЗ для профілактики і лікування мігрені (*dihydroergotamine, ergotamine, sumatriptan, naratriptan, pizotifen, etc.*); адаптогени (*mexaminum, melatonin, etc.*); ЛЗ для покращення сну (*mexaminum, melatonin, etc.*); антипсихотичні ЛЗ (*olanzapine, clozapine, chlorpromazine, perphenazine, fluphenazine, etc.*). Більш детально усі ці ЛЗ розглядатимуться у відповідних розділах даного посібника.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Метаболізм серотоніну в організмі людини.
2. Механізм дії серотоніну.
3. Типи і класифікація серотонінових рецепторів.
4. Біологічні ефекти серотоніну.
5. Найбільш поширені агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів.
6. Показання до застосування серотонінових агоністів та антагоністів.
7. Фармакобезпека застосування, побічні ефекти і протопоказання до застосування серотонінових агоністів та антагоністів.
8. Визначення серотонінового синдрому, шляхи його попередження.

Гістамін є органічною сполукою азоту, залученим у місцеву імунну відповідь, регулює фізіологічні функції ШКТ і діє, як нейромедіатор.

Синтез та метаболізм гістаміну. Гістамін – це похідне декарбоксилації амінокислоти гістидину – реакції, каталізованої ферментом L-гістидиндекарбоксилазою (*L-histidine decarboxylase*). Це є вазоактивний амін. Після утворення гістамін або зберігається, або швидко інактивується його первинними деградативними ферментами, гістамін-N-метилтрансферазою (*histamine-N-methyltransferase*), чи діаміноксидазою (*diamine oxidase*). У ЦНС гістамін виділяється у синапсах і руйнується гістамін-N-метилтрансферазою, тоді як в інших тканинах обидва ферменти руйнують гістамін. У подальшому в процес деградації метаболітів гістаміну для виведення або повторного циклу його утворення залучаються інші ферменти, включно MAO-B і сімейства альдегіддегідрогенази 2 (*aldehyde dehydrogenase 2 family*).

Деякі бактерії спроможні продукувати гістамін. Так, отруєння тухлою рибою відбувається завдяки утворенню гістаміну бактеріями, які розвиваються у цій рибі. Кисломолочні продукти також містять невеликі кількості гістаміну, який утворюється у процесі бродіння бактеріями і дріжджами. Гістамін міститься також у sake і вині.

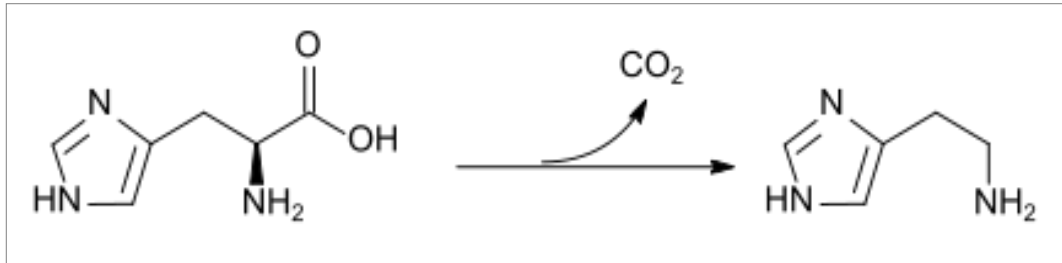


Схема 1. Перетворення гістидину у гістамін реакцією гістидиндекарбоксілювання (запозичено з Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. "Биологическая химия", 1988; <http://en.wikipedia.org/>)

Зберігання та виділення гістаміну. Гістамін є всюдисущим хімічним месенджером, який виділяється з різних клітин (опасисті клітини, ентерохромафінподібні клітини, нейрони) і діє на гістамінові рецептори: *H1*, *H2*, *H3*, *H4*. Більшість гістаміну в організмі людини виділяється опасистими клітинами і базофілами. В свою чергу опасисті клітини локалізуються у місцях ураження тканин. Крім того, гістамін міститься і у клітинах головного мозку, де він виконує роль нейромедіатора. Наступне важливе місце зберігання і виділення гістаміну знаходиться в ентерохромафінподібних клітинах шлунку. Головна фізіологічна роль опасистих клітин і базофілів – це імунна. Деякі аміни та алкалоїди, включно морфін, кураре, можуть виштовхувати гістамін з гранул і призводити таким чином до його виділення. Антибіотики, подібні поліміксину, також стимулюють виділення гістаміну.

Механізм дії гістаміну. В організмі людини гістамін діє через гістамінові рецептори, які є G-протеїн-зв'язаними рецепторами (*G-protein-coupled receptors - GPCR*).

Таблиця 8. Місця розташування, механізми та ефекти активації гістамінових рецепторів в організмі людини

Рецептор	Механізми	Місця розташування	Ефекти активації*
<i>H1</i>	Стимуляція аденілатциклази; Стимуляція фосфоліпази С; Ca ²⁺ мобілізація	Гладенькі м'язи; Міометрій; Ендотелій; Краніальні артерії; ЦНС; ШКТ;	Підвищення тонузу бронхіальних м'язів, бронхоспазм; Вазодилатація; Алергічні реакції у вигляді шкірних

		Міокард (шлуночки > передсердя)	висипок; Біль і свербіж в місці укусів комах; Первинні рецептори залучені у процес алергічного риніту і захитування; Регуляція сну/бадьорості; Опосередкованість реакції гіперчутливості та алергічної відповіді (вивільнення протизапальних медіаторів, інтерлейкинів, цитокинів, клітинна адгезія, хемотаксис та інш.); Регуляція споживання їжі, когнітивних функцій у ЦНС
<i>H2</i>	Стимуляція аденілатциклази; Стимуляція фосфоліпази С	Парієтальні клітини ШКТ; Опасисті клітини; Гладенькі м'язи судин; Головний мозок (мозочок, хвостате ядро і путамен, зовнішній шар кори головного мозку > гіпокампальна формація > зубчасте ядро мозочка); Міокард (передсердя і шлуночки)	Розслаблення гладеньких м'язів; Вазодилатація; Стимуляція шлункової секреції; Інгібіція нейтрофільної активації; Інгібіція нейтрофільного хемотаксису і проліферації Т-лімфоцитів
<i>H3</i>	Інгібіція аденілатциклази	ЦНС - головний мозок: таламус, хвостате ядро, путамен, мозочок, чорна субстанція, гіпокамп, гіпоталамус, кора; У меншому ступені - в периферичній нервовій тканині;	Зниження виділення нейромедіаторів: гістаміну, ацетилхоліну, норадреналіну, серотоніну; Вазоконстрикція; Активація спинальних H3 рецепторів інгібує ноцицепцію;

		Пресинаптичні рецептори, які розташовані на адренергічних і холінергічних нервових закінченнях	Вплив на процес сон/бадьорість, когнітивні функції
<i>H4</i>	Стимуляція фосфоліпази С; Інгібіція аденілатциклази; Мобілізація іонів кальцію з інтрацелюлярного резерву; Стимуляція мітоген-активованої протеїнкінази у імунних клітинах	Базофіли; Моноцити; Еозинофіли і дендритні клітини; Опасисті клітини; Лейкоцити, селезінка, легені, печінка > серце, скелетні м'язи; Головний мозок: мозочок, гіпокамп, спинний мозок; тимус, тонкий кишечник, селезінка, товста кишка	Стимуляція хемотаксису, змінення форми еозинофілів; Активація акумуляції еозинофілів і нейтрофілів у місці запалення

* - це фармакологічні ефекти агоністів гістамінових рецепторів.

Фізіологічні функції гістаміну. Гістамін є одним з ендогенних факторів (медіаторів), залучених у життєво-важливі функції організму і грає важливу роль в патогенезі деяких хворобливих станів. В нормальних фізіологічних умовах гістамін знаходиться в обмежених кількостях в неактивному стані. В патологічних умовах (анафілактичний шок, опіки, обмороження, лихоманка, алергічні реакції та деякі інші захворювання) кількість його підвищується в організмі людини і, більш того, підвищується кількість вільного гістаміну. Речовинами, які сприяють вивільненню гістаміну (так званими лібераторами), є морфін, d-тубокурарин, йод-вмісні радіоконтрастні агенти, макромолекулярні речовини (декстран та інш.) тощо. Вільний гістамін є високоактивною речовиною: викликає спазм гладеньких м'язів, розширення капілярів і зниження АТ, згортання крові у капілярах і підвищення проникності клітинної стінки, набряк тканин і судинний тромбоз. Гістамін викликає підвищення шлункової секреції.

У ЦНС гістамін грає роль нейромедіатора, регулює сон, контролює механізми пам'яті і навчання. Він також регулює ерекцію і сексуальну функцію. Гістамін має стимулюючий ефект на нейрони, пригнічує ті речовини, які захищають від чутливості до судом, сенсibiliзації до ліків, денервації та гіперчутливості, ішемічного ураження, стресу. Метаболізм гістаміну є підвищеним у цереброспінальній рідині людей, хворих на шизофренію, тоді як ефективність зв'язування гістаміну з H1 рецепторами у них знижена.

Гістамін є залученим у процес ангіогенезу. Як інтегральна частина імунної системи, гістамін може бути залучений в процеси імунних розладів і алергії.

Дія гістаміну на слизову оболонку носу виражається у підвищенні проникності судинної стінки, що призводить до виходу рідини у тканини і формує класичні симптоми алергічної реакції: нежить і сльозотечу. Алергени можуть зв'язувати IgE-завантажені небезпечні клітини в слизовій оболонці носової порожнини. Ця реакція веде до трьох клінічних симптомів: чхання внаслідок гістамін-асоційованої сенсорної нервової стимуляції; гіперсекреції залозистої тканини носу; закладенні носа через судинний застій, асоційований з вазодилатацією, і підвищення капілярної проникності.

Таблиця 9. Агоністи та антагоністи гістамінових рецепторів

Рецептор	Агоністи (МНН)	Антагоністи (МНН)
<i>H1</i>	dimethylhistaprodifen, histamine, 2-pyridylethylamine	cuproheptadine, doxepin, clozapine, zotepine, olanzapine, pyrilamine, triprolidine, thiothixene, quetiapine, cetirizine, chlorpromazine, chlorpheniramine, loxapine, perphenazine, diphenhydramine, fluspirilene, fluphenazine, risperidone, thioridazine, ziprasidone, aripiprazole, trifluoperazine, sertindole, cetirizine, chlorpheniramine, arpromidine, pimozide, haloperidol, molindone, clobenpropit, pipamperone, impromidine
<i>H2</i>	impromidine, arpromidine, histamine, burimamide	aminopotentialidine, iodoaminopotentialidine, tiotidine, ranitidine, cimetidine, metiamide, burimamide, clobenpropit
<i>H3</i>	methylhistamine, histamine, iodoproxyfan, imnepip, Perceptin, imetit, imbutamine, proxyfan, impentamine, impromidine, dimaprit	iodoproxyfan, clobenpropit, ciproxifan, iodophenpropit, clobenpropit, thioperamide, proxyfan, impentamine, burimamide, clozapine
<i>H4</i>	histamine, methylhistamine, imetit, imnepip, impromidine, ethylhistamine, dimethylhistamine, dimaprit, methimnepip, improgan	pyrilamine, clobenpropit, iodophenpropit, thioperamide, burimamide, clozapine, ciproxifan

Використання гістаміну, його аналогів, агоністів гістамінових рецепторів є обмеженим через їх побічні ефекти і специфічну біологічну активність. Усі відомі антагоністи гістамінових рецепторів, в першу чергу H1 і H2 гістамінові блокатори, використовуються головним чином у якості антиалергічних ЛЗ і для зниження шлункової секреції, відповідно.

Класифікація H1 гістамінових блокаторів

● **I покоління:**

- Діфенгідрамін – Diphenhydramine (Alledryl, Allergan, Allergin, Allergival, Amidryl, Benadryl, Benzhydraminum, Diabenyl, Dimedrolum, Dimedryl, Dimidril, Restamin, etc.)
- Клемастин – Clemastine (Alagyl, Anhistan, Fenistil, Fumartin, Lecasol, Mecclastin, Mecloprodine fumarate, Rekonin, Rivtagil, Tavegil, Tavist, etc.)
- Прометазин – Promethazine (Allergan, Antiallersin, Atosil, Diprazinum, Fargan, Phenergan, Pipolphen, etc.)
- Сехіфенадин – Sequifenadine (Sequifenadine hydrochloride, Bicarphenum, Histafen)
- Хлоропірамін – Chloropyramine (Allergan S, Chlorneoantergan, Chloropyribenzamine h/cl., Chlortripelenamine h/cl., Halopyramine, Sinopen, Suprastin, Synopen).

● **II покоління:**

- Астемізол – Astemizole (Alermizol, Asmoval, Astelong, Astemisan, Hismanal, Histalong, Histamanal, Ifirab, Lembil, Mibiron, Stelert, Stemiz, Vagran)
- Азеластин – Azelastine (Allergodil)
- Акривастин – Acrivastatine (Semprex)
- Діметінден – Dimetindene (Fenistil)
- Лоратадин – Loratadine (Claritin, Clarotadinum, Klarisens, Lomilan, Loratin, Loridin)
- Мебгідролін – Mebhydrolin (Dialin, Diazolinum, Incidal, Mebhydrolini Napadisylas, Omeril)
- Хіфенадин – Qiuifenadine (Phencarolum)
- Терфенадин – Terfenadine (Bronal, Caradonel, Daylert, Histadine, Rapidal, Riter, Seldane, Tamagon, Teridine, Termenadin, Thelladadan, Triludan, Tofrin, Toldan, Teridine, Termenadin, Thelldan, Triludan, Tofrin, Toldan, Trexyl, etc.)
- Ципрогептадин – Cyproheptadine (Adekin, Apetigen, Astonin, Cipractin, Cyprodin, Istabin, Pariactin, Peritol, Supersan, Vieldrin, Vinorex, etc.)
- Ебастин – Ebastine (Kestine)
- Фенспірид – Fenspiride (Eurespal)

● **III покоління:**

- Дезлоратадин – Desloratadine (NeoClarityn, Claramax, Clarinex, Larinex, Aerius, Dazit, Azomyr, Deselex and Delot.)
- Левоцетірізин – Levocetirizine (Allear, Alcet, Seasonix, Teczine, T-Day Syrup, Vozet, Zухem, Zilola, Xaltec, Xozal, Xusal, Xuzal, Xyzal)
- Фексофенадин – Fexofenadine (Allegra, Telfast)

- Цетірізин – Cetirizine (Alerza, Allertec, Cetirinaх, Cetrine, Letizen, Parlazin, Reactine, Zetrinal, Zodac, Zyncet, Zyrtec, etc.).

H1 гістамінові блокатори для місцевого застосування:

- Левокабастин – Levocabastine (Gistimet)
- Баміпін – Vamipine (Soventol)

Класифікація H2 гістамінових блокаторів

- **I покоління:** циметидин – cimetidine (Altramet, Belomet, Benomet, Cigamet, Cimesan, Histodyl, Primamet, Tagamet, Ulcometine, Ulcuzal, Zagastron, etc.). – є знятим з реєстрації, не випускається і не використовується в наш час через безліч побічних ефектів
- **II покоління:** ранітидин – ranitidine (Acidex, Aciloc-E, Anistal, Gertocalm, Histac, Raniberl, Ranigast, Ranisan, Ranital, Ranitin, Rantac, Renx, Zantac, Zantin, Zoran, Ulcodin, Ulcosan, Ulan, etc.)
- **III покоління:** фамотидин – famotidine (Aciper, Amifatidine, Antodine, Blokacid, Famocid, Famodar, Femocin, Fudon, Fluxid, Gaster, Gasterogen, Lecedil, Novafam, Pepcidine, Pepcid, Pepdul, Quamatel, Topcid, Ulceran, Ulfamid, etc.)
- **IV покоління:** нізатидин – nizatidine (Axid)
- **V покоління:** роксатидин – roxatidine (Roxane).

Інші H2 гістамінові блокатори:

- лафутидин – lafutidine (Stogar, Protecadin)
- ебротидин – ebrotidine (Ebrocit).

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Метаболізм гістаміну в організмі людини.
2. Механізм дії гістаміну.
3. Типи і класифікація гістамінових рецепторів.
4. Біологічні ефекти гістаміну.
5. Найбільш поширені антагоністи гістамінових рецепторів, їх МНН і торгові назви.
6. Класифікація антагоністів H1 гістамінових рецепторів за поколіннями.
7. Класифікація антагоністів H2 гістамінових рецепторів за поколіннями.
8. Фармакодинаміка гістамінових антагоністів.
9. Показання до застосування гістамінових антагоністів.

Ейкозаноїди. До класу ейкозаноїдів відносяться *простагландини* (PGs) та інші арахідонові метаболіти, такі як *простациклін* (PGI₂), *тромбоксан A₂* (TxA₂), *лейкотрієни* (LTs), *ліпоксини*, *гепоксіліни*. Мембранні ліпіди поставляють субстрати для синтезу ейкозаноїдів і фактора активуючого

тромбоцити (*platelet-activating factor* – PAF). Ейкозаноїди не зберігаються в організмі людини, але продукуються багатьма клітинами. PGs, PGI₂, TxA₂ відомі як *простаноїди*. Ейкозаноїди діють через активацію специфічних рецепторів на поверхні клітин, які зв'язуються з внутрішньоклітинними системами вторинних месенджерів для модуляції клітинної активності.

Таблиця 10* Ейкозаноїдні рецептори

Рецептор	Первинний ліганд	Головний фенотип у нокаутних мишей (<i>knockout mouse</i>)**
DP ₁	PGD ₂	↓ Алергічна астма
DP ₂ /CHRT ₂	PGD ₂	↓ Алергічне запалення дихальних шляхів
EP ₁	PGE ₂	↓ Відповідь на канцерогенез у товстій кишці
EP ₂	PGE ₂	Порушення овуляції і запліднення Соле-чутлива гіпертензія
EP ₃ I-VI, e,f	PGE ₂	Стійкість до пірогенів ↓ Гострі шкірні запалення
EP ₄	PGE ₂	Відкритий артеріальний проток ↓ Кісткова маса/щільність у старих мишей Запалення кишечника ↓ Канцерогенез у товстій кишці
EP _{A,B}	PGF _{2α}	Нездатність народжувати
IP	PGI ₂	Тромбоз ↓ Відповідь на ураження судин Атеросклероз Кардіальний фіброз Соле-чутлива гіпертензія ↓ Запалення суглобів
TP _{α,β}	TxA ₂	Тривалість кровотечі ↓ Відповідь на ураження судин ↓ Атеросклероз Виживання після серцевого алотрансплантату
BLT ₁	LTB ₄	Деяке пригнічення запального процесу
BLT ₂	LTB ₄	?
CysLT ₁	LTD ₄	↓ Вроджена і адаптивна імунна відповідь судинної проникності Легенева запальна і фіброзна відповідь
CysLT ₂	LTC ₄ / LTD ₄	↓ Легенева запальна і фіброзна відповідь

* - запозичено з Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition, 2011.

** - нокаутні миші (*knockout mouse*) – це генетично створені через генну інженерію миші, в яких дослідники інактивували, або вилучили існуючий ген з його заміною. Втрата активності гена призводить до зміни фенотипу мишей, яка стосується зовнішнього вигляду, поведінки, інших фізичних і біохімічних характеристик. Нокаутні миші є

важливими тваринними моделями для вивчення ролі генів, функції яких не визначені (запозичено з http://en.wikipedia.org/wiki/Knockout_mouse).

↓ - означає зменшення ефектів.

У таблиці 10 показано головні класи ейкозаноїдних рецепторів та їх характеристики.

Простагландини (PGs) – це члени групи фізіологічно активних ліпідних сполук, які утворюються в організмі людини ферментативним шляхом з деяких незамінних амінокислот і містять 20-членний вуглецевий ланцюг. Простагландини є медіаторами з вираженими фізіологічними ефектами, такими як регуляція скорочення і розслаблення гладком'язевих тканин. Простагландини являються аутокринними, або паракринними гормонами, які діють як локальні месенджери, але на відміну від гормонів вони виробляються в багатьох місцях по всьому організму людини. Крім того, їх клітини-мішені знаходяться в безпосередній близькості від місця їх секреції.

Біосинтез. Простагландини синтезуються майже в усіх ядерних клітинах, крім еритроцитів і лімфоцитів. Вони є аутокринними і паракринними ліпідними медіаторами, які впливають на тромбоцити, ендотелій, матку і опасті клітини. Проміжна арахідонова кислота (AA) утворюється з діацілгліцеролу під впливом фосфоліпази-A2 (PLA2), в подальшому циклооксигеназним або ліпоксигеназним шляхом формується простагландин і тромбоксан (Tx) або лейкотрієн (LT), відповідно. Циклооксигеназним шляхом утворюються тромбоксан, простациклін, простагландини D, E і F. Альтернативно, ліпоксигеназний шлях є активним у лейкоцитах і макрофагах і призводить до синтезу лейкотрієнів. Tx визначає утворення кров'яного згустку. Простациклін попереджує коагуляцію крові і потенціює стимуляцію скорочення міометрію. Утворення простацикліну і його виділення регулюється вазоконстрикторними і вазодилітаторними внутрішніми фізіологічно активними речовинами (autacoids), які діють короткочасно і близько від місця їх синтезу (наприклад, ейкозаноїди, ангіотензин, оксид азоту, кініні, гістамін, серотонін, інші). Стало очевидним, що пригнічення тромбоксану і стимуляція простацикліну призводить до позитивного терапевтичного ефекту при серцево-судинних захворюваннях. Таким чином, ейкозаноїди впливають на функцію тромбоцитів. Відомо, що ейкозаноїди мають короткий $T_{1/2}$, не циркулюють у загальному судинному руслі і вважається, що прямо не впливають на системний судинний тонус. Проте, вони можуть моделювати судинний тонус локально або через нирки та інші непрямі впливи.

Інгібітори біосинтезу ейкозаноїдів: 1) це ЛЗ, що знижують доступність Ca^{2+} , а так як PLA2 активується іонами кальцію і кальмодуліном, інгібіція PLA2 призводить до зниження виділення жирних кислот, які є попередниками ейкозаноїдів, і таким чином, знижується синтез усіх їх метаболітів; 2) глюкокортикоїди також інгібують PLA2 і пригнічують

індуковану експресію ЦОГ-2, але не ЦОГ-1; 3) традиційні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) також інгібують ЦОГ.

Виділення з клітин. Раніше вважалося, що простагландини, які є ліпофільними речовинами, виділяються з клітини пасивною дифузією. Пізніше був виявлений білок-переносник простагландинів, який опосередковує клітинне захоплення простагландинів, і тільки дифузія не пояснює проникнення простагландинів через клітинну мембрану.

Циклооксигенази (ЦОГ). Простагландини утворюються послідовним окисленням арахідонової кислоти (АА), дигомо-γ-линоленової кислоти (DGLA) або ейкозапентаєнової кислоти (ЕРА) циклооксигеназами (ЦОГ-1 і ЦОГ-2, або COX-1 і COX-2) і кінцевою простагландинсинтазою. Синтез простагландинів здійснюється у два етапи: окислення під впливом циклооксигенази і кінцевої простагландинсинтази. Класична догма говорить, що ЦОГ-1 визначає базальний рівень простагландинів, а ЦОГ-2 запускає синтез простагландинів при стимуляції (наприклад, при запаленні). ЦОГ-2 є доміантною у місці запалення, тоді як ЦОГ-1 є найголовнішим джерелом цитопротекторних простагландинів у ШКТ.

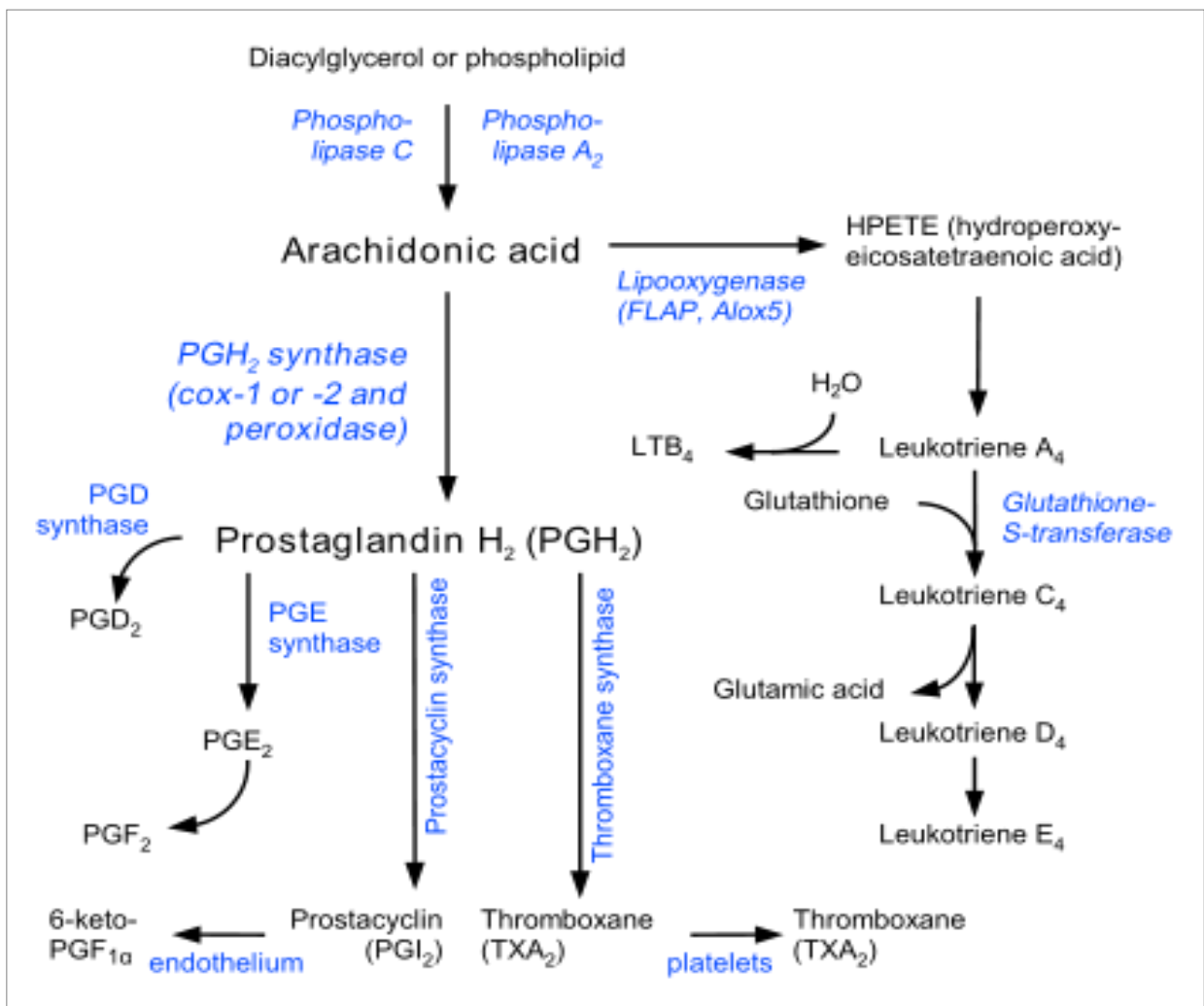


Схема 2. Біосинтез ейкозаноїдів (запозичено з Биохимия: Учебник для мед.вузов / под ред. Е.С. Северина, 2003; <http://en.wikipedia.org/>).

Функції ендогенних PGs, Tx, LTs у фізіологічних і патологічних умовах. PGs активують мембранні рецептори локально близько від місця їх (простагландинів) утворення. Нині відомо десять рецепторів для простагландинів на різних типах клітин: *DP₁₋₂*, *EP₁₋₄*, *FP*, *IP₁₋₂*, і *TP*, кожний з яких зв'язується з відповідним простагландином (наприклад, рецептори *DP₁₋₂* зв'язуються з PGD₂). Різноманітність рецепторів означає, що PGs діють на масив клітин і мають широку варіабельність ефектів, таких як здатність викликати звуження або розширення судин, підвищувати або знижувати агрегацію тромбоцитів, робити чутливими (сенсibiliзувати) нейрони до болю, індукувати пологи (PGF_{2α} і TxA₂ дуже важливі у фінальній стадії пологів), підтримувати плацентарний кровообіг, знижувати внутрішньоочний тиск (ВОТ), регулювати запалення, регулювати рух іонів кальцію, контролювати гормональну регуляцію, клітинний ріст, діяти на терморегуляторний центр у гіпоталамусі і здійснювати контроль за терморегуляцією, діяти на мезенгіальні клітини у ниркових клубочках і підвищувати швидкість клубочкової фільтрації, регулювати АТ у відповідь на сольову дієту, підтримувати нирковий кровообіг і екскрецію солі, діяти на парієнтальні клітини шлунку і пригнічувати секрецію соляної кислоти. Більш того, поліморфізм генів для PGD₂-синтази і TP рецептора асоціюється з астмою у людей.

Враховуючи роль ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у синтезі PGs і роль ЦОГ-2 у захисті окиснювального ураження серцевої тканини, можна передбачити зв'язок між інгібіторами ЦОГ-2 і міокардіальною ішемією/реперфузійним ушкодженням, порушенням кардіальної функції. Понад те, утворений TxA₂, похідний ЦОГ-2, сприяє окиснювальному стресу, формуванню ізопростану та активації TP і FP рецепторів, підвищуючи апоптоз і фіброз. Селективне пригнічення ЦОГ-2 у кардіоміоцитах призводить до серцевої недостатності і тенденції до аритмогенезу.

Фармакологічна інгібіція або генетичне видалення ЦОГ-2 утруднює формування пухлин товстої кишки, молочних залоз, легень, інш. Великі популяційні дослідження демонструють зв'язок між застосуванням НПЗЗ і значним зниженням ризику розвитку злоякісних пухлин, тоді як поліморфізм ЦОГ-2 був асоційований з підвищеним ризиком розвитку раку товстої кишки та інших форм злоякісних пухлин. Застосування аспірину асоціюється із зниженням ризику раку молочних залоз у жінок. Нині вивчається про- і антионкогенна ролі ЦОГ, і не тільки ЦОГ-2, а і лейкотрієнових інгібіторів. До того ж, є підвищена цікавість у використанні лейкотрієнових антагоністів/інгібіторів задля попередження/лікування різних форм злоякісних пухлин. Тим самим про- та антионкогенна ролі простагландинів ще не повністю вивчені і знаходяться у процесі дослідження.

Простагландини є потужними, але мають короткий період напівжиття, перш ніж інактивуються і виводяться з організму. Отже, вони надсилають тільки паракринні (локально активні) або аутокринні (чинні у тій же клітині),

в якій вони синтезуються) сигнали. Лейкотрієни є потужними медіаторами запалення.

Таблиця 11 демонструє порівняльну характеристику функцій різних типів простагландинів, простацикліну I₂ (PGI₂), простагландину E₂ (PGE₂), і простагландину F_{2α} (PGF_{2α}).

Таблиця 11.* Простагландинові рецептори: тип, функції

Тип	Рецептор	Функції
PGI ₂	IP	<ul style="list-style-type: none"> • вазодилатація • пригнічення агрегації тромбоцитів • бронходилатація
PGE ₂	EP ₁	<ul style="list-style-type: none"> • бронхоспазм • спазм гладеньких м'язів ШКТ
	EP ₂	<ul style="list-style-type: none"> • бронходилатація • розслаблення гладеньких м'язів ШКТ • вазодилатація
	EP ₃	<ul style="list-style-type: none"> • зниження шлункової секреції • підвищення секреції слизу у шлунку • спазм м'язів матки (при вагітності) • спазм гладеньких м'язів ШКТ • інгібіція ліполізу • підвищення автономних нейромедіаторів • підвищення агрегації тромбоцитів і тромбоутворення
	не визначено	<ul style="list-style-type: none"> • гіперплазія • пірогенез
PGF _{2α}	FP	<ul style="list-style-type: none"> • спазм м'язів матки • бронхоспазм

* - запозичено з The Eicosanoids. Peter Curtis-Prior (Editor). 2004., 654 p.; <http://en.wikipedia.org/>

У процесі біосинтезу ЦОГ приймає участь у перетворенні арахідонової кислоти у простагландин H₂ (PGH₂), а в подальшому можуть бути сформовані простаноїди, простагландини PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, простациклін PGI₂ і тромбоксан TxA₂. Рецептори ейкозаноїдів взаємодіють із

специфічними протеїнами G_s , G_i , G_q і модулюють активність аденілатциклази і фосфоліпази С.

Були ідентифіковані 5 простаноїдних рецепторів, які названі відповідно DP , EP , FP , IP і TP . Понад те, EP рецептори поділяються на 4 групи: EP_1 , EP_2 , EP_3 і EP_4 ; DP рецептор також має 2 підтипи – DP_1 і DP_2 ; TP рецептор представлений в ізоформах α і β ; FP рецептор – в ізоформах A і B.

DP_1 рецептори зв'язані з аденілатциклазою через G_s протеїн. Активація DP_1 рецепторів призводить до інгібіції тромбоцитарної активації і вазодилатації. DP_1 рецептори виражені у головному мозку, де вони можуть бути залучені у процес регуляції сну.

DP_2 рецептор структурно відрізняється від інших відомих простаноїдних рецепторів. Дійсно, цей рецептор від початку був названий $CRTH_2$, щоб позначити і тип його діяльності і тип клітин, в яких він був ідентифікований. На відміну від DP_1 рецептора, DP_2 рецептор активується простаноїдами із неприродною конфігурацією при C-15, а також 15-оксоаналогами (потенційні продукти 15-гідрокси-простагландин-дегідрогенази). Більш того, інгібітор ЦОГ індометацин (*indomethacin*) є агоністом DP_2 рецептора. Активація DP_2 рецепторів призводить до активації еозинофілів, базофілів, Т хелперів (Th2), тоді як активація DP_1 рецептора може відтворювати ці події навпаки. *Ramatroban*, створений як TP антагоніст, також блокує DP_2 рецептори. DP_2 рецептор є винятком і не пов'язаний з іншими простаноїдними рецепторами, скоріше, він є членом надродини рецепторів форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланіну (fMLP).

У широкому узагальненні, EP_1 і EP_3 рецептори є посередниками збуджуючих ефектів, в той самий час як, EP_2 і EP_4 рецептори виступають посередниками пригнічуючих ефектів. Вважають, що EP_1 рецептори через регуляторні G білки поєднані з фосфоліпазою С (PLC) незалежним надходженням екстрацелюлярного Ca^{2+} , наслідком чого є фосфатидил-інозільний гідроліз. Десять ізоформ EP_3 рецепторів були виявлені у різних видів тварин і шість ізоформ виражені у людини. Ці ізоформи EP_3 рецепторів різняться власним G-протеїновим зв'язком, що сприяє широкому спектру дії, а саме: скороченню гладеньких м'язів, сприянню агрегації тромбоцитів, пригніченню виділення нейромедіаторів вегетативної нервової системи, пригніченню шлункової секреції соляної кислоти, інгібіції ліполізу у жирових клітинах. EP_2 і EP_4 рецептори, зв'язані з G_s -протеїном, стимулюють активність аденілатциклази і представлені у клітинах гладеньких м'язів, які є високочутливими до PGE_2 . Існують селективні агоністи до усіх 4-х субтипів EP рецепторів. Селективні антагоністи для EP_1 рецептора були відомі і деякий час випробовувалися у клінічних дослідженнях, як знеболюючі/протизапальні засоби. EP_1 і EP_2 рецептори мають обмежене поширення у порівнянні з розподілом EP_3 і EP_4 рецепторів.

FP рецептори зв'язані через регуляторний G-протеїн і стимулюють фосфатидил-інозільний (PI) гідроліз. FP рецептори виражені у нирках, серці, легенях, шлунку, оці; вони в достатку зустрічаються у жовтому тілі, де

їх експресія змінюється на протязі менструального циклу. FP рецептори також знайдені у гладеньких м'язах, причому особливо поширені у кішок і собак, де вони є посередниками скорочення. *Fluprostenol* є високо селективним агоністом FP рецепторів. Так як FP рецептори широко розповсюджені у жовтому тілі багатьох видів тварин, вони є посередником лютеолізу, і $PGF_{2\alpha}$ аналоги (*fluprostenol*, *cloprostenol*) використовуються у тваринництві для синхронізації еструсу і стимуляції пологів. Стимуляція FP рецепторів також значно знижує ВОТ у лабораторних тварин і людини, та FP агоністи все частіше використовуються в якості антиглаукомних препаратів: проліки – латанопрост (*latanoprost*), травопрост (*travoprost*). $PGF_{2\alpha}$ аналоги подаються, як часткові агоністи FP рецептора.

IP рецептори зв'язані з G_s -протеїном стимулюють аденілатциклазу. IP рецептори знаходяться у багатьох тканинах і клітинах організму людини, включно нирки, легені, хребет, печінка, кров'яне русло, серце, та знижують тонус гладеньких м'язів судин, інгібують агрегацію тромбоцитів. Ці рецептори підтримують нормальну функцію серцево-судинної системи протидією активації тромбоцитів через TP рецептори. Простациклін і деякі його аналоги використовуються для лікування легеневої гіпертензії з ретельною увагою до дозування, щоб уникнути надмірного зниження АТ. *Cicaprost* є найбільш селективним агоністом IP рецепторів, інші часто використовувані агоністи (*carbacyclin*, *iloprost*) мають достатній EP_1 і/або EP_3 агонізм, щоб протиставити їх IP-рецептор-опосередкованій дії. Відома велика кількість непростаноїдних простациклінових міметиків, деякі з них є частковими IP агоністами. Нещодавно були описані селективні антагоністи IP рецепторів, що конкурентно блокують судинорозширювальну тромбоцитарно інгібаторну активність IP агоністів. Ці речовини пригнічують гіпералгезію і набряк у експериментальних тварин при моделюванні запалення, вказуючи на не завжди позитивну дію PGI_2 .

TP рецептори знаходяться у тромбоцитах, судинному руслі, легенях, нирках, серці, тимусі і селезінці. TP рецептори опосередковують підвищення тонузу гладеньких м'язів і агрегацію тромбоцитів. Передача сигналу відбувається через регуляторні G білки. Як PGH_2 , так і TxA_2 є сильними агоністами TP рецепторів, але вони мають нестабільну хімічну структуру. Хіміками були синтезовані сильні TP агоністи, але вони не знайшли свого застосування у клініці. Відомо багато антагоністів TP рецепторів, які вочевидь є аналогами PGH_2/TxA_2 , тоді як інші мають мало структурних подібностей із простаноїдами. Неоднорідність в спорідненості антагоністів TP рецепторів свідчить про існування підтипів TP рецепторів. Антагоністи TP рецепторів не знайшли широкого застосування для лікування серцево-судинних захворювань, як антиагреганти, на сьогоднішній день віддаючи перевагу для профілактичного лікування низьким дозам аспірину. В той же час, комбінований препарат антагоністів TP рецепторів та інгібітора Tx -синтетази (*ridogrel*) здається більш перспективним у цьому напрямку.

Викликає зацікавленість клас простаноїдів – *ізопростани*, які не є продуктом ферменту ЦОГ, а утворені прямою оксидацією мембранних фосфоліпідів. Ізопростани виявляють широку низку біологічних ефектів і взаємодіють з рецепторами для “класичних” простаноїдів. Було висловлено припущення, що *C1-етаноламід* PGE_2 і $PGF_{2\&alpha}$ та їх аналоги (наприклад, *bimatoprost*) можуть активувати простаїдні рецептори, які є відмінними від простаїдних рецепторів.

Лейкотрієнові (LT) та ліпоксिनні (ALX) рецептори. Розрізняють LTB_4 (BLT_1 and BLT_2) і цистеїніл лейкотрієнові ($CysLT_1$ і $CysLT_2$) рецептори. Рецептор, який зв’язує ліпоксин, ALX, є ідентичним fMLP-1 рецептору. BLT_1 рецептори переважно представлені у лейкоцитах, тимусі, селезінці, яєчниках, печінці, кишечнику. $CysLT_1$ розташовані у легенях, гладеньких м’язах кишечника, селезінці, лейкоцитах, тоді як $CysLT_2$ були знайдені у серці, селезінці, лейкоцитах, мозковому шарі наднирників і у головному мозку. $CysLT$ (цистеїніл-лейкотрієни) мабуть переважають упродовж алергічних звужень дихальних шляхів. 5-LOX (5-ліпоксигеназа) впливає на рівень еозинофілів у дихальних шляхах і на тонус гладеньких м’язів бронхів. З цього виходить, що антагоністи $CysLT$ рецепторів (*montelukast*, *zafirlucast*) та інгібітори 5-LOX (*zileuton*) є ефективними при лікуванні астми у людей. Як правило, простаїди сприяють гострому запаленню, не зважаючи на виключення, такі як PGE_2 , який є інгібітором активації опасистих клітин. ALX рецептори представлені у легенях, лейкоцитах, селезінці. Відповідь на активацію цих рецепторів варіює в залежності від типу клітин. Виділення АА стимулюється у людських нейтрофілах, не дивлячись на блокування мобілізації Ca^{2+} ; у моноцитах ліпоксин A_4 (LXA_4) стимулює мобілізацію Ca^{2+} .

Фармакологічні ефекти. Простаїди можуть моделювати локальний тонус гладеньких м’язів судин, впливають на загальний АТ через функцію нирок і тонус артеріол. Зниження АТ може викликати рефлекторну тахікардію. Таким чином, PGE_2 , PGI_1 , PGD_2 призводять до розширення судин і зниження системного АТ, в той час як PGE_2 викликає звуження судин через активацію EP_1 і EP_2 . $PGF_{2\alpha}$, є потужним констриктором легеневої артерії і вен у людини. TXA_2 також потужний вазоконстриктор. Інфузії PGs типів E і F підвищують серцевий викид.

Лейкотрієни (LTs) можуть підвищувати і знижувати тонус гладеньких м’язів судин, особливо у нирках, знижувати судинний об’єм та серцеві скорочення, знижувати коронарний кровоток. У високих концентраціях лейкотрієни можуть звужувати артеріоли і знижувати ексудацію плазми крові та можуть стимулювати проліферацію гладеньких м’язів судин. Епокси-ейкоза-трієноїка кислота (*Epoxy-eicosa-trienoic acid* – *EET*), яка синтезується з арахідонової кислоти, викликає розширення судин, особливо коронарних. Ізопростани (стереоізомери простагландинів, які утворюються при окисненні жирних кислот, в основному арахідонової, в обхід ЦОГ) можуть і звужувати і розширювати судини.

PGs також діють на тонус гладеньких м'язів внутрішніх органів за межами судинного русла. Вони можуть підвищувати або знижувати тонус гладеньких м'язів. LTs скорочують більшість гладеньких м'язів і діють переважно на гладенькі м'язи дихальних шляхів, при чому у тисячу разів сильніше ніж гістамін. Лейкотрієни також стимулюють бронхіальну секрецію і викликають набряк слизової оболонки бронхів. TxA_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 скорочують бронхіальні і трахеальні м'язи, у протилежність, PGE_2 , PGI_2 розслаблюють їх. Приблизно у 10% людей виникає бронхоспазм у відповідь на лікування аспірином або іншими тНПЗЗ, тільки неселективними інгібіторами ЦОГ, і ніколи такого не відбувається при використанні селективних інгібіторів ЦОГ-2, що вказує на участь ЦОГ-1 у цьому процесі.

Дія PGs, простагландинів на м'язи матки залежить від фізіологічного стану жінки, фази менструального циклу, наявності вагітності, терміну вагітності. Так, відповідь м'язів матки на дію простагландинів підвищується з прогресуванням вагітності; чутливість до скорочувальної реакції найвища перед менструацією, а до розслаблення – у середині менструального циклу.

Поздовжні м'язи ШКТ скорочуються під дією PGE і PGF . Вони також стимулюють рух води та електролітів у кишечнику, що є підґрунтям діареї у разі їх застосування, як ентерального, так і парентерального. На відміну PGI_2 не викликає такого ефекту, більш того, попереджає його. Ендопероксиди PGs, TxA_2 , PGI_2 мають подібну дію, але менш потужну. Циркулярні м'язи ШКТ розслаблюються при застосуванні PGE_2 і скорочуються при застосуванні $\text{PGF}_{2\alpha}$. LTs скорочують м'язи ШКТ. PGE зменшує час проходження їжі у тонкому та товстому кишечнику. PGs індукують діарею, судоми, рефлюкс жовчі, нудоту і блювання у разі ентерального застосування. PGE_2 і PGI_2 проявляють цитопротекторний ефект у шлунку: знижують кислотність і утримання пепсину, підвищують секрецію слизу, зменшують пошкодження шлунку і сприяють загоєнню дуоденальних та кишкових виразок. Вплив PGE_2 на агрегацію тромбоцитів залежить від його концентрації: низька концентрація підвищує агрегацію тромбоцитів і навпаки – висока концентрація PGE_2 знижує агрегацію тромбоцитів. PGI_2 і PGD_2 також знижують агрегацію тромбоцитів. Зрілі тромбоцити продукують тільки ЦОГ-1, а незрілі тромбоцити – також і ЦОГ-2, хоча їх роль у розвитку і функції тромбоцитів до кінця не з'ясована. TxA_2 є найпоширенішим продуктом ЦОГ-1 у тромбоцитах, індукує зміни у їх формі, розмірах та агрегації, але дія TxA_2 обмежена його коротким $T_{1/2}$ і ендогенними інгібіторами тромбоцитарної функції, такими як NO, PGI_2 та іншими.

В цілому, ейкозаноїди залучаються у запальний та імунний процеси у людей, що і зумовлює їх клінічне застосування. Крім того, LTs індукують запалення, ліпоксини мають антизапальний ефект, простаноїди можуть викликати два види ефектів. Так, PGE_2 і PGI_2 є розповсюдженими прозапальними простаноїдами; TxA_2 може підвищувати тромбоцит-лейкоцитарну взаємодію; PGD_2 сприяє запаленню; PGE_2 і TxA_2 регулюють апоптоз незрілих тромбоцитів.

Ниркові простаноїди, такі як PGE₂, PGI₂, PGF_{2α}, TxA₂, синтезуються у мозковому і корковому шарі нирок. PGE₂ і PGI₂ (похідні ЦОГ-2) підвищують мозковий, нирковий кровообіг, гломерулярну фільтрацію внаслідок їх місцевого судинорозширювального ефекту та інгібують натрієву реабсорбцію. Похідні ЦОГ-1 сприяють сольовій екскреції у ниркових збірних каналцях. З іншого боку, дія PGE₂ і PGI₂ призводить до підвищення виділення реніну і, як наслідок, затримці натрію і підвищення АТ.

PGF_{2α}, скорочують м'язи сфінктера райдужної оболонки ока і знижують ВОР внаслідок підвищення відтоку рідини.

PGE₂ можуть долати ГЕБ і діють на термочутливі нейрони у ЦНС. PGE₂ вочевидь є медіатором для ендогенних та екзогенних пірогенів в окремих областях мозку. Екзогенні PGF_{2α} і PGI₂ стимулюють лихоманку.

PGD₂ і TxA₂ не індукують лихоманку, крім того, PGD₂ опосередковує підвищення внутрішньоклітинного аденозину, що в свою чергу сприяє сну. Простаноїди, які є похідними ЦОГ-2, залучаються у різні дегенеративні розлади у ЦНС, проте терапевтичний ефект блокади їх синтезу або дії підлягає подальшому вивченню.

PGs і LTs підвищують чутливість ноцицепторів і потенціюють больові рецептори. PGE₂ і PGI₂ знижують поріг для стимуляції ноцицепторів, так звана "периферична сенситизація". У відповідь на периферичний біль ЦОГ-1 і ЦОГ-2 експресуються у спинному мозку і виділяються простагландини. PGs і LTs індукують гіпералгізію і алодінію через підвищення больової нейрональної передачі у спинному мозку.

Простагландини діють також і на ендокринну тканину. Так, PGE₂ підвищує кількість АКТГ, гормону росту, гонадотропних гормонів, стимулюють продукцію стероїдів, виділення інсуліну, тиротропін-подібні ефекти на щитоподібну залозу. PGE₂ індукує дозрівання ооцитів, які потрібні для запліднення в період і після овуляції.

PGs є потужними модуляторами кісткового метаболізму. ЦОГ-1 виражена у нормальній кістковій тканині, тоді як ЦОГ-2 – у разі запалення і механічного стресу. PGE₂ індукують формування кісток внаслідок підвищення остеобластогенезу і активують кісткову резорбцію внаслідок активації остеокластів.

Ейкозаноїди, їх інгібітори, агоністи та антагоністи ейкозаноїдних рецепторів мають широке терапевтичне застосування. Інгібітори біосинтезу ейкозаноїдів і інгібітори ЦОГ широко застосовуються як протизапальні засоби. Аспірин у низьких дозах використовується як кардіопротектор; лейкотрієнові антагоністи використовуються для лікування астми і аспірин-індукованої астми; FP агоністи використовуються для стимуляції пологів і знижують подразнення шлунку при застосуванні тНПЗЗ. Загалом, терапевтичне використання ейкозаноїдів та їх похідних лімітовано частотою і значимістю побічних ефектів, а також їх коротким T_{1/2}. Не дивлячись на це, *простаноїди застосовуються у наступних станах:* для терапевтичного абортів (PGEs і PGFs: *dinoprostone, carboprost tromethamine*),

як гастропротектор (*misoprostol*), при імпотенції (*alprostadil*), у хворих з відкритою артеріальною протокою (*alprostadil*), при легеневій гіпертензії (*prostacyclin, epoprostenol, iloprost, treprostinil*), для лікування глаукоми (*latanoprost, bimatoprost, travoprost*).

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення ейкозаноїдів.
2. Біосинтез і метаболізм ейкозаноїдів в організмі людини.
3. Механізм дії ендогенних ейкозаноїдів.
4. Біологічні функції ейкозаноїдів у фізіологічних та патологічних умовах.
5. Ейкозаноїдні рецептори, їх типи і класифікація, біологічна роль в організмі людини.
6. Простагландинові, лейкотрієнові, ліпоксिनнові рецептори та їх біологічна роль в організмі людини.
7. Інгібітори біосинтезу ейкозаноїдів.
8. Найбільш поширені антагоністи ейкозаноїдних рецепторів та інгібітори біосинтезу ейкозаноїдів, їх фармакодинаміка.
9. Покази до застосування простагландинів, блокаторів ейкозаноїдних рецепторів, інгібіторів біосинтезу ейкозаноїдів в сучасних умовах.

Таблиця 12. Лікарські форми препаратів інтермедіантного типу

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Adenosine,	Adenocor, Аденокор	Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій у флаконах; в ампулах;	3% - 2 мл; 1% - 1 мл; 2 мл; 2% - 1 мл;
Adenosine phosphate,	Адезинмонофосфат, Аденіл, Аденозин фосфат, АМФ, Adenil, Adenosine phosphate, Adenovite, АМР, Cardiomone, Fosfostimol, Monophosaden, Phosaden, Vitamin B8, Phosphaden solution for injections Phosphaden tablets	Порошок-субстанція; Таблетки;	0,5; 0,25

<p>Cytochrome C + Sodium succinate + Adenosine + Nicotinamide + Benzalkonium chloride, Calcium chloride + Magnesium chloride + Nicotinic acid + Adenosine</p>	<p>Oftan Catachrom Vita-Iodunol</p>	<p>Очні краплі у флаконах; Очні краплі у флаконах - крапельницях</p>	<p>0,675 мг + 1 мг + 2 мг + 20 мг + 40 мг - 10 мл; 20 мг + 30 мг + 3 мг + 10 мг - 10 мл</p>
<p><u>Caffeine</u> Caffeine + ergotamine tartrat</p>	<p>Кофеїн, Guaranin, Theinum Coffein-benzoate sodium Кофетамин, Coffetaminum, Cofergot, Ergofein, Ergoffin</p>	<p>Порошок; Розчин для п/шк. введення в ампулах; Розчин для субкон'юнктивального введення в ампулах; Таблетки; Таблетки</p>	<p>200 мг/1 мл; 100 мг/1 мл; 0,1; 0,2; 0,1 + 0,001</p>
<p>Theobromine</p>	<p>Theostene, Thesal</p>	<p>Порошок; Таблетки</p>	<p>0,25</p>
<p>Theophylline</p>	<p>Афонилум, Вентакс, Диффумал, Дурофилін, Неотеопэк, Ретафил, Слоубид, Слоу-Филлін, Спофиллін ретард, Тео, Теобиолонг, Теодил, Теопэк, Теостат, Теотард, Уни-дур, Унилэр, Эуфилонг,</p>	<p>Порошок; Супозиторії</p>	<p>0,2</p>

	Afonylum, Aqualin, Asmafil, Diffumal, Durofilin, Uniler, Euphyllong, Lanophyllin, Neotheoprecum, Optiphyllin, Oralphyllin, Retafil, Slow-bid, Slow-Phylline, Ventax, Spophylline retard, Teo, Teodil, Teolix, Theobiolongum, Theocin, Theofin, Theoprecum, Theophylline, Theostat, Theotard, Uni-dur, інш.		
Dopamine	Допамін, Допмін, Aprical, Cardiosteril, Dopamex, Dopastat, Dophan, Dopmin, Dynatra, Giludop, Hydroxytyra-Min, Inovon, Intropan, Intropin, Revivan, Rivimine, Dynatra	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,5%, 1% - 2 мл; 2% - 10 мл; 4% - 5 мл
Ibopamine	Escandin, Ескадин	Таблетки	0,05; 0,1
<u>Bromocriptine</u>	Aberginum, Bromergon, Bromocriptinum mesilat, Lactodel, Parlodel, Pravidel, Serocriptine, Абергін, Лактодел, Бромкріптин, Бромергон, Парлодел, Серокріптин	Таблетки; Капсули	0,0025; 0,004; 0,01; 0,005; 0,01
Cabergolin	Достінекс, Dostinex	Таблетки	0,0005
Quinagolide	Norprolac,	Таблетки	0,025 мг, 0,05 мг;

	Квинаголід, Норпролак		0,075 мг, 0,15 мг
Apomorphine	Арокуп, Ixense, Spontane, Uprima	Парентеральний розчин (п/шк.) в ампулах; Желатинові капсули	1% - 1 мл; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,06
<u>Levodopa</u>	Калдопа, L-Дофа, Avodopa, Bendopa, Bio-dopa, Brocadopa, Caldopa, Madopan, Cicandopa, Dalutrin, Deadopa, Dopacin, Dopaflex, Dopal, Doparkin, Dopastral, Doprin, Eldopar, Eurodopa, Larodopa, L-Dopa, Levopa, Le-vopar, Medidopa, Oridopa, Pardopa, Parkidopa, Parmidin, Veldopa Speciadopa, Tonodopa, та інш.	Таблетки; Капсули	0,25; 0,5
Pergolide	Permax, Пермакс,	Таблетки	0,00005; 0,000025; 0,001
Ropinirole	Requip Modutab, Реквіп Модутаб	Таблетки	0,25 мг; 1 мг; 2 мг; 5 мг
Domperidone	Мотиліум, Домперон, Мотилак, Peridon, Пассажикс, Cilroton, Euciton, Motilak, Motilium, Nauseline, Nauzelin, Passagix, Peridal, інш.	Таблетки; Суспензія для перорального прийому у флаконах	0,01; 0,1% - 200 мл
Pimozide	Орап, Antalon, Norofen, Opiran, Oralep, Orap, Pimotid, Pirium	Таблетки	0,001; 0,004
<u>Metoclopramide</u>	Церукал, Апо- Метоклоп,	Таблетки; Пероральний	0,005; 0,01; 0,1% - 30, 100, 200

	<p>Гастросил, Дибертил, Клометол, Меломід, Метамол, Перинорм, Прамідин, Реглан, Церулан, Аро- Metoclopr, Cerucal, Cerulan, Clometol, Clopan, Comportan, Dibertil, Emetisan, Gastrobids, Gastrosil, Imperial, Klometol, Legir, Maxeran, Maxolon, Metoclopr, Moriperan, Nausifar, Paspertin, Peraprin, Perinorm, Plastil, Pramin, Primperan, Primperil, Reglan, Regastrol, Rimetin, Reliverin, Terperan, Viscal та інші.</p>	<p>розчин у флаконах; Аерозоль для інтраназального введення у флаконах; Парентеральний розчин (в/м, в/в) в ампулах</p>	<p>мл; 20% - 2 мл і 40% 4 мл; 0,5% - 2 мл</p>
Thiethylperazine	<p>Торекан, Thiethylperazine maleas, Thiethylperazine maleate, Torecan, Toresten, Tresten</p>	<p>Драже; Супозиторії ректальні; Парентеральний розчин для в/м введення в ампулах</p>	<p>6,5 мг; 6,5 мг; 6,5 мг/1 мл - 0,65% - 1 мл</p>
Haloperidol	<p>Haldol, Апо- Галоперидол, Галопер, Галофен, Сенорм, Транкодол, Aloperidin, Аро- Haloperidol, Halidol, Haloper, Halophen, Halopidol, Senorm, Seranase, Serenase, Trancodol, інші.</p>	<p>Таблетки; Таблетки форте; Пероральний розчин; Парентеральний розчин (в/м, в/в) в ампулах; Парентеральний олійний розчин (в/м) в ампулах</p>	<p>0,0005; 0,001; 0,0015; 0,002; 0,005; 0,01; 0,005; 0,2% - 10 мл; 0,5% - 1 мл; 5% - 1 мл;</p>

Perphenazine	Перфеназин, Chlorpiprazin, Chlorpiprozone, Decentan, Fentazin, Neuroпах, Trilifan, Perphenan, Trilafon, інш.	Таблетки	0,004; 0,006; 0,01
Fluphenazine	Ліоген, Ліородин, Міреніл, Модитен, Фторфеназин, Fluphenazine decanoate: Modecate, Prolixin Decanoate, Dapotum D, Anatensol, Fludecate, Sinqualone Deconoate; Fluphenazine enanthate: Dapotum Injektion, Flunanthate, Moditen Enanthate Injection, Sinqualone Enanthate; Fluphenazine hydrochloride: Prolixin, Permitil, Dapotum, Lyogen, Moditen, Omca, Sediten, Selecten, Sevinol, Sinqualone, Trancin flucate	Таблетки; Драже; Парентеральний розчин (в/м) в ампулах	0,001; 0,0025; 0,005; 0,00025; 0,001; 0,0025; 0,005; 0,25% - 1 мл
<u>Chlorproma- zine</u>	Аміназин, Thorazine, Ларгактил, Ampliactil, Amplictil, Chlorazin, Chlorpromanyl, Chlorpromazine,	Таблетки, вкриті оболонкою для детей; Драже; Парентеральний розчин для в/м, в/в	0,01; 0,025; 0,05; 2,5% - 1,0 мл, 2,0 мл, 5,0 мл , 10 мл

	Contomin, Fenactil, Hibanil, Hiberna, Kloproman, Largactil, Megaphen, Promactil, Plegomazin, Proparphenin, інш.	ін'єкцій в ампулах	
Clozapine	Алемоксан, Клозапін, Лепонекс, Clazaryl, Iproh, Laranax, Lepotex, Fazaclo Leroneh, Алемоксан,	Таблетки; Гранули для виготовлення перорального розчину (для дітей) у пакетах; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах; Таблетки	0,025; 0,1; 0,5 и 1,0 2,5% - 2 мл 0,05
Aripiprazole	Abilify, Amdoal, Zylaksera, Абилифай, Амдоал, Зилаксера	Таблетки	0,005; 0,01; 0,015; 0,02; 0,03
Serotonin	Серотонін адипінат, Serotonin adipinate;	Порошок-субстанція; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах	1% - 1 мл; 0,5% - 10 мл
Mexaminum	Мексамін, Mexaminum	Таблетки	0,05
Melatonin	Мелаксен, Мелапур, Мелатон, Юкалін, Eucalin, Melapur, Melatonum, Melaton, Melaxen, інш.	Таблетки; Капсули; Порошок-субстанція	0,003
Sumatriptan	Імігран, Імітрекс, Sumatriptan succinate Amigrenin, Imigran, Imitrex,	Таблетки; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій у шприцах; Аерозоль для інтраназального введення	0,05; 0,1; 1,2% - 0,5 мл; 10 мг, 20 мг/1 доза

Dihydroergotamine	Дитамін, Неомігран, Agit, Angionorm, Clavigrenin, Cornhidral; DH-Ergotamin, Diergotan, Dihydergot, Dihydroergotamine mesilate, Dihytamin, Ditamin, Migretil, Ergomimet, Ikaran, Ergovasan, Vasogin, Migrifen, Tonopress, Verteblan, інш.	Пероральний розчин у флаконах; Парентеральний розчин (в/м) в ампулах; Таблетки; Аерозоль для інтраназального введення	0,2% (2 мг в 1 мл - 20 крапель) - 10 мл, 30 мл; 0,1% (1 мг) - 1 мл; 0,0025; 0,4% и 1%
Dihydroergotoxinum	Редергін, ДГ-Ерготоксин, Секатоксин, Ерголоїд мезілат, Alkergot, Circanol, Clavor, DH-Ergotoxin, Erginemin, Ergocomb, Ergodibat, Ergohydrin, Ergoloid mesylat, Ergomed, Ergoxyl, Hyderan, Hydergin, Optamine, Trigot, Redergin, Redergot, Secamin, Secatoxin, Vasolax, інш.	Таблетки; Пероральний розчин у флаконах; Парентеральний розчин (в/м, в/в) в ампулах	0,0015; 0,1% - 50 мл (50 мг); 0,03% - 1 мл (0,3 мг)
<u>Tropisetron</u>	Навобан, Navoban, Тропиндол	Капсули трописетрону г/хл.; Парентеральний розчин трописетрону г/хл. в ампулах для в/в введення	0,005; 1 мг/1 мл - 5 мл
Naratriptan	Нараміг, Naramig	Таблетки	0,0025
Pizotifen	Сандомігран,	Таблетки;	0,0005

	Litec, Pizotylin, Sandolitec, Sandomigran, Sandomigrin, Sanmigran, Sanomigran	Драже	
Ketanserin	Perketal, Serefrex, Sufrexal, Sufroxal, Taseron	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м)	20 мг, 40 мг; 0,5 % - 2 мл, 10 мл
Urapidil	Ebrantil, Eupressyl	Капсули; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	30 мг, 60 мг, 90 мг; 0,5% - 5 мл, 10 мл
Indoramin	Baratol, Doralese	Таблетки	20 мг, 25 мг
Histamine	Гістамін, Eramin, Ergamine, Histalgine, Histamyl, Histapon, Imadyl, Imido, Istal, Peremin, інш.	Порошок-субстанція; Парентеральний розчин для п/шк.ін'єкцій в ампулах	0,1% - 1 мл
<u>Diphenhydramine</u>	Алергін, Грандім, Дифенгідрамін, Димедрол, Alledryl, Allergan, Allergin, Allergival, Amidryl, Benadryl, Benzhydraminum, Diabenyly, Dimedrolum, Dimedryl, Dimidril, Restamin, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах; Ректальні супозиторії; Очні краплі; Інтраназальний розчин; Мазь	0,02; 0,025; 0,03; 0,05; 0,1; 1% - 1 мл; 0,01 0,5%; 3%-10%
Clemastine	Тавегіл, Alagyl, Anhistan, Fenistil, Fumartin, Lecasol, Meclastin, Mecloprodine fumarate, Rekonin, Rivtagil, Tavegil, Tavist, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах; Сироп у флаконах	1 мг; 1 мг/1 мл - 2 мл; 0,67 мг/1 мл - 5мл;
Promethazine	Піпольфен, Прометазин,	Парентеральний розчин для в/м, в/в	2,5% - 2 мл;

Paracetamol/promethazine/dextromethorphan; Pethidine/promethazine;	Allergan, Antiallersin, Atosil, Diprazinum, Fargan, Phenergan, Pipolphen, інш. Coldrex Nite	ін'єкцій в ампулах; Драже; Таблетки; Порошок для ін'єкцій в ампулах; Сироп	0,025; 0,05; 0,005; 0,01; 0,05; 1,0 + 20 мг + 15 мг - 20 мл;
Guaifenesin + Ipecacuanha + promethazine	Prothiazine Expectorant	Капсули; Парентеральний розчин для в/м ін'єкцій в ампулах; Сироп	1 мл; 5 мг + 45 мг + 10 мг - 5 мл
Sequifenadine	Секвіфенадин, Сехіфенадин, Sequifenadine hydrochloride, Bicarphen, Histafen	Таблетки	0.05
Chloropyramine	Хлоропірамін, Супрастин, Алерган, Allergan S, Chlorneoantergan, Chloropyribenzami ne h/cl., Chlortripelenamine h/cl., Налопурамін, Sinopen, Suprastin, Synopen	Таблетки; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах	0,025; 2% - 1 мл
Astemizole	Асмовал, Астелонг, Астемісан, Гісманал, Гістазол, Гісталонг, Стелерт, Мібірон, Стеміз, Alermizol, Asmoval, Astelong, Astemisan, Ifirab, Mibiron, Hismanal, Histalong, Lembil, Histamanal, Stelert, Stemiz, Vagran	Таблетки; Пероральна суспензія у флаконах	0,01; 0,005; 0,001/1 мл - 50 мл, 100 мл

Acrivastatine	Семпрекс, Semprex	Капсули	0,008
Azelastine	Алергодил, Allergodil	Таблетки; Спрей для інтраназального введення у флаконах; Розчин (очні краплі) у флаконах	0,002; 0,1%-10 мл (0,14 мг/доза); 0,05%-6 мл, 10 мл
Dimetindene	Феністил, Феностил, Fenistil, Fenostil Retard	Таблетки ретард; Пероральний розчин у флаконах; Гель у тубах	0,0025, 0,004; 0,1% - 10 мл, 20 мл; 0,1% - 20,0; 30,0
<u>Loratadine</u>	Алерприв, Клавористин, Кларготил, Кларисенс, Кларитин, Кларифер, Кларотадин, Кларфаст, Lomilan, Ломілан, Loridin ЛораГЕКСАЛ, Лоратин, Лорид, Лоридин, Тирлор, Еролін, Claritin, Clarotadinum, Klarisens, Loratin,	Таблетки; Сироп у флаконах; Пероральна суспензія у флаконах	0,01; 0,001/1 мл -100 мл, 120 мл; 0,1% - 30 мл, 100 мл
Mebhydrolin	Діазолін, Мєбгидролін, Омерил, Dialin, Diazolinum, Incidal, Mebhydrolini Napadisylas, Omeril	Таблетки; Драже	0,1; 0,05, 0,1
Azelastine	Алергодил, Allergodil	Таблетки; Інтраназальний спрей у флаконах; Очні краплі у флаконах	0,002; 0,14 мг/1доза - 10 мл; 0,05% - 6 мл, 10 мл
Qiufenadine	Фенкарол, Квифенадин, Phencarolum	Таблетки	0,025
Terfenadine	Бронал, Гістадин, Дейлерт,	Таблетки; Пероральна	0,06, 0,12; 0,6% -30 мг/5 мл

	<p>Карадонел, Рапідал, Ритер, Тамагон, Телдан, Теридин, Терфед, Терфена, Тофрин, Трексил, Bronal, Caradonel, Daylert, Histadine, Rapidal, Riter, Seldane, Tamagon, Teridine, Termenadin, Thelladadan, Triludan, Tofrin, Toldan, Teridine, Termenadin, Thelldan, Triludan, Tofrin, Toldan, Trexyl, etc.</p>	<p>суспензія у флаконах</p>	
Cyproheptadine	<p>Перитол, Adekin, Apetigen, Astonin, Cipractin, Cyprodin, Istabin, Pariactin, Peritol, Supersan, Vieldrin, Vinorex, інш.</p>	<p>Таблетки; Сироп у флаконах</p>	<p>0,004; 0,04% -0,4 мг/1 мл - 100 мл</p>
Fenspiride	<p>Ереспал, Eurespal</p>	<p>Таблетки; Сироп у флаконах</p>	<p>0,08; 0,2% - 150 мл</p>
Ebastine	<p>Кестин, Kestine</p>	<p>Таблетки</p>	<p>0,01</p>
Cetirizine	<p>Алерза, Алертек, Аналергін, Зетринал, Зинцет, Зиртек, Зодак, Летизен, Парлазин, Цетиринакс, Цетрин, Alerza, Allertec, Cetirinaх, Cetrine, Letizen, Parlazin, Reactine, Zetrinal, Zodac, Zyncet, Zyrtec, інш.</p>	<p>Таблетки; Пероральний розчин у флаконах</p>	<p>0,01; 1% - 10 мл, 20 мл</p>
Desloratadine	<p>Дезлоратадин, Дезлоратадину гемісульфат,</p>	<p>Порошок- субстанція; Таблетки;</p>	<p>0,005, 0,0025;</p>

	Еріус, Лордестін, NeoClarityn, Claramax, Clarinex, Larinex, Aerius, Dazit, Azomyr, Deselex, Delot	Сироп	0,5 мг/1 мл - 60 мл, 120 мл;
Levocetirizine	Ксизал, Гленцет, Супрастинекс, Цезера, Зенаро, Алерзин, Цетрилев, Алерон, Л-цет, Allear, Alcet, Cezera, Glencet, Seasonix, Suprastinex, Teczine, T-Day Syrup, Vozet, Zyxem, Zilola, Xaltec, Xozal, Xusal, Xyzal	Таблетки; Пероральний розчин у флаконах; Сироп	0,005; 5 мг/1 мл - 10 мл, 20 мл; 2,5 мг/5 мл
Fexofenadine	Телфаст, Allegra, Allerfex, Beksist- sanovel, Gifast, Dinox, Fexadin, Fexofast, Rapido, Telfast	Таблетки; Капсули	0,03, 0,06, 0,12, 0,18; 0,12, 0,8;
Vamipine	Совентол, Soventol	Гель у тубах	2% - 20,0
Cimetidine	Альтрамет, Апо- Циметидин, Беломет, Гістодил, Йенаметидин, Нейтронорм, Ново-Циметин, Примамет, Симесан, Симетидин, Тагамет, Улкузал, Улькометин, Цигамет, Цимегексал, Цимедин, Цимет, Циметигет, Цинамет, Altramet, Belomet, Venomet,	Таблетки; Таблетки ретард; Капсули; Сироп; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах	0,2, 0,3, 0,4; 0,35; 0,2, 0,3; 4% - 5 мл; 10% - 2 мл

	Cigamet, Cimesan, Histodyl, Primamet, Tagamet, Zagastrol, Ulcometine, Ulcuzal, інш.		
Ranitidine	Апо-Ранітидин, Ацидекс, Ацилок-Є, Ген-Ранітидин, Гертокалм, Гі-кар, Гістак, Дизоран, Дуоран, Зантак, Зоран, Неосептин Р, Ново-Ранідин, Пепторан, Рабіпур, Раніберл, Ранігаст, Ранісан, Ранісон, Ранітаб, Ранітал, Ранитард, Ранітин, Рантаг, Рантак, Ринтид, Ренкс, Улкодин, Acidex, Улькуруан, Ulcosan, Ульсерекс, Uran, Язитин, Aciloc-E, Anistal, Gertocalm, Histac, Raniberl, Ranigast, Ranisan, Ranital, Ranitin, Rantac, Renx, Zantac, Zantin, Zoran, Ulcodin, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин для в/м, в/в ін'єкцій в ампулах	0,075, 0,15, 0,2, 0,3; 1% - 5 мл, 10% - 2 мл
<u>Famotidine</u>	Антодин, Апо-Фамотидин, Аципеп, Блокацид, Гастероген, Гастрин, Гастросидин, Квамател, Лецедил, Невофам, Пепсидин, Топцид, Ульфамід, Ульцеран, Фамогард,	Таблетки; Порошок для в/в ін'єкцій в ампулах	0,02, 0,04; 0,02

	Фамодар, Фамоніт, Фамопсин, Фамосан, Фамоцид, Фудон, Асіпер, Ulfamid, Amifatidine, Antodine, Blokacid, Famocid, Famodar, Femocin, Fudon, Fluxid, Gaster, Gasterogen, Topcid, Lecedil, Novafam, Pepcidine, Pepcid, Pepdul, Quamatel, Ulceran, інш.		
Nizatidine	Аксид, Axid	Капсули; Парентеральний розчин для в/в ін'єкцій в ампулах	0,15, 0,3; 2,5% - 4 мл
Roxatidine	Роксан, Roxane	Таблетки ретард; Таблетки форте	0,075; 0,15
Lafutidine	Стогар, Протекадин, Stogar, Protecadin	Таблетки	0,005
Ebrotidine	Ebrocit, Ebrodin, Ulsanic	Таблетки	0,4
Dinoprost	ПГF ₂ , Простин F ₂ , Ензапрост Ф, Amoglandin, Enzaprost F, Minprostine F _{2α} , Panacelan F, Prostaglan, Prostarmon, Prostarmon F, Prostin F _{2α}	Парентеральний розчин для в/в, інтраамніальних, екстраамніальних, інтравагінальних ін'єкцій в ампулах	0,5% - 1 мл, 5мл, 8 мл
Dinoprostone	ПГЄ ₂ , Препідил, Простагландин Є ₂ , Цервіпрост, Cerviprost, Enzaprost E, Medullin, Predinil, Prepidil, Prostin E ₂ Prostarmon E, інш.	Парентеральний розчин для в/в ін'єкцій в ампулах Вагінальний гель Порошок для ін'єкцій у шприцах	0,1%, 0,5% - 1 мл; 0,017%, 0,034%, 0,07% - 3 мл; 0,0005

Carboprost tromethamine	Nemabate, Tham	Парентеральний розчин для в/м, інтраамніальних ін'єкцій в ампулах	250 мкг - 1 мл
Misoprostol	Сайтотек, Цитотек, Cytotec,	Таблетки;	0,2 мг;
Misoprostol + diclophenac sodium	Artrotec	Таблетки	0,2 мг + 200 мг
Alprostadil	Алпростан, Вазапростан, Каверджект, Мьюз, ПГЄ1, Простин ВР, Едекс, Alprostane, Caverject, Edex, Mews, Minprog, Prostadin, Prostavasin, Prostin VR, Vazaprostan	Порошок для ін'єкцій в ампулах (в/м, в/в) Порошок для ін'єкцій у флаконах (в/м, в/в) Концентрат в ампулах (в/м, в/в) Уретральні супозиторії	0,01 мг, 0,02 мг; 0,01 мг, 0,02 мг; 0,05% - 0,2 мл; 0,25 мг, 0,5 мг; 1мг
Epoprostenol	Flolan	Порошок для ін'єкцій у флаконах (в/в)	500 мкг; 1,5 мг
Poprost	Вентавіс, Іломедин, Ventavis, Ilomedin	Інгаляції розпорошеного розчину	10 мкг/1 мл (1 доза 2,5 мкг)
Treprostinil	Remodulin, Tyvaso	Парентеральний розчин у флаконах для п/шк., в/в введення; Розчин для інгаляцій в ампулах	1,0 мг/1 мл-20 мл; 2,5 мг/1 мл-20 мл; 5 мг/1 мл - 20 мл; 10 мг /1 мл- 20 мл; 2,9 мл (0.6 мг/1 мл) - 1 доза - 3 вдихи Tyvaso (18 мкг)
Latanoprost	Xalatan, Monopost	Очні краплі у флаконах	0,005% - 2,5 мл
Bimatoprost	Lumigan, Allergan, Ganfort	Очні краплі у флаконах	100 мкг /1 мл - 3мл; bimatoprost 300 мкг /1 мл + timolol (малеат) 5 мг /1 мл
Travoprost	Траватан, Travatan, Alcon DuoTrav	Очні краплі у флаконах	40 мкг/1 мл; travoprost 40 мкг + timolol (у вигляді малеату) 5 мг /1 мл

Montelukast	Сінгуляр, Singular	Таблетки жувальні	5 мг
Zafirlucast	Аколат, Accolate	Таблетки	20 мг
Zileuton	Зіфло, Syflo	Таблетки	0,3; 0,6
Ozagrel	Доменан, Domenan	Таблетки	0,1; 0,2

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Які небажані побічні ефекти можна очікувати у хворого з нападом суправентрикулярної аритмії після внутрішньовенного введення аденозину?*

- a) *артеріальна гіпотензія
- b) артеріальна гіпертензія
- c) *короткочасна асистолія
- d) *відчуття оніміння у кінцівках
- e) психомоторне збудження

2. *Рекомендована доза аденозину може бути підвищена у хворих:*

- a) які приймають діазепам
- b) у хворих із серцевою недостатністю
- c) у хворих із нирковою, або печінковою недостатністю
- d) *у хворих, які приймають метилксантини (кофеїн, теофелін, теобромін)
- e) у хворих при сумісному призначенні з допаміном

3. *Виберіть вірне ствердження:*

- a) *у хворих із хворобою Паркінсона, шизофренією, які пов'язані з порушенням допамінергічної нервової передачі, порушується і імунна функція організму
- b) *допамін може бути синтезованим у імунних клітинах і діяти на них
- c) доза допаміну не впливає на його фармакологічні ефекти
- d) екзогенний допамін, як ЛЗ, легко долає ГЕБ і може таким чином впливати на ЦНС
- e) *екзогенний допамін, як ЛЗ, не долає ГЕБ і не може таким чином впливати на ЦНС

4. *Виберіть вірне ствердження:*

- a) *серотонін підвищує функціональну активність тромбоцитів
- b) серотонін знижує функціональну активність тромбоцитів
- c) *серотонін стимулює виділення медіаторів алергії та запалення із опасистих клітин
- d) серотонін блокує виділення медіаторів алергії та запалення із опасистих клітин
- e) *велика кількість ендogenous серотоніну продукується у кишечнику

5. *Які небезпечні побічні ефекти можуть викликати серотонінові агоністи, що тривало використовуються у хворих на мігрень?*

- a) мікрогематурію
- b) артеріальну гіпотонію
- c) *перітонеальний фіброз

d) *фіброз клапанів серця

e) міастенію

6. *Капітан корабля страждає на сезонну алергію. Який із запропонованих лікарських засобів може бути призначений йому?*

a) діфенгідрамін (diphenhydramine)

b) прометазин (promethazine)

c) хлоропірамін (chloropyramine)

d) гістамін (histamine)

e) *фексофенадин (fexofenadine)

7. *Виберіть вірне ствердження:*

a) клемастин (clemastine) є блокатором H₂ гістамінових рецепторів

b) лоратадин (loratadine) є блокатором H₁ гістамінових рецепторів 1 покоління

c) *левокабастин (levocabastine) є блокатором H₁ гістамінових рецепторів для місцевого застосування

d) *циметидин (cimetidine) блокує H₂ гістамінові рецептори і є препаратом 1 покоління

e) *фамотидин (famotidine) є блокатором H₂ гістамінових рецепторів 3 покоління

8. *Яке із запропонованих стверджень є вірним?*

a) *блокатори H₁ гістамінових рецепторів 3 покоління не викликають значних побічних ефектів, в меншому ступені долають ГЕБ ніж блокатори H₁ гістамінових рецепторів 1 покоління

b) через встановлену довгострокову безпеку блокатори H₁ гістамінових рецепторів 1 покоління є препаратами вибору для початку лікування алергічних станів

c) усі H₁ гістамінові блокатори не впливають на швидкість рухових реакцій у водіїв при керуванні автотранспортом

d) H₁ гістамінові блокатори використовуються для лікування гострої анафілаксії

e) блокатори H₁ гістамінових рецепторів 1, 2, 3 покоління однаково легко долають ГЕБ

9. *Виберіть із запропонованих лікарських засобів агоністи FP протанойдних рецепторів для лікування глаукоми:*

a) *латанопрост (latanoprost)

b) біматопрост (bimatoprost)

c) *травопрост (travoprost)

d) епінефрин (epinephrine)

e) зілеутон (zileuton)

10. *Виберіть вірне ствердження:*

a) монтелукаст (montelukast) є агоністом лейкотрієнових рецепторів, стимулює бронхоспазм, бронхіальну секрецію і набряк слизової оболонки бронхів

- b) * монтелукаст (montelukast) є антагоністом лейкотрієнових рецепторів, має бронхорозширюючий ефект, знижує бронхіальну секрецію і набряк слизової оболонки бронхів
- c) * зілеутон (zileuton) є інгібітором 5-ліпоксигенази, знижує тонус гладеньких м'язів бронхів і рівень еозинофілів у дихальних шляхах
- d) *лейкотрієни мають більш потужний скорочувальний ефект на гладенькі м'язи ніж гістамін
- e) гістамін має більш потужний скорочувальний ефект на гладенькі м'язи ніж лейкотрієни

11. Складіть вірні ланцюжки із препаратів

- a) мізопростол (misoprostol)
- b) дінопростон (dinoprostone)
- c) алпростаділ (alprostadil)
- d) ілопрост (iloprost)
- e) біматопрост (bimatoprost)

та показів для їх використання:

- f) терапевтичний аборт
- g) у якості гастропротектора
- h) імпотенція
- i) глаукома
- j) легенева гіпертензія

вірна відповідь:

- b-f
- a-g
- c-h
- d-j
- e-i

Розділ 5. Холінергічні агоністи, антихолінестеразні оборотної та необоротної дії, реактиватори холінестерази

Ліки, які діють у ділянці холінергічних синапсів, називаються **холінотропними**. Медіатором холінергічних синапсів є *ацетилхолін (Ацх)*. **Синапс** – це місце передачі нервового імпульсу, місце первинної фармакологічної реакції. Холінергічний синапс побудований з пресинаптичного та постсинаптичного утворів, між якими знаходиться синаптична щілина. На постсинаптичній мембрані знаходяться холінергічні рецептори (холінорецептори), які є специфічними білками з певною просторовою будовою. Утворення комплексу ацетилхолін-холінорецептор відповідає принципу структурної комплементарності.

Перший крок передачі нервового імпульсу в холінергічних нейронах – це синтез ацетилхоліну: холінацетилтрансфераза каталізує реакцію холіну з

ацетил-Ко-ензимом А (КоА) з утворенням Ацх. На *другому етапі* передачі нервового імпульсу в холінергічних нейронах відбувається зберігання Ацх у везикулах (пухирцях): Ацх міститься у пресинаптичних пухирцях спільно з аденозинтрифосфорною кислотою і протеогліканами. *Третім кроком* є виділення Ацх у синаптичний простір. *Четвертим кроком* є зв'язування Ацх (після його дифузії через синаптичний простір) із постсинаптичними рецепторами на клітинах-мішенях, або із пресинаптичними рецепторами на мембрані нейрона. Цей процес призводить до біологічних реакцій в клітинах, таких як ініціація нервового імпульсу в постгангліонарних волокнах, активація певних ферментів в ефекторних клітинах при посередництві вторинних месенджерів. *П'ятий крок* нейротрансмісії в холінергічних нейронах – це деградація Ацх: ацетилхолінестераза (Ахе) руйнує Ацх до холіну та ацетату в синаптичній щілині. *Шостий крок* є утилізація холіну: у нейроні холін ацетилюється у Ацх і зберігається до наступного потенціалу дії.

Розрізняють мускаринчутливі рецептори – М-холінорецептори і нікотинчутливі рецептори – Н-холінорецептори на поверхні ефекторних органів.

Таблиця 13. Місця розташування та ефекти активації М-холінорецепторів

Місця розташування	Ефекти активації*
ЦНС	збудження
Вегетативні ганглії	покращення передачі нервового імпульсу
Око	-міоз, -зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ), -спазм акомодатії (встановлення зору на близьке бачення)
Бронхи	підвищення тонуусу бронхіальних м'язів і бронхіальної секреції, що призводить до бронхоспазму
Серце	кардіодепресивний ефект: негативний інотропний ефект (зниження сили серцевих скорочень); негативний дромотропний ефект (сповільнення передачі нервового імпульсу по серцевому м'язу); негативний хронотропний ефект (брадикардія)
ШКТ	підвищення тонуусу гладеньких м'язів стінки і зниження тонуусу сфінктерів, що призводить до діареї, абдомінального болю
Жовчний міхур	підвищення тонуусу гладеньких м'язів стінки і зниження тонуусу сфінктерів, що призводить до активного викиду жовчі
Сечовий міхур	підвищення тонуусу гладеньких м'язів стінки і зниження тонуусу сфінктерів, що призводить до

	неконтрольованого сечовиділення
Матка	підвищення тону́су м'язів матки
Гладенькі м'язи судин	зниження тону́су гладеньких м'язів судин, що призводить до вазодилатації
Екзокринні залози: слинні шлункові кишкові слізні потові бронхіальні	підвищення секреції залоз

* – ефекти активації М-холінорецепторів – це фармакологічні ефекти М-холінергічних агоністів прямої і непрямої дії.

Таблиця 14. Місця розташування та ефекти активації Н-холінорецепторів

Місця розташування	Ефекти активації*
Задня доля гіпофізу	підвищення секреції антидіуретичного гормону (АДГ), що призводить до набряків
Вегетативні ганглії	покращення передачі нервового імпульсу
Каротидний синус	стимуляція хеморецепторів і, таким чином, стимуляція дихального і вазомоторного центрів, що призводить до інтенсифікації дихання і циркуляції крові
Мозковий шар наднирників	підвищення секреції адреналіну, в результаті чого відбувається підвищення АТ і частоти серцевих скорочень (тахікардія)
Скелетні м'язи	покращення передачі нервового імпульсу

* - ефекти активації Н-холінорецепторів – це фармакологічні ефекти Н-холінергічних агоністів.

Згідно механізму дії усі холінергічні агоністи розділяються на: М-, Н-холіноміметики; М-холіноміметики; Н-холіноміметики; антихолінестеразні (оборотної та необоротної дії), реактиватори холінестерази.

Класифікація Холіноміметиків, Антихолінестеразних і Реактиваторів холінестерази

- **М-, Н- холіноміметики**
Acetylcholine (Ацетилхолін)
Carbachol (Карбахол)
- **М- холіноміметики**
Pilocarpine (Пілокарпін)
Aceclidine (Ацеклідін)
Cisapride (Цизаприд)
- **Н- холіноміметики**

Lobeline (Лобелін)

Cytisin (Цитизин)

- **Антихолінестеразні**

- оборотної дії:

третинні аміни:

Physostigmine (Фізостигмін)

Galanthamine (Галантамін)

четвертинні аміни:

Neostigmine methylsulfate (Неостигміну метилсульфат)

Pyridostigmine bromide (Піридостигміну бромід)

Ambenonium chloride (Амбенонію хлорид)

Distigmine bromide (Дистігміну бромід)

- необоротної дії:

Arminum (Армін)

- **Реактиватори холінестерази**

Trimedoxime bromide (Тримедоксиму бромід)

Alloximum (Алоксим)

Izonitrozinum (Ізонітрозин)

Diaethuximum (Диетиксим)

Механізм дії прямих холінергічних агоністів (холіноміметиків). Холінергічні агоністи імітують ефекти Ацх, зв'язуючись безпосередньо із М- і Н- холінорецепторами, але вони мають більшу тривалість дії ніж Ацх.

Механізм дії непрямих холінергічних агоністів оборотної дії (антихолінестеразних оборотної дії). Непрямі холінергічні агоністи – антихолінестеразні оборотної дії є інгібіторами Ахе, що збільшує термін дії Ацх, поліпшує накопичення Ацх в синаптичному просторі і викликає холіноміметичні ефекти в організмі людини. В результаті дії цих препаратів відбувається стимуляція, як мускарінчутливих, так і нікотинчутливих рецепторів в ефektorних органах. Крім того, за хімічною будовою розрізняють інгібітори холінестерази третинні аміни, які долають ГЕБ і ефективні при патологічних змінах функцій ЦНС та інгібітори холінестерази четвертинні аміни, які не долають ГЕБ і через це не ефективні при патології ЦНС, а використовуються при порушеннях периферичної холінергічної інервації.

Механізм дії непрямих холінергічних агоністів необоротної дії (антихолінестеразних необоротної дії). Непрямими холінергічними агоністами – антихолінестеразними необоротної дії є фосфорорганічні сполуки. Вони можуть ковалентно зв'язуватися з Ахе, що призводить до довготривалого підвищення рівня Ацх в холінергічних синапсах. Багато з цих препаратів є надзвичайно токсичними і використовуються в якості нервово-паралітичних речовин у військових цілях, або в якості інсектицидів.

Механізм дії реактиваторів ацетилхолінестерази. Ці препарати можуть активувати зв'язану Ахе і використовуються, як протиотрута для антихолінестеразних необоротної дії.

Фармакологічна характеристика холінергічних агоністів

Показання до застосування М-холіноміметиків:

Пілокарпін:

- Глаукома
- Тромбоз центральної вени сітківки, гостра непрохідність артерій сітківки, атрофія зорового нерва для покращення трофіки ока
- Ксеростомія (сухість слизової оболонки ротової порожнини)

Системна дія препарату не використовується через його високу токсичність. Найбільш небезпечним проявом отруєння пілокарпіном є набряк легень.

Ацеклідин:

- Глаукома
- Атонія шлунку, кишечника, жовчного міхура, сечового міхура, матки
- Післяпологові маткові кровотечі
- Для прискорення перистальтики при рентгенологічному дослідженні ШКТ

Дизаприд:

- Атонія шлунку, кишечника, жовчного міхура, сечового міхура, матки
- Рефлюкс-езофагіт
- Для прискорення перистальтики при рентгенологічному дослідженні ШКТ

Побічні ефекти М-холіноміметиків:

- Міоз
- Спазм акомодациї
- Брадикардія, серцеві блокади, артеріальна гіпотонія
- Бронхоспазм
- Спазми кишечника, абдомінальні болі, діарея/неконтрольоване випорожнення кишечника
- Гіперсалівація, пітливість
- Неконтрольований діурез
- Судоми

Протипоказання до застосування М-холіноміметиків:

- Бронхіальна астма
- Важка ішемічна хвороба серця (ІХС)
- Виражений атеросклероз (АС)
- Органічні хвороби серця, порушення провідності в міокарді
- Виражені порушення функції печінки, нирок
- Епілепсія
- Гіперкінези, хвороба Паркінсона

- Вагітність
- Запальні процеси в абдомінальній порожнині

Гостре отруєння препаратами з М-холіноміметичною дією може виникати при їх передозуванні або при вживанні грибів з роду *Inocybe*, гриба мухомора (*Amanita*) – містять отруйну речовину мускарин. У хворого розвивається діарея, виникають болі у животі, звуження зіниць, слинотеча, бронхоспазм, сплутаність свідомості, судоми, кома. *Допомога* при такому отруєнні полягає у промиванні шлунку і введенні фізіологічних антагоністів: препаратів з М-холіноблокуючою дією – атропіну сульфат, а також – симптоматичне лікування.

Показання до застосування Н-холіноміметиків:

В сучасній клінічній практиці застосовуються надзвичайно рідко, частіше – в експериментальній фармакології.

- Пригнічення респіраторного центру – зупинка дихання рефлекторного походження, а саме внаслідок вдихання подразнюючих речовин, при травмах, електрошоці, оперативних втручаннях, отруєнні морфіном, чадним газом (цититон – 0.15% розчин цитизину, 1% розчин лобеліну)
- Шок, колаптоїдні стани, пригнічення кровообігу і дихання у хворих з інфекційними захворюваннями (цититон, як препарат, який має здатність підвищувати АТ завдяки рефлекторному збудженню судинорухового центру, стимуляції симпатичних гангліїв та мозкового шару наднирників)
- *Останні роки* Н-холіноміметики використовуються як допоміжні засоби для полегшення абстинентного синдрому при відмові від тютюнопаління: таблетки “Tabex” і “Lobesilum”.

Побічні ефекти Н-холіноміметиків:

- у випадку ентерального введення:

- Слабкість
- Запаморочення
- Нудота
- Головний біль

- у випадку швидкого парентерального введення:

- Зупинка дихання
- Порушення нервового проведення по серцевому м'язу
- Артеріальна гіпотонія

Протипоказання до застосування Н-холіноміметиків:

- для ентерального введення:

- Недостатність кровообігу
- Артеріальна гіпертензія
- Кровотеча, загострення виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки

- для парентерального введення:

- Кровотеча

- набряк легень
- Пневмоторакс
- Переломи ребер
- Фіброкавернозний туберкульоз
- Захворювання кардіоваскулярної системи
- Чужорідне тіло у трахеї і/або бронхах
- Повне пригнічення респіраторного центру

Показання до застосування антихолінестеразних:

- Глаукома (крім галантаміну гідроброміду, який викликає набряк кон'юнктиви)
- Післяопераційна атонія кишечника і сечового міхура (доцільно призначати четвертинні аміни, які не долають ГЕБ: неостигміну метилсульфат, піридостигміну бромід, амбенонію хлорид, дистигміну бромід)
- Міастенія
- Парези, паралічі, неврити, поліневрити
- М'язевий параліч, пов'язаний з порушенням функції головного і спинного мозку (доцільно призначати третинні аміни, які долають ГЕБ: фізостигмін, галантамін)
- Антихолінестеразні третинні аміни (фізостигмін, галантамін) використовують у якості активаторів психічних (когнітивних) функцій при хворобі Альцгеймера
- Антидоти у разі передозування недеполяризуючими міорелаксантами і М-холіноблокаторами (найчастіше використовується неостигміну метилсульфат, як препарат периферичної і короточасної дії)
- Ксеростомія (у стоматологічній практиці)

Побічні ефекти антихолінестеразних:

- Міоз
- Спазм акомодатії

При системній дії:

- Брадикардія, серцеві блокади, гіпотензія
- Бронхоспазм
- Спазми кишечника, абдомінальні болі, діарея/неконтрольований стул
- Гіперсалівація, пітливість
- Неконтрольований діурез
- Судоми

Протипоказання до застосування антихолінестеразних:

- Епілепсія
- Гіперкінези
- Бронхіальна астма
- Стенокардія
- Брадикардія

Реактиватори холінестерази використовуються для лікування отруєння антихолінестеразними необоротної дії, тобто фосфорорганічними сполуками.

Таблиця 15. Лікарські форми холінергічних агоністів, антихолінестеразних, реактиваторів холінестерази

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Acetylcholine	Ацетилхолін, Acetylcholine chloride	Порошок в ампулах	0,1; 0,2
Carbachol	Карбахолін, Carbacholine, Isopto carbachol, Oftan carbachol, Secretin, Carbachol, Carbaminoylcholine Carbamiotin, Carcholin, Doryl, Duracholine, Enterotonin, Glaucamil, Jestril, Lentin, Moryl, Tonocholin, інш.	Очні краплі; Очні краплі (Carbacel, Isopto carbachol); Порошок/таблетки; Парентеральний розчин (в/в, в/м, п/шк) в ампулах	0,5%; 1%; - 5 мл; 0,75%; 1,5%; 2,25% і 3% - 5 мл; 0,001; 0,01%; 0,025% - 1 мл
<u>Pilocarpine</u>	Ізопто-карпін, Офтан Пілокарпін, Пілогель, Саладжен, Isopto- carpine, Pilocarpinum hydrochloridum, Oftan Pilocarpine, Pilocar, Pilogel, Pilocarpine optifilm, Pilocarpine-long, Humacarpine, Salagen	Очні краплі: у контейнерах, у флаконах, у тубах- крапельницях, у флаконах; Очна мазь у тубах; Очна мазь у контейнерах; Водний розчин у флаконах; Очні плівки; Очний гель (Pilogel) у тубах; Таблетки (Salagen)	1%; 2%; 4% - 0,5 мл; 10 мл; 1% - 1,5 мл; 1%; 6% - 5 мл; 1%; 2%; 4% - 5,0; 1%; 2%; 4% - 5мл; 1% - 5 мл; 0,0027; 4% - 5,0; 0,005
Aceclidine	Ацеклідін, Aceclidine, Glaudin, Glaunorm,	Парентеральний розчин (п/шк.) в ампулах;	0,2% - 1 мл;

	Glaucostat	Очна мазь Порошок для очних крапель: Очні краплі (екстемпоральний розчин)	3%; 5% - 20,0; 2%; 3%; 5%
Cisapride	Координакс, Періперид, Перістил, Сизапро, Цисап, Цисапід, Цисаприд, Coordinax, Peristil, Cisapro, Cisap, Cisapid, Prepulsid	Таблетки; Пероральна суспензія у флаконах; Парентеральний розчин в ампулах	005; 0,01; 0,1% - 60 мл; 100 мл; 0,2%; 0,5% - 2 мл
Lobeline	Лобелін, Lobeline hydrochloride, Лобетон Лобезил, Lobesil, Antisol, Atmulatin, Bantron, Lobatox, Lobeton, Lobidan, інш.	Парентеральний розчин (в/в, в/м) у тубах-шприцах, в ампулах; Таблетки	1% - 1 мл; 0,002
Cytisin	Цититон, Cytitone, Табекс, Tabex, Циперкутен ТТС, Supercuten TTS, Cytisin films	Водний розчин в ампулах (в/в, в/м) Таблетки; Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС); Плівки на ясна	0,15% - 1 мл; 0,0015; 125 мг/30 см ² 0,0015
Physostigmine	Езерину саліцилат, Physostigmine salicylate, Eserine salicylas,	Порошок	
Galanthamine	Galanthamine hydrobromide, Нівалін, Nivalin, Reminyl	Порошок; Парентеральний розчин (п/шк.); Пероральний розчин; Таблетки	0,1%, 0,25%, 0,5%, 1% - 1 мл; 0,4% - 100 мл; 0,004; 0,008; 0,012
<u>Neostigmine methylsulfate</u>	Прозерин, Proserinum	Порошок; Парентеральний розчин в ампулах	0,05% - 1 мл;

		(в/в, в/м, п/шк.); Гранули для дітей; Таблетки	60,0; 0,015
Pyridostigmine bromide	Калімін, Kalymin 60 N, Kalimin forte, Местинон, Mestinon	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м, п/шк.); Таблетки; Драже	0,06; 0,5% - 1 мл; 0,01; 0,06
Ambenonium chloride	Оксазил, Oxazylum	Порошок; Таблетки	0,001; 005; 0,01
<u>Distigmine bromide</u>	Убретид, Нехамаріум bromide, Ubretid, Ubritol	Таблетки; Парентеральний розчин (в/м) в ампулах	0,005; 0,1% - 1мл
Arminum	Армін, Arminum	Очні краплі	0,005%; 0,01% - 10мл
Trimedoxime bromide	Дипіроксим, Трімедоксиму бромід, Dipyroximum	Порошок; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	15% - 1 мл
Alloximum	Алоксим, Alloximum	Порошок для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,075
Izonitrozinum	Ізонітрозин, Izonitrozinum	Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м)	40% - 3 мл
Diaethyximum	Діетіксим,	Парентеральний розчин в ампулах (в/м)	10% - 5мл

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Холінергічний синапс, фізіологічні процеси, які відбуваються у холінергічному синапсі при передачі нервового імпульсу, нейротрансмітер (нейромедіатор) холінергічної нервової передачі.
2. Типи холінергічних рецепторів.
3. Місця розташування та ефекти активації холінергічних рецепторів.
4. Визначення холінергічних агоністів.
5. Класифікація холінергічних агоністів згідно механізму їх дії.
6. МНН і торгові назви холіноміметиків, антихолінестеразних ЛЗ, реактиваторів холінестерази.
7. Механізм дії прямих і непрямих холінергічних агоністів, реактиваторів холінестерази.
8. Особливості і фармакобезпеку застосування різних фармакологічних груп холінергічних агоністів (прямих холінергічних агоністів,

антихолінестеразних ЛЗ оборотної і необоротної дії, реактиваторів холінестерази) в сучасних умовах.

9. Побічні ефекти холінергічних агоністів, заходи їх попередження.

10. Токсичні ефекти різних фармакологічних груп холінергічних агоністів та їх антидоти.

11. Протипоказання до застосування різних груп холінергічних агоністів.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Хворому на гострий напад глаукоми призначений пілокарпін (*pilocarpine*). Головною причиною такого призначення є:

- a) здатність припиняти дію ацетилхолінестерази
- b) селективна дія на Н-холінорецептори
- c) здатність пригнічувати секрецію екзокринних залоз
- d) *здатність знижувати ВОТ
- e) неможливість подолати ГЕБ

2. Група військових зазнала дію нервово-паралітичного газу – речовинами з групи фосфорорганічних сполук. У військових проявилися симптоми паралічу скелетних м'язів, підвищеної бронхіальної секреції, міозу, брадикардії, судом. Яке лікування в цьому випадку буде найбільш коректним?

- a) *введення атропіну і одного з реактиваторів ацетилхолінестерази: trimedoxime bromide, alloximum, izonitrozinum, diaethyximum
- b) введення одного з реактиваторів ацетилхолінестерази: trimedoxime bromide, alloximum, izonitrozinum, diaethyximum
- c) нічого не призначати, а чекати фізіологічного відновлення дії ацетилхолінестерази
- d) введення тільки атропіну
- e) введення неостигміну (*neostigmine methylsulfate*).

3. У хворого була діагностована виражена міастенія. Який препарат із запропонованих є препаратом вибору при лікуванні даної хвороби?

- a) алоксим (*alloximum*)
- b) лобелін (*lobeline*)
- c) ацетилхолін (*acetylcholine*)
- d) *піридостигміну бромід (*pyridostigmine bromide*)
- e) неостигміну метилсульфат (*neostigmine methylsulfate*)

4. Виберіть із запропонованих побічні ефекти ацеклідину (*aceclidine*):

- a) атонія кишечника
- b) атонія сечового міхура
- c) *слинотеча
- d) *пронос
- e) підвищення ВОТ

5. Вкажіть головні показання до застосування неостигміну метилсульфату (*neostigmine methylsulfate*):

- a) *атонія кишечника
- b) *затримка сечі
- c) коліки (кишечна, ниркова, печінкова)
- d) бронхіальна астма
- e) *у якості антидоту для антидеполяризуючих міорелаксантів

Розділ 6. Холінергічні антагоністи

Холінергічні антагоністи (холінергічні блокатори, антихолінергічні ЛЗ) зв'язуються з холінергічними рецепторами і блокують передачу нервового імпульсу у парасимпатичній нервовій системі. Одними з них є холінергічні антагоністи, які блокують М-холінорецептори, інші – Н-холінорецептори. Серед останніх розрізняють гангліоблокатори і міорелаксанти (курареподібні ЛЗ). Розрізняють і ЛЗ, які блокують М- і Н-холінорецептори і для яких характерна не тільки периферична, але і центральна блокуюча дія на холінорецептори. Ці ЛЗ називаються центральними холіноблокаторами.

Механізм дії М-холіноблокаторів – це блокада М-холінорецепторів.

Механізм дії гангліоблокаторів. Гангліоблокатори специфічно взаємодіють з нікотинчутливими холінорецепторами вегетативних гангліїв, як парасимпатичної, так і симпатичної нервової системи.

Механізм дії міорелаксантів. Загалом, міорелаксанти периферичної дії (курареподібні засоби) блокують Н-холінорецептори нервово-м'язових синапсів. *Деполарізуючі міорелаксанти* – лептокураре (*leptocurare*) зв'язуються з Н-холінорецепторами і діють подібно Ацх. На відміну від Ацх, *деполарізуючі міорелаксанти* викликають стійку деполаризацію Н-холінорецепторів, тому що ці ЛЗ не так швидко руйнуються Ахе, як Ацх. В наслідок цього, деполарізуючі міорелаксанти залишаються у високих концентраціях у синаптичній щілині, довгий час є зв'язаними з Н-холінорецепторами і забезпечують стійку стимуляцію Н-холінорецепторів. Це робить рецептор нездатним до передачі нервового імпульсу, що призводить до зупинки нервової передачі у скелетних м'язах. Виходячи з вищевикладеного, деполарізуючі міорелаксанти не мають фармакологічних антидотів. *Неполарізуючі міорелаксанти* – пахікураре (*pahucurare*) взаємодіють з Н-холінорецепторами і тим самим попереджають зв'язування їх з Ацх, що призводить до зниження чутливості Н-холінорецепторів до Ацх, та запобігають деполаризації мембран м'язевих клітин і скороченню м'язів. *Неполарізуючі міорелаксанти* конкурують з Ацх за Н-холінорецептори, але не активують їх, і тому вони називаються конкурентними блокаторами. Ефекти неполарізуючих міорелаксантів можна подолати високими концентраціями Ацх у синаптичній щілині. З цього витікає, що антидотами

неполяризує м'якорелаксантів є антихолінергестеразні оборотної дії – інгібітори Ахе у синаптичній щілині.

М'якорелаксанти змішаної дії в першій фазі викликають деполаризацію Н-холінергестерів, а в другій – діють як неполяризує м'якорелаксанти. У разі їх передозування можна використовувати антихолінергестеразні оборотної дії у якості антидотів.

М'язове розслаблення при дії м'якорелаксантів настає у наступній послідовності: м'язи пальців рук, м'язи пальців ніг, м'язи очей, м'язи кінцівок, м'язи голови, шиї, тулуба, міжреберні м'язи, діафрагма, внаслідок чого настає зупинка дихання. Відновлення проведення імпульсу по скелетним м'язам відбувається у зворотному напрямку.

Таблиця 16. Місця розташування та ефекти блокади М-холінергестерів

Місця розташування	Ефекти блокади*
ЦНС	різні М-холіноблокатори мають різну дію на ЦНС (пригнічення, або стимуляція), крім того, дія на ЦНС має дозозалежний характер Так, <i>атропін</i> у середніх терапевтичних дозах має незначний ефект на ЦНС, у високих терапевтичних дозах збуджує ЦНС, у токсичних дозах – пригнічує ЦНС. <i>Скополамін</i> на відміну від атропіну діє на ЦНС у низьких терапевтичних дозах і викликає пригнічення ЦНС
Вегетативні ганглії	сповільнення передачі нервового імпульсу
Око	-мідріаз -підвищення ВОР -параліч акомодатії – циклоплегія (встановлення зору на дистальне бачення)
Бронхи	зниження тонузу бронхіальних м'язів і бронхіальної секреції, що призводить до бронходилататії
Серце	Кардіопозитивний ефект: позитивний інотропний ефект (підвищення сили серцевих скорочень) позитивний дромотропний ефект (прискорення проведення нервового імпульсу по серцевому м'язу) позитивний хронотропний ефект (тахікардія) позитивний батмотропний ефект (підвищення збудливості серцевого м'яза)
ШКТ	зниження тонузу гладеньких м'язів стінки і підвищення тонузу сфінктерів, що призводить до атонії ШКТ і закріпів
Жовчний міхур	зниження тонузу гладеньких м'язів стінки і підвищення тонузу сфінктерів, що призводить до атонії жовчного міхура і застою жовчі

Сечовий міхур	зниження тонусу гладеньких м'язів стінки і підвищення тонусу сфінктерів, що призводить до атонії сечового міхура і затримки сечовиділення
Матка	зниження тонусу м'язів
Екзокринні залози: потові Бронхіальні, слинні, шлункові, кишкові, слізні	зниження секреції, що призводить до сухості слизових оболонок (ксерозу)

* - ефекти блокади М-холінорецепторів – це фармакологічні ефекти М-холінергічних антагоністів.

Таблиця 17. Місця розташування та ефекти блокади Н-холінорецепторів.

Місця розташування	Ефекти блокади*
Задня доля гіпофізу	зниження секреції АДГ
Вегетативні ганглії	сповільнення передачі нервового імпульсу
Каротидний синус	зниження активності респіраторного і вазомоторного центрів, що призводить до зупинки дихання, розширення судин, артеріальної гіпотонії
Мозковий шар наднирників	зниження секреції адреналіну, зниження АТ, брадикардія
Скелетні м'язи	сповільнення передачі нервового імпульсу по скелетним м'язам, міорелаксація

* - ефекти блокади Н-холінорецепторів – це фармакологічні ефекти Н-холінергічних антагоністів.

Класифікація холіноблокаторів

- **М-, Н- холіноблокатори (центральної дії)**

Trihexyphenidyl (Тригексифеніділ)

Benactyzine (Бенактизин)

третинні аміни: Adiphenine (Адифенін)

 Aprophene (Апрофен)

 Arpenalum (Арпенал)

- **М-холіноблокатори**

- a) рослинного походження:*

Atropine (Атропін)

Platylhylline (Платифілін)

Scopolamine (Скополамін)

Homatropine hydrobromide (Гоматропіну гідробромід)

Atropa Belladonna medications (препарати Красавки): Extractum/Tinctura

Belladonnae; Besalolum; Bepasalum; Bethiolum; Anusolum; Bellaspon;

Bellastesin; Belalginum

- b) синтетичні:*

- четвертинні аміни (периферичної дії): Metocinium iodide

(Метоцинію йодид)

Hyoscine butylbromide, Butylscopolamine (Гіосцину)

бутилбромід, Бутилскополамін)

Ipratropium bromide (Іпратропію бромід)

Pirenzepine (Пірензепін)

Tropicamide (Тропикамід)

Tiotropium bromide (Тіотропію бромід)

Troventolum (Тровентол)

- ***H-холіноблокатори:***

- ***Гангліоблокатори:***

- третинні аміни (центральної дії): Rempidine (Пемпідин)

- Pachycarpine hydroiodide (Пахікарпіну гідройодид)

- четвертинні аміни (периферичної дії): Hexamethonium benzosulfonate (Гексаметонію бензосульфонат)

- Azamethonium bromide (Азаметонію бромід)

- Trepirium iodide (Трипірію йодид)

- Dimecolinum (Дімеколін)

- ***Міорелаксанти:***

- ***1) Деполяризуючі (leptocurare)***

- Succinylcholine (Сукцинілхолін)

- ***2) Недеполяризуючі (pahucurare)***

- Tubocurarine (Тубокурарин)

- Pancuronium (Панкуроній)

- Pipecuronium bromide (Піпекуронію бромід)

- Mellictinum (Меліктин)

- Atracurium besilate (Атракурію безілат)

- Vecuronium bromide (Венкуронію бромід)

- ***3) Змішаної дії***

- Dioxonium (Діоксоній)

- ***Міорелаксанти (за тривалістю дії):***

- ***Короткої дії (тривалість дії 5-7 хвилин):***

- Suxamethonium chloride, Succinylcholine (Суксаметонію хлорид, Сукцинілхолін)

- ***Середньої тривалості дії (тривалість дії до 40 хвилин):***

- Atracurium besilate (Атракурію безілат)

- Vecuronium bromide (Венкуронію бромід)

- ***Тривалої дії (тривалість дії більш ніж 40 хвилин):***

- Tubocurarine (Тубокурарин)

- Pancuronium bromide (Панкуронію бромід)

- Pipecuronium bromide (Піпекуронію бромід)

Фармакологічна характеристика холінергічних антагоністів

Показання до застосування M-, H-холіноблокаторів:

- Хвороба/синдром Паркінсона

- Печінкова, кишкова, ниркова коліки, шлункова/дуоденальна виразкова хвороба, абдомінальні болі
- Ендартеріїти
- Неврити
- Премедикація у пацієнтів із спазмом гладеньких м'язів
- Дослідження очного дна
- Сухий надсадний кашель (пригнічують кашльовий рефлекс)

Побічні ефекти М-, Н-холіноблокаторів:

- Пригнічення ЦНС
- Мідріаз
- Підвищення ВОТ
- Параліч акомодатії (циклоплегія)
- Тахікардія, екстрасистолія
- Запори
- Дисфункція жовчного міхура
- Затримка сечі

Протипоказання до застосування М-, Н-холіноблокаторів:

- Глаукома
- Органічні хвороби серця із тахікардією, екстрасистолією
- Атеросклероз
- Гостра ниркова і печінкова недостатність
- Гіпертрофія простати

Показання до застосування М-холіноблокаторів:

- Дослідження очного дна
- Підбір лінз, окулярів
- Гострі інфекції райдужної оболонки ока, рогівки і тканин ока для медичної іммобілізації
- Травми ока (для медичної іммобілізації)
- Спазми гладеньких м'язів внутрішніх органів (печінкова, кишкова, ниркова коліки, шлункова/дуоденальна виразкова хвороба, коліка, абдомінальні болі)
- Геморой
- Тріщини заднього проходу
- Цистити
- Нічне нетримання сечі (ніктурія, енурез ноктурна)
- Бронхоспазм
- Спазм судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, або ІХС (*платифілін*)
- Спазм мозкових судин
- Мігрень
- Атріовентрікулярні блокади серця
- Премедикація
- Порушення функції вестибулярного апарату

Побічні ефекти М-холіноблокаторів:

- Мідріаз
- Циклоплегія – параліч акомодациї
- Зниження секреції екзокринних залоз – сухість слизових оболонок (ксероз) – ксерофтальм, ксеродерма, ксероміктерія, ксеростомія, зниження в'язкості мокротиння, захриплість голосу, лихоманка
- Затримка сечі у сечовому міхурі
- Розширення периферичних судин
- Артеріальна гіпотензія
- Пригнічення/Стимуляція ЦНС
- Параліч дихання
- Підвищення ВОТ
- Закрепи

Протипоказання до застосування М-холіноблокаторів:

- Глаукома
- Органічні хвороби серця із тахікардією, екстрасистолією
- Атеросклероз
- Гостра ниркова і печінкова недостатність
- Гіпертрофія простати
- Атонія кишечника

Показання до застосування гангліоблокаторів:

- Керована гіпотонія під час операції (для мінімізації крововтрат)
- Підсилення скоротливої активності міометрію (*пахікарпін*)
- Спазм периферичних судин
- Гіпертензивний криз
- набряк легень
- набряк мозку
- Гангліоніти
- Виразкова хвороба шлунку та/або дванадцятипалої кишки

Побічні ефекти гангліоблокаторів:

- Ортостатична (постуральна) гіпотензія
- Тахікардія
- Закрепи
- Вздуття живота (метеоризм)
- Ксерофтальм (сухість ока)
- Циклоплегія
- Психічні розлади
- Тремор
- Підвищення ВОТ

Протипоказання до застосування гангліоблокаторів:

- Глаукома
- Артеріальна гіпотонія
- Атеросклероз

- Інфаркт міокарду/ІХС
- Мозковий інсульт
- Феохромоцитома
- Ниркова і печінкова недостатність

У 50-ті - 60-ті роки минулого століття гангліоблокатори були першими ефективними ЛЗ для лікування артеріальної гіпертензії. Але, згідно з роллю гангліонарної парасимпатичної та симпатичної нервової передачі та з оглядом на супровід гіпотензивного ефекту гангліоблокаторів численними негативними побічними ефектами, в сучасній клінічній практиці їх застосування значно обмежене.

Показання до застосування міорелаксантів:

- Для розслаблення скелетних м'язів упродовж хірургічного втручання
- Репозиція відламків зламаних кісток
- Вправлення вивихів
- Пращець

В анестезіологічній практиці антидеполяризуючі (недеполяризуючі) міорелаксанти застосовуються для тривалої м'язевої релаксації, тоді як деполяризуючі міорелаксанти – для короткочасної м'язевої релаксації.

Побічні ефекти міорелаксантів:

- Ослаблення діафрагми
- Артеріальна гіпотонія, колапс
- Мікротравми і м'язеві болі після хірургічного втручання
- Гіпертермія (притаманна пацієнтам з вродженою структурною міопатією (хвороба центрального стрижня))
- Тривале апное
- Гіперкаліємія
- Анафілаксія (рідко)

Особливістю фармакологічних ефектів міорелаксантів є їх здатність підвищувати виділення гістаміну, що обумовлює такі побічні ефекти, як тривале апное, анафілаксія, кардіо-васкулярний колапс. Крім того, існують умови, які сприяють появі побічних ефектів міорелаксантів: зміна температури тіла; електролітний дисбаланс, особливо відносно вмісту калію, так як міорелаксанти можуть витіснити калій з клітин (сукцинілхолін-індукована гіперкаліємія може бути життєво небезпечною); низький рівень бутирилхолінестерази (генетичний дефект, попередній прийом антихолінестеразних ЛЗ, попадання з їжею фосфорорганічних сполук, вагітність, захворювання печінки), що призводить до зниження швидкості біотрансформації сукцинілхоліну (подовжує тривалість його дії і, як наслідок, міорелаксацію міжреберних м'язів і тривалість апное); наявність у хворого латентної міастенії, або злоякісного захворювання, такого як дрібноклітинна карцинома легень з міастенічним синдромом Ітона-Ламберта; зниження кровопостачання скелетних м'язів, яке призводить до сповільнення елімінації міорелаксантів, а також до сповільнення елімінації міорелаксантів

веде порушення печінкової функції (для *vecuronium*), ниркової функції (для *rapcuronium*).

Протипоказання до застосування міорелаксантів:

- Алергія
- Міастенія
- Декомпенсована серцева недостатність
- Респіраторна недостатність
- Ниркова і/або печінкова недостатність

На додаток, сукцинілхолін не призначається, або призначається з умовою ретельного нагляду, пацієнтам з не травматичним рабдоміолізом, рваною раною очного яблука, спинномозковими травмами з параплегією, або квадроपлегією, або м'язевою дистрофією. Сукцинілхолін вже не призначається дітям до 8 років, виключно у разі гострої ситуації, яка потребує негайної інтубації, або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Відносно побічних ефектів є повідомлення про гіперкаліємію, рабдоміоліз, зупинку серця. У чутливих пацієнтів сукцинілхолін викликає спазм жувальних м'язів (*trismus masseter spasm*), що може утруднювати ендотрахеальну інтубацію і керування диханням.

У випадках *передозування недеполяризуючих міорелаксантів*, або виникнення загрозливих для життя побічних ефектів, ефективним антидотом для них є неостигмін, який в свою чергу може викликати побічні ефекти, а саме артеріальну гіпотонію і/або бронхоспазм. В цьому разі можуть бути призначені симпатоміметичні аміни для підтримки АТ. Для протидії стимуляції М-холінорецепторів може бути даний атропін. Щоб зменшити шкоду від підвищення виділення гістаміну, призначають антигістамінні ЛЗ, особливо перед введенням міорелаксантів.

У разі *передозування депольаризуючими міорелаксантами*, або *міорелаксантами змішаного механізму дії*, або при виникненні загрозливих побічних ефектів у разі їх використання, необхідно підтримувати штучне дихання у пацієнта і виконати переливання свіжої цитратної крові, яка містить бутирилхолінестеразу.

Таблиця 18. Лікарські форми холінергічних антагоністів: М-, Н-холіноблокаторів, М-холіноблокаторів, гангліоблокаторів та міорелаксантів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Trihexuphenidyl	Апо-Трайгекс, Паркопан, Ромпаркин, Трифен, Cyclodolum, anti- Spas, Antitrem, Аparkan, Atrane, Аро-Trihex,	Таблетки	0,001; 0,002; 0,005

	Parkopan, Peragit, Ripanol, Tremin, Trixyl, Trifen, інш.		
Benactyzine	Бенактизин, Actozine, Amitakon, Amizylum, Benactina, Benactyzinum, Cafron, Cevanol, Lucidil, Nervatil, Neurobenzile, Parasan, Phobex, Procalm, Suavital, Tranquilline, інш.	Порошок для очних крапель (екстемпоральний розчин); Таблетки	1%; 2%; 0,001; 0,002
Adiphenine	Адифенин, Дифацил, Спазмолітин, Spasmolytin, Trasentin, Vagospasmyl, Vegavthin	Порошок	
Aprofene	Апрофен, Aprofene, Arprophenum	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (п/шк., в/м)	0,025; 1% - 1 мл
Arpenalum	Арпенал, Arpenalum	Таблетки	0,05
<u>Atropine</u>	Атромед, Atropinum, Atropine sulfate, Atromed	Порошок; Парентеральний розчин (в/в, в/м, п/шк.); Парентеральний розчин у тубах-шприцах Пероральний розчин у флаконах; Таблетки; Очні краплі у флаконах-крапельницях; Очна мазь; Очні плівки	0,05%; 0.1% - 1 мл; 0,1% - 1 мл; 0,1% - 10 мл; 0,0005; 1% - 5 мл; 10 мл; 15 мл; 20 мл; 30 мл; 1%; 0,0016
Tropicamide	Мідриацил,	Очні краплі у	0,5% - 10 мл;

	Мідрум, Mydriacyl, Mydrum, Midriaticum- Stulln PU	флаконах- крапельницях; Очні краплі у флаконах	0,5%, 1% - 10 мл
<u>Platyphylline</u>	Платифілін, Platyphylline- Ferein, Platyphylline- Darnitsa, Platyphylline hydrotartrate, Platyphylline hydrotartrate 0,2% Leciva-Geo, Platyphylline hydrotartrate solution for injections 0,2%, Platyphylline hydrotartrate tablets 0,005 g Theraphyllum, Platyphyllum Palufinum	Порошок; Таблетки; Parenteral solution in ampoules Пероральний розчин (екстемпоральний); Розчин для мікроклізм (екстемпоральний); Ректальні супозиторії; Таблетки (Platyphylline hydrotartrate 0,003; Phenobarbital 0,03; Papaverine hydrochloride 0,03); Таблетки (Platyphylline hydrotartrate 0,005; Phenobarbital 0,02, Papaverine hydrochloride 0,02)	0,005; 0,2% - 1 мл; 0,5%; 0,5%; 1%; 0,01
Scopolamine	Скополамін, Hyoscini hydrobromidum, Scopolaminum hydrobromicum Scopolaminum hydrobromicum	Порошок; Парентеральний розчин (п/шк.); Очні краплі; Eye ointment Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС); Розчин у флаконах;	0,05% - 1 мл; 0,25%; 0,25%; 0,25% -5 мл; 10 мл

	cum methylcelluloso Aeronum	Таблетки (scopolamine camphoric acid 0,0001 cum hyoscyamine camphoric acid 0,0004)	
Homatropine hydrobromide	Homatropinum hydrobromidum, Homatropinum hydrobromicum, Гоматропін	Порошок; Очні краплі у флаконах	0,25% - 5 мл
Extractum Belladonnae siccum	екстракт Беладони	Екстракт	0,015
Tinctura Belladonnae	настойка Беладони	Настоянка	10 мл
Extractum Belladonnae + Phenyl salicylate	Бесалол, Besalolum	Таблетки (Extractum Belladonnae 0.01; Phenyl salicylate 0.3)	
Phenyl salicylate + Papaverinum h/cl. + Extractum Belladonnae	Бепасал, Verasalum	Таблетки (Phenyl salicylate (salol) 0.3; Papaverinum h/cl. 0,03; Extractum Belladonnae 0,012)	
Extractum Belladonnae + Ichthyol	Бетіол, Bethiolum	Ректальні супозиторії (Extractum Belladonnae 0,015; Ichthyol 0,2)	
Extractum Belladonnae + Xeroformium + Zinc sulfate + Glycerol	Анузол, Anusolum	Ректальні супозиторії (Extractum Belladonnae 0,02; Xeroformium 0,1; Zinc sulfate 0,05; Glycerol 0,12)	
Phenobarbital + Ergotamine tartrate +	Беласпон, Bellaspom	Таблетки (Phenobarbital 0,02; Ergotamine tartrate	

Belladonnae alkaloids		0.0003; Belladonnae alkaloids 0,0001)	
Belladonnae extract + Benzocaine	Беластезин, Bellastesinum	Таблетки (Belladonnae extract 0,015; Benzocaine 0,3)	
Metamizole sodium + Benzocaine + Belladonna extract + Sodium hydrocarbonate	Белалгін, Bellalginum	Таблетки (Metamizole sodium 0,25; Benzocaine 0,25; Belladonna extract 0,015; Sodium hydrocarbonate 0,1)	
Metocinium iodide	Метацинію йодид, Methacinum	Таблетки; Парентеральний розчин (в/в, в/м, п/шк.)	0,002; 0,1% - 1 мл
<u>Hyoscine butylbromide, Butylscopolamine</u>	Бутилскополамін у бромід, Бускопан Гіосцину бутилбромід, Гіосцин-Н-бутилбромід, Спаніл, Buscopan, Buscolysin, Buscopin, Buscoridin, Hyoscine-N-butylbromide, Spanil, Spasmalexin, Tirantil, Toscoran	Драже; Ректальні супозиторії; Парентеральний розчин (в/в, в/м, п/шк.)	0,01; 0,01; 2% 1 мл
Ipratropium bromide	Арутропід, Атровент, Вагос, Ітроп, Atrovent, Arutropid, Itrop, Normosecretol, Vagos	Аерозоль у балоні; Розчин для інгаляцій у флаконах; Порошок для інгаляцій у капсулах; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	15 мл; 0,025% - 20 мл; 0,005; 0,0005 мг/1 мл
Tiotropium	Spiriva, Tiova,	Розчин для	4,5 мл

bromide	Respimat	інгаляцій у катриджах; Капсули з порошком для інгаляцій із спеціальним інгалятором	18 мкг
Troventolum	Трувент, Truvent	Дозований аерозоль у балончиках	15 мл
<u>Pirenzepine</u>	Гастрил, Гастрозем, Гастроцепін, Гастромен, Гастропін, Гастроцепін, Пірегексал, Пірен, Abrinas, Bisvanil, Duogestral, Gastril, Gastrol, Gastromen, Gastropin, Gastropiren, Gastrozem, Ulcin, Leblon, Pirehexal, Piren, Pirigast, Ulcerin, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м)	0,025; 0,05; 0,5% - 2 мл
Pempidine	Пемпідин, Pempidine, Pempidini tosylas, Pempidine tosylate, Synapleg, Pirilenum, Perolysen, Tenormal, інш.	Порошок; Таблетки	0,005
Pachycarpine	Pachycarpine hydrochloride, d-Спартеина гидройодид, Пахікарпін	Порошок; Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/м, п/шк.)	0,1; 3% - 2 мл
Hexamethonium benzosulfonate	Benzohexonium, Hexonium, Бензогексоній,	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах	0,1; 2,5% - 1 мл

	Bistrium, Gangliostat, Hexameton, Hexanium, Hexathide, Hiohex, Methobromin, Methonium, Vegolysen, інш.	(в/в, в/м, п/шк.)	
<u>Azamethonium bromide</u>	Азаметонію бромід, Pendiomid, Pentamethazene, Pentaminum Пентамін,	Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м)	5% - 1 мл, 2 мл
Dimecolinum	Dimecolonium iodide, Димеколонія йодид	Таблетки	0,025; 0,05
Trepirium iodide	Трепірію йодид, Hygronium, Гігроній	Порошок для ін'єкцій у флаконах (в/в)	0,1
<u>Succinylcholine</u>	Суксаметонію хлорид, Suxamethonium chloride, Suxamethonium iodide, Suxamethonium bromide, Dithyllinum, Anectine, Quelicin, Дитилін А, Миорелаксин, Сукцинилхолина хлорид, Суксаметонія йодид, Суксаметонія бромід, Хлорсукциллин, Листенон, Анектин,	Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м); ліофілізований порошок у флаконах	2% - 5 мл, 10 мл 0,1; 0,2

	Бревидил М, Целокаин, Целокурин, Курахолин, Курацит, Куралест, Диацетилхолин, Лептосукцин, Пантолакс, Квелицин хлорид, Сколин, Суксинил, Синкурор, інш.		
Tubocurarine, D-tubocurarine, DTC	Amelizol, Curadetensin, Curarin, Delacurarine, Myostatine, Myricin, Tubadil, Tubaril, Tubarine, Tubocuran, Курарін-аста, Інтоксотрин, інш.	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	1% - 1 мл
Pancuronium	Панкуроній, Павулон, Pavulon, Pancuronium bromide	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,2% - 2 мл
<u>Pipecuronium bromide</u>	Arduan, Ардуан, Аперомид, Pipecurium bromide, Pipecuronium, Веро- Пипекуроний	Порошок для ін'єкцій в ампулах (в/в)	0,004
Mellictinum	Меліктин	Таблетки	0,02
Atracurium besilate	Тракріум, Tracrium, Notrixum, Нотриксум, Ridelat-C, Ріделат-С, Atracurium- Medargo	Парентеральний розчин в ампулах (i/v)	1% - 2,5; 5 мл

Atracurium chloride	Alloferin	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,5% - 2 мл
Vecuronium	Vecuronium bromide, Норкурон, Muscuron, Norcuron	Порошок для ін'єкцій у флаконах/ампулах (в/в)	0,004
Dioxonium	Діоксоній	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,1% - 5 мл

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення холінергічних антагоністів.
2. Класифікація холінергічних антагоністів згідно механізму їх дії, походження, особливостей хімічної структури.
3. Механізми дії різних класифікаційних груп холінергічних антагоністів.
4. Місця розташування та ефекти блокади холінергічних рецепторів.
5. Фармакодинаміка і фармакокінетика холінергічних антагоністів.
6. Небажані побічні ефекти різних груп холінергічних антагоністів заходи їх попередження.
7. Особливості і фармакобезпеку застосування різних фармакологічних груп холінергічних антагоністів.
8. Токсичні ефекти різних фармакологічних груп холінергічних антагоністів і їх антидоти.
9. Протипоказання до застосування різних груп холінергічних антагоністів.
10. МНН і торгові назви препаратів.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Хворий з обструктивним бронхітом і нападами бронхоспазму потребує ефективної терапії. Виберіть із запропонованих такий ефективний препарат.*
 - a) пірензепін (pirenzepine) (таблетки)
 - b) *іпратропію бромід (ipratropium bromide) (аерозоль)
 - c) скополамін (scopolamine) ТТС
 - d) кисень
 - e) тубокурарину хлорид (tubocurarine chloride) парентеральний розчин для в/в введення
2. *Вкажіть побічні ефекти, які виникають при застосуванні міорелаксантів:*
 - a) ортостатична (постуральна) гіпотензія
 - b) підвищення ВОТ

- c) *міастенія
 - d) підвищення тонусу скелетних м'язів
 - e) *мікротравми і м'язеві болі
3. Який на вашу думку препарат може викликати гострий напад глаукоми?
- a) *атропін (atropine)
 - b) пілокарпін (pilocarpine)
 - c) фізостигмін (physostigmine)
 - d) векуронію бромід (vecuronium bromide)
 - e) піридостигміну бромід (pyridostigmine bromide)
4. У деяких хворих в операційний період при застосуванні сукцинілхоліну (succinylcholine) у якості міорелаксанту виникає тривале апное. В наслідок чого це відбувається?
- a) внаслідок мутації у Н-холінорецепторах
 - b) внаслідок мутації ацетилхолінестерази
 - c) *генетично обумовлені знижені рівні холінестерази у плазмі крові
 - d) як результат атонії кишечника
 - e) пригнічення дихального центру у довгастому мозку
5. Під час роботи у саду фермер втратив свідомість, його частота серцевих скорочень була 45 в 1 хвилину, АТ - 80/40 мм рт. ст., відзначена пітливість, слинотеча. Лікування яким препаратом із запропонованих потребує цей хворий?
- a) фізостигмін (physostigmine)
 - b) норепінефрин (norepinephrine)
 - c) пахікарпіну гідрйодид (pachycarpine hydroiodide)
 - d) *атропін (atropine)
 - e) трепірію йодид (trepirium iodide)

Розділ 7. Адренергічні агоністи

Лікарські засоби, що діють у ділянці адренергічних синапсів називаються адренергічними. Головний медіатор симпатичної нервової системи – норадреналін (НА).

Процес передачі нервового імпульсу в адренергічних нейронах включає п'ять кроків. *Перший* – це синтез НА. Тирозин транспортується в адренергічний нейрон, де він гідроксильється у дигідроксифенілаланін (ДОФА) тирозингідроксилазою. ДОФА декарбоксильється ДОФА-декарбоксилазою у допамін (Д) у цитоплазмі пресинаптичних нейронів. Допамін гідроксильється допамін- β -гідроксилазою у НА. *Другий крок* – це зберігання НА у везикулах. Допамін, норадреналін, АТФ, β -гідроксилаза знаходяться у синаптичних везикулах. У мозковому шарі наднирників і визначених областях головного мозку НА перетворюється у адреналін (А) за

допомогою реакції метилювання. Наднирники виділяють у кров'яне русло 80% А і 20% НА. *Третій крок* – виділення НА з синаптичних везикул і дифузія його у синаптичну щілину. Після виділення із синаптичних везикул НА метаболізується за допомогою MAO у пресинаптичній структурі, далі – за допомогою катехол-орто-метилтрансферази (КОМТ) у синаптичній щілині, залишок НА із синаптичної щілини вертається у пресинаптичне утворення (цей процес має назву нейронального захоплення) – це первинний фізіологічний механізм припинення ефектів НА. Крім того, НА може потрапляти у загальне кров'яне русло за допомогою дифузії його із синаптичної щілини. Після нейронального захоплення НА може знову надходити у синаптичні везикули, або окислюватися MAO. *Четвертий крок* – це рецепторне зв'язування НА, як пресинаптичними рецепторами нервових закінчень, так і постсинаптичними рецепторами ефекторних органів. *П'ятим кроком* є видалення НА із синаптичної щілини. Це неактивні продукти метаболізму НА: ванілілмигдальна кислота, метанефрин, норметанефрин.

Відомі декілька типів **адренергічних рецепторів (адренорецепторів)**: α , β . Адренергічні рецептори поділяються на наступні підтипи: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$. Більш детальний розділ $\alpha 1$ адренорецепторів: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$; та $\alpha 2$ адренорецепторів: $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$, $\alpha 2D$. Такий детальний розділ α -адренорецепторів необхідний задля розуміння механізму дії та фармакологічних ефектів деяких ЛЗ, напр. тамсулозину, який є селективним блокатором $\alpha 1A$ адренорецепторів, що розташовані переважно у сечовивідному тракті і предміхуровій залозі, і використовується цей препарат для лікування доброякісної гіперплазії предміхурової залози.

Адренергічні агоністи (адреноміметики) підвищують активність симпатичної нервової системи. У відповідності до механізму дії деякі адренергічні агоністи прямо стимулюють адренергічні рецептори і називаються *адренергічними агоністами (міметиками) прямої дії*; інші адренергічні агоністи підвищують кількість нейромедіатора в адренергічних синапсах (НА, або його попередника – Д) і називаються *непрямими адренергічними агоністами, або симпатоміметиками*. Вони не тільки підвищують виділення НА з нервових закінчень, але і інгібують нейрональне захоплення НА в адренергічних синапсах і, таким чином, стимулюють α і β рецептори. Адренергічні нейрони знаходяться у ЦНС, а також у симпатичній нервовій системі і виділяють нейромедіатор НА, який є кінцевим продуктом синтезу катехоламінів в більшості симпатичних постгангліонарних нейронів. Катехоламініні нейротрансмітери зберігаються у мембран-зв'язаних везикулах. Адренергічні нейрони є мостом між гангліями та ефекторними органами. Розрізняють пресинаптичні і постсинаптичні адренергічні нейрони і рецептори на ефекторних органах. Тривале застосування β -агоністів призводить до інтерналізації, або секвестрації рецепторів, або даун-регуляції β -адренорецепторів. Це означає, що β -адренорецептори переходять у стан низького афінітету і зникають з поверхні мембран. Саме цей феномен пояснює розвиток толерантності до β -агоністів.

Таблиця 19*. Місця розташування та ефекти активації адренорецепторів**

Рецептор	Місця розташування	Ефекти активації*
α1	Судини шкіри, слизових оболонок, брижі, черевної порожнини, серця, легень, нирок	звуження судин, підвищення АТ, підвищення тону судин
	Око	мідріаз, зниження ВОТ
	Сфінктери ШКТ, включно жовчного міхура	підвищення тону
	Печінка	підвищення глікогенолізу
	Сечовий міхур, уретра	підвищення тону
	Матка	підвищення тону, скоротливої активності вагітної матки
	Бронхіальні залози	зниження секреції
	Нирки	слабке зниження секреції реніну
	Статеві органи чоловіків	стимуляція еякуляції
	Шкіра (піломоторні м'язи)	підвищення тону, скорочення м'язів
	Потові залози	підвищення секреції
	Слинні залози	незначне підвищення секреції K^+ і води
	Капсула селезінки	скорочення
	ЦНС	збудження
α2	ЦНС (вазомоторний центр довгастого мозку)	пригнічення вазомоторного центру, розширення судин, зниження АТ
	Периферичні судини	підвищення тону, звуження судин
	ШКТ	зниження тону, скоротливої активності

	Шлункова, кишкова секреція	зниження
	Тромбоцити	підвищення агрегації
	Симпатичні нейрони, вегетативні ганглії	пригнічення виділення НА
	Парасимпатичні нейрони, вегетативні ганглії	пригнічення виділення АЦХ
	Підшлункова залоза (β -клітини)	пригнічення виділення інсуліну
	Жирова тканина	пригнічення ліполізу
β1	Серце	кардіопозитивні ефекти: підвищення сили серцевих скорочень (позитивний іотропний ефект); прискорення передачі нервового імпульсу по серцевому м'язу (позитивний дромотропний ефект); тахікардія (позитивний хронотропний ефект); підвищення збудливості міокарду (позитивний батмотропний ефект)
	Судини скелетних м'язів	зниження тонузу судин, їх розширення
	Артерії нирок	зниження тонузу, розширення судин
	Нирки	підвищення секреції реніну
	Жирова тканина	підвищення ліполізу
	Задня доля гіпофізу	регуляція секреції АДГ
β2	Бронхи	зниження тонузу гладеньких м'язів (бронходилятація)
	Бронхіальні залози	підвищення секреції
	Периферичні судини	зниження тонузу (дилятація судин)

	ШКТ, включно жовчний міхур	зниження тонузу, скоротливої активності, (атонія)
	Матка	зниження тонузу (токолітичний ефект) вагітної і не вагітної матки
	Тромбоцити	зниження агрегації
	Сечовий міхур	зниження тонузу детрузору (затримка сечі)
	Печінка	підвищення глікогенолізу, глюконеогенезу, ліполізу
	Підшлункова залоза	незначне підвищення секреції інсуліну
	Капсула селезінки	зниження тонузу
	Скелетні м'язи	підвищення скоротливої активності, підвищення глікогенолізу, підвищення поглинання K^+ , розширення артерій у скелетних м'язах
	Жирова тканина	підвищення ліполізу
β3	Жирова тканина	підвищення ліполізу, підвищення вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) у крові
	Вуглеводний обмін	підвищення глікогенолізу, підвищення рівня глюкози в крові
D1	Серце	кардіопозитивні ефекти: позитивний інотропний; слабкий позитивний хронотропний ефект
	Периферичні судини	зниження тонузу, розширення судин, покращення периферичного кровообігу
	Сфінктери ШКТ	зниження тонузу

	Сфінктери сечового міхура	зниження тонусу
	ЦНС	стимуляція моторної активності
D2	ЦНС	зниження синтезу і секреції НА, АЦХ, Д, А
	Периферична нервова система	сповільнення передачі нервового імпульсу
	Нирки	зниження секреції реніну

* - представлені відомості базуються на даних, опублікованих у Goodman & Gilman's The Pharmacological Bases of THERAPEUTICS. 12 edition. Medical. 2011. – 2084 P.

** - ефекти активації адренергічних/допамінергічних рецепторів є фармакологічними ефектами адренергічних/допамінергічних агоністів.

Класифікація адреноміметиків

■ Адреноміметики прямої дії:

a) Неселективні α -, β -адреноміметики:

- $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$: Norepinephrine h/tr. – Норепінефрин г/тр. (Норадреналін г/тр.)

- $\beta 1$ $\beta 2$ $\alpha 1$, $\alpha 2$: Epinephrine h/chl., h/tr. – Епінефрин г/хл., г/тр., Dipivefrine – Дипивефрин

b) α -адреноміметики:

- $\alpha 1$: Phenylephrine (Фенілефрин)

Oxymetazoline (Оксиметазолін)

Tetryzoline (Тетризолін)

- $\alpha 1$, периферичні $\alpha 2$: Xylometazoline (Ксилометазолін)

Naphazoline (Нафазолін)

-центральні $\alpha 2$: Clonidine (Клонідин)

Guanfacine (Гуанфацин)

Methyldopa (Метилдофа/Метилдопа)

c) β -адреноміметики:

- $\beta 1$ $\beta 2$: Isoprenaline (Ізопреналін)

Orciprenaline sulfas (Орципреналіну сульфат)

- $\beta 1$: Dobutamine (Добутамін)

- $\beta 2$: короткої дії (3-8h.) Fenoterol (Фенотерол)

Salbutamol (Сальбутамол)

Terbutalin (Тербуталін)

Hexoprenaline (Гексопреналін)

тривалої дії (10-12h.)

Salmeterol (Сальметерол)

Formaterol (Форматерол)

■ Адреноміметики непрямої дії (Симпатоміметики):

-Ephedrine (Ефедрин), Pseudoephedrine (Псевдоефедрин)

■ Допаміноміметики:

-D, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$: Dopamine/Dopamine (Допамін/Дофамін), Ibopamine (Ібопамін)
-D2: Bromocriptine (Бромокриптин), Cabergolin (Каберголін), Quinagolide
Хінаголід)

Фармакологічна характеристика адренергічних агоністів Особливості деяких адреноміметиків

Epinephrine h/chl, h/tr. ($\beta 1$, $\beta 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$)

Особливістю епінефрину є той факт, що його вплив на відповідні рецептори залежить від дози препарату. Так, у невеликій дозі він збуджує тільки β -адренорецептори, а у середній та великій дозах – як β -, так і α -адренорецептори. Під впливом епінефрину на серце діють два протилежні механізми дії: прямий стимулюючий $\beta 1$ -адренорецепторний і гальмівний рефлекторний через блукаючий нерв.

Фармакологічні ефекти епінефрину (адреналіну):

- Кардіопозитивний (кардіостимулюючий) – за рахунок стимуляції $\beta 1$ -адренорецепторів, але в результаті підвищення ударного об'єму рефлекторно через блукаючий нерв розвивається брадикардія
- Бронхорозширюючий (бронходилатуючий) – за рахунок стимуляції $\beta 2$ -адренорецепторів (достатнім є підшкірне введення препарату)
- Підвищення АТ при в/в струминному введенні епінефрину – за рахунок стимуляції α -адренорецепторів судин шкіри, слизових оболонок, брижі, органів черевної порожнини ($\alpha 1$ -адренорецептори) і посилення серцевої діяльності ($\beta 1$ -адренорецептори)
- Одразу після введення епінефрину підвищується АТ, в подальшому – АТ знижується. Сумарний ефект епінефрину на АТ виражається у підвищенні систолічного АТ і зниженні діастолічного АТ.
- Звуження артеріол шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів, включно нирок (α -стимулюючі ефекти) і розширення судин, які надходять до печінки і скелетних м'язів ($\beta 2$ -стимулюючі ефекти).
- Підвищення функціональних можливостей скелетних м'язів, покращення кровотоку у скелетних м'язах
- Функціональний антагоніст інсуліну (підвищує рівень глюкози в крові шляхом стимуляції глікогенолізу у печінці – $\beta 2$ -стимулюючі ефекти)
- Стимуляція деградації глікогену до молочної кислоти, збільшення рівню лактату в крові (β -стимулюючі ефекти на скелетні м'язи)
- Перешкоджання виділенню біологічно активних речовин (БАР) з опасистих клітин
- Зниження ВОТ через судинозвужувальну дію, зменшення продукції внутрішньоочної рідини
- Мідріаз завдяки стимуляції $\alpha 1$ -адренорецепторів *musculus dilatator pupillae* райдужної оболонки

Показання до застосування епінефрину:

- Зупинка серця (внутрішньосерцеве, інтратрахеальне введення епінефрину)
- Анафілактичний шок
- Ангіоневротичний набряк гортані
- Бронхоспазм
- Гіпоглікемічна кома (у випадку передозування інсуліну), корисною в цьому випадку є і стимуляція епінефрином α_2 -адренорецепторів підшлункової залози, що призводить до гальмування секреції інсуліну
- Відкритокутова глаукома
- Дослідження очного дна
- Місцева анестезія (разом з місцевими анестетиками для подовження їх дії)

Побічні ефекти епінефрину:

- Серцеві аритмії на фоні зростання автоматизму і провідності, особливо у стані гіпоксії: епінефрин підвищує потребу серцевого м'яза у кисні, що обмежує використання епінефрину, як пресорного ЛЗ
- Артеріальна гіпотонія після короткочасної гіпертензії
- Атонія ШКТ
- Мідріаз і легкий розлад акомодатції
- Бронхоспазм, який пов'язаний з втратою чутливості β_2 -адренорецепторів до епінефрину і збереження чутливості до нього α -адренорецепторів гладеньких м'язів (при повторному введенні епінефрину, як проявлення тахіфілаксії)
- Гіпокалемія через збільшення надходження іонів калію в клітини (β_2 -адреностимулюючі ефекти)
- Тремор через збудження пресинаптичних β_2 -адренорецепторів у холінергічних синапсах, що супроводжується підвищенням виділення ацетилхоліну і покращенням нервово-м'язової провідності
- Звуження судин слизових оболонок, шкіри, черевної порожнини

У високих терапевтичних дозах епінефрин долає ГЕБ і викликає збудження ЦНС: головний біль, нервозність, безсоння, блювоту

Протипоказання до застосування епінефрину:

- Разом з адреноміметиками (небезпека серцевих аритмій)
- Разом з загальними анестетиками: Cyclopropane, Halothane, Isoflurane (небезпека серцевих аритмій)
- Разом з діуретиками і серцевими глікозидами (небезпека серцевих аритмій)
- Пацієнти з бронхіальною астмою в поєднанні з ІХС, артеріальною гіпертензією, атеросклерозом та іншими органічними хворобами міокарду
- Кардіогенний та геморагічний шок, так як може підсилювати ішемію внутрішніх органів, зокрема нирок
- Пацієнти з цукровим діабетом

Dipivefrine (Дипивефрин) (очні краплі – протиглаукомний ЛЗ) – відноситься до проліків, легко проникає у передню камеру ока, де піддається ферментативному гідролізу з утворенням епінефрину. В свою чергу епінефрин знижує продукцію внутрішньоочної рідини і збільшує її відтік.

Norepinephrine h/tr.(α_1 , α_2 , β_1)

Особливістю механізму дії норепінефрину є факт першочергової і переважної стимуляції ним α -адренорецепторів, в меншому ступені – β_1 -адренорецепторів.

Фармакологічні ефекти норепінефрину (Норадреналіну):

- Звуження судин
- Кардіопозитивний (кардіостимулюючий)
- Гіпертензивний

Показання до застосування норепінефрину:

- Гостра артеріальна гіпотонія (упродовж хірургічного втручання, шок, колапс, отруєння, після видалення феохромоцитом)
- Місцева анестезія (разом з місцевими анестетиками для подовження їх дії), наприклад препарати Xylestesin-F "Forte" (lidocaine + norepinephrine), Trimecaine with noradrenaline for injections (trimecaine + norepinephrine)

Побічні ефекти норепінефрину:

- Погіршення периферичного кровообігу
- При кардіогенному і геморагічному шоці з вираженою гіпотензією норепінефрин може погіршити кровопостачання внутрішніх органів
- Брадикардія, як рефлекторна відповідь на зростання ударного об'єму серця, що призводить до незмінності хвилинного об'єму або навіть до його зменшення
- Серцеві аритмії
- Судинозвужувальний до виникнення гангрен у випадку введення у тканини (підшкірно, внутрішньом'язево)
ТІЛЬКИ ВНУТРІШНЬОСУДИННЕ ВВЕДЕННЯ!!!
- Тремор
- При високих терапевтичних дозах норепінефрин долає ГЕБ і викликає збудження ЦНС: головний біль, нервозність, безсоння

Протипоказання до застосування норепінефрину:

- Разом з адреноміметиками (небезпека серцевих аритмій)
- Разом з загальними анестетиками: Cyclopropane, Halothane, Isoflurane (небезпека серцевих аритмій)
- Геморагічний та кардіогенний шок
- Атеросклероз
- Вагітність
- AV блокади
- Введення у тканини організму (при випадковому потраплянні норепінефрину під шкіру, у м'язи необхідно негайно ввести навколо

місця введення норепінефрину розчин α -адреноблокатора, а саме фентоламіну).

Phenylephrine ($\alpha 1$)

є синтетичним $\alpha 1$ -адреноміметиком

Фармакологічні ефекти фенілефрину:

- Судинозвужувальний
- Мідріаз
- Протинабряковий (деконгестативний/антиконгестативний)

Показання до застосування фенілефрину:

- Колапс, артеріальна гіпотонія
- Профілактика зниження АТ при інфекційних захворюваннях, отруєннях
- Риніт
- Кон'юнктивіт, іридоцикліт
- Дослідження очного дна
- Місцева анестезія (разом з місцевими анестетиками для подовження їх дії)
- Може бути застосований при зниженні артеріального тиску під час галотанового (фторотанового) та ізофлуранового наркозу

Побічні ефекти фенілефрину:

- Погіршення мікроциркуляції при кардіогенному і геморагічному шоці
- Брадикардія
- Ксероз (сухість слизових оболонок)

Протипоказання до застосування фенілефрину:

- Блокади серця
- Атеросклероз
- Тенденція до ангіоспазму
- Серцева недостатність

Oxymetazoline ($\alpha 1$), Tetryzoline ($\alpha 1$), Xylometazoline ($\alpha 1$, peripheral $\alpha 2$), Naphazoline ($\alpha 1$, peripheral $\alpha 2$)

Фармакологічні ефекти оксиметазоліну, тетризоліну, ксилометазоліну, нафазоліну:

- Судинозвужувальний

Показання до застосування оксиметазоліну, тетризоліну, ксилометазоліну, нафазоліну:

- Гострий і алергічний риніт, кон'юнктивіт, іридоцикліт, синусит, евстахіїт, сінна лихоманка

Побічні ефекти оксиметазоліну, тетризоліну, ксилометазоліну, нафазоліну:

- Сухість і атрофія слизової оболонки
- Мідріаз
- Тахіфілаксія
- Артеріальна гіпертензія

- Тахікардія
- Збудження ЦНС: головний біль, нервозність, безсоння, нудота, блювота

Протипоказання до застосування оксиметазоліну, тетризоліну, ксилометазоліну, нафазоліну:

- Артеріальна гіпертензія
- Серцеві аритмії

*Clonidine (central α_2), Guanfacine (central α_2),
Methyldopha (central α_2)*

Фармакологічні ефекти клонідину, гуанфацину, метилдофи:

- Гіпотензивний
- Зниження ВОТ

Показання до застосування:

- Артеріальна гіпертензія
- Глаукома (для клонідину)
- Алкогольна абстиненція

Побічні ефекти:

клонідину, гуанфацину:

- Седативний
- Аналгезивний
- Синдром відміни
- Ортостатична гіпотензія

метилдофи:

- Брадикардія
- Лікарська залежність

Протипоказання до застосування:

- Атеросклероз
- ІХС
- Разом з іншими ЛЗ, які пригнічують ЦНС
- Серцеві аритмії, блокади серця

Isoprenaline ($\beta_1 \beta_2$), Orciprenaline sulfas ($\beta_1 \beta_2$)

Фармакологічні ефекти ізопреналіну, орципреналіну сульфату:

- Кардіопозитивний
- Бронхорозширюючий
- Судинорозширюючий за рахунок зменшення периферичного опору судин нирок, брижі, скелетних м'язів, що призводить до зниження діастолічного і системного АТ
- Покращення кровопостачання внутрішніх органів
- Перешкоджання виділенню БАР з опасистих клітин

Показання до застосування ізопреналіну, орципреналіну сульфату:

- Бронхоспазм
- Бронхіальна астма

- AV блокади серця
- Профілактика нападів Морганьї-Адамса-Стокса

Побічні ефекти ізопреналіну, орципреналіну сульфату:

- Тахікардія
- Серцеві аритмії
- Артеріальна гіпотонія
- Тремор
- Збудження ЦНС
- Головний біль
- Гіперглікемія
- Гальмування скоротливої активності матки – токолітичний ефект

Протипоказання до застосування ізопреналіну, орципреналіну сульфату:

- Атеросклероз
- Серцеві аритмії
- Артеріальна гіпотонія
- Цукровий діабет
- Органічні хвороби ЦНС

Dobutamine ($\beta 1$)

Фармакологічні ефекти добутаміну:

- Сильний позитивний інотропний
- Покращення ниркового кровообігу

Показання до застосування добутаміну:

- Кардіогенний шок
- Гостра серцева недостатність
- Хронічна серцева недостатність (іноді)

Побічні ефекти добутаміну:

- Тахікардія
- Серцеві аритмії
- Болі в серці
- Бронхоспазм
- Збудження ЦНС
- Толерантність при безперервному введенні упродовж 3-4 діб

Протипоказання до застосування добутаміну:

- Органічні хвороби серця з порушенням серцевого ритму
- Органічні хвороби ЦНС
- Атеросклероз
- Артеріальна гіпертензія

Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin, Salmeterol, Hexoprenaline, Formoterol ($\beta 2$)

Фармакологічні ефекти фенотеролу, сальбутамолу, тербуталіну, сальметеролу, гексопреналіну, формотеролу:

- Бронхолітичний
- Токолітичний

Показання до застосування фенотеролу, сальбутамолу, тербуталіну, сальметеролу, гексопреналіну, формотеролу:

- Бронхоспазм
- Бронхіальна астма
- Передчасні пологи
- Гіпертонус матки
- Стрімкі пологи

Побічні ефекти фенотеролу, сальбутамолу, тербуталіну, сальметеролу, гексопреналіну, формотеролу:

- Артеріальна гіпотонія
- Тахікардія (в основному виникають у хворих з супутньою серцево-судинною патологією і рідко без неї, а також при сумісному застосуванні MAO-інгібіторів або інших симпатоміметиків)
- Серцеві аритмії (в основному виникають у хворих з супутньою серцево-судинною патологією і рідко без неї, а також при сумісному застосуванні MAO-інгібіторів або інших симпатоміметиків)
- Збудження ЦНС: неспокій, тривога
- Тремор, якого можна уникнути або зменшити цей побічний ефект застосуванням β_2 адренергічних агоністів починаючи з малих доз з поступовим їх підвищенням
- При парентеральному введенні ці ЛЗ можуть підвищувати концентрацію глюкози, лактату, ВЖК в плазмі крові і знижувати концентрацію іонів K^+
- Гіперглікемія у хворих на цукровий діабет, що потребує корекцію доз цукрознижуючих засобів
- Тахіфілаксія
- Алергічні реакції

Усі побічні ефекти β_2 адренергічних агоністів є значно меншими при інгаляційній терапії ніж при пероральному або парентеральному лікуванні.

Протипоказання до застосування фенотеролу, сальбутамолу, тербуталіну, сальметеролу, гексопреналіну, формотеролу:

- Органічні хвороби серця з порушенням серцевого ритму
- Органічні хвороби ЦНС
- Похилий вік
- Слабкість пологової діяльності

Ephedrine, Pseudoephedrine

Ефедрин, псевдоефедрин відповідно механізму дії подібні до епінефрину, але менш потужні за фармакологічними ефектами. Крім того, вони не є катехоламінами і таким чином не являються субстратами для КОМТ і MAO. В результаті ефедрин, псевдоефедрин є ліками з тривалою дією, добре абсорбуються у ШКТ і проникають у ЦНС. Ефедрин, псевдоефедрин є α , β -адренергічними агоністами, стимулюють виділення норепінефрину із симпатичних нейронів, таким чином, збуджуючи

адренергічні рецептори. Ці ЛЗ можна характеризувати, як ЛЗ змішаної симпатоміметичної дії.

Ефедрин підвищує частоту серцевих скорочень, серцевий викид, периферичний судинний опір, АТ, збуджує ЦНС, викликає лікарську залежність, ейфорію, тахіфілаксію. Стимуляція α -адренорецепторів гладеньких м'язів сфінктерів сечового міхура викликає затримку сечі. Активація β -адренорецепторів бронхів призводить до бронходилатації.

Ефедрин, Псевдоефедрин мають обмежене застосування в сучасних умовах.

Dopamine (Dopamine), Ibopamine (D1, $\alpha 1$, $\beta 1$)

Допамін є безпосереднім метаболічним попередником норепінефрину і нейротрансмітером у ЦНС в базальних гангліях. Допамін активує α і β адренорецептори. Як ЛЗ допамін є дозозалежним: у *низьких терапевтичних дозах* він стимулює допамінові D1 рецептори, що призводить до розширення судин брижі, ниркових судин і судин серця і мозку, таким чином покращує приплив крові до ниркових, брижових, коронарних, мозкових артерій, підвищує загальну ниркову перфузію, натрійурез у нирках і має діуретичний ефект; у *середніх терапевтичних дозах* допамін стимулює $\beta 1$ адренорецептори і викликає підвищення серцевого викиду та ударного об'єму, має позитивний інотропний і хронотропний ефекти; у *високих терапевтичних дозах* допамін активує $\alpha 1$ адренорецептори і викликає звуження ниркових судин, зменшення сечовиділення, підвищує загальний судинний опір, АТ, викликає серцеві аритмії, нудоту, блювання. У зв'язку з цим, низькі терапевтичні дози допаміну вважаються т.з. "*нирковими дозами*", *середні терапевтичні дози* допаміну відомі як "*кардіальні дози*", а *високі терапевтичні дози* допаміну називаються "*пресорними дозами*". Ібопамін по структурі та фармакологічним властивостям подібний до допаміну, ефективний при пероральному прийомі.

Фармакологічні ефекти допаміну, ібопаміну:

- Позитивний інотропний
- Позитивний хронотропний
- Судинорозширюючий
- Підвищення серцевого викиду
- Підвищення АТ

Показання до застосування допаміну:

- Геморагічний і кардіогенний шок
- Невідкладна допомога при тяжкій артеріальній гіпотонії
- Брадикардія
- Зупинка серця з метою серцево-легеневої реанімації

Побічні ефекти допаміну:

- Некроз тканин (тільки внутрішньосудинне введення !!!)
- Серцеві аритмії, тахікардія

Показання до застосування ібопаміну:

- Хронічна серцева недостатність

Побічні ефекти ібопаміну:

- Серцеві аритмії, тахікардія
- Диспепсія
- Гіперглікемія (у високих дозах)

Bromocriptine (потужний агоніст D2 і у меншому ступені D1 рецепторів)

Фармакологічні ефекти бромокриптину:

- Стимулює допамінові рецептори гіпоталамусу, що призводить до зниження секреції (не синтезу) гормонів передньої частки гіпоталамусу, особливо пролактину і в меншій мірі – соматотропіну (гормону росту).
- Блювотний
- Гіпотермічний
- Гіпотензивний
- Знижує тонус гладеньких м'язів судин
- Інгібує підвищення маткового тону, викликане метилергометрином
- Знижує рівень катехоламінів в крові
- Сильний седативний ефект

Показання до застосування бромокриптину:

- Для пригнічення післяпологової лактації
- Для нормалізації менструального циклу у жінок з гіперпролактиновою аміноресєю
- Безпліддя
- Акромегалія
- Синдром/хвороба Іценко-Кушинга
- Доброякісні пухлини молочних залоз
- Пролактинома
- Синдром/хвороба Паркінсона (у високих терапевтичних дозах)

Побічні ефекти бромокриптину:

- Нудота, іноді блювання
- Запори
- Головний біль
- Запаморочення
- Сонливість
- Постуральна гіпотензія
- Порушення периферичного кровообігу

Протипоказання до застосування бромокриптину:

- Токсикози вагітних
- Лактація
- Артеріальна гіпотонія
- Недавно перенесений інфаркт міокарду
- Серцеві аритмії
- Порушення периферичного кровообігу
- Хвороби ШКТ

- Психічні розлади

Pergolide (парціальний агоніст D1 і потужний агоніст D2 рецепторів)

Перголід в сучасних умовах практично не використовується через високий ризик виникнення клапанних пороків серця. Крім того, можуть виникати артеріальна гіпотонія (особливо у перші дні терапії), аритмії, запаморочення, порушення сну, дискінезія, периферичні набряки.

Cabergoline (агоніст D2 рецепторів)

Каберголін має ефекти подібні до бромокриптину, але каберголін – це ЛЗ тривалої дії.

Quinagolide (агоніст D2 рецепторів)

Хінаголід стимулює допамінові D2 рецептори, інгібує секрецію пролактину.

Таблиця 20. Лікарські форми адреноміметиків, симпатоміметиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Norepinephrine	Норадреналін, Норепінефрин, Noradrenaline hydrotartrate, Arterenol, Levarterenol, Levophed, Norartrinal, Norexadrine, інш.	Субстанція; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,2% - 1 мл
<u>Epinephrine</u>	Адреналін, Епінефрин, Adrenaline, Adrenamine, Adrenine, Epirenan, Epirinamine, Епру, Hypernephrine Levorenine, Nephridine, Paranephrine, Renostypticin, Styptirenal, Suprarenalin, Suprarenin, Tonogen, інш.; Dipivalat, Diopine, Oftan Dipivefrine, Propin, Thilodrin, Vistapin, Epifrin, Epiglaucan, Epinal, Glaucan, Glaucanin,	Субстанція – порошок; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м, п/шк.); Розчин для зовнішнього застосування у флаконах; ауто-інжектор;	0,18% - 1мл; 0,1% - 1мл; 0,1% - 10 мл; 0,18% - 10 мл; 150 мкг, 300 мкг,

Dipivefrine	<p>Glaukosan, etc. Adrenaline auto-injector devices for anaphylaxis: Anapen</p> <p>Epipen</p> <p>Jext</p>	<p>ауто-інжектор;</p> <p>ауто-інжектор;</p> <p>Очні краплі у флаконах-крапельницях</p>	<p>500 мкг;</p> <p>150 мкг, 300 мкг;</p> <p>150 мкг, 300 мкг;</p> <p>0,1% - 5 мл</p>
<u>Phenylephrine</u>	<p>Irifrin, Vistosan</p> <p>Mesaton, Adrianol, Almefrin, Derizene, Idrianol, Isophrin, Neophryn, Neo-Synephrine, m-Sympatol, Visadron, Адрианол, Візадрон, Ірифрин, Фенілефрин, інш.</p>	<p>Очні краплі у флаконах;</p> <p>Порошок;</p> <p>Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м, п/шк.)</p>	<p>2,5% - 5 мл; 10% - 5 мл;</p> <p>1% - 1 мл</p>
Oxymetazoline	<p>Fazin, Fervex, Nasivin, Nazol, 4-Way, Alka-Seltzer plus nosespray Afrin, Bartell Drugs 12 Hour Decongestant Nasal, Wick Sinex, Lekonyl, Vistoxyn, Охуметазолін Алка-Зельтцер плюс аерозоль назальний, Африн, Бартел драгз протинабряковий спрей, Вик Сайнекс, 4-Вей, Леконіл, Називін, Назол, Оуклія, Табсин колд аерозоль</p>	<p>Назальний спрей у флаконах, у флаконах-інгаляторах;</p> <p>Розчин у флаконах-крапельницях;</p> <p>Очні краплі у флаконах</p>	<p>0,05% - 5мл, 20 мл, 30 мл;</p> <p>0,05% - 10 мл;</p> <p>0,01% - 5 мл; 0,025%, 0,05%- 10 мл;</p> <p>0,025% - 10 мл</p>

	проти нежитю, Фазин, Фервекс спрей від нежиті, інш.		
<u>Tetryzoline</u>	Berberill N, Visine, Octilia, Tuzine, Burnil, Visine, Берберил Н, Візин, Октилія, Тизин, інш.	Очні краплі у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Назальний розчин; Очний розчин	0,05% - 10 мл; 0,05% - 0,5 мл; 0,05% - 15 мл; 0,05% - 8 мл; 0,1% - 10 мл; 0,05% -10 мл; 0,05%, 0,1%, 0,05% - 15 мл
Xylometazoline	Brizoline, Galazolin Grippostad Rhino, Dlianos, Xilen, Xylobene, Xylometazoline- Rusphar, Xylometazoline, Xylometazoline hydrochloride, Xymelin, Doctor Theiss, Olynth, Otrivin, Rhinostop, NasenSpray ratiopharm, Pharmazolin, Galazolin, Бризолін, Галазолін, Длянос, Ксилен, Ксилобене, Ксимелін, Назальний аерозоль доктора Тайсса, Назенспрей, Олінт, Отривін, Ринонорм, Риностоп, Фармазолін, інш.	Краплі у ніс у флаконах; Назальний гель у тубах; Краплі у ніс і Назальний спрей у флаконах; Краплі у ніс; Назальний спрей у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Назальний спрей у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Назальний спрей у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Назальний спрей у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Аерозоль і Краплі у ніс у флаконах	0,05%, 0,1% - 10 мл; 0,05%, 0,1% - 5,0; 0,1%, 0,05% - 10 мл; 0,1%, 0,05% - 10 мл 5 мг, 10 мг - 10 мл; 0,05%, 0,1% - 10 мл; 0,05%, 0,1% - 15 мл, 20 мл, 25 мл, 30 мл; 0,5, 1,0 мг/мл - 10 мл, 15 мл 0,1% - 10 мл 0,05%, 0,1% - 10 мл 0,05%, 0,1% - 10 мл 0,05%, 0,1% - 10 мл, 15 мл, 20 мл; 5 мг - 10 мл

Naphazoline	Нафазолін, Nafazol-Hemofarm, Naphazoline-Ferein, Naphazoline, Naphthyzin-Rusfur, Naphthyzin-UBF, Naphthyzin, Sanorin, Санорин, інш.	Краплі у ніс у флаконах; Розчин у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Краплі у ніс у флаконах; Назальний спрей у флаконах; Назальна емульсія	0,05%, 0,1% - 10 мл; 0,05%, 0,1% - 5 мл, 10 мл; 0,05%, 0,1% - 10 мл, 20 мл; 0,05%, 0,1% - 10 мл; 0,1% - 5 мл, 10 мл, 15 мл, 20 мл; 0,05%, 0,1% - 10 мл
Clonidine	Hemiton, Clophelin-Darnitsa, Clophelin, Клофелін, Clonidine hydrochloride, Clophelin-M, Chlophasolin, Нупосин, Normopresan, Prescatan, Апо-Клонідин, Барклід, Гемітон, Катапресан, Клонідин, Хлофазолін, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м, п/шк.); Розчин у флаконах-крапельницях - очні краплі	0,075 мг, 0,3 мг, 0,15 мг; 0,01% - 1 мл; 0,125%, 0,25%, 0,5% - 1,5 мл
Guanfacine	Estulic, Hipertensal, Tenex, Естулік	Таблетки	1 мг
Methyldopha	Альдомет, Альфадоба, Допанол, Допегит, Екібар, Doregut, Aldomet, Alfadopha, Dopanol, Equibar, Hypotonal, Levomet, Modepres, Normopres, Presinol, Presolisin, інш.	Таблетки	0,25; 0,5
Isoprenaline	Ізопротеренол, Ізупрел, Новодрин,	Таблетки; Розчин для	0,005; 0,5%; 1% -

	Еуспіран, Ізадрин, Isadrin, Novodrin, Euspiran Novodrin, Euspiran, Aleudrin, Aludrin, Antasthmin, Bronchodilatin, Пудрин, Isodrenal, Isonorin, Isoprenalini hydrochloridum, Isoprenaline hydrochloride, Isopropylarterenol, Isoproterenol (USAN), Isorenin, Isuprel, Neodrenal, Norisodrin, Neopinephrine, інш.	інгаляцій у флаконах, Аерозоль	25 мл, 100 мл; 25 мл -350 доз - 0,075 мг/доза
Orciprenaline	Astmopent, Alupent, Alotec, Astor, Dosalupent, Metaproterenolsulfat, Novasmasol, АЛУПЕНТ, АСТМОПЕНТ	Аерозоль; Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м, п/шк.)	20 мл - 400 доз 0,75 мг/доза; 0,02; 0,05% - 1 мл
<u>Dobutamine</u>	Добужект, Добутрекс, Dobutamine-Grindeks, Dobutamine Hexal, Dobutamine Lachema, Dobutamin Solvay, Dobutrex, Dobuject, Dobutamin Giulini, Dobutamin Nycomed, Inotrex	Парентеральний розчин в ампулах (в/в); Порошок для ін'єкцій у флаконах	0,5% -50 мл, 1,25% - 20 мл; 0,25; 0,53
Fenoterol	Berotec, Aruterol,	Розчин для інгаляцій у флаконах; Аерозоль для інгаляцій у флаконах;	0,5; 1,25 мг - 2 мл; 0,1% - 20 мл, 40 мл, 100 мл 10 мл, 15 мл, 20 мл (100, 200 доз - 0,1, 0,2мг/доза);

	<p>Partusisten,</p> <p>Fenoterol, Ftagirol, Airum, Dosberotec, Segamol, etc. Berodual, Berodual N,</p> <p>Ditec, Арутерол, Беротек, Фтагирол</p>	<p>Таблетки;</p> <p>Парентеральний розчин в ампулах (в/в); Таблетки,</p> <p>Аерозоль для інгаляцій;</p> <p>Розчин для інгаляцій у флаконах;</p> <p>Аерозоль для інгаляцій</p>	<p>0,005;</p> <p>0,5 мг - 10 мл;</p> <p>0,005;</p> <p>300 доз - 0,2 мг/доза);</p> <p>15 мл -300 доз - 0,02; 0,5 мг /доза - 10 мл,</p> <p>10 мл-200 доз 10 мл -200 доз</p>
<u>Salbutamol</u>	<p>Saltos, Asthalin, Salamol, Ventolin, Nebules, Salben, Salgim, Sterineb Cybutol cyclocaps, Airomir, Bronchovaleas Gen- Salbutamol, Salamol easi-breathe, Salmo, Aloprol, Albuterol, Asmadil, Salbuvent, Ventodisk, Volmax, Salbuvent, Salbupart, Ecovent, Spreor, Алопрол, Асмадил, Асталин, Астахалин, Бронховалеас, Вентодиск, Вентолін, Волмакс, Саламол, Салмо, Сальбен, Сальбупарт, Сальбутол, Сальтос, Стеринеб Саламол, Цибутол Циклокапс, Ейромір, Ековент, інш.</p>	<p>Таблетки;</p> <p>Таблетки ретард; Сироп; Аерозоль для інгаляцій;</p> <p>Розчин для інгаляцій у ампулах і у флаконах;</p> <p>Порошок для інгаляцій;</p> <p>Розчин для інєкцій п/шк., в/м, в/в; Капсули для інгаляцій;</p> <p>Порошок для інгаляцій;</p>	<p>0,002; 0,004; 0,006; 0,007; 0,004; 0,008;</p> <p>0,04% - 100мл 0,025 і 0,1 мг /доза; 120, 200 і 400 доз 0,1% - 2,5 мл;</p> <p>2,5; 5; 10 і 50 мл;</p> <p>0,1; 0,2 і 0,4 мг/доза</p> <p>0,1%- 5 мл;</p> <p>0,002, 0,004;</p> <p>0,1; 0,2 і 0,4 мг/доза - 100,</p>

Budesonide+Salbutamol	Biasten,	Аерозоль для інгаляцій;	200 доз; 0,02 мг/0,12 мг-1 доза /200 доз/ балони алюмінієві з дозуючим клапаном - 10 мл;
Ipratropium bromide+Salbutamol	Combivent	Розчин для інгаляцій	Одноразові флакони 2,5 мл
Terbutaline	Aironyl Sedico, Bricanyl, Arubendol, Bricanyl inhaler Bricanyl turbuhaler Asthmasian, Betasmas, Bricalin, Dracanyl, Spiranyl, Terbasmin, Terbutol, Tergil, Айронил-Седико, Арубендол, інш.	Таблетки; Аерозоль для інгаляцій; Парентеральний розчин для інєкцій (в/в, п/шк.); Порошок для інгаляцій	2,5 мг 400 доз - 0,25мг/доза 0,05% - 1 мл 200 доз - 0,5 мг/доза
Salmeterol	Сальметер, Серевент, Salmeter, Serevent	Аерозоль для інгаляцій; Порошок для інгаляцій	60, 120 доз - 25 мкг/доза; 4 дози - 50 мкг/доза
<u>Hexoprenaline</u>	Гініпрал, Іпрадол, Gynipral, Ipradol	Таблетки; Парентеральний розчин для інєкцій в ампулах (в/в); Порошок для інєкцій в ампулах	0,5 мг; 0,00025% - 2 мл; 0,0005% - 2 мл, 5 мл 25 мкг
Formoterol	Oxis Turbuhaler, Окис-Турбухалер, Foradil, Форадил,	Порошок для інгаляцій; Порошок для інгаляцій у капсулах;	60 доз - 4,5 мкг/доза, 9 мкг /доза; 12 мкг;

Budesonide+Formoterol	Simbicort Turbuhaler	Аерозоль для інгаляцій; Порошок для інгаляцій	12 мкг/доза 120, 60 доз - 160 мкг - 4,5; мкг/доза, 80 мкг - 4,5 мкг/доза
<u>Ephedrine</u>	Ефедрин, Ephedrine hydrochloride	Назальні краплі у флаконах; Парентеральний розчин для інєкцій в ампулах і шприцах (п/шк., в/м, в/в); Таблетки	2%, 3% - 10 мл; 5% - 1 мл; 0,002; 0,003; 0,01; 0,025
Pseudoephedrine: Pseudoephedrine+ Ibuprofen Pseudoephedrine+ Guaifenesin, Pseudoephedrine+ Bromhexine, Pseudoephedrine+ Lorataidine Pseudoephedrine+ Paracetamol Pseudoephedrine+Paracetamol+Chlorphenamine Pseudoephedrine + Paracetamol + Dextromethorphan + Chlorphenamine	Nurofen Stopcold Sudafed Solvin plus, Solvin expectorant Clarinase Dynafed plus TeraFlu, AntiFlu, Our choice - drug against grippus and cold, Fervex rhinitis Children's Tylenol cold, Mulsynex Pyranol plus Rinasek Benicol	Таблетки; Сироп у флаконах; Таблетки; Пероральний розчин; Таблетки; Таблетки; Таблетки; Дозовані порошки; Сироп у флаконах; Таблетки; Порошок для перорального розчину; Таблетки; Сироп у флаконах;	 100 мл 0,008/0,06 60 мл, 100мл 120 мл, 0,005/0,12 60 мл, 120 мл 60 мг/2,5 мг; 100мл;

Pseudoephedrine +Triprolidine		Сироп у флаконах	100мл
Pseudoephedrine+Dextromethorphan + Chlorphenamine			
Dopamine	Допамін, Допмін, Aprical, Cardiosteril, Dopamex, Dopastat, Dophan, Dopmin, Dynatra, Giludop, Hydroxytyramin, Inovon, Intropan, Intropin, Revivan, Rivimine, Dynatra	Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,5%, 1% - 2мл; 2% - 10мл; 4% - 5мл
Ibopamine	Escandin, Ескадин	Таблетки	0,05; 0,1
<u>Bromocriptine</u>	Aberginum, Bromergon, Bromocriptinum mesilat, Lactodel, Parlodel, Pravidel, Парлодел, Serocriptine, Абергін, Бромкріптин, Бромергон, Лактодел, Серокріптин	Таблетки; Капсули	0,0025; 0,004; 0,01; 0,005; 0,01
Cabergolin	Достінекс, Dostinex	Таблетки	0,0005
Quinagolide	Norprolac, Квінаголід, Норпролак	Таблетки	0,025 мг; 0,05 мг; 0,075мг; 0,15мг

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення адренергічних агоністів.
2. Адренергічний синапс, фізіологічні процеси, які відбуваються у адренергічному синапсі при передачі нервового імпульсу, нейротрансмітери адренергічної нервової передачі.
3. Типи адренергічних рецепторів.
4. Місця розташування адренергічних рецепторів та ефекти їх активації.
5. Класифікація адренергічних агоністів за механізмом дії.
6. Фармакологічні ефекти різних фармакологічних груп адренергічних агоністів.
7. Небажані побічні ефекти застосування різних фармакологічних груп адренергічних агоністів.

8. Показання та фармакобезпека застосування різних фармакологічних груп адренергічних агоністів.
9. Протипоказання до застосування різних фармакологічних груп адренергічних агоністів.
10. Лікарські засоби, які застосовуються у разі передозування адренергічних агоністів.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *До лікарні привезли хворого 70 років з гострою серцевою недостатністю, який потребує негайної терапії для покращення серцевої функції. Який препарат на вашу думку є найбільш ефективним в цьому випадку?*
 - a) тетризолін (tetrazyzoline)
 - b) *добутамін (dobutamine)
 - c) гексопреналін (hexoprenaline)
 - d) бромокріптин (bromocriptine)
 - e) клонідин (clonidine)
2. *Препарати для зменшення закладеності носа найчастіше утримують один із запропонованих речовин:*
 - a) атропін (atropine)
 - b) сальбутамол (salbutamol)
 - c) *фенілефрин (phenylephrine)
 - d) норепінефрин (norepinephrine)
 - e) епінефрин (epinephrine)
3. *Який із запропонованих лікарських засобів при введенні внутрішньовенно може знижувати кровоток у шкірі, підвищувати кровоток у скелетних м'язах і підвищувати силу і частоту серцевих скорочень?*
 - a) *епінефрин (epinephrine)
 - b) норепінефрин (norepinephrine)
 - c) фенілефрин (phenylephrine)
 - d) тербуталін (terbutaline)
 - e) ізопротеренол (isoproterenol)
4. *Який із запропонованих лікарських засобів викликає мідріаз?*
 - a) фізостигмін (physostigmine)
 - b) ацетилхолін (acetylcholine)
 - c) тербуталін (terbutaline)
 - d) *фенілефрин (phenylephrine)
 - e) ізопротеренол (isoproterenol)
5. *Вкажіть побічні ефекти адренергічних агоністів, які мають деконгестативну дію:*
 - a) зниження АТ
 - b) сльозотеча

- c) міоз
- d) *ксероз
- e) *мідріаз

Глава 8. Адренергічні антагоністи

Адренергічні антагоністи (адреноблокатори, прямі адренергічні антагоністи) зв'язуються з адренергічними рецепторами і попереджують дію ендогенних катехоламінів. Адренергічні антагоністи класифікуються згідно їх спорідненості до α і β рецепторів.

Симпатолітики (непрямі адренергічні антагоністи) прямо не зв'язуються з адренергічними рецепторами, а тим чи іншим чином регулюють кількість нейротрансмітерів в адренергічних нейронах. Розрізняють дві групи симпатолітиків відносно їх механізму дії. Перші (*reserpine, Rauwolfia alkaloids*) блокують $Mg^{+2}/adenosine\ triphosphate$ -залежний транспорт біогенних амінів, норепінефрину, допаміну, серотоніну з цитоплазми до зберігаючих везикул в адренергічних нервах, що індукує виснаження біогенних амінів. Результатом цього процесу є зниження рівня виділення норепінефрину і зниження активності адренергічної нервової системи. Ці ЛЗ мають повільний початок, але тривалу дію і викликають синдром Паркінсона. Другі (*guanethidine, bretylium\ tosilate*) витісняють норепінефрин із зберігаючих везикул, що призводить до транзиторного підйому АТ. Після цього частина норепінефрину руйнується MAO, це веде до поступового виснаження норепінефрину в нервових закінченнях, за винятком тих, що знаходяться в ЦНС. Таким чином, ці ЛЗ можуть призводити до постуральної гіпотензії та перешкоджати чоловічій статевій функції. У пацієнтів з феохромоцитомою вони індукують гіпертензивну кризу завдяки суперчутливості до норепінефрину.

Класифікація адреноблокаторів

■ α -адреноблокатори

- Неселективні $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - адреноблокатори:

Алкалоїди маткових ріжок – *Ergot alkaloids*: Dihydroergotamine

(Дигідроерготамін – дегідроване похідне алкалоїдів ерготаміну)

Dihydroergotoxine (Дигідроерготоксин – дегідроване похідне алкалоїдів ерготоксину) – подібний за структурою та фармакологічними властивостями до Дигідроерготаміну

Аналоги алкалоїдів маткових ріжок: Nicergoline (Ніцерголін)

Синтетичні ЛЗ: Phentolamine (Фентоламін)

Tropodifene (Троподифен)

Proroxan (Пророксан)
Phenoxylbenzamine (Феноксibenзамін)

Ketanserlin (Кетансерин)

Urapidil (Урапідил)

Indoramin (Індорамін)

- **Селективні α_1 - адреноблокатори:**

Prazosin (Празозин)

Doxazosin (Доксасозин)

Tamsulosin (Тамсулозин)

Terazosin (Теразозин)

- **Селективні α_2 - адреноблокатори:**

алкалоїд з кори дерева *Corynanthe Yohimbe*: Yohimbine (Йохімбін)

■ **β - адреноблокатори:**

- **Неселективні (β_1, β_2):**

Propranolol (Пропранолол)

Sotalol (Соталол)

Timolol (Тимолол)

Nadolol (Надолол)

з внутрішньою симпатоміметичною активністю: Pindolol (Піндолол)

Oxprenolol (Окспренолол)

з додатковими судинорозширюючими властивостями:

Dilevalol (Дилевалол)

Bucindolol (Буциндолол)

Carteolol (Картеолол)

- **Селективні (β_1):**

Atenolol (Атенолол)

Metoprolol (Метопролол)

Betaxolol (Бетаксоллол)

Bisoprolol (Бісопролол)

Talinolol (Талінолол)

з внутрішньою симпатоміметичною активністю:

Acebutolol (Ацебуталол)

з додатковими судинорозширюючими властивостями:

Celiprolol (Целіпролол)

Nebivolol (Небівалол)

Неселективні ($\beta_1, \beta_2, \alpha_1$):

Labetalol (Лабеталол)

Carvedilol (Карведілол)

■ **Симпатолітики:**

- **Фармакологічні конкуренти норепінефрину в адренергічних синапсах:**

Guanethidine (Гуанетидин)

Bretylium tosylate (Бретиліум тозілат)

- *ЛЗ, що виснажують запаси норепінефрину в адренергічних синапсах:*

Reserpine (Резерпін)

Alkaloids Rauwolfiae (алкалоїди Раувольфії).

Фармакологічна характеристика α -адреноблокаторів

Загалом, α -адреноблокатори впливають на АТ через зниження симпатичного тону судин, зниження периферичного судинного опору, тону гладеньких м'язів судин, що призводить до їх розширення. В той же час зниження АТ викликає рефлекторну тахікардію.

Особливості фармакодинаміки α -адреноблокаторів:

Усі α -адреноблокатори мають протилежну α -агоністичну активність. Так що, судинозвужуюча дія епінефрину викликана стимуляцією α -адренорецепторів під впливом α -адреноблокаторів переривається, тоді як вазодилатація, опосередкована стимуляцією β_2 -адренорецепторів, не блокується. Стає очевидним, що α -адреноблокатори мають специфічну дію на серцево-судинні ефекти епінефрину. Цей феномен називається «*епінефриновий розворот*», або «*реверсний ефект епінефрину*»: α -адреноблокатори попереджають периферичні судинозвужуючі ефекти епінефрину завдяки блокаді периферичних α -адренорецепторів, тоді як судинорозширюючий ефект епінефрину через стимуляцію ним β_2 -адренорецепторів зберігається, що означає зниження діастолічного АТ і легке підвищення систолічного АТ завдяки підвищенню серцевого викиду (стимуляція епінефрином β_1 -адренорецепторів серця). Дія *норепінефрину* під впливом α -адреноблокаторів не змінюється, тому що норепінефрину не вистачає β_2 -агоністичної дії на судини.

Особливості окремих α -адреноблокаторів

Неселективні α_1 -, α_2 -адреноблокатори

Алкалоїди маткових ріжок: Dihydroergotamine, Dihydroergotoxine

Фармакологічні ефекти алкалоїдів маткових ріжок різноманітні і складні. Загалом, вони є результатом дії алкалоїдів маткових ріжок, як парціальних агоністів або антагоністів серотонінергічних, допамінергічних і адренергічних рецепторів. Спектр дії алкалоїдів маткових ріжок залежить від препарату, особливостей його хімічної будови, дози, тканини-мішені, фізіологічного і ендокринологічного стану організму.

Алкалоїди маткових ріжок поділяються на дві групи: дигідровані (*dihydroergotamine, dihydroergotoxine*) і негідровані (*ergometrine, methylegometrine, ergotamine, ergotalum*). α -адреноблокуючий ефект більш виражений у дигідрованих алкалоїдів, в той час, як негідровані володіють сильною стимулюючою дією на тонус матки і практично не мають адреноблокуючих властивостей.

Дигідроерготамін (*Dihydroergotamine*) блокує α_1 , α_2 -адренорецептори і стимулює 5-HT_{2A} і 5-HT_{1D} серотонінові рецептори, які розташовані на мозкових судинах.

Таблиця 21*. Фармакологічна характеристика адренергічних антагоністів

Фармакологічна група	Фармакологічні ефекти	Терапевтичне використання	Побічні ефекти	Коментування
α-адреноблокатори:				
неселективні α_1, α_2	зниження периферичного судинного опору та АТ, розширення вен	лікування станів, які характеризуються надмірним виділенням катехоламінів, напр. феохромоцитоми	постуральна гіпотензія, порушення еякуляції	рефлекторна кардіальна стимуляція та підвищення виділення НА завдяки блокади α_2 рецепторів
селективні α_1	зниження периферичного судинного опору та АТ, зниження тонуусу гладеньких м'язів шийки сечового міхура і у предміхуровій залозі	первинна артеріальна гіпертензія; доброякісна пухлина предміхурової залози (аденома простати)	постуральна гіпотензія на початку лікування	<i>phenoxybenzamine</i> викликає тривалу блокаду α -адренорецепторів, може блокувати нейрональне та екстранейрональне захоплення амінів; <i>prazosin</i> є селективним для α_1 рецепторів; <i>tamsulosin</i> є високо селективним для α_{1A} рецепторів
β-адреноблокатори:				
неселективні (перше покоління): <i>nadolol, penbutolol, pindolol, oxprenolol, propranolol, timolol</i>	негативний іотропний, хронотропний ефекти, зниження серцевого викиду, сповільнення провідності у	ІХС, стенокардія, артеріальна гіпертензія, серцеві тахіаритмії, хронічна серцева	брадикардія, негативний іотропний ефект, зниження серцевого викиду,	фармакологічні ефекти залежать від симпато-адреналового тонуусу; бронхоспазм особливо небезпечний у хворих на

	<p>передсердях і у AV вузлі, подовження рефрактерного періоду, бронхоспазм, тривала гіпоглікемія, зниження рівня ВЖК у плазмі, зниження рівня ХС ЛПВЩ, підвищення рівня ХС ЛПНЩ та ТГ, гіпокаліємія, зниження ВОТ; внутрішній симпатоміметичний ефект (<i>pindolol</i>, <i>penbutolol</i>, <i>oxprenolol</i>)</p>	<p>недостатність, феохромоцитома, глаукома, гіпертрофічна кардіоміопатія, гіпертиреозидизм, для профілактики нападів мігрені, гострий симпато-адреналовий криз, синдром відміни, кровотечі при портальній гіпертензії</p>	<p>брадиаритмії, сповільнення AV провідності, бронхоспазм, загальна слабкість, розлади сну (безсоння, численні сновидіння), тривала гіпоглікемія, сексуальні дисфункції у чоловіків, взаємодія з іншими ЛЗ</p>	<p>бронхіальну астму та хронічні обструктивні захворювання легень; гіпоглікемія особливо небезпечна у хворих на ЦД; <i>propranolol</i> має здатність стабілізувати мембрани клітин, знижувати виділення БАР – медіаторів алергії; внутрішня симпатоміметична активність притаманна для <i>pindolol</i> (виражена), <i>penbutolol</i>, <i>oxprenolol</i>, <i>penbutolol</i> – препарат пролонгованої дії</p>
<p><i>β1-селективні (друге покоління):</i>, <i>atenolol</i>, <i>bisoprolol</i>, <i>betaxolol</i>, <i>esmolol</i>, <i>metoprolol</i>, <i>acebutolol</i></p>	<p>мембраностабілізуючий ефект, внутрішній симпатоміметичний ефект (<i>acebutolol</i>)</p>			<p><i>betaxolol</i> має здатність стабілізувати мембрани клітин, знижувати виділення БАР – медіаторів алергії, йому притаманна внутрішня симпатоміметична активність (слабо виражена)</p>
<p><i>неселективні (третє</i></p>	<p>мембраностабілізуючий</p>			<p>вазодилатація притаманна</p>

<p>покоління) вазодилататори: <i>carateolol, carvedilol, bucindolol, labetalol, dilevalol</i></p>	<p>ефект (<i>carateolol, carvedilol</i>), внутрішній симпатоміметичний ефект (<i>bucindolol, carateolol, labetalol</i>), вазодилатація (<i>labetalol</i>); неселективний β-блокатор, β_2-агоніст із незначним α_1 блокуючим ефектом (<i>dilevalol</i>)</p>			<p>ЛЗ третього покоління завдяки різним механізмам розвитку цього ефекту: стимуляція β_2-рецепторів, блокада периферичних α-рецепторів, <i>dilevalol</i> (R,R-стереоізомер лабеталола) – $T_{1/2} = 12$ год., має властивість підвищувати рівень ХС-ЛПВЩ у плазмі</p>
<p>β_1-селективні (третє покоління): <i>celiprolol, nebivolol</i></p>	<p>З додатковими судинорозширюючими властивостями</p>			

* - запозичено у Goodman & Gilman's The Pharmacological Bases of THERAPEUTICS. 12 edition. Medical. 2011. – 2084 P. з внесеними авторами змінами і доповненнями.

Фармакологічні ефекти дигідроерготаміну:

- Зниження тону артерій
- Підвищення тону вен
- Селективне звуження зовнішньої та внутрішньої каротидних артерій
- Зниження фонофобії та фотофобії (при мігрени)

Показання до застосування дигідроерготаміну:

- Для полегшення атак мігрени
- Порушення периферичного кровообігу
- Варикоз вен нижніх кінцівок
- Атонія кишечника
- Вегетативні порушення регуляції з переважанням тону симпатичної нервової системи

Побічні ефекти дигідроерготаміну:

- Артеріальна гіпотонія
- Нудота, блювання
- Слабкість
- Сонливість
- Діарея (рідко)
- Парестезія
- Закладення носу
- Колапс
- Алергічні реакції

Протипоказання до застосування дигідроерготаміну:

- Артеріальна гіпотонія
- Атеросклероз
- Органічні хвороби серця
- Ниркова і печінкова недостатність
- Вагітність
- Лактація

Симптоми передозування алкалоїдів маткових ріжок, або отруєння ними називаються ерготизмом: біль у грудях, задишка, пригнічення дихального центру аж до його паралічу, розширення зіниць, сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, дезорієнтація, марення, розлади мови і руху, похолодання і парестезії пальців рук та ніг, тривалий вазоспазм, що може призвести до гангрени кінцівок, блідість, гіпотермія, різке зниження АТ, можливий ортостатичний колапс (постуральна гіпотензія), тахікардія, болі в животі, утруднення сечовиділення, аборт у вагітних, маткові кровотечі, нудота, блювання, не пов'язані з мігренью, міастенія, посмикування окремих м'язових груп, судоми, кома.

У випадку передозування/отруєння: промивання шлунку, активоване вугілля, сольові проносні, форсований діурез. У разі спазму судин – в/в введення *sodium nitroprusside*, *phentolamine* або *dihydralazine*, місцеві аплікації тепла. У разі спазму коронарних судин – *nitroglycerine*. При судомах – *diazepam*. В подальшому – симптоматична терапія.

Після одужання можливі стійкі неврологічні порушення, трофічні виразки кінцівок, ендартеріїт.

Взаємодія з іншими ЛЗ: Дигідроерготамін підвищує токсичність резерпіну. Макролідні антибіотики (*oleandomycin, erythromycin, josamycin, doxycycline, tetracycline*), *dopamine, nitroglycerin*, вазодилататори, α -адреноблокатори, β -агоністи підвищують ефекти дигідроерготаміну. α -агоністи, *clonidine, vasopressin* послаблюють ефекти дигідроерготаміну. Вазоконстриктори (*ergotamine, sumatriptan, nicotine*) підвищують ймовірність вазоспазму.

Дигідроерготоксин блокує α_1 , α_2 - адренорецептори і D рецептори.

Фармакологічні ефекти дигідроерготоксину:

- Розширення судин
- Брадикардія
- Підвищення синтезу і виділення норепінефрину
- Позитивний інотропний
- Долає гістогематичні бар'єри
- Знижує інтенсивність анаеробного метаболізму і стимулює споживання кисню мозковими клітинами
- Активує внутрішньоклітинний метаболізм функціонально ушкоджених нейронів
- Діє на нейрохімічні процеси старіння в тканинах головного мозку

Показання до застосування дигідроерготоксину:

- Мігрень
- Порушення периферичного кровообігу
- Порушення мозкового кровообігу
- Діабетична ангіопатія
- Тромбофлебіт
- Наслідки черепно-мозкової травми
- Транзиторна артеріальна гіпертензія
- Синдром Мен'єра
- Порушення циркуляції крові в сітківці

Побічні ефекти дигідроерготоксину:

- Анорексія, диспепсія
- Розлади зору
- Закладення носу
- Ортостатичний колапс
- Шкірні висипки

Протипоказання до застосування дигідроерготоксину:

- Ниркова недостатність
- ІХС
- Похилий вік
- Органічні хвороби серця
- Артеріальна гіпотонія
- Ідіосинкразія

Nicergoline

Ніцерголін є аналогом алкалоїдів маткових ріжок, блокує α_1 , α_2 -адренорецептори. Ніцерголін в своїй структурі містить ерголінове ядро і залишок бромозаміщеної нікотинової кислоти.

Фармакологічні ефекти ніцерголіну:

- Розширення судин (мозкових та периферичних)
- Покращення мікроциркуляції
- Підвищення проникності судинної стінки до глюкози
- Підвищення мозкового, легеневого, ниркового кровообігу
- Зниження тонуусу мозкових судин
- Підвищення артеріального кровообігу
- Підвищення доставки кисню і глюкози до тканин

Показання до застосування ніцерголіну:

- Порушення мозкового кровообігу
- Судинна деменція
- Мігрень
- Порушення периферичного кровообігу
- Діабетична ретинопатія
- Комбінована терапія гіпертензивних кризів
- Ішемія зорового нерву
- Дистрофія рогівки ока

Побічні ефекти ніцерголіну:

- Артеріальна гіпотонія
- Запаморочення
- Диспепсія
- Безсоння
- Почервоніння шкіри верхньої частини тіла
- Алергічні реакції
- Гіперурикемія

Противоказання до застосування ніцерголіну:

- Артеріальна гіпотонія
- ІХС, стенокардія
- Атеросклероз
- Гіперчутливість
- Брадикардія

Застереження: гіперурикемія, подагра, вагітність, лактація.

Протягом періоду лікування пацієнти повинні бути обережними при керуванні автотранспортом і занятті іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Ketanserin, Urapidil, Indoramin

Кетансерин, Урапідил, Індорамін блокують периферичні α_1 адренорецептори, але не тільки їх: *кетансерин* також блокує 5-HT_{2A}, 5-

HT_{2C}, 5HT₆ серотонінові і H₁ гістамінові рецептори; *урапідил* крім того, є слабким β-адреноблокатором, також блокує 5-HT_{1A} серотонінові рецептори вазомоторного центру (попереджає рефлекторне підвищення активності симпатичної нервової системи); *індорамін* є ще і конкурентним антагоністом 5HT серотонінових і H₁ гістамінових рецепторів.

Ketanserin

Фармакологічні ефекти кетансерину:

- Судинорозширюючий
- Гіпотензивний
- Розширення бронхів
- Інгібітор агрегації тромбоцитів

Показання до застосування кетансерину:

- Артеріальна гіпертензія
- Гіпертензивні кризи
- Розлади периферичного кровообігу
- Тромбози, гемороїдальні тромбози
- Тромбофлебіт

Кетансерин може використовуватися разом з β-адреноблокаторами, діуретиками для підвищення його гіпотензивного ефекту.

Побічні ефекти кетансерину:

- Антиагрегантний (мікрогематурія)
- Артеріальна гіпотонія
- Сонливість
- Зниження концентрації уваги
- Головний біль
- Розлади травлення
- підвищення маси тіла (при тривалому застосуванні)

Протипоказання до застосування кетансерину:

- Артеріальна гіпотонія
- Гіперчутливість
- Брадикардія
- AV блокади
- Вентрікулярна тахікардія
- Фібриляція шлуночків в анамнезі
- Подовжений QT-інтервал
- Гіпокаліємія
- Вагітність
- Лактація

Urapidil

Фармакологічні ефекти урапідилу:

- Судинорозширюючий
- Зниження периферичного судинного опору

- Гіпотензивний, знижує, як систолічний, так і діастолічний АТ
- Підвищення низького серцевого викиду і зниженого хвилинного об'єму серця
- Зниження переднавантаження і постнавантаження на серце
- Блокада судинозвужуючої дії катехоламінів (ендогенних і екзогенних)
- У ЦНС попереджає рефлекторне змінення тону симпатичної нервової системи
- При тривалому застосуванні – зниження рівнів ТГ і загального ХС
- Не викликає рефлекторної тахікардії, викликані вазодилатацією
- Не призводить до серцевих аритмій
- Не впливає на показники вуглеводного обміну, обміну сечової кислоти, не затримує рідину в організмі людини

Взаємодія з іншими ЛЗ: антигіпертензивні ЛЗ і алкоголь підвищують антигіпертензивний ефект урапідилу, урапідил може застосовуватися разом з діуретиками, β -адреноблокаторами, антагоністами кальцію.

Показання до застосування урапідилу:

- Гіпертензивні кризи, стійкі до інших антигіпертензивних засобів
- Артеріальна гіпертензія

Побічні ефекти урапідилу:

- Головний біль
- Запаморочення
- Слабкість
- Рідко – серцебиття, брадикардія, аритмія
- Ррозлади травлення
- Сухість у роті
- Ортостатичний колапс
- Рідко – алергічні реакції, а саме – шкірні висипки
- Тромбоцитопенія
- Колапс після внутрішньовенного швидкого введення
- Приапізм (тривала та болюча ерекція статевого члена, що не супроводжується статевим збудженням та статевим потягом)

Протипоказання до застосування урапідилу:

- Аортальний стеноз
- Відкритий артеріальний проток
- Вагітність
- Лактація
- Дитячий та підлітковий вік до 18 років
- Пацієнти, яким потрібна швидка розумова та фізична реакція
- Не рекомендується застосування разом з ІАПФ
- Ідіосинкразія

Indoramin

Фармакологічні ефекти індораміну:

- Гіпотензивний

Показання до застосування індораміну:

- Артеріальна гіпертензія
- Хвороба/синдром Рейно

Побічні ефекти Індораміну:

- Сонливість
- Закладення носу
- Сухість у роті
- Розлади еякуляції

Протипоказання до застосування індораміну:

- Вагітність
- Лактація

Селективні α_1 -адреноблокатори Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Tamsulosin

Празозин, теразозин, доксазозин, тамсулозин є селективними конкурентними блокаторами α_1 адренорецепторів. Усі селективні α_1 -адреноблокатори знижують периферичний судинний опір і АТ завдяки розширенню артеріол і венул. Перша доза цих препаратів повинна бути скоригована, тому що може викликати непритомність в результаті вираженої ортостатичної гіпотензії. Крім того, перша доза цих препаратів повинна бути одною третьою або одною чвертю від терапевтичної дози і бути наданою перед сном.

Селективні α_1 -адреноблокатори використовуються для лікування артеріальних гіпертензій і особливо у хворих з гіпертрофією простати, еректильними розладами, ЦД, дисліпопротеїнемією, хронічними обструктивними захворюваннями легень та облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок. Ризик розвитку застійної серцевої недостатності є високим, якщо α_1 -адреноблокатори застосовуються в якості монотерапії для лікування артеріальної гіпертензії.

Найбільш поширеними побічними ефектами селективних α_1 -адреноблокаторів є ортостатична гіпотензія, тахікардія, запаморочення, сексуальні дисфункції.

Prazosin

Празозин є селективним блокатором постсинаптичних α_1 -адренорецепторів судин, що призводить до скасування судинозвужуючої дії НА і розширення судин. Крім того, празозин блокує α_1 адренорецептори уретри і шийки сечового міхура, що викликає зниження їх тонуусу і покращує сечовиділення. Празозин є ЛЗ короткої дії.

Фармакологічні ефекти празозину:

- Судинорозширюючий (артерії та вени)
- Гіпотензивний
- Зниження периферичного судинного опору
- Зменшення пре- і постнавантаження на серце
- Сприятливо впливає на ліпідний склад крові

- Середня холінолітична активність
- Розширення уретри і шийки сечового міхура

Показання до застосування празозину:

- Артеріальна гіпертензія
- Доброякісна гіперплазія передміхурової залози

Побічні ефекти празозину:

- Феномен “першої дози” – постуральна гіпотензія, колапс
- Запаморочення
- Головний біль
- Слабкість
- Підвищена стомлюваність
- Безсоння
- Нудота
- Діарея
- Запори
- Сухість у роті
- Часте сечовиділення
- Периферичні набряки
- Рідко – тахікардія

Протипоказання до застосування празозину:

- Вагітність
- Лактація
- Дитячий вік
- Обережно – пацієнтам з хворобами нирок

Terazosin

Хімічна будова *теразозину* подібна до празозину, але теразозин є ЛЗ тривалої дії. Теразозин блокує постсинаптичні α_1 -адренорецептори судин, простати і сечового міхура.

Фармакологічні ефекти теразозину, показання, побічні ефекти і протипоказання до застосування є подібними до таких для празозину.

Doxazosin

Хімічна будова і фармакологічні ефекти *доксазозину* близькі до таких для празозину, але доксазозин є препаратом тривалої дії.

Фармакологічні ефекти доксазозину, показання, побічні ефекти і протипоказання до застосування є подібними до таких для празозину. І все ж таки описано випадки розладів зору, холестазу, жовтяниці, імпотенції при застосуванні доксазозину.

Tamsulosin

Тамсулозин є високо селективним α_1A -адреноблокатором рецепторів простати, шийки сечового міхура і простатичної частини уретри, та не впливає на α_1 рецептори судин. Тамсулозин є ЛЗ тривалої дії. На відміну від трьох вище описаних ЛЗ тамсулозин виділяється переважно нирками.

Фармакологічні ефекти тамсулозину:

- Зменшення патологічної гіпертрофії простати
- Зниження тонуусу гладеньких м'язів простати, шийки сечового міхура, простатичної частини уретри
- Поліпшення сечовиділення
- Зменшення симптомів обструкції та подразнення сечовивідних шляхів при гіпертрофії простати

Показання до застосування тамсулозину:

- Доброякісна гіпертрофія простати

Побічні ефекти і протипоказання до застосування тамсулозину подібні до таких для празозину, доксасозину, теразозину.

Селективні α_2 -адреноблокатори

Yohimbine

*Йохімбін є алкалоїдом індолалкіламіну, який знаходиться у корі дерева *Pausinystalia yohimbe* і корені *Rauwolfia*, його будова подібна до будови резерпіну. Йохімбін є селективним конкурентним антагоністом α_2 -адренорецепторів, легко долає ГЕБ, надходить до ЦНС, підвищує активність симпатичної нервової системи, потенціює виділення НА з нервових закінчень, що призводить до активації α_1 -адренорецепторів та β_1 -адренорецепторів в серці та периферичних судинах, підвищує АТ і частоту серцевих скорочень, а також рухову активність і викликає тремор. Йохімбін є антагоністом клонідину, змінює ефекти 5-НТ. Цей ЛЗ є стимулятором ЦНС і серцево-судинним стимулятором, використовується в якості стимулятора сексуальної функції, особливо у пацієнтів з психогенною еректильною дисфункцією. Є відомості про користь використання йохімбіну для лікування діабетичної нейропатії і постуральної гіпотензії.*

Фармакологічні ефекти йохімбіну:

- Активація адренергічних процесів у ЦНС
- Підвищення потоку симпатичних імпульсів з ЦНС і виділення норепінефрину з нервових закінчень
- Підвищення рухової активності
- Підвищення спинномозкових рефлексів
- Зменшення вазоконстрикції, пов'язаної з хворобою Рейно

Показання до застосування йохімбіну:

- Еректильна дисфункція
- Нетримання сечі
- Атонія сечового міхура
- Менопауза у жінок
- Хвороба Рейно

Побічні ефекти йохімбіну:

- Артеріальна гіпертензія
- Тахікардія
- Тремор рук

- Головний біль
- Підвищена збудливість
- Пріапізм
- Ортостатична гіпотензія*

* - ортостатична гіпотензія, як побічний ефект застосування йохімбіну, може виникати внаслідок того, що цей ЛЗ впливає, як на центральні, так і на периферичні α_2 -адренорецептори судин, тобто може призводити до розширення периферичних судин і таким чином знижувати АТ [Goodman & Gilman's The Pharmacological Bases of THERAPEUTICS. 12 edition. Medical. 2011. – 2084 P.].

Протипоказання до застосування йохімбіну:

- Артеріальна гіпертензія
- ІХС
- Підвищена чутливість до йохімбіну
- Ниркова, печінкова недостатність

Неселективні α_1 , α_2 -адреноблокатори не представлені на сучасному фармацевтичному ринку України і не використовуються у клінічній практиці. Однак, фентоламін та феноксibenзамін грають важливу роль у встановленні важливості α -адренорецепторів в регуляції серцево-судинної та інших систем організму. Більшість дослідників відносять ці препарати до “класичних” α -адреноблокаторів на відміну від новіших, таких як празозин. Дія фентоламіну і феноксibenзаміну на серцево-судинну систему однакова: зниження периферичного тонуусу судин, їх розширення завдяки блокади α -адренорецепторів судин і підвищення серцевого викиду частково внаслідок рефлекторної стимуляції симпатичної нервової системи. При чому, серцева стимуляція посилюється підвищенням виділенням НА у кардіальних симпатичних нервах завдяки антагонізму з пресинаптичними α_2 -адренорецепторами цих неселективних α_1 , α_2 -адреноблокаторів. Постуральна гіпотензія є характерною особливістю цих препаратів і супроводжується рефлекторною тахікардією, можливою аритмією, що значно обмежує використання неселективних α_1 , α_2 -адреноблокаторів для лікування есенціальної гіпертензії. На сучасному фармацевтичному ринку фентоламін та феноксibenзамін використовуються для спеціалізованих потреб.

Phentolamine

Фентоламін є імідазоліновим похідним, блокує α_1 , α_2 -адренорецептори.

Фармакологічні ефекти фентоламіну:

- Розширення артерій та вен, особливо артеріол і прекапілярів
- Поліпшення кровопостачання м'язів, шкіри, слизових оболонок
- Зниження загального периферичного опору судин включно пультмональних судин
- Зменшення тиску наповнення лівого шлуночка
- Позитивний інотропний

- Позитивний хронотропний – тахікардія, опосередкована рефlekсами з барорецепторів і блокадою α_2 -адренорецепторів кардіальних симпатичних нервів.
- Підвищення виділення норепінефрину, як відповідь на блокаду пресинаптичних α -адренорецепторів
- Стимуляція гіперсекреції інсуліну у хворих з хронічною серцевою недостатністю і таким чином покращення міокардіального метаболізму
- У хворих з феохромоцитомою "спотворення" ефекту адреналіну, в тому числі і ендогенного, що призводить до підвищення його гіпотензивного ефекту

Показання до застосування фентоламіну:

- Артеріальна гіпертензія у хворих з феохромоцитомою
- Порушення периферичного кровообігу
- Трофічні виразки кінцівок, пролежні, обмороження
- Гостра серцева недостатність
- Фентоламін можна застосовувати в комбінованій терапії разом з пропранололом у хворих з синдромом відміни після прийому клонідину
- Короткочасне "керування" артеріальним тиском при феохромоцитомі
- Рідко фентоламін використовується для лікування імпотенції (внутрішньокавернозні ін'єкції для розширення артерій пенісу)
- Локально для попередження некрозу тканин при випадковому потрапленні агоністів α -адренорецепторів під шкіру, у м'язи
- Для припинення або скорочення дії комбінованих форм (разом з адреноміметиками) місцевих анестетиків

Побічні ефекти фентоламіну:

- Артеріальна гіпотонія, ортостатичний колапс
- Аритмія, тахікардія
- ІХС, стенокардія
- Слабкість
- Гіпоглікемія (завдяки підвищенню секреції інсуліну)
- набряк слизових оболонок
- Діарея
- Підвищення кислотності шлунку

Протипоказання до застосування фентоламіну:

- Артеріальна гіпотонія
- ІХС, стенокардія
- Виразки шлунку з підвищеною кислотністю
- Органічні хвороби серця
- Цукровий діабет (обережне застосування)
- Гіперчутливість
- Серцева недостатність
- Ниркова недостатність

Взаємодія з іншими ЛЗ: антипсихотичні ЛЗ і анксиолітики підвищують гіпотензивний ефект фентоламіну.

Протягом періоду лікування пацієнту необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і занятті іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій. Під час лікування слід уникати вживання алкоголю.

Застереження: Наявність сульфіту в ампулах з фентоламіном, особливо у пацієнтів, які страждають бронхіальною астмою, може викликати в деяких випадках алергічні реакції, які проявляються у вигляді нападів астми, шок і втрату свідомості.

Phenoxybenzamine

Феноксibenзамін блокує α_1 , α_2 -адренорецептори. Ця блокада є необоротною і неконкурентною. В організмі людини синтезуються нові адренорецептори для подолання цієї блокади. Блокада α_1 -, α_2 -адренорецепторів феноксibenзаміном відбувається протягом декількох годин, тому що молекули феноксibenзаміну повинні перетворитися в активну форму.

Феноксibenзамін також діє на постсинаптичні α_1 , α_2 -адренорецептори у нервовій системі і таким чином знижує симпатичну активність. Це проявляється розширенням судин, міозом, підвищенням шкортливості ШКТ і секреції залоз ШКТ, а також синтезу глікогену.

Крім того, феноксibenзамін є парціальним агоністом-антагоністом серотонінових 5-HT_{2A} рецепторів. Завдяки його антагоністичній дії на 5-HT_{2A} рецептори, феноксibenзамін використовується при лікуванні злоякісних пухлин, які продукують велику кількість серотоніну і викликають діарею, бронхоспазм і припливи.

Фармакологічні ефекти феноксibenзаміну:

- Попереджає звуження периферичних судин, викликане дією ендогенних катехоламінів
- Знижує периферичний судинний опір
- Провокує рефлекторну тахікардію
- Сприяє збільшенню серцевого викиду через стимуляцію β -адренорецепторів серця, як наслідок, збільшення виділення норепінефрину, опосередкованого α -адреноблокадою

Показання до застосування феноксibenзаміну:

- Феохромоцитома
- Хвороба Рейно
- Вегетативна гіперрефлексія, що призводить до параплегій внаслідок інсультів
- Не за прямим призначенням (*off-label*) для контролю проявів автономної гіперрефлексії у хворих з порушенням цілісності спинного мозку

Побічні ефекти феноксibenзаміну:

- Постуральна гіпотензія
- Закладення носу
- Нудота
- Блювання
- Пригнічення еякуляції
- Рефлекторна тахікардія, опосередкована рефlekсами з барорецепторів

Протипоказання до застосування феноксibenзаміну:

- Пацієнти із зниженою коронарною реперфузією.

Tropodifene

Троподифен блокує α_1 -, α_2 -адренорецептори і має слабку холіноблокуючу активність.

Фармакологічні ефекти троподифену:

- Судинорозширюючий
- Гіпотензивний
- Покращення кровопостачання, полегшення болю, підвищення функціонального стану кінцівок

Показання до застосування троподифену:

- Порушення периферичного кровообігу
- Трофічні виразки кінцівок
- Рани, що повільно загоюються
- Гіпертонічні кризи
- Артеріальна гіпертонія, асоційована з підвищеним рівнем катехоламінів в крові упродовж загального наркозу і хірургічних втручань
- Для діагностики феохромоцитом, феохромобластом

Побічні ефекти троподифену:

- Ортостатичний колапс
- Тахікардія

Протипоказання до застосування троподифену:

- Органічні хвороби серця і судин
- Гіперчутливість
- Церебральний атеросклероз
- Серцева недостатність

Proroxan

Пророксан блокує α_1 , α_2 -адренорецептори.

Фармакологічні ефекти пророксану:

- Центральні та периферичні α -адреноблокуючі ефекти
- Судинорозширюючий, особливо відносно артеріол та прекапілярів
- Пригнічення збудження діенцефальних структур мозку і регулювання тонуусу симпато-адреналової системи
- Зниження психічної напруги, тривоги у разі симпатичного гіпертонуусу

- Протисвербіжна дія

Показання до застосування пророксану:

- Хвороби, асоційовані з підвищеним симпатичним тонусом, включно діенцефальні і гіпертонічні кризи
- Перезбудження вестибулярного апарату (найкраще використовувати в комбінації з холінолітиками і антигістамінними ЛЗ)
- Морфінна і алкогольна абстиненція
- Тривожно-депресивний синдром
- Алергічні дерматози

Побічні ефекти пророксану:

- Підвищення болю в серці у хворих на ІХС
- Артеріальна гіпотонія
- Брадикардія

Протипоказання до застосування пророксану:

- Виражений атеросклероз
- ІХС із стенокардією
- Розлади мозкового кровообігу
- Виражена серцева недостатність

Взаємодія з іншими ЛЗ: ефекти пророксану підвищуються нейролептиками.

Таблиця 22*. Порівняльна характеристика деяких α -адреноблокаторів

ЛЗ	Тривалість дії у годинах	Максимальний ефект після введення у годинах	Терапевтичні дози в мг/день	Частота введення в день
Dihydroergotamine	при в/м введенні 3-4 год.	при в/м введенні від 30 хв. до декількох годин	4-6	2-3 рази
Dihydroergotoxinum	фармакокінетичні показники слабо корелюють з фармакологічними ефектами через те, що ЛЗ містить 4 похідних алкалоїдів маткових ріжок, а саме: дигідроергокорнін, дигідроергокрин, дигідро- α -ергокриптин, дигідро- β -ергокриптин, кожний з яких має власні фармакокінетичні параметри		0,3-0,6	1-3 рази

Nicergoline	до 17 год.	2-4 год.	8-60	2-3 рази
Phentolamine	від 10-15 хв. (в/в) до 4 год. (в/м)	від 2 хв. (в/в) до 20 хв. (в/м)	75-500	3-5 разів
Tropodifene		декілька год.	20-60	1-3 рази
Proroxan	фармакокінетичні показники не визначені		180	2-3 рази
Phenoxybenzamine	> 48 год.	декілька год.	10	1 раз
Prazosin	4-6 год.	0,5 год.	1-20	2-3 рази
Doxazosin	18-36 год.	5-6 год.	1-20	1 раз
Terazosin	> 18 год.	1-1,7 год.	1-20	1-2 рази
Tamsulosin	9-22 год.	4-7 год.	0.4	1 раз
Indoramin	> 6 год.	2 год.	50-150	2-3 рази
Ketanserin	> 12 год.	1-2 год.	20-40	1-2 рази
Urapidil	6-8 год.	3-5 год.	15-120	1-2 рази

*- запозичено з Kaplan N.M. Clinical hypertension 7th edition. Baltimore, 1998 з внесеними авторами змінами і доповненнями.

Таблиця 23. Лікарські форми α -адреноблокаторів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Dihydroergotamine	Дитамін, Неомігран, Agit, Angionorm, Clavigrenin, Cornhidral; ДН-Ergotamin, Diergotan, Dihydergot, Dihydroergotamine mesilate, Dihytamin, Ditamin, Ergomimet, Ergovasan, Ikaran,	Пероральний розчин у флаконах; Парентеральний розчин в ампулах (в/м); Таблетки; Аерозоль для інтраназального застосування	0,2% - 10 мл, 30 мл; 0,1% - 1 мл; 0,0025; 1%

	Migretil, Migrifen, Tonopress, Vasogin, Verteblan, інш.		
Dihydroergotoxinum	ДГ-Ерготоксин, Редергін, Секатоксин, Ерголоїд мезилат, Alkergot, Circanol, Clavor, ДН-Ergotoxin, Erginemin, Ergocomb, Ergodibat, Ergohydrin, Ergoloid mesylat, Ergomed, Ergoxyl, Hyderan, Hydergin, Optamine, Redergin, Redergot, Secamin, Secatoxin, Trigot, Vasolax, інш.	Таблетки; Пероральний розчин у флаконах; Парентеральний розчин в ампулах (в/а, в/в, в/м, п/шк.)	0,0015; 0,1% - 50 мл; 0,03% - 1 мл
Nicergoline	Нікотерголін, Нілогрин, Ніцелін, Серміон, Ерготоп, Varsan Sermionum, Dasovas, Dospan, Ergotop, Fisilax, Nargoline, Nicotergoline, Nimergoline, Sinscleron, інш.	Таблетки; Порошок для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,005; 0,01; 0,004
Phentolamine	Регітин, Dibasin, Phentolamine, Regitine, Rogitine, Oraverse	Таблетки; Порошок для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м); Парентеральний розчин в	0,025; 0,005; 1% - 1 мл, 5 мл

		ампулах (в/м, в/в)	
Tropodifene	Тропафен, Troparphenum	Порошок для ін'єкцій в ампулах для виготовлення <i>ex tempore</i> 1%, 2% розчину (в/в, в/м, п/шк.)	0,02
Proroxan	Піроксан, Pyrroxanum	Парентеральний розчин в ампулах (в/м, п/шк.); Таблетки	1% - 1 мл; 0,015
Phenoxybenzamine	Dibenyline	Таблетки	0,01
Ketanserin	Perketal, Serefrex, Sufrexal, Sufroxal, Taseron, Паркетал	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м);	20 мг, 40 мг; 0,5% - 2 мл, 10 мл
Urapidil	Ebrantil, Ебрантил, Eupressyl	Капсули; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	30 мг, 60 мг, 90 мг; 0,5% - 5 мл, 10 мл
Indoramin	Baratol, Doralese, Баратол	Таблетки	20 мг, 25 мг
<u>Prazosin</u>	Адверзутен, Мініпрес, Ново-Празин, Польпресин, Празозинбене, Пратсіол, Adversuten, Decliten, Deprazolin, Duramipress, Eurex, Furazosin-hydrochloride, Нуровасе, Minipress, Orbisan, Patsolin, Peripress, Prastiol, Prazac,	Таблетки	0,0005; 0,001; 0,002; 0,005

	Prazopress, Prazosin, Sinetens; Vasoflex, інш.		
Terazosin	Корнам, Сетегіс, Хайтрин, Cornam, Hytrin, Setegis	Таблетки	0,001; 0,002; 0,005; 0,01
Doxazosin	Артезин, Зоксон, Камірен, Кардура, Тонокардин, Artezine, Cardura, Kamiren, Tonocardin, Zoxon	Таблетки	0,001; 0,002; 0,004; 0,008
Tamsulosin	Омнік, Omnic	Капсули	0,4 мг
Yohimbine	Йохімбін, Aphrodine, Corynine, Hydroergotocin, Iohimbina, Quebrachin, Yohimvenol	Таблетки	0,005

Фармакологічна характеристика β -адренергічних антагоністів

Усі β -адреноблокатори є конкурентними антагоністами. Неселективні β -адреноблокатори діють на β_1 і β_2 адренорецептори, а селективні β -адреноблокатори діють на β_1 адренорецептори (блокаторів β_2 адренорецепторів не існує). Розрізняють β -адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю (ВСА), обумовленою стимуляцією β_2 адренорецепторів, і β -адреноблокатори з додатковими судинорозширюючими властивостями (ДСРВ) завдяки здатності блокувати α_2 адренорецептори судин; β -адреноблокатори з ліпофільними властивостями, які дозволяють цим ЛЗ легко долати ГЕБ, проникати у ЦНС, а також β -адреноблокатори розрізняються за фармакокінетичними властивостями. Усі β -адреноблокатори знижують АТ, інгібують секрецію реніну і знижують активність ангіотензин-ренінової системи, але не викликають постуральну гіпотензію, тому що α -адренорецептори залишаються функціонуючими. β -адреноблокатори використовуються і для лікування ІХС (зменшують частоту серцевих скорочень і знижують потребу міокарда в кисні), для лікування серцевих тахіаритмій (за рахунок негативного хронотропного ефекту і негативного батмотропного ефекту), для

лікування застійної серцевої недостатності (хоча β -адреноблокатори самі можуть призводити до серцевої недостатності через притаманний їм негативний інотропний ефект), для лікування гіпертироїдизму, глаукоми (знижують ВОТ), для профілактики мігрені. β -адреноблокатори належать до другого класу антиаритмічних ЛЗ. β -адреноблокатори, особливо неселективні, порушують периферичний кровообіг внаслідок звуження судин через блокаду β -адренорецепторів судин. Назви усіх β -адреноблокаторів закінчуються на “-олол” за винятком лабеталол (*labetalol*) і карведілол (*carvedilol*).

Таким чином, **головними фармакологічними ефектами** β -адреноблокаторів являються **антигіпертензивний, протиішемічний і протиаритмічний**.

Фармакодинаміка неселективних β -адреноблокаторів:

Судини – звуження, що призводить до порушення периферичного кровообігу; *серце* – негативний інотропний ефект, негативний хронотропний ефект, негативний дромотропний ефект, негативний батмотропний ефект, зниження потреби міокарду в кисні, які загалом призводять до гіпотензивного, антиаритмічного і антиішемічного ефектів; *bronхи* – бронхоспазм; *метаболізм* – атерогенний ефект, гіпоглікемічний ефект, стимуляція продукції простагландинів, інгібіція агрегації тромбоцитів.

Особливості деяких β -адреноблокаторів

Неселективні β_1 , β_2 –адреноблокатори Propranolol, Sotalol, Timolol, Nadolol

Пропранололу, тимололу, надололу притаманні фармакологічні ефекти, описані в таблиці 21.

Фармакологічні ефекти пропранололу, тимололу, надололу:

- Негативний інотропний, зниження серцевого викиду, роботи серця
- Негативний хронотропний
- Негативний батмотропний, пригнічення сіноатріальної і атріовентрікулярної активності
- Негативний дромотропний, можливість виникнення блокад серця
- Зниження потреби міокарду в кисні
- Інгібіція виділення реніну
- Зниження симпатичної стимуляції з ЦНС
- Гіпотензивний
- Антиаритмічний
- Антиішемічний
- Зниження глікогенолізу, секреції глюкагону, що може призвести до гіпоглікемії, особливо у хворих на цукровий діабет, які отримують цукрознижуючі ЛЗ (інсулін, або пероральні цукрознижуючі ЛЗ)
- Послаблення нормальної фізіологічної відповіді на гіпоглікемію

- Зниження ВОТ при глаукомі внаслідок зниження секреції циліарним тілом (β -адреноблокатори не впливають на акомодацию і розмір зіниці ока, як холінергічні ЛЗ).

Показання до застосування пропранололу, тимололу, надололу:

- Профілактика ІХС та інсульту
- Хронічна ІХС (β -адреноблокатори не застосовуються у разі загострення ІХС)
- Для підвищення толерантності хворих на ІХС до фізичних вправ середньої важкості (але не до напружених фізичних навантажень)
- З метою профілактики раптової смерті у хворих на серцево-судинні захворювання
- Хронічна серцева недостатність
- Аневризма аорти – для профілактики відшарування аорти
- Кардіоміопатія
- Органічні пороки серця
- Хронічна глаукома (β -адреноблокатори не є ЛЗ, які використовуються під час гострої глаукоми, або загострення хронічної глаукоми)
- Мігрень (β -адреноблокатори роблять рідшими і менш вираженими атаки мігрені і призначаються з метою їх профілактики, тому що блокують катехоламін-індуковану вазодилатацію мозкових судин)
- Гіпертироїдизм (β -адреноблокатори послаблюють симпатичну стимуляцію, яка притаманна гіпертироїдизму і попереджають важкі серцеві аритмії)

Побічні ефекти пропранололу, тимололу, надололу:

- Периферична вазоконстрикція, розлади периферичної циркуляції крові
- Брадикардія
- Серцеві блокади
- Бронхоспазм
- Зниження ниркової перфузії, внаслідок підвищення затримки іонів Na^+ і підвищення об'єму плазми, а в деяких випадках – підвищення АТ (потребують комбінації з діуретиками)
- Розлади ліпідного обміну (розвиток атеросклерозу)
- Розлади вуглеводного обміну (гіпоглікемія)
- Порушення функції ЦНС, розлади сну, слабкість, галюцинації
- Синдром відміни (лікування β -адреноблокаторами не повинно припинятися раптово через високий ризик розвитку серцевих аритмій, гіпертензивної кризи, і лікування у разі потреби повинно бути припинено протягом 1 тижня)
- «ап-регуляція» β -адренорецепторів є результатом раптового припинення терапії і може призвести до стенокардії або артеріальної гіпертензії
- Сексуальні розлади у чоловіків: механізм розвитку цього побічного ефекту не встановлений, тим паче, що сексуальна функція у чоловіків має α -адренергічну регуляцію

Протипоказання до застосування пропранололу, тимололу, надололу:

- Обструктивні хвороби легень
- Бронхіальна астма
- Розлади периферичного кровообігу
- Цукровий діабет
- Виражений атеросклероз
- Вагітність (β-адреноблокатори знижують плацентарне кровопостачання)
- Лактація
- Упродовж періоду лікування необхідно утримуватися від керування автотранспортом і занять потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій

Тимолол і *надолол* більш потужні ніж *пропранолол*. Тимолол знижує продукцію рідини в оці і використовується місцево для лікування відкритокутової глаукоми. Надолол є ЛЗ тривалої дії. Надолол знижує утворення цАМФ з АТФ, який стимулюється катехоламінами, в результаті надолол знижує потік іонів кальцію усередину клітини. Властивостями *соталолу* є наступні: здатність блокувати потік іонів калію, підвищувати потенціал дії і абсолютний рефрактерний період в усіх областях провідної системи серця, що є підґрунтям до антиаритмічної активності. Обговорювані ЛЗ належать до антиаритмічних препаратів змішаного механізму дії.

Таблиця 24*. Метаболічні побічні ефекти неселективних β-адреноблокаторів, які пов'язані з блокадою β₂-адренорецепторів

Побічна дія	Механізм
Порушення толерантності до глюкози (діабетогенний ефект)	Зниження інсуліну і підвищення резистентності до інсуліну на 25-30%
Дисліпопротеїдемія, зниження рівня ХС ЛПВЩ, гіперглікемія	Знижена активність ліпопротеїдліпази (ЛПЛ), розщеплення ТГ на ВЖК
Утруднення виявлення гіпоглікемії (у хворих на ЦД, які отримують цукрознижувачу терапію)	Зниження виділення катехоламінів, які опосередковують симптоми гіпоглікемії (тахікардія, тремор та інш.)
Важкий вихід з гіпоглікемічного стану (ризик гіпоглікемічної коми)	Гальмівні механізми для звільнення глюкози в крові (глікогеноліз у печінці і м'язах та глюконеогенез у печінці), пригнічення секреції глюкагону
Погіршення перебігу	Артеріальна вазоконстрикція

Селективні β_1 -адреноблокатори

Atenolol, Metoprolol, Betaxolol, Bisoprolol, Talinolol

Фармакодинаміка селективних β_1 -адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, бісопрололу, талінололу:

У порівнянні з неселективними β -адреноблокаторами селективні є менш імовірною причиною бронхоспазму, розладів периферичного кровообігу, гіпоглікемії, атерогенезу, синдрому відміни. Загальні побічні ефекти селективних β -адреноблокаторів виникають рідше у порівнянні з неселективними. Кардіоселективність є найбільш вираженою у низьких терапевтичних дозах і втрачається при застосуванні високих терапевтичних доз селективних β -адреноблокаторів. Таким чином, лікування β -адреноблокаторами хворих на артеріальну гіпертензію, ІХС в поєднанні з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, цукровим діабетом повинно бути обережним і контрольованим у відношенні дихальної активності, рівня глюкози в крові, стану периферичного кровообігу.

Неселективні β_1 -, β_2 -адреноблокатори (*pindolol, oxprenolol*) і селективні β_1 -адреноблокатори (*acebutolol*) з внутрішньою симпатоміметичною активністю

β -адреноблокатори з ВСА – піндолол (*pindolol*), окспренолол (*oxprenolol*), ацебуталол (*acebutolol*) стимулюють β_2 -адренорецептори і пригнічують стимуляцію більш потужними ендogenous катехоламінами – адреналіном і норадреналіном. Внаслідок цього ці ЛЗ мають менший ефект на частоту серцевих скорочень, серцевий викид, не порушують периферичний кровообіг, мінімізують можливість бронхоспазму, розладів ліпідного і вуглеводного обміну у порівнянні з β -адреноблокаторами без ВСА. β -адреноблокатори з ВСА є ефективними у хворих на ІХС і артеріальну гіпертензію в поєднанні з брадикардією, цукровим діабетом, астмою, обструктивним бронхітом, але не використовуються в якості антиаритмічних ЛЗ.

Неселективні β_1 -, β_2 -адреноблокатори (*dilevalol, bucindolol, carteolol*) і селективні β_1 -адреноблокатори (*celiprolol, nebivolol*) з додатковими судинорозширюючими властивостями

β -адреноблокатори з ДСРВ дилевалол (*dilevalol*), буциндолол (*bucindolol*), картеолол (*carteolol*), целіпролол (*celiprolol*), небіволол (*nebivolol*) блокують α_1 -адренорецептори судин і не викликають периферичну вазоконстрикцію. Небіволол також є стимулятором синтезу ендogenous оксиду азоту (*NO*), який сам є додатковим фактором вазодилатації. Дилевалол – це *R,R*-стереоізомер лабеталолу, є β_2 агоністом, слабким блокатором α_1 рецепторів, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка,

позитивно впливає на ліпідний профіль плазми, його використання обмежено гепатотоксичною дією.

Неселективні β 1-, β 2-, α 1-адреноблокатори labetalol, carvedilol

Лабеталол (*labetalol*) і карведілол (*carvedilol*) є одночасними β 1-, β 2-, α 1-адреноблокаторами, які індукують периферичну вазодилатацію і знижують АТ. Вони ефективні при використанні у хворих з підвищеною периферичною судинною резистентністю, не змінюють рівні ліпідів та глюкози в крові. Карведілол також знижує ліпідну пероксидацію, потовщення стінок судин, що надзвичайно важливо у хворих з серцевою недостатністю. Лабеталол може використовуватися, як альтернатива метилдофи для лікування артеріальної гіпертензії у вагітних і у разі гіпертензивної кризи у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій.

Симпатолітики

Ці ЛЗ є непрямими адренергічними блокаторами, діють на ендогенний норепінефрин і не впливають безпосередньо на адренергічні рецептори.

Гуанетидин (*Guanethidine*) – Октадин, Ізобарин (*Octadin, Isobarin*) – є фармакологічним конкурентом норепінефрину у адренергічному синапсі. Гуанетидин практично не використовується у клінічній практиці в наш час через небезпечні побічні ефекти і протипоказання.

Фармакологічні ефекти гуанетидину:

- Гіпотензивний
- Антиаритмічний

Показання до застосування гуанетидину: нині його застосування обмежене його побічними ефектами.

Побічні ефекти Гуанетидину:

- Постуральна гіпотензія
- Брадикардія, тахікардія

Протипоказання до застосування гуанетидину:

- ІХС
- Розлади периферичного кровообігу
- Розлади коронарного кровообігу
- Феохромоцитома

Бретиліум тозилат (*Bretylium tosilate*) – Орнід (*Ornid*) – блокує виділення норепінефрину з пресинаптичних закінчень, що веде до зниження його впливу на адренергічні рецептори. Крім того, бретиліум тозилат має пряму дію на клітинні мембрани серцевого м'яза, блокує калієві канали в мембранах клітин серця подібно антиаритмічним ЛЗ третього класу. Перша фаза дії бретиліуму тозилату є виділення норепінефрину з депо, що призводить до тахікардії і гіпертензії. Друга фаза дії бретиліуму тозилату є симпатична блокада адренергічних нейронів, що викликає зниження АТ, постуральну гіпотензію, зменшення частоти серцевих скорочень. Бретиліум тозилат не впливає на функцію постгангліонарних адренорецепторів.

Фармакологічні ефекти бретиліуму тозилату:

- Гіпотензивний
- Антиаритмічний

Показання до застосування бретиліуму тозилату:

- Шлуночкові фібриляції
- Шлуночкова тахікардія, рефрактерна до інших антиаритмічних ЛЗ, особливо у хворих на гострий інфаркт міокарда
- Шлуночкова аритмія
- Аритмія *torsade de pointes*

Побічні ефекти бретиліуму тозилату:

- Постуральна гіпотензія
- Брадикардія, тахікардія
- Стенокардія
- Запаморочення, сплутаність свідомості
- Психози, сонливість, підвищена тактильна і больова чутливість
- Гіпертермія
- Диспноє
- Нудота, блювання
- Ниркова недостатність
- Діарея
- Закладеність носа

Протипоказання до застосування бретиліуму тозилату:

- Аортальний стеноз
- Тяжка легенева гіпертензія
- Неконтрольована серцева недостатність
- Гострі розлади мозкового кровообігу
- Тяжка ниркова недостатність

ЛЗ, які знижують запаси норепінефрину в адренергічних синапсах: резерпін (*reserpine*), алкалоїди Раувольфії (*Rauwolfia alkaloids*) – Раунатин (*Raunatinum*) – комбінований ЛЗ.

Фармакологічні ефекти резерпіну:

- Гіпотензивний ефект розвивається повільно упродовж декількох тижнів після перорального введення і упродовж 2-4 годин після парентерального введення
- Нейролептичний

Показання до застосування резерпіну (використовується тільки як частина комбінованих ЛЗ):

- Артеріальна гіпертензія (застосування обмежене через розвиток синдрому Паркінсона і потреби тривалого часу для проявлення гіпотензивного ефекту)
- Тяжкі психози, шизофренія (в комбінованій терапії)
- Тиреотоксикоз (в комбінованій терапії)
- Алкогольні психози

- Пізні токсикози вагітності

Побічні ефекти резерпіну:

- Сонливість
- Запаморочення
- Депресії
- Ступор
- Екстрапірамідальний синдром (синдром Паркінсона)
- Підвищена частота епілептичних судом
- Нічні страхи
- Діарея
- Закладеність носа
- Пептичні виразки шлунку
- Затримка рідини і розвиток набряків, серцевої недостатності
- Підвищення маси тіла
- Брадикардія, аритмія
- Зниження лібідо
- Гіперемія слизових оболонок очей
- Шкірні висипки
- Синдром дисемінованого червоного вовчака

Протипоказання до застосування резерпіну:

- Тяжка серцева недостатність
- Брадикардія
- Нефросклероз
- Тяжкий церебральний атеросклероз
- Шлункові і дуоденальні виразки
- Епілепсія
- Хвороба Паркінсона
- Депресія

Фармакологічні ефекти, показання до застосування, побічні ефекти

Раунатину, протипоказання до його застосування є подібними до таких для резерпіну, в той же час Раунатин має особливості: антиаритмічний ефект, заспокійливий ефект на ЦНС, гіпотензивний ефект, нейролептичний ефект і побічні ефекти виражені менш ніж у резерпіна.

Таблиця 25. Лікарські форми β -адреноблокаторів, симпатолітиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
<u>Propranolol</u>	Alindol, Anaprilin, Angilol, Antarol, Avlocardyl, Bedranol, Betadren, Bricoran, Cardinol, Caridorol,	Таблетки; Капсули; Парентеральний розчин в ампулах (в/в);	0,01; 0,04; 0,08; 0,16; 0,04; 0,08; 0,25% - 1 мл;

	Dederal, Deralin, Dociton, Elanol, Eliblok, Inderex, Indicardin, Naprilin, Noloten, Obsidan, Opranol, Prolol, Propanur, Propral, Propranobene, Pylapron, Sloprolol, Stobetin, Tenomal, Tiperal, etc. Betaker TR, Inderal, Obsidan, Апо-Пропранолол, Анаприлін, Бетакеп, Индерал, Индикардин, Ново-пранол, Обзидан, Пролол, Пропранобене, Пропранолол, Пропра-Ратіофарм	Очні краплі в крапельницях і у флаконах	1% - 1,5 мл; 1% - 5 мл
Sotalol	Гілукор, Дароб, Лоритмік, Сотагексал, Соталекс, Тахіталол, Verdex, Betarace, Darob, Gilucor, Loritmic, Sotahexa, Sotalex, Tachytalol	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в)	0,08; 0,16; 1% - 4 мл
Timolol	Ниолол, Новал, Blocadren, Blocanol, Temserin, Timasar, Timacor, Arutimol, Glaumol, Glymol, Glucomol, Cusimolol, Nyolol, Ocumed, Ocumol, Ocupres-E, Ocuryl, Ocutim, Optimol, Oftan Timolol, Oftensin, Timohexal, інші.	Таблетки; Очні краплі у флаконах і в крапельницях	0,005; 0,01; 0,02; 0,1%, 0,25% - 5 мл; 0,1%, 0,25% - 2,5 мл, 10 мл

Pylocarpine +Timolol	Fotil, Timpilo		0,5%+2% - 5 мл; 0,5%+4% - 5 мл
Nadolol	Коргард, Anabet, Betadol, Corgard, Nadic, Solgol	Таблетки;	0,04; 0,08;
Nadolol + Bendroflumethiazide	Corzid	Таблетки	0,04/0,08 + 0,005
Pindolol	Вікен, Betadren, Blocklin, Carvisken, Durapindol, Pectobloc, Pinadol, Pinbetol, Pindomex, Pinloc, Prindolol, Viscen, інш.	Таблетки;	0,005;
Pindolol + Clopamid	Viskaldix	Таблетки;	0,01 + 0,005;
Oxprenolol	Коретал, Тразикор, Captol, Cordexol, Coretal, Laracor, Oxanol, Oxprenololi hydrochloridum, Tracosal, Trasacor, Trasicor, Slow- trasicor, інш.	Таблетки	0,02; 0,08; 0,16
Dilevalol	Дилевалол	Таблетки; Парентеральн ий розчин в ампулах (в/в)	0,2; 50 мг/амп.
Carteolol	Картеолол Teoptic	Таблетки; Очні краплі	2,5 мг; 1% - 5 мл
Atenolol	Аро-Atenolol, Atcardil, Atenobene, Atenol, Atenova, Betacard, Betadur, Blokium, Catenol, Catenolol, Highpoten, Hipres, Myocord, Normiten, Ormidol, Prenormine, Prinorm, Sinarom, Telvodin, Tenobloc, Tenolol, Tenormin,	Таблетки;	0,025; 0,05; 0,1

Atenolol+Chlortalidone	Tensicor, Uniloc, Velorin, Vericordin, інш. Atehexal compositum, Tenoret, Tenoretic, Азектол, Апо-Атенол, Атен, Атеніл, Атенобене, Атенова, Атенол, Атенолан, Атеносан, Аткардил, Бетадур, Бетакард, Блокотенол, Вазкотен, Велорин, Катенол, Ормідол, Принорм, Синаром, Теноблок, Тенолол, Тенонорм, Тенормін, Унілок, Фалітонзин, Хайпотен, Хіпрес	Таблетки; Таблетки	50 мг + 12,5 мг, 100 мг + 25 мг; 100 мг + 25 мг
<u>Metoprolol</u>	Beloc, Betaloc, Blocksan, Egiloc, Korvitol, Lopressor, Metocard, Metohexal, Metolol, Metazok, Neobloc, Opresol, Selopral, Specior, Presolol, Vasocardin, Veobloc, Беталок, Вазокардин, Корвітол, Лопресор, Метогексал, Метокард, Метолол, Сердол, Спесикор, Егілок,	Таблетки; Таблетки – ретард; Парентеральний розчин в ампулах (в/в);	0,025; 0,05; 0,1; 0,05; 0,1; 0,2; 0,1% - 5 мл;

Metoprolol + Felodipine	Етилок, інш. Logimax	Таблетки	47,5/90мг+5/10мг
Betaxolol	Бетак, Бетоптик, Локрен, Betac, Locren, Betoptic, Betoptima, Betoxolol, Kerione	Таблетки; Очна суспензія у флаконах; Очні краплі у флаконах- крапельницях	0,01; 0,02; 0,25% - 5 мл, 10 мл; 0,5% - 5 мл
Bisoprolol	Бісогамма, Бісокард, Конкор, Bisogamma, Concor, Concor Cor	Таблетки	0,005; 0,01; 0,0025
Talinolol	Корданум, Cordanum, Codanum-100	Драже; Таблетки; Парентеральн ий розчин в ампулах (в/в); Пролонговані таблетки; Драже	0,05; 0,2% - 5 мл; 0,1
Acebutolol	Ацекор, Сектрал, Sectral	Таблетки	0,2; 0,4
Celiprolol	Целіпрес, Целіпрол, Celipres, Celiprol	Таблетки	0,1; 0,2
Nebivolol	Небілет, Nebilet	Таблетки	0,005
Labetalol	Альбетол, Трандат, Abetol, Albetol, Amipress, Ipolab, Labetol, Labrocol, Lamitol, Opercol, Presolol, Trandate, Trandol, інш.	Таблетки; Парентеральн ий розчин в ампулах (в/в)	0,1; 0,2; 1% - 5 мл
Carvedilol	Ділатренд, Кардивас, Коріол, Кредекс, Талітон, Cardivas, Coriol, Talliton, Credex, Dilatrend	Таблетки	0,00625; 0,0125; 0,025
Guanethidine	Абапрессин, Гуанетидин,	Таблетки	0,025

	Изобарин, Ісмелін, Санотензин, Abupressin, Antipres, Azetidin, Declidin, Eutensol, Guanexil, Guanisol, Iproctal, Iproguanin, Iporal, Ismelin, Isobarin, Octadin, Octatenzine, Oftalmotonil, Oktatensin, Pressedin, Sanotensin, Visutensil, інш.		
Bretylium tosilate	Орнід, Бретилію тозилат, Bretylium tosilate, Bretylan, Bretylat, Bretylin, Bretylol, Darenthin, Ornid, інш.	Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м)	5% - 1 мл
Rauwolfia alkaloids	Раунатин, Раувазан, Raunatinum, Rauwasan, інш.	Таблетки	0,002
<u>Reserpine</u>	Рауседил, Serpasil, Rausedyl, інш.	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (в/в, в/м);	0,0001; 0,00025; 0,1% - 1 мл; 0,25% - 1 мл;
Reserpine+Dihydralazine	Adelphan	Таблетки;	10 мг + 100 мг
Reserpine+Dihydralazine +Hydrochlorothiazide	Adelphane-Esidrex, Antihypertonin, Varophane Zidrex, Relsidrex-G, Phensidrex-H, Alsidrex-H, Trirezid, Triniton	Таблетки;	0,1 мг +10 мг + 10 мг;
Reserpine+Dihydralazine +Hydrochlorothiazide+ Potassium chloride	Trirezid K	Таблетки;	0,1 мг + 10 мг + 10 мг + 30 мг;
Reserpine+ Dihydroergocristine+ Clopamide	Brinerdin, Crystepin, Normatens,	Таблетки; Драже;	0,1 мг + 0,5 мг + 5 мг;

Reserpine+ Dihydroergocristine+ Chlortalidone	Acenosin Neocristipin	Драже;	1 мг + 0,58 мг + 25 мг;
Reserpine+ Dihydroergotoxine+ Hydrochlorothiazide	Sinepres	Таблетки; Драже;	0,1 мг + 0,6 мг + 10мг;

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення адренергічних антагоністів.
2. Місця розташування різних типів адренергічних рецепторів і ефекти їх блокади.
3. Класифікація адренергічних антагоністів за механізмом дії.
4. Механізм дії різних фармакологічних груп адренергічних антагоністів.
5. Поняття про селективність і неселективність дії адренергічних антагоністів.
6. Поняття про внутрішню симпатоміметичну активність, додаткові судинорозширюючі властивості адренергічних антагоністів, механізми, які їх забезпечують.
7. Фармакологічні ефекти різних фармакологічних груп адренергічних антагоністів.
8. Небажані побічні ефекти різних фармакологічних груп адренергічних антагоністів.
9. Фармакобезпека, особливості і показання до застосування різних фармакологічних груп адренергічних антагоністів.
10. Протипоказання до застосування різних фармакологічних груп адренергічних антагоністів.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Введення якого лікарського засобу перед або після внутрішньовенного введення епінефрину викликає т.з. «реверсний ефект епінефрину», тобто спотворення пресорного ефекту епінефрину?

- a) атропін
- b) фенілефрин
- c) фізостигмін
- d) *празозин
- e) пропранолол

2. Хворий на м'яку форму гіпертонічної хвороби знаходиться на постійній монотерапії. В останнє відвідування дільничного лікаря він скаржився на втому, зниження фізичної витривалості. Який препарат у якості гіпотензивного приймає цей хворий?

- a) бретиліум тозилат
- b) *атенолол

- c) празозин
- d) ефедрин
- e) клонідин

3. У хворого на артеріальну гіпертензію 68 років з'явилися симптоми гіпертрофії простати, а саме, утруднення початку сечовиділення. Який із запропонованих лікарських засобів може бути ефективним для лікування артеріальної гіпертензії і аденоми простати?

- a) *доксасозин
- b) лабеталол
- c) фентоламін
- d) пропранолол
- e) ізопротеренол

4. Вкажіть лікарський засіб, який при лікуванні мігрені у разі передозування може викликати ерготизм:

- a) пропранолол
- b) празозин
- c) кетансерин
- d) *дигідроерготоксин
- e) резерпін

5. У лікарню невідкладної допомоги поступив хворий з гіпертонічною кризою і миготливою тахіаритмією. Порадьте черговому лікарю лікарські засоби із запропонованих, які можуть бути використані для зняття гіпертонічної кризи і тахіаритмії:

- a) піроксан 15 мг таблетки під язик
- b) *пропранолол таблетки 10-20 мг під язик
- c) *пропранолол 10 мг внутрішньовенно
- d) дигідроерготамін розчин 20 крапель на стакан води
- e) йохімбіну гідрохлорид таблетки 5 мг під язик

Лікарські засоби, які діють у ділянці аферентних (чутливих) нервів

Ці ЛЗ поділяються на дві групи:

1. ЛЗ, що знижують чутливість закінчень аферентних нервів, або захищають їх від подразнюючого впливу різних речовин: а) засоби для місцевої анестезії – місцеві анестетики; б) адсорбуючі; в) обволікаючі; г) в'язучі.
2. ЛЗ, що стимулюють закінчення аферентних нервів: а) подразнюючі; б) гіркоти; в) блювотні; г) проносні; д) відхаркувальні.

Розділ 9. Місцеві анестетики

Місцеві анестетики (МА) – це ЛЗ рослинного та синтетичного походження, які викликають оборотну втрату больової та інших видів чутливості внаслідок прямого контакту з мембраною нервових клітин при збереженні свідомості.

Класифікація МА

(згідно з походженням, хімічною будовою, здатністю розчинятися у воді)

I. МА природного походження

cocaine (methylbenzoylecgonine)

II. Синтетичні МА

1) складні ефіри

- a) водорозчинні: procaine
tetracaine
benzofuracaine
chloroprocaine

- b) частково водорозчинні: benzocaine

2) заміщені амід:

- lidocaine
- articaine
- trimescaine
- bupivacaine
- ropivacaine
- merivacaine
- bumescaine
- prilocaine

III. Комбіновані МА:

представлені в таблиці 27.

Механізм дії. МА знижують проникність клітинних мембран для іонів Na^+ через блокаду натрієвих іонних каналів, оборотно зв'язуються з певним сайтом рецепторів у порах Na^+ каналів в нервах і блокують рух іонів через пори. МА стабілізують клітинні мембрани у фазі поляризації. Отже, ці ЛЗ блокують формування і передачу нервових імпульсів. Вони можуть зв'язуватися з іншими мембранними протеїнами, зокрема, можуть блокувати калієві канали, але це потребує їх високих концентрацій.

Різна чутливість нервових волокон до МА обумовлює величезну індивідуальну мінливість. При цьому МА є дозозалежними ЛЗ і можуть впливати на будь-яку частину нервової системи і на кожен тип нервових волокон. Оборотно блокуючи передачу нервових імпульсів, МА в першу чергу, блокують больову чутливість, в подальшому – температурну, далі – тактильну чутливість, і наприкінці – рухову функцію. У зв'язку з цим, МА викликають оборотну втрату різних типів чутливості: больової, температурної, тактильної в умовах місцевого використання. Більш того, МА

діють на вегетативні нерви, а саме, вегетативну нервову систему при системному використанні. На даний час точний механізм, відповідальний за спеціальні функції МА відносно різних нервових волокон, є до кінця не вивченим.

Вимоги до місцевих анестетиків:

- вибіркова дія
- короткий латентний період
- велика широта терапевтичної дії, яка обумовлює безпечне їх використання
- тривалий і виражений ефект
- висока ефективність при всіх видах анестезії
- судинозвужуючий ефект, або здатність не розширювати судини
- відсутність подразнюючого ефекту на тканини у місці введення і негативного впливу на нервові елементи
- вони повинні бути стійкими до стерилізації.

На жаль, усі відомі МА, за винятком кокаїну (*cocaine*), бупівакаїну (*bupivacaine*), ропівакаїну (*ropivacaine*) викликають розширення судин, яке призводить до зменшення тривалості дії і проявлення негативних побічних ефектів в результаті системної їх дії. І тому, сучасні МА використовуються переважно у вигляді комбінованих форм разом з вазоконстрикторами, такими як епінефрин, норепінефрин, фенілефрин для попередження швидкого потрапляння МА у судинне русло.

Розрізняють наступні типи місцевої анестезії:

- 1) термінальна (поверхнева – анестезія слизових мембран та шкіри);
- 2) регіонарна (провідникова – блокада анестетиком нервових стовбурів, які іннервують певну ділянку тіла, або регіон). До такої анестезії належить епідуральна (перидуральна) анестезія, субарахноїдальна (спинномозкова) анестезія;
- 3) інфільтраційна (прямі ін'єкції МА у тканини, шар за шаром, не враховуючи звичайно шкірних нервів, тобто пошарове насичення тканин слабким розчином МА);
- 4) внутрішньокісткова анестезія;
- 5) внутрішньосудинна анестезія (проводиться в умовах накладання джгуту, дистальніше від місця введення МА).

В сучасних умовах є можливість вибору найбільш ефективного і безпечного МА для кожного виду місцевої анестезії. Цей вибір МА визначається його здатністю проникати у тканини, силою і тривалістю місцевої анестезії, токсичністю препарату.

Переваги амідних МА перед ефірними МА:

- амідні МА є стабільними у людських тканинах у місці введення, отже, вони мають тривалий термін дії, оскільки метаболізуються у печінці її мікросомальними ферментами після абсорбції у судинне русло. В той же час, ефірні МА метаболізуються у тканинах в місці введення

тканинними і плазмовими естеразами після абсорбції у судинне русло, внаслідок чого мають короткий термін дії;

- амідні МА діють більш потужніше оскільки не руйнуються у кислому середовищі (середовищі запалення);
- амідні МА у порівнянні з ефірними МА значно рідше викликають алергічні реакції і не мають перехресної алергії, а саме, з пероральними гіпоглікемічними ЛЗ (похідними сульфанілсечовини) і хіміотерапевтичними ЛЗ (сульфаніламидами).

Клінічне застосування МА. Кокаїн (*cocaine*) не використовується в клінічній практиці через його токсичні ефекти. Серед усіх відомих МА тільки кокаїн знижує нейрональне захоплення катехоламінів, особливо норепінефрину, у центральній та периферичній нервовій системі, що обумовлює його високу токсичність: звуження судин, ейфорію. В деяких країнах кокаїн використовується у вигляді 1%, 4%, 10% розчину для місцевої анестезії верхніх дихальних шляхів. Максимальні безпечні дози кокаїну для здорових дорослих вагою у 70 кг є 150 мг. Пік його знеболювального ефекту припадає на 2-5 хвилини і триває протягом 30-45 хвилин.

Поряд з іншими алкалоїдами кокаїн міститься в рослинах роду Ерітроксилум (*Erythroxylum*), зокрема: Кокаїновий кущ (*Erythroxylum coca*), *Erythroxylum laetevirens*, *Erythroxylum novogranatense*, *Erythroxylum recurrens*, *Erythroxylum steyermarkii* та інших, поширених у тропічній зоні Південної Америки. Завдяки своїй тонізуючій і наркотичній дії листя коки тривалий час вживалися корінним населенням Південної Америки, а виділений в середині XIX століття з листя коки чистий кокаїн поширився в Європі і США. Спочатку він широко застосовувався в медичних цілях, але до початку XX століття був майже повністю витіснений з медичної практики більш досконалішими препаратами.

Лідокаїн (*lidocaine*) є еталоном для усіх місцевих анестетиків, використовується для забезпечення усіх видів місцевої анестезії. Додатково, лідокаїн використовується в комбінованих препаратах, таких як Лідодерм (*Lidoderm*) (трансдермальний пластир для полегшення болю, асоційованого з постгерпетичною невралгією), Дентипач (*Dentipath*) (оральний пластир для поверхневих стоматологічних процедур), Елма (*Emla*) (для забору зразків крові з вени, пересадки шкіри, інфільтраційної анестезії статевих органів), Пліагліс (*Pliaglis*) (для поверхневих дерматологічних процедур, на зразок ін'єкцій і лазерної терапії), Синера (*Synera*) (для висічення шкіри, електродесикації, біопсії шкірних уражень). Лідокаїн швидко абсорбується після парентерального і ентерального введення та з дихальних шляхів. Сумісне введення лідокаїну з вазоконстрикторами дозволяє знижувати його абсорбцію, токсичність і подовжує тривалість його дії. Більш того, лідокаїн також використовується в якості антиаритмічного ЛЗ, так само, як тримекаїн (*trimecaine*). Лідокаїн має побічні ефекти, головним чином у високих дозах: сонливість, шум у вухах, розлади смакових відчуттів, запаморочення, посмикування м'язів, навіть судоми, кома, пригнічення і зупинка дихання, пригнічення функцій судинної системи. Максимальна безпечна доза лідокаїну для дорослого вагою 70 кг є 300 мг. Пік знеболювального його ефекту припадає на 2-5 хвилини і триває 30-45 хвилин.

Бупівакаїн (*bupivacaine*), Маркаїн є популярним МА для тривалої анестезії упродовж пологів, або у післяопераційний період і у випадку

постійно перебуваючого катетеру і тривалих інфузій. Але бупівакаїн є кардіотоксичним і може призводити до шлуночкових аритмій, міокардіальної депресії після раптового (ненавмисного) потрапляння у загальний кровообіг. Кардіальна токсичність бупівакаїну посилюється в умовах ацидозу, гіперкапнії, гіпоксемії.

Артикаїн (*articaine*), **Ультракаїн** використовується для анестезії стоматологічних процедур. Цей МА має швидку (знеболення настає через 1-2 хв.) і відносно тривалу (1-3 год.) дію. Артикаїн має низьку токсичність, не долає ГЕБ, не міцно зв'язується з білками плазми і є препаратом вибору для вагітних і матерів-годувальниць.

Мепівакаїн (*mepivacaine*) – метильний аналог бупівакаїну і **прилокаїн (*prilocaine*)** є лікарськими засобами середньої тривалості дії, які володіють фармакологічними ефектами, подібними до таких у лідокаїну. Все ж таки, мепівакаїн є більш токсичним для новонароджених і не використовується в акушерстві. Прилокаїн має невеликий судинорозширюючий ефект і може застосовуватися без сумісного застосування з вазоконстрикторами, має невелику токсичність відносно ЦНС, але його використання обмежено метгемоглобінемією, яку прилокаїн може викликати і яка у разі необхідності лікується внутрішньовенним введенням метиленового синього (*methylene blue*).

Інший МА, а саме **бензокаїн (*benzocaine*)**, є слабо розчинним у воді і застосовується для термінальної анестезії, також може призводити до метгемоглобінемії.

Ропівакаїн (*ropivacaine*) – менш потужний МА і має невелику кардіотоксичність, у порівнянні з бупівакаїном. Його S-енантіомер менш токсичний ніж R-ізомер. Ропівакаїн найкраще підходить для епідуральної і регіонарної анестезії.

Прокаїн (*procaine*), **Новокаїн** був першим синтетичним МА і відноситься до ефірів. В теперішній час прокаїн в основному використовується для інфільтраційної анестезії та іноді і для нервових блоkad, тому що прокаїн є малопотужним МА, з повільним початком дії, короткою дією і часто викликає алергічні реакції, включно перехресну алергію.

Хлоропрокаїн (*chloroprocaine*) є новим ефірним МА, хлорованим похідним прокаїну. Цей МА має швидкий початок дії, швидкий метаболізм, низьку гостру токсичність, і використовується для інфільтраційної, епідуральної і субарахноїдальної анестезії.

Бензофуракаїн (*benzofuracaine*) – МА з центральною анальгезивною активністю. Він може бути застосованим для інфільтраційної анестезії і, як анальгетик у хворих на панкреатит, перитоніт, ниркові і печінкові коліки, гострий плеврит та хвороби і травми периферичної нервової системи.

Тетракаїн (*tetracaine*), **Дикаїн** є ефіром більш потужним, тривалої дії, з повільним метаболізмом і більшою токсичністю ніж прокаїн. Нині тетракаїн широко використовується у спинальній анестезії при потребі

тривалої анестезії і, як частина різних комбінованих МА. Максимальна безпечна доза тетракаїну для місцевої анестезії для дорослих вагою 70 кг складає 50 мг. Пік знеболювального ефекту тетракаїну припадає на 3-8 хвилини і триває 30-60 хвилин.

МА використовуються для анестезії слизових мембран і шкіри. Це бензокаїн, тетракаїн, тримекаїн, бумекаїн та інші. Пропаракаїн (проксиметакаїн) і тетракаїн часто застосовуються в офтальмології. Слід підкреслити, що тривале використання місцевої анестезії для очей пов'язано з сповільненням загоєння, виразками, лущенням епітелію рогівки, а також схильністю очей на випадкові травми. Таким чином, самолікування цими ЛЗ не є безпечним.

Для місцевої анестезії слизових мембран носу, вух, рота, горла, трахеобронхіального дерева, стравоходу, сечостатевого тракту можуть вживатися водні розчини багатьох МА або суспензії МА, які погано розчинні у воді. Це такі МА, як тетракаїн, лідокаїн, кокаїн. Скорочення (усадка) слизових мембран (один з ефектів МА) зменшує кровотечі, що дуже важливо упродовж операцій. Епінефрин, як частина МА у якості вазоконстриктора, не має значних місцевих ефектів і не може продовжити дію МА, нанесених на слизові мембрани, завдяки поганому проникненню.

Деякі МА є ефективними для полегшення анального і генітального свербіж, шкірної висипки внаслідок дії Плюща звичайного (*Hedera helix L.*) на шкіру при контакті, численних гострих і хронічних дерматозах. В цих випадках МА можуть комбінуватися з глюкокортикоїдами або антигістамінними ЛЗ.

Загалом, місцева анестезія завжди має ризик системних токсичних ефектів в наслідок властивостей МА швидко всмоктуються в кровообіг. Швидкість абсорбції МА залежить від місця введення. Так, найвища швидкість абсорбції МА є із слизових оболонок альвеол, а найменша – із слизових оболонок гортані, що може бути представлено в наступному порядку: гортань < трахея < бронхи < альвеоли. На додаток, абсорбція МА у судинне русло відбувається з уретри дуже швидко, а з сечового міхура – повільно.

Інфільтраційна анестезія. Для цього виду місцевої анестезії у якості вазоконстриктора застосовується епінефрин. Але слід уникати вживання епінефрину у тих, у кого адренергічна стимуляція є небажаною і в тканинах, кровопостачання яких забезпечуються кінцевими артеріями, а саме пальців рук, ніг, вух, носа, статевого члена, де звуження кровоносних судин може призвести до гангрени. Лідокаїн, прокаїн, бупивакаїн використовуються найбільш часто для інфільтраційної анестезії. Головна перевага цього типу анестезії – це відсутність розладів нормальних функцій організму. Головний недолік цього типу анестезії – це можливість використовувати МА тільки на відносно невеликих площах в малій хірургії, а також неможливість використання МА на великих площах у серйозних операціях через можливі

системні токсичні ефекти. Місцева анестезія може бути вживаною на декількох рівнях: підшкірний, на великих нервах, на спинальних корінцях.

Регіонарна анестезія забезпечується підшкірною ін'єкцією розчину МА для того, щоб знеболити ділянку, дистальну до ін'єкції. Цей тип місцевої анестезії можна розглядати, як окремий випадок інфільтраційної анестезії.

Анестезія за допомогою блокади окремих нервів, нервових сплетінь проводиться введенням розчину МА у/або біля периферичних нервів, або нервових сплетінь, що забезпечує насправді анестезію великих ділянок. Лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн використовуються для цього типу анестезії. Вибір МА для такої анестезії обумовлений властивостями МА і метою місцевої анестезії.

Внутрішньовенна регіонарна анестезія базується на використанні судинного русла для доставки МА до нервових стовбурів і закінчень. Для цього виду анестезії такі МА, як лідокаїн, прилокаїн застосовуються без вазоконстрикторів. Внутрішньовенна регіонарна анестезія найбільш часто використовується під час хірургічних втручань на передпліччі і руках, але може бути адаптована для втручань на стопах і гомілках.

Спинальна анестезія є найбільш популярним видом анестезії і виконується ін'єкцією МА, а саме лідокаїну, бупівакаїну, ропівакаїну у спинномозкову рідину (ліквор) у люмбальний простір. Спинальна анестезія є безпечною і ефективною технікою, особливо упродовж хірургічних втручань на нижній частині живота, нижніх кінцівках, промежині.

Епідуральна анестезія здійснюється ін'єкцією МА у перидуральний простір – простір, обмежений ззаду жовтою зв'язкою, збоку – спинальним окістям і твердою мозковою оболонкою спереду. Епідуральна анестезія може бути виконана у сакральному з'янні, або в поперековому, торакальному, або в області шийного відділу хребетного стовпа. Основним місцем дії цього виду анестезії є корінці спинномозкових нервів, також спинний мозок і паравертебральні нерви. Для епідуральної анестезії можуть бути застосовані наступні МА: бупівакаїн, лідокаїн, хлоропрокаїн.

Таблиця 26. Основне клінічне використання МА

Препарат	Види анестезії				Додаткові властивості
	Термінальна	Інфільтративна	Провідникова	Спинномозкова	
Прокаїн, Новокаїн		+	+	+	Використовується і для блокад при різних захворюваннях внутрішніх органів, екземах, нейродерміті; Також може бути застосованим при спазмах судин,

					<p>виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, при захворюваннях суглобів ревматоїдного та інфекційного походження, при пізніх токсикозах вагітних з гіпертонічним синдромом;</p> <p>Потенціює дію наркозних препаратів, має протишокову дію, спазмолітичну дію;</p> <p>Використовується і при миготливій аритмії, як антиаритмічний засіб; у якості розчинника для антибіотиків</p>
Тетракаїн, Дикаїн	+				Має обмежене застосування через високу токсичність
Бензокаїн, Анестезин	+				Використовується для знеболення слизової оболонки стравоходу і шлунку у вигляді таблеток і порошку, а також у комбінованих препаратах у вигляді мазі, присипки, аерозолю, олійних розчинів для зовнішнього застосування для місцевого знеболення при геморої, тріщинах заднього проходу, опіках I і II ступеня
Лідокаїн,	+	+	+	+	Використовується і як

Ксикаїн					антиаритмічний засіб; У якості розчинника для антибіотиків; Має значні побічні ефекти
Артикаїн, Ультракаїн		+	+	+	Є препаратом вибору для вагітних і матерів- годувальниць
Тримекаїн, Мезокаїн	+	+	+	+	Використовується і як антиаритмічний засіб
Бупивакаїн, Маркаїн		+	+	+	Один з найбільш активних і тривалодіючих (до 7 годин) МА; Має високу кардіотоксичність при потраплянні у загальний кровообіг; Може бути використаний і для знеболення пологів, так як не долає плацентарний та інші біологічні бар'єри в організмі людини; Протипоказаний до використання у дітей до 12 років
Ропивакаїн		+	+	+	Використовується в тому числі і при кесаревому розтині; Протипоказаний до використання у дітей до 12 років
Мепивакаїн	+	+	+		Не рекомендується для субарахноїдального введення; Дуже обережно застосовувати у людей похилого віку
Бумекаїн	+				Використовується і як антиаритмічний засіб
Прилокаїн		+	+		Ризик розвитку

					метгемоглобінемії вищий ніж у інших МА; Обережно застосовувати у дітей і людей похилого віку
Хлоропрокаїн		+	+		Має швидкий початок дії, швидкий метаболізм, низьку гостру токсичність
Бензофурокаїн		+			Володіє центральною аналгетичною властивістю; Як аналгетичний засіб використовується при панкреатиті, перитоніті, печінковій і нирковій коліках, гострому плевриті, захворюваннях та травмах периферичної нервової системи; Схильний до кумуляції

Побічні ефекти МА. МА мають значний вплив на ЦНС, вегетативні ганглії, нервово-м'язові з'єднання і усі м'язи. При цьому, небезпека їх побічних реакцій є пропорційною їх концентрації у судинному руслі, і S-енантіомери є більш токсичними ніж R-енантіомери.

Після абсорбції МА стимулюють ЦНС, можуть викликати тремор і клонічні судоми, пригнічення дихального центру і смерть хворого.

При системній абсорбції МА діють на *кардіо-васкулярну систему*, а саме, знижують електричну збудливість міокарду, його провідність і силу скорочень. Більшість МА розширюють судини. Але негативний ефект МА на серцево-судинну систему проявляється тільки при потраплянні високих концентрацій МА у судинне русло і дуже рідко проявляється при малих концентраціях. Шлуночкова тахікардія і фібриляція є рідким наслідком застосування МА, окрім як для бупівакаїну. В той же час, такі МА, як лідокаїн і прокаїнамід використовуються у вигляді антиаритмічних ЛЗ.

МА розслаблюють *гладенькі м'язи судин і бронхів*, всупереч тому, що низькі концентрації МА, спинальна та епідуральна анестезія, введення МА у черевну порожнину можуть викликати підвищення тону м'язів ШКТ.

МА, наприклад прокаїн, можуть блокувати відповідь *скелетних м'язів* на дію ацетилхоліну. Крім того, високі концентрації МА блокують Н-холінорецептори *вегетативних гангліїв*.

Алергічні реакції проявляються у вигляді алергічних дерматитів або типових астматичних нападів. Є дуже важливим розрізнення алергічних реакцій на місцеві анестетики і побічних ефектів спільно введених з місцевими анестетиками вазоконстрикторів і консервантів, таких як метилпарабен (*methylparaben*) та антиоксидантів, на кшталт сульфїту (*sulfite*), який додається до амідних МА разом з катехоламінами-вазоконстрикторами.

Використання амідних МА у пацієнтів з хворобами печінки потребує обережності з урахуванням їх метаболізму. Особливості метаболізму пояснюють негативний ефект прилокаїну (*prilocaine*) – метгلوبінемію. Амідні МА екстенсивно зв'язуються з протеїнами плазми, внаслідок цього зміна їх рівня спричиняє зміни метаболізму МА та таким чином впливає на їх токсичність. Надто важливими є і вікові зміни в рівнях протеїнів плазми. Поглинання легенями також важливо для розподілу МА в організмі людини.

Таблиця 27. Лікарські форми місцевих анестетиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
<u>Procaine</u>	Новокаїн, Aethocain, Allocaine, Ambocain, Aminocaine, Anesthocaine, Atoxicain, Cerocain, Chemocain, Citocain, Ethocaine, Genocaine, Herocaine, Isocain, Jenacain, Marecaine, Minocain, Naucain, Neocaine, Novocain, Pancain, Paracaine, Planocaine, Polocainum, Protocaine, Sevicaine, Syncaine,	Порошок; Парентеральний розчин в ампулах і у флаконах; Парентеральний розчин в ампулах; Мазь; Ректальні супозиторії	0,25%, 0,5% - 1мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл; 200 мл, 400 мл; 1%, 2% - 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл; 5%, 10%; 0,1

	Syntocain, Торосaine, інш.		
Tetracaine	Дикаїн, Тетракаїн, Amethocaine, Anethaine, Decicain, Felicain, Foncaine, Intercain, Medicain, Pantocain, Pontocaine, Rexocaine, Tetracaine	Порошок; Очні краплі у флаконах	0,3% - 5 мл, 10 мл
Benzocaine	Анестезин, Бартел драгз, Бензокаїн, Дентиспрей, Aethylis aminobenzoas, Anaesthalgin, Anaesthesinum, Anaestheticin, Anaesthin, Bartel drugs anesthetic, Dentispray, Ethoforme, Norcaine, Parathesine, Rhaetocain, Torpanalgin, інш.	Таблетки; Знеболюваль ний гель для губ і слизової оболонки рота; Мазь; Розчин для зовнішнього застосування у флаконах;	0,3; 5%, 10%, 5%;
Benzocaine + Heparin	Нигепан, Nigeranum,	Супозиторії;	0,05 + 0,083;
Анестезин, ментол, ергокальциферол, гліцерин, прополіс та етиловий спирт	Ампровизоль, Amprovisolum	Аерозоль у алюмінієвих балончиках	50,0; 80,0; 170,0
<u>Lidocaine</u>	Acetoxylene, Alocaine, Anestacon, Anestecain, Astracaine, Dolicaine,	Парентераль ний розчин в ампулах і у флаконах;	1%, 2% - 5 мл, 10 мл; 2% - 2 мл; 4% - 5 мл, 10 мл; 10% - 2 мл; 1%, 2% - 50 мл, 100

	Dulcicaine, Esracaine, Fastocaine, Leostesin, Lidestin, Lidocard, Lidocaton, Lignocain, Lignom, Luan, Maricain, Nulicaine, Octocaine, Remicaine, Solcain, Stericaine, Xycain, Xylesin, Xylocain, Xylocard, Xylocitin, Xylodont, Xylorolland, Xyloton, Xylotox, Ксикаїн, Ксилодонт, Ксилокаїн, Ксилоролланд, Лігнокаїн, Луан, Лідокарт, інш.	Парентеральний розчин у шприцах і ручках, капсулах-ампулах; Очні краплі у флаконах, в тубах-крапельницях; Спрей для зовнішнього застосування в балонах і флаконах; Гель для зовнішнього застосування	мл; 2% - 1,8 мл; 2%, 4% - 5 мл; 2%, 4% - 1,5 мл; 10% - 38,0; 10% - 50,0; 1%, 5% - 30,0; 50,0; 2,5% - 15,0
<u>Lidocaine</u>	Lidoderm	Трансдермальний пластир	5%
<u>Lidocaine</u>	Dentipatch	Трансоральні системи доставки (TDS)	46,1 мг
Articaine	Articaine h/cl. Ultracaine, Ультракаїн, Альфакаїн, Брилокаїн, Септанест, Убістезин форте, Alphacaine	Порошок-субстанція; Парентеральний розчин в ампулах	1%, 2% - 5 мл, 20 мл
Trimecaine	Mesdicain, Mesocain, Тримекаїн	Парентеральний розчин в ампулах	0,25% - 10 мл; 0,5% - 2,5 мл, 10 мл; 1%, 2% - 1 мл, 2

			мл, 5 мл, 10 мл; 5% - 1 мл, 2 мл
Bupivacaine	Anekain, Carbostesin, Duracain, Marcain, Narcain, Sensorcain, Svedosan, Бупикаїн Анекаїн, Маркаїн, Маркаїн спинал, Marcaine spinal	Парентераль ний розчин у флаконах, в ампулах	0,25%, 0,5% - 20 мл; 0.5% - 4 мл
Ropivacaine	Наропін, Naropin	Парентераль ний розчин в ампулах, у флаконах	0,2%; 0,75%, 1% - 10 мл, 20 мл; 0,2% - 100 мл, 200 мл
Merivacaine	Carbocaine, Isocaine, Meripatone, Meridont, Merivastesine, Polocaine, Scandonest, Ізокаїн, Мепівастезин, Мепідонт, Мепікатон, Скандомест	Парентераль ний розчин у катриджах	1%, 1.5%, 2%, 3% - 1,7 мл, 1,8 мл
Bumecaine	Ругомесайне, Піромекаїн; Ругомесайне розчин; Ругомесайне Ругомесайне, Бумекаїн	Порошок- субстанція; Парентераль ний розчин в ампулах; Мазь; Мазь;	0,5% - 1 мл, 3мл, 5 мл; 1% - 5 мл, 10 мл; 5% - 30,0
Prilocaine	Прилокаїн, Цитонест, Ксилонест, Citanest, Xylonest	Парентераль ний розчин в ампулах	0,5%, 2,0%, 2,5%, 3% - 10 мл, 20 мл;
Chloroprocaine	Nesacaine	Парентераль ний розчин у флаконах	1%, 2%, 3% - 30 мл, 20 мл
Benzofurocaine	Бензофуурокаїн	Парентераль	1% - 2 мл, 5 мл,

		ний розчин в ампулах	10 мл
Benzocaine + papaverine h/cl.	Pavesthesinum	Таблетки	0,3 + 0,05
Benzocaine + Extract Belladonnae	Bellasthesinum	Таблетки	0,3 + 0,015
Metamizole sodium + Benzocaine + Belladonna extract + Sodium hydrocarbonate	Bellalgin	Таблетки	0,25 + 0,25 + 0,015 + 0,1
Phenylpropanolamine + benzocaine	Dietrin	Капсули	75 мг + 9 мг
Benzocaine + Dermatolum + Menthol + Zincum oxydum	Anesthesiolum	Ректальні супозиторії	0,1 + 0,04 + 0,004 + 0,02
Bensocaine + Bismuth subgallate + Zincum oxide + Menthol	Anaesthesol	Ректальні супозиторії	0,1 + 0,04 + 0,02 + 0,004
Menthol + procaine + benzocaine	Menovasin	Розчин для зовнішнього застосування у флаконах	2,5 + 1,0 + 1,0 - 40 мл, 50 мл
Algeldrate + Magnesium hydroxide + benzocaine	Almagel	Пероральна суспензія	0,3 + 0,1 + 0,1 - 170 мл, 200 мл
Algeldrate + Magnesium hydroxide + benzocaine	Palnmagel A	Пероральний гель	3,0 + 1,35 + 2,0 - 150, 180, 200, 250
Algeldrate + Magnesium hydroxide + benzocaine	Remagel A	Пероральна суспензія	0,3 + 0,1 + 0,1 - 5 мл
Heparin sodium + benzocaine + Benzonicotinic acid	Heparin ointment	Мазь в тубах	100 ОД + 0,04 + 0,08 мг - 15,0; 25,0; 30,0
Lidocaine + prilocaine	Emla	Емульсія; Крем для місцевого застосування в тубах; Трансдермальний пластр	5% (25 мг/1,0 + 25 мг/1,0) - 5,0; 30,0; 25 мг + 25 мг - 5,0; 30,0
Lidocaine + tetracaine	Pliaglis	Крем для місцевої	7% (2,1 + 2,1) - 30,0

		анестезії в тубах	
Lidocaine + tetracaine	Synera	Пластир для місцевого застосування	70 мг + 70 мг
Gentamicin + lidocaine + ethonium	Ligenten	Гель для інтравагінального та інтрауретрального застосування	6,25 мг + 180 мг + 1,25 мг - 10,0
Lidocaine + norepinephrine	Xylestesin-F "Forte"	Парентеральний розчин в катриджах	30 мг + 0,048 мг – 1,8 мл
Lidocaine + Polidocanol + Chamomillae floridis extract	Dentinox	Гель для місцевого застосування в тубах; Розчин для зовнішнього застосування у флаконах	3,4 мг + 3,2 мг + 150 мг - 10,0 3,4 мг + 3,2 мг + 0,15 - 1 мл
Lidocaine + tolperisone	Mydocalm-Richter	Парентеральний розчин в ампулах	2,5 мг + 0,1г - 1 мл
Lidocaine + epinephrine	Xylodont, Lidocaton, Xylocain adrenaline, Octocaine 50	Парентеральний розчин в капсулах-ампулах і у катриджах	5 мг + 5 мкг/мл, 10 мг + 5 мкг/мл, 20 мг + 5/ мл; 20 мг/12,5мкг; 2% - 1,8 мл
Ofloxacin + lidocaine	Oflocaine-Darnitsa	Мазь	15,0, 20,0, 30,0, 100,0; 1000
Neomycin + polymyxin B + lidocaine	Anauran	Вушні краплі у флаконах	0,5 + 1000000 МО + 4,0
Chlorhexidine + lidocaine	Instillagel, Cathejell with lidocaine, Lidochlor	Гель для місцевого застосування	0,05 + 2,0 - 6 мл, 11 мл; 10,0; 12,0
Dexamethasone + lidocaine	Supertendin 2000 N	Парентеральний розчин в ампулах	4 мг + 40 мг
Dextran + inosine + potassium gluconate + potassium chloride +	Consol	Парентеральний розчин у флаконах	400 мл

lidocaine hydrochloride + magnesium sulfate + sodium hydrocarbonate + sodium chloride			
Articaine + epinephrine	Ultracaine D-C	Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 6 мкг - 1,7 мл
Articaine + epinephrine	Alphacaine N; Alphacaine SP	Парентеральний розчин в катриджах; Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 1:200000 – 1,8 мл; 40 мг + 1:100000 – 1,8 мл
Articaine + epinephrine	Brilocaine - adrenaline	Парентеральний розчин	40 мг + 1:200,000 - 1,8 мл, 1,7 мл
Articaine + epinephrine	Septanest with adrenalin	Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 1:200000/1:100000 - 1,8 мл
Articaine + epinephrine	Ubistesine	Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 6 мкг/1 мл - 1,7 мл
Articaine + epinephrine	Citocartin	Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 1:200000/1: 100000 - 1,7 мл
Articaine + epinephrine	Primacaine	Парентеральний розчин в катриджах	40 мг + 1:200000/1: 100000 - 1,7 мл
Bupivacaine + epinephrine	Marcaine Adrenaline	Парентеральний розчин у флаконах	2,5 мг/мл + 5 мкг/мл, 5 мг/мл + 5 мкг/мл - 20 мл
Trimecaine + norepinephrine	Trimecaine with noradrenaline for injections	Парентеральний розчин в ампулах	1 мл, 2 мл
Hydroxymethylhinoxilind ioxide + trimecaine	Dioxysol	Аерозоль; Розчин для зовнішнього застосування у флаконах	30 мл, 60 мл; 50 мл, 100 мл, 1000 мл
Hydroxymethylhinoxilind ioxide + trimecaine + methyluracil	Galagran; Dioxycol	Порошок для місцевого застосування Мазь у	2,5; 5,0; 10,0; 30,0; 100,0; 1000

		банках	
Benzalkonium chloride + trimecaine	Catacel A	Паста для наружного застосування в банках і тубах	20,0 - 100,0; 500; 30,0 - 300,0
Chloramphenicol + methyluracil + sulfadimethoxine + trimecaine	Levosin	Мазь у банках	50,0; 100,0, 1000,0
Меривакаїн + епінефрин	Мерідонт	Парентераль ний розчин в катриджах	2% - 1,8 мл (epinephrine - 1:100000)
Chloroprocaine + epinephrine		Парентераль ний розчин в ампулах	1%, 2%, 3% - 20 мл, 30 мл + (epinephrine - 1:100000)

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення місцевих анестетиків.
2. Класифікація місцевих анестетиків згідно з походженням, хімічною будовою, здатністю розчинятися у воді.
3. Перелік препаратів, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
4. Види місцевої анестезії, їх характеристика та особливості використання.
5. Механізм дії місцевих анестетиків
6. Особливості клінічного застосування місцевих анестетиків.
7. Фармакобезпека застосування місцевих анестетиків.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Виберіть із запропонованих вимоги для місцевих анестетиків:*

- a) бажано, щоб вони мали судинорозширюючий ефект
- b) *бажано, щоб вони мали судинозвужуючий ефект
- c) *велика широта терапевтичної дії
- d) мала широта терапевтичної дії
- e) *відсутність подразнюючого ефекту на тканини у місці введення

2. *Вкажіть основні негативні побічні ефекти місцевих анестетиків:*

- a) *після абсорбції у судинне русло МА стимулюють ЦНС, викликають тремор і клонічні судоми
- b) *після абсорбції у судинне русло знижують електричну збудливість міокарду, його провідність і силу скорочень
- c) мікрогематурія
- d) бронхоспазм

е) *розслаблюють гладенькі м'язи судин і бронхів

3. *Виберіть із запропонованих місцеві анестетики, які можуть викликати метгемоглобінемію:*

- а) бупівакаїн
- б) *прилокаїн
- в) *бензокаїн
- г) прокаїн
- е) тетракаїн

4. *Визначте перевагу амідних МА перед ефірними МА:*

а) *амідні МА є стабільними у людських тканинах у місці введення, отже, вони мають тривалий термін дії, оскільки амідні МА метаболізуються у печінці її мікросомальними ферментами після абсорбції у судинне русло, тоді як ефірні МА метаболізуються у тканинах в місці введення тканинними і плазмовими естеразами після абсорбції у судинне русло, внаслідок чого мають короткий термін дії;

б) *амідні МА у порівнянні з ефірними МА рідше викликають алергічні реакції і не мають перехресної алергії (а саме, з пероральними гіпоглікемічними ЛЗ – похідними сульфанілсечовини і хіміотерапевтичними ЛЗ – сульфаніламидами);

в) амідні МА є нестабільними у людських тканинах у місці введення, отже, вони мають короткий термін дії, оскільки амідні МА метаболізуються у тканинах в місці введення тканинними і плазмовими естеразами, внаслідок чого мають короткий термін дії, тоді як ефірні МА метаболізуються у печінці її мікросомальними ферментами після абсорбції у судинне русло;

г) амідні МА є менш потужними в порівнянні з ефірними МА, тому що вони нестабільні у кислому середовищі (середовищі запалення) на відміну від ефірних МА, які не руйнуються у кислому середовищі;

е) *амідні МА є більш потужними в порівнянні з ефірними МА, тому що вони стабільні у кислому середовищі (середовищі запалення) на відміну від ефірних МА, які руйнуються у кислому середовищі.

5. *Виберіть місцеві анестетики, які використовуються для лікування серцевих тахіаритмій:*

- а) *лідокаїн
- б) *тримекаїн
- в) кокаїн
- г) рупівакаїн
- е) бензокаїн

Розділ 10. Адсорбуючі, обволікаючі, в'язучі, подразнюючі лікарські засоби

Адсорбуючі засоби (адсорбенти, сорбенти) – це речовини з високою поверхневою активністю, здатні поглинати різні хімічні сполуки і таким чином запобігати подразненню нервових закінчень. Ефект поглинання (адсорбції) забезпечується фіксацією молекул різних речовин на поверхні сорбенту.

Класифікація сорбентів

1. Нейтральні сорбенти:

- Carbo activatus (вугілля активоване)
- Charcoal medicae (Сорбекс)
- Enterosgel (ентеросгель)
- Silicon dioxide (Кремнію діоксид, Силікс)
- Diosmectite (Смекта)

2. Спеціальні сорбенти:

- іонообмінні смоли

3. Різні речовини з адсорбуючими властивостями:

- сферичний карбоніт
- коксове активоване вугілля
- сферичний вуглецевий сорбент
- активовані вуглецеві волокна

Клінічне застосування сорбентів

Нейтральні сорбенти вводяться у ШКТ і використовуються для ентросорбції, тобто для видалення токсичних речовин (як ксенобіотиків, так і ендогенних токсинів) з травного тракту.

Спеціальні сорбенти використовують для видалення токсичних речовин з крові (*гемосорбція*), плазми (*плазмосорбція*), лімфи (*лімфосорбція*), та з інших рідин організму.

Фармакологічна характеристика сорбентів

Вугілля активоване (*activated charcoal*) адсорбує токсичні речовини, запобігає їх всмоктуванню, знижує активність інших ЛЗ при їх сумісному використанні, послаблює дію хлористоводневої кислоти шлунку.

Показання до застосування вугілля активованого:

- Отруєння хімічними речовинами в т.ч. фосфорорганічними, хлорорганічними сполуками, психоактивними ЛЗ
- Диспепсія, діарея, метеоризм
- Гіперацидний гастрит
- Отруєння алкалоїдами
- Отруєння глікозидами
- Отруєння солями важких металів

- Харчова токсикоінфекція, дизентерія, сальмонельоз
- Опікова хвороба у стадії токсемії і септикотоксемії
- Ниркова недостатність
- Хронічний гепатит, гострий вірусний гепатит
- Цироз печінки
- Атопічний дерматит
- Бронхіальна астма
- Ентероколіт
- Хронічний холецистит, холецистопанкреатит
- Алергічні захворювання
- Порушення обміну речовин
- Абстинентний алкогольний синдром
- Інтотоксикація у онкохворих на тлі променевої терапії і хіміотерапії
- Підготовка до рентгенологічного і ендоскопічного дослідження

Побічні ефекти вугілля активованого:

- Диспепсія, запори, або діарея
- При тривалому використанні – гіповітаміноз, зниження всмоктування у ШКТ жирів, білків, гормонів
- При гемоперфузії крізь активоване вугілля – тромбоемболія, геморагії, гіпоглікемія, гіпокальціємія, гіпотермія, гіпотонія
- Забарвлення кала у чорний колір

Протипоказання до застосування вугілля активованого:

- Гіперчутливість
- Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки
- Кровотечі з ШКТ
- Одночасне застосування антитоксичних ЛЗ, ефект яких розвивається після всмоктування (напр., метіонін).

Сорбекс (*charcoal medicae*) – це вугілля активоване рослинного походження з розвиненою активною поверхнею, здатне адсорбувати гази та рідкі токсичні сполуки, що утворюються і накопичуються у надлишковій кількості при гострих та хронічних захворюваннях або потрапляють в організм зовні. Вугілля активоване є нетоксичною інертною речовиною. Під час перебування в організмі воно не зазнає хімічних змін та метаболічних перетворень, не всмоктується з просвіту кишечника, не потрапляє за межі ШКТ, не виявляється в будь-яких концентраціях у біологічних рідинах і видаляється з організму через кишечник.

Показання до застосування Сорбексу:

- При хронічних отруєннях побутовими і промисловими токсинами (алкалоїдами, солями важких металів, іншими речовинами), продуктами харчування, лікарськими препаратами, при алкогольно-харчових перевантаженнях з метою зменшення поглинання,

попередження подальшого всмоктування і прискорення видалення з організму токсичних речовин

- При проживанні у несприятливих екологічних умовах або дії шкідливих виробничих чинників, при зміні звичайного способу харчування під час відпустки, відрядження, подорожей
- У якості допоміжної терапії:
 - при розладах та інфекційних захворюваннях ШКТ (диспепсія, метеоризм, кишкові інфекції, гострі та хронічні вірусні гепатити)
 - при захворюваннях, що супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації: гострих та хронічних ураженнях печінки, нирок, алергічних, аутоімунних та онкологічних захворюваннях, а також при підвищеному вмісті холестерину.

Побічні ефекти Сорбексу:

- Одночасне застосування препарату та їжі зменшує адсорбційну активність ЛЗ, тому Сорбекс приймають за 1-1,5 години до або після вживання їжі
- Тривалий прийом (понад 15 діб) може супроводжуватися порушеннями всмоктування та спричиняти в організмі дефіцит вітамінів, гормонів, жирів, білків, що потребує відповідної лікарської або аліментарної корекції
- Кал після прийому Сорбексу забарвлюється у чорний колір
- Нудота і блювання
- Тривале застосування може супроводжуватися розладом функції кишечника (діарея, запор), що легко усувається припиненням прийому препарату і призначенням симптоматичної терапії
- Завдяки адсорбуючим властивостям вугілля активоване здатне зменшувати ефективність ЛЗ, які приймають одночасно з ним

Протипоказання до застосування Сорбексу:

- Індивідуальна підвищена чутливість до сорбенту
- Виразкові та ерозивні ураження ШКТ у стадії загострення
- Шлунково-кишкова кровотеча
- Кишкова непрохідність.

Ентеросгель – це гідрогель метилкремневої кислоти, ентеросорбент, який активно видаляє токсичні речовини (середньомолекулярні речовини, продукти незавершеного метаболізму, інкорпоровані радіонукліди) з ШКТ і крові. Ентеросгель усуває прояви токсикозу, дисбактеріозу, нормалізує метаболічні процеси, захищає слизову оболонку ШКТ від токсичних впливів, покращує імунний статус, нормалізує мікрофлору кишечника, запобігає розвитку гнійних процесів, володіє опосередкованою протимікробною, регенераторною, гепатопротекторною активністю. Ентеросгель не всмоктується з ШКТ.

Показання до застосування ентеросгелю:

- Гострі отруєння, в т.ч. етанолом, алкалоїдами, солями важких металів

- Детоксикація при ниркових захворюваннях, токсикоінфекціях, захворюваннях печінки, ентероколіті
- Діарея
- Алкогольна інтоксикація
- Наркотична інтоксикація
- Опікова хвороба
- Променева хвороба
- Гнійно-септичні процеси
- Дисбактеріоз

Побічні ефекти ентеросгелю:

- Запори
- Нудота
- Зниження всмоктування інших ЛЗ при одночасному застосуванні

Протипоказання до застосування ентеросгелю:

- Атонія кишечника
- Гостра кишкова непрохідність
- Сумісне застосування з іншими ЛЗ.

Кремнію діоксид, Силікс (*silicon dioxide*) володіє адсорбуючою дією, яка пов'язана з утворенням сорбційних комплексів, зв'язує білок, ферменти, мікробні токсини, білірубін, жовчні кислоти, мікроорганізми. Кремнію діоксид не всмоктується у ШКТ, не має здатності до кумуляції.

Показання до застосування кремнію діоксиду:

- Ендогенні та екзогенні інтоксикація
- Харчова алергія
- Алергічні дерматити
- Псоріаз
- Екземи
- Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин
- Гострі кишкові захворювання
- Діарея внаслідок сальмонельозу, дизентерії, харчових токсикоінфекцій)
- Вірусні гепатити
- Алкогольний абстинентний синдром
- Комплексна терапія атеросклерозу для зниження рівня ХС

Побічні ефекти кремнію діоксиду:

- Запори
- Диспепсія
- При місцевому застосуванні – утворення корок, які перешкоджають аерації поверхні рани
- Зниження ефективності ЛЗ при сумісному застосуванні

Протипоказання для застосування кремнію діоксиду:

- Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки в стадії загострення
- Езофагіт
- Кишкова непрохідність
- Діти до 1 року
- Для місцевого застосування: чисті гранулюючі і асептичні рани
- Сумісне застосування з іншими ЛЗ

Diosmectite (Смекта) – ЛЗ природного походження. Ефективно сорбує і виводить із організму віруси, патогенні бактерії, токсини, шлункові гази та солі жовчних кислот. Препарат має високу обволікаючу здатність щодо слизової оболонки травного тракту, попереджає водно-електролітні втрати. Взаємодіючи з глікопротеїнами слизу, Смекта посилює бар'єрну функцію слизової оболонки травного тракту, захищає її від негативного впливу соляної кислоти, жовчних кислот, кишкових мікроорганізмів, їхніх токсинів та інших подразників. У терапевтичних дозах не впливає на перистальтику кишечника. Препарат не абсорбується, виводиться з організму у незміненому вигляді.

Показання до застосування Смекти:

- Симптоматичне лікування гострої та хронічної діареї у дітей і дорослих
- Як допоміжний засіб для лікування запальних захворювань шлунка і кишечника

Побічні ефекти Смекти:

- У поодиноких випадках можуть спостерігатися запори, які минають після зниження дози препарату
- Оскільки препарат має абсорбуючі властивості, можливо уповільнення та/або зниження абсорбції ЛЗ, які приймаються одночасно зі Смектою

Протипоказання до застосування Смекти:

- Підвищена чутливість до компонентів препарату
- Кишкова непрохідність.

Іонообмінні смоли (іоніти) – це тверді адсорбенти, здатні до іонного обміну. Розрізняють катіонообмінні смоли (катіоніти); аніонообмінні смоли – аніоніти; амфотерні іонообмінні смоли, які містять одночасно і кислотні і лужні групи; селективні іонообмінні смоли містять комплексуючі групи; окисно-відновлювальні смоли містять функціональні групи, здатні змінювати заряди іонів. Крім того, іонообмінні смоли можуть містити групи різних класів і тоді вони називаються поліфункціональними смолами. За структурою іонообмінні смоли поділяються на гелеві (мікропористі) і макропористі. Таке різноманіття іонообмінних смол обумовлює широке коло застосування їх в сучасних умовах. У фармацевтичній промисловості іонообмінні смоли використовуються задля очищення антибіотиків, вітамінів, гормонів, цукрових сиропів, води, розділу білків, а в сучасній медицині – для селективного очищення плазми крові.

Таблиця 28. Лікарські форми адсорбентів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Activated charcoal , activated carbon, activated coal	Карбактин, Карболен, Микросорб-П, Ультра-адсорб, Ентеросорбент, Carbactinum, Carbolenum, Carbolongum, Enterosorbentum, Microsorbum-P, Ultra-adsorb, Карбопект, Вугілля активоване, Екстрасорб	Порошок; Таблетки; Капсули; Капсули	0,25; 0,5; 0,2; 110 мг
Charcoal medicae	Sorbex, Сорбекс, Карболонг, Карбосорб	Капсули; Порошок у пакетах; Таблетки	0,25; 5,0; 320 мг, 250 мг
Enterogel	Ентеросгель	Гель для приготування пероральної суспензії у пакетиках; Паста	45,0 і 225,0; 70%
Silicium dioxide	Silics , Силікс, Atoxil, Атоксил, Полісорб МП	Порошок у пакетиках для приготування пероральної суспензії і суспензії для зовнішнього застосування	1,0; 2,0; 10,0; 12,0
Diosmectite	Смекта , Smecta	Порошок для у пакетиках приготування пероральної суспензії	3,0

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення адсорбуючих лікарських засобів.

2. Класифікація адсорбуючих лікарських засобів, перелік препаратів, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
3. Механізм дії адсорбуючих лікарських засобів.
4. Особливості клінічного застосування адсорбуючих лікарських засобів.

Обволікаючі засоби – це індиферентні речовини з високою молекулярною масою, які утворюють з водою колоїдні розчини (слизи), покривають тонким шаром поверхню шкіри або слизової оболонки ШКТ і механічно захищають нервові закінчення від подразнення.

Механізм дії обволікаючих засобів пов'язаний із утворенням тонкого шару колоїдного розчину, внаслідок цього зменшуються відповідні рефлекторні реакції, гальмується перистальтика кишечника, уповільнюється всмоктування у ШКТ, в т.ч. ЛЗ і токсичних речовин. Обволікаючі засоби володіють і адсорбуючими, протизапальними, знеболювальними, дезінтоксикаційними (сповільнення абсорбції токсичних речовин) властивостями, зменшують рефлекторну дисфагію, нудоту, блювання, печію, діарею.

У якості обволікаючих засобів використовуються слизи крохмалю (*mucilago Amyli*) пшениці (*Amylum Tritici*), кукурудзи (*Amylum Maydis*), рису (*amylum Oryzae*), картоплі (*amylum Solani*), які готуються шляхом заварювання їх окропом. Застосовуються слизи зовнішньо, усередину і у клізмах. Слиз крохмалю додають до мікстур, клізм, якщо вони містять речовини з місцевим подразнюючим ефектом. Слиз застосовують задля уповільнення всмоктування отруту, які надійшли у ШКТ, для захисту слизової оболонки при отруєнні речовинами припікаючої дії (кислоти, луги). Для виготовлення слизів використовують також і бульби Зозуленця (*tuber Salep*), арабійську камедь (*Gummi arabicum*), коріння Алтею (*radix Althaeae*), насіння Подорожнику (*semen Plantaginis majoris*), насіння Льону (*semen Lini*). Обволікаючі речовини містяться в багатьох рослинах: Гравілат річковий (*Geum rivale*), Овес (*Avena sativa*), листя Подорожнику (*folia Plantaginis majoris*), корені Солодки голої (Локриці) (*radices Glycyrrhizae*), кореневища Перстачу прямостоячого (*rhizomata Tormentillae*), кореневища Гірчаку зміїного (*rhizomata Bistortae*), кореневища з коренями, а також трава Родовику лікарського (*rhizomata cum radicibus Sanguisorbae, herbae Sanguisorbae*) та інші.

Характеристика окремих препаратів

Коріння Алтею (*radix Althaeae*) використовується у вигляді порошку, настою, екстракту, сиропу як відхаркуючий, протизапальний і обволікаючий засіб.

Насіння Льону (*semen Lini*) застосовують у вигляді відвару (1:30), слиз з насіння Льону (*mucilago seminis Lini*) використовується зовнішньо і усередину в якості обволікаючого і пом'якшувального засобу.

Бульби Зозуленця (*tuber Salep*) використовують при проносі, дизентерії, виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, гіперацидних гастритах, гастроентероколітах та колітах, циститі, харчових та інших отруєннях, коли для лікування запалення ШКТ потрібен обволікаючий слиз.

Овес (*Avéna satíva*). Вівсяні крупи та борошно мають велику кількість легко засвоюваних, багатих на незамінні амінокислоти білків, вуглеводів, жирів і вітамінів групи В, тому їх широко використовують у дієтичному та дитячому харчуванні. З них готують каші, слизові відвари та супи, які є дієтичними і обволікаючими засобами при гострих запальних захворюваннях ШКТ (гастрити, ентероколіти), при атонії кишечника, вірусному гепатиті, астенії, захворюваннях нервової системи, порушенні ритму серцевої діяльності та при залізодефіцитній анемії, спричиненій порушенням синтезу порфіринів. Зелена трава вівса за лікувальними властивостями не поступається зернам. Її настій чинить потогінну, сечогінну і жарознижуючу дію. Овес має обволікаючі властивості, завдяки яким використовується при гострих запальних захворюваннях ШКТ і як вітрогонний і проносний засіб.

У **листях Подорожнику** (*folia Plantaginis majoris*) багато слизу, і препарати з нього мають обволікаючу і протизапальну дію на шлунок і кишечник.

Гравілат річковий (*Geum rivale*) володіє обволікаючим, в'язучим, знеболювальним, антисептичним, ранозагоювальним, антигельмінтним, антацидним ефектами і застосовується при проносах, ангінах, при ревматизмі та геморої. У стоматологічній практиці цю рослину застосовують при пародонтозі, виразково-некротичному стоматиті і ларингіті. Не бажано застосовувати Гравілат річковий при тромбофлебітах і тромбозах.

Корені Солодки голої (*radices Glycyrrhizae*) застосовують як відхаркувальний (особливо при бронхіальній астмі у дітей), сечогінний, обволікаючий, проносний засіб при запорах, геморої, виразці шлунка. Солодка може використовуватися у якості протиотрути при отруєнні грибами. Крім того, враховуючи те, що глікозид гліциризин (міститься в Солодці) є джерелом глюкуронової кислоти, якою організм знешкоджує різні отрути (в тому числі токсини правцю), Локрицю вживають при жовчних каменях і хворобах печінки. Екстракт Солодки заспокоює болі, але треба пам'ятати, що гліциризин може порушити електролітно-водну рівновагу (затримка води, зменшення виведення натрію і збільшення виведення калію) і призвести до виникнення набряків, пониження вмісту вітаміну С у надниркових залозах.

Кореневища Перстачу прямостоячого (*rhizomata Tormentillae*) використовуються при захворюваннях ШКТ (гастрит, диспепсія, ентерит, ентероколіт), зовнішньо – при запальних захворюваннях ротової порожнини і горла.

Кореневища Гірчаку зміїного (*rhizomata Bistortae*) відомі як сильно в'яжучий засіб. Застосовується при поносах всередину і для промивань, при лікуванні ран, кровотеч, абсцесів, при захворюванні сечового міхура.

Кореневища з коренями і трава Родовику лікарського (*rhizomata cum radicibus Sanguisorbae, herbae Sanguisorbae*) завдяки високому вмісту дубильних речовин застосовують як засіб для припинення шлункових, маткових та кишкових кровотеч, зміцнення ясен при пародонтозі, геморої, при лямбліозному холециститі, проносі. Ця рослина є хорошим протизапальним, в'яжучим та потогінним засобом. Родовик лікарський має сильні бактерицидні властивості та застосовується при запаленнях порожнини рота та горла, для змазування ясен при гінгівіті, стоматиті, в гінекології при трихомонадному кольпіті. Швидкий ефект дає зовнішнє застосування відвару кореня Родовика при гострому гнійному кон'юнктивіті.

Обволікаючу дію мають також і **препарати алюмінію** (Альмагель, Маалокс, Гастал, Фосфалюгель, Сукральфат, Гастрогель, Алюгастрин та інш.); **препарати вісмуту** (Вікаір, Де-Нол). Ці препарати використовуються при запальних захворюваннях ШКТ, при гіперсекреції шлунку, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки. При застосуванні вони перешкоджають всмоктуванню вітамінів, викликають запори, порушують травлення. Враховуючи здатність цих ЛЗ знижувати кислотність шлункового соку, їх називають антацидами. Антациди *не рекомендовано застосовувати* разом з будь-якими ЛЗ через перешкоджання всмоктування останніх.

В стоматології у якості обволікаючих засобів використовують крохмаль, білу глину, у яких виражені і адсорбуючі властивості.

Таблиця 29. Лікарські форми обволікаючих засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Tuber Salep	Бульби Зозуленця	Порошок в упаковках	45,0
Radices Althaeae	Коріння Алтею	Порошок в бутылках;	19,6
		Порошок у пакетиках	1,47
Folia Plantaginis majoris	Листя Подорожнику	Подрібнена сировина у пачках,	50,0
		у фільтр-пакетах	1,5
Semen Lini	Насіння Льону	Сировина у пачках	100,0
Geum rivale	Гравілат річковий	Подрібнена сировина у пачках	100,0

Avéna satíva	Овес	Сировина у пачках	100,0
Radices Glycyrrhizae	Коріння Солодки голої (Локриця)	Порошок у банках	600,0; 800,0
Rrhizomata Tormentillae	Кореневища Перстачу прямостоячого, Калган	Подрібнена сировина у пачках	50,0
Rhizomata Bistortae	Кореневища Гірчаку зміїного	Подрібнена сировина у картонних пачках	50,0
Rhizomata cum radicibus Sanguisorbae	Кореневища з коренями Родовику лікарського	Подрібнена сировина у картонних пачках	100,0
Herbae Sanguisorbae	Трава Родовику лікарського	Сировина у картонних пачках	100,0
<i>Препарати алюмінію:</i>			
Aluminum hydroxide+Magnesium oxide+D-sorbitol (алюмінію гідроксид+магнію оксид+D-сорбит)	<u>Альмагель</u> , Almagel	Пероральна суспензія у флаконах	170 мл, 200 мл: кожні 5 мл препарату містять 0,3 алюмінію гідроксиду і 0,1 магнію оксиду з додаванням D-сорбіту
Algedrate*+Magnesium hydroxide (Алгедрат+Магнію гідроксид)	<u>Маалокс</u> , Maalox	Пероральна суспензія у флаконах; Таблетки жувальні	250 мл
Aluminum hydroxide+magnesium hydroxide+magnesium carbonate (алюмінію гідроксид+магнію гідроксид+магнію карбонат)	<u>Гастал</u> , Gastal	Таблетки	0,45+0,45+0,3
Aluminium phosphate (алюмінію фосфат+)	<u>Фосфалюгель</u> , Fosfalugel,	Гель для прийому	8%, 55% - 16,0

гель пектину+ гель агар-агару)	Альфогель, Гастерин, Гефал, Фосфалюгель, Alfogel, Gefal, Phosphalugel	усередину у пластмасових пакетиках	
<u>Sucralfate</u>	Сукральфат, Алсукрал, Андапсин, Анкрусал, Вентер, Кеал, Сукрабест, Сукрас, Сукрат, Сукрафил, Ульгастрин, Alsucral, Ancrusal, Andapsin, Keal, Sucrabest, Sucrafil, Sucras, Sucrat, Ulcon, Venter інш.	Таблетки4 Гранули у пакетиках; Гель для прийому усередину в пакетиках; Пероральна суспензія у пакетиках і флаконах	0,5; 1,0 0,5; 1,0 20% -5 мл 10 мл, 250 мл
Original Silicea Gastrogel	Гастрогель	Гель для прийому усередину у пластикових флаконах	2,8%-500 мл
Carbaldrate	Алюгастрин	Пероральна суспензія у флаконах; Таблетки для розсмоктування	250 мл 355 мг
<i>Препарати вісмуту:</i>			
Bismuth subnitrate + Magnesium carbonate + Sodium hydrocarbonate + Frangulae cortex + Rhizomata Calami (Вісмуту субнітрат основний+магнію карбонат основний+натрію гідрокарбонат+порошок кореневища Аїру+кора Крушини)	<u>Вікаїр</u> , Vicair	Таблетки	0,35+0,4+0,2+ 0,025+0,025
Bismuthate tripotassium dicitrate (Вісмуту	<u>Де-Нол</u> , Біснол, Вентрисол,	Таблетки	0,12

трикалію діцитрат)	Пілоцид, Трибімол, Тримо, Biskolcitrato, Bisnol, De-Noltal, Duosol, Pylocide, Тримо, Tripotassium dicitrabismutate, Trybimol, Ulceron, Ventrisol		
--------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

* - Aluminum hydroxide

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення обволікаючих ЛЗ.
2. Перелік обволікаючих ЛЗ, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
3. Механізм дії обволікаючих ЛЗ.
4. Особливості клінічного застосування обволікаючих ЛЗ.

В'язучі засоби захищають чутливі нервові закінчення слизових оболонок, шкіри від впливу подразнюючих агентів.

Класифікація в'язучих засобів

1. Препарати органічного (рослинного) походження:

- танін (Tanninum)
- кора Дуба (cortex Quercus)
- супліддя Вільхи (fructus Alni)
- трава Звіробоя (herba Hyperici)
- плоди Чорниці (fructus Myrtilli)
- трава Причепи (herba Bidentis)
- листя Шавлії (folia Salviae officinalis)
- суцвіття Ромашки (flores Chamomillae)
- Ротокан (Rotocanum)

2. Препарати неорганічного походження (солі металів):

- вісмуту субнітрат (Bismuthi subnitras)

3. Комбіновані препарати:

- Вікалін
- Вікаїр
- Алцид

Механізм дії в'язучих засобів пов'язаний з осадженням тканинних білків при їх контакті із слизовими оболонками або ушкодженою шкірою з утворенням плівки із щільних оборотних альбумінатів, яка і захищає чутливі нервові закінчення тканин від впливу подразнюючих агентів. При цьому

знижується або зникає больова чутливість. Утворена плівка скорочується, займає меншу поверхню і механічно стискає судини, внаслідок чого стінка капілярів ущільнюється, просвіт їх звужується, ексудація зменшується, кровоточивість припиняється, знижується активність ферментів у тканинах, сповільнюється утворення медіаторів запалення і таким чином, реалізується протизапальна дія в'яжучих засобів. Протимікробна дія їх обумовлена тим, що щільна білкова плівка захищає тканини від проникнення мікроорганізмів, а денатурація білкових структур мікробів призводить до порушення метаболізму мікробної клітини і бактеріостатичного ефекту.

Характеристика окремих препаратів

Танін (*Tanninum*) використовується у якості в'яжучого і місцевого протизапального засобу при запальних процесах ротової порожнини, носу, гортані у вигляді полоскань і у вигляді змазувань при опіках, виразках, тріщинах, пролежнях. *Заборонено застосування таніну усередину* (як перорально, так і ректально) через його взаємодію із білками слизової оболонки ШКТ, розладу травлення, виникнення тромбозів при тріщинах прямої кишки. Танін утворює стійкі нерозчинні сполуки із солями алкалоїдів, важких металів, але з деякими алкалоїдами (морфін, кокаїн, атропін, нікотин, фізостигмін) танін утворює нестійкі сполуки. Таким чином, танін (0,5% водний розчин) використовується для промивання шлунку при отруєнні вище наведеними речовинами.

Кора Дуба (*cortex Quercus*) у вигляді відварів володіє в'яжучими і дубильними властивостями, має здатність до денатурації білків, що забезпечує протизапальну дію при зовнішньому і внутрішньому використанні. При пероральному застосуванні відвар кори Дубу посилює моторику шлунку, зменшує секрецію, знижує ферментативну активність і кислотність шлункового соку, сповільнює всмоктування слизовою оболонкою вмісту шлунку. Усі частини цієї рослини мають дезінфікуючу дію. Галова кислота та її похідні володіють дією, аналогічною дії біофлавоноїдів: ущільнюють судинно-тканинні мембрани, підвищують їх міцність і знижують проникність, володіють протипроміневою і антигеморагічною властивістю. Протимікробна та протипротозойна дія пов'язана як з похідними галової кислоти, так і з наявністю у корі Дубу катехинів. Кора Дубу знижує потовиділення, зв'язує катіони. *Показання до застосування:* стоматит, гінгівіт, тонзиліт, неприємний запах з ротової порожнини, опіки, відмороження, інфіковані рани, пролежні, мозолі, пітливість стоп, геморої. У народній медицині відвар кори Дубу використовується для лікування діареї, дизентерії, виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки, кровотечі з органів ШКТ, геморою, поліменореї, отруєння грибами, солями міді. *Противоказання:* гіперчутливість.

Супліддя Вільхи (*fructus Alni*) мають в'яжучі, дезінфікуючі, протизапальні, десенсибілізуючі і кровоспинні властивості. *Показаннями до*

застосування: гострі і хронічні ентерити, ентероколіти, коліти, диспепсії. *Протипоказаннями* є індивідуальна непереносимість. Не рекомендовано застосування у дітей до 5 років.

Трава Звіробою (*herba Hyperici*) має в'язучу, протизапальну та помірну антибактеріальну дію, прискорює регенерацію тканин, стимулює виділення жовчі та шлункового соку. *Показання для застосування*: призначають зовнішньо для профілактики та лікування запальних процесів ротової порожнини (гінгівіти, стоматити), а також внутрішньо при захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів (дискінезії жовчних шляхів, хронічний гепатит, холецистит) та при захворюваннях ШКТ, що супроводжуються проносом і метеоризмом (гострий та хронічний коліти, гастрит із секреторною недостатністю). *Протипоказаннями* є індивідуальна непереносимість.

Плоди Чорниці (*fructus Myrtilli*) мають в'язучу, антисептичну, протизапальну (при діареї, ентероколіті), гіпоглікемічну, гемостатичну, загальнозміцнювальну, детоксикаційну, полівітамінну, антианемічну дії. *Показання*: діарея, подагра, ревматизм, цукровий діабет, слабкий сутінковий зір, гемороїдальна кровотеча. У народній медицині відвар плодів застосовують при пієлітах, циститах, уретритах, сечокам'яній і жовчнокам'яній хворобах, при атонії сечового міхура, при виразковій хворобі шлунку, кишкових коліках та геморої (в'язуча, сечогінна, уросептична дія), при ревматизмі, подагрі, псоріазі, для полоскання ротової порожнини при стоматитах, фарингітах, ангіні; зовні застосовують при екземі, дерматитах, опіках. Пагони Чорниці мають гіпоглікемічні властивості і використовуються при легких формах цукрового діабету. *Протипоказання*: гіперчутливість.

Трава Причепи (*herba Bidentis*) володіє в'язучими, обволікаючими та антацидними властивостями, виявляє сечогінну, потогінну, протизапальну, антиалергічну, жовчогінну та бактерицидну дію, покращує травлення, нормалізує порушений обмін речовин, знижує АТ. *Показання для застосування*: внутрішньо застосовують при захворюваннях сечовивідної системи, застудних захворюваннях (гострі респіраторні захворювання, грип та інш.); зовнішньо використовують у педіатричній практиці при діатезах, шкірних захворюваннях алергічного характеру, піодермії, псоріазі, екземах, нейродермітах та інших шкірних хворобах. *Протипоказання*: індивідуальна непереносимість до речовин, які містяться в ЛЗ. Можливий розвиток алергічних реакцій (висип, свербіж, гіперемія та набрякання шкіри).

Листя Шавлії (*folia Salviae officinalis*) володіють в'язучими, обволікаючими та антацидними властивостями. *Показання для застосування*: листя Шавлії застосовують при стоматитах, гінгівітах, ангінах, виразкових процесах порожнини рота, при запаленнях верхніх дихальних шляхів та шкіри, легких опіках і обмороженнях, а також при гастритах і виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки з секреторною недостатністю та зниженою кислотністю шлункового соку. *Побічна дія*: при підвищеній

індивідуальній чутливості до Шавлії можливий розвиток місцевих алергічних реакцій (гіперемія, свербіж та набрякання шкіри). У матерів-годувальниць препарати Шавлії можуть пригнічувати лактацію. *Протипоказання:* ЛЗ протипоказаний при індивідуальній непереносимості біологічно активних речовин, що містяться в ньому. Внутрішнє застосування препаратів Шавлії протипоказане при запальних захворюваннях нирок та при сильному кашлі, а також дітям раннього віку і жінкам у період лактації. Дітям віком від 1 до 12 років та жінкам, які годують груддю, ЛП призначають лише для зовнішнього застосування.

Суцвіття Ромашки (*flores Chamomillae*) мають в'язучу, спазмолітичну, протизапальну, асептичну, седативну і деяку болезаспокійливу активність. Настій Ромашки при прийомі підвищує секрецію травних залоз, надає жовчогінну дію, пригнічує процеси бродіння, знімає спазми кишечника. Механізм спазмолітичної дії пояснюється М-холінолітичними властивостями глікозидів рослини. Ефірне масло Ромашки посилює і поглиблює дихання, прискорює ритм серцевих скорочень, розширює судини головного мозку, а також володіє дезінфікуючими і протизапальними властивостями завдяки наявності в ньому хамазулену. Препарати Ромашки прискорюють процеси регенерації епітелію при експериментальних виразках і затримують розвиток експериментального запалення.

Ротокан (*Rotocanum*) має місцеву в'язучу, протизапальну, антисептичну дію, сприяє регенерації ушкодженої слизової оболонки, володіє гемостатичними властивостями. *Застосовують* у стоматологічній практиці у дорослих при запальних захворюваннях слизової оболонки ротової порожнини (афтозний стоматит, парадонтоз, виразково-некротичний гінгівостоматит) і в гастроентерології. Можливі *побічні ефекти*, а саме, алергічні реакції. *Протипоказанням* є підвищена чутливість до складових ЛП.

Вісмуту субнітрат (*Bismuthi subnitras*) володіє в'язучою, дерматопротективною, протимікробною, адсорбуючою, антацидною, протизапальною властивістю. ЛП коагулює білки з утворенням щільного альбумінату, утворює на поверхні слизової оболонки ШКТ захисну плівку з денатурованих білків, має судинозвужувальну дію, зменшує місцевий запальний процес, пригнічує ріст і розвиток *Helicobacter pylori*. Вираженість антацидної дії невелика. *Застосовується* ЛЗ при запальних захворюваннях шкіри і слизових оболонок (дерматити, виразки, ерозії, екзема), для лікування гастродуоденіту, виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагіту, ентериту, коліту. *Побічна дія:* головний біль, набряки повік і ясен, везикули і пігментація на язичку, нудота, блювання, метгемоглобінемія. *Взаємодія:* сумісний з холінолітичними, спазмолітичними засобами – часто застосовується при виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки. Не сумісний з тетрациклінами через

утворення комплексів, які не всмоктуються. *Обмеженістю для застосування* є гіперчутливість і ниркова недостатність.

Вікалін (*Vicalinum*) має в'язучу, антацидну, проносну і спазмолітичну дію. Магнію карбонат і натрію гідрокарбонат знижують кислотність шлункового соку і активність пепсину. Вісмуту субнітрат утворює захисну плівку на слизовій оболонці шлунку, надає протизапальну, бактерицидну, репаративну дію. Аір і келін, які містяться у ЛП, чинять спазмолітичну дію, а Крушина – проносну. *Показаннями* є виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, гіперацидний гастрит. *Побічною дією* може бути діарея, алергічні реакції. *Протипоказання:* гіперчутливість до складових ЛП, гіпоацидний гастрит, ниркова недостатність.

Вікаїр (*Vicaïrum*) надає в'язучу, антацидну, проносну і спазмолітичну дію. Магнію карбонат знижує кислотність шлункового соку і активність пепсину. Вісмуту субнітрат утворює захисну плівку на слизовій оболонці шлунку, виявляє протизапальну, бактерицидну, репаративну дію. Аір і Крушина, які містяться в ЛП, чинять перший – спазмолітичну дію, а друга – проносну, чим сприяють покращенню пасажу кишечника. *Показання:* виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гіперацидний гастрит із схильністю до запорів. *Побічна дія:* пронос, алергічні реакції. *Протипоказання:* гіперчутливість, гіпоацидний гастрит, хронічна ниркова недостатність, дитячий вік. *Взаємодія з іншими ЛЗ:* на тлі прийому М-холіноблокаторів або блокаторів H₂ гістамінових рецепторів зменшується потреба у використанні препарату Вікаїр; він знижує всмоктування тетрациклінів; у сполученні з іншими ЛЗ, які утримують вісмут, підвищується концентрація вісмуту в крові.

Алцид (*Alcidum*) володіє противиразковою дією завдяки екстрактів Лакричного кореня і суцвіття Ромашки; антацидною дією – задяки лужному карбонату магнію, гідрооксиду алюмінію, гідрокарбонату натрію; субнітрат вісмуту у складі цього препарату надає в'язучу, адсорбуючу і антисептичну дію; гідрооксид алюмінію поряд з антацидною дією володіє і адсорбуючими та в'язучими властивостями, одночасно утворює захисний шар на слизовій оболонці шлунку, внаслідок чого знижується кислотність і пептична активність шлункового соку; лужний карбонат магнію і кора Крушини надає проносну дію при запорах, які можуть виникати під впливом субнітрату вісмуту і гідрооксиду алюмінію. *Використовується* Алцид для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, гострого та хронічного гастриту. *Побічна дія:* фарбування калу у сіро-чорний колір. *Протипоказання:* виражені порушення функції нирок, гіпермагніємія. *Застереження:* не рекомендовано тривале використання препарату у великих дозах, потрібний контроль електролітів плазми крові, не сумісний з антибіотиками через зниження їх всмоктування.

Таблиця 30. Лікарські форми в'язучих засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Tannin	Tanninum, Танін	Порошок; Спиртовий розчин для місцевого використання	4% - 25 мл
Cortex Quercus	Кора Дуба Вітадент	Подрібнена сировина у коробочках; Відвар; Порошок; Збір	100,0
Fructus Alni	Супліддя Вільхи	Подрібнена сировина у пачках	40,0; 50,0; 100,0
Herba Hyperici	Трава Звіробою	У коробочках; У брикетах; Настоянка у флаконах	30,0; 100,0; 75,0; 25-100 мл
Fructus Myrtilli	Плоди Чорниці	У картонних коробочках	100,0
Herba Bidentis	Трава Причепи	Подрібнена сировина в коробочках; У брикетах; У фільтр-пакетах	50,0; 75,0; 100,0; 75,0; 2,0
Folia Salviae officinalis	Листя Шавлії	Подрібнена сировина у фільтр-пакетиках; Спиртовий розчин у флаконах для зовнішнього використання; Подрібнена сировина у пачках з внутрішнім пакетом	1; 5,0; 1%-10 мл; 50,0
Flores Chamomillae,	Суцвіття Ромашки,	Подрібнена сировина у	0,5;

Суміш рідких екстрактів: суцвіття Ромашки + насіння Фенхелю + насіння Кориандру – flores Chamomillae + semen Foeniculi vulgaris + semen Coriandri sativi (0,6:1:1)	Азулан, Бебинос	фільтр-пакетиках, у пакетах і пачках; Рідкий екстракт у флаконах; Рідкий екстракт у флаконах	50,0; 100,0; 150,0; 200,0; 25 мл; 30 мл
Суміш рідких екстрактів: суцвіття Ромашки + суцвіття Календули + трави Деревію – extractum Calendulae officinalis + extractum Chamomillae recutitae + extractum Achillea millefolii herbae (2:1:1)	Rotocanum, <u>Ротокан</u>	Рідкий екстракт у флаконах	25 мл, 50 мл, 110 мл
Bismuthi subnitras	Вісмуту субнітрат	Субстанція-порошок; Мазь	25 кг; 10%-25,0
Вісмуту субнітрат 0,35 + Магнію карбонат 0,4 + Натрію гідрокарбонат 0,2 + кореневища Аїру 0,025 + кора Крушини 0,025, Рутозид (Рутин) 0,005 + Келін 0,005 – Bismuth subnitrate + Magnesium carbonate + Sodium hydrocarbonate + Calami rhizomata + Frangulae cortex + Rutoside + Khellin	Vicalinum, Вікалін	Таблетки	
Вісмуту субнітрат 0,35 + Магнію карбонат 0,4 +	Vicaïrum, Vicaïr, Вікаїр	Таблетки	

Натрію гідрокарбонат 0,2 + кореневища Airu 0,025 + кора Крушини 0,025 – Bismuth subnitrate + Magnesium carbonate + Sodium hydrocarbonate + Calami rhizomata + Frangulae cortex			
Суміш екстракту Лакричного кореня 0,38 + екстракту суцвіття Ромашки 0,05 + Лужного карбонату магнію 0,2 + Гідрооксиду алюмінію 0,1 + Гідрокарбонату натрію 0,1 + Субнітрату вісмуту 0,1 + кори Крушини 0,03 + плодів Кориандру 0,02 + плодів Фенхелю 0,01 – Extractum Glycyrrhizae spissum + Extractum Chamomillae recutitae + Alkaline magnesium carbonate + Aluminum hydroxide + Sodium bicarbonate + Bismuth subnitrate + Frangulae cortex + fructus Coriandri + fructus Foeniculi	Alcidum, Алцид	Таблетки	

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення в'яжучих ЛЗ.
2. Перелік в'яжучих ЛЗ, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
3. Механізм дії в'яжучих ЛЗ.
4. Особливості клінічного застосування в'яжучих ЛЗ.

Подразнюючі засоби містять речовини, які добре розчиняються у жирах, легко проникають крізь шкіру, слизові оболонки і подразнюють нервові закінчення. Це супроводжується надходженням нервових імпульсів у різні відділи ЦНС і виникненням відповідних рефлексорних реакцій, змінюється функція різних відділів нервової системи, в тому числі і життєво-

важливих центрів (дихального і судинорухового) довгастого мозку, гіпоталамусу, де утворюються енкефаліни, які знижують інтенсивність больового відчуття. В місці подразнення шкіри або слизової оболонки виникають місцеві локальні реакції: почервоніння, як наслідок – розширення артеріол і капілярів; набряк в результаті проникнення плазми крові крізь стінки капілярів в навколишні тканини; відчуття поколювання, печіння, тепла внаслідок впливу ЛР і БАР тканин на чутливі нервові закінчення. Іншими словами, виникнення місцевої реакції пояснюється рефлекторними реакціями, в тому числі аксон-рефлексами, тобто рефлексами, які замикаються в межах периферичного чутливого нервового волокна. Ці рефлекси починаються у шкірних рецепторах, поширюються за допомогою чутливого нервового волокна і через волокна, які іннервують артеріоли, викликають їх розширення. Продукти розпаду (БАР: гістамін, серотонін та інш.), які вивільняються з тканин при нанесенні подразнюючого засобу на шкіру або слизову оболонку, призводять до хімічного і механічного ушкодження тканин. Таким чином, місцева реакція пояснюється, як нервовими, так і гуморальними факторами і використовується при лікуванні подострих і хронічних захворювань суглобів, міозитів, невралгій та невритів периферичних нервів, тому що розширення судин і підвищення доставки з кров'ю поживних речовин веде до активації обмінних процесів у запальних тканинах, прискоренню вимивання продуктів запалення, тобто до протизапального ефекту.

Класифікація подразнюючих засобів

I. Засоби рослинного походження:

1. Засоби, які містять ефірні олії:

- Folia Menthae piperitae (листя М'яти перцевої)
- Menthol (Ментол)
- Menthol solution in menthyl isovalerate (Валідол)
- Folia Eucalypti viminalis (листя Евкалипту)
- Semen Sinapis (насіння Гірчиці)
- Fructus Capsici (плоди Перцю стручкового)
- Extractum Salviae sclareae (екстракт Шавлії мускатної) – Salmus (Салмус)
- Oleum Terebinthinae rectificatum (Терпентинова олія очищена)
- Spiritus Acidi formici (мурав'їний спирт)

2. Гіркоти:

- Tinctura amara (настойка гірка)
- Herba Centaurii (трава Золототисячника)
- Herba et folia Artemisiae absinthii (трава і листя Полину гіркого)
- Succus Plantaginis (сік Подорожнику)
- Radices Taraxaci (коріння Кульбаби)
- Folia Menyanthis trifoliatae (листя Бобівнику трилистого)
- Rhizomata Calami (кореневища Аїру)

II. Синтетичні засоби:

- Chloroform (хлороформ)
- Finalgon (Фіналгон)
- Solutio Ammonii caustici 10% (розчин аміаку 10%)

III. Засоби, які містять отрути бджіл, змій:

- Apiphor (Апіфор)
- Apisartron (Апізартрон)
- Ungariven (Унгапівен) (Bees venom)
- Vipraxin pro injectionibus (Віпраксин для ін'єкцій)
- Najaxin (Наяксин)
- Viprosal (Віпросал)
- Nizhvisal (Ніжвісал)

Таким чином, подразнюючі засоби володіють наступними **фармакологічними ефектами:**

- Місцевий подразнюючий за рахунок вивільнення БАР, розширення судин, ексудації, поліпшення мікроциркуляції
- Анестезуючий (болезаспокійливий) пояснюється тим, що в сегментах спинного мозку відбувається інтерференція больових імпульсів з ураженого органа та місця нанесення подразнюючого засобу, що ліквідує домінуюче вогнище патологічного процесу, гіпералгію, напругу м'язів; а також БАР із зони подразнення шкіри, потік висхідних аферентних імпульсів, які впливають на головний мозок, змінюють обмін медіаторів, сприяють вивільненню антиноцицептивних факторів (β -ендорфін, енкефаліни, та інш.), зменшується виділення медіаторів болю (субстанція Р, соматостатин, холецистокінін), зростає секреція релізінг-гормонів гіпоталамусу, АКТГ, тиреотропного гормону, підвищується секреція глюкокортикостероїдів, пригнічується запальна реакція; больові імпульси із зони подразнення шкіри надходять у задні роги сегментів спинного мозку, переключаються на бокові роги цих сегментів, збуджують ядра прегангліонарних волокон симпатичних нервів; симпатична імпульсація покращує кровопостачання легень, скелетних м'язів, зменшує запалення
- Стимулюючий на життєво-важливі центри довгастого мозку, а саме дихальний і судиноруховий, що веде до поглиблення дихання і підвищення артеріального тиску
- Відхаркувальний через залози слизової оболонки бронхів
- Протівірусний та імуномодулюючий внаслідок підвищення синтезу інтерферону.

При нанесенні подразнюючих засобів на шкіру можуть виникати і трофічні ефекти, тобто змінення обмінних процесів у визначених тканинах. Для спинного мозку характерна сегментарність будови та іннервації: один сегмент іннервує внутрішній орган і відповідну ділянку шкіри. Проекційні зони внутрішніх органів на поверхню шкіри називаються зонами Захар'їна-

Геда, і вплив подразнюючих засобів на відповідні ділянки шкіри викликає кутано-вісцеральні рефлекси, що призводить до розширення судин у відповідному внутрішньому органі, покращує його кровопостачання, сприяє вимиванню продуктів розпаду і токсинів, що проявляється протизапальним ефектом. Саме цей механізм лежить в основі лікування запальних захворювань дихальних шляхів за допомогою розтирань, застосування гірчичників.

Подразнюючі засоби можуть викликати і відволікаючий ефект: потік імпульсів у ЦНС із штучно створеного подразнюючим засобом вогнища знижує потік імпульсів з патологічного вогнища і, таким чином, настає знеболення. Можливо, що БАР з патологічного вогнища рефлекторно впливають на гіпоталамус і стимулюють синтез енкефалінів, які знижують інтенсивність болю. Цей ефект подразнюючих засобів використовується при лікуванні стенокардії, артритів та інших захворювань, що супроводжуються больовим синдромом.

Подразнюючі засоби сприяють рефлекторному перерозподілу крові, відновленню нормального кровопостачання органів та тканин організму. Так, накладення гірчичників на стопи, ікри сприяє зменшенню кровонаповнення мозкових судин при гіпертонічному кризі, зменшує загрозу інсульту, а при простудних захворюваннях сприяє розширенню судин в дихальних шляхах і поліпшує їх трофіку та використовується при лікуванні бронхітів, запалень легень.

Характеристика окремих препаратів

Листя М'яти перцевої (*Folia Menthae piperitae*) містять олію ефірну, флавоноїди, кислоту урсолову і олеанолову, бетаїн, каротин, гесперидин, дубильні речовини, органічні кислоти, мікроелементи. Цей комплекс БАР чинить жовчогінну, седативну і слабку гіпотензивну дію. ЛП із листя М'яти перцевої підвищують секрецію травних залоз, збуджують апетит, пригнічують процеси гниття і бродіння в ШКТ, знижують тонус гладеньких м'язів кишечника, жовчо- та сечовивідних шляхів, посилюють виділення жовчі. *Показання:* у комплексній терапії при захворюваннях ШКТ (нудота різного походження, кишкові коліки, метеоризм, спазми травного тракту); при захворюваннях печінки (холецистит, гепатит, холангіт, жовчнокам'яна хвороба); як легкий заспокійливий засіб. *Побічні ефекти:* нераціональне застосування листя М'яти перцевої може призвести до болю у ділянці серця; в окремих випадках можуть проявлятися алергічні реакції (кропив'янка, свербіж, контактний дерматит). *Протипоказання:* підвищена чутливість до БАР, що входять до складу ЛП; спазмофілія, круп, бронхіальна астма; дитячий вік до 3 років.

Ментол (*Menthol, Mentholum*) отримують з м'ятної олії, він стимулює рецептори слизових оболонок, шкіри і підшкірних тканин. При втиранні у шкіру і нанесенні на слизові оболонки викликає подразнення нервових закінчень, яке супроводжується відчуттям холоду, легкого печіння і

поколювання, чинить легку місцеву аналгетичну дію, володіє слабкими антисептичними властивостями. *Показання:* зовнішньо призначають як болезаспокійливий (відволікаючий) засіб при невралгії, міалгії, артралгіях, при сверблячих дерматозах, а також використовують при мігрені, запальних хворобах верхніх дихальних шляхів (нежить, фарингіт, ларингіт, трахеїт, інш.). Усередину Ментол призначають у якості заспокійливого засобу, часто у сполученні з настойкою Валеріани, Красавки; іноді – при легких формах стенокардії завдяки можливості Ментолу рефлекторно викликати розширення коронарних судин внаслідок подразнення рецепторів слизової оболонки ротової порожнини. *Побічна дія:* можлива рефлекторна зупинка дихання при змащуванні ментолом носоглотки у дітей раннього віку. *Протипоказання:* молодший дитячий вік.

Валідол (*Menthol solution in menthyl isovalerate*) стимулює рецептори слизових оболонок, має заспокійливу дію на ЦНС, володіє помірною рефлекторною судинорозширюючою властивістю. *Застосовують* для зняття легких нападів стенокардії, при неврозах, істерії, у якості протиблювотного засобу при морській та повітряній хворобі. *Побічна дія:* рідко виникає легка нудота, сльозотеча, запаморочення, які зникають самостійно.

Листя Евкаліпту (*Folia Eucalypti viminalis*) виявляють бактерицидний, противірусний, фунгіцидний, протипротозойний і протизапальний ефекти, ступінь вираженості яких залежить від вмісту ефірної олії. При пероральному застосуванні листя Евкаліпту викликають відхаркуючий, муколітичний, бронхолітичний ефекти, а при нанесенні на шкіру – в'яжучу, антиексудативну, протисвірбіжну, анестезуючу, а у високих концентраціях – місцевоподразнюючу дію. Настій листя Евкаліпту завдяки наявності ефірної олії і невеликої кількості гіркот у своєму складі стимулює секрецію травних залоз, покращує травлення. Пероральне застосування настойки листя Евкаліпту чинить седативну дію завдяки альдегіду ізовалеріанової кислоти. Хлорофіліпт, який міститься у листках Евкаліпту, володіє протимікробною, особливо антистафілококовою активністю, стимулює процеси регенерації. Компоненти ефірної олії разом із органічними кислотами, дубильними речовинами і мікроелементами марганцем, цинком, селеном підвищують стійкість тканин до гіпоксії різного походження. *Показання:* у складі комбінованої терапії при гострих і хронічних інфекційно-запальних процесах різної локалізації: риніти, стоматити, гінгівіти, ларингіти, бронхіти, пневмонії, гіперсекреторні гастрити, ентероколіти, дисбактеріоз, холецистити, піелонефрити, вагініти, кольпіти, ерозія шийки матки, опіки, дерматит, радикуліт, неврити, міозит, трофічні виразки, неврози, легка форма безсоння, остеохондроз. *Побічна дія:* можливі алергічні реакції; у високих дозах – нудота, блювання, пронос, м'язеві спазми; при частому інгаляційному використанні – сухість слизових оболонок органів дихання. *Протипоказання:* підвищена чутливість до компонентів ЛП, атрофія слизових оболонок дихальних шляхів. *Застереження:* не бажано використовувати при підвищеній секреції травних залоз, не допускати

потрапляння препарату в очі, перед застосуванням перевіряти чутливість до препарату, його запаху.

Насіння Гірчиці (*semen Sinapis*) є багатими на жирні олії (олеїнову, ерукову, стеаринову та ліноленову кислоти), стероїди (брасікастерин, кампестерин, ситостерин, холестерин, метиленхолестерин), тіоглікозид синальбін, сапоніни, глікозид синігрин. Народна медицина рекомендує *використовувати* насіння Гірчиці з метою активізації функції ШКТ, для лікування АГ, атеросклерозу судин, захворювань печінки і жовчного міхура, розладів травлення, невралгії, ревматизму, пневмонії, бронхітів, подагри, геморою. Гірчицю також використовують у якості проносного засобу і для зниження температури тіла. Офіційна медицина використовує виготовлені з гірчичного порошку гірчичники, які добре зігрівають, полегшують дихання, сприяють припливу крові у місце застосування. З цією метою їх застосовують при запаленні легень, бронхітах, ревматизмі, стенокардії, гіпертонічному кризі, ризику інсульту. *Протипоказання:* туберкульоз, захворювання нирок. *Обережно* треба ставитися до використання великих доз Гірчиці, які можуть привести до задишки, брадикардії і навіть втрати свідомості. Небажано застосування великих доз Гірчиці у хворих на гіперацидний гастрит, виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, гострий ентероколіт. Враховуючи той факт, що Гірчиця є отруйною рослиною, потрібно обережно рахувати її дозування.

Плоди Перцю стручкового (*fructus Capsici*) володіють відволікаючою і подразнюючою дією. Застосовують зовнішньо для розтирань при невралгіях, радикулітах, міозитах, люмбагоішіалгії, ревматичних болях у суглобах, для лікування обморожень. Спиртова настоянка використовується для збудження апетиту, має бактерицидні властивості завдяки чому буває корисною при гострих розладах ШКТ. Є дані про антивірусну активність препарату. Крім того, плоди Перцю стручкового являються полівітамінним концентратом, особливо багаті на рутин і аскорбінову кислоту, завдяки чому позитивно впливають на обмін речовин, пом'якшують перебіг променевої хвороби. *Побічна дія:* при зовнішньому використанні можливий шкірний свербіж, лущення шкіри. *Застереження:* не можна наносити на ушкоджену шкіру, слизові оболонки. *Протипоказання:* гіперчутливість, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гострі та хронічні гастрити, коліти, ентерити, гепатит, холецистит.

Екстракт Шавлії мускатної (*extractum Salviae sclareae – Salmus*) має місцеву протизапальну, антисептичну і місцевопоздразнюючу дію, покращує трофіку тканин, володіє анальгетичною дією на рецептори чутливих нервів, знижує потовиділення. *Показання:* використовують у вигляді ван, як рефлекторнодіючий відволікаючий засіб при захворюваннях периферичної нервової системи (моно-, поліневрит, радикуліт, люмбаго, відновлювальний період після травми), захворюваннях нервової системи (неврастенія, астенія); захворюваннях опорно-рухового апарату (ревматоїдний артрит, первинно-деформуючий остеоартроз, спондиліоз, бурсит, важкорухомість суглобів).

Побічна дія: бальнеологічна реакція (астенія, серцебиття, запаморочення, головний біль, тахіпное, тахікардія, підвищення АТ); алергічні реакції. *Протипоказання:* гіперчутливість, бронхіальна астма, цукровий діабет (тяжкий перебіг), туберкульоз, ХСН II-III ст., судинний криз; виражений атеросклероз судин головного мозку, серця, нирок; ІХС; шкірні захворювання (фаза загострення), новоутворення, ревматоїдний артрит (активна фаза).

Терпентинова олія очищена, Скипидар (*oleum Therbinthinae rectificatum*) застосовується зовнішньо у якості відволікаючого та подразнюючого засобу. При нанесенні на рани та виразки в слабких концентраціях сприяє їх загоюванню, активуючи грануляцію, поліпшуючи кровообіг, діючи протигнильно та антисептично; сприяє згортанню крові; уведена підшкірно у чистому вигляді Терпентинова олія викликає асептичний абсцес, що використовують для загострення хронічних процесів; резорбтивно помірно збуджує ЦНС, стимулює дихання, підвищує рефлекторну збудливість. *Показання:* для загострення хронічних процесів, як відхаркувальний, антисептичний, протизапальний засіб, а також, як румінаторний (проносний) та протибродильний засіб. *Побічна дія:* при підвищеній чутливості до ЛП можуть проявитися алергічні реакції місцевого характеру (свербіж, набряк, почервоніння шкіри, печіння, висип); в окремих випадках – алергічні реакції генералізованого характеру (ядуха, прискорене серцебиття, зниження АТ, запаморочення, судоми, втрата свідомості). *Протипоказання:* тяжкі захворювання нирок і печінки та захворювання шкіри різного генезу. *Застереження:* не допускати потрапляння мазі на слизові оболонки та в очі. Якщо мазь випадково потрапила в очі, слід ретельно промити їх великою кількістю проточної води. *Не рекомендується* для застосування у дітей. Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко та чи проходить через плацентарний бар'єр при вагітності, тому застосування препарату вагітним та жінкам, що годують груддю, не рекомендується.

Мурав'їний спирт (*Spiritus Acidi formici*) володіє бактеріцидною, місцевопозрадною, протизапальною, анагетичною дією, розширює судини, покращує кровообіг у тканинах. *Показання:* артрити, артралгії, міалгії, невралгії, для лікування прищів. *Побічна дія:* місцеві алергічні реакції. *Протипоказання:* прийом усередину, нанесення на слизові оболонки та ушкоджену шкіру.

Настойка Гірка (*tinctura amara*) має властивості, притаманні її складовим. Використовується для стимуляції апетиту, покращення травлення.

Трава Золототисячника (*herba Centaurii*) підвищує апетит, секрецію шлункового соку, прискорює моторику ШКТ, чинить легку проносну дію і володіє антигельмінтними властивостями. *Показання:* знижений апетит, диспепсія (відрижка, нудота, блювання, метеоризм), атонічні запори, гепатит, холецистит, період одужання після важких інфекційних захворювань, гельмінтоз (інвазія власоглавом). *Побічна дія:* можливі алергічні реакції.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, підвищена чутливість до препарату. Трава Золототисячнику входить у склад комбінованих рослинних препаратів Канефрон і Бальзам Бітнера.

Трава і листя Полину гіркого (*herba et folia Artemisiae absinthii*) стимулюють функцію залоз ШКТ, посилюють виділення шлункового соку, жовчовиділення, виявляють протизапальні, антисептичні властивості. *Показання:* застосовують як гіркоту для збудження апетиту і покращання секреторної діяльності органів травлення при гастритах із зниженою секреторною функцією шлунка. *Побічна дія* не встановлена. *Протипоказання:* жовчокам'яна хвороба; не рекомендується застосовувати дітям до 12 років і жінкам у періоди вагітності та годування груддю.

Сік Подорожника (*succus Plantaginis*) володіє протизапальною, знеболювальною, ранозагоючою, кровоспинною, антиалергічною, секретостимулюючою дією, регулює травлення, підвищує апетит. *Показання:* анорексія, анацидний гастрит, функціональні диспепсії, перебіг яких відбувається на фоні зниженої секреції шлункового соку. *Побічна дія:* алергічні реакції. *Протипоказання:* підвищена індивідуальна чутливість до компонентів ЛП, діти до 12 років; підвищена кислотність шлункового соку, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. *Застереження:* при гастритах застосовують тільки у випадках зниженої або нормальної кислотності; вагітні та жінки в період лактації застосовують препарат тільки, якщо користь від застосування переважає потенційний ризик. *При взаємодії* соку Подорожника з антацидами та H₂-блокаторами, останні знижують ефективність препарату.

Коріння Кульбаби (*radices Taraxaci*) в народній медицині використовується у якості ЛЗ для підвищення апетиту і стимуляції травлення, зниження гнильних і бродильних процесів у ШКТ. Гіркоти, що містяться у корінні Кульбаби, подразнюють смакові рецептори і рефлекторно стимулюють виділення шлункового соку. Настій кореня Кульбаби корисний при жовчокам'яній хворобі, гіпоацидних гастритах і хронічних запорах, як відхаркувальний засіб при хворобах органів дихання, заспокійливий і снодійний – при розладах ЦНС, при захворюваннях нирок, селезінки, жовчного міхура (як жовчогінний засіб), при геморої. У складі змішаних чаїв коріння Кульбаби застосовується для лікування початкових стадій цукрового діабету (помірно знижує рівень глюкози в крові), покращує обмін речовин, має антисклеротичні властивості. Зовнішньо настій втирають при захворюваннях шкіри: вуграх, фурункулах, медикаментозних дерматитах. Порошок з кореня Кульбаби покращує загоєння ран, опіків, виразок. У дослідженнях виявлена протитуберкульозна, противірусна, фунгіцидна, антигельмінтна, антиканцерогенна активність Кульбаби. *Застереження:* не рекомендується використання препаратів з коріння Кульбаби при гострих станах із закупоркою жовчних шляхів; обережно – при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки. *Побічна дія:* у великих дозах може викликати блювання і діарею. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість.

Листя Бобівнику трилистого (*folia Menyanthidis trifoliatae*) містять гіркоти, які подразнюють смакові рецептори слизової оболонки ротової порожнини і язика, рефлекторно підвищують секрецію залоз шлунку, покращують апетит, травлення. Листя Бобівнику трилистого чинять також антисептичну і жарознижуючу дію. *Застосовуються* при гіпоацидному гастриті, запорах, метеоризмі, для лікування головного болю, невралгії трійчастого нерву, ревматизму, захворювань печінки і жовчного міхура, дизентерії, туберкульозу легень, цинги, лихоманки, малярії, диспепсії, мігрені, гельмінтозах; в стоматології – при пародонтозі, стоматитах, гінгівітах, зубному болю; зовнішньо листя Бобівнику трилистого використовуються як антисептичний засіб для промивання трофічних виразок, ран, що погано загоюються, при захворюваннях шкіри і слизових оболонок.

Кореневища Аїру (*rhizomata Calami*) в офіційній медицині *використовується* при гастриті зі зниженою кислотністю, для покращення апетиту і травлення, при холециститі, захворюваннях нирок і сечового міхура, при коліках; як відхаркувальний, дезінфікуючий і вітрогінний засіб; при захворюваннях жіночої та чоловічої статевої сфери, захворюваннях щитоподібної залози, цукровому діабеті, як заспокійливий засіб при психічних захворюваннях; у стоматології для лікування пародонтозу, стоматиту, фарингіту, а також при тонзиліті, гострих респіраторних захворюваннях. Аїр застосовують для ван у дітей з рахітом і діатезами, у дорослих – при порушенні периферичного кровообігу. *Протипоказання:* вагітність, підвищена кислотність шлунку, гострі і загострення хронічних виразок шлунку, носові кровотечі, гострі запалення нирок, АГ. У великих дозах Аїр може викликати блювання.

Хлороформ (*Chloroform*) у сучасній медицині *використовується* зовнішньо завдяки наявності подразнюючої дії на шкіру для розтирань при невралгіях, міозитах (як правило у суміші з метилсаліцилатом, скипидаром та іншими подразнюючими засобами). Дуже рідко хлороформ у суміші з настоянкою Валеріани може призначатися при блюванні, гикавці, а також у вигляді протидимної суміші (з розчином аміаку, спиртом етиловим) при ураженні дихальних шляхів подразнюючими арсинами (органічними сполуками миш'яку).

Фіналгон (*Finalgon*) містить у своєму складі Нонівамід та Нікобоксил (Nonivamide+Nicoboxil). Нонівамід є синтетичним аналогом капсаїцину, чинить анальгезуючу дію за рахунок стимуляції периферичних ноцицептивних нервових волокон при нанесенні на шкіру. Нікобоксил виявляє пряму судинорозширюючу дію, пришвидшує ферментативні реакції, активує обмін речовин, розширення судин призводить до гіперемії, покращує кровообіг у тканинах, чим досягається зігріваючий ефект. *Показання:* артрити, міалгія, артралгія, спортивні травми, забої та ушкодження зв'язкового апарату, люмбаго, неврити, бурсити, тендовагініт, порушення периферичного кровообігу (у складі комплексної терапії). *Побічні ефекти:*

алергічні реакції, гіперемія та надмірне печіння шкіри, подразнення у місці нанесення препарату. *Протипоказання:* гіперчутливість, дерматоз, відкриті рани, ділянки шкіри з порушеною проникністю, нанесення на шкіру в області шиї, низу живота і внутрішньої сторони стегон, нанесення на слизові оболонки; вагітність і період лактації.

Розчин аміаку 10% (*solutio Ammonii caustici 10%*), Нашатирний спирт діє у ділянці чутливих (аферентних) нервових закінчень, при вдиханні рефлекторно збуджує дихальний центр через вплив на рецептори верхніх дихальних шляхів (закінчення трійчастого нерву); при прийомі усередину чинить блювотну дію. *Показання:* для збудження дихання при втраті свідомості, для виклику блювання, зовнішньо – у вигляді примочок при укусах комах; у хірургічній практиці – для миття рук. *Побічна дія:* у великих дозах викликає рефлекторну зупинку дихання. *Застереження:* при прийомі усередину можна використовувати тільки у розведеному вигляді через високий ризик опіків стравоходу і шлунку. При застосуванні розчину аміаку *слід остерігатися* потрапляння блювотних мас у дихальні шляхи.

Апіфор (*Apiphor*) – таблетки для виготовлення розчину для зовнішнього застосування, ректальні супозиторії і мазь, які містять ліофілізовану бджолину отруту. *Застосовуються* для електрофорезу при лікуванні поліартритів, міозитів, деформуючого спонділоартрозу, попереково-крижового радикуліту, захворювань периферичних судин (ендартеріїт, тромбофлебіт без гнійного процесу), келоїдних рубців після опіків і операцій, а ректальні супозиторії – для лікування в комплексній терапії при порушенні обміну речовин, при цукровому діабеті, після інсульту та інфаркту, аритмії, стенокардії, ІХС, АС, АГ, фурункульозі, радикуліті, геморої, для покращення стану слизової оболонки прямої кишки, при захворюваннях сечостатевої системи, патологічному клімаксі, безплідді, регулюють менструальний цикл. *Побічна дія:* може виникнути кропив'янка, нежить, сильний свербіж, чхання, озноб, головний біль, нудота, блювання, гіперемія, набряк, гіпертермія, біль, свербіж у місці аплікації. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, декомпенсована печінкова і/або ниркова недостатність, панкреатит, хвороби крові, психічні захворювання, надниркова недостатність, ХСН I-II ст., цукровий діабет, новоутворення, кахексія, сепсис, гострі гнійні захворювання, туберкульоз та інші інфекційні захворювання в стадії загострення, вагітність. *Застереження:* у процесі лікування даним ЛП треба слідкувати за станом шкіри і функцією нирок; *обережно застосовувати* у період менструацій, у дитячому і похилому віці; після втирання ретельно вимити руки.

Апізартрон (*Apisarthron*) – мазь, яка містить бджолину отруту, метилсаліцилат, алілізотіоціанат, емульгатори, вазелін і воду, чинить місцеву подразнюючу дію завдяки стимуляції периферичних нервових закінчень, виявляє пряму судинорозширюючу дію, що призводить до покращення кровопостачання тканин, прискорює розпад продуктів обміну речовин, які викликають больовий синдром, а метилсаліцилат,

алілізотіоціанат викликають гіперемію шкіри, надають болезаспокійливий і розігрівачий ефекти. Апізатрон сприяє активізації обміну речовин, підвищенню еластичності сполучної тканини і м'язів, зниженню тону м'язів. ЛП застосовується для розтирань при ревматизмі, міалгії, радикулітах, невралгіях, порушенні периферичного кровообігу, больовому синдромі при ураженнях м'язів, сухожилів, зв'язок, при ударах і розтягненнях, для розігріву м'язів до і під час фізичних навантажень. *Побічна дія:* можливі алергічні реакції. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, хронічна ниркова недостатність, хвороби печінки, шкіри, новоутворення, пригнічення кровотворення, психічні захворювання, гострий артрит, дитячий вік до 12 років. *Застереження:* ЛЗ не можна наносити на ушкоджену шкіру, не допускати контакту препарату з очима, слизовими оболонками і відкритими ранами.

Унгапівен (*Ungariven, Bees venom*) – мазь із бджолиною отрутою, яка володіє протизапальним, місцевоподразнюючим, анальгезуючим ефектами, стимулює ендокринну та імунну системи і *використовується* у якості болезаспокійливого і протизапального засобу при артритах, артрозах, остеохондрозі, радикуліті, міалгії, міозитах, люмбаго, захворюваннях периферичних судин, келоїдних рубцях після опіків і операцій. *Побічна дія:* можливі алергічні реакції, озноб, головний біль, нудота, блювання, гіперемія, набряк, біль у місці аплікації. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, декомпенсована печінкова і/або ниркова недостатність, ХСН I-II ст., цукровий діабет, новоутворення, кахексія, сепсис, гострі гнійні захворювання, туберкульоз та інші інфекційні хвороби в стадії загострення, вагітність. *Застереження:* ЛЗ обережно застосовувати в період менструацій, у дитячому і похилому віці, не можна наносити на ушкоджену шкіру, не допускати контакту ЛП з очима, слизовими оболонками і відкритими ранами; після втирання потрібно ретельно вимити руки; під час використання необхідно слідкувати за функцією нирок і станом шкіри.

Віпраксин для ін'єкцій (*Vipraxin pro injectionibus*) містить отруту гадюки звичайної (*Vipera berus L.*) і *застосовується* як болезаспокійливий і протизапальний засіб при невралгіях, артралгіях, міалгіях, хронічних неспецифічних моно- і поліартритах, міозитах. *Побічна дія:* можуть виникати алергічні реакції, біль у місці введення. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, туберкульоз легень, лихоманка, кахексія, недостатність мозкового і/або коронарного кровообігу, вади серця, схильність до ангіоспазмів, органічні ураження печінки і нирок, вагітність, лактація. *Застереження:* враховуючи той факт, що цей ЛП термолабільний, шприц повинен бути охолодженим для запобігання втрати активності.

Наяксин (*Najaxin*) – прозора безбарвна рідина, яка містить отруту середньоазійської кобри, Новокаїн і натрію хлорид і *застосовується* для усунення больового синдрому у разі попереково-крижового радикуліту, невралгії, невритів різного походження. Наяксин посилює дію наркотичних анальгетиків і місцевоанестезуючих ЛЗ. *Побічна дія:* можливі алергічні

реакції. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, туберкульоз легень, лихоманка, кахексія, недостатність мозкового і/або коронарного кровообігу, вади серця, схильність до ангіоспазмів, органічні ураження печінки і нирок, вагітність, лактація.

Віпросал (Viprosal) – мазь з отрутою гадюки звичайної, із додаванням камфори, кислоти саліцилової, скипидару живичного, вазеліну, гліцерину, емульгатора і води. Віпросал чинить місцеву подразнюючу і анальгезуючу дію, викликає подразнення чутливих рецепторів шкіри і підшкірної клітковини, розширює судини, покращує трофіку тканин. *Призначають* зовнішньо при ревматичному болю, невралгії, радикуліті, люмбаго, міозитах, артритях. *Побічна дія:* можливі алергічні реакції. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість ЛП, гнійничкові захворювання і пошкодження шкіри у місці нанесення, вагітність, лактація, лихоманка, кахексія, виражена недостатність мозкового і коронарного кровообігу, схильність до ангіоспазмів, важкі порушення функції нирок і печінки. *Застереження:* потрібно уникати нанесення ЛП на відкриті рани і слизові оболонки; при появі побічних реакцій потрібно припинити застосування препарату; необхідність використання у дітей визначається індивідуально.

Ніжвісал (Nizhvisal) – мазь, що містить отруту гюрзи, кислоту саліцилову, камфору, ялицеву або терпентинову олію і чинить анальгезуючу, розсмоктуючу, протизапальну дію. Нейротропний компонент отрути гюрзи має анальгезуючу дію, а ферментативний її компонент із гіалуронідазною активністю прискорює процес загоєння. *Застосовується* для знеболення і протизапального ефекту при забоях, люмбаго, радикуліті, ревматичному болю, міалгії, ішиасі. *Побічна дія:* можливі алергічні реакції, печіння у місці нанесення. *Протипоказання:* гіперчутливість, гнійничкові захворювання шкіри, порушення цілісності шкіри в місці нанесення препарату. *Застереження:* запобігати попаданню препарату на слизові оболонки, а у випадку такого попадання слід рясно промити їх водою.

Таблиця 31. Лікарські форми подразнюючих засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Folia Menthae piperitae, листя М'яти перцевої	Infusum foliorum Menthae piperitae, Briketum foliorum Menthae piperitae, Oleum Menthae piperitae, Menthae piperitae Aqua Menthae piperitae	Настій;	5,0 на 200 мл;
		Брикети;	8,0;
		Масло;	
		Настойка у флаконах,	15 мл, 25 мл;
		Краплі зубні у	10 мл;

		флаконах-крапельницях	
		Подрібнена сировина у пачках	50,0
Menthol, Mentholum	Ментол	Порошок; Пероральний розчин спиртовий для сублінгвального застосування у флаконах; Розчин олійний у флаконах для інтраназального застосування; Карандаш ментоловий у пластмасовом у пеналі; Олія ментолова у флаконах; Мазь у банках і тубах;	5% у 70% спирті; 1%, 2% - 10 мл; 1%, 2% - 10мл; 1%, 2% - 10 мл; 5,0; 25,0; 50,0; 30,0; 50,0
0,5 частини Ментолу : 5 частин Борної кислоти : 94,5 частин Вазеліну,			
0,15 Ментолу + 20 мл настойки Евкалипту + 90% спирт етиловий до 40 мл, 2,5 Ментолу + 1,0 Новокаїну + 1,0 Анестезину + 70% спирт етиловий до 100 мл,	Евкатол, Eucatolum,	Пероральний розчин у флаконах;	40 мл;
18г Ментолу рацемічного (або 22,5	Меновазин, Menovasinum	Рідина для зовнішнього застосування у флаконах;	40 мл;
	Гевкамен, Geucamenum,	Мазь у скляних банках;	15,0; 25,0; 40,0;

<p>М'ятної олії) + 10,0 Камфори + 10,0 Евкалиптової олії + 1,0 Гвоздичної олії + Парафіну і Вазеліну до 100,0 0,06г (або 0,09) Ментолу + 0,61 (або 0,915) Камфорної олії (або Рицинової олії) + 0,002 (або 0,003) Фурациліну + 10,0 (або 15,0) Олівкової олії + 2 мл (або 3мл) спирту етилового, 0,71 Ментолу + 35,7 мл настойки Евкаліпту + 35,7 мл Гліцерину + 96% спирт етиловий до 100 мл, 0,3г Камфори + 0,17 Ментолу + 0,08 Метилсаліцилату + 0,1 Евкалиптової олії, 10г Камфори + 3,0 Гвоздичної олії + 3,0 Гірчичної олії + 7,0 Евкалиптової олії + 14,0 Ментолу + 8,0 Метилсаліцилату + 4,0 настойки стручкового Перцю + 3,0 Тимолу + 3,0 Хлоралгідрату + 1,0 спирту коричневого + 4,4 Парафіну + спермацету і Вазеліну до 100,0 Настоянка Конвалії і настоянки Валеріани по 100 мл + настоянка Беладони 5 мл + Ментол 0,2 (tinctura Belladonnae + tinctura rhizomatum Valerianae + tinctura Convallariae + Menthol),</p>	<p>Камфомен, Camphomenum,</p> <p>Mixtio pro inhalationibus,</p> <p>Ингакамф, Inhasamfum,</p> <p>Эфкамон, Efcamonum,</p> <p>краплі Зеленіна,</p>	<p>Аерозоль у балонах;</p> <p>Суміш для інгаляцій у флаконах;</p> <p>Карманний інгалятор;</p> <p>Мазь у тубах;</p> <p>Пероральний розчин у флаконах;</p>	<p>35 мл, 45 мл;</p> <p>40 мл;</p> <p>10,0; 25,0;</p> <p>15 мл, 20 мл, 25 мл, 30 мл, 40 мл;</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Настоянка Конвалії і Валеріани по 10 мл + 1мл 1% розчину нітрогліцерину + 2 мл Валідолу (tinctura Convallariae + tinctura rhizomatum Valerianae + sol. Nitroglycerini + Validolum), Камфора + Лвоментол* + Хлоробутанол + олія листя Евкалипту (Camphora + Menthol + Chlorbuthanol + oleum Eucalyptus)</p>	<p>краплі Вотчала, Каметон</p>	<p>Пероральний розчин у флаконах; Аерозоль</p>	<p>25 мл, 50 мл; 30,0; 45,0</p>
<p>Menthol solution in menthyl isovalerate</p>	<p>Валідол</p>	<p>Таблетки; Капсули; Розчин для перорального застосування у флаконах-крапельницях</p>	<p>0,06; 0,05; 0,1; 5 мл, 15 мл</p>
<p>Folia Eucalypti viminalis</p>	<p>листя Евкалипту, INSTI, Евкалимін, Eucaliminum</p>	<p>Подрібнена сировина у пачках; Гранули для виготовлення перорального розчину; Суміш для інгаляцій – Мікстура у флаконах; Настойка у флаконах; Розчин для місцевого застосування і для інгаляцій</p>	<p>50,0; 100,0; 500,0; 25 мл, 30 мл, 40 мл, 50 мл; 40 мл; 1% - 25 мл, 50 мл</p>
<p>Semen Sinapis</p>	<p>насіння Гірчиці</p>	<p>Порошок; Пластирь</p>	
<p>Fructus Capsici</p>	<p>плоди Перцю стручкового,</p>	<p>Настойка спиртова (90%) у</p>	<p>1:10 - 50 мл, 100 мл;</p>

	<p>Unguentum contra congelationem, Капситрин (Capsitrium),</p> <p>Linimentum Capsici ammoniatum, Linimentum Capsici camphoratum, Emplastrum Capsici,</p> <p>"Еспол" (Unguentum "Espolum"), Никофлекс-крем (Nicoflex)</p>	<p>флаконах; Мазь у флаконах; Рідина у скляних флаконах; Лінімент у флаконах; Лінімент у флаконах; Пластир;</p> <p>Мазь у тубах; Крем у тубах</p>	<p>30,0 і 60,0; 100 мл; 40 мл; 80 мл; розміром 12 x 18 см; 10 x 18 см; 6 x 10 см; 30,0; 50,0</p>
Extractum Salviae sclareae (екстракт Шавлії мускатної)	Salmus, Салмус	Густа маса темно-коричневого кольору – концентрат	10 кг
Oleum Therebinthinae rectificatum (Терпентинова олія очищена)	Кармоліс, Carmolis, Скипидарний лінімент, мазь, Доктор Мом, Салвісар, Алвіпсал, Мув, Ніжвісал	Гель для місцевого зовнішнього застосування у тубах; Лінімент; Мазь, Мазь, Мазь, Мазь; Парентеральний розчин в ампулах п/шк.	72,0; 145,0; 20% - 25,0; 20% - 30,0; 20,0; 15,0; 25,0; 30,0; 50,0; 5 мл, 10 мл
Spiritus Acidi formici	Мурав'їний спирт	Розчин для зовнішнього використання у флаконах	1,4%
Трава Золототисячника (60,0), листя Трилиснику водяного	Tinctura amara	Настойка у флаконах	25 мл

(60,0), кореневища Аїру (30,0), трава Полину гіркого (30,0), плоди Коріандру (15,0) і 40% спирт етиловий до 1 л			
Herba Centaurii Herba Centaurii (трава Золототисячнику) - 18мг, Radices Levistici (коріння Любистку) - 18мг, Folium Rosmarini (листя Розмарину) - 18мг	Трава Золототисячнику, Original Grosser Bittner Balsam, Бальзам Бітнера, Canephron, Канефрон	Подрібнена рослинна сировина у пачках; Бальзам для прийому усередину у флаконах; Пероральний розчин у флаконах; Драже	100,0; 50 мл, 100 мл, 250 мл; 50 мл, 100 мл;
Herba et folia Artemisiae absinthii	Трава і листя Полину гіркого	Подрібнена рослинна сировина у пачках і у пакетах	50,0
Succus Plantaginis, Plantaglicidum	Сік Подорожнику Плантаглюцид	Рідина для перорального застосування у флаконах; гранули у флаконах і у пакетиках	100 мл; 50,0; 2,0
Radices Taraxaci	Коріння Кульбаби	Подрібнена рослинна сировина у пачках, Порошок	100,0
Folia Menyanthidis trifoliatae	Листя Бобівнику трилистого	Подрібнена рослинна сировина у пачках	100,0
Rhizomata Calami	Кореневища Аїру	Подрібнена рослинна сировина у	100,0

		пачках	
Chloroform	Хлороформ	Рідина для зовнішнього використання у склянках, Лінімент складний у флаконах	100 мл; 25 мл
Nonivamide+Nicoboxil	Finalgon, Фіналгон, Беталгон, Betalgon	Мазь у тубах	20,0
Solutio Ammonii caustici 10%	Нашатирний спирт	Розчин у флаконах з притертими пробками і в ампулах	10 мл, 40 мл, 100 мл; 1 мл
Bees venom, Aripbor	Апіфор, Апіфор-1, Апіфор-2	Таблетки для виготовлення розчину для зовнішнього використання; Мазь; Супозиторії	0,001
Apisarthron: bees venom 3mg + methyl salicylate 10,0 + allyl isothiocyanate 1,0 (бджолина отрута + метилсаліцилат + алілізотіоціанат)	Апізартрон	Мазь в алюмінієвих тубах	20,0; 30,0; 50,0; 100,0
Bees venom (бджолина отрута), Ungariven	Унгапівен, Bees venom	Мазь в тубах	30,0
Vipraxin pro injectionibus, Viper venom (отрута гадюки звичайної)	Віпраксин для ін'єкцій	Парентеральний розчин в ампулах (внутрішньо-шкірно, п/шк., в/м)	1 мл
Najaxin: Viper venom 1mg + procaine 4mg (отрута середньоазійської кобри + прокаїн)	Наяксин	Парентеральний розчин в ампулах (п/шк., в/м)	1 мл

Viprosal: Viper venom 1МОД + salicylic acid 10мг + Camphora 30мг + Therpentine 30мг/100,0 (отрута гадюки звичайної + саліцилова кислота + камфора + тирпентинова олія)	Віпросал	Мазь у тубах	25,0; 50,0
Nizhvisal: Venenum vipirae 16 МОД + Camphora 3,0 + acidum salicylicum 1,0 + oleum Therpentine 8,0/100,0 (отрута гюрзи + камфора + саліцилова кислота + скипидар)	Ніжвісал	Мазь у тубах	25,0; 50,0

* - лівообертаючий ізомер Ментолу

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення подразнюючих ЛЗ.
2. Класифікація подразнюючих ЛЗ, перелік препаратів, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
3. Механізм дії подразнюючих ЛЗ.
4. Особливості клінічного застосування подразнюючих ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Виберіть із запропонованих покази до застосування вугілля активованого:*

- a) *отруєння фосфорорганічними сполуками
- b) кровотечі з ШКТ
- c) виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки
- d) *харчова інтоксикація
- e) *метеоризм

2. *Ентеросгель є протипоказаним при:*

- a) отруєння етанолом
- b) *атонія кишечника
- c) діарея
- d) гостра кишкова непрохідність
- e) дисбактеріоз

3. *Механізм дії обволікаючих ЛЗ пов'язаний із:*

- a) здатністю адсорбувати на свою поверхню різні хімічні сполуки
- b) *утворенням тонкого шару колоїдного розчину на слизових оболонках
- c) осадженням тканинних білків при контакті цих ЛЗ із слизовими оболонками, або ушкодженою шкірою

- d) трофічними ефектами, тобто нервовими впливами, які змінюють обмінні процеси у визначених тканинах
- e) подразненням нервових закінчень і виникненням відповідних рефлексорних реакцій, зміною функції різних відділів нервової системи

4. *Виберіть із запропонованих комбіновані в 'яжучі ЛЗ:*

- a) *Ротокан
- b) *Алцид
- c) Вісмуту субцитрат
- d) *Вікаїр
- e) Азулан

5. *Виберіть із запропонованих протипоказання до застосування Ніжвісалу:*

- a) ревматичні болі
- b) радикуліт
- c) *гнійничкові захворювання шкіри
- d) міалгії
- e) *місцеві алергічні реакції

Лікарські засоби, які впливають на центральну нервову систему

Розділ 11. Фармакологічні коректори болю: лікарські засоби для наркозу, спирти

ЛЗ для наркозу – це лікарські речовини органічної або неорганічної природи, які при взаємодії з нервовими клітинами мозку викликають стан наркозу.

Наркоз (грец. *narkosis* – оніміння, заціпеніння), або **загальна анестезія** (грец. *a, an* – негативна частка, *aesthesia* – відчуття) – це тимчасове, оборотне гальмування функції ЦНС, яке характеризується відсутністю свідомості, втратою больової та інших видів чутливості, зниженням рефлексорної збудливості і розслабленням скелетних м'язів із збереженням життєво важливих функцій – дихання і кровообігу. Наркоз буває *однокомпонентним* – простим (мононаркоз) або *багатокомпонентним* – комбінованим.

Премедикація – (від лат. *pre* – перед; лат. *medicamentum* – ліки) – попередня медикаментозна підготовка хворого до загальної анестезії та хірургічного втручання. Метою даної підготовки є зниження рівня тривоги пацієнта, зниження секреції залоз, посилення дії препаратів для анестезії.

Для премедикації застосовують наступні групи ЛЗ: опіоїдні анальгетики, анксиолітики, антипсихотичні, антигістамінні ЛЗ (H1-гістаміноблокатори), антихолінергічні, агоністи центральних α_2 адренорецепторів.

Класифікація ЛЗ для наркозу

I. ЛЗ для інгаляційного наркозу:

1. Леткі рідини:

- Halothane (Ггалотан)
- Aether pro narcosi (Ефір для наркозу)
- Enflurane (Енфлуран)
- Isoflurane (Ізофлуран)
- Sevoflurane (Севофлуран)
- Desflurane (Десфлуран)

2. Газоподібні речовини:

- Nitrous oxide (Закис азоту)

II. ЛЗ для неінгаляційного наркозу:

1. Барбітурати:

- Hexobarbital Na (Гексобарбітал)
- Thiopental Sodium (Тіопентал натрію)
- Methohexital (Метогекситал)

2. Небарбітурові препарати:

- Ketamine (Кетамін)
- Propomidide (Пропанідид)
- Propofol (Пропофол)
- Etomidate (Етомідат)
- Hydroxydione sodium succinate

Механізм дії ЛЗ для наркозу

Після потрапляння у кров, засоби для наркозу проникають у тканини, багаті на ліпіди – у мозок і жирову тканину. Саме ліпідотропністю пояснюється здатність проникати крізь ГЕБ і вступати в контакт з нервовими клітинами. На даному етапі наркозні речовини викликають стабілізацію мембран клітин ЦНС із погіршенням їх проникності для іонів, насамперед Na^+ і K^+ , що призводить до блокади виникнення потенціалу дії – генерації нервового імпульсу. Досліджено, що засоби для наркозу в цілому порушують адренергічну, посилюють ГАМК і опіатну передачу нервових імпульсів. При цьому пригнічуються холінергічні, дофамінергічні і активуються серотонінергічні медіаторні процеси. Ці ЛЗ блокують рецептори збуджувальних медіаторних амінокислот (глутамату, аспартату) і активують рецептори гальмуючих медіаторних амінокислот (гліцину, таурину).

ЛЗ для інгаляційного наркозу

Фармакологічні ефекти:

- Наркозний
- Міорелаксантичний
- Анальгетичний
- Гіпотензивний

- Потенціюючий (посилення дії анальгетиків, міорелаксантів)
- Подразнююча дія на верхні дихальні шляхи, підвищення секреції слинних, бронхіальних залоз (ефір для наркозу)
- Розширення бронхів, зниження секреції бронхіальних залоз (галотан)
- Пригнічення гортанного і ковтального рефлексів, сенсibiliзація міокарда до катехоламінів (галотан).

Показання до застосування:

- Анестезія при операціях, діагностичних процедурах.
- Аналгезія/анестезія в акушерстві (під час пологів), при кесарському розтині (ізофлуран).
- Знеболення при пологах, екстракції зубів, перев'язках при опіках, при нападах стенокардії, інфаркті міокарда, при коліках, травмах, панкреатиті (азоту закис).

Побічні ефекти:

- Недоліком *ефіру для наркозу* є тривале і неприємне для хворого введення в наркоз з вираженим збудженням. Подразнююча дія на слизові оболонки може викликати блювання, а в післянаркозний період – бронхопневмонію. Пригнічується функція нирок, може спостерігатися ацидоз, кетонемія.
- Побічною дією *галотану* є артеріальна гіпотонія, внаслідок депресії судинорухового центру, зниження хвилинного об'єму крові, блокади автономних вузлів та зменшення периферичного судинного опору. Поряд з цим відбувається пригнічення дихального центру і зменшення вентиляції легень, у результаті – гіпоксія мозку. Галотан проявляє гепато- та нефротоксичну дію.
- У випадках тривалого застосування *закису азоту* виникає пригнічення функції кісткового мозку і зменшується кількість лейкоцитів.

Протипоказання:

- До застосування *ефіру для наркозу* є гострі захворювання дихальних шляхів, підвищення внутрішньочерепного тиску, серцево-судинні захворювання, хвороби печінки і нирок, цукровий діабет, ацидоз, епілепсія.
- До застосування *галотану* є захворювання печінки, феохромоцитома, злаякісна гіпертермія, аритмія, міастенія, підвищення внутрішньочерепного тиску. При гінекологічних операціях необхідно враховувати, що галотан викликає зниження тону мускулатури матки і підвищення кровоточивості.
- *Закис азоту* протипоказаний при важких захворюваннях нервової системи, хронічному алкоголізмі, стані алкогольного сп'яніння.

Характеристика окремих препаратів

Ефір для наркозу (*aether pro narcosi*). Застосування 16 жовтня 1846 р. ефіру як засобу для наркозу стало початком ери загальної анестезії в хірургії. Наркоз при

застосуванні ефіру відносно безпечний, легко керований, проводиться відкритим масочним крапельним, або апаратним способом у суміші з киснем. Скелетна мускулатура добре розслабляється. Пари ефіру викликають подразнення слизових оболонок дихальних шляхів і значне посилення слиновиділення і секреції бронхіальних залоз. Подразнення дихальних шляхів може супроводжуватися на початку наркозу рефлексорними змінами дихання і ларингоспазмом. Можуть спостерігатися різке підвищення АТ, тахікардія.

В післяопераційному періоді часто спостерігаються блювання, пригнічення дихання. У зв'язку з подразнюючою дією на слизову дихальних шляхів можливі подальші бронхопневмонії. Для зменшення побічних ефектів (рефлексорних реакцій і для гальмування секреції) необхідно перед наркозом вводити хворим атропін або інші М-холінолітичні засоби (метацин).

Крім ефіру для наркозу існує також і ефір медичний (*Aether medicinalis*). Цей ЛП менш очищений, для наркозу не є придатним. Застосовують його зовнішньо (для розтирань), а також для виготовлення настоянок та екстрактів.

Галотан (*halothane*). При галотановому наркозі свідомість вимикається зазвичай через 1-2 хв. після початку вдихання його парів. Через 3-5 хв. настає хірургічна стадія наркозу. Через 3-5 хв. після припинення подачі галотану хворі починають пробуджуватися. Наркозна депресія повністю зникає через 5-10 хв. після короткочасного і через 30-40 хв. після тривалого наркозу. Збудження при застосуванні галотану спостерігається рідко і виражене слабо. Галотан є малотоксичним, його пари не викликають подразнення слизових оболонок. АТ зазвичай знижується, що частково пов'язано з пригнічуючим впливом ЛП на симпатичні ганглії та з розширенням периферичних судин. Тонус блукаючого нерва підвищується, тому можлива брадикардія. Галотан підвищує чутливість міокарду до катехоламінів, і введення хворому адреналіну і норадреналіну під час наркозу може викликати фібриляцію шлуночків. Галотан не впливає на функцію нирок, в окремих випадках відзначені порушення функції печінки з розвитком гепатиту та навіть некрозу печінки, особливо при повторному застосуванні. Наркоз галотаном може застосовуватися при різних видах хірургічних втручань, в тому числі у дітей та в осіб літнього віку. Галотан застосовують при операціях на органах грудної порожнини, так як він не викликає подразнення слизових оболонок дихальних шляхів, пригнічує секрецію, розслабляє дихальну мускулатуру, що полегшує проведення керованого дихання. Галотановий наркоз може застосовуватися у хворих на бронхіальну астму. Особливо показано застосування галотану у випадках, коли необхідно уникати збудження і напруги хворого (нейрохірургія, офтальмохірургія та інш.) Галотан зручно застосовувати при короткочасних операціях, у тому числі в поліклінічних умовах, в стоматологічній практиці. Застосовують галотан у суміші з киснем або з закисом азоту і кисню, а також у вигляді т. з. азеотропної суміші, яка складається з двох об'ємних частин галотану та однієї об'ємної частини ефіру. Ця суміш надає більш сильний наркотичний ефект, ніж ефір і менш сильний, ніж галотан. Наркоз настає повільніше, ніж при застосуванні галотану, але швидше, ніж при застосуванні ефіру. При галотановому наркозі слід точно і плавно регулювати подачу його парів. Треба враховувати швидку зміну стадій

наркозу, тому його проводять за допомогою спеціально відкаліброваної апаратури.

Щоб уникнути побічних ефектів, пов'язаних зі збудженням блукаючого нерва (брадикардія, аритмії), хворому до наркозу вводять атропін або інші М-холінолітичні речовини. Для премедикації переважно застосовують не морфін, а промедол, який менше збуджує центри блукаючого нерва. При необхідності посилити релаксацію м'язів переважно призначають міорелаксанти депольаризуючого типу дії (дитилін); при застосуванні препаратів недепольаризуючого типу дозу останніх зменшують. При наркозі галотаном у зв'язку з пригніченням симпатичних гангліїв і розширенням периферичних судин можлива підвищена кровоточивість. Для підвищення АТ вводять при необхідності мезатон. У зв'язку із швидким пробудженням після припинення наркозу хворі можуть відчувати сильний біль, тому необхідно раннє застосування аналгетиків. Іноді в післяопераційному періоді спостерігається озноб (внаслідок розширення судин і тепловтрати під час операції), в цих випадках хворі потребують зігрівання грілками; нудота і блювота зазвичай не виникають. Є повідомлення *British National Formular* 2013р. про заборону застосування галотану для загального наркозу через його побічні ефекти.

Азоту закис (*nitrous oxide*). Малі концентрації закису азоту викликають почуття сп'яніння (звідси назва «звеселяючий газ») і легку сонливість. Вдихання чистого газу швидко викликає наркотичний стан і асфіксію. У суміші з киснем при правильному дозуванні цей препарат викликає наркоз без попереднього збудження і побічних ефектів. Закис азоту володіє слабкою наркотичною активністю, у зв'язку з чим його необхідно застосовувати у великих концентраціях. У більшості випадків застосовують комбінований наркоз, при якому закис азоту сполучають з іншими, більш потужними засобами для наркозу та міорелаксантами. Для зменшення емоційного збудження, попередження нудоти та блювоти і потенціювання дії закису азоту можлива премедикація діазепамом та дроперидолом, мета якої є зниження рівня тривоги пацієнта, зниження секреції залоз, посилення дії ЛЗ для анестезії. Премедикація проводиться комбінацією ЛП і в більшості випадків включає в себе наркотичний анальгетик, седативний і антигістамінний ЛЗ.

Закис азоту не викликає подразнення дихальних шляхів. Наркоз із застосуванням закису азоту використовують у хірургічній практиці, оперативній гінекології, хірургічній стоматології, а також для знеболення пологів. Лікувальний анальгетичний наркоз з використанням суміші закису азоту і кисню застосовують у післяопераційному періоді для профілактики травматичного шоку, а також для знеболення при гострій коронарній недостатності, інфаркті міокарду, гострому панкреатиті та інших патологічних станах, які супроводжуються болями і не знімаються звичайними болезаспокійливими засобами.

Застосовують закис азоту в суміші з киснем за допомогою спеціальних апаратів для газового наркозу. Зазвичай починають із застосування суміші, що містить 80-70% закису азоту та 20-30% кисню, потім кількість кисню збільшують до 40-50%. Якщо не вдається отримати необхідний рівень наркозу при концентрації закису азоту 70-75%, додають інші, більш потужні, наркозні засоби: фторотан, циклопропан, ефір, барбітурати. Для більш повного розслаблення мускулатури застосовують міорелаксанти. Після припинення подачі закису азоту слід продовжувати подавати кисень протягом 4-5 хвилин, для профілактики гіпоксії.

Закис азоту проявляє кардіодепресивну дію, особливо у хворих на ІХС.

Пропофол (*propofol*). Анальгетичної дії не чинить, проникає через плацентарний бар'єр. *Застосовують* для вступного наркозу та для підтримки загальної анестезії, а також для короточасних хірургічних і діагностичних втручань. При застосуванні можуть спостерігатися такі *побічні ефекти*, як артеріальна гіпотонія, брадикардія, короточасне апное, опістотонус, набряк легень. При пробудженні можлива нудота, блювота, головний біль та лихоманка.

ЛЗ для неінгаляційного наркозу

Перевагами неінгаляційного наркозу є швидке настання наркотичного сну, слабо виражена стадія збудження, безпечність для оточуючих: ці ЛП не є вибухонебезпечними, не забруднюють повітря операційної. *Недоліком* є утруднення контролю за глибиною та тривалістю наркозу.

Класифікація препаратів за тривалістю дії

1. Ультракотрокої дії (до 10 хв.) – кетамін (1% р-н в/в), пропофол
2. Короточасної дії (до 30 хв.) – кетамін (5% р-н в/м), пропанідид
3. Середньої тривалості (до 50 хв.) – гексобарбітал натрію, тіопентал натрію
4. Тривалої дії (60 хв. і більше) – натрію оксибутират.

Фармакологічні ефекти:

- Наркозний
- Анальгетичний
- Міорелаксантичний
- Психоміметичний
- Підвищення АТ (кетамін, пропофол) та зниження АТ (пропанідид, гексобарбітал натрію, натрію оксибутират);
- Гіпотермічний, протисудомний (натрію оксибутират)

Показання до застосування:

- Короткотривалі операції в амбулаторних умовах
- Діагностичні процедури
- Репозиція уламків кісток, зняття швів
- Епілептичний статус, профілактика гіпоксії при операціях на судинах головного мозку (тіопентал натрію)

Побічні ефекти:

- *Гексобарбітал натрію* пригнічує дихальний та судиноруховий центри. При швидкому введенні викликає артеріальну гіпотонію та аритмію.
- *Тіопентал содовий* проявляє сильний збуджуючий вплив на блукаючий нерв, що призводить до ларингоспазму, гіперсекреції слинних, бронхіальних та шлункових залоз.
- *Кетамін* викликає АГ, підвищення внутрішньоочного та внутрішньочерепного тиску, тахікардію, невимушені рухи, гіпертонус, галюцинації. При внутрішньовенному введенні можливий біль та почервоніння шкіри по ходу вени, при пробудженні – психомоторне збудження та відносно тривала дезорієнтація.
- При застосуванні *пропанідиду* можуть спостерігатися гикавка, нудота, блювання, головний біль, посилення саливації, ларингоспазм, гіпервентиляція, тахіпное, апное, тахікардія, артеріальна гіпотонія, подразнення вен. Пропанідид є гістамінолібератором, що може бути причиною розвитку анафілактичного шоку, тому при застосуванні потребує умов повної реанімації.
- Побічною дією *пропофолу* є АГ, брадикардія, короткочасне апное.

Протипоказання:

- *Гексобарбітал натрію* протипоказаний при порушенні функції печінки та нирок, при сепсисі, запальних захворюваннях носоглотки, лихоманці, кисневій недостатності, бронхіальній астмі.
- *Тіопентал натрію* протипоказаний при органічних захворюваннях печінки, нирок, цукровому діабеті, сильному виснаженні, шоці, колапсі, бронхіальній астмі, артеріальній гіпотонії, запальних захворюваннях носоглотки, лихоманці, мікседемі, хворобі Адісона, важкій анемії, міастенії.
- *Кетамін* протипоказаний при порушенні мозкового кровообігу, АГ, серцевій недостатності, еклампсії, епілепсії та інших захворюваннях, що супроводжуються судомною готовністю.
- *Пропанідид* протипоказаний при шоці, важких захворюваннях печінки, нирок та серця, артеріальній гіпотонії та гемолітичній анемії.

Характеристика окремих препаратів

Гексобарбітал Na (*hexobarbital*, Гексенал). Виявляє снодійну, а у великих дозах – наркотичну дію. Вводять внутрішньовенно (повільно, зазвичай 1 мл розчину в 1 хв.). Токсичні ефекти (пригнічення дихання і кровообігу) гексобарбіталу та інших барбітуратів посилюються із збільшенням концентрації та швидкості внутрішньовенного введення. Введення в вену 5-8 мл 5% розчину гексобарбіталу викликає зазвичай через 30-60 сек. вимкнення свідомості; 10-12 мл цього розчину викликають через 1-1,5 хв. наркоз, який триває 15-30 хв. Дози повинні бути індивідуалізовані. Іноді, особливо у дітей, гексобарбітал застосовують внутрішньом'язово або у

вигляді клізми. Дія в цих випадках розвивається повільніше. У зв'язку з гальмівним впливом на дихальний і судиноруховий центри його використовують переважно для вступного наркозу і короточасного наркозу тривалістю до 15-20 хв. Гексбарбіталовий наркоз можна комбінувати з інгаляційним наркозом і місцевою анестезією. Для базисного наркозу гексбарбітал можна застосовувати в клізмах. Перед наркозом хворому вводять атропін (або метацин) для попередження побічних ефектів. *Не рекомендується* вдаватися до наркозу гексбарбіталом при кишковій непрохідності, так як він гальмує рухову активність кишечника, при кесаревому розтині, так як цей ЛП проходить через плацентарний бар'єр і можлива асфіксія плоду. При ускладненнях, пов'язаних із застосуванням гексбарбіталу (пригнічення дихання і серцевої діяльності), у якості *антидоту* застосовують аналептик бемеград.

Тіопентал натрію (*thiopental sodium*). Проявляє снодійну, а у великих дозах – наркотичну дію. ЛП *застосовують* головним чином для внутрішньовенного наркозу. За фармакологічними властивостями тіопентал натрію близький до гексбарбіталу, проте діє швидше і сильніше. Викликає більш сильне м'язове розслаблення, ніж гексбарбітал. Наркоз після введення одноразової наркотичної дози (3-5 мг/кг) продовжується 20-25 хв. Вводити тіопентал у вену необхідно повільно, не більше 1 мл розчину в 1 хв. (загроза колапсу). Для наркозу застосовують зазвичай 2-2,5% розчин, а для дітей, ослаблених хворих і людей похилого віку – 1% розчин. Для премедикації використовують атропін. У дітей може застосовуватися також ректальне введення 5% теплого (32-35⁰ С) розчину тіопенталу содового з розрахунку по 0,04 г (до 3 років) і 0,05 г (3-7 років) на кожний рік життя. Тіопенталовий наркоз зазвичай поєднують із м'язовими релаксантами. *Антагоністом* тіопенталу натрію є аналептик бемеград.

Кетамін (*ketamine*). Аналгетичний ефект при введенні в вену настає протягом 10 хв. та триває приблизно 2-3 год. При внутрішньом'язевому введенні ефект триваліший. ЛП більше знижує соматичну больову чутливість і менше вісцеральну, що необхідно враховувати при порожнинних операціях. Кетамін *застосовують* для моно- та комбінованого наркозу, особливо у хворих з артеріальною гіпотонією, або при необхідності збереження самостійної вентиляції легень, або для штучної вентиляції легень дихальними сумішами, які не містять азоту закис. Він показаний в екстреній хірургії та на етапах евакуації, особливо у хворих з травматичним шоком і крововтратою (у зв'язку із швидким введенням в наркоз, відсутністю пригнічення дихання та кардіостимулюючим ефектом), при різних хірургічних операціях (включаючи кардіохірургію), при багатокomпонентній внутрішньовенній анестезії, а також при ендоскопічних процедурах, катетеризації серця, невеликих хірургічних маніпуляціях, в тому числі в стоматологічній, офтальмологічній, отоларингологічній, акушерській та гінекологічній практиці. Кетамін можна комбінувати з нейролептиками

(дроперидолом та інш.) та анальгетиками (фентанілом, промедолом та інш.). В цих випадках дозу кетаміну зменшують.

Пропанідид (*propanidide*) – засіб для внутрішньовенного наркозу надкороткої дії. Наркотичний ефект після внутрішньовенного введення розвивається через 20-40 сек. Хірургічна стадія наркозу триває 3-4 хв. Наркоз настає без стадії збудження. Свідомість відновлюється через 2-3 хв. після закінчення хірургічної стадії наркозу; через 20-30 хв. дія ЛП повністю проходить. *Застосовують* для короткочасного та ввідного наркозу. Цим ЛЗ зручно користуватися при короткочасних операціях в амбулаторних умовах і при діагностичних дослідженнях (при біопсії, вправленні вивихів, репозиції відламків кісток, зняття швів, катетеризації, бронхоскопії та бронхографії, видаленні зубів та інш.). Вводять розчин пропанідиду швидко (приблизно протягом 30 сек.). Для подовження наркотичної дії можна вводити препарат повторно (2-3 рази); при повторних ін'єкціях дозу зменшують до 2/3 – 3/4.

Спирт етиловий

Спирт етиловий, або етанол – речовина, яка має загальний пригнічувальний вплив на ЦНС. До появи ефіру спирт етиловий був разом із морфіном основним анальгетиком. За характером резорбтивної дії на ЦНС відноситься до засобів для наркозу, але не використовується через тривалу стадію збудження і малу широту наркотичної дії (стадія наркозу швидко переходить в агоніальний стан).

Етанол проявляє подразнюючу, в'язучу, припікаючу, анестезуючу та протимікробну дію. Механізм виникнення цих ефектів зумовлений згортанням білків і дегідратацією тканин. Протимікробна дія відбувається шляхом денатурації білків цитоплазми мікроорганізмів та збільшується при підвищенні його концентрації від 10 до 70%. У концентрації понад 70 % спирт етиловий утворює плівку на поверхні шкіри (дубильна дія), абсорбція його припиняється, протимікробна дія зменшується.

Застосовують спирт етиловий для виготовлення настоянок, екстрактів, спиртових розчинів.

При застосуванні всередину спирт етиловий швидко всмоктується вже слизовою оболонкою рота. Близько 20% абсорбується у шлунку, 80% – у тонкій кишці. Спирту етиловому властива органотропність, напр., у тканинах мозку, печінки, легень, нирок його міститься більше, ніж у крові, також він концентрується в секреті передміхурової залози, сім'яниках, сім'яній рідині, добре проникає крізь плаценту.

Біотрансформація спирту етилового здійснюється шляхом окислення у печінці трьома шляхами:

1. В гепатоцитах за допомогою алкогольдегідрогенази – до ацетальдегіду. Це основний шлях у здорових людей.
2. За допомогою мікросомальних ферментів печінки. Ця система значно активізована у осіб, які зловживають алкоголем.
3. За допомогою каталаз, оксидаз і пероксидаз.

Щодо впливу спирту етилового на ЦНС розрізняють три стадії:

I стадія – збудження, яка проявляється ейфорією, самовпевненістю, зниженою реакцією на навколишнє середовище, неможливістю виконувати точні дії.

II стадія – пригнічення: зменшуються відчуття, виникає помірна анальгезія, снодійний ефект.

III стадія – агональна.

Спирт етиловий у малих дозах збуджує дихання, у великих – пригнічує, а при тяжкій інтоксикації настає параліч дихального центру. У концентрації до 4% етанол підвищує ферментативну здатність шлункового соку, 20%-вий і вище розчин етанолу – пригнічує секрецію шлунку, понад 50%-вий розчин – подразнює, припікає слизову оболонку. Спирт етиловий є протиплазматичною отрутою, негативно впливає на клітини печінки, збільшує діурез, негативно впливає на статеві органи, та на репродуктивну функцію.

Показання до застосування спирту етилового:

- Дезінфекція шкіри, інструментарію
- Лікування опіків
- Для інгаляції під час набряку легень (як піногасник)
- Внутрішньовенно у випадках гангрени, абсцесу легень (20-33% розчин) та *антидот* при отруєнні спиртом метиловим (30% розчин – в/в струминно, 5% розчин – в/в крапельно)

Гостре отруєння спиртом етиловим проявляється глибоким пригніченням ЦНС із втратою свідомості, пригніченням дихання і кровообігу, рефлексів та розслабленням скелетних м'язів.

Допомога:

1. Припинення всмоктування (промивання ШКТ за допомогою зонду)
2. Стимуляція дихання (кордіамін, кофеїн бензоат-натрію п/шк.)
3. Зниження секреції слинних та бронхіальних залоз (атропіну сульфат п/шк.)
4. Протиблювотний засіб (метоклопрамід в/м)
5. Боротьба з метаболічним ацидозом та гіпоглікемією (в/в крапельно розчин натрію гідрокарбонату, глюкози та інсуліну)
6. Оксигенотерапія.
7. При алкогольній комі в/в налоксон.

Хронічне отруєння етанолом (хронічний алкоголізм) проявляється різноманітними порушеннями з боку ЦНС, що призводить до розумової та фізичної деградації, а також органічних вражень внутрішніх органів.

Лікування:

1. Disulfiram (дісульфірам, Антабус, Тетурам) – призначається по 0,5 г щоденно з поступовим зменшенням дози. Періодично хворому пропонують 30-50 мл етанолу, що призводить до накопичення ацетальдегіду і клінічно проявляється різким почервонінням шкіри, підвищеною пітливістю, кон'юктивітом, гіперсаліваію, нудотою, блювотою, біллю у животі, грудях,

задишкою, шумом в голові, ознобом, страхом смерті. Може розвиватися колапс. Тривалість курсу лікування встановлюється індивідуально. Фармакологічна дія забезпечується пригніченням метаболізму етанолу на рівні ацетальдегіду.

2. Espenal, Radoterum (Еспераль, Радотер) (активна речовина disulfiram) – пролонгована форма Антабусу. Застосовується у вигляді імплантату, з терміном дії приблизно 6 місяців.

Таблиця 32. Лікарські форми ЛЗ для наркозу та ЛЗ для лікування алкоголізму

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Aether pro narcosi	Діетиловий ефір	Рідина у флаконах; інгаляційно	140 і 150 мл
Halothane	Фторотан, Наркотан Флуотан, Halothane, Narcotan, Fluothane, інш.	Рідина у флаконах; інгаляційно	50 і 250 мл
Enflurane	Етран, Ethrane	Рідина у флаконах; інгаляційно	125 і 250 мл
Isoflurane	Форан, Forane	Рідина у флаконах; інгаляційно	100 і 250 мл
Sevoflurane	Севоран, Sevorange	Рідина у флаконах; інгаляційно	100 і 250 мл
Desflurane	Супран, Suprane	Рідина у флаконах; інгаляційно	240 мл
Nitrous oxide	Діазоту оксид	Балони; інгаляційно	40 л
Hexobarbital natrium	Гексенал, Цикбарбітал, Новопан, Ноктиван, Cyclobarbitolum solubile, Evipan sodium, Hexobarbital, Hexobarbitone soluble, Noctivane, Novopan, інш.	Порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/в)	1,0
Thiopental sodium	Фармотал Тіопентал натрій Тіопентобарбітал Тіотал, Farmotal, Nesdonal, Penthiobarbital, Pentothal sodium,	Порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/в)	0,5 і 1,0

	Thiopental Sodium, Thiopenten, Thiopentobarbital, Thiopentone, Thiotal, Trapanal, інш.		
Methohexital	Бриетал, Brietal	Порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/в)	0,5
Ketamine	Велонаркон, Каліпсол Кеталар, Кетанест, Ketanest, Ketaset, Ketalar	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м), у флаконах (в/в)	1% - 5 мл; 5% - 2 і 10мл; 1% - 20 мл; 5% - 5 і 10мл; 10% - 10мл;
<u>Propanidide</u>	Сомбревін, Sombrevin	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в)	5% - 10 мл
Etomidate	Гіпномідат, Раденаркон, Amidate, Нурномідат, Radenarcon, інш.	Розчин для ін'єкцій у флаконах (в/в)	0,2% - 10 мл
Propofol	Диприван, Пофол Рекофол, Diprivan, Pofol, Recofol	Водяна ізотонічна емульсія (в/в) в ампулах, у флаконах, шприцах	1% - 20 мл; 1% - 20, 50 і 100мл; 1% - 50 мл
Hydroxydione sodium succinate	Предіон, Віадріл, Hydroxydione Sodium succinate, Pregnocin- natrium, Presuren, Viadril	Порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах та ампулах (в/в)	0,5
Spiritus aethylicus	Винний спирт	Розчин для зовнішнього застосування та виготовлення настоянок і екстрактів	95%, 90%, 70%, 40%;
<u>Disulfiram</u>	Антабус, Тетурам, Еспераль, Радотер, Abstinyl, Alcohobin, Antabus, Antaethan, Antaethyl, Anticol, Aversan, Contrapot, Crotenal, Disetil, Disulfiram, Espenal, Exhorran, Носа, Noxal, Refusal, Stopethyl, Tetradin,	Таблетки; Стерильні таблетки по у флаконах для імплантації в/м	0,1; 0,15; 0,25; 0,1

	інш.		
<u>Apomorphinum</u>	Апоморфін	Порошок; Парентеральний розчин (підшкірно) в ампулах; Капсули желатинові	1% - 1 мл 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,06

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Дати визначення поняття наркозу. Стадії (фази) наркозу.
2. Механізм дії ЛЗ для наркозу.
3. Класифікація ЛЗ для наркозу: їх МНН, торгові назви, форми випуску.
4. Фармакологічні ефекти, притаманні препаратам для інгаляційного наркозу.
5. Фармакобезпека застосування препаратів для наркозу.
6. Фармакологічні ефекти та показання до застосування етилового спирту.
7. ЛЗ для лікування алкоголізму, їх МНН, торгові назви.
8. Механізм дії ЛЗ для лікування алкоголізму.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Протимікробна дія спирту етилового збільшується при його концентрації:

- A. від 5 до 10%
- B. *від 10 до 30%
- C. *від 30 до 70%
- D. від 70 до 80%
- E. від 80 до 96%

2. Показання до застосування пропанідиду:

- A. шок
- B. *вправлення вивихів
- C. гемолітична анемія
- D. тахіпное
- E. *біопсія

3. Виберіть препарати, які відносяться до засобів для інгаляційного наркозу:

- A. *Азоту закис
- B. *Енфлуран
- C. Пропанідид
- D. *Фторотан
- E. Кетамін

4. Протипоказання до застосування кетаміну:

- A. ендоскопічні процедури
- B. травматичний шок

- С. *артеріальна гіпертензія
 - Д. *порушення мозкового кровообігу
 - Е. *епілепсія
5. *Пари фторотану:*
- А. викликають подразнення слизових оболонок дихальних шляхів
 - В. підсилюють секрецію слинних залоз
 - С. *розслаблюють дихальну мускулатуру
 - Д. *знижують АТ
 - Е. викликають тахікардію

Розділ 12. Опіодні анальгетики

Анальгетики (грец. *a, an* – негативна частка і *algos* – біль) – ЛЗ, які вибірково пригнічують больову чутливість.

Наркотичні анальгетики, або опіоїди – ЛЗ, які повністю знімають або зменшують біль різного походження, в великих дозах викликають сон, та при повторних введеннях до них розвивається фізична і психічна залежність – наркоманія.

Механізм формування болю

Біль, або ноцицепція, – неприємне сенсорне та емоційне відчуття, викликане впливом небезпечного (або потенційно небезпечного) пошкоджуючого фактора.

Класифікація болю:

Транзиторний біль виникає при відсутності значного пошкодження тканин (внутрішньом'язова, внутрішньовенна ін'єкція), швидко виникає і зникає, чітко локалізований.

Гострий біль – результат ноцицептивного впливу (травма); призначений для локалізації джерела болю і зменшення пошкодження тканин. Гострий біль поділяють на соматичний і вісцеральний. Виділяють два типи соматичного болю:

- *поверхневий соматичний біль* (виникає в результаті пошкодження шкіри, підшкірного жирового шару, слизових оболонок; чітко локалізований);

- *глибокий соматичний біль* (передається з м'язів, сухожилів, суглобів і кісток, зазвичай не локалізований і відчувається як тупий біль).

Вісцеральний біль виникає в результаті захворювань і пошкоджень внутрішніх органів та їх оболонок.

Хронічний біль відрізняється збереженням відчуття болю після закінчення часу, необхідного для нормального періоду загоєння. Хронічний біль виникає в результаті периферичного або центрального ноцицептивного впливу.

Характер та інтенсивність болю визначаються природою патологічного процесу і взаємодією між *ноцицептивною* та *антиноцицептивною* системами

організму. Відомо, що сприйняття болю починається з подразнення периферичних больових рецепторів (*ноцицепторів*). З периферичних ноцицепторів больовий імпульс передається через тіла нейронів периферичних афферентів, розташованих в спинномозкових гангліях, в задні роги спинного мозку, де формують латеральну та медіальну системи. Задні роги спинного мозку належить роль нейрональної системи, що регулює сенсорний вхід і больову чутливість на сегментарному рівні. Головна зона сприйняття, аналізу та інтеграції больової чутливості – ретикулярна формація стовбура мозку. Досягаючи ретикулярної формації, ноцицептивна імпульсація забезпечує емоційні та нейроендокринні прояви болю за рахунок функціонального зв'язку з таламусом, гіпоталамусом, базальними ядрами та лімбічною системою. Остаточна обробка ноцицептивної імпульсації – первинне сприйняття, сенсорна дискримінація, формування мотиваційних і психодинамічних відповідних реакцій на біль – відбувається в корі головного мозку.

Фінальне відчуття болю формується в корі головного мозку під впливом *антиноцицептивної системи (системи протиболю)*. Потрібно розрізняти як нейронні, так і гуморальні чинники системи протиболю. До *нейронних чинників* належать структури нервової системи – центральна речовина середнього мозку, ядра шва, соматосенсорна зона кори головного мозку. Під час подразнення цих структур спостерігається беззаспокійливий ефект. *Гуморальними чинниками* є пентапептиди: *мет- і лейенкефаліни, β-ендорфін, динорфін*, та їх попередники – *проенкефалін А, продинорфін, пропіомеланокортин*. Ці речовини називаються *ендогенними лігандами*, що взаємодіють із *опіатними рецепторами*.

Ендогенні ліганди (лат. *ligo* – зв'язую) – специфічні ендогенні речовини, які синтезуються переважно клітинами ЦНС і являються нейромедіаторами в синапсах головного мозку (дофамін, ацетилхолін, серотонін, опіати та інш.), є носіями регулюючої інформації та збуджують певні типи клітинних мозкових рецепторів (адренергічних, дофамінергічних, холінергічних, серотонінергічних, бензодіазепінових, пептидергічних, опіатних та інш.) після зв'язування з ними. Тобто, чим більше в нашому організмі опіатів, тим меншу здатність відчувати біль має людина.

Ендогенні ліганди виконують наступні функції:

Знеболююча функція здійснюється внаслідок зв'язування із опіатними рецепторами.

Протидія стресу. В умовах стресу, коли адреналова система включається повністю, їй протистоїть система ендорфінів, яка зменшує частоту та силу серцевих скорочень, знижує системний АТ, уповільнює дихання, перерозподіляє кровотік від м'язів до внутрішніх органів.

Функція заохочення – внаслідок стимуляції центрів задоволення виникає почуття ейфорії.

Стимуляція процесів загоєння – доведено, що ендogenous ліганди прискорюють регенерацію, загоєння, консолідацію переломів, нормалізують стан імунної системи.

Активація асоціативних зв'язків у корі головного мозку, що стимулює мислення, творчість.

За сучасними даними, виділяють щонайменше п'ять типів опіатних рецепторів: μ – (мю), ϵ – (епсилон), δ – (дельта), κ – (капа), ноцицептивний. Вони розрізняються по переважаючій локалізації в мозку, функціональній ролі, спорідненням до ендogenous опіатів і наркотичних анальгетиків. Напр., морфін є μ -агоністом, енкефаліни діють на δ -рецептори, β -ендорфін – на ϵ -рецептори, динорфін – на κ -рецептори.

Механізм дії опіоїдних анальгетиків

Механізм анальгезії наркотичних анальгетиків пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та підсиленням антиноцицептивної системи, внаслідок взаємодії з опіатними рецепторами, які виконують гальмівну функцію. Тому їх активація супроводжується гіперполяризацією пресинаптичної мембрани, гальмуванням аденілатциклази і надходження в клітину іонів Ca^{2+} , внаслідок чого затримується викид у синаптичну щілину медіаторів болю, ацетилхоліну, норадреналіну та інш.

Таблиця 33. Класифікація, місця розташування та ефекти активації опіатних рецепторів

Рецептор	Підтип	Місця розташування	Ефекти активації
μ	μ_1 , μ_2 , μ_3	головний мозок кора стовбур мозку таламус спинний мозок периферичні чутливі нейрони ШКТ	анальгезія седативна дія ейфорія, залежність пригнічення дихання, зниження моторики ШКТ, брадикардія міоз
δ	δ_1 δ_2	головний мозок стовбур мозку таламус лімбічна система периферичні чутливі нейрони	анальгезія, ейфорія пригнічення дихання, зниження моторики ШКТ, зміна поведінки
κ	κ_1 κ_2 κ_3	головний мозок гіпоталамус стовбур мозку	анальгезія, седативна дія, міоз,

		таламус спинний мозок периферичні чутливі нейрони	пригнічення синтезу АДГ, дисфорія, залежність
Ноцицептивний рецептор		головний мозок кора стовбур мозку гіпокамп таламус	тривожність, депресія, зниження апетиту, розвиток толерантності до μ - агоністів
ϵ		головний мозок	аналгезія, каталепсія

Постсинаптичні рецептори відкривають калієвий канал, чим викликають гіперполяризацію постсинаптичної мембрани і зменшують її чутливість до медіаторів болю.

Класифікація опіоїдних анальгетиків

I. За механізмом дії та походженням:

1. Агоністи опіоїдних рецепторів:

1.1. Природні опіоїдні анальгетики (опіати):

- Morphine hydrochloride (Морфіну гідрохлорид)
- Methyalmorphine (Метилморфін)
- Codeine phosphate (Кодеїн фосфат)
- Codeine+Morphine+Narcotine+Papaverine+Tebaine (Оmnopон).

1.2. Напівсинтетичні препарати:

- Aethylmorphine hydrochloride (Етилморфіну гідрохлорид);
- Hydrocodone (Гідрокодон)

1.3. Синтетичні препарати:

- Trimeperidine (Тримеперидин)
- Phentanyl citrate (Фентаніл цитрат)
- Piritramid (Піритрамід)
- Tilidine (Тилідин)
- Dimenoxadol hydrochloride (Діменоксадол гідрохлорид)
- Buprenorphine (Бупренорфін)

2. Агоністи-антагоністи та парціальні агоністи:

2.1. Синтетичні препарати:

- Butorphanol (Буторфанол)
- Nalbuphine (Налбуфін)
- Pentazocine (Пентазоцин)
- Nalorphine hydrochloride (Налорфіну гідрохлорид)

3. Антагоністи опіоїдних рецепторів:

3.1. Синтетичні препарати:

- Nalmefene (Налмефен)
- Naloxone hydrochloride (Налоксону гідрохлорид)
- Naltrexone (Налтрексон)

4. Зі змішаним механізмом дії:

4.1. Синтетичні препарати:

- Tramadol (Трамадол)

II. За хімічною структурою:

1. Похідні фенантрени:

- Morphine hydrochloride (морфіну гідрохлорид)
- Methylnorphine (Метилморфін)
- Codeine + Morphine + Narcotine + Papaverine + Tebaine (Оmnopон)

2. Похідні фенілпіперидину:

- Trimeperidine (Тримеперидин)
- Phentanyl citrate (Фентаніл цитрат)

3. Похідні морфіну:

- Naloxone hydrochloride (Налоксону гідрохлорид)

4. похідні бензоморфану:

- Pentazocine (Пентазоцин)

Фармакологічні ефекти:

I. Центральні

- Знеболюючий (стимуляція опіоїдних рецепторів та пригнічення процесів міжнейронної передачі больових імпульсів на різних рівнях ЦНС)
- Пригнічення дихання (пригнічення дихального центру довгастого мозку)
- Пригнічення кашльового рефлексу (пригнічення кашльового центру довгастого мозку)
- Седативний (пригнічуючий вплив на ретикулярну формацію)
- Снодійний (в максимальних терапевтичних дозах при порушеннях сну, пов'язаних з больовими відчуттями)
- Ейфорія (стан доброго самопочуття, повного психічного благополуччя з приємними емоційними переживаннями в результаті вибіркового впливу на ЦНС)
- Дисфорія (пригнічений настрій з відтінком похмурості, туги в результаті переважання стимуляції κ-рецепторів)
- Нудота та блювання (стимуляція тригерних зон довгастого мозку – блювотного центру, однак при повторних введеннях – нудота та блювання не спостерігається через гальмівний вплив на блювотний центр)
- Міоз (завдяки збудженню ядер окорухового нерву)

- Посилення спинальних рефлексів (колінний, ліктювий) та ригідність м'язів тулуба (внаслідок порушення міжнейронної передачі нервового імпульсу)
- Гіпотермія (через пригнічення центру терморегуляції в гіпоталамусі)
- Підвищення виділення АДГ і СТГ і зменшення виділення ЛГ

II. Периферичні

- Закрепи (обстипація) в результаті зниження моторики і тонуусу ШКТ, секреції кишкового соку, спазму анального сфінктера, збільшення реабсорбції води і солей з просвіту ШКТ
- Брадикардія та артеріальна гіпотонія (в результаті того, що опіюїди підвищують тонуус ядра блукаючого нерву, розширюють периферичні артерії і вени за рахунок вивільнення гістаміну і зниження тонуусу симпатичної системи)
- Спазми кишечника, жовчевивідних шляхів, сфінктера Одді, сечового міхура (завдяки підвищенню тонуусу ядра блукаючого нерва)
- Підвищення тонуусу бронхів з розвитком бронхоспазму (через зниження тонуусу симпатичної нервової системи)
- Зниження тонуусу матки, зниження сили, тривалості, частоти маткових скорочень (всі препарати, крім тримеперидину)
- Почервоніння та свербіж шкіри, підвищення пітливості (збільшення вивільнення гістаміну)

Показання до застосування:

- Сильний біль, викликаний травмами і патологічними процесами: інфарктом міокарду; масивними опіками; шоком; неоперабельними формами злоякісних новоутворень; гострими запальними процесами у внутрішніх органах (перитоніт, холецистит); нирковими і печінковими коліками; безсоння, викликане надмірним болем; профілактика травматичного шоку (всі препарати, крім кодеїну та етилморфіну г/х)
- В акушерській практиці для знеболювання пологів (застосовують тримеперидин, дименоксадолу г/х, промедол, пентазоцин)
- В анестезіології для премедикації, в після операційному періоді, для проведення нейролептаналгезії (Таламонал = дроперидол+фентаніл)
- Рентгенологічне дослідження жовчного міхура та шлунку (морфін)
- Сухий надмірний кашель, пневмоторакс, легеневі кровотечі, при операціях на органах грудної клітини (кодеїн, етилморфіну г/х, дименоксадолу г/х)
- Захворювання очей, які супроводжуються больовим синдромом (етилморфіну г/х)
- Невгамовне блювання у тих випадках, коли не допомагають інші засоби

Побічні ефекти:

- Пригнічення дихання, нудота, блювання, брадикардія, зниження АТ, закрепи, запаморочення, міоз, бронхоспазм, ейфорія, дисфорія, посилення спинальних рефлексів.
- При хронічному використанні чи зловживанні наркотичних анальгетиків виникає лікарська залежність опіоїдного типу, що характеризується толерантністю, або звиканням, психічною та фізичною залежністю і абстинентним синдромом.

Протипоказання:

- Вагітність, лактація
- Дитячий (до 2 років) і похилий вік
- Пригнічення дихання, бронхіальна астма, легенева недостатність
- Черепно-мозкова травма, геморагічний інсульт, судомний стан, отруєння психостимуляторами, наркоманія
- Ідіосинкразія до морфіну
- Кахексія, лихоманка, мікседема
- Синдром гострого живота

Характеристика окремих препаратів

Морфіну гідрохлорид (*morphine hydrochloride*) є основним представником групи наркотичних анальгетиків. Він проявляє у великих дозах снодійний ефект, більш виражений при порушеннях сну, пов'язаних з больовими відчуттями. Анальгезуюча дія обумовлена стимуляцією μ -, δ -, κ -опіатних рецепторів та супроводжується розвитком ейфорії, що обумовлює можливість виникнення пристрасті (наркоманії) і призводить до хронічного отруєння (морфінізму). Морфін посилює дію інших наркотичних, снодійних та місцевоанестезуючих ЛЗ. Цей ЛП знижує збудливість дихального і кашльового центрів. Малі дози морфіну викликають зниження частоти і збільшення глибини дихання; великі дози призводять до подальшого зниження частоти і зменшення глибини дихання зі зниженням легеневої вентиляції. *Токсичні дози морфіну* викликають появу періодичного дихання типу Чейн-Стокса і в подальшому – зупинку дихання. Морфін викликає збудження центру блукаючого нерву з можливим виникненням брадикардії. Активація нейронів окоорухових нервів призводить до міозу. Морфін викликає блювоту, яка зумовлена збудженням хеморецепторних пускових (тригерних) зон довгастого мозку, при повторному введенні він пригнічує блювотний центр. Під впливом морфіну гальмується секреторна активність ШКТ, підвищується тонус сфінктерів сечового міхура та анусу, підсилюється скорочення жовчовивідних шляхів і матки, підвищується тонус мускулатури бронхів (виникає бронхоспазм). Основний обмін під впливом морфіну знижується, температура тіла падає, стимулюється виділення АДГ, що призводить до зменшення сечовиділення.

Ефекти морфіну розвиваються через 10-15 хв. при введенні під шкіру і через 20-30 хв. – після перорального вживання. Дія однократної дози

морфіну триває 3-5 год. *Застосовують* морфін як беззаспокійливий засіб при травмах і різноманітних захворюваннях, що супроводжуються сильними больовими відчуттями (злоякісні новоутворення, інфаркт міокарду тощо), при підготовці до операції і в післяопераційному періоді, при безсонні, пов'язаній з сильними болями, іноді – при сильному кашлі, при вираженій задишці, яка зумовлена гострою серцевою недостатністю. Для знеболення пологів морфін зазвичай не застосовують, так як він проходить через плацентарний бар'єр і може викликати пригнічення дихання у плода. Морфіном користуються у рентгенологічній практиці при дослідженні шлунку, дванадцятипалої кишки, жовчного міхура. Введення морфіну підвищує тонус шлунку, посилює його перистальтику, пришвидшує його випорожнення і викликає розтягування дванадцятипалої кишки контрастною речовиною. Це сприяє виявленню виразок і пухлин шлунку та дванадцятипалої кишки. *При застосуванні морфіну можуть спостерігатися* нудота, блювання (особливо після наркозу), закрепи, пригнічення дихання. Для зменшення побічних ефектів часто призначають одночасно з морфіном атропін (або інші М-холіноблокуючі ЛЗ). Вищі дози для дорослих (всередину і під шкіру): разова 0,02 г, добова 0,05 г. Дітям віком до 2 років морфін не призначають. *Протипоказання:* пригнічення дихального центру, схильність до бронхоспазму, кахексія, важка печінкова недостатність, епілептичний статус, підвищення внутрішньочерепного тиску, алкогольна інтоксикація. *З обережністю* призначають морфін хворим старечого віку (внаслідок уповільнення загального обміну і уповільнення виведення морфіну).

Гостре отруєння морфіном

Причини: випадкове, або навмисне передозування (доза вище 60 мг п/шк).

Клінічна картина: коротка ейфорія, загальна слабкість, зниження температури тіла, АТ, брадикардія, пульс слабого наповнення та напруження, поверхнєве дихання, міоз, запаморочення, сонливість, що переходить у глибокий сон чи кому.

Диференціальна діагностика:

- різкий міоз;
- підвищення спинальних рефлексів
- патологічне дихання Чейн-Стокса.

Допомога:

1. Антидотна терапія – налоксон 0,4-0,8 мг в/в, через кожні 3-4 год., повторне введення до нормалізації загального стану
2. Багаторазове промивання шлунку 0,05-0,1% розчином перманганату калію, який окислює морфін, що екскретується в просвіт кишківника, до нетоксичного оксиморфіну (протягом 1-2 діб)
3. Сорбенти
4. Сольові проносні
5. Форсований діурез

б. Симптоматична терапія: для зняття вагусних реакцій – атропін; для нормалізації кислотного балансу – інгаляції кисню, або карбогену; зігрівання.

Метилморфін (*methylmorphine*), Кодеїн. За характером дії метилморфін близький до морфіну, але болезаспокійливі властивості його виражені значно слабше; сильно виражена здатність зменшувати збудливість кашльового центру. У меншій мірі, ніж морфін, метилморфін пригнічує дихання, менше гальмує функцію ШКТ, проте може викликати закрепи. *Застосовують* метилморфін головним чином для заспокоєння сухого надмірного кашлю. У поєднанні зі снодійними і бромідами призначають цей препарат як заспокійливий засіб. Метилморфін входить до складу мікстури Бехтерева. Основними *побічними ефектами* його є пригнічення дихання, закрепи, артеріальна гіпотонія, атонія кишківника та сечового міхура, аритмії, алергія.

Етилморфіну гідрохлорид (*aethylmorphine hydrochloride*) за загальною дією на організм близький до кодеїну. *Застосовують* всередину для заспокоєння кашлю при хронічних бронхітах, туберкульозі легень. Етилморфіну гідрохлорид має широке застосування в офтальмологічній практиці у вигляді очних крапель і мазей. При введенні в кон'юнктивальний мішок розчин ЛП викликає гіперемію з подальшою анестезією і тимчасовим набряком кон'юнктиви; він сприяє заспокоєнню болю і розсмоктуванню ексудатів при кератиті, інфільтратах рогової оболонки, запаленнях райдужної оболонки та інших захворюваннях очей.

Тримелеридин (*trimeperidine*), Промедол володіє сильною анальгезуючою активністю. За впливом на ЦНС промедол близький до морфіну, він зменшує сприйняття ЦНС больових імпульсів, пригнічує умовні рефлекси. Промедол знижує збудливість дихального центру. Цей ЛП проявляє снодійну дію (переважно у зв'язку зі зняттям больового синдрому). У порівнянні з морфіном він значно менше збуджує центр блукаючого нерва і блювотний центр. Має помірну спазмолітичну дію на гладку мускулатуру внутрішніх органів і разом з тим підвищує тонус і посилює скорочення мускулатури матки. *Застосовують* промедол як болезаспокійливий засіб при травмах і захворюваннях, що супроводжуються больовими відчуттями, при підготовці до операцій і в післяопераційному періоді. Досить ефективний промедол при виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, стенокардії, інфаркті міокарда, кишкових, печінкових і ниркових коліках та інших захворюваннях, при яких больовий синдром пов'язаний зі спазмами гладкої мускулатури внутрішніх органів і кровоносних судин. В акушерській практиці застосовують промедол для знеболення і пришвидшення пологів; у звичайних дозах він не чинить побічної дії на організм матері та плоду. Промедол має *переваги для застосування* в анестезіології у порівнянні з іншими наркотичними анальгетиками (напр., морфін), так як він відносно слабо діє на дихальний і блювотний центри.

Фентанілу цитрат (*phentanyl citrate*) проявляє сильну, короткочасну (при разовому введенні) і швидку дію. За знеболюючою активністю він в

100-300 разів переважає морфін. Ефект настає швидко (через 1-3 хв.), триває 20-30 хв. *Застосовують* головним чином у поєднанні з нейролептиками (дроперидолом) для нейролептанальгезії. Для введеного наркозу можуть бути використані вдвічі менші дози фентанілу з подальшим введенням зменшених доз барбітуратів або інших ЛЗ для наркозу. Фентаніл застосовується для зняття гострих болей при інфаркті міокарда, стенокардії, в післяопераційному періоді, при болючих маніпуляціях, для лікування та попередження травматичного шоку. При застосуванні фентанілу у деяких випадках можливе пригнічення дихання, яке усувається внутрішньовенним введенням налоксону. Можуть спостерігатися рухове збудження, спазми, ригідність м'язів грудної клітки і кінцівок, бронхоспазм, гіпотонія, синусова брадикардія (усувається атропіном). Застосування фентанілу *протипоказано* при операції кесаревого розтину (до екстракції плода) і при інших акушерських операціях (загроза асфіксії плода), при вираженій АГ в малому колі кровообігу, при пригніченні дихального центру, пневмонії, ателектазі та інфаркті легень, бронхіальній астмі, схильності до бронхоспазму, захворюваннях екстрапірамідної системи, підвищеному внутрішньо-черепному тиску. Хворим, які лікуються інсуліном, кортикостероїдами і гіпотензивними ЛЗ, фентаніл вводять в зменшених дозах.

Налбуфін (*nalbuphine*) відноситься до групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів. Анальгетична дія пов'язана головним чином з агоністичним впливом на κ -рецептори, але разом з тим ЛП являється антагоністом μ -рецепторів, в зв'язку з чим не викликає вираженої ейфорії.

Разом з анальгетичним налбуфін проявляє протикашльовий ефект. При застосуванні внутрішньо він в 4-5 разів менш активний, ніж при внутрішньом'язевому введенні. При внутрішньом'язевому введенні цей ЛП не поступається по анальгетичній активності морфіну. *Застосовують* його при сильних болях і болях середньої важкості в післяопераційному періоді, при інфаркті міокарда, в якості компонента для премедикації і загальної анестезії. У цього ЛП сильно виражена седативна дія. Налбуфін мало впливає на діяльність серцево-судинної системи, моторику ШКТ та дихання. Через наявність у налбуфіна антагоністичних властивостей його *не можна призначати* в комбінації з агоністами опіатних рецепторів.

Трамадол (*tramadol*) відноситься до групи ЛЗ змішаної дії і є рацемічною сумішшю ізомерів, з яких (+) ізомер являється чистим неселективним агоністом μ , δ , κ опіатних рецепторів, (-) ізомер пригнічує нейрональне захоплення норадреналіну у синапсах, тим самим активує нисхідний ноадренергічний вплив і гальмує передачу больових імпульсів у желатинову субстанцію спинного мозку. Таким чином, трамадол володіє високою анальгетичною активністю, дає швидкий і тривалий ефект, але поступається за активністю морфіну. *Застосовуються* цей ЛП при сильних, гострих та хронічних болях: в післяопераційному періоді, при травмах, у онкологічних хворих, при невралгіях, а також для премедикації. Трамадол

добре переноситься, не викликає вираженого пригнічення дихання та суттєво не впливає на кровообіг і функцію органів ШКТ.

Налоксону гідрохлорид (*naloxone hydrochloride*) являється опіатним антагоністом конкурентного типу, позбавлений морфіноподібної активності. Найбільша спорідненість у нього проявляється до μ і κ опіатних рецепторів. *Застосовують* налоксон при гострій інтоксикації наркотичними анальгетиками. ЛП ефективний при алкогольній комі та різних видах шоку, що пов'язують з активацією ендогенної опіоїдної системи, а також зі здатністю зменшувати артеріальну гіпотонію. Короткочасність дії налоксону обмежує його застосування для лікування наркоманії. Введення налоксону наркозалежним викликає характерну абстиненцію, що використовується для виявлення залежності.

Налтрексон (*naltrexone*) є опіатним антагоністом, у порівнянні із налоксоном проявляє більшу активність. У зв'язку з тривалою дією *застосовується* для терапії наркоманії, а також алкогольної залежності.

Метадон (*methadone*) є синтетичним наркотичним анальгетиком. Основне клінічне призначення метадону – *проведення замісної терапії* при лікуванні героїнової та опіатної залежності, а також у якості анальгетика. У 2005 році метадон був включений у Перелік ВООЗ Основних лікарських засобів – розділ 24 “Психотерапевтичні лікарські засоби”, пункт 24.5 “Лікарські засоби, які застосовуються у програмах лікування залежності від психотропних речовин” із застереженням про те, що цей ЛЗ повинен використовуватися тільки у рамках відпрацьованої програми підтримки.

У терапевтичних дозах метадон проявляє анальгетичну і седативну дію, впливає на ЦНС, серцево-судинну систему і гладенькі м'язи. Ефект настає через 20-30 хв. після перорального прийому і триває 24-72 год. в залежності від дози та індивідуального метаболізму. Мінімальна летальна доза для випадкового вживання – 50 мг. *Побічні ефекти*: розслаблення, пітливість, запаморочення, ейфорія, галюцинації, зниження пам'яті, нудота, блювання, сухість у роті, тромбози, синдром відміни, раптова смерть. При *передозуванні* метадону виникає пригнічення дихання, порушення кровообігу, набряк легень, міоглобінурія, гостра ниркова недостатність, можливі коматозні стани з летальним наслідком. *Побічні ефекти* внаслідок хронічного використання метадону: розслаблення, пригнічення дихання, гіперглікемія, підвищення температури тіла та АТ, підвищення ваги тіла, брадикардія, закрепи, спазми жовчних протоків, утруднення сечовиділення. У деяких випадках спостерігаються генералізований біль і безсоння, можлива зупинка серця уві сні.

Таблиця 34. Лікарські форми опіоїдних анальгетиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Morphine	Морфін, Долтард	Порошок;	0,3;

<u>hydrochloride</u>		Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (п/шк., в/в, в/м)	0,01; 1% - 1 мл;
<u>Morphine+Codeine+ Narcotine+Papaverine +Tebaine</u>	Дормопон, Омнопон, Пантопон, Сомпон	Розчин для ін'єкцій в ампулах (п/шк.)	1% і 2% - 1 мл
<u>Methylmorphine</u>	Кодеїн	Порошок; Таблетки (з гідрокарбонатом натрію)	0,015
Aethylmorphine hydrochloride	Діонін Діюлан	Порошок; Таблетки	0,01 і 0,015
Pentazocine	Фортрал, Фортвін, Лексир	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (п/шк., в/в, в/м)	(пентазоцин гідрохлорид) 0,05; (пентазоцин лактат) 3% - 1 мл
<u>Trimeperidine</u>	Промедол, Promedolum	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин для ін'єкцій в шприц-тюбиках (п/шк, в/в, в/м)	0,025; 1% і 2% - 1 мл; 2% - 1 мл
<u>Phentanyl citrate</u>	Сентоніл, Фентаніл, Fentanest, Fentanil, Fentanyl, Fentanylcitrat, Haldid, Leptanal, Sentonyl, Sublimaze	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,005%-1 мл, 2 мл і 10 мл
Dimenoxadol hydrochloride	Естоцин, Dimenoxadol, Estocin, Lokarin, Propalgyl	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,005; 0,015; 0,03 і 0,06; 2% - 2 мл
Buprenorphine	Норфін, Анфін, Бупранал, Бупремен, Бупресик, Anfin, Bupranal, Bupremen, Buprenex, Buprenorphine, Bupresic, Buprex,	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м); Трансдермальна терапевтична система	0,0002; 0,03% – 1 мл, 2мл; 35; 52,5; 70 мкг/год

	Lepetan, Nopan, Norphine, Sangesic, Temgesic, Transtec		
Butorphanol	Стадол, Бефорал, Морадол, Торгезик, Beforal, Moradol, Stadol, Torate, Torbugesic, Torbutrol, Torgesic, Verstadol	Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин для ін'єкцій в шприц-тюбиках (в/в, в/м); Аерозоль для інтраназального введення	0,2% – 1 і 2мл; 0,2% – 1мл; 1%
Piritramide	Діпідолор, Dipidolor, Piridolan, Pyrium	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,75% - 2мл
Nalbuphine	Нубаїн, Nubain	Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин для ін'єкцій у флаконах (п/шк., в/в, в/м)	1% і 2% - 1 мл; 1% - 10 мл
Naloxone hydrochloride	Інтренон, Наркан Нарканті, Налоксон, Intrenon, Narcan, Narcanti	Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин для ін'єкцій в ампулах для новонароджених (в/в, в/м) (Narcan neonatal)	0,04% - 1мл; 0,002% - 2мл
<u>Naltrexone</u>	Антраксон, Ревіа, Antaxone, Nalorex, Revia	Капсули	0,05
Nalorphine hydrochloride	Анторфін, Тидигезик, Налорфін, Anarcon, Lethidron, Nalline, Nalorphine, Tidigesic, інш.	Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин для ін'єкцій в ампулах для новонароджених (п/шк., в/в, в/м)	0,5% - 1мл; 0,05%-0,5мл
Tramadol	Маброн, Протрадол Синтрадол, Традол, Трамал, Crispin, Mabron, Melanate, Protradon, Sintradon, Tradol, Tramadol, Tramagit, Tramal, інш.	Таблетки і капсули; Таблетки ретард; Розчин для прийому всередину; Супозиторії ректальні;	0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 10% – 10, 20, 30, 50 і 100мл; 0,1;

		Парентеральний розчин в ампулах (п/шк., в/в, в/м)	5% - 1 і 2 мл; 10% - 1 мл;
Methadone	Амидон, Анадон, Фенадон, Долофин, Физептон, Гептадон, Метод, Мед, Symoron, Dolophine, Amidone, Methadose, Physeptone, Нептадон та інш.	Таблетки; Парентеральний розчин в ампулах (п/шк., в/м); Пероральний розчин	5 мг; 1 мг/мл – 1 мл, 2 мл, 3,5 мл, 5 мл; 25 мг/мл – 2 мл; 50 мг/мл – 1 мл; 1 мг/мл – 30 мл, 50 мл, 100 мл, 500 мл; 10 мг/мл – 150 мл; 20 мг/мл – 150 мл; 2 мг/мл – 5 мл

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення поняття наркотичні анальгетики.
2. Ноцицептивна та антиноцицептивна системи.
3. Механізм дії наркотичних анальгетиків.
4. Класифікація наркотичних анальгетиків за механізмом дії, перелік препаратів, їх МНН і торгові назви, форми випуску.
5. Фармакологічні ефекти наркотичних анальгетиків.
6. Особливості застосування кодеїну, етилморфіну гідрохлориду, налоксону, налтрексона.
7. Фармакобезпеку застосування наркотичних анальгетиків.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Побічні реакції, які можуть спостерігатися при застосуванні наркотичних анальгетиків:

- A. *бронхоспазм
- B. бронхорея
- C. *закрепи
- D. проноси
- E. *міоз

2. Вкажіть препарат, який застосовують як протикашльовий засіб для вгамування кашлю при пневмотораксі, легеневій кровотечі:

- A. Амброксол
- B. *кодеїн фосфат

С. *етилморфіну г/х

Д. морфіну г/х

Е. Промедол

3. *Протипоказання до застосування морфіну:*

А. *кахексія

В. *епілептичний статус

С. перелом стегнової кістки зі зміщенням

Д. кульове поранення черевної порожнини

Е. рентгенологічне дослідження жовчного міхура

4. *Вкажіть агоністи-антагоністи опіоїдних рецепторів:*

А. трамадол

В. *налорфіну г/х

С. налоксону г/х

Д. *буторфанол

Е. морфіну г/х

5. *Оберіть заходи допомоги при отруєнні морфіном гідрохлоридом:*

А. введення атропіну

В. *введення налоксону гідрохлориду

С. зниження АТ гіпотензивними засобами

Д. *багаторазове промивання шлунку розчином KMnO_4 .

Е. *призначення сольових проносних

Розділ 13. Неопіоїдні анальгетики. Анальгетики-антипіретики. Спазмоанальгетики. Комбіновані анальгетичні засоби

Ненаркотичні (слабкі, малі) **анальгетики (НОА)** – це ЛЗ, які викликають помірний анальгезуючий ефект. На відміну від наркотичних анальгетиків, вони не мають седативної та снодійної дії, не викликають ейфорії та лікарської залежності.

Механізм дії неопіоїдних анальгетиків

Механізм анальгезивної дії НОА та спазмоанальгетиків тісно пов'язаний із синтезом простагландинів. Відомо, що при ушкодженні тканин під впливом фосфоліпаз відбувається вивільнення з фосфоліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, з якої за участю ЦОГ утворюються простагландини та тромбоксани. Синтез простагландинів каталізується ферментами простагландин-синтетазами. Простагландини можуть виступати медіаторами запальної реакції, вони знижують поріг збудливості нервових закінчень до механічних та хімічних подразників. Вивільнення простагландинів у ЦНС може знизити поріг збудливості у системі проведення болю. НОА, пригнічуючи активність ЦОГ, зменшують синтез простагландинів у периферичних тканинах і в ЦНС. При цьому знижується чутливість нервових закінчень і гальмуються процеси передачі

ноцицептивних імпульсів на рівні структур ЦНС. Болезаспокійлива дія НОА частково пов'язана з їх протизапальною активністю, тому що, зменшуючи набряк тканин у вогнищі запалення, вони послаблюють механічне стискання у ньому ноцицепторів. *Парацетамол* майже не впливає на периферичну простагландинсинтетазу, але пригнічує дію цього ферменту в ЦНС.

Зниження температури тіла під впливом НОА спостерігається тільки при лихоманці. Гальмуючи активність ЦОГ, НОА зменшують гіперпродукцію простагландину E₁, усуваючи його стимулюючий вплив на гіпоталамічні центри терморегуляції. В результаті відбувається зниження температури тіла, в основному за рахунок збільшення тепловіддачі.

Класифікація неопіїдних анальгетиків

I. Анальгетики-антипіретики:

1. Монопрепарати:

A) Похідні піразолону:

- Metamizole sodium (Анальгін)
- Phenazone (Феназон)

Б) Похідні пара-амінофенолу (Аніліну):

- Paracetamol, acetaminophen (Парацетамол, ацетомінофен)
- Propacetamol (Пропацетамол)

В) Похідні інших груп:

- Ketorolac (Кеторолак)
- Nefopam (Нефопам)

2. Комбіновані засоби:

- Андипал
- Темпалгін
- Пенталгін Н
- Седалгін НЕО
- Баралгін
- Солпадеїн
- Колдрекс
- Грипоцид
- Панадол Екстра
- Цитрапак
- Цитрамон П
- Аскофен П
- Алька-зельтцер
- Томапирин
- Фемізол

II. Нестероїдні протизапальні засоби (дивись Розділ 14).

Фармакологічні ефекти:

- Аналгезуючий
- Жарознижуючий
- Протизапальний (крім Парацетамолу)
- Спазмолітичний (баралгін, андипал, кеторолак)
- Седативний (седалгін, пенталгін, темпалгін)
- Антиалергічний, помірний бронхолітичний (Грипоцид)

Показання до застосування:

- Біль, що не загрожує життю, такий як головний, зубний, суглобовий та інш. (крім Андипалу)
- Лихоманка (крім Нефопаму, Баралгіну, Андипалу)
- Невралгія (крім Грипоциду, Нефопаму, Баралгіну, Андипалу).
- Коліки (Баралгін, Андипал)
- Спазми коронарних судин та судин мозку (Баралгін, Андипал).
- Мігрень (Аскофен, Томапірін, Седалгін, Пенталгін)
- Післяпологовий та післяопераційний період (Нефопам, кеторолак)
- Гострі вірусні респіраторні захворювання (ГВРЗ), набряк слизової носа, алергічний риніт, ринофарингіт (Грипоцид, Колдрекс)

Побічні ефекти:

- Алергічні реакції
- Диспепсичні розлади
- Ульцерованна дія (кеторолак, Аскофен, Томапірін, Седалгін).
- Пригнічення кровотворення – агранулоцитоз, апластична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія (крім Нефопаму, кеторолаку)
- Утворення метгемоглобіну (Парацетамол, Аскофен, Томапірін, Цитрамон, Цитропак, Пенталгін)
- Зниження зсідання крові (кеторолак, Аскофен, Цитропак, Седалгін)
- Судоми, тахікардія (Нефопам)
- Сонливість, неспокій, головний біль, набряки, біль у місці ін'єкцій (кеторолак, Анальгін)
- Нефротоксичність – інтерстиціальний нефрит, гепатотоксичність (похідні параамінофенолу)

Противпоказання:

- Виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки у фазі загострення, виразковий ентероколіт (кеторолак).
- Вираженні порушення функції нирок і печінки (Парацетамол, Грипоцид, кеторолак)
- Алергічні реакції на ЛП даної групи
- Пригнічення системи кровотворення
- Вагітність, період лактації
- ІХС, тахіаритмія, колапс, декомпенсована серцева недостатність, глаукома, гіпертрофія передміхурової залози

Характеристика окремих препаратів

Метамізол натрію (*metamizole sodium*), Анальгін має досить виражену анальгетичну, протизапальну і жарознижуючу дію. *Застосовують* Анальгін при болях різного походження, що не загрожують життю (головний, зубний, суглобний біль, невралгія, радикуліти, міозити, печінкова і ниркова коліки, травми, опіки), лихоманці, грипі, ревматизмі, хореї. Метамізол натрію має значні *побічні ефекти*. При тривалому застосуванні пригнічується кровотворення (гранулоцитопенія, агранулоцитоз), тому з метою профілактики необхідно періодично досліджувати картину крові та вживати метамізол короткими курсами. Підшкірні ін'єкції його є болючими; може спостерігатися місцеве подразнення тканин. Застосування Анальгіну може призвести до забарвлення сечі в червоний колір, за рахунок виділення його метаболітів. ЛП *протипоказаний* при бронхіальній астмі, порушеннях кровотворення, важких порушеннях функції печінки та нирок, вагітності та лактації. Барбітурати, Кодеїн, Анаприлін, блокатори H₂-гістамінових рецепторів підсилюють ефекти данного ЛЗ. Анальгін підвищує гіпоглікемічну дію пероральних цукрознижуючих ЛЗ (ПЦЛЗ), а також седативну дію алкоголю.

Парацетамол (*paracetamol, acetaminophen*) проявляє анальгетичний, жарознижуючий, та незначний протизапальний ефекти (не впливає на периферичну простагландинсинтетазу, пригнічуючи дію цього ферменту в ЦНС). *Показаннями до застосування* є лихоманка, міалгія, арталгія, головний та зубний біль. *Побічна дія* може проявлятися анемією, лейкопенією, інтерстиціальним нефритом; у високих дозах парацетамол призводить до ураження печінки. Позитивна властивість ЛП – відсутність подразнюючого впливу на слизову оболонку травного каналу, а також відсутність ульцерогенного ефекту. *Одночасне застосування* парацетамолу з барбітуратами, протисудомними, рифампіцином, алкоголем підсилює його токсичну дію. Парацетамол несумісний з антидепресантами, які є інгібіторами MAO.

Гостре отруєння парацетамолом

Парацетамол входить до складу більш ніж 200 ЛП з різними торговими назвами, в т.ч. до численних рідких ЛФ для використання у дітей із анальгетичною та жарознижуючою дією. Отруєння парацетамолом зазвичай відбувається після одноразового прийому великих доз комбінованих препаратів, що містять парацетамол, а також в результаті тривалого вживання його в менших дозах при підвищеній чутливості до ЛП, зловживанні алкоголем, неправильному режимі харчування або при поєднанні з ЛЗ, що впливають на його метаболізм у печінці. *Фактори ризику*: одночасне отруєння іншими речовинами, алкоголізм, побутове пияцтво, підвищення рівня ацетону в крові (високожирова дієта, голодування, ЦД), недостатність функцій печінки. *Причини передозування*: випадкове, або навмисне.

Клінічна картина: виділяють кілька стадій отруєння парацетамолом:

- стадія I (30 хв.-24 год. після прийому ЛП): симптоми нерідко відсутні, у деяких випадках відзначаються нудота, блювота, профузне потовиділення, блідість шкіри;

- стадія II (24-48 год. після прийому): нудота, блювота, біль у правому верхньому квадранті живота, підвищення рівня печінкових трансаміназ, білірубіну, лужної фосфатази;

- стадія III (72-96 год. після прийому): фульмінантна печікова недостатність із розвитком жовтяниці, тромбоцитопенія, подовження протромбінового часу, печіночна енцефалопатія. Можуть спостерігатися ниркова недостатність і кардіоміопатія.

Допомога:

1. антидотна терапія – застосування ацетилцистеїну (АЦЦ)
2. промивання шлунку
3. сорбенти
4. сольові проносні

Кеторолак (ketorolac) володіє вираженим центральним болезаспокійливим ефектом. Застосовують його при травмах, невралгіях, в післяопераційному періоді, при болях у онкологічних хворих та інших больових синдромах. Побічні ефекти: диспептичні розлади, сонливість, набряки, біль в місці введення. Протипоказаннями до застосування є загострення виразкової хвороби, бронхоспастичні стани, важка форма печінкової недостатності, вагітність, лактація, вік до 16 років. Кеторолак несумісний з препаратами літію, пентоксифіліном, антикоагулянтами, НПЗЗ. При одночасному застосуванні з фуросемідом знижується діуретичний ефект останнього, а при застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик порушення функції нирок.

Таблиця 35. Торгові назви та склад комбінованих анальгетичних засобів

Торгова назва	Склад
Андипал	анальгін 0,25 дибазол папаверину гідрохлорид фенобарбітал ana 0,02
Темпалгін	анальгін 0,5 темпідин 0,02
Пенталгін Н	анальгін 0,3 напроксен 0,1 кодеїн 0,008 кофеїн 0,05 фенобарбітал 0,01
Седалгін НЕО	анальгін 0,15 парацетамол 0,3 кофеїн 0,05

	кодеїн 0,01 фенобарбітал 0,015
<u>Баралгін</u>	анальгін 0,5 пітофенону гідрохлорид 0,005 фенпіверинію бромід 0,0001
Солпадеїн	парацетамол 0,5 кофеїн 0,03 кодеїн 0,008
Колдрекс	парацетамол 0,5 мезатон 0,05 кофеїн 0,025 терпінгідрат 0,02 кислота аскорбінова 0,03
Панадол Екстра	парацетамол 0,5 кофеїн 0,065
Цитрапак	ацетилсаліцилова кислота 0,24 парацетамол 0,18 кофеїн 0,03 аскорбінова кислота 0,05 лимона кислота 0,005
Цитрамон П	ацетилсаліцилова кислота 0,24 парацетамол 0,18 кофеїн 0,03
Аскофен П	ацетилсаліцилова кислота парацетамол ана 0,2 кофеїн 0,04
Алька-зельтцер	ацетилсаліцилова кислота 0,324 лимона кислота 0,965 натрію гідрокарбонат 1,625
Томапирин	ацетилсаліцилова кислота 0,25 парацетамол 0,2 кофеїн 0,05
Фемізол	парацетамол 0,5 піриламину малеат 0,015 памабром 0,025

Таблиця 36. Лікарські форми неопіодних анальгетиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
<u>Metamizole sodium</u>	Анальгін, Новалгін, Ровалгін, Нобол, Опталгін, Metapyrin,	Таблетки для дітей і 0,5; Капсули; Супозиторії ректальні для дітей;	0,05; 0,1 і 0,15; 0,25; 0,1;

	Methylmelubrin, Minalgin, Nebagin, Neomelubrin, Nobol, Novaldin, Novalgin, Novamidazophen, Novaminosulfon, Novapyrin, Optalgin, Pantalgan, Pyralgин, Pyretin, Pyridone, Pyrisan, Ronalgин, Spasdolgin, Sulpyrin, Toralgин, Totalgine, Vetalgin, інш.	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	25% і 50%-1 і 2 мл
Phenazone	Антипірін, Анальгезін, Analgesin, Azophen, Methozin, Parodyne, Phenylon, Pyrazoline, Pyrodin, Sedatin, інш.	Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих	0,05; 0,1 і 0,15; 0,25
<u>Paracetamol</u>	Адол, Ацетамінофен, Ацетофен, Вольпан, Доломол, Панадол, Санідол, Ефералган, Напа, Abesanil, Асамол, Acelifen, Асемол, Acetalgin, Calpol, Celifen, Cetadol, Cetanil, Chemcetaphen, Daleron, Dapirex,	Таблетки; Таблетки шипучі; Таблетки жувальні для дітей; Капсули; Каплети; Порошок для приготування розчину для вживання всередину в одноразових пакетиках; Суспензія для вживання всередину для дітей у флаконах; Розчин для вживання всередину для дітей у	0,125; 0,2; 0,325 і 0,5; 0,5; 0,08; 0,325; 0,5; 0,08;0,15; 0,24; 2,4%-70; 100 і 300 мл 5%-100 мл;

	Datril, Tralgon, Tylemine, Tylenol, Ushamol, Valadol, Valgesic, Valorin, Volpan, Winadol, Febrinol, Fendon, Ifimol, Lekadol, Lupocet, Medipyrin, Mexalen, Minoset, Myalgine, Napa, інш.	флаконах; Розчин (суспензія) для вживання всередину для новонароджених у флаконах; Сироп для дітей у флаконах; Супозиторії ректальні; Супозиторії ректальні для дітей; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в)	2,4%-60 і 100 мл; 3%-90 мл; 10%-15 мл; 2,4%-50 і 100 мл; 2,5%-60; 100 і 120 мл; 3,2%-30 і 120 мл; 4%-60 і 120 мл; 0,08; 0,1; 0,125; 0,15; 0,25; 0,3; 0,5 і 0,6; 0,05; 15%-2 мл
Propacetamol	Про-еффералган, Pro-effergal	Порошок для ін'єкційних розчинів в ампулах (в/в, в/м)	1,0
Ketorolac	Адолор, Долак, Кеталгін, Кетанов, Кеторол, Кетродол, Adolor, Dolak, Ketanov, Ketorol, Ketorolac Trometamine, Ketrodol, Nato, Toradol, Torolac	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах і одноразових шприцах (в/в, в/м)	0,01; 3%-1 мл
Nefopam	Оксадол, Oxadol	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,03; 2%-1 мл

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення неопіїдних анальгетиків.
2. Механізм дії неопіїдних анальгетиків.
3. Класифікація неопіїдних анальгетиків, перелік препаратів, їх МНН і торгові назви, форми випуску.
4. Фармакологічні ефекти, показання та протипоказання до застосування неопіїдних анальгетиків.
5. Особливості застосування Анальгіну, Парацетамолу та кеторолаку.

6. Номенклатура та склад комбінованих анальгетичних засобів.
7. Фармакобезпека застосування неопіоїдних анальгетиків.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Ненаркотичним анальгетикам притаманні такі фармакологічні ефекти:*

- A. *анальгезуючий
- B. снодійний
- C. *протизапальний
- D. *жарознижуючий
- E. звикання

2. *Які побічні ефекти характерні для НОА?*

- A. *алергічні реакції
- B. *диспепсичні розлади
- C. дисменорея
- D. *пригнічення кровотворення
- E. дисфорія

3. *При застосуванні яких препаратів можливий розвиток обстипаційного ефекту?*

- A. *Седалгін НЕО
- B. * Пенталгін Н
- C. *Солпадеїн
- D. Цитрамон П
- E. Цитрапак

4. *Ефекти анальгіну підсилюють наступні препарати:*

- A. Клофелін
- B. *Кодеїн
- C. *Анаприлін
- D. *фенобарбітал
- E. кофеїн

5. *Вкажіть парацетамолвмісні препарати:*

- A. Пенталгін Н
- B. *Аскофен П
- C. Андипал
- D. *Томапирин
- E. *Цитрамон

Розділ 14. Фармакологічні коректори запалення: нестероїдні протизапальні засоби

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – група ЛЗ різної хімічної структури, які володіють протизапальним, анальгезуючим і жарознижуючим ефектами та не мають наркогенного потенціалу.

Механізм дії НПЗЗ

Основна фармакологічна дія НПЗЗ пов'язана з пригніченням активності ЦОГ – ферменту, який зумовлює синтез *простагландинів* (ПГЕ2, ПГF2 α), *простацикліну* (ПЦІ2) і *тромбоксану* А2 із арахідонової кислоти. Адже в місці запалення під дією пошкоджуючих чинників активується фосфоліпаза А2, під впливом якої із фосфоліпідів клітинних мембран звільняється арахідонова кислота. Простагландини вважають основними медіаторами запалення, так як вони сенсibiliзують ноцицептори до медіаторів запалення (гістаміну, брадикініну), а також знижують поріг больової чутливості; підвищують чутливість судинної стінки до медіаторів запалення, що призводить до локального розширення судин (почервоніння шкіри) та збільшення судинної проникності (набряку); підвищують чутливість гіпоталамічних центрів до дії вторинних пірогенних речовин (інтерлейкін 1).

Існують дві основні ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Перший ізофермент – ЦОГ-1 постійно присутній в більшості тканин і необхідний для синтезу простагландинів у фізіологічних умовах, які регулюють цілісність слизової оболонки ШКТ, функцію тромбоцитів і кровообіг у нирках. Другий ізофермент – ЦОГ-2 в нормі в більшості тканин не виявляють, але його рівень значно збільшується в осередках тканинного ушкодження у відповідь на викид прозапальних медіаторів і цитокінів. Блокаду ЦОГ-2 розглядають як один з механізмів протизапальної та анальгетичної активності НПЗЗ, а блокаду ЦОГ-1 – як причину розвитку побічних ефектів. Крім блокади ЦОГ, ефективність НПЗЗ пов'язана з іншими механізмами:

- протигіалуронідазна активність сприяє зменшенню проникності судин і клітинних мембран при запаленні
- пригнічення функції нейтрофілів
- порушення взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин
- гальмування вільнорадикальних реакцій
- пригнічення активації фактора, який є регулятором синтезу прозапальних медіаторів
- центральними антиноцицептивними ефектами
- антигістамінною дією, впливом на процеси апоптозу

Жарознижувальна дія НПЗЗ розвивається внаслідок пригнічення збудливості теплорегулюючого центру та збільшення тепловіддачі внаслідок розширення судин шкіри і посилення потовиділення (відбувається в умовах гіпотермії).

Класифікація НПЗЗ

I. За хімічною будовою:

1. Похідні саліцилової кислоти:

- Acetylsalicylic acid (Ацетилсаліцилова кислота)
- Lysine acetylsalicylate (Ацелізін)
- Amid salicylic acid, Salicylamide (Саліциламід)
- Sodium salicylate (Саліцилат натрію)

- Methyl salicylate (Метилсаліцилат)
- 2. *Похідні піразолону:*
 - Phenylbutazone (Фенілбутазон)
- 3. *Похідні індолоцтової кислоти:*
 - Indometacin (Індометацин)
 - Etodolac (Етодолак)
- 4. *Похідні фенілоцтової кислоти:*
 - Diclofenac sodium (Диклофенак натрію)
- 5. *Похідні фенілпропіонової кислоти:*
 - Ibuprofen (Ібупрофен)
 - Ketoprofen (Кетопрофен)
 - Naproxen (Напроксен)
- 6. *Похідні антранілової кислоти:*
 - Mefenamic acid (Мефенамова кислота)
- 7. *Похідні нікотинової кислоти:*
 - Niflumic acid (Ніфлумова кислота)
- 8. *Похідні оксикамів:*
 - Lornoxicam (Лорноксикам)
 - Piroxicam (Піроксикам)
 - Tenoxicam (Теноксикам)
 - Meloxicam (Мелоксикам).
- 9. *Коксиби:*
 - Celecoxib (Целекоксиб)
 - Parecoxib (Парекоксиб)
 - Valdecoxib (Вальдекоксиб)
 - Etoricoxib (Еторикоксиб)
 - Rofecoxibe (Рофекоксиб)
- 10. *Похідні інших хімічних груп:*
 - Fenoprofen (Фенопрофен)
 - Tolmetin (Толметин)
 - Tiaprofenic acid (Тіапрофенова кислота)
 - Nimesulid (Німесулід)
 - Nabumetone (Набуметон)
 - Diflunisal (Дифлунісал)
- 11. *Комбіновані препарати:*
 - Артротек (диклофенак+мізопростол)
 - Абене (фенілбутазон+дексаметазон)
 - Аспірат (ацетилсаліцилова кислота+сукральфат)

II. За механізмом дії:

1. *Селективні інгібітори ЦОГ-1:*
 - Acetylsalicylic acid (Ацетилсаліцилова кислота) у малих дозах (менше 300 мг)
2. *Селективні інгібітори ЦОГ-2:*
 - Lornoxicam (Лорноксикам)

- Meloxicam (Мелоксикам)
- Nimesulid (Німесулід)
- Nabumetone (Набуметон)
- Etodolac (Етодолак)

3. *Високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2:*

- Celecoxib (Целекоксиб)
- Parecoxib (Парекоксиб)
- Valdecoxib (Вальдекоксиб)
- Etoricoxib (Еторикоксиб)
- Rofecoxibe (Рофекоксиб)

4. *Неселективні інгібітори ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2):*

- Acetylsalicylic acid (Ацетилсаліцилова кислота) у дозах вище 300 мг
- Diclofenac Sodium (Диклофенак натрію)
- Indometacin (Індометацин)
- Ibuprofen (Ібупрофен)
- Piroxicam (Піроксикам)

III. За дією на метаболізм суглобового хряща:

1. *Інгібують біосинтез глікозаміногліканів:*

- Acetylsalicylic acid (Ацетилсаліцилова кислота)
- Indometacin (Індометацин)
- Ibuprofen (Ібупрофен)
- Fenoprofen (Фенопрофен)
- Phenylbutazone (Фенілбутазон)

2. *Не впливають на біосинтез глікозаміногліканів:*

- Meloxicam (Мелоксикам)
- Piroxicam (Піроксикам)
- Diclofenac sodium (Диклофенак натрію)
- Sulindak (Суліндак)

3. *Стимулюють біосинтез глікозаміногліканів*

- Paracetamol (Парацетамол)
- Tiaprofenic acid (Тіапрофенова кислота)

Класифікація за впливом деяких НПЗЗ на метаболізм суглобового хряща наведена у зв'язку із застосуванням даної групи ЛП в основному при патології суглобів. При запаленні суглобового хряща відбувається надмірне руйнування молекул глікозаміногліканів (ГАГ) і колагенових волокон, в результаті чого суглобовий хрящ потоншується і стає неспроможним ефективно виконувати свої біологічні функції. На відміну від глюкокортикостероїдів, НПЗЗ неоднаково впливають на біосинтез ГАГ, процеси проліферації клітин, біосинтез колагену, катаболічні процеси в хрящовій тканині. І, якщо не враховувати вплив НПЗЗ на метаболізм суглобового хряща, можна погіршити перебіг суглобового синдрому.

Фармакологічні ефекти НПЗЗ:

- Протизапальний
- Жарознижуючий
- Анальгезуючий
- Антиагрегантний (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат, кетопрофен, диклофенак натрію, ніфлумова кислота, індометацин)
- Десенсибілізуючий (індометацин, диклофенак натрію, ацетилсаліцилова кислота)
- Стимуляція синтезу інтерферону (мефенамова кислота)

Показання до застосування НПЗЗ:

- Запальні захворювання сполучної тканини
- Міалгії, радикуліт, бурсит, артрит (крім етодолаку, набуметону, целекоксибу)
- Головний біль (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат, мефенамова кислота)
- Післяопераційний больовий синдром (диклофенак натрію, ацетилсаліцилова кислота, тіпрофенова кислота, ніфлумова кислота, німесулід, етодолак)
- Помірні болі при травматичних ушкодженнях (диклофенак натрію, ацетилсаліцилова кислота, кетопрофен, піроксикам, ніфлумова кислота, індометацин, етодолак)
- Остеоартроз (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід, етодолак, індометацин)
- Гіпертермія (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат, мефенамова і ніфлумова кислота, німесулід)
- Тромбофлебіт (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат, кетопрофен, індометацин)
- Гіперкоагуляційний синдром, профілактика тромбозів (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат)
- Подагра (кетопрофен, диклофенак натрію, індометацин, ібупрофен, піроксикам, ніфлумова кислота)
- Невралгія, біль при ревматоїдних ураженнях м'яких тканин (диклофенак натрію, індометацин)
- Анкілозуючий спондилоартрит, артропатичний псоріаз, неінфекційні запальні процеси очей (індометацин)
- Дисменорея (німесулід, диклофенак натрію)
- Відкритий артеріальний проток у новонароджених (індометацин)

Побічні ефекти НПЗЗ:

- Ульцерогенна дія (усі НПЗЗ, значно менша у мелоксикаму, набуметону, німесуліді)
- Алергічні реакції, аспіринова астма
- Порушення функції печінки (бутадіон, індометацин, диклофенак)

- Порушення функції нирок (нефротичний синдром, гострий каналцевий некроз, інтерстеціальний нефрит)
- Гематологічні порушення (пригнічення кровотворення) – анемія, лейкопенія, агранулоцитоз (бутадіон, індометацин, диклофенак)
- Геморагічний синдром (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат)
- Метгемоглобінемія
- Передчасне закриття артеріального протоку у плода (при використанні НПЗЗ перед пологами)
- Ембріотоксична та тератогенна дія
- Затримка діурезу, диспепсичні розлади, головний біль, запаморочення, шум у вухах
- Підвищення АТ, тахікардія (целекоксиб)

Протипоказання НПЗЗ:

- Виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, виразковий ентероколіт
- Вираженні порушення функцій нирок і печінки
- Пригнічення системи кровотворення
- Алергічні реакції
- Бронхіальна астма і бронхоспастичні стани
- Вагітність, лактація, дитячий вік: диклофенак протипоказаний до 6 років, ніфлумова кислота – до 13 років, піроксикам, індометацин, етодолак – до 14 років, мелоксикам – до 15 років, целекоксиб – до 18 років

Характеристика окремих препаратів

Ацетилсаліцилова кислота (*acetylsalicylic acid*) проявляє протизапальний, жарознижуючий та анальгезуючий ефекти. Внаслідок притаманних їй таких фармакологічних ефектів ацетилсаліцилову кислоту широко *застосовують* при лихоманках, головному болю, мігрені, невралгіях та в якості антиревматичного ЛЗ. Крім того, ацетилсаліцилова кислота проявляє антиагрегантну дію (інгібує спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів), у зв'язку з чим *застосовується* для профілактики тромботичних ускладнень у хворих у постінфарктовому періоді, при порушеннях мозкового кровообігу, тромбофлебітах та варикозному розширенні вен.

При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти можливі наступні *побічні ефекти*: профузне потовиділення, шум у вухах та ослаблення слуху, ангіоневротичний набряк, шкірні та інші алергічні реакції, інтерстиціальний нефрит, азотемія, гостра ниркова недостатність, нефротичний синдром, підсилення симптомів застійної серцевої недостатності, синдром Рея у дітей, при тривалому застосуванні – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, диспепсичні явища, шлункові та кишкові кровотечі. Поява виразок шлунку і шлункових кровотеч при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти пояснюється не тільки резорбтивною дією (впливом на гіпофіз і кору

наднирників і опосередкованим зменшенням резистентності слизової оболонки шлунку, гальмуючим впливом на фактори згортання крові та інш.), але і його безпосереднім подразнюючим впливом на слизову оболонку шлунку, особливо, якщо ЛП приймають у вигляді не подрібнених таблеток. Для зменшення ульцерогенної дії слід приймати ацетилсаліцилову кислоту тільки після їжі; таблетки рекомендується ретельно подрібнювати і запивати великою кількістю рідини (краще молоком). Натрію гідрокарбонат сприяє більш швидкому виділенню саліцилатів з організму. Виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки в анамнезі, шлунково-кишкові кровотечі, портальна гіпертензія, венозний застій, геморагічний діатез, розшарування аневризми аорти, серцева недостатність, важкі порушення функції печінки та нирок, тромбоцитопенія і дефіцит вітаміну К є *протипоказаннями* до застосування ацетилсаліцилової кислоти. *Застереження:* велика обережність повинна виявлятися при призначенні ацетилсаліцилової кислоти особам з підвищеною чутливістю до препаратів пеніциліну. При підвищеній чутливості до власне ацетилсаліцилової кислоти можливий розвиток аспіринової астми. Разом з тим є дані, що ацетилсаліцилова кислота може застосовуватися у хворих з бронхіальною астмою для десенсибілізуючої терапії у зростаючих дозах.

Фенілбутазон (*phenylbutazone*), Бутадіон проявляє анальгезуючу, жарознижувальну та виражену протизапальну дію. *Застосовують* його для лікування ревматизму в гострій формі, гострих, підгострих і хронічних ревматоїдних поліартритів, інфекційних неспецифічних поліартритів, хвороби Бехтерева, подагри, псоріатичних артритів, вузловатої еритеми, малої хореї. При артритах різної етіології Бутадіон швидко зменшує біль і запальну реакцію. Фенілбутазон купірує також напади подагри, зменшує вміст у крові сечової кислоти. Цей ЛЗ ефективний при тромбофлебитах нижніх кінцівок і гемороїдальних вен: застосування препарату викликає зменшення болю, набряку, гіперемії і значне поліпшення загального стану (при цих захворюваннях може застосовуватися мазь, що містить Бутадіон). Хороший ефект (зменшення ексудації та болю) відзначений при іридоциклітах. Бутадіон може застосовуватися самотійно і в поєднанні з гормональними препаратами (кортикостероїдами), хінгаміном. При лікуванні Бутадіоном можуть виникати *побічні ефекти:* нудота, блювання, діарея, болі в ділянці шлунка (препарат має ульцерогенну дію), набряки, шкірні висипки, свербіж, кропив'янка, лейкопенія (до агранулоцитозу), анемія, гематурія, неврити, зниження слуху, зору та інш. Не рідше одного разу в 5-7 днів необхідно проводити дослідження крові. Для зменшення диспептичних явищ можуть призначатися антацидні ЛЗ, які не містять лугів. Бутадіон *протипоказаний* при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки (можливі шлункові кровотечі), виразковому коліті, захворюваннях кровотворних органів, лейкопенії, при порушеннях функції печінки і нирок, недостатності кровообігу II Б і III ступеня, порушеннях серцевого ритму, вагітності. При призначенні Бутадіону рекомендується обмежити введення в

організм хлориду натрію для уникнення затримки води і розвитку набряків. При призначенні Бутадіону одночасно з іншими ліками *необхідно враховувати*, що він здатний затримувати виділення різних ЛЗ (Амідопіріну, морфіну, ПАСК, пеніциліну та інш.) нирками і тим самим сприяти їх накопиченню в організмі і можливого розвитку побічних ефектів.

Індометацин (*indometacin*) є представником НПЗЗ; проявляє анальгезуючу, протизапальну і жарознижуючу активність. *Застосовують* при ревматичному і інфекційному неспецифічному поліартриті, артропатичному псоріазі, остеоартриті та остеоартрозі, хворобі Бехтерева, подагричному артриті, тромбофлебіті, нефротичному синдромі, невритах, плекситах, радикулітах, та інших захворюваннях, що супроводжуються запаленням. В офтальмології краплі індометацину застосовують при неінфекційних запальних захворюваннях. Також даний препарат *застосовують* у неонатальному періоді при незарощенні Боталового протоку. При застосуванні індометацину можливі *побічні ефекти*: головний біль, запаморочення; у рідкісних випадках – сонливість, сплутаність свідомості та інші психічні порушення, які зникають при зменшенні дози препарату. Можливі нудота, блювання, анорексія, болі в епігастрії, закрепи. Цей ЛЗ має ulcerогенну дію: можуть виникати виразки шлунку, стравоходу, кишківника, кровотечі з ШКТ. Для попередження та зменшення диспепсії слід приймати індометацин під час або після їжі, запивати молоком, разом з антацидними ЛЗ. Крім цього, при застосуванні індометацину можливе виникнення бронхоспазму, аритмії, токсичного гепатиту, набряків, підвищення АТ, пригнічення кровотворення. Індометацин *протипоказаний* при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки та інших виразкових процесах у ШКТ, при бронхіальній астмі, тромбоцитопенії та нирковій недостатності. Не слід призначати препарат жінкам при вагітності та годуванні груддю. Потрібно попереджати хворих, робота яких потребує особливої уваги та швидкої реакції, про можливу появу запаморочення. Індометацин *можна застосовувати* одночасно з саліцилатами, кортикостероїдами, похідними піразолону. *Взаємодія* з іншими ЛЗ: індометацин знижує ефекти діуретиків, антигіпертензивну дію β -адреноблокаторів, підвищує ризик розвитку побічних ефектів інших НПЗЗ.

Диклофенак натрію (*diclofenac sodium*) має протизапальний, анальгезуючий і помірний жарознижуючий ефекти, при лікуванні ревматичних захворювань знижує біль у суглобах у стані спокою і при русі, зменшує ранкову скутість і припухлість суглобів, сприяє збільшенню обсягу рухів в уражених суглобах. Стійкий ефект розвивається упродовж 1 - 2 тижня лікування. Ін'єкційна форма диклофенаку показана в початкових стадіях терапії ревматологічних захворювань і при больових синдромах іншого генезу. *Показання до застосування*: ревматизм, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева), запальні захворювання м'яких тканин і суглобів, які супроводжуються больовим синдромом, у тому числі травми опорно-рухового апарату, гострий напад подагри, артроз,

спондилоартроз, неврит, невралгія, міальгія, люмбаго, радикуліт, первинна дисменорея. Короткий курс лікування призначають при тендиніті, бурситі, післяопераційному больовому синдромі. *Побічна дія:* можливі диспептичні явища, ерозивно-виразкові ураження і кровотечі у ШКТ, запаморочення, алергічні реакції, сонливість, дратівливість. У місці внутрішньом'язевого введення ЛП у виняткових випадках можливі відчуття печіння, абсцес, некроз жирової тканини. Останні дослідження показали високий ризик серцево-судинних ускладнень при використанні диклофенаку натрію, такий як і при використанні селективних інгібіторів ЦОГ-2. *Протипоказання:* виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі, а також захворювання печінки і нирок, III триместр вагітності і період годування груддю, підвищена чутливість до препарату, бронхіальна астма, кропив'янка, гострий риніт та інші алергічні реакції, обумовлені прийомом НПЗЗ, діти до 6 років. У зв'язку з даними нових досліджень диклофенак протипоказаний у пацієнтів з ІХС, захворюваннями периферичних артерій, серцевою недостатністю та іншими серцево-судинними захворюваннями. При *одночасному застосуванні* диклофенак натрію посилює токсичну дію метотрексату, підвищує концентрацію солей літію та дигоксину в плазмі крові, знижує ефекти фуросеміду і гіпотензивних ЛЗ; при одночасному застосуванні з іншими НПЗЗ, напр., з кислотою ацетилсаліциловою або глюкокортикостероїдами, зростає ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч.

Кетопрофен (*ketoprofen*) має протизапальну, жарознижуючу, анальгетичну дію, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів. *Показання до застосування:* тривале симптоматичне лікування хронічних запальних артритів, зокрема, ревматоїдних поліартритів, анкілозуючих спондилоартритів, псоріатичного артриту і деяких артрозів з больовим синдромом. ЛП у вигляді гелю застосовується при неускладнених травмах, зокрема, спортивних, розтягненнях або розривах зв'язок і сухожилів, тендинітах, забоях м'язів і зв'язок, посттравматичних болях і набряках. *Побічна дія:* нудота, блювання, закрепи, пронос, біль у животі, ульцерогенна дія на слизову шлунку та дванадцятипалої кишки, кровотечі (у тому числі приховані), перфорація кишечника, головний біль, запаморочення, сонливість, алергічні реакції у вигляді шкірної висипки і бронхоспазму. *Протипоказання:* виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, важкі порушення функції печінки, важкі порушення функції нирок, III триместр вагітності, лактація, дитячий вік до 14 років, проктит (для супозиторіїв), підвищена чутливість до кетопрофену та саліцилатів. При *одночасному застосуванні* кетопрофену і діуретиків підвищується ризик розвитку ниркової недостатності, також кетопрофен підсилює дію непрямих антикоагулянтів і препаратів літію.

Мелоксикам (*meloxicam*) належить до групи оксикамів і проявляє селективне інгібування ізоферменту ЦОГ-2, що забезпечує протизапальний і болезаспокійливий ефекти. *Показання до застосування:* використовується як

симптоматичний ЛЗ при лікуванні загострень артрозу (короткочасно), хронічного поліартриту, ревматоїдного артриту, хвороби Бехтерева (тривалий час). До *побічних ефектів* належать: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія, головний біль і втрата свідомості, іноді – шум у вухах і запаморочення, дискомфорт або біль у шлунку, біль в епігастральній ділянці, метеоризм, нудота і блювання, проноси або закрепи, виразки шлунку, стоматит, шлунково-кишкові кровотечі, перфорація стінки ШКТ, гастрит, коліт. З боку серцево-судинної системи – підвищення АТ, тахікардія, розширення підшкірних судин з відчуттям печії. З боку шкіри: свербіж та шкірні висипки алергічного характеру, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, або синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк слизової оболонки. *Протипоказання*: виразки ШКТ в анамнезі, підвищена чутливість до ЛП. Категорично протипоказаний хворим, у яких після прийому будь-якого НПЗЗ були ангіоневротичний набряк, поліпи в носовій порожнині, ознаки бронхіальної астми або кропив'янка, шлунково-кишкові кровотечі; період вагітності та годування груддю; цереброваскулярні кровотечі, важка ниркова або печінкова недостатність, кровотечі з інших органів; вік до 15 років; декомпенсована серцева недостатність.

Лорноксикам (*lornoxicam*) виявляє виражений протизапальний та особливо анальгетичний ефекти (за дією при післяопераційних і травматичних болях не поступається морфіну, та значно перевищує за силою дії трамадол). *Показаннями до застосування* є артрити різного генезу, хвороба Бехтерева, корінцевий синдром, остеохондроз, міальгії, при післяопераційних і травматичних болях. До *побічних ефектів* відносяться: диспепсія, ерозивно-виразкові ураження ШКТ (в меншій мірі), порушення функції печінки та нирок, сонливість, депресія, або збудження, підвищення АТ, периферичні набряки, пітливість, лейкопенія, тромбоцитопенія, шкірні алергічні прояви. *Протипоказання*: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, запальні захворювання кишечника, бронхіальна астма, порушення функції печінки та нирок, застійна серцева недостатність, АГ, лейкопенія, тромбоцитопенія, вагітність, лактація, вік до 18 років та похилий вік. *Рекомендується дотримуватися обережності* при занятті потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують особливої уваги та швидкої реакції.

Целекоксиб (*celecoxib*) виявляє значну протизапальну і анальгетичну дію при значно зниженій у порівнянні з іншими НПЗЗ ульцерогенній дії. *Призначають* при ревматоїдному артриті, деформуючому остеоартрозі, реактивному синовіті. До *побічних ефектів* належать: диспепсія, загострення виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі (в меншій мірі), порушення сну, нечіткість зору, дзвін у вухах, депресія, тривожність, кашель, підвищення АТ, порушення функції нирок, набряки, анемія, лейкопенія, шкірні алергічні реакції.

Парекоксиб (*parecoxib*), Династат зареєстрований на українському фармацевтичному ринку, відноситься до водорозчинних проліків. Він гідролізується в печінці і перетворюється на вальдекоксиб, концентрація якого в плазмі крові стрімко зростає в першу ж годину після введення, утримуючись на високому рівні протягом 7-24 год. залежно від дози. Ще однією суттєвою перевагою використання парекоксибу є зниження необхідності застосування додаткових доз морфіну (приблизно на третину), як болезаспокійливого ЛЗ. *Застосовують* при гострих болях, для запобігання або зменшення післяопераційного болю, для зменшення потреби в опіоїдних анальгетиках. До *побічних ефектів* належать зниження або підвищення АТ, брадикардія, цереброваскулярні розлади, ХСН, запаморочення, неспокій, безсоння, біль у вухах, закрепи, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, виразки та ерозії шлунку та дванадцятипалої кишки, підвищення активності АЛТ і АСТ, рідко – гепатит, підвищення рівня креатиніну, гіпокаліємія; іноді – гіперглікемія, підвищення рівня азоту, сечовини в крові, дихальна недостатність, фарингіт, артралгія, тромбоцитопенія, олігурія, рідко – гостра ниркова недостатність, анафілактичний шок, бронхоспазм, синдром Стівенса-Джонсона, біль у спині, периферичні набряки. *Протипоказання*: гостра пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, декомпенсована ХСН, важка печінкова недостатність, III триместр вагітності, період лактації, вік до 18 років, підвищена чутливість до парекоксибу (в т.ч. бронхоспазм, гострий риніт, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції на фоні прийому НПЗЗ).

Рофекоксиб (*rofecoxibe*) виявляє значну протизапальну і анальгетичну дію при значно зниженій у порівнянні з іншими НПЗЗ ульцерогенній дії. *Призначають* при остеоартритах та гострому больовому синдромі (дисменорея, стоматологічні та ортопедичні операційні втручання). До *побічних ефектів* належать: диспепсія, бронхіти, сонливість, галюцинації, підвищення АТ; у меншій мірі – ульцерогенна дія, периферичні набряки, астения.

Німесулід (*nimesulid*) проявляє анальгезуючу, жарознижувальну та більш виражену протизапальну дію. *Призначають* при остеоартритах, ревматоїдному артриті, остеоартрозах, бурситах, тендовагінітах, післяопераційних і травматичних болях та лихоманці. *Побічні ефекти*: печія, нудота, біль в епігастрії, головний біль та запаморочення. ЛЗ *протипоказаний* при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, вираженому порушенні функції печінки та нирок, при вагітності та лактації.

Таблиця 37. Лікарські форми НПЗЗ

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Acetylsalicylic	Анопирин, Апо-Аса Аспірин, Аспітрин,	Таблетки для дітей; Таблетки для	0,1; 0,25 і 0,5;

acid	Анопырин, Аро-Аса, Aspilite, Aspirin Аспізол, Aspisol, інш.	дорослих; Порошок для виготовлення парентерального розчину (в/в) у флаконах	1,0
Amid salicylic acid	Алгамон, Саламід, Algamon, Salamide, Saliamid, Salicylamide, Salopur, Urtosal, інш.	Таблетки	0,25 і 0,5
Sodium salicylate	Ентеросал, Натрію саліцилат, Салітин, Enterosal, Enterosalyl, Glutosalyl, Nadisal, Natrii salicylas, Salicine, Saliglutin, Salitin, Sodium salicylate, інш.	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в)	0,25 і 0,5; 10% - 5 мл, 10 мл
Methylis salicylas	Methylis salicylas, Methylis salicylas, Methylsalicylate, Salitas, Санітас,	Мазь; Лінімент (бальзам);	10% - 30,0; 100,0;
метилсалицилату 24 г + масла евкаліптового 1,2 г + масла терпентинного очищеного 3,2 г + камфори 5 г + сала свиного і вазелину по 33,3 г			
метилсалицилату 20,2 г + ментолу 3,9 г (або масла м'яти перцевої 7,8 г + вазелину медичного 68,9 г + парафіну медичного 7 г (на 100 г)	Вом-Венге, Бом- Бенге	Мазь;	100,0;
1 частина	Capsinum, Капсин,	Лінімент у флаконах;	50 мл і 100

метилсалицилату + масла біленого і настойки стручкового перцю по 2 частини,			мл;
метилсалицилату, анальгину, нафти нафталанскої по 2,5 + 3 частини суміши жирних спиртів кашалотового жиру + 13 частин емульгатору + води до 100 частин,	Naphthalginum, Нафталгін	Лінімент в алюмінієвих тубах і у скляних банках;	35,0; 25,0 и 40,0
метилсалицилату і хлороформу по 20г, масла біленого (або дурманного) 60 г (на 100 г),	Salinimentum, Салинімент,	Лінімент у флаконах;	50,0;
на 1 г метилсалицилату 0,15 г и ментолу,	Ben-Gay, Bengay, Бен-Гей,	Крем у флаконах;	50,0;
метилсалицилату і хлороформу по 33,3 г, масла біленого (або дурманного) 33,4 г (на 100 г)	Linimentum methylis salicylatis compositum, Лінімент метилсалицилату складний	Лінімент у флаконах	50 мл, 100 мл
Phenylbutazone	Бутадіон, Alindor, Antadol, Arthril, Butazone, Butosal, Novophenyl, Panazone, Phebutan, Zolaphen, Rheumaphen, Butofar, Rubatone, Sedazole, Todalgil, інш.	Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих	0,03 і 0,05; 0,15

Indometacin	Метиндол, Индобене, Тридоцин, Индомет, Индоцид, Algometacin, Articin, Artrizina, Inacid, Indacin, Indobene, Indocid, Peralgon, Phenotacin, Reumadolon, Reumatin, Sadoreum, Tridocine, Valicent, Vellopan, інш.	Таблетки; Драже; Капсули; Капсули ретард; Супозиторії ректальні; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м); Гель; Мазь; Очна суспензія	0,005; 0,01 і 0,025; 0,025; 0,025; 0,03 і 0,05; 0,075; 0,05 і 0,1; 3%-2 мл; 1% і 10%-50 і 100,0; 5% і 10%- 30 і 40,0; 0,1% і 1%
<u>Diclofenac sodium</u>	Ортофен, Аллаворан, Артрекс, Вольтарен, Диклоберл, Voltaren, Voltarol, Diclac, Diclo, Diclobene, Dicloberl, Diclofen, Olfen, Feloran, Forgenac, Inflanac, Linobol, Naklof, Naklofen, інш.	Таблетки кишковорозчинні для дітей; Таблетки для дорослих; Супозиторії ректальні Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м), Мазь	0,015 0,025; 0,05; 2,5%-3 мл; 2%-30,0
Ibuprofen	Адвіл, Боніфен, Брен, Долгіт, Ібупрон, Нурофен, Профен, Algofen, Anflagen, Artofen, Artril, Bren, Brufanic, Brufen, Ibupron, Ibusan, Ipren, Lamidon, Marcofen, Motrin, Napacetin, Nobfen, Nuprin, Nurofen, Рахофен, Profen, Profinal, Rebugen, Relcofen, Reumafen, Ruprin, Secloдин, Sednafen, Solpaflex, інш.	Таблетки; Таблетки жувальні для дітей; Драже; Таблетки ретард; Капсули ретард; Сироп; Суспензія для вживання всередину для дітей; Крем; Гель	0,2; 0,4 і 0,6; 0,05; 0,1 і 0,2; 0,2; 0,8; 0,3; 2%-100 і 200 мл; 2%-60 і 120 мл; 5%- 20, 50 і 100,0; 10%-30г
<u>Ketoprofen</u>	Актрон, Артрозилен, Кетонал, Остофен, Профенід, Фастум,	Таблетки; Таблетки ретард; Капсули;	0,05 і 0,1; 0,15; 0,05;

	Флексен, Actron, Alreumant, Artrozilen, Asozal, Dexal, Fastum, Febrofid, Flamax, Flexen, Kefenid, Ketolist retard, Ketonal, Ketoprosil, Knavon, Мерпрофен, Niflam, Oruveil, Ostofen, Profenid, Reumoquin, Rofenid, Synprofen, інші.	Капсули ретард; Супозиторії ректальні Спрей для зовнішнього застосування у флаконах; Ліофілізований порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/в, в/м); Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м); Гель; Крем	0,2; 0,1; 5%-50 мл; 0,1 5%-2 мл; 2,5%-30, 50 і 60г; 5%-30,0
Naproxen	Алів, Апранакс, Апрол, Інапрол, Наксен, Напробене, Пронаксен, Санапрокс, Aliv, Анапрох, Агранакс, Artagen, Daprox entero, Flanax, Floginas, Inaprol, Nalgesin, Methoxupropriocin, Nalixan, Naprios, Naprobene, Naprosine, Naxen, Noritis, Xenar, Pronaxen, Proxen, Sanaprox, інші.	Таблетки Суспензія для вживання всередину у флаконах; Супозиторії ректальні	0,275; 0,22; 0,25; 0,375; 0,5 і 0,55; 2,4% і 2,5%-100; 0,25 і 0,5
Etodolac	Ельдерин, Elderin	Таблетки	0,2 і 0,3
Fenoprofen	Налфон, Nalfon	Таблетки	0,2 і 0,3
Tolmetin	Толектин, Tolectin	Таблетки; Капсули	0,2 і 0,6; 0,4
Tiaprofenic acid	Сургам, Surgam	Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих; Таблетки і капсули ретард; Супозиторії ректальні для дітей; Супозиторії ректальні для дорослих; Порошок для	0,1 і 0,15; 0,3; 0,3; 0,15; 0,3; 0,2

		ін'єкційних розчинів у флаконах (в/м)	
Mephenamic acid	Понстел, Coslan, Lysalgo, Parkemed, Ponstan, Ponstel, Ponstyl, Pontal, Tanston, інш.	Таблетки	0,25 і 0,5
Niflumic acid	Доналгін, Ніфлугель, Ніфлурил, Artracid, Dimeron, Donalgin, Dontalgan, Felalgyl, Flaminor, Forenol, Inflaril, Niduran, Niflamol, Nifluran, Niflux, Panreumal, Pefameхан, інш.	Капсули; Супозиторії ректальні для дітей; Супозиторії ректальні для дорослих; Гель; Крем	0,25; 0,4; 0,7; 2,5%-60,0; 3%-60,0
Lornoxicam	Ксефокам, Xefocam	Таблетки; Ліофілізований порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/в, в/м)	0,004 і 0,008;
<u>Meloxicam</u>	Моваліс, Лем, Мелокс, Мелоксам, Мірлокс, Lem, Melox, Meloxam, Mirlox, Movalis	Таблетки; Супозиторії ректальні	0,0075 і 0,015; 0,015
Piroxicam	Апо-Піроксикам, Калмопирол, Пірикам, Пірокс, Піроксифер, Юнікам, Algitrat, Androxicam, Brexіс- DT, Calmapirol, Erason, Feldene, Flexase, Hotemin, Novo-Piricam, Pirocam, Piroflam, Pirorheum, Pirox, Piroxiferum, Piroxiflam, Pro-naxen, Remoxicam, Reucam, Roxicam, Sanicam, Toldin, інш.	Таблетки і капсули; Супозиторії ректальні; Гель; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,01 і 0,02; 0,01 і 0,02; 0,5%-35, 50,0 2%-1 і 2 мл
Tenoxicam	Тенікам, Теноктил,	Капсули;	0,02;

	Тобітил, Tenicam, Tenoktil, Tilcotil, Tobitil	Таблетки; Супозиторії ректальні	0,02; 0,02
Celecoxib	Целебрекс, Celebrex	Капсули	0,1 і 0,2
Parecoxib	Династат, Dynastat	Ліофілізований порошок для ін'єкційних розчинів у флаконах (в/м, в/в)	0,04
Valdecoxib	Бекстра, Vextra	Таблетки	0,01; 0,02; 0,04
Etoricoxib	Аркоксія, Тауксіб, Нукоксія, Arcoxia	Таблетки	0,06; 0,09; 0,12
Rofecoxibe	Віокс, Viox	Таблетки; Суспензія для вживання всередину у флаконах	0,0125 і 0,025; 0,25% і 0,5% - 150 мл
Nimesulid	Апоніл, Кокстрал, Месулід, Найз, Німесил, Німулід, Німегесик, Aponil, Coxtral, Flolid, Mesulid, Nimfast, Nimica, Nimulide, Nize	Таблетки; Гранули для приготування розчину для вживання всередину у пакетиках; Суспензія для вживання всередину у флаконах; Трансдермальний гель в тубах	0,1 і 0,2; 2,0; 1%-60 мл; 1%-20,0
Nabumetone	Релафен, Роданол, Relafen, Rodanol S	Таблетки	0,5; 0,75 і 1,0

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення НПЗЗ.
2. Механізм дії НПЗЗ.
3. Класифікація НПЗЗ, перелік препаратів, їх МНН і торгові назви, форми випуску.
4. Фармакологічні ефекти, притаманні даній групі препаратів.
5. Побічні ефекти, характерні для НПЗЗ.
6. Показання та протипоказання до застосування НПЗЗ.
7. Особливості призначення ацетилсаліцилової кислоти.
8. Фармакобезпека застосування НПЗЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Вкажіть механізми протизапальної дії НПЗЗ:

- A. *пригнічення синтезу простагландинів
- B. *зниження активності медіаторів запалення
- C. звужують судини у місці запалення
- D. збільшують проникність судинної стінки
- E. *гальмують вільнорадикальні реакції

2. Вкажіть селективні інгібітори ЦОГ-2:

- A. *Німесулід
- B. *Мелоксикам
- C. Індометацин
- D. *Набуметон
- E. Ортофен

3. Які побічні ефекти можуть викликати НПЗЗ?

- A. *алергічні реакції
- B. *ульцерогенна дія
- C. каталептичний
- D. антабусоподібний
- E. *підвищення кровоточивості

4. Показання до застосування лорноксикаму є:

- A. *ревматоїдний артрит
- B. *подагричний артрит
- C. хвороба Рейно
- D. *псоріатичний артрит
- E. незарощення Баталова протоку

5. При застосуванні індометацину можливі наступні побічні ефекти:

- A. зниження АТ
- B. депресія
- C. *закрепи
- D. підвищення діурезу
- E. *анорексія

Розділ 15. Антипсихотичні лікарські засоби

Антипсихотичні (нейролептики) – ЛЗ, здатні чинити депримуєчий (пригнічуючий) вплив на ЦНС, не порушуючи свідомості, знімати галюцинації, марення, рухове та мовне збудження.

Незважаючи на значну депримуєчу дію, снодійної дії в терапевтичних дозах нейролептики не проявляють, проте, вони концентрують гальмівні процеси, що сприяє сну або виникненню дрімотного стану. Важливою для нейролептиків є їх потенціююча дія відносно снодійних, протисудомних ЛЗ, засобів для наркозу, анальгетиків та інших ЛЗ, які пригнічують функцію ЦНС, а також антагоністична – відносно психостимуляторів.

Усі нейролептики поділяються на *типові* і *атипові*. Типові володіють вираженим побічним ефектом, який пов'язаний із зниженням рівню вмісту дофаміну в мозку, що призводить до явищ лікарського паркінсонізму (екстрапірамідних розладів). У хворих відзначаються при цьому м'язева скутість, тремор різного ступеня вираженості, гіперсалівація, поява оральних гіперкінезів, торсіонного спазму та інші симптоми, притаманні синдрому Паркінсона. Атипові нейролептики є ЛЗ нового покоління і не викликають екстрапірамідних розладів.

Класифікація антипсихотичних ЛЗ

A. Типові нейролептики:

1. Похідні фенотіазину:

- Chlorpromazine (хлопромазин, Аміназин)
- Propazine (пропазин)
- Levomepromazine (левопромазин)
- Alimemazine (алімемазин)
- Prochlorperazine maleate (прохлорперазин малеат)
- Perphenazine (перфеназин)
- Trifluoperazine (трифлуоперазин)
- Fluphenazine (флуфеназин)
- Fluphenazine decanoate (флуфеназину деканоат)
- Thioroperazine (тіопроперазин)
- Pipotiazine (піпотіазин)
- Periciazine (перициазин)
- Thioridazine (тіоридазин)

2. Похідні тіоксантену:

- Chlorprothixene (хлорпротиксен)
- Zuclopentixol (зуклопентиксол)
- Flupentixol (флупентиксол)

3. Похідні бутирофенону:

- Haloperidol (галоперидол)
- Droperidol (дроперидол)
- Benperidol (бенперидол)

4. Похідні індолу:

- Dicarbazine dihydrochloride (дикарбідин дигідрохлорид)
- Ziprasidone (зипрасидон)
- Sertindole (сертиндол)

5. Похідні дифенілбутілпіперидину:

- Fluspirilene (флуспірилен)
- Pimozide (пімозид)
- Penfluridole (пенфлуридол)

6. Інші нейролептики:

- Risperidone (рисперидон)
- Quetiapine (кветиапін)

Б. Атипові нейролептики:

1. Похідні бензамідів:

- Sulpiride (сульпірид)
- Tiapride (тіаприд)
- Sultopride (сультоприд)
- Amisulpride (амісульприд)

2. Похідні дибензодіазепіну:

- Clozapine (клозапін)
- Olanzapine (оланзапін)

Механізм дії антипсихотичних ЛЗ

Механізм дії нейролептиків складний і різний для кожного фармакологічного ефекту. Так, *антипсихотична дія* (здатність усувати марення, галюцинації, емоційну напругу, агресивність, рухову активність, реакцію на подразнюючі фактори навколишнього середовища) зумовлена блокадою постсинаптичних дофамінових D2-рецепторів мезолімбічної та мезофронтальної систем, що призводить до пригнічення функції ретикулярної формації і усунування її активуючої дії на кору великих півкуль. Крім блокади постсинаптичних дофамінових рецепторів, у розвитку антипсихотичного ефекту відіграє роль здатність нейролептиків порушувати звільнення дофаміну і норадреналіну з дофамінергічних і норадренергічних структур та їх зворотнє захоплення. Однак, з пригніченням активності дофаміну пов'язаний і *основний побічний ефект* нейролептиків – екстрапірамідні розлади – синдром Паркінсона. *Седативна дія* реалізується через вплив на висхідну ретикулярну формацію стовбура головного мозку, на лімбічну систему і гіпоталамус. Цей вплив значною мірою пов'язаний із блокуванням центральних α -адренергічних рецепторів та пригніченням H1-гістамінових рецепторів. *Протиблювотна дія* нейролептиків зумовлена їх здатністю знижувати збудливість рецепторів тригерної зони, розташованих на дні четвертого шлуночка. Для деяких похідних характерним є пригнічення гикавки та кашлю. Механізм *гіпотермічного ефекту* обумовлений пригніченням функції гіпоталамусу та інших розміщених поруч структур мозку, внаслідок чого гальмується продукція гормонів гіпофізу і гормонів залоз II порядку (адреналіну, кортикостероїдів, тироксину), що призводить до різкого зниження процесів обміну речовин. *Зниження м'язового тону* і *ослаблення рухової активності* є наслідком пригнічення низхідної системи стовбура мозку. *Гіпотензивна дія* розвивається за рахунок центральної і периферичної адреноблокуючої дії нейролептиків. Важливою для нейролептиків є їх *потенціююча дія* на снодійні, протисудомні ЛЗ, засоби для наркозу, анальгетики та інші ЛЗ, які пригнічують функцію ЦНС.

Таким чином, для нейролептиків характерні наступні **фармакологічні ефекти:**

- Антипсихотичний – нейролептичний
- Седативний
- Потенціюючий
- Протиблювотний
- Гіпотермічний
- α -адренолітичний
- Гіпотензивний
- Холінолітичний
- Антисеротоніновий
- Антигістамінний
- Міорелаксантичний
- Каталептичний
- Анальгетичний
- Антидепресивний

Клінічна класифікація антипсихотичних ЛЗ

Седативні нейролептики: левомепромазин, резерпін, хлорпромазин, хлорпротиксен, клозапін.

Середні нейролептики: тіоридазин, промазин, перициазин, тіаприд, кветиапін, рисперидон.

Полівалентні нейролептики: оланзапін, зуклопентиксол, галоперидол, флуфеназин, тіопроперазин, піпотіазин, дроперидол, сультоприд, флупентиксол.

Розгальмовуючі (дезінгібуючі) нейролептики: перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, карбідин, сульпірид.

До *середніх (малих) нейролептиків* відносять ЛП з вираженими антипсихотичними і седативними властивостями, які не викликають значних побічних ефектів. *Полівалентні нейролептики* поєднують в собі потужну антипсихотичну дію із седативною. Група нейролептиків, що *розгальмовують*, проявляють активуючу дію переважно при їх призначенні в невеликих дозах.

Показання до застосування:

- Психози, шизофренія
- Синдроми психомоторного збудження (психотичний, психопатичний, маніакальний)
- Гіперкінетичні рухові розлади: хорія Хантінгтона, синдром Туретта (галоперидол)
- Анестезія, премедикація (галоперидол, дроперидол, сульпірид, хлорпромазин, перфеназину г/х, левомепромазин)

- Невгамоване блювання (галоперидол, хлорпромазин, перфеназину г/х, хлорпротиксен, трифлуоперазин, тіопроперазин, трифлуперидол, сультоприд)
- Гіпертонічні кризи (хлорпромазин, дроперидол, левомепромазин)
- Нейродерматози (хлорпромазин, перфеназину г/х, хлорпротиксен, левомепромазин)
- Нейролептанальгезія (дроперидол)
- Гіпертермія, стійка до антипіретиків (хлорпромазин)
- Шок (дроперидол)
- Мігрень, запаморочення (сульпірид)

Побічні ефекти:

- Екстрапірамідні розлади (нейролептичний синдром/синдром Паркінсона) (типові нейролептики).
- Ортостатична (постуральна) гіпотензія, рефлексорна тахікардія (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін)
- Сухість у роті, затримка сечі, констипація, розлади зору, підвищення ВОТ (холінолітичні ефекти) (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен)
- Ендокринні розлади: гальмування продукції гормонів гіпофізу – АКТГ, СТГ і підвищення секреції АДГ (набряки), пролактину (гіперпролактемія); підвищення ваги тіла (всі нейролептики, особливо хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін)
- Місцеве подразнення тканин
- Психічні порушення, а саме зниження інтелекту, емоційна нестійкість, спалахи збудження (похідні фенотіазину)

Протипоказання:

- Порушення функції печінки, нирок і кровотворних органів
- Закритокутова глаукома
- Коматозний стан
- Прогресуючі системні захворювання головного і спинного мозку
- Доброякісна гіперплазія передміхурової залози
- Депресія
- Вагітність і лактація
- Атеросклероз мозкових судин
- Феохромоцитома
- Епілепсія
- Кахексія

Характеристика окремих препаратів

Хлорпромазин (*chlorpromazine*), **Аміназин** є одним з головних представників нейролептичних ЛЗ. Різноманітні фармакологічні ефекти хлорпромазину пов'язані з його впливом на виникнення і проведення нервового збудження в різних ланках центральної і вегетативної нервової

системи. Одним з основних проявів впливу хлорпромазину на ЦНС є виражений седативний ефект. Зі збільшенням дози хлорпромазину посилюється загальне заспокоєння, що супроводжується зменшенням рухової активності і частковим розслабленням скелетної мускулатури; настає стан зниженої реактивності до ендогенних та екзогенних стимулів при збереженні свідомості. При великих дозах цього ЛЗ розвивається стан, близький до фізіологічного сну. Хлорпромазин підсилює дію снодійних, наркотичних анальгетиків, місцевих анестетиків, протисудомних ЛЗ (в окремих випадках може викликати судоми). Цей ЛЗ проявляє сильний каталептичний, протиблювотний ефекти, і заспокоює гикавку. Характерною особливістю хлорпромазину є його гіпотермічна дія, особливо при штучному охолодженні організму. Важливою властивістю хлорпромазину являється його центральна адренолітична та дофамінолітична дія. АТ (систоличний та діастолічний) під впливом хлорпромазину знижується, часто розвивається тахікардія. Для хлорпромазину характерна і слабка антигістамінна дія.

Хлорпромазин *показаний* для купірування різних видів психомоторного збудження, марення і галюцинації, зменшення або зняття страху, тривоги, напруги у хворих з психозами і неврозами. У психіатричній практиці хлорпромазин застосовують у хворих на шизофренію та інші психози з психомоторним збудженням і проявами агресії, при маніакальних станах, гострих галюцинаторних синдромах, стані збудження при деменції, вираженій тривозі та стані страху. У неврологічній практиці хлорпромазин призначають також при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням м'язевого тону (після мозкового інсульту та інш.). Іноді застосовують цей ЛЗ для зняття епілептичного статусу (при неефективності інших методів лікування). Досить ефективно застосування хлорпромазину в поєднанні з анальгетиками при надмірних болях і в поєднанні з барбітуратами – при безсонні. Хлорпромазин також застосовують для премедикації, потенціювання наркозу, при штучній гіпотермії. Як протиблювотний засіб він використовується при блювоті вагітних, в онкологічній практиці – при лікуванні хіміотерапевтичними ЛЗ, при променевої терапії. У клініці шкірних хвороб хлорпромазин може бути використаний при сверблячих дерматозах та інших захворюваннях.

При застосуванні хлорпромазину можуть спостерігатися *побічні ефекти*. Попадання розчинів аміназину під шкіру, на шкіру та слизові оболонки може викликати подразнення тканин; введення в м'яз часто супроводжується болісними інфільтраціями; при введенні у вену можливе ушкодження ендотелію. Щоб уникнути цих явищ розчин хлорпромазину розводять розчинами новокаїну, 5%-вої глюкози, ізотонічного розчину натрію хлориду. При парентеральному введенні хлорпромазину можливо різке зниження АТ (постуральна гіпотензія). Можуть спостерігатися алергічні реакції з боку шкіри та слизових оболонок, набряки обличчя та кінцівок, а також фотосенсибілізація шкіри. При прийомі всередину можливі диспепсичні явища. Описані випадки жовтяниці, агранулоцитозу,

гіперпігментації шкіри. При тривалому застосуванні хлорпромазину може розвинутися нейролептичний синдром – синдром Паркінсона.

Хлорпромазин *протипоказаний* при ураженнях печінки (цироз, гепатит, гемолітична жовтяниця та інш.), нирок (нефрит, гострий пієліт, амілоїдоз, сечокам'яна хвороба), при порушенні функції кровотворних органів, прогресуючих системних захворюваннях головного та спинного мозку, виразці шлунку та дванадцятипалої кишки в період загострення, декомпенсованих вадах серця, вираженій гіпотонії, тромбоемболічній хворобі, вираженій міокардіодистрофії, ревмокардиті, в пізніх стадіях бронхоектатичної хвороби. Не можна призначати хлорпромазин особам, які знаходяться в коматозному стані, в тому числі у випадках, пов'язаних з прийомом барбітуратів, алкоголю і наркотиків, з метою купірування порушень при гострих травмах мозку. Періодично слід контролювати картину крові, включаючи визначення протромбінового індексу, досліджувати функції печінки і нирок.

Взаємодія хлорпромазину з іншими ЛЗ: естрогени підсилюють нейролептичну дію хлорпромазину, а він знижує ефективність серцевих глікозидів. Не рекомендовано одночасне застосування аміназину з леводопою і солями літію. *Застереження:* при роботі з хлорпромазином необхідно суворо дотримуватись заходів обережності, виключаючи можливість потрапляння порошку і розчинів на шкіру та слизові оболонки. Роботу слід проводити під тягою в гумових рукавичках. Після закінчення роботи мийте руки холодною водою, краще злегка підкисленою, без мила. При появі перших ознак контактних ускладнень (свербіж шкіри, слизових оболонок очей, набряклість шкіри повік, китиць, передпліччя; папульозні висипання, зниження АТ тощо) необхідно відсторонити постраждалих (медичний персонал) від контакту з хлорпромазином і направити до лікаря.

Пропазин (*propazine*) за фармакологічними властивостями близький до хлорпромазину. За антипсихотичною дією він поступається хлорпромазину, однак, антигістамінний ефект у пропазину виражений сильніше. Крім показань до застосування хлорпромазину, пропазин призначають при злоякісній гіпертермії та порфірії.

Перфеназин (*perphenazine*), Етаперазин є нейролептичним засобом з широким спектром дії. Він значно активніший, ніж Аміназин, по протиблювотній дії (у 10 разів) і по здатності заспокоювати гикавку. По здатності розслаблювати скелетну мускулатуру цей ЛЗ суттєво не відрізняється від Аміназину; порівняно з Аміназином дещо менше потенціює дію снодійних, наркотичних та інших ЛЗ. *Застосовують* Етаперазин в психіатрії для лікування шизофренії, інволюційних, інтоксикаційних психозах, психопатіях, неврозах. У зв'язку із сильною антипсихотичною дією Етаперазин може бути ефективним у хворих, резистентних до Аміназину. Поряд з седативним ефектом Етаперазин (особливо в малих дозах) може проявляти стимулюючу дію, тому він ефективніший за Аміназин у хворих зі ступорозними явищами, загальмованістю, млявістю, апатією, депресією.

Етаперазин може також застосовуватися при стійкому безсонні у хворих з психічними і нервовими захворюваннями, при неврозах, які супроводжуються страхом, напругою і т. п. Одним з важливих показань до застосування Этаперазину є невгамоване блювання і гикавка. Як протиблювотний засіб його застосовують в акушерській практиці (при блювоті вагітних), після хірургічних втручаннях на органах черевної порожнини, при променевої і хіміотерапії злоякісних новоутворень. У дерматології іноді Этаперазин застосовують при шкірному свербінні.

Трифлуоперазин (*trifluoperazine*), Трифтазин за седативним ефектом активніший, ніж Аміназин. Проявляє сильну протиблювотну дію. В нейрохімічному механізмі дії переважає сильна блокуюча дія на центральні дофамінові рецептори при помірному впливі на адренергічні рецептори. Менше потенціює дію снодійних ЛЗ; не володіє антигістамінною, спазмолітичною і протисудомною активністю, викликає гіперпролактемію та сильну каталептичну дію. Трифтазин *застосовують* в психіатрії для лікування шизофренії, психозів (включаючи алкогольні) з галюцинаторно-бредовою симптоматикою, психомоторних збуджень. В малих дозах застосовують при невротичних розладах, а також як протиблювотний ЛЗ. Відмінною особливістю Трифтазину є те, що він не викликає скутості, загальної слабкості, оглушення; навпаки, хворі часто стають більш жвавими, починають виявляти цікавість до навколишнього середовища, легше втягуються у трудові процеси. При застосуванні Трифтазину відносно часто спостерігаються екстрапірамідні розлади і тоді в якості коректорів призначають протипаркінсонічні ЛЗ. Трифтазин рідко викликає токсичний гепатит і агранулоцитоз; рідко спостерігаються алергічні шкірні реакції. ЛП *протипоказаний* при гострих запальних захворюваннях печінки, захворюваннях серця з порушенням провідності та в стадії декомпенсації, при гострих захворюваннях крові, тяжких захворюваннях печінки, при вагітності, лактації.

Галоперидол (*haloperidol*) є одним з найактивніших сучасних нейролептиків. Володіє вираженим антипсихотичним, антидискінетичним та протиблювотним ефектами. Блокує центральні α -адренергічні птори рецеї особливо сильно дофамінергічні рецептори; центральної та периферичної антихолінергічної дії не виявляє. Проявляє заспокійливий вплив на ЦНС, потенціює дію снодійних, наркотиків і анальгетиків. Галоперидол є *ефективним* ЛЗ для купірування різного роду психічних порушень, особливо при маніакальних станах, гострому маренні. Часто він ефективний у хворих, резистентних до інших нейролептичних ЛП. Застосовують галоперидол при шизофренічних психозах, маніакальних станах, олігофренії, депресіях та інших захворюваннях, що супроводжуються галюцинаціями, психомоторним збудженням (хорея Хантінгтона, синдром Туретта). Цей ЛП може застосовуватися також в поєднанні зі снодійними, анальгетиками та іншими нейротропними препаратами при підготовці до операцій. Є дані про ефективність препарату для купірування больового синдрому, збудження,

нудоти і блювання при гострій коронарній недостатності (частіше разом з анальгетиками). Як протиблювотний засіб галоперидол може застосовуватися при блювоті різного походження.

При застосуванні галоперидолу можливі *побічні ефекти* у вигляді шкірних реакцій та підвищення чутливості до сонячного опромінення шкіри (фотосенсибілізація). Найбільш характерними і суттєвими ускладненнями є екстрапірамідні розлади. Можуть виникнути явища тривоги і страху. При передозуванні можливе безсоння. ЛП *протипоказаний* при органічних захворюваннях ЦНС, істерії. Слід дотримуватися *обережності* при серцево-судинних захворюваннях з явищами декомпенсації, порушеннях провідності серцевого м'яза, важких захворюваннях нирок, при комбінованому застосуванні галоперидолу зі снодійними і анальгетиками (особливо опіатами) в зв'язку з різким посиленням дії останніх.

Дроперидол (*droperidol*) проявляє швидкий, сильний, але нетривалий нейролептичний ефект. Має протишокову і протиблювотну дію, знижує АТ, володіє вираженою каталептогенною активністю. У психіатричній практиці цей ЛП в основному *застосовується* для зняття гострого психомоторного збудження, галюцинацій при гострих стадіях депресії, при епілептиформних та алкогольних психозах. В основному дроперидол застосовується в анестезіологічній практиці для нейролептанальгезії в поєднанні з опіоїдним анальгетиком короткої дії – фентанілом. Використовується переважно при ендотрахеальному наркозі також для премедикації, знеболення в післяопераційному періоді, боротьби з болем і шоком при травмах, інфаркті міокарда, тяжких приступах стенокардії, при набряку легень та гіпертензивних кризах. Дроперидол *протипоказаний* при екстрапірамідних порушеннях, у осіб, які тривало одержували гіпотензивні ЛЗ (можливе різке зниження АТ).

Флуспірилен (*fluspirilene*) за спектром фармакологічної дії близький до галоперидолу, являється активним нейролептичним засобом тривалої дії (ефект триває протягом одного тижня після одноразового внутрішньом'язевого введення). *Застосовується* при галюцинаціях, маренні, аутизмі, емоційному та психомоторному збудженні. Цей ЛП використовується для підтримуючої амбулаторної терапії у хворих на хронічні психічні захворювання, а також у період реабілітації. Найбільш характерними і суттєвими *ускладненнями* є екстрапірамідні розлади. Для їх попередження в день введення флуспірилену і в наступні дві доби вживають протипаркінсонічні ЛЗ. При тривалому застосуванні відмічається зниження маси тіла, загальна слабкість, порушення сну, депресія. Флуспірилен *протипоказаний* при екстрапірамідних порушеннях, депресіях та рухових розладах.

Пімозид (*pimozide*) – оральний антипсихотик, за спектром фармакологічної дії близький до галоперидолу, виявляє виражений антипсихотичний та антидискінетичний ефекти, та не проявляє седативної дії. Чинить більш специфічну блокаду D2-дофамінових рецепторів.

Особливість цього ЛЗ – відносно тривалий ефект (близько 24 год.). *Застосовують* пімозид в стаціонарних та амбулаторних умовах для лікування шизофренії, параноїдальних станів, психотичних і невротичних станів з параноїдальними проявами, а також синдрому Туретта. Найбільш характерним ускладненням є екстрапірамідні розлади.

Пенфлюридол (*penfluridole*) за структурою та фармакологічними ефектами близький до пімозиду. Проявляє пролонговану нейролептичну дію (ефект після разової дози зберігається близько тижня) за рахунок повільного метаболізму.

Клозапін (*clozapine*), Азалептін проявляє виражену центральну та периферичну антихолінергічну дію, периферичну α -адренолітичну дію, а каталептичну – не виявляє. Клінічно відрізняється сильним антипсихотичним в поєднанні з седативним та м'язорозслаблюючим ефектами при відсутності екстрапірамідних розладів. *Застосовують* при галюцинаторно-бредових, кататоно-гебефренних, кататоно-галюцинаторних станах та станах психомоторного збудження при шизофренії, афективній напрузі і розладах настрою. До *побічних ефектів* належать: м'язева слабкість, сонливість, сплутаність свідомості, сухість в роті, закрепи, гепатит, ортостатична гіпотензія, тахікардія, аритмія. Найбільш серйозне ускладнення – гранулоцитопенія. *Протипоказаннями до застосування* є алкогольний та інші токсичні психози, спазмофілія, міастенія, епілепсія, важкі захворювання печінки, нирок, серцево-судинної системи, кровотворної системи, гіпертрофія передміхурової залози, атонія кишківника, вагітність.

Тіаприд (*tiapride*) володіє слабкою антипсихотичною дією. В малих і середніх дозах він виявляє активуючу, а у великих дозах – транквілізуючу дію. За механізмом дії належить до вибіркового блокує D₂-дофамінових рецепторів. *Застосовують* при гіперкінетичних та дискінетичних порушеннях (хорея, нервові тики, тремтіння, старечі психомоторні порушення та інш.), нейрогенних головних болях, інтенсивному і тривалому больовому синдромі різного походження, при реактивних розладах поведінки, а також при психомоторному збудженні і вегетативних порушеннях у випадку гострого алкогольного психозу та при абстинентному синдромі у хворих алкоголізмом і наркоманією, в тому числі при деліріозних станах. До *побічних ефектів* належать: ортостатична гіпотензія, міорелаксація, імпотенція, гінекомастія, аменорея, галакторея, гіпертермія, в окремих випадках екстрапірамідні розлади. *Протипоказаннями до застосування* є феохромоцитом, гіпертонічний криз, епілепсія, важкі порушення печінки та нирок, вагітність, лактація.

Таблиця 38. Лікарські форми антипсихотичних ЛЗ

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
<u>Chlorpromazine</u>	Ларгактил Аміназин,	Таблетки, покриті оболонкою для дітей;	0,01; 0,025; 0,05; 0,1

	Ampliatil, Amplictil, Chlorazin, Chlorpromanyl, Contomin, Fenactil, Hibanil, HibernaI, Kloproman, Largactil, Megaphen, Plegomazin, Promactil, Propaphenin, Thorazine, інш.	Драже; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	і 0,25; 2,5%-1; 2 мл, 5 мл і 10 мл
Propazine	Промазин, Ампазин, Amprazine, Amprazin, Centractil, Frenyl, Neuroleptil, Prazine, Promazinon, Promazinum, Protactyl, Sediston, Sinophenin, Sparine, Talofen, Verophen, інш.	Таблетки і драже; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,025 і 0,05; 2,5%-2 мл
Levomepromazine	Тизерцин, Dedoran, Laevomazine, Levopromazin, Methotrimeprazine, Minozinan, Neozine, Neuractil, Neurocil, Nozinan, Sinogan, Tisercin, Veractil, інш.	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,025; 2,5%-1 мл

Alimemazine	Терален, Alimezine, Isobutrazine, Methylpromazine, Nedeltran, Panectyl, Repelitin, Temaril, Theralen, Trimeprazine, Vallergan, інш.	Таблетки; Розчин (краплі) для вживання всередину у флаконах; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,005; 4%-30 мл; 0,5%-5 мл
Prochlorperazine maleate	Метеразин, Хлорперазин, Новамін Теметіл, Chlormepazine, Chlorperazin, Compazine, Dicopal, Nipodal, Novamin, Stemetil, Temetil, інш.	Таблетки	0,005 і 0,025
Perphenazine	Етаперазин Неуропакс, Chlorpiprazin, Chlorpiprozine, Decentan, Fentazin, Neuropak, Perphenan, Trilafon, Trilifan, інш.	Таблетки	0,004; 0,006 і 0,01
Trifluoperazine	Стелазин, Трифтазин, Aquil, Calmazine, Clinazine, Equazine, Eskazine, Fluazine, Fluperin, Jatroneural, Modalina,	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,001; 0,005 і 0,01; 0,2%-1 мл

	Parstelin, Stelazine, Terfluzine, Trazin, Triflurin, Triperazine, Vespezine, Yatroneural, інш.		
Fluphenazine	Ліоген, Фторфеназин, Модитен, Moditen	Таблетки; Драже; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,001; 0,0025 і 0,005; 0,00025; 0,001; 0,0025 і 0,005; 0,25%-1 мл
Fluphenazine decanoate	Ліородин-депо, Мотиден-депо, Moditen-depo	Олійний розчин в ампулах; Олійний розчин у флаконах (в/м)	2,5%-0,5 і 1мл; 2,5%-10 мл
Thioroperazine	Мажептил, Majeptil	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,01; 1%-1 мл
Pipotiazine	Піпортил, Piportil	Таблетки; Розчин для вживання всередину у флаконах; Олійний розчин для ін'єкцій в ампулах в/м	0,01; 4%-10 мл; 2,5%-1 і 4 мл
Periciazine	Неулептил, Neuleptil	Капсули; Розчин у флаконах для перорального вживання	0,01; 4%-30 і 125 мл
Thioridazine	Апо- Тіоридазин Меллерил Сонапакс Тіорил, Mellaril, Melleril, Sonapak, Thioril	Таблетки і драже	0,01; 0,025; 0,05 і 0,1
Chlorprothixene	Труксал, Truxal	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,005; 0,015; 0,025 і 0,05; 2,5%-1мл

Zuclopentixol	Клопiксол, Сlorixol Зуклопентиксо лу ацетату	Таблетки; Олійний розчин для iн'екцiй в ампулах (в/м)	0,002; 0,01 i 0,025; 5%-1 i 2 мл
Flupentixol	Флюанксол, Fluanxol	Таблетки i драже; Розчин для перорального вживання	0,0005 i 0,001; 10%-10 мл
Haloperidol	Галопер, Галофен, Сенорм, Транкодол, Aloperidin, Аро- Haloperidol, Haldol, Halidol, Haloper, Halophen, Halopidol, Senorm, Seranase, Serenase, Trancodol, iнш.	Таблетки; Таблетки форте; Розчин для вживання всередину у флаконах; Розчин для iн'екцiй в ампулах (в/в, в/м)	0,0005; 0,001; 0,0015; 0,002; 0,005 i 0,01; 0,005; 0,2%-10 мл; 0,5%-1 мл
<u>Droperidol</u>	Дрiдол, Дролептан, Dehydrobenzper idol, Dridol, Droleptan, Inapsin, Sintodril	Розчин для iн'екцiй в ампулах (в/в, в/м)	0,25%-2; 5 i 10 мл
Benperidol	Френактил, Anquil, Benzperidol, Concillium, Frunactil, Glianimon, Psicoben	Таблетки; Розчин для iн'екцiй в ампулах (в/в, в/м)	0,00025; 0,1%-5 мл
Dicarbidine dihydrochloride	Карбiдiн, Дикарбин, Dicarbine	Таблетки; Розчин для iн'екцiй в ампулах (в/м)	0,025; 1,25%-2мл
Ziprasidone	Зелдокс, Geodon, Zeldox	Капсули; Лiофiлiзат для приготування розчину для в/м введення	0,02; 0,03

Sertindole	Сердолект, Serdolect	Таблетки	0,004; 0,012; 0,016; 0,02
Fluspirilene	Імап, Флушпірилен, Redeptin, Spirodiflamine	Водяна суспензія для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,2%-2мл
Pimozide	Орап, Antalon, Norofen, Opiran, Oraler, Orap, Pimotid, Pirium	Таблетки	0,001 і 0,004
Penfluridole	Семап, Fluridol, Longoran, Longoperidol, Micefal, Oraleptin, Semar	Таблетки	0,02
Risperidone	Рисполепт, Сперидан, Risperdal	Таблетки; Розчин для вживання всередину у флаконах;	0,001; 0,002; 0,003 і 0,004; 0,1%-30 і 100 мл
Quetiapine	Сероквель, Seroquel, Xeroquel, Ketipinor	Таблетки	0,025; 0,1 і 0,2
Sulpiride	Бетамакс, Депрал, Догматил, Просульпін, Dogmatil, Dolmatil, Eglonyl, Espiride, Modal, Sulpor	Капсули; Таблетки форте; Розчин для вживання всередину у флаконах; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,05 і 0,1; 0,2; 0,5%-100 мл; 5%-2 мл
Tiapride	Тіапридал, Tiapridal	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,1; 10%-2 мл
Sultopride	Барнетил, Топрал, Barnetil, Barnotil, Topral	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,4; 10%-2мл
Amisulpride	Соліан,	Таблетки;	0,05 і 0,2;

	Amazeo, Amipride, Amival, Solian, Soltus, Sulpitac, Sulprix	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	5%-4мл
Clozapine	Алемоксан, Азалептин, Лепонекс, Azaleprol, Leronex, Closastene	Таблетки; Гранули для приготування розчину для вживання всередину (для дітей)	0,025 і 0,1; 0,5 і 1,0
Olanzapine, olanzapine + fluoxetine	Зипрекса, Lanzek, Zupadhera, Zuprexa, Symbyax, Сімбіакс	Таблетки	0,005; 0,0075 і 0,01

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення поняття антипсихотичних ЛЗ.
2. Відмінність між типовими та атипovими антипсихотичними.
3. Механізм дії антипсихотичних.
4. Класифікація антипсихотичних, перелік препаратів, їх МНН і торгові назви, форми випуску.
5. Основні показання до застосування антипсихотичних ЛЗ.
6. Фармакобезпека застосування антипсихотичних ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Галоперидол проявляє наступні фармакологічні ефекти:

- A. антихолінергічний
- B. адреноміметичний
- C. *антидискінетичний
- D. *антипсихотичний
- E. *адренолітичний

2. Складіть номенклатуру препаратів, яким притаманний антигістамінний ефект:

- A. *Аміназин
- B.*Пропазин
- C. *Алімемазин
- D. Трифтазин
- E. Галоперидол

3. Назвіть нейролептики – похідні фенотіазіну:

- A.*Аміназин

- В. Резерпін
- С.*Метеразин
- Д. Дроперидол
- Е. *Пропазин

4. Показаннями до застосування тіаприду є:

- А. кататоно-гебефренні стани
- В. кататоно-галюцинаторні стани
- С. *нервові тики
- Д. психози
- Е. *тремтіння

5. Аміназину проявляє наступні фармакологічні ефекти:

- А. *гальмує секрецію слинних залоз
- В. *гальмує секрецію бронхіальних залоз
- С. *гальмує секрецію травних залоз
- Д. гальмує секрецію ендокринних залоз
- Е. не впливає на секрецію залоз

Розділ 16. Анксіолітики

Анксіолітики (*транквілізатори, атарактики, антифобічні*) – ЛЗ, які використовують головним чином при неврозах, станах психічного напруження, неспокою, тривоги, патологічного страху. Назва «транквілізатори» походить від латинського *tranquillare* – робити спокійним, безтурботним.

Класифікація анксіолітиків

1. *Похідні бензодіазепіну:*

- Chlordiazepoxide (Хлордіазепоксид)
- Diazepam (Діазепам)
- Phenazepam (Феназепам)
- Oxazepam (Оксазепам)
- Lorazepam (Лоразепам)
- Bromazepam (Бромазепам)
- Medazepam (Медазепам)
- Gidazepam (Гідазепам)
- Estazolam (Етазолам)
- Clorazepate (Клоразепат), Dipotassium clorazepate (Дикалію клоразепат)
- Clobazam (Клобазам)
- Alprazolam (Альпразолам)
- Tetrazepam (Тетразепам)
- Tofizopam (Тофізопам)

2. *Похідні пропандіолу:*

- Meprobamate (Мепробамат)

3. *Похідні дифенілметану:*

- Benactyzine (Бенактизин)
- Hydroxyzine (Гідроксизин)

4. *Похідні азапірону:*

- Buspirone hydrochloride (Буспірон гідрохлорид)

5. *Різні хімічні групи:*

- Benzoclidine hydrochloride (Бензоклідин гідрохлорид), Оксилідин
- Tetramethyltetraazocycloocyandione, Mebicar (Мебікар)

Виділяють «денні» анксиолітики – анксиолітики, які проявляють анксиолітичну (транквілізуючу) активність без значної снодійної та міорелаксантаної дії, тобто не порушують координацію рухів і не знижують працездатність, тому вони більш зручні для вживання у денну пору: мезапам, гідазепам, мебікар, оксилідин, триметозин.

Механізм дії

Механізм дії анксиолітиків з'ясований недостатньо, та різний для кожної фармакологічної групи. Так, основним механізмом дії *похідних бензодіазепіну* є посилення пригніблюючої дії ГАМК, яка є загальним гальмівним мадіатором у ЦНС. Зниження її рівня в головному мозку або блокада специфічних для неї рецепторів призводить до психомоторного збудження, розладу мозкової діяльності, зниження судомного порогу. Похідні бензодіазепіну не змінюють синтез і виділення ГАМК, безпосередньо не збуджують ГАМК-рецептори, тобто не є агоністами ГАМК, вони полегшують ГАМК-ергічну передачу внаслідок взаємодії з ГАМК-бензодіазепіновими рецепторами, потенціюючи центральну гальмівну дію ГАМК. *Похідні дифенілметану* гальмують холінергічні системи мозку, ось чому їх називають *центральними холінолітиками*. Механізм дії *буспірону* пов'язаний з блокадою серотонінових рецепторів, тому цей ЛЗ не проявляє міорелаксантаї та седативної ефекти і рідко викликає залежність. *Похідні пропандіолу* вираженого впливу на бензодіазепінові та холінергічні рецептори не проявляють.

Фармакологічні ефекти:

- Анксиолітичний (транквілізуючий)
- Потенціюючий (діазепам, хлосепід, лоразепам, феназепам, амізил, мепротан, оксилідин, мебікар)
- Міорелаксантаї (діазепам, хлосепід, алпразолам, нозепам, бромазепам, дикалій клоразепат, лоразепам, феназепам, мепротан)
- Помірний снодійний (гіпнотичний) (діазепам, хлосепід, алпразолам, нозепам, бромазепам, дикалій клоразепат, лоразепам, феназепам)
- Протисудомний (похідні бензодіазепіну, мепротан)
- Седативний (похідні бензодіазепіну, крім мезапаму, гідазепаму)
- Вегетостабілізуючий (нозепам, мезапам, дикалію клоразепат, мепротан)
- Психостимулюючий (медазепам, оксазепам, гідазепам та інші «денні» транквілізатори)

- Антифобічний (алпразолам, клоназепам)

Показання до застосування:

- Неврози
- Легкі психози (діазепам, хлосепід, феназепам, алпразолам, нозепам, бромазепам, лоразепам, феназепам, мепротан)
- Нейрогенні захворювання: гіпертонічна хвороба, стенокардія, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки (похідні бензодіазепіну, амізил, мепротан, оксилідин)
- Премедикація (діазепам, хлосепід, феназепам, амізил, мепротан)
- Спастичні стани (діазепам, хлосепід, амізил, мепротан)
- Порушення сну, пов'язане із негативними емоціями (похідні бензодіазепіну)
- Депресивні стани (алпразолам, амізил, оксилідин, оксазепам, бромазепам)
- Синдром абстиненції при алкоголізмі та наркоманії (діазепам, хлосепід, феназепам, гідазепам, гідроксизин)
- Нейродерміти (амізил, гідроксизин)
- Паркінсонізм (амізил)
- Клімактеричні неврози (нозепам, мезапам, мепротан)
- Епілептичний статус (діазепам, лоразепам)

Побічні ефекти:

- Сонливість, втомленість, запаморочення, послаблення пам'яті, порушення концентрації уваги, головний біль, нервозність, дискоординація рухів, пристрасть (похідні бензодіазепіну)
- Синдром відміни, звикання, пристрасть (особливо мепротан), ейфорія (амізил, мепротан)
- Сухість у роті, артеріальна гіпотонія, тахікардія, мідріаз, обстипація, нудота, алергічні реакції
- При передозуванні транквілізаторів виникає рухове та психічне збудження, гнів, розлади сну, марення, судоми (особливо амізил, гідроксизин)

Протипоказання:

Похідні бензодіазепіну протипоказані при гострих захворюваннях печінки і нирок, гострій легеневої недостатності, підвищеній чутливості до визначених препаратів, міастенії, вагітності, лактації, дітям віком до 3-х років, при тяжких розладах кровообігу зі значним зниженням АТ, глаукомі, виражених формах гіпертрофії передміхурової залози.

Похідні дифенілметану протипоказані при закритокутовій глаукомі, вагітності, лактації.

Бензоклідину гідрохлорид протипоказаний при вираженій гіпотонії та порушенні функції нирок.

Характеристика окремих препаратів

Діазепам (*diazepam*), Сибазон. Анксиолітична дія цього ЛП проявляється в знятті емоційної напруги, пригніченні відчуття тривоги, страху, також діазепам виявляє седативну, міорелаксуючу, протисудомну та помірну снодійну дію. Дорослим *призначають* при неврозах, психопатіях, шизофренії, реактивній депресії, органічних ураженнях головного мозку, включаючи церебро-васкулярні захворювання, при соматичних захворюваннях, які супроводжуються симптомами емоційної напруги, тривоги, страху, підвищеної дратівливості, фобічними розладами, при порушеннях сну, при сверблячих дерматозах. Крім того, діазепам застосовують при епілепсії та різних спастичних станах (паралічах), в комплексі з іншими ЛЗ – для лікування синдрому абстиненції при алкоголізмі. В анестезіологічній практиці діазепам застосовують для премедикації та атаралгезії (різновид нейролептаналгезії). В дитячій психоневрологічній практиці призначають при невротичних та неврозоподібних станах, які супроводжуються тривожними явищами, а також головними болями, енурезом, розладами настрою і поведінки. Припиняти лікування діазепамом слід поступово знижуючи дозу. Тривалість безперервного курсу лікування не повинна перевищувати 2 місяці (через формування психічної залежності). *Побічні ефекти:* сонливість, запаморочення, невпевненість ходи, порушення пам'яті і концентрації уваги, шкірний свербіж, нудота, діарея, порушення менструального циклу, зниження лібідо, місцеві реакції в місці введення препарату. Діазепам *протипоказаний* при гострих захворюваннях печінки та нирок, при міастенії, у першому триместрі вагітності. При використанні діазепаму рекомендується дотримуватися *обережності* при занятті потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують особливої уваги та швидкої реакції. Діазепам підсилює дію нейролептичних, снодійних, наркотичних, анальгетичних ЛЗ та алкоголю. Інгібітори MAO, анальгетики, психостимулятори знижують дію діазепаму. *Специфічним антагоністом* діазепаму є флумазеніл.

Гідазепам (*gidazepam*). Оригінальний вітчизняний транквілізатор, який проявляє анксиолітичну і протисудомну дію. Відрізняється від інших транквілізаторів наявністю активуючого та слабо виражених міорелаксантажного та снодійного ефектів. *Показання до застосування:* призначають дорослим в якості "денного" транквілізатора при невротичних, неврозоподібних, психопатичних і психопатоподібних астеніях, мігрени, при станах, що супроводжуються тривогою, страхом, підвищеною дратівливістю, напруженістю, порушеннями сну, а також – при емоційній лабільності, для купірування синдрому абстиненції при алкоголізмі і в період ремісії хворим на хронічний алкоголізм. *Побічна дія:* сонливість, млявість, міастенія, уповільнення швидкості психічних і рухових реакцій, звикання, лікарська залежність, невпевненість ходи, зниження здатності до концентрації уваги, порушення короткочасної пам'яті, диспепсія, зниження потенції та/або лібідо,

дисменорея, алергічні реакції. *Протипоказання*: гіперчутливість, міастенія, печінкова недостатність, хронічна ниркова недостатність, вагітність, період лактації. З обережністю гідазепам потрібно використовувати при відкритокутовій глаукомі. *Взаємодія* з іншими ЛЗ: посилює вплив на ЦНС етанолу, снодійних, антипсихотичних ЛЗ (нейролептиків), наркотичних анальгетиків.

Лоразепам (*lorazepam*). Анксіолітичний засіб (транквілізатор) бензодіазепінового ряду. Надає анксіолітичну, седативну, снодійну, протисудомну і центральну міорелаксантну дію. *Показання*: тривожні стани і неврози з тривогою, напругою, занепокоєнням, дратівливістю, погіршенням сну, соматичними порушеннями, тривожність, пов'язана з депресією (у складі комплексної терапії), ендогенні психози (маніакальні і кататонічні стани, стан тривоги і збудження при шизофренії), психосоматичні розлади (при серцево-судинних, респіраторних, шлунково-кишкових та інших хронічних захворюваннях), алкогольний делірій, наркоманія, абстиненція (у складі комплексної терапії), головний біль напруження, безсоння, обумовлене тривогою або короткочасною стресовою ситуацією; премедикація в анестезіологічній практиці; тремор (старечий, есенціальний), спазми, ригідність м'язів, контрактури (міозит, артрит, травма); захворювання, що супроводжуються підвищеним м'язевим тонусом, спастичністю або гіперкінезами (церебральний параліч і параплегія); атетоз; правець. *Побічні ефекти*: на початку лікування (особливо у літніх хворих) – сонливість, підвищена втомлюваність, запаморочення, зниження здатності до концентрації уваги, атаксія (нестійкість ходи і погана координація рухів), дезорієнтація, млявість, притуплення емоцій, уповільнення психічних і рухових реакцій; рідко – головний біль, ейфорія, депресія, тремор, пригніченість настрою, каталепсія, антероградна амнезія, сплутаність свідомості, дистонічні екстрапірамідні реакції, міастенія, дизартрія; порушення зору (диплопія). З боку органів кровотворення може виникати лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія. З боку травної системи – сухість у роті або слинотеча, печія, нудота, блювання, зниження апетиту, закрепи або діарея; порушення функції печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ, жовтяниця. З боку сечостатевої системи – нетримання сечі, затримка сечі, порушення функції нирок, підвищення або зниження лібідо, дисменорея. Алергічні реакції: шкірний висип, свербіж шкіри. *Протипоказання*: гіперчутливість (у т.ч. до інших похідних бензодіазепіну), важка форма міастенії, кома, шок, закритокутова глаукома, залежність в анамнезі (наркотики, алкоголь, за винятком лікування алкогольного абстинентного синдрому), стан гострого алкогольного сп'яніння різного ступеня тяжкості (особливо з ослабленням життєво важливих функцій), гострі інтоксикації ЛЗ, що чинять гальмівну дію на ЦНС (наркотичні, снодійні та психотропні засоби), важка форма хронічних обструктивних захворювань легень (небезпека прогресування дихальної недостатності), гостра дихальна недостатність, синдром нічного

апноє, вагітність, період лактації. З *обережністю* лоразепам потрібно використовувати при печінковій і/або нирковій недостатності, церебральній і спинальній атаксії, гіперкінезах, органічних захворюваннях головного мозку, важких депресіях, психозах (можливі парадоксальні реакції), гіпопротеїнемії, у похилому і дитячому віці. При різкому зниженні дози або припиненні прийому лоразепаму виникає синдром «відміни» (дратівливість, головний біль, тривожність, хвилювання, збудження, відчуття страху, нервозність, порушення сну, парестезії, світлобоязнь, тахікардія, судоми, галюцинації). **Передозування.** *Симптоми:* сонливість, сплутаність свідомості, парадоксальне збудження, зниження рефлексів, оглушення, знижена реакція на больові подразнення, глибокий сон, дизартрія, атаксія, порушення зору (ністагм), тремор, брадикардія, задишка або утруднення дихання, виражена слабкість, зниження АТ, колапс, пригнічення серцевої і дихальної діяльності, кома. *Лікування:* промивання шлунку, форсований діурез, прийом активованого вугілля. Симптоматична терапія – підтримання дихання і АТ. Як *специфічний антагоніст (антидот)* лоразепаму використовують флумазенил (в умовах стаціонару).

Алпразолам (*alprazolam*). Це анксиолітичний ЛЗ з помірним антидепресивним, снодійним і протисудомним ефектами. Алпразолам застосовують для терапії пацієнтів з невротичними і неврозоподібними розладами, які супроводжуються почуттям тривоги і занепокоєння. Алпразолам може бути *призначений* пацієнтам з реактивними депресивними станами, в тому числі розвиненими на тлі соматичних захворювань. Алпразолам може застосовуватися для лікування пацієнтів з панічними розладами, безсонням і синдромом абстиненції. *Побічні дії:* переважно на початку терапії цим препаратом у пацієнтів можливий розвиток підвищеної стомлюваності, сонливості, порушень концентрації уваги, запаморочення, розвитку лікарської залежності, а також уповільнення психомоторних реакцій. З боку нервової системи може виникати тремор кінцівок, депресія, безсоння, головний біль, порушення пам'яті та координації рухів, сплутаність свідомості. Крім того, можливий розвиток порушень мови, спалахів агресії, галюцинацій і тривожності. З боку органів чуття – зниження гостроти зору, зміна смакових відчуттів. З боку травної системи та обміну речовин – зменшення маси тіла, сухість слизової оболонки рота, анорексія, нудота, печія, зниження функцій печінки, жовтяниця. Інші побічні ефекти: дистонія, міастенія, зниження лібідо, затримка сечі, енурез, дисменорея, порушення функцій нирок. При різкому зниженні дози або припиненні терапії алпразоламом у пацієнтів можливий розвиток синдрому відміни, який супроводжується дистрофією, спазмом скелетної мускулатури і гладком'язового шару внутрішніх органів, порушеннями сну, блювотою, тремором, судомами і підвищеною пітливістю. Алпразолам *не призначають* пацієнтам, у яких в анамнезі є вказівки на реакції гіперчутливості до препарату, для терапії у пацієнтів з дихальною недостатністю, вираженими порушеннями функцій нирок і печінки, міастенією, гострим нападом

глаукоми, а також гострим отруєнням алкоголем, психотропними, наркотичними або снодійними ЛЗ. Алпразолам не застосовується у педіатричній практиці. Не слід призначати алпразолам пацієнтам з алкоголізмом (у період терапії алпразоламом заборонено вживання алкогольних напоїв і ЛП, які містять етиловий спирт). Під час прийому алпразоламу не слід займатися діяльністю, яка вимагає підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Медазепам (*medazepam*), Мезапам проявляє седативну, анксиолітичну та відносно слабо виражену протисудомну, міорелаксантну та снодійну дію. Заспокійливий ефект медазапаму поєднується з деяким активуючим ефектом, у зв'язку з чим цей ЛЗ розглядається як «денний» транквілізатор. *Призначають* медазепам хворим з неврозами, психопатіями, при підвищеній збудливості, дратівливості, напрузі, тривозі, страху, емоційній лабільності, а також при абстинентному синдромі при хронічному алкоголізмі. *Побічні ефекти:* при лікуванні медазепамом може виникати сонливість, слабкість, запаморочення, закрепи, порушення акомодатії, тахікардія, зниження лібідо, порушення менструального циклу, шкірні алергічні реакції, у дітей та людей похилого віку – втрата орієнтації, агресивність. При тривалому застосуванні можливий розвиток психічної лікарської залежності. Медазепам підсилює дію нейролептичних, снодійних, наркотичних, антидепресантних, анальгетичних препаратів.

Мепробамат (*meprobamate*), Мепротан вважається родоначальником малих транквілізаторів (анксиолітиків). Проявляє заспокійливу дію на ЦНС, посилює дію снодійних, зменшує дію судомних засобів (стрихніну, коразолу), дещо знижує температуру тіла. Мепробамат викликає розслаблення скелетних м'язів. Цей ефект суттєво відрізняється від дії курареподібних ЛП, так як порушення передачі збудження в нервово-м'язевих синапсах не відбувається, а блокується передача збудження в ділянці вставних нейронів спинного мозку, таламусу і гіпоталамуса. У зв'язку з цією особливістю дії було запропоновано називати мепробамат і аналогічно діючі ЛЗ центральними релаксантами. Мепробамат не впливає на вегетативний відділ нервової системи, безпосередньо не діє на серцево-судинну систему, дихання, гладеньку мускулатуру. *Застосовують* цей ЛП головним чином при лікуванні нервово-психічних захворювань. Заспокійлива дія його найбільш виражена при станах тривоги, страху, внутрішньої напруженості, підвищеній збудливості, неврозах, психопатіях, безсонні. Мепробамат можна застосовувати в поєднанні з нейролептичними ЛП під час основного курсу лікування і для підтримуючої терапії після закінчення лікування в стаціонарі. Можна застосовувати Мепротан і в поєднанні з іншими заспокійливими ЛЗ. Мепробамат ефективний при захворюваннях нервової системи, що супроводжуються підвищеним м'язовим тонусом, при захворюваннях суглобів зі спазмами м'язів. Як заспокійливий засіб, він застосовується при вегетативній дистонії, при передменструальному симптомокомплексі, при клімаксі, початкових формах ГХ, виразковій

хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, шкірній сверблячці та інш. При порушеннях сну мепробамат може застосовуватися самостійно і в поєднанні зі снодійними ЛЗ. В хірургічній практиці використовується при підготовці до оперативних втручань для заспокоєння ЦНС, зменшення почуття страху перед операцією, деякого зниження м'язової напруги. Мепробамат, як правило, добре переноситься. У поодиноких випадках можуть спостерігатися алергічні (шкірні висипання та інш.) і диспепсичні явища, підвищена сонливість, відчуття тяжкості в кінцівках, порушення координації рухів. Ці явища зазвичай проходять через 1-2 дні після відміни препарату. Особи, які приймають даний ЛП, не повинні допускатися до керування транспортними засобами і виконання іншої роботи, що вимагає швидкої психічної і рухової реакції. В окремих випадках при прийомі мепробамату спостерігається ейфорія. У літературі є повідомлення про можливість звикання (пристрасті) до нього. Лікування мепробаматом повинне проходити під спостереженням лікаря. Цей ЛЗ *протипоказаний* при епілепсії.

Бенактизин (*benactyzine*), Амізил володіє різними фармакологічними ефектами: помірний спазмолітичний, антигістамінний, антисеротоніновий, місцевоанестезуючий. Найбільш виражені холінолітичні властивості цього ЛП (блокує периферичні і центральні холінорецептори). У зв'язку із сильним впливом на центральні холінореактивні системи (переважно на М-холінорецептори) бенактизин відносять до групи центральних холінолітиків. Під впливом бенактизину гальмуються ефекти збудження блукаючого нерва, розширюються зіниці, зменшується секреція залоз, гальмується діяльність і знижується тонус гладенької мускулатури. Вплив на ЦНС проявляється у пригніченні судомної і токсичної дії антихолінергічних і холіноміметичних ЛЗ, підсилюється дія барбітуратів, снодійних, нейролептичних, анальгетичних і місцевоанестезуючих ЛЗ та алкоголю. Бенактизин пригнічує також і кашльовий рефлекс. У неврологічній і психіатричній практиці цей ЛП у зв'язку з його заспокійливим ефектом *застосовують* при астеничних і невротичних реакціях у хворих з синдромом тривожного напруження, при легких фобічних і депресивних станах, при нейродермітах та інш. Як центральний холінолітик, бенактизин ефективний при хворобі Паркінсона та інших екстрапірамідних захворюваннях; може попереджати або послаблювати прояви паркінсонізму, які спричиняють похідні фенотіазину, бутирофенону і резерпін. У анестезіологічній практиці бенактизин застосовується при підготовці хворих до наркозу та у післяопераційний період. Подібно іншим холінолітичним засобам бенактизин ефективний також при захворюваннях, що супроводжуються спазмами гладенької мускулатури внутрішніх органів (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, холецистит, спастичні коліти та інш.). В офтальмології бенактизин, як мідріатичний засіб, зручний для діагностичних цілей: він викликає сильне, але нетривале розширення зіниці. *Побічні ефекти*, які можуть спостерігатися при прийомі бенактизину здебільшого обумовлені його холінолітичною дією. Цей ЛП викликає сухість шкіри та

слизових оболонки, почастищення пульсу, розширення зіниць, підвищення ВОТ, параліч акомодациї. У зв'язку з місцевоанестезуючими властивостями він може спричинити оніміння язика та піднебіння. Бенактизин *протипоказаний* при глаукомі. Не рекомендується приймати бенактизин під час і напередодні роботи водіям транспорту та при іншій роботі, що вимагає швидкої психічної і рухової реакції.

Бензоклідін гідрохлорид (*benzoclidine hydrochloride*), Оксилідин зменшує збудливість ЦНС, посилює дію снодійних, наркотичних, анальгезуючих і місцевоанестезуючих ЛЗ. У механізмі седативного ефекту цього ЛЗ відіграють роль зменшення лабільності коркових нейронів і блокуючий вплив на ретикулярну формацію стовбура мозку. Розслаблення скелетної мускулатури бензоклідину гідрохлорид не викликає. Бензоклідін гідрохлорид чинить помірну гіпотензивну дію, яка пов'язана із седативними властивостями, зменшенням збудливості судонорухового центру, помірним гангліоблокуючим і адренолітичним ефектом. *Застосовують* його як анксиолітичний (транквілізуючий) і гіпотензивний засіб при лікуванні психічних і нервових захворювань і при ГХ. У психіатричній практиці застосовують бензоклідину гідрохлорид при захворюваннях, пов'язаних з порушенням мозкового кровообігу, при станах напруженості і неважких депресіях, циркулярній депресії, психопатії та неврозах, ангіоневрозах. Призначають також при невротичних станах, що супроводжуються підвищеною дратівливістю, безсонням. При органічних психозах бензоклідину гідрохлорид може застосовуватися в поєднанні з іншими психотропними ЛЗ. При ГХ бензоклідину гідрохлорид ефективний в I і II стадії захворювання, його можна застосовувати в комбінації з іншими заспокійливими і гіпотензивними засобами. В окремих випадках при прийомі бензоклідину гідрохлориду всередину відзначаються *побічні ефекти*, а саме сухість у роті, легка нудота, при парентеральному введенні іноді спостерігається відчуття легкого сп'яніння; в рідкісних випадках можливі шкірні висипання. Ці явища зазвичай проходять самостійно і не потребують припинення лікування, у більш стійких випадках застосовують короткочасну перерву або зменшують дозу. *Протипоказаний* бензоклідину гідрохлорид при вираженій артеріальній гіпотензії і при порушенні функції нирок.

Гідроксизин (*hydroxyzine*) був один з перших блокаторів H₁-гістамінових рецепторів. Разом з тим, він проявляє седативний та анксиолітичний ефекти, володіє M-холінолітичними та протиблювотними властивостями. *Застосовується* в якості відносно «м'якого» анксиолітичного (транквілізуючого) засобу. *Показаннями до застосування* являється підвищена збудливість, напруга, відчуття страху, алкогольний та абстинентний синдроми, премедикація та сверблячий дерматоз. При застосуванні гідроксизину *іноді спостерігається* сонливість, загальна слабкість, запаморочення та інші холінолітичні ефекти. Цей ЛЗ *протипоказаний* при нирковій та печінковій недостатності, порфірії, глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, вагітності та лактації.

Таблиця 39. Лікарські форми анксиолітиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Chlordiazepoxide	Лібриум, Напотон, Радепур, Хлозепід Еленіум	Таблетки, капсули і драже	0,005; 0,01 і 0,025
<u>Diazepam</u>	Сібазон, Апаурин, Діазепабене, Діазепекс, Діапам	Таблетки для дітей; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,001 і 0,002; 0,5%-2 мл
Phenazepam	Феназепам	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,0005; 0,001 і 0,0025; 0,3%-1 мл
Oxazepam	Нозепам, Тазепам	Таблетки	0,01; 0,015 0,03
<u>Lorazepam</u>	Калмезе Лорам Лорафен Мерліт, Трапекс	Таблетки; Драже	0,0005; 0,001; 0,002 і 0,0025; 0,001 і 0,0025
Bromazepam	Бромазеп Бромідем Нормок Лексотан	Таблетки	0,0015; 0,003 і 0,006
Medazepam	Мезапам Нобрітем Рудотель	Таблетки; Гранули для приготування суспензії для дітей для внутрішнього вживання	0,01; 20,0
Hydrazinecarbo- nylmethylbromophenyl- dihydrobenzadiazepine	Gidazepam, Гідазепам	Таблетки	0,02 і 0,05
Estazolam	Нуктанол	Таблетки	0,002
Clorazepate	Транксен	Капсули	0,00375; 0,005 і 0,01
Clobazam	Фрізіум	Таблетки	0,005 і 0,01
<u>Alprazolam</u>	Алзолам, Алпрокс, Золдак, Кассадан, Ламоз	Таблетки; Таблетки ретард	0,00025; 0,0005; 0,001 і 0,002; 0,0005; 0,001; 0,002 і 0,003
Tetrazepam	Міоластан	Таблетки	0,05
Tofizopam	Грандаксин	Таблетки	0,05

Benactyzine	Амізил, Актозін	Таблетки	0,001 і 0,002
Hydroxyzine	Атаракс, Атазін	Таблетки; Сироп у флаконах; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,01 і 0,025; 0,2%-200 мл; 5%-2мл
Meprobamate	Мепротан, Miltown, Equanil, Meprospan	Таблетки	0,2
Buspirone hydrochloride	Буспар, Спитомін	Таблетки	0,005 і 0,01
Benzoclidine hydrochloride	Оксилідин	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м, п/шк.)	0,02 і 0,05; 2% і 5%-1мл
Tetramethyl tetra- azocyclo- cyandione	Mebicar, Мебікар, Адаптол	Таблетки	0,3 і 0,5
Trimetozine	Триметозин Триоксазин, Trioxazin, Sedoxazin, Trimetozinum	Таблетки	0,3

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення поняття анксиолітиків.
2. Класифікація анксиолітиків, препарати, їх МНН і торгові назви та шляхи введення.
3. Механізм дії анксиолітиків.
4. Фармакологічні ефекти, притаманні анксиолітикам, та показання до їх застосування.
5. Фармакобезпека застосування анксиолітиків.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Протипоказаннями до застосування гідроксизину є:

- A. Сверблячі дерматози
- B. Алкогольний абстинентний синдром
- C. *Гіпертрофія передміхурової залози
- D. Премедикація
- E. * Порфірія

2. Вкажіть препарати – похідні бензодіазепіну:

- A. *Нозепам
- B. Амізил
- C. Оксилідин
- D. *Хлосепід
- E. *Сибазон

3. *Виберіть анксиолітики, яким притаманний M-холінолітичний ефект:*

- A. Оксидін
- B. Мебікар
- C. *Гідроксизин
- D. *Амізил
- E. Сибазон

4. *Виберіть із запропонованих «денні» анксиолітики:*

- A. Diazepam
- B. *Benzoclidine hydrochloride
- C. Meprobamate
- D. Lorazepam
- E. *Trimetozine

5. *Вкажіть специфічний антагоніст (антидот) лоразепаму, який використовують у випадку його передозування*

- A. Унітіол
- B. *Флумазеніл
- C. Вікасол
- D. Атропін
- E. Ізонітрозин

Глава 17. Седативні ЛЗ

Седативні ЛЗ (лат. *sedatum* – заспокоювати) – ЛЗ, які володіють помірною заспокійливою дією.

Силою своєї дії седативні ЛЗ значно поступаються перед нейролептиками і транквілізаторами. Вони не викликають міорелаксації, атаксії, сонливості і явищ залежності. Седативні ЛЗ потенціюють ефект снодійних, ненаркотичних анальгетиків, антипсихотичних і анксиолітиків, полегшують настання сну, особливо при розладах невротичного характеру.

Класифікація седативних ЛЗ

1. Препарати рослинного походження:

- кореневище з коренями Валеріани
- настойка Валеріани
- Персен
- Дорміплант
- Валокормід
- Валоседан
- Корвалол
- Валосердин
- Валокордин
- трава Собачої Кропиви

- настойка Собачої Кропиви
- екстракт Пасифлори рідкий
- Ново-Пасит
- екстракт Кава-кава

2. Препарати синтетичного походження (броміди):

- Натрію бромід
- Калію бромід
- Бромкамфора

Механізм дії седативних ЛЗ

Броміди сприяють гальмівним процесам в корі головного мозку, концентрують поширене гальмування в ділянках його виникнення і перешкоджають поширенню до суміжних ділянок кори головного мозку, усуваючи тим самим гіпнотизацію, що сприяє відновленню «мозаїчної» активності кори. Ці препарати сприяють відновленню умовно-рефлекторної діяльності в тих випадках, коли є порушення співвідношення подразливого і гальмівного процесів. Заспокійлива дія бромідів значною мірою пов'язана із здатністю викликати явища парабіозу. За даними літератури бром підвищує поріг збудливості головного мозку, чим можна пояснити його антиепілептичний ефект. З другого боку, ефективність бромиду пропорційна ступеню збудження і типу психічної (вищої нервової) діяльності хворого.

Препарати рослинного походження послаблюють процеси збудження у ЦНС. Встановлена слабка адреноблокуюча дія Валеріани, а також позитивний вплив на гіпоталамус.

Фармакологічні ефекти:

- Седативний
- Потенціюючий (посилюють дію снодійних, анальгетиків, нейролептиків і транквілізаторів)
- Слабкий антифобічний
- Симпатолітичний (Кардіофіт)
- Адреноблокуючий (препарати Валеріани)

Показання до застосування:

- Неврози
- Легкі форми розладу сну
- Нейрогенні захворювання (виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, ГХ та ІХС)
- Нейроциркуляторна дистонія
- Клімактеричний синдром
- Підвищення нервово-м'язового збудження
- Спазмофілія
- Ларингоспазм

Побічні ефекти:

- Сонливість

- Легке запаморочення
- Загальна слабкість
- Хронічне отруєння бромідами – *бромізм* (загальмованість, апатія, кон'юктивіт, риніт, кашель, висипки у вигляді акне). *Антидот бромідів* – натрію хлорид

Протипоказання:

- Індивідуальна непереносимість
- Гіпотонія
- Міастенія
- Виражений атеросклероз
- Серцево-судинна недостатність
- Захворювання нирок
- Екзантематозний і бульозний висип на шкірі
- Ендогенні депресії, вагітність і лактація (екстракт Кава-кава)

Таблиця 40. Лікарські форми седативних ЛЗ

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Valerian	Кореневище з коренями Валеріани Настойка Валеріани Персен Персен форте	Рослинна сировина; Порошок у фільтрах- пакетах; Рідина для вживання всередину; Таблетки комбіновані; Капсули комбіновані	50 і 100; 1,5 30 мл
Valerian et Melissa	Дорміплант	Таблетки комбіновані	
Valerian et Valley	Валокормід	Рідина для вживання всередину	30 мл
Valosedan		Рідина для вживання всередину	100 мл
<u>Corvalolum</u>		Розчин у флаконах- крапельницях для вживання всередину	15 мл і 25 мл
Valoserdinum		Розчин у флаконах- крапельницях для вживання всередину	15; 20; 25 і 30 мл
Valocordin	Мілокордин	Розчин у флаконах- крапельницях для вживання всередину	20 мл
Herba Leonuri		Подрібнена сировина в пакетиках	50,0; 75,0; 100,0 і 150,0

Tinctura Leonuri		Рідина у флаконах-крапельницях для вживання всередину	25; 40 і 50 мл
Extractum Passiflorae fluidum		Рідина у флаконах для вживання всередину	25 мл
<u>Novo-Passit</u>		Розчин у флаконах для вживання всередину	100 мл
Sodium bromide	Натрію бромат, Natrium bromatum	Порошок і таблетки; Розчин, Розчин з фруктовим сиропом для дітей в скляних флаконах	0,5; 3% 1%, 2%, 3% - 100 мл
Potassium bromide	Калію бромат, Kalium bromatum	Порошок і таблетки; Розчин з фруктовим сиропом для дітей в скляних флаконах по	0,5г; 1%, 2%, 3% - 100 мл
Bromcamphora	Камфора бромиста	Порошок і таблетки	0,15 і 0,25

Таблиця 41. Склад комбінованих седативних препаратів

Назва комбінованого препарату	Склад	Кількість кожного компоненту
Персен	сухий екстракт Валеріани екстракт М'яти перцевої екстракт Меліси	50 мг 25 мг 25 мг
Персен форте	сухий екстракт Валеріани екстракт М'яти перцевої екстракт Меліси	125 мг 25 мг 25 мг
Дорміплант	екстракт Валеріани екстракт Меліси	160 мг 60 мг
Валокормід	настойка Валеріани настойка Конвалії настойка Беладонни натрію бромід ментол вода дистильована	10 мл 10 мл 5 мл 4,0 0,25 до 30 мл
Валоседан	екстракт Валеріани настойка Хмелю настойка Глоду настойка Ревеню натрію барбітал спирт етиловий вода дистильована	0,3 0,15 0,133 0,83 0,2 20 мл до 100 мл

Корвалол	етиловий ефір α - бромізовалеріанової кислоти фенобарбітал натрію гідроксид олія М'яти перцевої суміш етилового спирту 96% і води дистильованої	20,0 18,26 78,62 мл 164,0 до 1000 мл
Валосердин	етиловий ефір α - бромізовалеріанової кислоти фенобарбітал олія м'яти перцевої олія материнки вода дистильована	20,0 20,0 1,4 0,2 до 1000 мл
Валокордин	етиловий ефір α - бромізовалеріанової кислоти фенобарбітал олія М'яти перцевої олія Хмелю суміш етилового спирту 96% і води дистильованої	20,0 20,0 1,4 0,2 до 1000 мл

Характеристика окремих препаратів

Кореневища з коренями Валеріани. Препарати Валеріани зменшують збудливість ЦНС, підсилюють дію снодійних, мають також і спазмолітичні властивості. Їх *застосовують* як заспокійливі ЛЗ при нервовому збудженні, безсонні, неврозах серцево-судинної системи, при спазмах ШКТ, часто в поєднанні з іншими заспокійливими і серцевими ЛЗ.

Валокормід. Заспокійливий, спазмолітичний засіб Валокормід застосовують при серцево-судинних неврозах, які супроводжуються брадикардією.

Корвалол. Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, що входить до складу Корвалолу, є седативним і спазмолітичним засобом; у великих дозах виявляє також і легку снодійну дію. Фенобарбітал-натрій в дозах, що надходять в організм при прийомі Корвалолу, виявляє легку седативну та судинорозширювальну дію без помітного снодійного ефекту. М'ятна олія проявляє рефлекторний судинорозширювальний та спазмолітичний ефект. *Застосовують* Корвалол при неврозах з підвищеною дратівливістю, при помірно виражених спазмах коронарних судин, тахікардії, безсонні; в ранніх стадіях ГХ; при спазмах кишківника. Корвалол добре переноситься: навіть при тривалому застосуванні *побічні ефекти* не відзначаються. В окремих

випадках в денні години можуть спостерігатися сонливість і легке запаморочення, при зменшенні дози ці явища проходять.

Ново-Пасит – комбінований ЛП, що складається з комплексу екстрактів з лікарських рослин (Глід звичайний, Хміль звичайний, Звіробій продирявлений, Меліса лікарська, Пасифлора, Бузина чорна, Валеріана лікарська) і Гвайфенезину. Ново-Пасит виявляє седативну і анксиолітичну дію, усуває страх, психічну напругу, розслаблює гладенькі м'язи. *Показання до застосування:* легкі форми неврастенії, що супроводжуються дратівливістю, тривогою, страхом, втомою, неухважністю, порушенням пам'яті, психічним виснаженням; легкі форми розладів сну, головні болі, обумовлені нервовим напруженням; мігрень; підвищена нервово-м'язева збудливість; клімактеричний синдром; функціональні захворювання ШКТ (диспепсичний синдром, синдром «подразненого кишківника»); вегетосудинна дистонія; дерматози, що супроводжуються свербіжем (атопічна екзема, себорейна екзема, кропив'янка). *Побічні ефекти:* запаморочення, млявість, втома, сонливість, зниження концентрації уваги; нудота, блювання, печія, діарея, закрепи; свербіж, екзантема, м'язева слабкість, судоми. *Противоказання:* міастенія, підвищена чутливість до компонентів препарату. *З обережністю* призначати Ново-Пасит хворим з важкими органічними порушеннями ШКТ. Пацієнтам, які приймають Ново-Пасит, слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкої рухової і психічної реакції. *Не призначають* дітям до 12 років.

Трава Собачої Кропиви. Застосовують у вигляді настою, настоянки або екстракту як заспокійливий ЛЗ. *Призначають* при підвищеній нервовій збудливості, серцево-судинних неврозах, у ранніх стадіях ГХ. За характером дії він близький до препаратів Валеріани. Іноді призначають траву Собачої Кропиви у вигляді збору з коренем Валеріани, плодами Кмину і Фенхелю.

Трава Пасифлори. Настоянка та екстракт Пасифлори проявляють заспокійливу дію на ЦНС, мають протисудомні властивості. Рідкий спиртовий екстракт призначають при підвищеній збудливості, безсонні. *Противоказання:* стенокардія, інфаркт міокарда, атеросклероз церебральних і коронарних судин.

Натрію бромід. ЛП бромю концентрують і посилюють процеси гальмування в корі головного мозку; вони можуть відновлювати рівновагу між процесами збудження і гальмування, особливо при підвищеній збудливості ЦНС. *Застосовують* препарати бромю при неврастенії, неврозах, істерії, підвищеній дратівливості, безсонні, ГХ, а також при епілепсії і хорей. При тривалому прийомі бромідів можливі *побічні ефекти:* бромізм: нежить, кашель, кон'юнктивіт, загальна слабкість, ослаблення пам'яті, шкірний висип (*acne bromica*). У цих випадках відмінюють прийом ЛП і вводять в організм великі кількості натрію хлориду (харчова сіль): 10-20 г на добу в поєднанні з великою кількістю води: 3-5 л на добу.

У процесі лікування необхідно стежити за функцією шлунку (раз в тиждень призначають проносну сіль), полоскати рот, стежити за чистотою шкіри (часте миття).

Бромкамфора, як і інші броміди, проявляє заспокійливий вплив на ЦНС; крім того, покращує серцеву діяльність. *Призначають* при підвищеній нервовій збудливості, неврастенії, неврозах серця.

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення поняття седативних ЛЗ.
2. Класифікація седативних ЛЗ, препарати, їх МНН, торгові назви, склад та шляхи введення.
3. Фармакологічні ефекти седативних ЛЗ.
4. Показання до застосування седативних ЛЗ.
5. Фармакобезпека застосування седативних ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Показаннями до застосування екстракту Пасифлори є:*

- A. стенокардія
- B. *безсоння
- C. *підвищена збудливість
- D. деменція
- E. девіантна поведінка дітей

2. *Показаннями до застосування Корвалолу можуть бути:*

- A. *спазми кишківника
- B. *безсоння
- C. брадикардія
- D. *спазм коронарних судин
- E. закрепи

3. *Натрію бромід може викликати при тривалому застосуванні:*

- A. “сирний” синдром
- B. лікарську залежність
- C. *бромізм
- D. синдром відміни
- E. пристрасть

4. *Які з представлених комбінованих седативних ЛЗ містять похідні барбітурової кислоти?*

- A. Дорміплант
- B. *Валокордин
- C. Персен
- D. Ново-Пасит
- E. *Корвалол

5. *Вкажіть можливі побічні ефекти седативних ЛЗ:*

- A. неврози

- В. безсоння
- С. *сонливість
- Д. *загальна слабкість
- Е. підвищення нервово-м'язового збудження

Розділ 18. Гіпнотики (Снодійні лікарські засоби)

Гіпнотики, або снодійні ЛЗ – це ЛП, які викликають сон, поглиблюють його і попереджують нічні пробудження.

Сон – це періодичний функціональний стан організму людини, який характеризується вимкненням свідомості та зниженням здатності нервової системи відповідати на зовнішні подразники. Нормальний, фізіологічний сон людини має певну циклічну організацію. У здорових людей протягом ночі відбувається від 2 до 6 завершених циклів, у кожному з яких виділяють *фазу синхронізованого* (ортодоксального, *повільного*, передньомозкового) і *фазу десинхронізованого* (парадоксального, *швидкого*, задньомозкового) сну. Крім того, фазі повільного сну властиво закономірне чергування кількох стадій (рівнів) глибини. *Перша стадія* – це перехід від активного неспання до стану сонливості. *Друга стадія* відповідає дрімоті, *третья* є початком власне сну – поверхневий сон, *четверта* і *п'ята* – це глибокий сон. Повільний сон становить близько 75-80% від загальної тривалості сну. Після цього різко змінюється якість сну – з'являються швидкі рухи очних яблук, пришвидшується дихання, змінюється пульс, виникають хаотичні м'язові скорочення. Глибина сну збільшується, хоча на ЕЕГ реєструється картина, властива періоду неспання. Саме тому фазу швидкого сну називають парадоксальною. *Швидкий сон* – період сновидінь і активного перероблення інформації – становить 20-25% загальної тривалості сну. *Інсомнія* – порушення нічного сну, що характеризується кількісними і якісними змінами структури і формули сну.

Вимоги до гіпнотиків: 1) відновлювати нормальний сон, тобто не порушувати чергування фаз сну; 2) бути ефективними і безпечними для різних груп хворих; 3) здійснювати швидкий ефект; 4) забезпечувати оптимальну тривалість сну; 5) не пригнічувати дихання, не порушувати пам'ять; 6) не викликати звикання, фізичної і психічної залежності.

Класифікація гіпнотиків (за хімічною будовою)

1. *Похідні барбітурової кислоти:*

- Phenobarbital (Фенобарбітал)
- Reladorm (Реладорм): cyclobarbital + diazepam

2. *Похідні бензодіазепіну:*

- Nitrazepam (Нітразепам)
- Flunitrazepam (Флунітразепам)

- Flurazepam (Флуразепам)
- Brotizolam (Бротизолам)
- Triazolam (Триазолам)
- Temazepam (Темазепам)
- Midazolam (Мідазолам)
- 3. Похідні імідазопіридину:**
- Zolpidem (Золпідем)
- 4. Похідні піролопіразину:**
- Zopiclone (Зопіклон)
- 5. Похідні тіазолу:**
- Clometiazole (Клометіазол)
- 6. Бромурейди:**
- Bromisoval (Бромізовал)
- 8. Інші хімічні групи:**
- Doxylamine (Доксиламін)

Снодійним ефектом володіють ЛЗ інших фармакологічних груп:

- *антипсихотичні:* хлорпромазин, клозапін, хлорпротиксен, промазин, левомепромазин
- *анксиолітики:* гідроксизин, бензоклідін
- *антидепресанти:* піпофезин, амітриптилін
- *антигістамінні препарати:* дифенгідрамін, інш.

Механізм дії

Барбітурати надають швидкий снодійний ефект навіть у важких випадках безсоння, але істотно порушують фізіологічну структуру сну, скорочуючи парадоксальну фазу. Механізм снодійного, протисудомного та седативного впливів барбітуратів – аллостерична взаємодія з ділянкою ГАМК-рецепторного комплексу (барбітуратні рецептори), що призводить до підвищення чутливості ГАМК-рецептора до медіатора та збільшення тривалості активованого стану хлорних іонних каналів, пов'язаних з цим рецепторним комплексом. В результаті виникає, пригнічення стимулюючого впливу ретикулярної формації стовбурової частини головного мозку на його кору.

Бензодіазепіни зв'язуються зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами, які входять до складу ГАМК_A-рецептора, та підвищують чутливість останніх до медіатору ГАМК. Активація ГАМК-рецептора сприяє відкриттю хлорних іонних каналів, гіперполяризації мембрани і пригнічення активності нейронів мозку.

Зопіклон і золпідем – це ЛЗ нового покоління, вони також взаємодіють з ГАМК_A-рецепторами. У структурі ГАМК_A-рецептора виділяють три підтипи. *Омега-1* та *омега-2*-підтипи розташовані в різних відділах ЦНС: лімбічній системі, гіпокампі, ретикулярній формації стовбура мозку, *омега-3* – переважно в периферичних тканинах. Зопіклон і золпідем взаємодіють лише з омега-1 і -2 підтипами, тому і викликають менше побічних реакцій

порівняно із бензодіазепінами, які впливають на три підтипи ГАМК_A-рецептора.

За тривалістю дії бензодіазепіни поділяються на:

- препарати короткої дії ($T_{1/2} = 1,5-3$ год): мідазолам, триазолам, бротизолам.
- препарати середньої тривалості дії ($T_{1/2} = 8-12$ год): темазепам, лоразепам, естазолам.
- препарати тривалої дії ($T_{1/2} = 24$ год): нітразепам, флунітразепам, флуразепам

Фармакологічні ефекти:

- Снодійний
- Седативний
- Потенціюючий (нітразепам, мідазолам, флунітразепам, похідні барбітурової кислоти, метаквалон)
- Протисудомний (похідні барбітурової кислоти і бензодіазепіну, метаквалон, золпідем)
- Анксіолітичний (похідні бензодіазепіну, золпідем)
- Міорелаксанти (похідні барбітурової кислоти і бензодіазепіну, метаквалон, золпідем)
- Транквілізуючий (похідні бензодіазепіну)
- Снодійні засоби є індукторами мікросомальних ферментів печінки, тому знижують ефективність ЛЗ, які метаболізуються за допомогою цих печінкових ферментів (мезатон, серцеві глікозиди, резерпін, адреналін).

Показання до застосування:

- Порушення акту засинання (бротизолам, мідазолам, триазолам, циклобарбітал, реладорм, зопіклон, золпідем, доксиламін, бромізовал)
- Порушення тривалості сну (нітразепам, флунітразепам, метаквалон, золпідем)
- Купірування судомного синдрому (нітразепам, фенобарбітал)
- Премедикація (нітразепам, флунітразепам, мідазолам, похідні барбітурової кислоти, метаквалон)
- Неврози (нітразепам)
- Хорея, кашлюк (бромізовал)

Побічні ефекти:

- Підвищена сонливість протягом дня, зниження концентрації уваги, погіршення настрою, порушення координації рухів
- Порушення пам'яті
- Пригнічення дихального центру
- Толерантність
- Лікарська залежність
- Синдром відміни

Протипоказання:

- Вік до 15 років
- Вагітність, лактація
- Виражена дихальна недостатність
- Ідіосинкразія

Характеристика окремих препаратів

Нітразепам (*nitrazepam*) фармакологічно відрізняється вираженим заспокійливим і снодійним ефектами. У великих дозах він має м'язорелаксуючу, протисудомну дію та пригнічує умовні рефлекси. Снодійна дія цього ЛП пов'язана головним чином з впливом на підкоркові утворення мозку і зменшенням емоційної збудливості і напруги. Нітразепам сприяє виникненню фізіологічного сну та поглиблює його. *Застосовують* нітразепам як снодійний засіб при порушеннях сну різного походження. Найбільш ефективний він у випадках легкої та середньої важкості розладів сну, переважно при функціонально-емоційних розладах. Сон настає через 20-45 хв., триває 6-8 год. Почуття важкості, розбитості після сну (післядія) не відзначається. У зв'язку з заспокійливим, снодійним і м'язорозслаблюючим ефектами може застосовуватися в анестезіологічній практиці в до- і післяопераційному періоді. При застосуванні нітразепаму, особливо у великих дозах, відмічаються *побічні ефекти*: денна сонливість, в'ялість, атаксія, порушення координації рухів, головний біль та запаморочення. Зрідка відмічається нудота, діарея, зниження АТ, пригнічення дихання та шкірні алергічні реакції. *Протипоказаннями до застосування є*: вагітність (особливо у перші три місяці), міастенія, захворювання печінки та нирок з порушенням їх функції. *Специфічним антагоністом* нітразепаму, як і всіх інших бензодіазепінів, являється флумазеніл.

Флуразепам (*flurazepam*). Відмінність даного ЛЗ від попереднього є більш тривалий снодійний ефект – до 24 годин і більше. Цей ЛП *протипоказаний* при порушеннях дихання, при парадоксальних реакціях на алкоголь або седативні ЛЗ, при вагітності.

Темазепам (*temazepam*) *застосовують* в якості снодійного ЛЗ при порушеннях засинання, неврозах, неврастенія та інволюційній депресії. Темазепам *протипоказаний* при міастенії, порушення функції печінки та нирок, алкогольної інтоксикації, обструктивних захворюваннях легень, анемії, вагітності.

Мідазолам (*midazolam*). Характерною особливістю цього ЛЗ являється його виражена снодійно-наркотизуюча (гіпнотична) дія, у зв'язку з чим мідазолам застосовують в анестезіологічній практиці для премедикації, введення в наркоз і його підтримання. Як снодійний засіб його *застосовують* при порушеннях засинання та раннього пробудження.

Зопіклон (*zopiclone*) – ЛЗ середньої тривалості дії, T_{1/2} дорівнює 3-6 год. *Застосовується* зопіклон при порушеннях сну різного генезу, не

порушує фазу сну, яка необхідна для поновлення психічних функцій (пам'яті, здатності до навчання), і продовжує фазу сну, яка необхідна для фізичного відновлення.

Золпідем (zolpidem) – ЛЗ короткої тривалості дії, T1/2 дорівнює 2-3 год. Золпідем скорочує період засинання, зменшує кількість нічних пробуджень, підвищує тривалість і якість сну, не порушуючи структуру сну. *Протипоказаний* дітям віком до 15 років.

Зопіклон і золпідем не мають післядії, седативної дії, не впливають на денну активність і проявляють низьку вірогідність формування звикання.

Доксиламін (doxylamine) проявляє H1-гістаміноблокуючу, M-холінолітичну дію та має седативно-снодійну активність. *Застосовують* його для полегшення засинання та збільшення тривалості сну. Серед можливих *побічних ефектів* відмічається сонливість та M-холінолітичні ефекти (сухість шкіри та слизових оболонок, зниження секреції залоз, параліч акомодатції, підвищення ВОТ, закрепи, затримка сечовипускання). Цей ЛЗ *протипоказаний* при глаукомі, доброякісній гіпертрофії передміхурової залози та лактації.

Клометіазол (clometiazole) виявляє снодійну та протиепілептичну дію. *Застосовують* при порушеннях сну, епілептичному статусі, еклампсії та передекламписичних станах, для премедикації, при станах гострого збудження, а також для лікування абстинентного синдрому і делірію при алкоголізмі.

Таблиця 42. Лікарські форми гіпнотиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
<u>Nitrazepam</u>	Берладорм, Нітразадон, Нітросан, Радедорм, Еуноктин, Apodorm, Benzalin, Berladorm, Calsmin, Dumolid, Epibenzalin, Epinelbon, Hipnax, Hipsal, Insomin, Livetan, Magadon, Mitidin, Mogadan, Nelbon, Neozepam, Nitram, Nitrenpax, Nitrodiazepam, Pacidrim, Serenex, Sonnolin, інш.	Таблетки	0,005 і 0,01
Flunitrazepam	Рогіпноль, Сомнубене Hypnodorm, Hypnosedon, Valsera,	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,001 і 0,002; 0,2%-1мл

	Narcozep, Primum, Rohypnol, Sedex, Somnubene, інш.		
Flurazepam	Аро-Flurazepam, Dalmane, Dalmadorm,	Капсули	0,015 і 0,03
Brotizolam	Лендормін, Lendormin	Таблетки	0,00025
Triazolam	Хальціон, Сонгар, Аро-Triazo, Аро-Triolam, Clorazolam, Insomnium, Novidorm, Nuctan, Somneton, Songar, інш.	Таблетки	0,00025
Temazepam	Сингопам, Signoram	Таблетки	0,01
Midazolam	Дормікум, Флормідал, Фулсед, Dormicum, Dormonid, Flormidal, Fulsed, Versed	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах, у флаконах (в/в, в/м)	0,0075 і 0,015; 0,5%-1 і 3мл 0,1%-5 і 10мл
Zolpidem	Івадал, Гіпноген, Санвал, Нітрест, Нурноген, Ivadal, Sanval	Таблетки	0,005 і 0,01
<u>Zopiclone</u>	Імован, Релаксон, Сомнол, Піклодорм, Imovan, Zimovane	Таблетки	0,0075
Phenobarbital	Фенобарбітал, Адонал, Фенемал, Luminal, Люмінал, Barbiphen, Dormiral, Epanal, Fenemal, Gardenal, Нурнотал, Lepinal, Мерфбарбітал, Neurobarb, Nirvonal, Phenobarbitone, Sedonal, Sevenal, інш.	Порошок, таблетки	0,005 (для дітей); 0,05 і 0,1 (для дорослих)
cyclobarbital + diazepam	Reladorm	Таблетки	0,1 + 0,01
Bromisoval	Бромурал, Abroval, Albroman, Alluval, Alural, Bromisoval, Bromodorm, Bromuralum, Bromuresan,	Таблетки	0,3

	Dormigene, Isobromyl, Isonaurin, Isoval, Leunerval, Sedural, Somnibrom, Somnurol, Valurea, інш.		
<u>Doxylamine</u>	Донорміл, Юнісом, Donormil	Таблетки звичайні і таблетки шипучі	0,015
Clometiazole	Геміневрин, Хеміневрин, Chlormethiazole, Clomiazine, Distraneurin, Distrapax, Hemineurine, Heminevrin, Somneurin, Somnevrin	Капсули; Ліофілізований порошок для приготування ін'єкційного розчину (в/в)	0,3; 4,0

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Визначення поняття гіпнотиків, механізм їх дії.
2. Класифікація гіпнотиків, їх МНН, торгові назви та шляхи введення.
3. Фармакологічні ефекти гіпнотиків.
4. Побічні ефекти, притаманні гіпнотикам.
5. Показання та протипоказання до застосування гіпнотиків.
6. Фармакобезпека застосування гіпнотиків.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Показаннями до застосування клометіазолу є:

- A. невротенії
- B. *делірій при алкоголізм
- C. *епілептичний статус
- D. *премедикація
- E. *порушення сну

2. Доксиламін протипоказаний при:

- A. безсонні
- B. сверблячих дерматозах
- C. *глаукомі
- D. *гіпертрофії передміхурової залози
- E. *закрепи

3. Який з представлених снодійних ЛЗ є препаратом короткої дії?

- A. Фенобарбітал
- B. Діазепам
- C. Хлордіазепоксид
- D. *Тріазолам

Е. Флуразепам

4. Яке з представлених нижче стверджень є коректним?

А. Фенобарбітал володіє аналгезивною дією

В. Діазепам та фенобарбітал стимулюють Р450 ферментну систему

С. Фенобарбітал використовується для лікування гострої порфірії

Д. *Фенобарбітал викликає пригнічення дихання, яке посилюється при одночасному вживанні алкоголю

Е. Буспірон володіє подібними до бензодіазепінів ефектами

5. Яке з представлених нижче стверджень є коректним?

А. бензодіазепіни прямо відкривають хлорні канали

В. бензодіазепіни проявляють аналгетичний ефект

С. клінічне покращення стану тривоги, занепокоєння потребує від 2-х до 4-х тижнів лікування бензодіазепінами

Д. *усі бензодіазепіни мають седативний ефект

Е. бензодіазепіни, як і інші ЛЗ, які пригнічують ЦНС, легко здійснюють загальну анестезію.

Розділ 19. Протиепілептичні, протипаркінсонічні лікарські засоби

Протиепілептичні ЛЗ

Протиепілептичні засоби – ЛЗ, які знімають або запобігають виникненню судом при такому захворюванні, як *епілепсія*. Це захворювання є наслідком виникнення в корі головного мозку або підкіркових мозкових центрах (чорна субстанція) вогнища збудження, яке передається на нервові і м'язові системи, що призводить до розвитку *епілептичних судомних нападів* чи *епілептичного стану*. Причину епілепсії не з'ясовано, тому основні ЛЗ спрямовані на усунення судомного нападу або його профілактику. Головною клінічною ознакою епілепсії є раптовий напад клонічних або тетанічних судом із втратою свідомості. Епілепсія проявляється у вигляді *малих епілептичних нападів* (абсанс-епілепсія) – непритомність, яка часто поєднується з автоматичними чи клонічними судомами, особливо судомами повік; та *великих епілептичних нападів*, при яких часто передують аура, після якої виникають загальні тоніко-клонічні судоми і втрата свідомості. *Клонічним судомам* властиве періодичне скорочення і розслаблення м'язів, а *тонічним*, або *тетанічним*, – одночасне скорочення м'язів – згиначів і розгиначів, що супроводжується напруженою позою із закинutoю головою, виділенням кров'янистої слини внаслідок прикушування язика.

Класифікація протиепілептичних засобів

1. *Похідні барбітурової кислоти:*

- Phenobarbital (Фенобарбітал)

- Benzobarbital (Бензобарбітал)
- Benzamil (Бензаміл)
- Primidone (Примідон)
- 2. **Стимулятори ГАМК-ергічних процесів (вальпроати):**
 - Valproic acid (Вальпроєва кислота)
 - Vigabatrin (Вігабатрин)
 - Tiagabine (Тіагабін)
 - Valpromide (Вальпромід)
- 3. **Інгібітори збуджуючих нейромедіаторних кислот:**
 - Lamotrigine (Ламотриджин)
 - Topiramate (Топірамат)
- 4. **Препарати змішаної («гібридної») нейромедіаторної дії:**
 - Felbamate (Фелбамат)
 - Carbamazepine (Карбамазепін)
 - Oxcarbazepine (Оскарбазепін)
 - Phenytoin (Фенітоїн)
- 5. **Похідні бензодіазепіну:**
 - Clonazepam (Клоназепам)
 - Diazepam (Діазепам)
- 6. **Різні препарати:**
 - Ethosuximide (Етосуксимід)
 - Rufhemide (Пуфемід)
 - Gabapentine (Габапентин)

Механізм дії

Механізм протисудомної дії протиепілептичних препаратів досить складний. **Вальпроати** блокують фермент гамма-аміномасляну трансаміназу, яка забезпечує перетворення ГАМК на янтарний напівальдегід у циклі ГАМК. Внаслідок пригнічення ферменту накопичується більша кількість гальмівного медіатора ГАМК, що призводить до зниження активності нервових клітин в епілептичному вогнищі. **Ламотриджин** пригнічує потенціалзалежні натрієві канали і вивільнення збуджувальної глютамінової кислоти, яка провокує судомну активність. Основним механізмом дії **фенітоїну** є пригнічення не самого епілептичного вогнища в корі головного мозку або в підкіркових структурах, а зменшення іррадіації епілептичних розрядів на інші мозкові центри. Поряд з цим препарат зменшує збудливість нервових клітин і підвищує поріг для вторинних слідових розрядів, які зумовлюють підтримання епілептичної активності. Ймовірно, такий ефект зумовлений пригніченням НАДН-дегідрогеназної активності в мітохондріях нервових клітин, значним зменшенням споживання кисню в них, а отже, недостатнім енергетичним забезпеченням епілептичних розрядів. Не менше значення має знижене проникнення кальцію в нервові клітини та іонізація його в клітинах, які продукують медіатори і гормони, спроможні провокувати розвиток епілептичних

розрядів. **Карбамазепін** діє переважно на нервові клітини спинного і довгастого мозку. Він нормалізує обмін речовин, активує холін- та адренергічну медіаторну системи, значно пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФази, знижує підвищений рівень цАМФ, що розглядається як основний механізм його протиепілептичного ефекту. **Фелбамат** стимулює гліцинові (гальмівні) рецептори, та блокує аспартатні (стимулюючі) рецептори і натрієві канали нервових клітин. **Етосуксимід** зв'язується з ГАМК-трансферазою, що призводить до зменшення її активності. Крім того, він при тривалому використанні зменшує активність Na^+ , K^+ -АТФази мозку. Однак, препарат зменшує розвиток малих форм епілепсії і є майже неефективним при великих судомних нападах.

ЛЗ для зняття епілептичного статусу: внутрішньовенне введення діазепаму з наступним введенням фенітоїну; лоразепам; фенобарбітал; фенітоїн у вигляді монотерапії; ЛЗ для наркозу.

Серед протиепілептичних виділяють *препарати першої генерації:* фенобарбітал, фенітоїн, суксинімід, примідон, етосуксимід, бензодіазепіни та *препарати другої генерації:* солі вальпроєвої кислоти, карбамазепін.

Фармакологічні ефекти:

- Протисудомний (антиконвульсивний)
- Седативний (фенобарбітал)
- Снодійний (фенобарбітал, бензобарбітал, примідон, діазепам)
- Анксиолітичний (вальпроєва кислота, етосуксимід, діазепам)
- Аналгетичний (карбамазепін, етосуксимід)

Показання до застосування:

- Епілепсія
- Судомний синдром при запальних захворюваннях головного мозку (менінгіт, енцефаліт), пухлинах головного мозку, черепно-мозкових травмах, істеричних нападах, отруєннях фосфорорганічними інсектицидами
- Великі напади епілепсії (крім пуфеміду, етосуксиміду)
- Малі напади епілепсії (крім фенобарбіталу, бензобарбіталу, карбамазепіну)
- Невралгія трійчастого нерва (карбамазепін, етосуксимід).
- Глософарингеальна невралгія.
- Епілептичні судоми при розсіяному склерозі, пароксизмальна дизартрія і атаксія, пароксизмальні парестезії і напади болю
- Судомний синдром при правці, еклампсії, отруєнні судомними отрутами (діазепам)
- Психомоторні еквіваленти епілепсії (крім бензобарбіталу, етосуксиміду, пуфеміду)
- Міоклонус епілепсії (клоназепам, вальпроєва кислота, діазепам).
- Епілептичний статус (діазепам, лоразепам, фенітоїн, фенобарбітал)

- Попередження розвитку судомних нападів при синдромі алкогольної абстиненції (в умовах стаціонару)

Побічні ефекти:

- Вторинна резистентність – толерантність.
- Дозозалежні побічні ефекти: гематологічні (вальпроати, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон) – лейкопенії, тромбоцитопенії, мегалобластичні анемії; зі сторони ЦНС (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, топірамат) – ураження ствола мозку і мозочка, з атаксією, дизартрією, ністагмом; тремор, ступор.
- Дозонезалежні побічні ефекти: ураження печінки (фенітоїн, карбамазепін, вальпроати); панкреатит (вальпроати), синдром Стівена-Джонсона (фенітоїн, фенобарбітал, етосуксимід, карбамазепін); алергічний дерматит і сироваткова хвороба.
- Тератогенний ефект
- Синдром відміни
- Індукція мікросомальних ферментів печінки (фенітоїн, карбамазепін).
- Погіршення психічних та фізичних реакцій

Протипоказання:

- Вагітність і лактація
- Порушення функції печінки (гострий і хронічний гепатити, печінкова порфірія), порушення функції нирок та органів кровотворення
- Підвищена чутливість до ЛЗ
- АВ-блокада
- Черепно-мозкова травма, пухлини мозку (примідон)
- Бронхіальна астма (карбамазепін)

Характеристика окремих препаратів

Фенобарбітал (*phenobarbital*) проявляє заспокійливу, спазмолітичну, снодійну і протисудомну дію. У порівнянні з іншими барбітуратами сильніше знижує збудливість рухових центрів головного мозку, у зв'язку з чим знаходить широке застосування при лікуванні епілепсії, еклампсії, хореї і спастичних паралічів. У малих дозах чинить позитивний вплив при початкових стадіях гіпертонічної хвороби і при судинних спазмах (мігрень, стенокардія). При спазмах гладенької мускулатури фенобарбітал *можна застосовувати* в поєднанні з препаратами Красавки, папаверином та іншими спазмолітичними засобами. При застосуванні фенобарбіталу можливі такі *побічні ефекти*: сонливість, депресія, ністагм, атаксія, психічна та фізична залежність, зниження АТ, алергічні реакції, біль в м'язах та суглобах. Фенобарбітал *протипоказаний* при органічних ураженнях печінки та нирок, алкоголізмі, наркоманії, міастенії, перші три місяці вагітності, при лактації. Фенобарбітал виявляє здатність викликати індукцію ферментів та підсилювати активність монооксигеназної ферментної системи печінки, що

необхідно враховувати при одночасному його застосуванні з іншими ЛЗ, дія яких може при цьому ослаблюватися. Так, при одночасному застосуванні з фенобарбіталом послаблюється дія трициклічних антидепресантів, парацетамолу, глюкокортикостероїдів (ГКС), естрогенів, пероральних контрацептивів і особливо антикоагулянтів груп 4-оксикумарину (неодикумарин) та індандіону (фенілін). З індукцією ферментів печінки пов'язана також здатність фенобарбіталу зменшувати гіпербілірубінемію, тому препарат використовується для лікування та профілактики гемолітичної хвороби в новонароджених. Дія засобів, які пригнічують ЦНС, під впливом фенобарбіталу посилюється. Дифенін і вальпроати підвищують вміст фенобарбіталу в плазмі крові.

Примідон (*primidone*), **Гексамідин** проявляє протисудоромну дію, але на відміну від фенобарбіталу не володіє вираженим снодійним ефектом. *Застосовують* головним чином при великих судомних нападах. Менш ефективний при легких абортівних випадках і психічних еквівалентах. Гексамідин малотоксичний. У перші дні лікування можливі легка сонливість, запаморочення, головний біль, атаксія, нудота; можуть також розвинутися анемія, лейкопенія і лімфоцитоз. Ці явища зазвичай самостійно проходять. При необхідності поступово зменшують дозу, або препарат повністю відміняють на декілька днів, після чого призначають у зменшеній дозі. При розвитку анемії рекомендується одночасно з гексамідином призначати фолієву кислоту. Гексамідин *протипоказаний* при захворюваннях печінки, нирок і кровотворних органів, вагітності.

Вальпроєва кислота (*valproic acid*), **Конвулекс**, **Ацедипрол** являється інгібітором ГАМК-трансферази, підвищує вміст ГАМК в ЦНС, що обумовлює зниження порогу збудливості та рівня судомної готовності рухових зон головного мозку. *Призначають* дорослим і дітям при різних видах епілепсії: малій (абсанси), великій (судоми) та поліморфній. Препарат найбільш ефективний при абсансах та скроневих псевдоабсансах. Ацедипрол також покращує психічний стан та настрої хворих, проявляє транквілізуючий ефект. При застосуванні ацедипролу можливі такі *побічні ефекти*: диспесія, анорексія або підвищення апетиту, атаксія, сонливість, алергія. При тривалому застосуванні у великих дозах можливе зворотнє випадіння волосся. Інколи спостерігається порушення функції печінки, підшлункової залози та кровотворних органів. Препарат *протипоказаний* при порушеннях функції печінки, підшлункової залози, геморагічному діатезі, вагітності та лактації.

Фенітоїн (*phenytoin*), **Дифенін** *застосовують* для лікування епілепсії, головним чином великих судомнихпадів, синдрому Мен'єра. Фенітоїн ефективний при деяких формах серцевих аритмій (особливо при аритміях, викликаних передозуванням серцевих глікозидів). При застосуванні дифеніну можливі *побічні ефекти*: запаморочення, збудження, підвищення температури, утруднення дихання, нудота, блювання, тремор, атаксія, ністагм, гірсутизм, шкірні висипи, свербіж, гіперплазія ясен,

лімфоаденопатія. При виражених побічних проявах необхідно поступово зменшувати дозу або припинити подальше застосування препарату. Дифенін *протипоказаний* при захворюваннях печінки, нирок, декомпенсації серцевої діяльності, кахексії, порфірії.

Карбамазепін (*carbamazepine*), Фінлепсин володіє протисудомним, помірним антипсихотичним, антидепресивним і нормоміметичним ефектами. Крім того, він виявляє анальгезуючу дію, особливо при невралгії трійчастого нерва. *Застосовують* при психомоторній епілепсії, великих нападах, змішаних формах (головним чином при комбінації великих нападів із психомоторними проявами), локальних формах (посттравматичного та постенцефалітичного походження). При малих нападах цей препарат не ефективний. Так само як при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, перехід на лікування карбамазепіном повинен бути поступовим, із зменшенням дози попереднього препарату. Припинення лікування карбамазепіном також повинно проводитися поступово. Звичайно карбамазепін добре переноситься. В окремих випадках можливі втрата апетиту, нудота, рідко – блювання, головний біль, сонливість, атаксія, порушення акомодатії. Зменшення або зникнення побічних ефектів відбувається при тимчасовому припиненні прийому препарату або зменшенні дози. Є також дані про алергічні реакції, лейкопенію, тромбоцитопенію, агранулоцитоз, гепатити, шкірні реакції, ексfolіативний дерматит. У процесі лікування карбамазепіном необхідно систематично слідкувати за картиною крові. Препарат не слід призначати жінкам у перші 3 місяці вагітності.

Топірамат (*topiramate*) – це протиепілептичний ЛЗ, відноситься до класу сульфатзаміщених моносахаридів. *Показаннями до застосування* для даного препарату є парціальні або генералізовані тоніко-клонічні напади у дорослих і дітей старше 2-х років (у якості монотерапії, або в комбінації з іншими протисудомними засобами); напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто, у дорослих і дітей (в якості засобу додаткової терапії). *Побічні ефекти*, характерні для топірамату, є з боку ЦНС і периферичної нервової системи: атаксія, порушення концентрації уваги, сплутаність свідомості, запаморочення, відчуття втоми, парестезії, сонливість, порушення мислення; рідко – збудження, амнезія, анорексія, афазія, депресія, емоційна лабільність, порушення мови, диплопія, ністагм, порушення зору, спотворення смаку. З боку травної системи: нудота; в окремих випадках – підвищення показників функціональних печінкових проб, гепатит, печінкова недостатність. Інші можливі побічні ефекти: нефролітіаз, зменшення маси тіла. *До протипоказань* належить підвищена чутливість до топірамату.

Етосуксимід (*ethosuximide*) – це протисудомний препарат з *переважною дією* при малих формах епілепсії, ефективний також при міоклонічних нападах, володіє анальгезуючою дією при невралгії трійчастого нерва. При вживанні даного ЛЗ можливі *побічні ефекти*: шлунково-кишкові розлади, в окремих випадках – головний біль, запаморочення, шкірні висипки. Не виключена можливість нейтропенії, агранулоцитозу. У процесі

лікування рекомендується проводити аналізи крові. До *протипоказань* належать печінкова та ниркова недостатність, вагітність і лактація. Слід врахувати, що етосуксимід може провокувати розвиток великих нападів епілепсії.

Таблиця 43. Лікарські форми протиепілептичних засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Phenobarbital	Люмінал	Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих; Розчин для вживання всередину для дітей у флаконах	0,005; 0,05 і 0,1; 0,2%-100 мл
Benzobarbital	Бензонал	Таблетки для дітей; Таблетки	0,05; 0,1
Benzamil	Бензобаміл	Таблетки	0,1
Primidone	Місолін Гексамідин	Таблетки	0,125 і 0,25
<u>Valproic acid</u>	Апілепсин Вальпарін ХР Конвулекс Ацедіпол	Таблетки; Сироп для дітей у флаконах	0,3; 5%-100мл
Vigabatrin	Сабрил	Таблетки	0,5
Valpromide		Таблетки	0,3
Tiagabine	Габітрил	Таблетки	0,004; 0,012; 0,016 і 0,02
Lamotrigine	Ламіктал Ламітор Ламотриджин	Таблетки; Таблетки жувальні	0,025; 0,05 і 0,1; 0,005; 0,025 і 0,1
<u>Topiramate</u>	Макситопір Топамакс Тореал	Капсули; Таблетки	0,015 і 0,025; 0,025; 0,05 і 0,1
Felbamate	Фелбатол	Таблетки; Суспензія для вживання всередину	0,4 і 0,6; 60%-100мл
<u>Carbamazepine</u>	Актинервал Карбапін Мазепін Тимоніл Фінлепсін	Таблетки; Таблетки ретард	0,1 і 0,2; 0,2 і 0,4
Oxcarbazepine	Трилептал	Таблетки	0,15; 0,3 і 0,6
Phenytoin	Дифенін, Дифентоин, Эпанутин,	Таблетки	0,117

	Гидантоинал, Содантон, Алепсин, Дигидантоин, Дилантин натрий, Дифедан, Эптоин, Гидантал, Фенгидон, Солантоин, Солантил, Зентропил		
Clonazepam	Антелепсин Клонотрил Ривотрил	Таблетки; Розчин (краплі) для вживання всередину; Розчин для ін'єкцій в ампулах	0,00025; 0,0005; 0,001 і 0,002; 0,25%-30мл; 0,05%-2мл; в/в
Ethosuximide	Суксилеп	Капсули	0,25
Puphemide		Таблетки	0,25
Gabapentine	Габагамма Гапентек Конваліс Нейронтин	Капсули; Таблетки	0,1; 0,3 і 0,4; 0,6 і 0,8
Tolperisone	Мідокалм	Драже; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,05 і 0,15; 10%-1мл

Противпаркінсонічні ЛЗ

Противпаркінсонічні ЛЗ – це група ЛЗ, які застосовують для лікування хвороби Паркінсона і явищ паркінсонізму. Паркінсонізм – це захворювання, пов'язане з ураженням базальних гангліїв і характеризується скутістю рухів, ригідністю і тремором. Патогенез хвороби Паркінсона є порушення балансу основних медіаторів, що забезпечують функцію базальних гангліїв – активності дофамінергічної і ацетилхолінергічної систем. У зв'язку з прогресуючою дегенерацією дофамінергічних нейронів настає дефіцит дофаміну. Наслідком цього є зниження гальмівної функції дофамінергічних нейронів і підвищення активності холінергічних систем.

Класифікація противпаркінсонічних засобів

1. Антихолінергічні засоби (холіноблокатори):

- Trihexyphenidyl hydrochloride (Тригексифенідил гідрохлорид)
 - Triperiden (Трипериден)
 - Biperiden (Біпериден)
 - Diphenyltropin hydrochloride (Дифенілтропіну гідрохлорид)
 - Aethpenal (Етпенал)
 - Didepil (Дидепіл)
 - Diethazine hydrochloride (Діетазин гідрохлорид)
- 2. Препарати амантадину:**
- Amantadine (Амантадин)
 - Gludantane (Глудантан)
 - Memantine (Мемантин)
- 3. ДОФА-вмісні препарати:**
- препарати, що містять лише леводопу: Levodopa (Леводопа)
 - препарати, що містять леводопу з інгібітором периферичної ДОФА-декарбоксилази: Dopar - Допар (леводопа+карбідоба)
Madopar - Мадопар (леводопа+бенсеразид)
- 4. Інгібітори MAO B:**
- Selegiline (Селегілін)
- 5. Інгібітори КОМТ:**
- Tolcapone (Толкапон)
 - Entacapone (Ентакапон)
- 6. Агоністи дофамінових рецепторів:**
- ерголінові агоністи: bromocriptine (бромокриптин), pergolide (перголід)
 - неерголінові агоністи: pramipexole (праміпексол), ropinirole (ропінірол).

Механізм дії протипаркінсонічних ЛЗ

Холіноблокатори через блокаду центральних і периферичних холінорецепторів знижують підвищену активність ацетилхолінергічних структур базальних гангліїв.

Препарати амантадину стимулюють виділення дофаміну із нейрональних депо і підвищують чутливість до нього дофамінергічних рецепторів.

Група ДОФА-вмісних препаратів виступають донаторами дофаміну, збільшуючи його вміст в ЦНС. А комбінування леводопи із інгібітором периферичної ДОФА-декарбоксилази призводить до інгібування розкладу L-ДОФА у крові і периферичних тканинах і підвищення її рівня у тканинах головного мозку. Це дозволяє знижувати дозу леводопи, а також зменшується виразність побічних реакцій.

Інгібітори моноаміноксидази (MAO) типу B виступають вибірково і незворотніми інгібіторами MAO типу B і попереджають катаболізм дофаміну в дегенеруючі нейронах.

Інгібітори КОМТ пригнічують перетворення леводопи в 3-О-метилдофу на периферії, в результаті більше леводопи попадає в ЦНС.

Агоністи дофамінових рецепторів – дія їх відбувається в обхід дегенеруючих нейронів і визначається їх впливом на постсинаптичні рецептори, прискорюючи захват дофаміну із синаптичної щілини.

Фармакологічні ефекти:

Усі протипаркінсонічні ЛЗ усувають симптоми паркінсонізму:

- М'язову ригідність, загальну скутість, відновлюють координацію рухів
- Зменшують тремтіння (леводопа, глудантан)
- Пригнічують слиновиділення (тригексифенідин, трипериден, леводопа)
- Зменшують пітливість, сальність шкіри (дифенілтропіну гідрохлорид, діетазину гідрохлорид)

Крім того, вони володіють:

- Протівірусною дією (амантадин, глудантан)
- Антидепресивною дією (холіноблокатори)

Показання до застосування:

- Хвороба Паркінсона
- Спастичні парези та паралічі (тригексифенідил, дифенілтропіну гідрохлорид)
- Екстрапірамідальні порушення, викликані нейролептиками (тригексифенідил, трипериден, глудантан, бромокриптин)
- Спадкові екстрапірамідальні порушення (леводопа, Наком, Мадопар)
- Акромегалія, хвороба Іценко-Кушинга, для пригнічення лактації (бромокриптин)
- Ригідні і акінетичні форми паркінсонізму, профілактика і лікування вірусних захворювань (амантадин, глудантан)
- Хвороба Альцгеймера, стареча деменція, симптоматичний паркінсонізм (селегілін)

Побічні ефекти:

- Сухість у роті, порушення акомодатії, прискорення пульсу, запаморочення (холіноблокатори)
- Диспептичні явища (порушення апетиту, нудота, блювання), ортостатична гіпотензія, головний біль, серцеві аритмії. Ці побічні ефекти пов'язані з утворенням дофаміну з леводопи у периферичних тканинах. Останнє можна зменшити, комбінуючи леводопу з інгібіторами периферичної ДОФА-декарбоксилази, які не проходять крізь ГЕБ, наприклад, з карбідопою (Наком) або бенсеразидом (Мадопар)
- Психічні порушення, дискінезія, закреп (бромокриптин)
- Головний біль, безсоння, запаморочення, загальна слабкість (амантадин, глудантан)

Протипоказання:

- Вагітність, лактація, діти до 12 років, виражений атеросклероз, серцево-судинні, легеневі, печінкові та ниркові захворювання,

захворювання крові, підвищена чутливість до препаратів (препарати леводопи).

- Хворим до 25 років, у зв'язку з незакінченим формуванням кісткової тканини (Мадопар).
- Глаукома, аденома передміхурової залози, гіпертонія, атеросклероз, похилий вік (холінолітики).
- Екстрапірамідні розлади, не пов'язані зі зниженням вмісту дофаміну (селегілін)

Характеристика окремих препаратів

Тригексіфенідил гідрохлорид (*trihexyphenidyl hydrochloride*), Циклодол володіє центральною М- і Н-холінолітичною та периферичною М-холінолітичною дією; у хворих на паркінсонізм він зменшує м'язеву ригідність і загальну скутість, відносно мало впливаючи на тремор. При лікуванні препаратом помітно зменшується слинотеча, меншою мірою – потовиділення та сальність шкіри. *Застосовують* при синдромі Паркінсона, екстрапірамідних порушеннях, викликаних нейролептичними препаратами, хворобі Паркінсона, хворобі Літгла, спастичних паралічах, пов'язаних з ураженнями екстрапірамідної системи; в ряді випадків препарат знижує тонус та покращує рухи при парезах пірамідного характеру. При застосуванні препарату можуть виникнути *побічні ефекти*, пов'язані з його холінолітичними властивостями: сухість у роті, порушення акомодатії, підвищення ВОТ, почастищення пульсу, запаморочення, закрепи, утруднення сечовипускання. При зменшенні дози або при відміні препарату побічні явища проходять. Препарат *протипоказаний* при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, закрепах, фібриляції передсердь, вагітності. *Обережно* слід застосовувати при гіпертонічній хворобі, вираженому атеросклерозі, хворобах серця, печінки і нирок. При тривалому застосуванні можливий розвиток лікарської залежності. Несумісний з алкоголем.

Дифенілтропін гідрохлорид (*diphenyltropin hydrochloride*), Тропацин активно впливає на центральні холінорецептори, та зменшує збудливість периферичних М-холінореактивних систем, у зв'язку з цим викликає розслаблення гладенької мускулатури, зменшення секреції екзокринних залоз, розширення зіниць. Також проявляє гангліоблокуючі і міотропні спазмолітичні властивості. *Застосовують* головним чином при синдромі Паркінсона, хворобі Паркінсона, спастичних парезах і паралічах (у тому числі при дитячих паралічах і судомних рухових пароксизмах) і при інших захворюваннях, які супроводжуються підвищенням м'язового тонусу. У клініці внутрішніх хвороб призначають при спазмах гладенької мускулатури органів черевної порожнини, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальній астмі, брадикардії, спастичних закрепах і при інших станах, що супроводжуються підвищенням тонусу блукаючого нерва і спазмами гладенької мускулатури. В акушерській практиці застосовують як

спазмолітичний засіб, гальмуючий скоротливу діяльність матки, тому застосовується при загрозі передчасних пологів і абортів. Також тропацин застосовують при синдромі частого сечовипускання та при отруєнні фосфорорганічними речовинами. *Можливі ускладнення та протипоказання*, в основному такі ж, як у Циклодолу.

Леводопа (*levodopa*) призначають при хворобі Паркінсона та симптоматичному (постенцефалітичному, атеросклеротичному, токсичному) паркінсонізмі, при цих станах препарат в першу чергу знижує гіпокінезію та ригідність, в меншому ступені, та в більш пізній період – тремор, дисфагію, слинотечу. Леводопа ефективний і при лікуванні деформуючої м'язевої дистонії, а також при реактивних ступорозних станх. В якості коректора при явищах паркінсонізму, викликаних нейролептиками, леводопа не призначається. Препарат не ефективний при Паркінсонізмі, обумовленому генералізованими дегенеративними захворюваннями мозку. Для отримання найбільшого терапевтичного ефекту при найменших побічних ефектах доза препарату повинна підбиратися індивідуально, починаючи з відносно малої дози із поступовим її збільшенням. Леводопу можна призначати одночасно з іншими холіноблокуючими ЛЗ та Мідантаном. Лікувальний ефект розвивається поступово, упродовж 1 місяця. Лікування триває роками. Після припинення терапії явища паркінсонізму зазвичай відновлюються. *Побічними ефектами* є диспепсія, ортостатична гіпотензія, аритмії, психотичні і параноїдальні реакції, головний біль, порушення зору, агранулоцитоз і лейкопенія, алергічні реакції. При зниженні дози прояви побічних ефектів зменшуються. До *протипоказань* належать виражений атеросклероз, АГ, декомпенсовані ендокринні захворювання, ниркові, печінкові, серцево-судинні та легеневі захворювання, закритокутова глаукома, захворювання крові та меланома. Даний препарат *не рекомендовано* вживати вагітним, при лактації і особам віком до 25 років (порушує розвиток скелету).

Амантадин (*amantadine*), **Мідантан** володіє протипаркінсонічним та противірусним ефектами. Амантадин блокує NMDA глутамат рецептори, тим самим знижує надмірний стимулюючий вплив кортикальних глутаматних нейронів на неостріатум, який розвивається на тлі недостатності допаміну. Амантадин пригнічує NMDA-рецептори нейронів чорної субстанції, зменшує надходження до них іонів Ca^{+2} , що знижує можливість деструкції цих нейронів, тобто забезпечує нейропротекторну дію. *Показаний* для лікування хвороби Паркінсона та синдрому Паркінсона різної етіології (крім лікарського). Амантадин є ефективним, в першу чергу, при ригідних та акінетичних формах. Належить до швидкодіючих ЛП, ефект розвивається протягом перших днів лікування. Застосовується для лікування та профілактики грипу. При застосуванні можуть проявлятися *побічні ефекти* у вигляді головного болю, безсоння, запаморочення, роздратованості, галюцинацій, диспепсії. Даний ЛЗ *протипоказаний* при гострих та хронічних

захворюваннях печінки та нирок, глаукомі, доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, виразковій хворобі, вагітності.

Таблиця 44. Лікарські форми протипаркінсонічних засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Trihexyphenidyl hydrochloride	Циклодол, Паркопан Ромпаркін, Трифен	Таблетки	0,001; 0,002 і 0,005
Triperiden	Норакін, Norakin	Таблетки	0,002
Biperiden	Акінетон Тасмолін Декінет, Tasmolin, Akineton, Dekinet, Ipsatol, Paraden.	Таблетки; Таблетки ретард; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м)	0,002; 0,004; 0,5%-1 мл
Diphenyltropin hydrochlorid	Тропацин	Таблетки	0,001; 0,003; 0,005; 0,01 і 0,015
Aethpenalum, Ethpenal	Етпенал	Таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/м)	0,05; 1% і 5%-1 мл
Phenobarbital+ procyclidine hydrochloride	Didepil, Дидепіл, Apricolin, Kemadren, Kemadrin, Metanin, Osnervan, Procyclid,	Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих	(фенобарбітал 0,02+проциклідин 0,006); (фенобарбітал 0,025+проциклідин 0,01)
Diethazine hydrochloride	Дінезин Antipar, Casantin, Deparkin, Diethazini hydrochloridum, Diethazine, Latibon, hydrochloride, Diparcol, Parkazin, Thiantan, інш.	Таблетки	0,05 і 0,1
Levodopa	Калдопа, L-Дофа Sinemet, Parcopa, Atamet, Stalevo, Madopar, Prolopa, інш.	Таблетки і капсули	0,25 і 0,5
Pramipexole	Мірапекс, Міраксол Праміпекс	Таблетки	0,125 мг; 0,25 мг; 1 мг і 1,5 мг
Tolcapone	Тасмар	Таблетки	0,1 і 0,2
Entacapone+ levodopa+ carbidopa	Stalevo	Таблетки	200/50/12,5; 200/100/25; 200/150/37,5

Amantadine	Мідантан Biperig Midantane Symmetrel Неомідантан PK-Merz	Таблетки; Таблетки; Розчин для інфузій у флаконах	0,1; 0,1 0,04%-500 мл
Glucuronide 1-aminoadamantana	Gludantane, Глудантан	Таблетки; Розчин у флаконах (очні краплі)	0,2; 0,5%-10 мл
Memantine	Акатинол Ахура Akatinol Namenda Ebixa, Abixa, Мемох	Таблетки; Розчин для вживання всередину у флаконах	0,005 і 0,01; 1%-50 і 100 мл
Pergolide	Пермакс Permax	Таблетки	0,05 мг; 0,25 мг і 1 мг
Selegiline	Депреніл, Когнітив, Ніар, Селегос	Таблетки	0,005 і 0,01
Bromocriptine	Aberginum, Bromergon, Bromocriptinum mesilat, Lactodel, Parlodel, Cycloset, Pravidel, Serocriptine, Абергін, ромкріптин, Бромергон, Лактодел, Парлодел, Серокріптин	Таблетки; Капсули	0,0025; 0,004; 0,01; 0,005; 0,01
Piribedil	Проноран, Trastal, Trivastal, Pronoran	Таблетки ретард	0,05
Леводопа+карбідоба	Допар, Зімокс, Ізіком, Синдопа, Тремонорм	Таблетки	(леводопа 0,1+карбідоба 0,01; леводопа 0,25+карбідоба 0,25)
Леводопа+бенсеразид	Мадопар	Таблетки і капсули	(леводопа 0,05+бенсеразид 0,0125; леводопа 0,1+бенсеразид 0,025; леводопа 0,2+бенсеразид 0,05)

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Класифікація протиепілептичних засобів, перелік препаратів, їх МНН, торгові назви і форми випуску.
2. Особливості механізму дії різних груп протиепілептичних препаратів.
3. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти притаманні протиепілептичним засобам.
4. Фармакобезпека застосування протиепілептичних ЛЗ.
6. Класифікація протипаркінсонічних засобів, перелік препаратів, їх МНН, торгові назви і форми випуску.
7. Особливості механізму дії різних груп протипаркінсонічним ЛЗ.
8. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти, притаманні протипаркінсонічним ЛЗ.
9. Фармакобезпека застосування протипаркінсонічних ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. Показання до застосування тропацину:

- A. *бронхіальна астма
- B. *спастичні закрепи
- C. *загроза викидню
- D. порушення сну
- E. *синдром частого сечовипускання

2. Виберіть протипаркінсонічні препарати, які відносяться до антихолінергічних засобів (холіноблокаторів):

- A. *Циклодол
- B. Селегілін
- C. Перголід
- D. *Трипериден
- E. *Тропацін

3. Виберіть протиепілептичні засоби – стимулятори ГАМК-ергічних процесів (вальпроати):

- A. Ламотригін
- B. *Ацедипрол
- C. Дифенін.
- D. *Вігабатрин
- E. *Тіагабін

4. Побічні периферичні ефекти леводопи, такі як нудота, артеріальна гіпотонія, серцева аритмія можуть бути знижені наступним ЛЗ (виберіть із запропонованих):

- A. Амантадин
- B. Бромокриптин
- C. *Карбідоба
- D. Ентакапон
- E. Ропінірол

пояснення: карбідоба інгібує периферичну декарбоксилацію леводопи до допаміну, таким чином знижує вище викладені побічні ефекти леводопи.

5. Який з перерахованих антипаркінсонічних ЛЗ може викликати звуження периферичних судин?

- A. Амантадин
- B. *Бромокриптин
- C. Карбідоба
- D. Ентакапон
- E. Ропінірол

*Пояснення: бромокриптин є агоністом допамінових рецепторів, який єдиний з представлених препаратів викликає звуження периферичних судин.

Розділ 20. Аналептики, психостимулятори, ноотропні лікарські засоби

Аналептики (грец. *analepticos* – відновлення, оживлення) – засоби, які в терапевтичних дозах відновлюють ослаблену функцію життєво важливих центрів довгастого мозку, тобто дихального і судинорухового. Тонізуюча дія на дихальний центр проявляється поглибленням і прискоренням дихальних рухів. Збудження судинорухового центру призводить до звуження кровоносних судин, особливо судин органів черевної порожнини, і до підвищення АТ.

За характером впливу на ЦНС аналептики є антагоністами наркозних засобів.

Класифікація аналептиків

I. За типом дії:

1. Аналептики прямої дії:

- Bemegride (Бемегрид)
- Caffeine (Кофеїн)
- Methylamide ethylamidazolecarbonate (Метиламід етилімідазолдикарбонат), Етимізол

2. Аналептики рефлекторної дії:

- Lobeline (Лобелін)
- Cytisine (Цитизин)
- Almitrine (Алмітрин)
- Solutio Ammonii caustici (Розчин аміаку) 10%

3. Аналептики змішаного механізму дії:

- Niketamide (Нікетамід), Кордіамін
- Sulfocamphoric acid + Procaine (Сульфокамфокаїн)

II. За переважним впливом на певну ділянку ЦНС системи:

1. кору головного мозку (кофеїн)
2. довгастий мозок (метиламід етилімідазолдикарбонат, нікетамід, Сульфокамфокаїн, бемегрид)

3. спинний мозок (стрихніну нітрат).

Механізм дії аналептиків

Препарати прямої дії безпосередньо збуджують центри довгастого мозку, переважно дихальний і судиноруховий, шляхом пригнічення ГАМК-А-рецепторів.

Аналептики рефлекторної дії, стимулюючи хеморецептори каротидного синуса, збуджують центри довгастого мозку (тобто через зону сонної артерії).

Препарати змішаного типу дії поряд з прямою дією спричиняють і рефлекторний вплив з хеморецепторів судин на життєво важливі центри довгастого мозку. Так, *Кордіамін* безпосередньо збуджує судиноруховий центр довгастого мозку, а також рефлекторно і дихальний центр в результаті стимуляції каротидних хеморецепторів. *Сульфакамфокаїн* збуджує ЦНС, в першу чергу життєво важливі центри довгастого мозку як безпосередньо, так і через каротидний синус, підсилює обмінні процеси у серцевому м'язі, підвищуючі його чутливість до впливу симпатичних нервів, чинить пряму дію на судини: звужує судини черевної порожнини, внаслідок чого відбувається перерозподіл крові, підвищує тонус вен, підвищується приплив крові до серця, покращується коронарний кровообіг, кровопостачання мозку і легень. Кардіотонічний ефект Сульфакамфокаїну зв'язаний з адреносенсибілізуючою дією, посиленням процесів дихання та гліколізу, пов'язаних з процесом фосфорилляції макроергічних сполук. Коразол збуджує дихальний та судиноруховий центри довгастого мозку. Стимуляція дихання, підвищення АТ, покращення кровопостачання особливо виражені у разі пригніченого стану цих центрів довгастого мозку. Прямого впливу на серце та судини препарат не чинить. У великих дозах Коразол викликає збудження головного і спинного мозку, виявляє “пробуджуючу” дію при гострих отруєннях снодійними та наркотичними ЛЗ, володіє судомною дією завдяки впливу на рухові зони головного мозку і частково – впливу на спинний мозок.

Фармакологічні ефекти:

- Збудження дихального і судинорухового центрів
- Підвищення АТ (*бемегрид, нікетамід, Сульфокамфокаїн*)
- Посилення скоротливості міокарду (*нікетамід, кофеїн, Сульфокамфокаїн*)
- Стимулювання ЦНС, антагонізм із снодійними (*бемегрид*), опіїдними анальгетиками, алкоголем та наркозними засобами (*бемегрид, Етимізол*)
- Протизапальна, протиалергічна дія внаслідок активації адренкортикотропної функції гіпофізу (*Етимізол*)
- Стимулювання рефлекторної функції спинного мозку, підвищення тонуусу скелетних та непосмугованих м'язів, гостроти зору, смаку, нюху, слуху, дотику (*стрихнін*)

- Судомна дія у великих дозах

Показання до застосування:

- Гострі отруєння снодійними та наркотичними засобами (*бемегрид, Етимізол, кофеїн-бензоат натрію, нікетамід*)
- Гострі та хронічні розлади кровообігу (*нікетамід, цитизин, кофеїн-бензоат натрію, Сульфокамфокаїн*)
- Шок, колапс, асфіксія (*нікетамід, цитизин, Сульфокамфокаїн, Етимізол*)
- Гостра та хронічна серцева недостатність (*Сульфокамфокаїн, кофеїн-бензоат натрію*)
- Ослаблення дихання при пневмонії та інших інфекційних захворюваннях (*камфора, нікетамід*)
- Асфіксія плоду, новонароджених (*Етимізол*)
- Функціональне порушення зору, слуху, нюху, парези, паралічі, атонія шлунку (*стрихнін*)

Побічні ефекти:

- Підвищена збудливість ЦНС, неспокій, безсоння, артеріальна гіпертензія, тремор, гіпервентиляція, аритмії, епілепсія, підвищена судомна готовність. При тривалому застосуванні можливе звикання, диспепсія (*бемегрид, Етимізол*)
- Зниження АТ за рахунок Новокаїну, який входить до складу Сульфокамфокаїну
- При застосуванні Кордіаміну можливе блювання, гіперемія обличчя, клонічні судоми, порушення серцевого ритму, болісність у місці ін'єкції
- Напруженість м'язів, утруднення дихання, ковтання (*стрихнін*)

Протипоказання:

- *Сульфокамфокаїн* протипоказаний при ідіосинкразії до Новокаїну, бемегрид – при психозах, психомоторному збудженні, епілепсії; *нікетамід* – при схильності до судом, *Етимізол* – при гіперчутливості, важкому пригніченню ЦНС, руховому та психічному збудженні, отруєнні судомними отрутами, при артеріальній гіпертензії, глаукомі, вираженому атеросклерозі, декомпенсованих захворюваннях серцево-судинної системи у похилому віці
- *Стрихнін* протипоказаний при гіпертонічній хворобі, бронхіальній астмі, стенокардії, атеросклерозі, гострому і хронічному нефриті, гепатиті, схильності до судомних реакцій, вагітності, тиреотоксикозі
- Застосування *цитизину* протипоказане при загостренні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, органічних захворюваннях серцево-судинної системи

Характеристика окремих препаратів

Нікетамід (*niketamide*), **Кордіамін** стимулює ЦНС, збуджує дихальний і судиноруховий центри. *Застосовують* при гострих і хронічних розладах кровообігу, при зниженні судинного тонуусу і ослаблені дихання у хворих інфекційними захворюваннями, при гострому колапсі та асфіксії, при отруєннях наркотичними і снодійними, морфіном, окисом вуглецю, синильною кислотою, при шоківих станах, що виникають під час хірургічних втручань і в післяопераційному періоді, а також при асфіксії новонароджених. Препарат *може викликати* судоми та алергічні реакції. Підшкірні та внутрішньом'язеві ін'єкції болісні, тому для зменшення болю попередньо в місце ін'єкції вводять розчин новокаїну. Препарат *протипоказаний* при готовності до судомних реакцій.

Кофеїн (*caffeine*) аналептичний і психостимулюючий засіб, надає стимулюючу дію на ЦНС, головним чином на кору головного мозку, дихальний та судиноруховий центри. Послаблює дію засобів, що пригнічують ЦНС. Надає виражений вплив на серцево-судинну систему: збільшує силу та частоту скорочень серця, підвищує АТ при артеріальній гіпотонії. Має помірну діуретичну дію. Підвищує секрецію залоз шлунка. *Призначають* при захворюваннях, що супроводжуються пригніченням функцій серцево-судинної і дихальної систем (в т.ч. отруєнні опіятними анальгетиками, при інфекційних захворюваннях) та ЦНС, спазмах судин головного мозку. До *побічних ефектів* з боку ЦНС належать порушення сну, збудження, занепокоєння; при тривалому застосуванні можливе звикання; з боку серцево-судинної системи: тахікардія, підвищення артеріального тиску, аритмії; з боку травної системи: нудота, блювота. *Протипоказання*: артеріальна гіпертензія, органічні захворювання серцево-судинної системи (в т.ч. виражений атеросклероз), глаукома, підвищена збудливість, порушення сну, старечий вік.

Сульфокамфокаїн (*sulfocamphoric acid + procaine*) Фармакологічна дія обумовлена вмістом в препараті камфори і новокаїну. Швидко всмоктується при підшкірному введенні (практично не дає ускладнень), можливе внутрішньовенне введення. *Показання до застосування*: гостра і хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпотонія, колапс, профілактика та лікування порушень кровообігу при інфекційних захворюваннях, пневмонії, гнійному плевриті; отруєння наркотиками, снодійними. Особливо показаний при гострих станах (кардіогенний та анафілактичний шок, гостра легенева недостатність). До *побічних ефектів* відноситься алергічні реакції та диспептичні явища. Можливе зниження АТ (особливо у пацієнтів з артеріальною гіпотонією). *Протипоказання до застосування*: індивідуальна непереносимість препарату та його компонентів.

Бемегрид (*bemegride*) проявляє стимулюючий вплив на ЦНС і ефективний при пригніченні дихання та кровообігу різної етіології. Бемегрид є антагоністом снодійних засобів. *Застосовують* при гострих отруєннях

барбітуратами; для усунення зупинки дихання при наркозі барбітуратами та іншими наркозними засобами (ефіром, фторотаном та інш.); для припинення наркозу барбітуратами і прискорення пробудження, а також в інших випадках, в яких необхідне застосування аналептиків, у тому числі для виведення з важких гіпоксичних станів. Ін'єкції бемеґриду можна комбінувати із введенням мезатону, кофеїну та інших серцево-судинних засобів. При *передозуванні* можлива нудота, блювання, м'язеві посмикування, судоми. Бемеґрид *протипоказаний* при психомоторному збудженні.

Цитизин (*cytisine*). Характерним для дії цитизину є збудження дихання, пов'язане з рефлекторною стимуляцією дихального центру посиленими імпульсами, що надходять від каротидних клубочків. Одночасне збудження симпатичних вузлів і наднирників призводить до підвищення АТ. Дія цитизину на дихання носить короткочасний характер. У ряді випадків, особливо при рефлекторних зупинках дихання, застосування цитизину може призвести до стійкого відновлення дихання і кровообігу. *Застосовують* цитизин як аналептик у разі збереженої рефлекторної збудливості дихального центру при операціях, отруєнні окисом вуглецю, морфіном та інших інтоксикаціях. У зв'язку з пресорним ефектом (що відрізняє його від лобеліну) цитизин може застосовуватися при шоківих і колаптоїдних станах, при пригніченні дихання і кровообігу у хворих інфекційними та іншими захворюваннями.

Лобелін (*lobeline*) є стимулятором дихання. Збудлива дія його на дихання, подібно дії цитизину, пов'язана з рефлекторною стимуляцією дихального центру посиленими імпульсами, що надходять від каротидних клубочків. Препарат збуджує також ганглії вегетативного відділу нервової системи. Під впливом лобеліну збуджуються поряд з дихальним і інші центри довгастого мозку. Збудження центру блукаючого нерва веде до уповільнення серцебиття і зниження АТ, який пізніше може трохи підвищитися, що залежить від звуження судин, зумовленого збудливою дією лобеліну на симпатичні ганглії і наднирники. У великих дозах лобелін збуджує блювотний центр, викликає глибоке пригнічення дихання, тоніко-клонічні судоми, зупинку серця. *Показаннями до застосування* лобеліну служать рефлекторні зупинки дихання (при вдиханні подразнюючих речовин, отруєнні окисом вуглецю).

В сучасних умовах *цитизин* та *лобелін* широко використовуються в вигляді таблетованих препаратів **Табекс** та **Лобесил**, відповідно. Ці ЛЗ призначаються з метою полегшення відвикання від куріння. Так, алкалоїд *цитизин*, який є активним компонентом препарату **Табекс** і має Н-холіноміметичну дію, збуджує ганглії вегетативної нервової системи та наднирників, дихання рефлекторним шляхом, сприяє виділенню адреналіну з медулярної частини надниркових залоз, підвищенню АТ. Механізм дії цитизину близький до механізму дії нікотину, що дає можливість поступово відвикати від паління і одночасно попереджує розвиток абстинентних явищ.

Побічна дія Табексу може виникнути на початку лікування і проявлятися у вигляді зміни смакових відчуттів та апетиту, сухості у роті, головного болю, запаморочення, тремтіння, порушення сну, підвищеної роздратованості, міалгії, болю в грудній клітці, животі, нудоти, диспепсичних розладів, тахікардії, незначного підвищення АТ, зниження ваги тіла, пітливості. *Протипоказання* до застосування цього препарату: підвищена чутливість до препарату, ІХС, серцеві аритмії, атеросклероз, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, вагітність та годування груддю. *Передозування* Табексу має симптоми нікотинової інтоксикації: нудота, блювання, розширення зіниць, загальна слабкість, тахікардія, клонічні судоми, параліч дихання. При лікуванні Табексом не можна керувати транспортом, виконувати роботу, яка потребує швидкої фізичної та/або психічної реакції. Препарат **Лобесил** містить алкалоїд *лобелін*. Він, також як і Табекс, зменшує потяг до паління і полегшує переносимість абстинентного синдрому при відмові від тютюнопаління. *Побічна дія, протипоказання, симптоми передозування* ідентичні таким при застосуванні препарату Табекс.

Нашатирний спирт (*ammonii caustici*) (розчин аміаку 10%) при вдиханні рефлекторно збуджує дихальний центр, діючи через рецептори верхніх дихальних шляхів (закінчення трійчастого нерва). У великих концентраціях нашатирний спирт може викликати рефлекторну зупинку дихання. *Застосовують* як засіб невідкладної допомоги для збудження дихання і виведення хворого із стану непритомності. Іноді застосовують в якості блювотного засобу (5-10 крапель на 100 мл води – внутрішньо). Зовнішньо – у вигляді примочок при укусах комах.

Таблиця 45. Лікарські форми аналептиків

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Camphora	Камфора	Олійний розчин для ін'єкцій (п/шк.)	20%-1; 2 мл і 10 мл
<u>Sulfocamphoric acid + Procaine</u>	Сульфокамфокаїн	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м, п/шк.)	10%-2 мл
Niketamide	Кордіамін, Нікорін, Тонокард, Anacardone, Coraethamidum, Coramin, Cormed, Corvitol, Corvoton, Nicethamidum, Nicorine, Nikethamide, Nikorin,	Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин у шприц-тюбиках (в/в, в/м, п/шк.); Розчин для вживання всередину у флаконах	25%- 1 і 2 мл; 25%-1 мл; 25%-15 мл і 30 мл

	Тонocard, інш.		
Bemegrade	Етімід, Зентралептин, Ахурнон, Etimid, Eukraton, Glutamisol, Malysol, Megibal, Megimide, Methertharmide, Mikedimide, Zentraleptin	Розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в)	0,5%-10 мл
Almitrine	Арманор, Armanor	Таблетки	0,05
<u>Caffeine</u>	Теїн, Guaranin, Theinum	Порошок для прийому всередину	0,1
Coffeine sodium benzoate		Порошок, таблетки; Розчин для ін'єкцій в ампулах (п/шк.)	0,1;0,2 (0,075- дитячі); 10% і 20% -1 і 2 мл
Lobeline	Лобелін, Lobeline hydrochloride, Лобетон, <u>Лобесил,</u> <u>Lobesil,</u> Antisol, Atmulatin, Bantron, Lobatox, Lobeton, Lobidan, інш.	Парентеральний розчин (в/в, в/м) у шприц-тюбиках, в ампулах; Таблетки	1% -1 мл; 0,002
Cytisin	Цититон, Cytitone, <u>Табекс, Tabex,</u> Циперкутен ТТС, Supercuten TTS, Cytisin films	Парентеральний водний розчин в ампулах (в/в, в/м); Таблетки; Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС); Плівки на ясна	0,15% -1 мл; 1,5 мг; 125 мг/30 см ² ; 0,0015
Solutio Ammonii caustici 10%	Нашатирний спирт	Розчин у флаконах; Розчин в ампулах; Розчин для вдихання,	10%-10; 40 мл і 100 мл; 10%-1мл

		всередину, зовнішньо	
Methylamide ethylamidazolecarbonate	Етимізол, Aethimizolum	Порошок, таблетки; розчин для ін'єкцій в ампулах (в/в, в/м, п/шк.)	0,1; 1% і 1,5% -3 мл і 5 мл
Strychnine	Strychninum nitricum	Парентеральний розчин в ампулах (п/шк.), пероральний розчин	0,1% - 1 мл

Психомоторні стимулятори

Психомоторні стимулятори – це лікарські препарати, під впливом яких вибірково стимулюється психічна діяльність і покращується розумова і психічна працездатність, поліпшується настрої і зменшується відчуття втоми, голоду і спраги, зникають сонливість і негативні емоційні хвилювання.

Класифікація психомоторних стимуляторів (за хімічною будовою)

1. *Похідні пурину (метилксантини):*

- Caffeine (Кофеїн)
- Caffeine end sodium benzoate (Кофеїн-бензоат натрію)

2. *Похідні фенілалкіламіну:*

- Amphetamine, α -methylphenethylamine (Амфетамін)

3. *Похідні сиднониміну:*

- Mesocarb (Мезокарб)

4. *Похідні піперидину:*

- Methylphenidate hydrochloride (Метилфенідат гідрохлорид)

Механізм дії психомоторних стимуляторів

Механізм психостимулюючої дії *метилксантинів* полягає у блокаді фосфодіестерази тканин мозку, накопиченні цАМФ та стимуляції глікогенолізу. Певне значення має антагонізм з аденозином (конкуренція за аденозинові (пуринергічні) A_1 - та A_2 - рецептори). Аденозин має структурну схожість з кофеїном, але на відміну від кофеїну зменшує процеси збудження в мозку. Заміщення аденозину кофеїном призводить до стимулювального ефекту. Тривале застосування кофеїну призводить до утворення в клітинах мозку нових аденозинових рецепторів, і дія кофеїну поступово зменшується, а при раптовому припиненні введення кофеїну аденозин займає всі доступні рецептори, що може викликати посилення гальмування з явищами втоми, сонливості і депресії. Під впливом кофеїну стимулюється психічна діяльність, підвищується розумова і фізична працездатність, рухова активність, скорочується тривалість відповіді на зовнішні подразники. За даними школи Павлова, механізм дії кофеїну полягає в збудженні кори головного мозку. Зокрема, він вибірково підсилює процес збудження, відновлює рівновагу між процесами збудження і гальмування. Причому

характер психостимулюючої дії цього алкалоїду значною мірою визначається типом вищої нервової діяльності і дозою препарату. Аналептична дія кофеїну відбувається шляхом безпосереднього впливу на центри довгастого мозку.

Механізм дії *амфетаміну* полягає у звільненні із гранул пресинаптичних закінчень адренергічних центрів ЦНС медіаторів норадреналіну і дофаміну, а також у зменшенні їх нейронального захоплення. Також він проявляє інгібуючу дію на активність MAO. Ці властивості фенаміну призводять до стимуляції висхідної активуючої формації стовбура головного мозку. Допускається і прямий вплив препарату на кору головного мозку. Фенамін проявляє і периферичну адреноміметичну активність (стимулює α - і β -адренорецептори). *Мезокарб*, на відміну від амфетаміну, сильніше діє на норадренергічні, ніж на дофамінергічні структури мозку.

Фармакологічні ефекти:

- Психостимулююча дія. Психомоторні стимулятори підвищують тонус вищих відділів ЦНС, послаблюють або попереджують розвиток втомленості при роботі, на деякий час усувають потребу у сні. Внаслідок цього зростає фізична і розумова працездатність
- Підвищення АТ (кофеїн-бензоат натрію, амфетамін)
- Тимолептична дія (мезокарб)
- Послаблення дії гіпнотиків, наркотичних, седативних та анксиолітиків, алкоголю
- Аналептична, кардіостимулююча дія, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення секреції шлункового соку, помірне посилення діурезу, прискорення глікогенолізу, ліполізу властиві для кофеїну, анорексигенна дія (амфетамін)

Показання до застосування:

- Підвищення психічної та фізичної працездатності (усі препарати)
- Мігрень (кофеїн, кофеїн-бензоат натрію)
- Енурез у дітей (кофеїн-бензоат натрію, мезокарб)
- Патологічна сонливість (кофеїн-бензоат натрію)
- В якості допоміжних засобів кофеїн застосовують при апное у новонароджених
- Пригнічення дихального центру при отруєнні снодійними, опіюючими аналгетиками тощо (кофеїн).
- Артеріальна гіпотензія (кофеїн)

Побічні ефекти:

- *Кофеїн* може викликати нудоту, блювання, неспокій, збудження, інсомнію, тахікардію та серцеву аритмію; мезокарб – нервово-психічні розлади
- При тривалому застосуванні чи вживанні високих доз психомоторних стимуляторів можуть розвинутися кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, психотичні реакції, зниження потенції, маси тіла,

сплутаність свідомості, підвищення тактильної та больової чутливості, тремор, шум у вухах, судомний синдром

Протипоказання:

- Підвищена збудливість, безсоння, виражена гіпертензія та атеросклероз, органічні захворювання серцево-судинної системи, похилий вік, глаукома, фобії, захворювання печінки, алкоголізм, тиреотоксикоз, епілепсія та підвищена чутливість до препаратів

Характеристика окремих препаратів

Кофеїн (*caffeine*). Основною фармакологічною особливістю кофеїну є збуджуючий вплив на ЦНС. Кофеїн підсилює і регулює процеси збудження в корі головного мозку; у відповідних дозах він підсилює позитивні умовні рефлекси і підвищує рухову активність. Стимулююча дія кофеїну призводить до підвищення розумової та фізичної працездатності, зменшення відчуття втоми і сонливості. Великі дози можуть, однак, призвести до виснаження нервових клітин. Дія кофеїну в значній мірі залежить від типу вищої нервової діяльності, тому дозування препарату повинно підбиратися з урахуванням індивідуальних особливостей нервової діяльності. Кофеїн послаблює дію снодійних і наркотичних ЛЗ, підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний та судиноруховий центри. Серцева діяльність під впливом кофеїну посилюється, скорочення міокарда становляться більш інтенсивними, прискорюється серцевий ритм. При колаптоїдних і шоківих станах АТ під впливом кофеїну підвищується; при нормальному АТ суттєвих змін не спостерігається, так як одночасно із збудженням судинорухового центру і серця під впливом кофеїну розширюються кровоносні судини скелетних м'язів та інших ділянок тіла (судини головного мозку, нирок), тоді як, судини органів черевної порожнини звужуються. Діурез під впливом кофеїну підсилюється, головним чином у зв'язку із зменшенням реабсорбції електролітів в ниркових каналцях. *Застосовують* кофеїн при пригніченні ЦНС (для поліпшення психічної і фізичної працездатності), при отруєннях наркотичними ЛЗ, снодійними, при недостатності серцево-судинної системи, спазмах судин мозку (мігрень), при енурезі у дітей. Кофеїн, як і інші стимулятори ЦНС, *протипоказаний* при підвищеній збудливості, безсонні, вираженій артеріальній гіпертонії і атеросклерозі, при органічних захворюваннях серцево-судинної системи, в старечому віці, при глаукомі.

Амфетамін (*amphetamine*), Фенамін є сильним стимулятором ЦНС. Дія препарату пов'язана головним чином з його здатністю викликати вивільнення адренергічного медіатора норадреналіну, а також дофаміну з симпатичних нервових закінчень. Центральна стимулююча дія амфетаміну проявляється в покращенні настрою, підвищенні уваги і здатності до концентрації, появі відчуття впевненості і комфорту. Амфетамін підвищує рухливу і мовну активність, зменшує сонливість і апетит, підвищує працездатність. Амфетамін і його аналоги послаблюють і скорочують сон,

викликаний снодійними і наркотиками, у зв'язку з чим їх називають іноді «пробуджуючі аміни». Амфетамін володіє також і ліполітичною та глікогенолітичною дією. *При застосуванні* амфетаміну зменшується апетит, швидше настає відчуття насичення їжею. Дія амфетаміну, як і кофеїну, залежить від стану нервової діяльності. Дози препарату повинні індивідуалізуватися. Амфетамін має обмежене застосування в психоневрологічній практиці при лікуванні нарколепсії, наслідків енцефаліту та інших захворювань, що супроводжуються сонливістю, млявістю, апатією, астеною. Є дані про ефективність амфетаміну при постенцефалітичному паркінсонізмі (спільно з холінолітичними препаратами). В країнах, де застосування амфетаміну дозволено, основною сферою використання є лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності у дітей (препарати декстроамфетамін; Аддерал, який містить амфетамін і декстроамфетамін; ліздексамфетамін). Необхідно враховувати, що тривале застосування амфетаміну не допускається, так як він лише мобілізує резерви організму, виснажує запаси нейромедіаторів симпатичної нервової системи і не усуває потребу в нормальному відпочинку і відновленні сил. *Негативна сторона центральних ефектів* амфетаміну пов'язана з відчуттям неспокою, безсонням, тремором, а також можливими панікою та психозами. У випадку тривалого застосування амфетаміну (і навіть після однократного прийому) можуть з'являтися симптоми, які трудно відрізнити від шизофренії, а також, так звана “стеріотипна поведінка”. Амфетаміну притаманна психологічна і фізична залежність, синдром відміни. Крім того, він володіє вираженою периферичною адреноміметичною активністю (стимулює α - і β -адренорецептори): викликає звуження периферичних судин, посилення скорочення серця, тахікардію, підвищує АТ, розслаблює мускулатуру бронхів, розширює зіниці, підвищує збудливість дихального центру, викликає посилення і підвищення частоти дихання, діафорез (рясне потовиділення), гіпертермію, сухість у роті. Ефекти амфетаміну більш тривалі, але менше виражені ніж у адреналіну. При *передозуванні* препарату можливі запаморочення, лихоманка, нудота, втрата апетиту, безсоння, тахікардія, артеріальна гіпертензія, спазм судин, що може призвести до ішемічного інсульту, субарахноїдального крововиливу, інфаркту міокарду, розшарування аорти, порушення серцевої провідності, аритмії. *Небезпечними для життя наслідками передозування* амфетаміну може бути метаболічний ацидоз, рабдоміоліз, гостра ниркова недостатність і коагулопатії. Основними ЛЗ, які застосовуються при передозуванні амфетаміну є бензодіазепіни, а також барбітурати і пропофол для зняття конвульсій; адреноблокатори і судиннорозширюючі ЛЗ – для зниження АТ, а для зниження температури тіла можливо застосування зовнішнього охолодження.

З організму амфетамін виділяється повільно: можливі явища кумуляції і пристрасть до препарату. Враховуючи центральні та периферичні ефекти амфетаміну, його фармакокінетику, використання амфетаміну в наш час значно обмежено. *Абсолютними протипоказаннями до застосування*

фенаміну є: старечий вік, безсоння, стан збудження, захворювання печінки, артеріальна гіпертонія, атеросклероз, органічні захворювання серцево-судинної системи, гіпертиреоз, зловживання алкоголем і/або наркотиками в анамнезі, вагітність та лактація.

Мезокарб (mesocarb), Сиднокарб є сильним психостимулюючим засобом. У порівнянні з амфетаміном менш токсичний; не проявляє вираженого периферичного симпатоміметичного ефекту. Стимулюючий вплив мезокарбу розвивається поступово, ефект більш тривалий. Після припинення прийому препарату не спостерігається слабкість, сонливість. *Застосовують* при астеничних станах у хворих, які перенесли інтоксикацію, інфекцію і травми ЦНС; при невротичних розладах з явищами загальної слабкості і швидкої втомленості; при астенії, обумовленій вживанням нейролептичних ЛЗ; при шизофренії з переважанням апато-абулічних, астеничних розладів (при відсутності продуктивної симптоматики) і при інших психічних захворюваннях з астеничними проявами, для зменшення явищ алкогольної абстиненції; у дітей з затримкою розумового розвитку та енурезі, а також при підвищеній стомлюваності та сонливості у психічно здорових осіб. Мезокарб звичайно добре переноситься. *При передозуванні* можливі підвищена дратівливість, неспокій, головний біль, підсилення маячні і галюцинацій, зниження апетиту, підвищення АТ. *Побічні ефекти* проходять при зменшенні дози або тимчасовому припиненні прийому препарату. Мезокарб не слід призначати збудженим хворим, при гіпертиреозі, порушеній функції печінки та нирок, вираженому атеросклерозі і важких формах гіпертонічної хвороби. При прийомі мезокарбу у другій половині дня можливе порушення сну. Враховуючи сильну стимулюючу дію, його слід призначати суворо за показаннями, не тривалий термін.

Таблиця 46. Лікарські форми психомоторних стимуляторів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Caffeine	Теїн, Guaranin, Theinum	Порошок для вживання всередину	0,1
Caffeine sodium benzoate		Таблетки для дітей; Таблетки для дорослих; Розчин для ін'єкцій в ампулах; Розчин у шприц-тюбиках для п/шк. введення	0,075; 0,1 і 0,2; 10% і 20%-1 і 2мл; 10% і 20%-1мл;
Amphetamine	Фенамін, Алентол, Aktedrin, Alentol, Amfetamine, Amphamine, Amphedrine,	Таблетки	0,01

	Benzedrine sulfate, Benzopropamin, Euphodyn, Isoamin, Ortedrine, Psychedrinum, Psychoton, Racphen, Raphetamin, Sympamin, Sympatedrine, Phenaminum, інш.		
Mesocarb	Сиднокарб, Sidnocarb, Sydnocarb	Таблетки	0,005; 0,01 і 0,025
Methylphenidate hydrochloride	Центедрин, Риталін, Меридил, Centedrin, Rilatine	Таблетки	0,01

Ноотропні засоби

Ноотропні засоби (грец. *noos* – мислення, *tropos* – направленість) – це ЛЗ, які активують вищу інтегративну функцію мозку, покращують мислення, пам'ять, здатність до навчання. Позитивний вплив на вищу нервову діяльність проявляється лише при тривалому їх застосування (2-5 місяці).

Виділяють групу «справжніх» ноотропних препаратів (наприклад, пірацетам і його аналоги), для яких здатність покращувати мнестичні функції є основним, а іноді і єдиним ефектом, і групу ноотропних препаратів змішаної дії («нейропротекторів»), у яких мнестичний ефект доповнюється, а нерідко і перекривається іншими ефектами, не менш значущими. Ряд ЛЗ, які відносяться до групи ноотропних ЛЗ, має досить широкий спектр фармакологічної активності, що включає антигіпоксичний, анксиолітичний, седативний, протисудомний, міорелаксантий та інші ефекти.

Ноотропний ефект ЛЗ може бути як первинним (безпосередній вплив на нервову клітину), так і вторинним, обумовленим поліпшенням мозкового кровотоку і мікроциркуляції, антиагрегантною і антигіпоксичною дією.

Ноотропні ЛЗ (ноотропи) показані і при порушеннях адаптації та розумової діяльності при старінні, включаючи пресенільну і сенільну деменцію. Крім того, ноотропи використовуються при розладах мозкового кровообігу, інтоксикаціях (у тому числі алкогольних), абстинентному синдромі, депривації сну, стомленні, астеничних і депресивних станах після черепно-мозкових травм і нейроінфекцій, а також для корекції побічних ефектів психофармакотерапії (при лікуванні нейролептиками, антидепресантами, психостимуляторами). У дитячій практиці ноотропні ЛЗ застосовуються для лікування церебрастенії, енцефалопатії, інтелектуальної

недостатності, порушень, які формуються у недоношених дітей в результаті внутрішньоутробної гіпоксії та інших пошкоджуючих впливів.

Особливістю ноотропів є можливість їх використання не тільки хворими, але і здоровими людьми в екстремальних ситуаціях для зняття психічного стомлення, поліпшення розумової працездатності.

У цілому, ноотропні ЛЗ характеризуються відносно низькою токсичністю і порівняно нечастим розвитком небажаних ефектів.

Класифікація ноотропних засобів

1. Похідні піролідону

- Piracetam (Пірацетам)
- Etiracetam (Етірацетам)
- Dupracetam (Дупрацетам)
- Aniracetam (Анірацетам)

2. Похідні ГАМК:

- Acidum gamma-aminobutyricum (Гамма-аміномасляна кислота)
- Gamma-amino-beta-phenilbutirate hydrochloride (Гамма-аміно-бета-феілмасляної кислоти гідро хлорид)
- Norantenic acid (Гопантенова кислота)
- Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (Нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота)

3. Похідні піродоксину:

- Pyritinol (Піритинол)
- Pyridoxine + Trionin (Біотредин)

4. Похідні диметиламіноетанолу (попередники ацетилхоліну):

- Deanol aceglumate (Деанол ацеглумат);
- Meclofenoxate (Меклофеноксат);

5. Цереброваскулярні засоби:

- Ginkgo Biloba (Гінкго білоба)

6. Нейропептиди та їх аналоги:

- Metionil-glutamyl-gistidil-fenilalanil-prolil-glicil-prolin (Семакс)

7. Амінокислоти і речовини, що впливають на систему збуджуючих амінокислот:

- Aminoacetic acid (Гліцин)

8. Похідні 2-меркантобензімідазолу:

- Ethylthiobenzimidazol hydrobromide (Бемитил)

9. Вітаміноподібні речовини:

- Idebenone (Ідебенон)

10. Поліпептиди:

- Cerebrolysin (Церебrolізін)

11. Речовини інших фармакологічних груп з компонентом ноотропної дії:

11.1. Коректори порушень мозкового кровообігу:

- Nicergoline (Ніцерголін)

- Vinpocetine (Вінпоцетин)
- Xantinol nicotinate (Ксантинолу нікотинат)
- Vincamine (Вінкамін)
- Cinnarizine (Цинаризин).

11.2. Загальнотонізуючі засоби та адаптогени:

- Ginseng (Женьшеню екстракт)
- Melatonin (Мелатонін)
- Lecithin (Лецитин)

11.3. Психостимулятори:

- Sulbutiamine (Сальбутіамін).

11.4. Антигіпоксанти і антиоксиданти:

- Ethylmethylhydroxyuridine succinate (Мексидол)

12. Препарати інших груп:

- Oxidate sodium (Натрію оксибутират)

Механізм дії ноотропних засобів

Механізм дії ноотропів пов'язаний з нейромедіаторною дією – внаслідок стимуляції ГАМК_A та глутаматних рецепторів, що призводить до нормалізації діяльності цих систем, а також з метаболічною дією: вони підвищують швидкість і рівень активності енергозабезпечуючих метаболічних реакцій в нервових клітинах (синтез АТФ, утилізація глюкози), полегшують протікання синаптичних медіаторних процесів, поліпшують пластичний обмін у ЦНС (синтез РНК, білків, фосфоліпідів мембран), підвищують загальну опірність організму, стійкість мозкових клітин до гіпоксії; нормалізують кровообіг в головному мозку, захищають мозок від екзогенних впливів. Ноотропи усувають порушення пам'яті, активують інтелектуальні та пізнавальні функції, стимулюють навчання, активують відновлювальні процеси в мозку після черепно-мозкової травми, інсульту, нейроінтоксикації.

Фармакологічні ефекти:

- Ноотропний – вплив на порушені вищі коркові функції, рівень суджень та критичних можливостей, поліпшення кортикального контролю субкортикальної активності, мислення, уваги, мови
- Мнемотропний – вплив на пам'ять, здатність до навчання (пірацетам, гліцин)
- Вазовегетативний (піритинол, гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид)
- Психостимулюючий (піритинол, меклофеноксат)
- Антиастенічний (пірацетам, піритинол, гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, меклофеноксат)
- Адаптогенний (Женьшеню екстракт, мелатонін)
- Актопротекторний (бемітил)

- Седативний/анксиолітичний) (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота, гопантенова кислота, натрію оксибутират)
- Протисудомний (нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота, гопантенова кислота)
- Антипаркінсонічний та антидискінетичний (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, пікамилон, гопантенова кислота)
- Потенціюючий (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, пікамилон, гопантенова кислота, натрію оксибутират)
- Протишоковий, центральний міорелаксантичний, снодійний та наркозний (у великих дозах) властивий для натрію оксибутирату

Показання до застосування:

- Черепно-мозкові травми, інсульт, хронічні церебросудинні порушення (окрім гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлориду, нікотіноіл-гамма-аміномасляної кислоти, гопантенової кислоти)
- Гіпертонічна та атеросклеротична енцефалопатія (пірацетам, гопантенова кислота)
- Розумова відсталість у дітей, погіршення пам'яті (пірацетам, піритинол, гопантенова кислота)
- Депресивні стани (пірацетам, амінооцтова кислота, піритинол)
- Старече слабоумство (пірацетам, амінооцтова кислота, піритинол, меклофеноксат)
- Абстиненція, отруєння алкоголем (пірацетам, гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота), наркотичними анальгетиками та барбітуратами (пірацетам)
- Неінгаляційний наркоз, гіпоксичні стани, відкритокутова глаукома (натрію оксибутират)
- Мігрень (піритинол)
- Хвороба Мен'єра, заїкання, тики у дітей (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, амінооцтова кислота)
- Профілактика захитування, кохлеовестибулярні розлади (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид)
- Астенія (пірацетам, піритинол, гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, меклофеноксат), неврози та неврозоподібні стани (всі, окрім пікамилону, гопантенової кислоти)
- Епілепсія (нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота, гопантенова кислота) паркінсонізм у випадку, якщо він викликаний ліками (гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид, нікотіноіл-гамма-аміномасляна кислота, гопантенова кислота).

Побічні ефекти:

Пірацетам (piracetam). Його побічні ефекти відзначаються рідко і головним чином – у психічно хворих. До числа таких ефектів відносяться запаморочення, тремор, нервозність, підвищена дратівливість. Можливі

порушення сну – переважно безсоння, рідше сонливість. У зв'язку з ризиком порушень сну не слід приймати пірацетам на ніч.

Гамма-аміномаляна кислота (*gamma-aminobutyric acid*), Аміналон, Гаммалон зазвичай переносяться добре. Лише іноді можливі такі побічні ефекти, як відчуття жару, безсоння, нудота, блювота, диспепсичні розлади, коливання АТ (у перші дні лікування, пов'язані з вазоактивними властивостями ГАМК), підвищення температури тіла.

При використанні **Пантогама (*hopantenic acid*)** можливі алергічні реакції (риніт, кон'юнктивіт, шкірний висип), які зникають з відміною препарату.

При призначенні **Пікамилона (*nicotinoyl gamma-aminobutyric acid*)**, можливі дратівливість, збудження, відчуття тривоги, запаморочення, головний біль, легка нудота. У цих випадках потрібно зменшити дозу. Зрідка зустрічаються алергічний висип і свербіж шкірних покривів, що вимагають відміни препарату.

Фенібут (*phenibut*) у зв'язку з посиленням гальмівних ГАМК-ергічних процесів може викликати таке побічне явище, як сонливість при перших прийомах. Іноді відзначаються алергічні реакції.

Натрію оксибутират (*sodium oxybate*), що поєднує ноотропну, антигіпоксичну, гіпотермічну, седативну, снодійну, наркозну дію, надає побічні ефекти найчастіше при швидкому внутрішньовенному введенні. Препарат здатний викликати рухове збудження, судомне посіпування кінцівок і мови, відомі навіть випадки зупинки дихання. Тому необхідно повільне введення натрію оксибутирату у вену.

Цинаризин (*cinnarizine*) є популярним препаратом, який поліпшує мозковий кровообіг і володіє ноотропними і вестибулопротекторними властивостями, а також антигістамінною активністю. При гарній переносимості він здатний іноді викликати такі побічні ефекти, як сухість у роті, сонливість, головний біль, екстрапірамідні порушення, збільшення маси тіла, диспепсія, холестатична жовтяниця, алергічні реакції (незважаючи на антигістамінну дію). У деяких жінок при тривалому лікуванні цинаризину має місце поліменорея, тому в таких випадках доцільно скасовувати його в дні менструацій.

Вживання **ніцерголіну** може супроводжуватися різноманітними побічними ефектами. Необхідно відзначити, що із збільшенням тривалості курсу лікування вони зустрічаються рідше. Частіше за інших зустрічається еритема, відчуття жару з почервонінням шкіри обличчя, стомлюваність, порушення сну, зменшення апетиту, нудота, підвищення кислотності шлункового соку і болі в животі (купіруються антацидами), діарея. Рідше відзначається ортостатична гіпотензія (у зв'язку з ризиком якої після ін'єкційного введення ніцерголіну пацієнт повинен певний час лежати). Можливе посилення ефектів гіпотензивних препаратів, антикоагулянтів, антиагрегантів і алкоголю.

Протипоказання:

- Різке підвищення внутрішньочерепного тиску
- Епілептичний синдром
- Геморагічний інсульт
- Індивідуальні негативні реакції
- Вагітність

Пірацетам протипоказаний при гострій венозній недостатності у дітей з діабетом, не рекомендується дітям до 1 року та при гострій нирковій недостатності. **Напрію оксипутират** протипоказаний при гіпокаліємії, міастенії. У зв'язку з седативним ефектом не слід призначати при неврозах, глаукомі, в денні години особам, робота яких потребує швидкої фізичної та психічної реакції. **Пантогам** протипоказаний при важких гострих захворюваннях нирок. Протипоказаний **фенібут** при печінковій недостатності. **Піритинол** не треба призначати при вираженому психомоторному збудженні, епілепсії, підвищенній судомній готовності. **Пікамілон** – при гострих та хронічних захворюваннях нирок.

Характеристика окремих препаратів

Пірацетам (*piracetam*) являється основним представником групи ноотропних препаратів. Проявляє позитивний вплив на обмінні процеси і кровообіг мозку. Стимулює окисно-відновні процеси, підсилює утилізацію глюкози, покращує регіонарний кровотік в ішемізованих ділянках мозку. Збільшує енергетичний потенціал організму, за рахунок прискорення обороту АТФ, підвищення активності аденілатциклази та інгібування нуклеотидфосфатази. Нормалізація енергетичних процесів, в даному випадку, призводить до підвищення стійкості тканин мозку при гіпоксії і токсичних впливах. Пірацетам *призначають* дорослим і дітям при різних захворюваннях ЦНС, особливо пов'язаних з судинними порушеннями і патологією обмінних процесів в головному мозку, в тому числі, у людей похилого та старечого віку. В неврологічній практиці застосовують при атеросклерозі судин головного мозку та інших захворюваннях з явищами хронічної недостатності мозкового кровообігу (порушення пам'яті, уваги, мови, запаморочення), а також при гострих порушеннях мозкового кровообігу, коматозних і субкоматозних станах після травм головного мозку та інтоксикацій, і в період відновлювальної терапії після таких станів, при ослабленні інтелектуально-мнестичних функцій та порушень емоційно-вольової сфери. В психіатричній практиці застосовують при невротичних і астенодинамічних депресивних станах. В геронтологічній практиці пірацетам широко застосовується для покращення інтегративних та когнітивних функцій мозку, в комплексній терапії старечої деменції, хворобі Альцгеймера. В педіатрії препарат використовують для лікування та профілактики асфіксії новонароджених, пологових та черепно-мозкових травм і їх наслідків, при затримці психічного розвитку, утруднені в навчанні, розладах пам'яті, інтелектуальній недостатності. Пірацетам призначають для

зменшення явищ гіпоксії та ішемії мозку при гострих вірусних нейроінфекціях, для копіювання абстинентних, пре- та деліріозних станів при алкоголізмі і наркоманії, а також у випадках гострого отруєння алкоголем, морфіном та снодійними засобами. Препарат *добре переноситься*, інколи відмічають явища збудження (підвищена дратівливість, порушення сну), диспепсія, у хворих похилого віку – загострення коронарної недостатності. Парацетам *протипоказаний* при гострій нирковій недостатності, дітям з діабетом та наявності в анамнезі алергічних реакцій, пов'язаних з вживанням солодощів, соків.

Гамма-аміно-бета-фенілмасляної кислоти гідрохлорид (*Gamma-amino-beta-phenilbutirate hydrochloride*), Phenibut, Фенібут проявляє поряд із ноотропною і транквілізуючу активність (зменшує напругу, тривогу), покращує сон. *Показаний до застосування* при астеничних і тривожно-невротичних станах, неспокої, тривозі, страхах, безсонні, для премедикації, а також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних з дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування, купрування абстинентного синдрому. Дітям призначають при заїканнях і тиках. Фенібут *протипоказаний* при вагітності і лактації.

Піритинол (*pyritinol*), Піридитол активує метаболічні процеси в ЦНС, сприяє проникненню глюкози через ГЕБ, перешкоджає надмірному утворення молочної кислоти, підвищує стійкість тканин мозку до гіпоксії. *Застосовують* в комплексній терапії неглибоких депресій з проявами загальмованості, при астеничних станах, вегетосудинній дистонії, адинамії, при травматичній та судинній енцефалопатії, залишкових явищ після перенесених нейроінфекцій, інтоксикацій і порушень мозкового кровообігу, при церебральному атеросклерозі, деменції та мігрени. *Побічні ефекти* проявляються у вигляді порушення сну, підвищення збудливості, дратівливості, диспепсії, холестази, алергічних реакцій, рідше – алопеції, артралгії, тромбоцитопенії, агранулоцитозі. *До протипоказань належать*: сильне психомоторне збудження, епілепсія, підвищена судомна готовність, міастенія, дифузні захворювання сполучної тканини, виражені зміни лабораторних показників крові.

Гопантенова кислота (*hopantenic acid*), Пантогам покращує обмінні процеси, підвищує стійкість організму до гіпоксії, проявляє протисудомну дію, зменшує реакції на больові подразники. Препарат характеризується короткочасною та помірною гіпотензивною дією. Дорослим *призначають* в комплексній терапії цереброваскулярної недостатності, при гіперкінетичних розладах, паркінсонізмі, нейролептичному (екстрапірамідному) синдромі, при епілепсії з явищами загальмованості, нейроінфекціях, черепно-мозкових травмах та органічних враженнях мозку. Дітям пантогам призначають при розумовій недостатності, олігофренії, затримці розвитку мови, клонічній формі заїкання, епілепсії. При застосуванні пантогаму іноді спостерігаються *побічні ефекти*: алергічні реакції (риніт, кон'юктивіт, шкірні висипки). Препарат *протипоказаний* при гострих захворюваннях нирок, вагітності

(перший триместр). Пантогам потенціює ефекти протисудомних, місцевоанестезуючих та інших ноотропних ЛЗ; пролонгує дію барбітуратів та послаблює побічні ефекти фенобарбіталу, карбамазепіну і нейролептиків.

Таблиця 47. Лікарські форми Ноотропних засобів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Acidum gamma-aminobutyricum	Гаммалон Апогамма Аміналон, Арогамма, Encefalon, GABA, Gaballon, Gamarex, Gammalon, Gammaneuron, Gammар, Gammасol, Mielogen, Mielomade, інш.	Таблетки	0,25
<u>Piracetam</u>	Луцетам Мемотпропіл Ноотропіл Пірамам Церебріл, Braintop, Breinox, Cerebril, Cerebropan, Ceretran, Ciclo- setam, Cintilan, Dinacel, Dinagen, Encefalux, Eumental, Euvifor, Fortineural, Gabacet, Gericetam, Lucetam, Memotropil, Mera- piran, Neutrofin, Noocebril, Noocefal, Nootropil, Normar- brain, Norotrop, Norzetam, Oikamid, Pirabene, Piracetam, Piramem, Piratam, Piratropil, Pirroxil, Pyramem, Stamin, Stimocartex, Stimubral, інш.	Капсули; Таблетки; Гранули для приготування сиропу для дітей в банках, в пакетиках; Розчин для вживання всередину у флаконах; Еліксир для дітей у флаконах; Розчин для інфузій у флаконах; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах, у флаконах	0,4; 0,2-для дітей; 0,4; 0,5; 0,8 і 1,2; 56,0 (2,0); 2,8 (0,1); 20% і 33%-125 мл; 3,2%-118 мл; 4,8%-125; 250; 500 і 1000 мл; 20%-5 і 15 мл; 20%-60 мл;
Oxydate sodium	Натрію оксибат,	Розчин для	20%-5 і 10 мл;

	Oxybate sodium, Sodium gamma- hydroxybutyrate	ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах; Сироп у флаконах	5%-400 мл
Gamma-amino- beta- phenilbutirate hydrochloride	Ноофен, Фенібут, Phenibutum	Таблетки	0,25
Норпантеник ацид	Кальцію гопантенат Пантогам, Calcium homopantothenat, Норпатен, Pantogamum	Таблетки; Сироп у флаконах	0,25 і 0,5; 10%-50 і 100 мл
Nicotinoyl gamma- aminobutiric acid	Пікамілон, Picamilonum	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах	0,01; 0,02 і 0,05; 5% і 10%-2 мл
Pyritinol	Піридитол Церебол Енербол Енцефабол, Віосерфалін, Cefalogen, Cerebol, Cervitalin, Cogitan, Dipiridol, Enbol, Encefabol, Encefort, Encephabol, Encerebrovit, Enerbol, Estisol, Neurotin, Neuroxin, Piritinol, Psicobolin, Pyrithioxin, Pyritinol, Тонобраїн, інш.	Таблетки; Драже; Сироп у флаконах	0,05; 0,1 і 0,2; 0,1; 2%-200 мл
Meclofenoxate	Ацефен Центрофеноксин Асерфенум, Церутил, Analux, Centrophenoxine, Cerutil, Claretil, Clofenoxine, Lucidril, Meclofenoxate, Meclon, Mexazine, Nisantol, Pro-seryl,	Таблетки	0,1

	Ророхул, інш.		
Deanol aceglumate	Деманол Нооклерин, Деанола ацеглюмат, Clirigil, Dardanin, Deanol Aceglumate, Nooclerin, Otrun, Risatarim, інш.	Розчин для вживання всередину у флаконах	20%-50; 100 мл і 200 мл
Memoplant	Гінос, Ginos	Таблетки	0,04
Aminoacetic acid	Гліцисед Гліцин Глікокол, Асіпорт, Amitone, Glicocol, Glicosil, Glycine, Glycolixir, Glycosthene, інш.	Таблетки сублінгвальні	0,1
Metionil- glutamil- gistidil- fenilalanil- prolil-glicil- prolin	Семакс, Semaxum Мінісем, Minicem	Назальні краплі	0,1% і 1%-3 мл
Idebenone	Нобен	Капсули і таблетки, покриті оболонкою	0,03
Cerebrolysin	Cerebrolysinum	Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах	21,5%-1 мл; 5 мл і 10 мл;
Nicergoline	Нілогрін, Ніцелін Ерготоп, Серміон, Sermionum, Dasovas, Dospan, Ergotop, Fisilax, Nargoline, Varsan, Nicotergoline, Nimergoline, Sinscleron, інш.	Таблетки; Ліофілізований порошок для ін'єкційних розчинів (в/м) в ампулах	0,005; 0,01; 0,004
Vinpocetine	Кавінтон Вінцетин Винпоцетин, Бравінтон, Telectol, Телектол, Inex, Vinpocetine	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/в) в ампулах	0,005; 0,5%-2 мл
Xantinol	Компламін, Ксавин,	Таблетки;	0,15;

nicotinate	Садамин, Теоникол, Xavin, Angioamin, Complamex, Complamin, Contamex, Vedrin, Mehemin, Sadamin, Teonicol, Xantinol nicotinate, інш.	Таблетки ретард; Розчин для ін'єкцій (в/в) в ампулах	0,5 15%-2 мл
Vincamine	Вінкапан, Вінканор, Vincanorum, Vincapan, Vincamin	Таблетки	0,02
Cinnarizine	Стугерон Циннарон Циназин Вертизин, Cinnarizine, Дизирон, Vertizin, Цинедил, Цинарин, Циннасан, Цинфин, Циризин, Cinarin, Cinazin, Cinedil, Cinnaron, Cinnasan, Cinniprine, Cirizin, Dimitronal, Disiron, Glamil, Labyril, Marisan, Midronal, Mitronal, Stugeron, Stutgeron, інш.	Таблетки і капсули; Таблетки і капсули форте; Суспензія для внутрішнього вживання	0,025; 0,075; 7,5%-20 мл
Melatonin	Мелатон, Мелapur Мелаксен, Melapur, Юкалін, Eucalin, Melatonum, Melaxen, інш.	Таблетки	0,003
Sulbutiamine	Енеріон, Enerion	Таблетки	0,2
Ethylmethylhydroxypyridine succinate	Мексидол, Mexidolum	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/м, в/в) в ампулах	0,125; 5%-2 і 5 мл
Ethylthiobenzimidazol hydrobromid	Бемітил, Bemithylum	Таблетки	0,125; 0,25 і 0,5
Ginseng	Настойка	Рідина у флаконах	50 мл

	женьшеню, Tincture of Ginseng, Гінсана, Ginsana	для внутрішнього вживання; Капсули	0,1
--	-------------------------------------------------	---------------------------------------	-----

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Дайте визначення поняття аналептики.
2. Класифікація та механізм їх дії аналептиків.
3. Перелік препаратів, їх МНН, торгові назви та форми випуску аналептиків.
4. Основні показання до застосування аналептиків.
5. Фармакобезпека застосування аналептиків.
6. Визначення і класифікація психостимуляторів.
7. Перелік препаратів, їх МНН, торгові назви і форми випуску психостимуляторів.
8. Фармакологічні ефекти, притаманні психостимуляторам.
9. Фармакобезпека застосування психостимуляторів.
10. Дайте визначення поняття ноотропні ЛЗ, їх номенклатура, МНН, торгові назви і форми випуску.
11. Основні показання до застосування ноотропних препаратів у дітей.
12. Фармакобезпека застосування ноотропних ЛЗ.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. При застосуванні піридитолу можливі наступні побічні ефекти:

- A. *алопеція
- B. *арталгія
- C. *агранулоцитоз
- D. астенія
- E. афазія

2. Згідно класифікації психомоторні стимулятори поділяються на похідні:

- A. *пурину
- B. *піперидину
- C. *сидноніміну
- D. оксикамів
- E. *фенілалкіламіну

3. Показами до застосування ноотропних засобів є:

- A. *абстинентний синдром при наркоманії
- B. *гостре отруєння алкоголем
- C. *гостре отруєння барбітуратами
- D. гостре отруєння серцевими глікозидами
- E. анафілактичний шок

4. Показами до застосування аналептиків є:

- A. депресія
- B. *колапс, шок

- С. енурез у дітей
 - Д. деменція
 - Е. *гостра та хронічна серцева недостатність
5. До аналептиків прямої дії належать:
- А. *бемегрид
 - В. *кофеїн
 - С. цитизин
 - Д. Сульфокамфокаїн
 - Е. *Етимізол

Розділ 21. Антидепресанти, адаптогени, актопротектори

Антидепресанти – ЛЗ, що здатні усувати депресію. *Депресія* – це пригнічений психічний стан, який проявляється у двох формах: *легка депресія* (поганий настрій) і *важка* – туга, погіршення пам'яті, слабкість, тихе мовлення, відсутність емоцій, загальмованість рухів.

Класифікація антидепресантів

I. Інгібітори MAO:

1. *Неселективні інгібітори MAO-A і MAO-B (незворотньої дії):*
 - Nialamide (Ніаламід)
2. *Селективні інгібітори MAO-A (зворотньої дії)*
 - Pirlindole (Пірліндол)
 - Hexahydrocyclohexilpyrazinocarbazol (гексагідроциклогексилпіразинокарбазол), Tetrindole (Тетриндол);
 - Metralindol (Метраліндол)
 - Moclobemide (Моклобемід)
 - Befol (Бефол)
 - Feprosidnin (Фепрозіднін)

II. Інгібітори зворотнього нейронального захоплення медіаторних моноамінів:

1. *Невибіркові інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів (трициклічні антидепресанти):*

Трициклічні антидепресанти – третинні аміни:

- Imipramine (Іміпрамін)
- Clomipramine (Кломіпрамін)
- Amitriptyline (Амітриптилін)
- Trimipramine (Триміпрамін)
- Doxepine (Доксепін)

Трициклічні антидепресанти – вторинні аміни:

- Maprotiline (Мапротилін)
- Amoxapine (Амоксапін)
- Nortriptyline (Нортриптилін)

- Protriptyline (Протриптилін)
- Desipramine (Дезипрамін)

Особливі трициклічні антидепресанти:

- Pipofezine (Піпофезін)
- Fluacizine (Флюацізін)

2. Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення норадреналіну:

- Reboxetine (Ребоксетин)
- Viloxazine (Вілоксазин)
- Atomoxetine (Атомоксетин)

3. Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення серотоніну:

- Fluoxetine (Флуоксетин)
- Fluvoxamine (Флувоксамін)
- Sertraline (Сертралін)
- Paroxetine (Пароксетин)
- Citalopram (Циталопрам)

4. Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення серотоніну і норадреналіну:

- Milnacipran (Мілначипран);
- Venlafaxine (Венлафаксин);
- Duloxetine (Дулоксетин).

III. Селективні стимулятори зворотнього захоплення серотоніну:

- Tianeptine (Тіанептин).

IV. Атипові антидепресанти:

- Trazodone (Тразодон)
- Nefazodone (Нефазодон)
- Mirtazapine (Міртазапін)
- Mianserin (Міансерин)
- Atomoxetine (Атомоксетин)
- Bupropion (Бупропіон)
- Duloxetine (Дулоксетин)

V. Різні антидепресанти:

- Hyperici perforati herbae (Негрустин);

Механізм дії антидепресантів

У процесі вивчення механізму антидепресивної дії *інгібіторів* MAO було встановлено існування цього ферменту у двох молекулярних формах: MAO типу А і MAO типу В. Розрізняють їх за тими субстратами, на які впливають. Зокрема, MAO типу А забезпечує дезамінування норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну і тираміну, а MAO типу В – дезамінування фенілетиламіну і інших амінів. Залежно від цього, серед антидепресантів – інгібіторів MAO виявлена група ЛЗ невідбиркової дії, тобто таких, які пригнічують MAO обох типів, внаслідок чого відбувається накопичення нейромедіаторних моноамінів у синаптичній щілині і активація синаптичної передачі, а також ЛЗ, які вибірково, зворотньо і короткочасно інгібують лише

МАО А, що також сприяє накопиченню нейромедіаторних моноамінів та зниження виникнення побічних реакцій.

Трициклічні антидепресанти – неселективні антидепресанти, оскільки вони не лише невідбирково інгібують зворотнє захоплення норадреналіну, дофаміну, серотоніну, збільшуючи їх концентрацію в синаптичній щілині, а також володіють високою спорідненістю до мускаринових холінергічних рецепторів, Н₁-гістамінових рецепторів. Крім того, вони блокують натрієві, калієві, кальцієві канали, що може вплинути на ритм серця.

Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення норадреналіну вибірково інгібують зворотнє нейрональне захоплення норадреналіну у синаптичній щілині, що призводить до його накопичення в ній і до посилення його дії.

Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення серотоніну вибірково інгібують зворотнє нейрональне захоплення серотоніну у синаптичній щілині, що призводить до його накопичення в ній і до посилення його дії.

Вибіркові інгібітори оборотного нейронального захоплення серотоніну і норадреналіну вважають високоселективними антидепресантами з подвійним механізмом дії. Препарати інгібують зворотнє захоплення норадреналіну і серотоніну у синаптичній щілині, дещо гальмують захоплення дофаміну та не взаємодіють з іншими типами рецепторів.

Селективні стимулятори зворотнього захоплення серотоніну вибірково стимулюють зворотнє нейрональне захоплення серотоніну нейронами кори головного мозку та гіпокампу.

Міртазапін селективно блокує центральні пресинаптичні α_2 -адренорецептори і постсинаптичні 5-НТ₂- і 5-НТ₃-серотонінові рецептори, внаслідок чого покращується адренергічна і серотонінергічна передача. *Міансерин* підвищує звільнення норадреналіну в синаптичну щілину внаслідок блокади пресинаптичних α_2 -адренорецепторів, блокує також 5-НТ₂-серотонінові рецептори. *Негрустин і деприм* – рослинні препарати, які містять екстракт звіробою. Вважають, що активним компонентом екстракту Звіробою є гіперфорин, який інгібуює зворотнє захоплення серотоніну, дофаміну, норадреналіну, ГАМК і глютамінової кислоти.

Фармакологічні ефекти:

- Антидепресивний
- Холінолітичний
- α -адренолітичний
- Антигістамінний
- Антидіуретичний (міртазапін, сертралін)
- Седативний (міансерин, амітриптилін, докsepін, аміксид)
- Стимулюючий
- Анксиолітичний
- Анальгетичний
- Анорексогенний

- Покращення когнітивних функцій (пірліндол)

Показання до застосування:

- Депресивні стани різної етіології
- Посттравматичні стресові та панічні розлади (сертралін, інгібітори MAO-A)
- Психопатії, неврози, клімактеричні та реактивні депресії (іміпрамін, амітриптилін, бефол, докsepін, флуоксетин)
- Невралгія трійчастого нерва (ніаламід)
- Маніакально-депресивний психоз, алкоголізм в період абстиненції (пірліндол)
- Стареча деменція (хвороба Альцгеймера) (пірліндол)
- Енурез у дітей (амітриптилін, іміпрамін)
- Нервова булімія (флуоксетин)
- Хронічний больовий синдром (амітриптилін, іміпрамін, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, мапротилін)

Побічні ефекти:

- Толерантність, синдром відміни, лікарська залежність (тіанептин), відстроченість терапевтичного ефекту
- Холінолітичні ефекти: порушення акомодациї, сухість у роті, затримка сечовиділення, підвищення ВОТ, аритмогенний тощо
- Антидепресанти є непрямими факторами ризику появи суїцидальних думок або спроб самогубства і самоагресії, особливо селективні інгібітори нейронального захоплення серотоніну
- Трициклічні антидепресанти (невибіркові інгібітори зворотного нейронального захоплення моноамінів): головний біль, нудота, запаморочення, пітливість, тахікардія, хінідин-подібні ефекти на серцеву провідність, гепатотоксичність, підвищення маси тіла, седативний
- Неселективні інгібітори MAO: "сирний" синдром/серотоніновий синдром/тираміновий синдром (провокується вживанням у їжу продуктів, які містять тирамін, включно тверді сири, вершки, кава, пиво, вино, копчені продукти, або сумісним застосуванням неселективних інгібіторів MAO з селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну: диспепсія, головний біль, запаморочення, порушення сну, безсоння, тривога, затримка випорожнення кишечника, гіпертензія, гіпертермія, судоми, смерть
- Селективні інгібітори MAO-A: сухість у роті, пітливість, тремор, тахікардія, нудота, запаморочення, порушення сну при прийомі у вечірні часи
- Інгібітори нейронального захоплення серотоніну: диспепсія, діарея, анорексія, сухість у роті, підвищена пітливість, головний біль,

безсоння, тривога, тремор, імпотенція, зниження лібідо, сексуальні дисфункції

- При використанні інгібіторів нейронального захоплення серотоніну з трициклічними антидепресантами може розвинутися серотоніновий синдром
- Сухість у роті, нудота, анорексія, загальмованість (тіанептин).

Протипоказання:

- Порушення функції печінки та нирок, запальні захворювання, хвороби кровотворної системи, декомпенсована серцева недостатність, вагітність, порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпотонія, індивідуальна непереносимість (всі антидепресанти)
- Трициклічні антидепресанти протипоказані при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, атонії сечового міхура, вираженому атеросклерозі, інфекційних захворюваннях, активній фазі туберкульозу
- Тіанептин не застосовувати дітям до 15 років
- Флуоксетин протипоказаний при глаукомі, атонії сечового міхура, важких порушеннях функції нирок, гіпертрофії передміхурової залози, судомному синдромі, при епілепсії

Характеристика окремих препаратів

Іміпрамін (*imipramine*) є основним представником трициклічних антидепресантів. Препарат застосовують при депресивних станах різної етіології, особливо при астено-депресивних станах, що супроводжуються моторною та ідеаторною загальмованістю, у тому числі при ендогенній, інволюційній, алкогольній, клімактеричній, реактивної депресіях, депресивних станах при психопатіях та неврозах. *При застосуванні* препарату зменшується туга, поліпшується настрій (тимоаналептичний ефект), з'являється бадьорість, зменшується рухова загальмованість, підвищується психічний та загальний тонус організму. Дітям іміпрамін іноді призначають при лікуванні функціонального (нейрогенного) нічного енурезу. Слід враховувати, що при застосуванні іміпраміну можлива поява і посилення безсоння. При лікуванні депресій його рекомендується приймати в першу половину дня. Слід враховувати, що поряд із зменшенням депресії і підвищенням активності можуть посилюватися марення, тривога, галюцинації. При тривожно-депресивних станах слід поєднувати лікування іміпраміну із нейролептичними ЛЗ. До можливих *побічних ефектів* при лікуванні іміпраміном відносяться запаморочення, головний біль, тремор, дизартрія, судоми, порушення координації рухів, аритмії, парестезії, ортостатична гіпотензія, галакторея, зниження лібідо, фотосенсибілізація, пітливість. У зв'язку з холінолітичною дією можливі сухість у роті, порушення акомодатії, затримка сечовиділення. Іноді спостерігаються шкірні алергічні реакції, еозинофілія і тимчасовий лейкоцитоз. *При передозуванні* можливі безсоння, збудження. Іміпрамін *не можна призначати* одночасно з

інгібіторами MAO або безпосередньо після припинення їх прийому, тільки через 1-2 тижні після відміни інгібіторів MAO. Не можна також призначати іміпрамін одночасно з препаратами щитовидної залози, тому що у хворих, які отримують іміпрамін, тиреоїдин може викликати різку пароксизмальну передсердну тахікардію. *Обережність* необхідна при епілепсії, так як іміпрамін може підвищувати готовність до судомних реакцій. Не слід призначати іміпрамін жінкам у перші 3 місяці вагітності. Препарат *протипоказаний* при захворюваннях печінки, нирок, кровотворних органів (можливість лейкопенії та агранулоцитозу), при цукровому діабеті, серцево-судинній декомпенсації, порушеннях провідності серця, вираженому атеросклерозі, активній фазі туберкульозу легенів, інфекційних захворюваннях, розладах мозкового кровообігу, глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, атонії сечового міхура. При парентеральному застосуванні іміпраміну слід враховувати, що його розчини мають місцевоподразнюючу дію.

Амітриптилін (*amitriptyline*) є антидепресантом, який не викликає інгібування MAO, а є невибірковим інгібітором зворотного нейронального захоплення нейромедіаторів (трициклічний антидепресант). Тимолептичний ефект поєднується у цього препарату із вираженою седативною дією. Володіє також холіноблокуючою активністю. *Застосовують* амітриптилін при депресіях різної етіології, особливо у хворих з тривожно-депресивними станами, а також при нічному енурезі. Препарат добре переноситься. Можливі *побічні ефекти* у вигляді сонливості, головокружіння, тремору рук, парестезій, аритмій, тахікардії, алергічних реакцій та холінолітичних ефектів. При застосуванні препарату можлива активація латентної шизофренії, тому при шизоафектних депресіях слід одночасно призначати нейролептичні засоби. Препарат *протипоказаний* при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, атонії сечового міхура, вагітності, лактації. Амітриптилін несумісний з інгібіторами MAO, потенціює ефекти препаратів, які пригнічують ЦНС, а також симпатоміметиків та протипаркінсонічних ЛЗ, ослаблює дію антигіпертензивних та протисудомних препаратів.

Піпофезін (*pipofezine*), Азафен відноситься до антидепресантів трициклічної будови. Тимолептичний ефект поєднується у цього препарату із седативним. На відміну від попередніх препаратів не володіє холінолітичною активністю. *Застосовують* при астено-депресивних і тривожно-депресивних станах різного характеру: депресивна стадія маніакально-депресивного психозу, інволюційна меланхолія, депресії органічного генезу, соматогенно обумовлені та реактивні депресії, депресивні стани, що розвиваються при тривалому лікуванні нейролептичними препаратами, а також при астено-депресивних станах невротичного характеру. Може також застосовуватися в якості «долікуючого» засобу після лікування іншими препаратами. Азафен більш ефективний при депресіях легкої та середньої тяжкості; при глибоких депресіях може застосовуватися в поєднанні з іншими трициклічними антидепресантами. Азафен звичайно *добре переноситься*. На відміну від

Table 48*. Антидепресанти: МНН, амінні ефекти, побічні ефекти

МНН	Амінні ефекти	Побічні ефекти								
		Збуджу ючі	Судоми	Седати вний	Гіпоте нзивни й	Холіно літичн ий	Гастро інтес тиналь ні	Підвищ ення маси тіла	Вплив на сексу альні функції	Кардіаль ні
Інгібітори MAO:										
<i>Неселективні інгібітори MAO (MAO-A і MAO-B)</i>										
Nialamide		3+	0	0	2+	3+	2+	3+	2+	2+
<i>Селективні інгібітори MAO (MAO-A)</i>										
Pyrazidol		+/-	0	+/-	0	0	2+	0	0	+
Tetrindole	Інгібітор дезамінування Se та NE	3+				0		0		
Metralindol	NE-, Se-ергічний активатор	3+	0	0	0/+	0	2+	0	0	+
Moclobemide**	Інгібітор деструкції NE та Se, меншою мірою - D	3+	0	0	гіпертен зія	0	2+	0	0	0
Befol	Підвищує концентрацію моноамінів у ЦНС	3+	0	0	+	0	0	0	0	0
Feprosidnin	Підвищує активність NE та Ep	3+	0	парадок сальний седатив ний	гіпертен зія	2+	2+	0	0	+

Інгібітори зворотного захоплення моноамінів:										
<i>Неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів (трициклічні антидепресанти):</i>										
Третинні аміни:										
Imipramine	NE, Se	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramine	NE, Se	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Amitriptyline	NE, Se	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Trimipramine	NE, Se	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Doxepine	NE, Se	0	2+	3+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Вторинні аміни:										
Maprotiline	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Amoxapine	NE, D	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Nortriptyline	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptyline	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+
Desipramine	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Особливі трициклічні антидепресанти:										
Pipofezine	inhibits the NE and Se reuptake	0	0	2+	0	0	0	0	0	0
Fluacizine		0	0	2+	2+	3+	+	0	0	0
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину:</i>										
Reboxetine	NE	2+	2+	0	2+	+	0	0	2+	2+
Viloxazine	NE	+	+	0	гіпертензія	+	0	0	0	2+
Atomoxetine	NE	0	0	3+	гіпертензія	2+	2+	зниження маси	2+	+
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну:</i>										
Fluoxetine	Se	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluvoxamine	Se	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Sertraline	Se	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Paroxetine	Se	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0

Citalopram	Se	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Escitalopram	Se	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
<i>Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину:</i>										
Milnacipran	NE, Se	2+	2+	0	гіпертензія	2+	0	0	0	2+
Venlafaxine	Se, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
Duloxetine	Se, NE, D	0/+	0	0	2+	2+	2+	зниження маси	2+	2+
Селективні активатори зворотного захоплення серотоніну:										
Tianeptine	Se	0	0	0/+	0/+	0/+	0/+	0	0	0/+
Атипові антидепресанти:										
Trazodone	Se	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Nefazodone	Se	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+
Mirtazapine	Se, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Mianserin		0	0	2+	2+	0	0	0	0	0
Atomoxetine	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropion	D, NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
Duloxetine	NE, Se	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
Інші антидепресанти:										
Hyperici perforati herbae extract	Se, D, NE, ГАМК, глутамінова кислота	0	0	2+	0	+	+	0	0	0

* - запозичено у Goodman & Gilman's The Pharmacological Bases of THERAPEUTICS. 12 edition. Medical. 2011. – 2084 P. з деякими змінами та доповненнями авторів

** - не використовується у США

0 незначний; 0/+ мінімальний; + м'який; 2+ помірний; 3+ середньої ваги; 4+ важкий; +/- активуючий ефект у хворих з апатією, депресією і седативний у хворих із збудженням

іміпраміну не викликає у хворих на шизофренію загострення психотичної симптоматики (марення, галюцинацій), не посилює тривогу і страх. Препарат не викликає порушень сну, хворі можуть приймати його у вечірній час; як правило, застосування препарату покращує сон. Відсутність виражених побічних ефектів дозволяє застосовувати препарат у хворих соматичними захворюваннями та в осіб літнього віку. Азафен не виявляє кардіотоксичних властивостей. У зв'язку з відсутністю холіноблокуючої дії Азафен може застосовуватися у хворих на глаукому. В окремих випадках при прийомі Азафену можливі запаморочення, нудота, блювання; при зменшенні дози ці явища швидко минають. Азафен, як і інші трициклічні антидепресанти, не слід призначати разом з інгібіторами MAO. Не слід вводити розчин Азафену під шкіру, оскільки він має місцеву подразнюючу дію.

Ніаламід (*nialamide*) застосовують ніаламід в психіатричній практиці при різних видах депресії, а також як психостимулятор при апатичних станах, моторній загальмованості і астенії. Ніаламід звичайно добре переноситься. В окремих випадках спостерігаються *побічні ефекти* у вигляді: диспептичних явищ, зниження систолічного АТ, неспокою, головного болю, сухості у роті. Можливий розвиток «сирного», або тирамінового синдрому. Препарат *протипоказаний* хворим з порушенням функції печінки і нирок, при декомпенсації серцевої діяльності, порушеннях мозкового кровообігу (у зв'язку з можливістю ортостатичної гіпотонії). Хворі, які одержують ніаламід у зв'язку зі стенокардією, не повинні фізично перенапружуватися, незважаючи на зменшення або відсутність больових відчуттів. Після застосування ніаламіду (і одночасно з ним) не можна призначати трициклічні антидепресанти, а також інгібітори MAO.

Доксепін (*doxepine*) – антидепресант з анксиолітичною та седативною діями. Володіє антисеротоніновим, холінолітичним, антигістамінним, а також противиразковим ефектами. *Застосовують* при депресивних та невротичних станах, алкоголізмі з тривогою; в терапії – при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки. Можливі *побічні реакції*: диспепсія, затримка сечовипускання, порушення зору, сонливість, галюцинації, атаксія, екстрапірамідні розлади, артеріальна гіпотонія, алергія. Препарат *протипоказаний* при AV-блокадах, закритокутовій глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози. При тривалому лікуванні *не рекомендується* різко зупиняти прийом препарату через можливість розвитку синдрому відміни. Не приймати одночасно з інгібіторами MAO. В період лікування не можна вживати алкоголь.

Пірліндол (*pirlindole*), Піразидол належить до інгібіторів MAO зворотної дії. Однак необхідно враховувати і те, що піразидол в різному ступені інгібує дезамінування моноамінів. Він блокує дезамінування серотоніну, в меншому ступені – норадреналіну, слабо – тираміну, тому не розвивається «сирний» синдром. *Призначають* препарат хворим з маніакально-депресивним психозами, шизофренією з афективними розладами та інволюційним психозом. Піразидол показаний при депресіях з

психомоторною загальмованістю, а також при депресіях з тривожно-депресивними і тривожно-бредовими компонентами, в період абстиненції при алкоголізмі, а також у зв'язку з позитивним впливом на когнітивні функції у комплексній терапії старечих деменцій. Піразидол *добре переноситься*. Відсутність холінолітичної дії дозволяє призначати його при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози. Інколи спостерігаються сухість у роті, пітливість, тремор рук, тахікардія, нудота, запаморочення. Препарат *протипоказаний* при гострих запальних захворюваннях печінки, хворобах кровотворних органів. Не можна приймати із інгібіторами MAO. У зв'язку із антимоноаміноксидазною активністю препарату слід врахувати можливість підвищеної реакції на адреналін та інші симпатоміметичні аміни.

Флуоксетин (*fluoxetine*) є одним із основних антидепресантів, які селективно, але зворотно гальмують нейрональне захоплення серотоніну, підвищуючи його концентрацію у синаптичній щілині, посилюючи та пролонгуючи його дію на рецептори. Слабо діє на холінергічні та H₁-гістамінові рецептори. *Призначають* при різних видах депресій. Зазвичай препарат добре переноситься. Можливі *побічні ефекти*: антихолінергічні, а також сонливість, головний біль, нудота, блювота, втрата апетиту. *Протипоказаний* при печінковій та нирковій недостатності, епілепсії, судомних реакціях в анамнезі, цукровому діабеті, вагітності та лактації. *Не можна призначати* флуоксетин із інгібіторами MAO через можливість виникнення серотонінового синдрому, який проявляється спутаною свідомістю, гіпоманіакальним станом, руховим неспокоєм, тремором, діареєю та лихоманкою.

Таблиця 49. Лікарські форми антидепресантів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Nialamide	Ніамід Новазид Нуредал, Espril, Nialamide, Niamid, Niaquitil, Nuredal, Nyazin, Psicodisten, інш.	Таблетки	0,025
Pirlindole	Lifril, Pyrazidol	Таблетки	0,025 і 0,05
Hexahydrocyclohexilpyrazynocarbazol	Tetrindole	Таблетки	0,025 і 0,05
Metralindol	Метраліндол Інказан, Inkazan	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах	0,025; 1,25%-2 мл, 10 мл
Moclobemide	Аурорикс, Amira, Aurorix, Clobemix,	Таблетки	0,15 і 0,3

	Depnil, Manerix, Clorix		
Befol		Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/в) в ампулах	0,01 і 0,025; 0,25%-2 мл
Feprosidnin	Сиднофен	Таблетки	0,005
Imipramine	Депсоніл Імізин Імпрамін Меліпрамін	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/м) в ампулах	0,01; 0,025; 0,05 і 0,075; 1,25%-2 мл
Clomipramine	Анафраніл Гідіфен Кломінал, Anafranil, Neoprex, Chlorimipramine, Clofranil, Clominal, Hydiphen, Klomipramin, Monochlorimipramine,	Таблетки; Таблетки ретард; Драже; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах	0,01 і 0,025; 0,075; 0,025; 1,25%-2 мл
Opipramol	Insidon, Pramolan, Інсідон, Прамолан	Драже	0,05
<u>Amitriptyline</u>	Амізол, Амірол, Амітон Саротен, Триптизол, Elavil, Damileni maleinas, Adepril, Amineurin, Amiprin, Amirol, Amizol, Аро-Amitriptylin, Atryptal, Daprimen, Elatral, Elavil, Elivel, Enovil, Lantron, Laroxal, Laroxyl, Lentizol, Proheptadien, Redomex, Saroten, Sarotex, Teperin, Triptizol, Triptopol, Triptyl, Тryptanol, Тryptizol, інш.	Таблетки; Капсули ретард; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах; Капсули	0,01; 0,025; 0,05 і 0,075; 0,025 і 0,05; 1%-2 мл; 0,05
Pipofezine	Азаксазін Дизафен Азафен, Aza- xazin, Dizaphenum	Таблетки	0,025
Fluacizine	Фторацізін, Phthoracizinum	Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/м) в ампулах;	0,01 і 0,025; 1,25%-1 мл
Maprotiline	Ладіоміл, Людіоміл, Мапрол, Ladiomil, Ludiomil,	Драже; Розчин для ін'єкцій	0,01; 0,025; 0,05 і 0,075; 0,5%-5 мл

	Ludionil, Maprotibene	в ампулах (в/в,в/м)	
Doxepine	Сінекван, Sinequan	Капсули	0,01 і 0,025
Reboxetine	Едронакс, Edronax	Таблетки	0,002 і 0,004
<u>Fluoxetine</u>	Биоксетин, Депрекс, Депренон, Портал, Продеп, Прозак, Профлузак, Флоксэт, Флувал, Флуксонил, Флунат, Флюдак, Фрамекс, Deprenon, Deprex, Floxet, Fludac, Flunat, Fluval, Fluxonil, Framex, Oхedep, Portal, Prodel, Prodep, Prozac	Капсули; Таблетки	0,01 і 0,02; 0,01 і 0,02
Fluvoxamine	Авоксин, Феварин, Avoxin, Fevarin, Флохуфрал, Муроxim	Таблетки	0,05 і 0,1
Sertraline	Асентра, Золофт, Zoloft, Стимулотон, Lustral	Таблетки	0,05 і 0,1
Paroxetine	Паксил, Рексетин, Paxil, Rexetin	Таблетки	0,02
Citalopram	Ципрамил, Cipral, Cipramil, Lupram, Sepram	Таблетки	0,02 і 0,04
Trazodone	Азона, Триттико, Azona, Beneficat, Ві-маран, Desyrel, Geripax, Menegan, Molipaxin, Pragmarel, Pragmazine, Sideril, Thombran, Tramensan, Trazolan, Trazone, Tresin, Trittico	Капсули; Таблетки ретард; Розчин для ін'єкцій (в/в, в/м) в ампулах	0,025; 0,05; 0,1; 0,075 і 0,15; 1%-5 мл
Milnacipran	Іксел, Ixel, Savella, Dalcipran, Toledomin	Капсули	0,025 і 0,05
Venlafaxine	Велаксин Велаксор Велафакс, Efevelon, Velafax, Velaxin, Velaxor, Effexor	Таблетки Капсули	0,025; 0,0375; 0,05 і 0,075; 0,075 і 0,15
Duloxetine	Інтрив, Симбалта, Cymbalta, Yentreve	Капсули	0,06 і 0,12
Mirtazapine	Мірзатен, Ремерон, Mirzaten, Remeron	Таблетки	0,015; 0,03 і 0,045
Tianeptine	Коаксил, Stablon, Coaxil, Tatinol	Таблетки	0,0125

Mianserin	Леривон, Міансан, Bolvidon, Lerivon, Tolvin, Miansan, Norial, Tolvon	Таблетки	0,01 і 0,03
Herba Hyperici	Негрустин, Гелариум, Гиперікум, Доппельхерц Нервотонік, Negrustin, Helarium Hypericum, Doppelherz® Nervotonik	Капсули	0,425 сухого екстракту Звіробію
Hyperici perforate herbae extract	Деприм, Deprim	Таблетки	0,06 стандартизованого екстракту трави Звіробію

Адаптогени

Адаптогени – це ЛЗ рослинного і тваринного походження, які при тривалому застосуванні проявляють тонізуючу дію на ЦНС і функції організму в цілому, підвищують працездатність, поліпшують самопочуття, збільшують витривалість при фізичних та психічних навантаженнях, сприяють адаптації організму до постійних змін довкілля.

Класифікація адаптогенів (за походженням)

1. Адаптогени рослинного походження:

- настойка кореню Женьшеню
- Гінсана – високостандартизований екстракт Женьшеню
- біоженшень – спиртова настоянка Женьшеню
- екстракт Елеутерококу рідкий
- настойка Лимонника китайського (Шизандри)
- екстракт Родіоли рідкий
- настойка Заманихи
- настойка Аралії
- настоянка Стеркулії
- екстракт Левзеї рідкий
- Екдистен – препарат, що містить природну речовину стероїдної будови, виділену із коріння та кореневищ Левзеї сафроловидної;
- Сапарал – сума амонійних основ солей тритерпенових глікозидів з кореня Аралії високої

2. Адаптогени тваринного походження:

- Пантокрин – рідкий спиртовий екстракт з рогів марала, ізюбра і плямистого оленя
- Рантарин – екстракт із пантів самців північного оленя

Механізм дії адаптогенів

Механізм дії більшості адаптогенів пов'язують із активацією синтезу РНК і білків, внаслідок чого пришвидшуються відновні процеси; зі зменшенням біохімічних порушень у випадках стресових реакцій, нормалізацією функції гіпофіз-адреналової та імунної систем. Також вони включаються у цикл сечовини, беруть участь у циклі Кребса, відновлюють глюконеогенез. Загальнотонізуючі речовини характеризуються низькою токсичністю, великою широтою терапевтичної дії, м'яким стимулюючим ефектом без виражених симптомів збудження. Сон, як правило, не порушується. Для досягнення ефекту їх призначають на тривалий час. Дія настає непомітно, поліпшується самопочуття, підвищується бадьорість, апетит, працездатність.

Фармакологічні ефекти:

- Підвищення фізичної і розумової працездатності, зменшення втоми, порушень апетиту, відновлення добового циклу функцій організму
- Підвищення стійкості організму до впливу шкідливих чинників, високої температури навколишнього середовища, охолодження, інтоксикацій промисловими отрутами, іонізуючого випромінювання
- Поліпшення кровообігу, дихання, зору і слуху
- Підвищення специфічного і неспецифічного імунітету
- Кардіо- та гепатопротекторна дія

Показання до застосування:

- Підвищення працездатності
- Фізичне і розумове перевтома
- Астенічний синдром, неврастенія (крім настоянки Аралії та екстракту Елеутерококу)
- Неспецифічна профілактика інфекційних та неінфекційних захворювань, в період реконвалесценції (настоянка кореня Женьшеню, Пантокрин, екстракт Родіоли рідкий)
- Артеріальна гіпотонія (крім екстракту Родіоли рідкого)
- Підвищена сонливість (настоянка кореня Женьшеню, екстракт Елеутерококу), вегето-судинна дистонія (екстракт Родіоли рідкий), сексуальні астенії (настоянка кореня Женьшеню, Пантокрин), слабкість серцевого м'язу (Пантокрин)

Побічні ефекти:

- Надмірне збудження нервової та серцево-судинної системи: безсоння, дратівливість, неспокій, тахікардія, аритмія
- Артеріальна гіпертензія
- Гіперглікемія

Протипоказання:

- Артеріальна гіпертензія
- Підвищена дратівливість, інсомнія
- небезпека кровотечі, геморагічний діатез, менструації

- Препарати не призначають у вечірній час; Пантокрин, зокрема, не рекомендують при атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, стенокардії, підвищеному зсіданні крові, тяжких формах гломерулонефриту, діареї

Характеристика окремих препаратів

Настоянка Лимонника китайського (*tinctura Schisandrae chinensis*) проявляє збудливий вплив на ЦНС, стимулює серцево-судинну систему та дихання. При розумовому і фізичному стомленні підвищує працездатність. *Застосовують* при фізичному напруженні, фізичній і розумовій втомі, підвищеній сонливості. Застосування Лимонника китайського, як і інших стимуляторів ЦНС, повинно проводитись за призначенням лікаря з точним дотриманням дозування. *При передозуванні* можливе перезбудження нервової та серцево-судинної системи. Препарати Лимонника китайського *протипоказані* при нервовому збудженні, безсонні, підвищеному АТ, порушеннях серцевої діяльності. *Не слід приймати* їх у вечірні часи (щоб уникнути порушення нічного сну).

Настоянка Женьшеню (*tinctura Ginsengi*). Препарати з кореня Женьшеню *застосовують* як тонізуючий засіб при артеріальній гіпотензії, втомленості, перевтомі, неврастенії, астенії, після перенесених інфекційних та виснажуючих захворюваннях, а також при ослабленні статевої функції при неврастенії. Препарат *протипоказаний* при артеріальній гіпертензії, підвищеній збудливості, безсонні, кровоточивості.

Настоянка Заманихи (*tinctura Echinopanacis*) виготовляється у співвідношенні 1:5 на 70% спирті із коріння та кореневищ цієї рослини і за фармакологічною дією на організм близька до Женьшеню. *Застосовують* як засіб, що стимулює ЦНС при астеничних і депресивних станах, при артеріальній гіпотонії.

Екстракт Родіоли рідкий (*Rhodiolae extractum fluidum*) *застосовують* при астеничних станах, підвищеній втомлюваності, при неврастенічних станах, вегетосудинній дистонії, після перенесених виснажливих соматичних та інфекційних захворювань, а також практично здоровим людям при астенії та зниженій працездатності. При застосуванні препарату можливі *побічні ефекти*: збудження, безсоння, головний біль, іноді артеріальна гіпертензія. *Протипоказання*: стан збудження, гіпертонічний криз, лихоманка.

Екстракт Левзеї рідкий (*Leuzeae extractum fluidum*) збуджує ЦНС, підвищує працездатність при розумовому і фізичному стомленні.

Екдістен (*Ecdistenum*) – препарат рослинного походження з коріння та кореневищ Левзеї сафлоровидної (маралій корень) (*Leuzea carthamoides*, *Maral root*). Підвищує фізичну працездатність, підсилюючи біосинтез білка в організмі. *Призначають* дорослим при астеничних і астено-депресивних станах, пов'язаних із ослабленням білково-синтезуючих процесів, при тривалих інтоксикаціях, інфекціях, неврастенії, неврозах, артеріальній

гіпотонії, під час інтенсивних спортивних тренувань та фізичних навантажень. Препарат *протипоказаний* при нервовому збудженні, безсонні, артеріальній гіпертензії, схильності до гіперкінезів.

Пантокрин (*Pantocrinum*), **Рантарин** (*Rantarinum*) – препарати тваринного походження (екстракт з пантів самців північного оленя), які застосовують як тонізуючі ЛЗ при перевтомі, неврастенії, неврозах, астеничних станах після гострих інфекційних захворювань, при слабкості серцевого м'яза, гіпотонії. ЛП *протипоказані* при вираженому атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, стенокардії, підвищеному згортанні крові, важких формах нефриту, діареї, злоякісних новоутвореннях.

Таблиця 50. Лікарські форми адаптогенів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Ginseng , Tinctura Ginsengi	Настоянка Женьшеню, Настойка «Біоженшень» Tincture «Bioginseng», Гінсана - Ginsana	Настойка 1:10 на 70% спирті етиловому - рідина у флаконах для внутрішнього вживання; Капсули	25 мл, 50 мл; 0,1
Extractum Eleutherococcus fluidi, Acanthopanax senticosus	Екстракт Елеутерококу рідкий	Спиртовий екстракт 1:1 на 70% спирті етиловому - рідина у флаконах для внутрішнього вживання	50 мл
Tinctura Schisandrae	Настоянка Лимонника китайського, Schizandra chinensis	Настойка 1:5 на 95% спирті етиловому - рідина у флаконах для внутрішнього вживання	50 мл
Extractum Rhodiolae fluidi	Екстракт Радіоли рідкий, Rhodiolae rosea	Спиртовий екстракт на 40% спирті етиловому 1:1 - рідина у флаконах для внутрішнього вживання	30 мл, 50 мл
Tinctura Echinopanax	Настоянка Заманихи, Oplopanax elatus	Настойка 1:5 на 70% спирті етиловому - рідина у флаконах для внутрішнього вживання	50 мл
Tinctura Araliae Aralia mandshurica, Aralia manshuricae radices	Настоянка Аралії, Сапарал - Saparalum	Настойка 1:5 на 70% спирті етиловому - рідина у флаконах для внутрішнього вживання; Таблетки	50 і 100 мл; 0,05

Sterculia platanifolia	Настоянка Стеркулії	Рідина у флаконах для внутрішнього вживання	25 мл
Extractum Leuzeae fluidi	Екстракт Левзеї рідкий, Rhaponticus carthamoides, Leuzea carthamoides D.C.	Спиртовий екстракт на 70% спирті етиловому (1:1) - рідина у флаконах для внутрішнього вживання	40 мл
Ecdistenum 20-beta- hydroxyecdystero ne	Екдістен Едістерон Екрізон Ізоінокостерон Ecdysterone, Ectysterone, Turkesterone, Ponasterone, Ecdysone, Ecdystene	Таблетки	0,005
Extractum Pantocrini Antlers	Пантокрин Рантарин	Водно-спиртовий екстракт у флаконах для внутрішнього вживання; Таблетки; Розчин для ін'єкцій (в/м, п/шк.) в ампулах; Таблетки	30; 50 і 100 мл; 0,075 і 0,15; 1 і 2 мл; 0,25

Актопротектори

Актопротектори (лат. *actus* – рух і *protector* – захисник) – це малотоксичні ЛЗ, які активують психічну і фізичну діяльність, підвищують працездатність, зменшують втому, підвищують резистентність організму до кисневого голодування і впливу високих та низьких температур. До цієї групи належать: *етилтіобензимідазолу гідробромід (Бемітил), вітамінні препарати і біогенні стимулятори.*

Механізм дії Бемітилу

Механізм дії Бемітилу пов'язують із стимуляцією синтезу макроергів, зниженням процесу виснаження медіаторів і потреби в кисні. Препарат має імуностимулюючий вплив.

Фармакологічні ефекти:

- Психостимулюючий
- Антигіпоксичний
- Підвищення працездатності
- Імуностимулюючий

Показання до застосування:

- Операції на опорно-руховому апараті

- Астенічні стани, неврози, після перенесених травм, при яких показана стимуляція фізичних та психічних функцій
- Для підвищення працездатності при екстремальних умовах праці
- Комплексна терапія деяких інфекційних захворювань
- У спортивній медицині для відновлення м'язової активності після інтенсивного фізичного навантаження

Побічні ефекти:

- Диспепсичні розлади
- Головний біль
- Гіперемія шкіри обличчя

Протипоказання:

- Гіпоглікемія
- Підвищена чутливість до бемітилу

Етилтіобензімідазолу гідробромід (Ethylthiobenzimidazol hydrobromide), Бемітил проявляє помірну психостимулюючу дію, підвищує стійкість організму до гіпоксії та працездатність при фізичних навантаженнях, має помірний імуностимулюючий ефект. *Призначають* дорослим при астенічних станах, неврозах, після перенесених травм і при інших станах, при яких показана стимуляція психічних і фізичних функцій. При застосуванні Бемітилу можливі *побічні ефекти*: нудота, іноді блювання, неприємні відчуття в шлунку, головний біль, гіперемія обличчя. Цей ЛП *протипоказаний* при гіпоглікемії.

Таблиця 51. Лікарські форми актопротекторів

МНН	Торгові назви	Лікарські форми та шляхи введення	
Етилтіобензімідазолу гідробромід Ethylthiobenzimidazol hydrobromid	Бемітил, Vemithylum, Метапрот, Бемакор	Таблетки	0,125; 0,25 і 0,5;
	Антихот	Таблетки	200 мг діючої речовини+ 200 мг фруктози

Теоретичні питання для самоконтролю знань:

1. Дайте визначення поняття антидепресанти.
2. Класифікація та механізм дії антидепресантів.
3. Перелік препаратів, їх МНН, торгові назви, форми випуску антидепресантів.
4. Фармакобезпека застосування антидепресантів.
5. Визначення та класифікація адаптогенів.
6. Перелік препаратів, їх МНН, торгові назви, форми випуску адаптогенів.

7. Показання до застосування адаптогенів.
8. Фармакологічна характеристика бемітилу.
9. Фармакобезпека застосування адаптогенів.

Тестові завдання для самоконтролю знань:

* - позначено вірну відповідь

1. *Вкажіть антидепресанти вибірково інгібітори оборотного нейронального захоплення серотоніну:*

- A. *Флуоксетин
- B. Бефол
- C. Ніаламід
- D. *Сертралін
- E. *Циталопрам

2. *Бемітил показаний до застосування при:*

- A. *комплексній терапії деяких інфекційних захворювань
- B. *операціях на опорно-руховому апараті
- C. *неврозах
- D. психозах
- E. печінковій та нирковій коліках

3. *Протипоказання до застосування настойки женьшеню є:*

- A. *гіпертонічна хвороба
- B. гіпотонічна хвороба
- C. ослаблення статевої функції
- D. *безсоння
- E. *гострі інфекційні захворювання

4. *Вкажіть антидепресанти рослинного походження:*

- A. Флуоксетин
- B. Ніаламід
- C. *Негрустин
- D. *Деприм
- E. Бефол

5. *Які препарати володіють побічним холінолітичним ефектом:*

- A. Бефол
- B. *Амітриптилін
- C. *Доксепін
- D. Ніаламід
- E. *Іміпрамін

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. – М.: «Экзамен», 2007. - 144 с.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. "Биологическая химия" М.: Медицина, 1988
3. Биохимия: Учебник для мед. вузов / под ред. Е.С. Северина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003, 779 с.
4. Державна Фармакопея України 1.0. Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр. Х.: PIPER, 2001. - 531 с.
5. Державна Фармакопея України 1.1. Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр. Х.: PIPER, 2004. - 520 с.
6. Державна Фармакопея України 1.2. Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр. Х.: PIPER, 2008. - 620 с.
7. Державна Фармакопея України 1.3. Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр. Х.: PIPER, 2010. - 279 с.
8. Державна Фармакопея України 1.4. Державне підприємство «Науково-експериментальний фармакопейний центр. Х.: PIPER, 2011. - 538 с.
9. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Харьков. 2002. - 782с.
10. Дроговоз С.М. Фармаколоія Cito. Фармакологічна логіка. Харків. 2009. 231 с.
11. Дроговоз С.М. Фармаколоія на допомогу лікарю, провізору, студенту (підручник-довідник). Харків. 2013. - 479 с.
12. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г. Фармакологія в помощь студенту, провізору, врачу: учебник-справочник. Харьков. 2013. - 898 с.
13. Зупанец И.А., Налетова С.В., Викторова А.П. Клиническая фармакология. 1 том. - 2005. - 147 с.
14. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. /под ред. Ю.Д.Игнатова, В.Г.Кукеса, В.И.Мазурова.- М., 2010 - 250с.
15. Машковский М.Д. // Лекарственные средства.- Справочник Машковского on-line, 2013.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства изд. 15 в 2-х томах. - М.: «Новая волна», 2005. – 1206 с.
17. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. изд.2-е. С-П. - 2002. - 925 с.
18. Нековаль І.В. Фармакологія. Підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк. - К: Медицина, 2008. - 504 с.

19. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Б. Хофман. Фармакология: клинический подход. М. 2012. 731 с.
20. Плотникова Е.В. Особенности психических и неврологических осложнений антипсихотической терапии шизофрении // *Таврический журнал психиатрии*. - 2011. - Т. 15. - №2 (55).
21. Побочное действие лекарств. Под редакцией С.М. Дроговоз. Харьков 2010. – 479 с.
22. Русский медицинский журнал. <http://rmj.ru/current.htm>
23. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія - Тернопіль. - 2003. - 739 с.
24. Справочник лекарственных средств. 2012. <http://www.recipe.ru/docs/ls/index>.
25. Справочник по новым лекарственным средствам. 2012. <http://internet-apteka.su/>
26. Фармакологія. Підручник / Під редакцією І.С. Чекмана. Вінниця. Нова книга. 2010. - 783с.
27. Харкевич Д.А. Фармакологія: Підручник (рос. мова). - М.:ГЕОТАР-МЕД, 2003. - 724 с.
28. Чекман І.С. Фармакологія. Рецептурса. Практические занятия. К. 2009. 831 с.
29. Шестакова М.В.. beta-Блокаторы при сахарном диабете: взгляд эндокринолога. / *Болезни сердца и сосудов*. Том 2, №2. 2006.
30. A Roadmap to Key Pharmacologic Principles in Using Antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 9 (6): 444-54. (June 2007)
31. ADRAC (2004). "Cardiac valvulopathy with pergolide". *Aust Adv Drug React Bull* 23 (4). Free full text from the Australian Therapeutic Goods Administration.
32. Alvarez, EO (2009). "The role of histamine on cognition.". *Behavioural Brain Research* 199 (2): 183 88..
33. Alvarez, R., Taylor, A., Fazzari, J. J. and Jacobs, J. R. (1981) Regulation of cyclic AMP metabolism in human platelets. Sequential activation of adenylate cyclase and cyclic AMP phosphodiesterase by prostaglandins. *Mol. Pharmacol.*, 20: 302-309.
34. Arias-Carrión O, Pöppel E (2007). "Dopamine, learning and reward-seeking behavior". *Act Neurobiol Exp* 67 (4): 481-488.
35. Ben-Jonathan N, Hnasko R (2001). "Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor" (PDF). *Endocrine Reviews* 22 (6): 724-763.
36. Benneyworth MA, Xiang Z, Smith RL, Garcia EE, Conn PJ, Sanders-Bush E (August 2007). "A selective positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 2 blocks a hallucinogenic drug model of psychosis". *Molecular Pharmacology* 72 (2): 477–84.

37. Berger M, Gray JA, Roth BL (2009). "The expanded biology of serotonin". *Annu. Rev. Med.* **60**: 355 - 66.
38. Bertil B. Fredholm, Adriaan P. Ijzerman, Bruno G. Frenguelli, Rebecca Hills, Kenneth A. Jacobson, Joel Linden, Ulrich Schwabe, Gary L. Stiles. Adenosine receptors. Last modified on 17/02/2012. Accessed on 10/06/2012. IUPHAR database (IUPHAR-DB). <http://www.iuphar-db.org/DATABASE>
39. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw-Hill. Medical Published Division. 2003. - 1202p.
40. Bieri, Stefan; Anne Brachet, Jean-Luc Veuthey, Philippe Christen (2006). «Cocaine distribution in wild *Erythroxylum* species». *Journal of Ethnopharmacology* **103** (3): 439-447.
41. Bockaert, J., Claeysen, S., Compan, V. and Dumuis, A. (2004) 5-HT₄ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, **3**: 39-51.
42. Bockaert, J; Claeysen, S; Bécamel, C; Dumuis, A; Marin, P. (2006) Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell Tissue Res.*, **326** (2): 553-72.
43. Boyer EW, Shannon M (March 2005). «The serotonin syndrome». *N. Engl. J. Med.* **352** (11): 1112–20.
44. Brenchat, A; Romero, L; García, M; Pujol, M; Burgueño, J; Torrens, A; Hamon, M; Baeyens, JM; Buschmann, H; Zamanillo, D; *et al.*. (2009) 5-HT₇ receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain*, **141** (3): 239-47.
45. British National Formular. <https://www.bnf.org>
46. Browman, KE; Curzon, P; Pan, JB; Molesky, AL; Komater, VA; Decker, MW; Brioni, JD; Moreland, RB *et al.* (2005). "A-412997, a selective dopamine D₄ agonist, improves cognitive performance in rats". *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* **82** (1): 148-55.
47. Brown RA, Spina D, Page CP (March 2008). "Adenosine receptors and asthma". *Br. J. Pharmacol.* 153 Suppl 1 (S1): S446–56.
48. Buckland, K. F., Williams, T. J. and Conroy, D. M. (2003) Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H₄ receptor. *Br J Pharmacol*, **140**: 1117-1127.
49. Cannon, K. E., Nalwalk, J. W., Stadel, R., Ge, P., Lawson, D., Silos-Santiago, I. and Hough, L. B. (2003) Activation of spinal histamine H₃ receptors inhibits mechanical nociception. *Eur J Pharmacol*, **470**: 139-147.
50. Cará, AM; Lopes-Martins, RA; Antunes, E; Nahoum, CR; De Nucci, G (1995). "The role of histamine in human penile erection.". *British journal of urology* **75** (2): 220–4.

51. Cervenka, S; Pålhagen, SE; Comley, RA; Panagiotidis, G; Cselényi, Z; Matthews, JC; Lai, RY; Halldin, C et al. (2006). "Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding". *Brain* **129** (Pt 8): 2017–28.
52. Chekman I., Gorchakova N., Panassenko N., Bekh P. Pharmacology. VINNYTSYA. 2006. - 382p.
53. Chekman I.S., Stepanyuk D.I., Gorchakova N.A. et al. Pharmacology. General Prescriptions. Vinnytsa. Nova Knyha. 2010. - 199P.
54. Cogé, F., Guénin, S. P., Audinot, V., Renouard-Try, A., Beauverger, P., Macia, C., Ouvry, C., Nagel, N., Rique, H., Boutin, J. A. and Galizzi, J. P. (2001) Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H3 receptor. *Biochem J*, **355**: 279-288.
55. Coleman, R. A., Kennedy, I., Humphrey, P. P. A., Bunce, K. and Lumley, P. (1990) Prostanoids and their receptors. *in* Comprehensive Medicinal Chemistry Edited by Hansch, C. Sammes, P. G. and Taylor, J. B. Pergamon Press. 643-714
56. Coleman, R. A., Smith, W. L. and Narumiya, S. (1994) VIII. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol. Rev.*, **46**: 205-229.
57. Consumer Health Resource Group, LLC (2009-09-19). "Abilify Side Effects". www.askapatient.com. Retrieved 2009-09-29.
58. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ (2006). «75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail». *Br. J. Pharmacol.* 147 Suppl 1: S153-62.
59. Crawford, M., Ford, S., Henry, M., Matherne, G. P. and Lankford, A. (2005) Myocardial function following cold ischemic storage is improved by cardiac-specific overexpression of A1-adenosine receptors. *Can J Physiol Pharmacol*, **83**: 493-498.
60. Davidson S, Prokonov D, Taler M, Maayan R, Harell D, Gil-Ad I, Weizman A (2009). "Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes". *Pediatr. Res.* **65** (2): 236-41.
61. Deng, C; Weston-Green K; Huang XF (1 February 2010). "The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: A mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **34** (1): 1-4.
62. Di Giuseppe, M., et al. (2003). *Nelson Biology 12*. Toronto: Thomson Canada Ltd.. p. 473.
63. Drogovoz S.M. PHARMACOLOGY. CITO. Kharkiv. 2009. - 230p.

64. Drogovoz S.M., Kutsenko T.A. PHARMACOLOGY at your palms. Kharkiv. 2010. - 77p.
65. Dubey, R. K., Gillespie, D. G., Mi, Z. and Jackson, E. K. (2005) Adenosine inhibits PDGF-induced growth of human glomerular mesangial cells via A(2B) receptors. *Hypertension*, **46**: 628-634.
66. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM (2003). "The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity". *QJM* **96** (9): 635-42.
67. Egashira N, Ishigami N, Pu F et al. L-Theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study, *J Clin Psychiatry* 2010;71:1-9 (2 September 2007).
68. Falzone, T. L., Gelman, D. M., Young, J. I., Grandy, D. K., Low, M. J. and Rubinstein, M. (2002) Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear. *Eur J Neurosci*, **15**: 158-164.
69. Fell MJ, Svensson KA, Johnson BG, Schoepp DD (July 2008). "Evidence for the role of metabotropic glutamate (mGlu)2 not mGlu3 receptors in the preclinical antipsychotic pharmacology of the mGlu2/3 receptor agonist (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid (LY404039)". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **326** (1): 209-17.
70. Fine Perry G. Chapter 2: The Endogenous Opioid System // A Clinical Guide to Opioid Analgesia. - McGraw Hill, 2004.
71. Food and Drug Administration Public Health Advisory". 2007-03-29. Retrieved 2010-02-07.
72. Fredholm, BB; IJzerman, AP; Jacobson, KA; Klotz, KN; Linden, J. (2001) International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **53** (4): 527-52.
73. Frost M, Andersen T, Gossiel F, Hansen S, Bollerslev J, Van Hul W, Eastell R, Kassem M, Brixen K. (2011). "Levels of serotonin, sclerostin, bone turnover markers as well as bone density and microarchitecture in patients with high bone mass phenotype due to a mutation in Lrp5". *J Bone Miner Res.* **26** (8): 1721-8.
74. Fujii H, Nagase H (2006). «Rational drug design of selective epsilon opioid receptor agonist TAN-821 and antagonist TAN-1014». *Curr. Med. Chem.* **13** (10): 1109-18.
75. Fujii H, Narita M, Mizoguchi H, Murachi M, Tanaka T, Kawai K, Tseng LF, Nagase H (August 2004). «Drug design and synthesis of epsilon opioid receptor agonist: 17-(cyclopropylmethyl)-4,5alpha-epoxy-3,6beta-dihydroxy-6,14-endoethenomorphinan-7alpha-(N-methyl-N-phenethyl)carboxamide(TAN-821)

inducing antinociception mediated by putative epsilon opioid receptor». *Bioorg. Med. Chem.* 12 (15): 4133–45.

76. Gansij T.V. STUDY GUIDE to BASIC PHARMACOLOGY. Kharkiv. 2005. - 260p.

77. Gildea, John J (2009). "Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance". *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* **18** (1): 28-32.

78. Giles, H., Leff, P., Bolofo, M. L., Kelly, M. G. and Robertson, A. D. (1989) The classification of prostaglandin DP-receptors in platelets and vasculature using BW A868C, a novel, selective, and potent competitive antagonist. *Br. J. Pharmacol.*, **96**: 291-300.

79. Goldberg L., Kohli J. (1983). «Peripheral dopamine receptors: a classification based on potency series and specific antagonism». *Trends Pharm. Sci.* **4**: 64.

80. Gonzalez, R., Echeverria, E., Reinicke, K. and Rudolph, M. I. (1994) Increased affinity of histamine H1 binding to membranes of human myometrium at the end of pregnancy. *Gen Pharmacol*, **25**: 1607-1610.

81. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T et al. (March 2008). "Identification of a Novel Serotonin/Glutamate Receptor Complex Implicated in Psychosis". *Nature* **452** (7183): 93–7.

82. Goodman & Gilman's The Pharmacological Bases of THERAPEUTICS. 12 edition. Medical. 2011. – 2084 P.

83. Grattan, D. R., Steyn, F. J., Kokay, I. C., Anderson, G. M. and Bunn, S. J. (2008) Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. *J Neuroendocrinol*, **20**: 497-507.

84. Hardie RC (June 1989). "A histamine-activated chloride channel involved in neurotransmission at a photoreceptor synapse". *Nature* **339** (6227): 704–6.

85. Hayaishi, O., Matsumura, H., Onoe, H., Koyama, Y. and Watanabe, Y. (1991) Sleep-wake regulation by PGD₂ and E₂. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, **21**: 723-726.

86. Heijtj RD, Kolb B, Forssberg H (2007). "Motor inhibitory role of dopamine D1 receptors: implications for ADHD" (PDF). *Physiol Behav* 92 (1-2): 155-160.

87. Heusler, P; Palmier, C; Tardif, S; Bernois, S; Colpaert, FC; Cussac, D. (2010) [(3)H]-F13640, a novel, selective and high-efficacy serotonin 5-HT(1A) receptor agonist radioligand.

88. Hirai, H., Abe, H., Tanaka, K., Takatsu, K., Sugamura, K., Nakamura, M. and Nagata, K. (2003) Gene structure and functional properties of mouse CRTH2, a prostaglandin D2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, **307**: 797-802.

89. Hirai, H., Tanaka, K., Takano, S., Ichimasa, M., Nakamura, M. and Nagata, K. (2002) Cutting edge: agonistic effect of indomethacin on a prostaglandin D2 receptor, CRTH2. *J Immunol*, **168**: 981-985.
90. Holenz, J; Mercè, R; Díaz, JL; Guitart, X; Codony, X; Dordal, A; Romero, G; Torrens, A; Mas, J; Andaluz, B; *et al.* (2005) Medicinal chemistry driven approaches toward novel and selective serotonin 5-HT6 receptor ligands. *J. Med. Chem.*, **48** (6): 1781-95.
91. http://astrobiology.berkeley.edu/PDFs_articles/WineAnalysisAnalChem.pdf
92. Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Friedman, J. M., Greenhill, L. L., Brodsky, B., Malone, K. M., Khait, V. and Mann, J. J. (2003) Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, **28**: 163-169.
93. Hyun, J. S., Baig, M. R., Yang, D. Y., Leungwattanakij, S., Kim, K. D., Abdel-Mageed, A. B., Bivalacqua, T. J. and Hellstrom, W. J. (2002) Localization of peripheral dopamine D1 and D2 receptors in rat and human seminal vesicles. *J Androl*, **23**: 114-120.
94. Isbister, G. K.; Bowe, S. J.; Dawson, A.; Whyte, I. M. (2004). "Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose". *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **42** (3): 277-85.
95. Isbister, G. K.; Bowe, S. J.; Dawson, A.; Whyte, I. M. (2004). «Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose». *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **42** (3): 277-85.
96. Ito, C (2004). "The role of the central histaminergic system on schizophrenia". *Drug news & perspectives* **17** (6): 383-7.
97. Ito, S., Negishi, M., Sugama, K., Okuda-Ashitaka, K. and Hayaishi, O. (1990) Signal transduction coupled to prostaglandin D₂. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, **21**: 371.
98. IUPHAR DATABASE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology 2012. <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/>
99. Jääskeläinen, SK; Rinne, JO; Forssell, H; Tenovuo, O; Kaasinen, V; Sonninen, P; Bergman, J. (2001). "Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study". *Pain* **90** (3): 257-60.
100. Jähnichen S, Horowski R, Pertz H. "Pergolide and Cabergoline But not Lisuride Exhibit Agonist Efficacy at Serotonin 5-HT2B Receptors". Retrieved 2010-02-03.
101. Jansen-Olesen, I., Ottosson, A., Cantera, L., Strunk, S., Lassen, L. H., Olesen, J., Mortensen, A., Engel, U. and Edvinsson, L. (1997) Role of endothelium and nitric oxide in histamine-induced responses in human cranial arteries and

detection of mRNA encoding H1- and H2-receptors by RT-PCR. *Br J Pharmacol*, **121**: 41-48.

102. Jiang, M., Spicher, K., Boulay, G., Wang, Y. and Birnbaumer, L. (2001) Most central nervous system D2 dopamine receptors are coupled to their effectors by Go. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**: 3577-3582.

103. Johnson DJ, Sanderson H, Brain RA, Wilson CJ, Solomon KR (2007). "Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline to algae". *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **67** (1): 128–39.

104. Kang K, Park S, Kim YS, Lee S, Back K (2009). "Biosynthesis and biotechnological production of serotonin derivatives". *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **83** (1): 27-34.

105. Kars, M., Pereira, A. M., Bax, J. J. and Romijn, J. A. (2008) Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*, **159**: 363-367.

106. Kars, M., Pereira, A. M., Bax, J. J. and Romijn, J. A. (2008) Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*, **159**: 363-367.

107. Katoh, H., Watabe, A., Sugimoto, Y., Ichikawa, A. and Negishi, M. (1995) Characterization of the signal transduction of prostaglandin E receptor EP₁ subtype in cDNA-transfected Chinese hamster ovary cells. *Biochim. Biophys. Acta*, **1244**: 41-48.

108. Katzung, Trevor et al. Pharmacology Board Review. p.153. Mcgraw Hill, 2007.

109. Kemp, A. and Manahan-Vaughan, D. (2005) The 5-hydroxytryptamine₄ receptor exhibits frequency-dependent properties in synaptic plasticity and behavioural metaplasticity in the hippocampal CA1 region in vivo. *Cereb Cortex*, **15**: 1037-1043.

110. King MW. "Serotonin". *The Medical Biochemistry Page*. Indiana University School of Medicine. Retrieved 2009-12-01.

111. Kita, J. M., Parker, L. E., Phillips, P. E., Garris, P. A. and Wightman, R. M. (2007) Paradoxical modulation of short-term facilitation of dopamine release by dopamine autoreceptors. *J Neurochem*, **102**: 1115-1124.

112. Kitbunnadaj, R., Zuiderveld, O. P., de Esch, I. J., Vollinga, R. C., Bakker, R., Lutz, M., Spek, A. L., Cavoy, E., Deltent, M. F., Menge, W. M., Timmerman, H. and Leurs, R. (2003) Synthesis and structure-activity relationships of conformationally constrained histamine H₃ receptor agonists. *J Med Chem*, **46**: 5445-5457.

113. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Malozowski SN (September 2003). "Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports". *Pharmacotherapy* **23** (9): 1123-30.
114. Kroeze, W. K., Hufeisen, S. J., Popadak, B. A., Renock, S. M., Steinberg, S., Ernsberger, P., Jayathilake, K., Meltzer, H. Y. and Roth, B. L. (2003) H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*, **28**: 519-526.
115. Kukreti, R., Tripathi, S., Bhatnagar, P., Gupta, S., Chauhan, C., Kubendran, S., Janardhan Reddy, Y. C., Jain, S. and Brahmachari, S. K. (2006) Association of DRD2 gene variant with schizophrenia. *Neurosci Lett*, **392**: 68-71.
116. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, Gachet C, Bader M, Clavien PA (2006). "Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration". *Science* **312** (5770): 104-7.
117. Leweke, F.M.; Koethe, D.; Pahlisch, F.; Schreiber, D.; Gerth, C.W.; Nolden, B.M.; Klosterkötter, J.; Hellmich, M. et al. (2009). "S39-02 Antipsychotic effects of cannabidiol". *European Psychiatry* **24**: S207.
118. Lim, H. D., van Rijn, R. M., Ling, P., Bakker, R. A., Thurmond, R. L. and Leurs, R. (2005) Evaluation of histamine H1-, H2-, and H3-receptor ligands at the human histamine H4 receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H4 receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, **314**: 1310-1321.
119. Lindsley, Craig (17 March 2010). "GlyT1-Up from the Ashes. The Importance of Not Condemning a Mechanism Based on a Single Chemotype". *ACS Chemical Neuroscience* **1** (3): 165–166. Retrieved 6 October 2010
120. Liu, C., Ma, X., Jiang, X., Wilson, S. J., Hofstra, C. L., Blevitt, J., Pyati, J., Li, X., Chai, W., Carruthers, N. and Lovenberg, T. W. (2001) Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H(4)) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol*, **59**: 420-426.
121. Liu, C., Wilson, S. J., Kuei, C. and Lovenberg, T. W. (2001) Comparison of human, mouse, rat, and guinea pig histamine H4 receptors reveals substantial pharmacological species variation. *J Pharmacol Exp Ther*, **299**: 121-130.
122. Maillet, M., Robert, S. J., Cacquevel, M., Gastineau, M., Vivien, D., Bertoglio, J., Zugaza, J. L., Fischmeister, R. and Lezoualc'h, F. (2003) Crosstalk between Rap1 and Rac regulates secretion of sAPPalpha. *Nat Cell Biol.*, **5**: 633-639.
123. Malmjöf, K., Zaragoza, F., Golozoubova, V., Refsgaard, H. H., Cremers, T., Raun, K., Wulff, B. S., Johansen, P. B., Westerink, B. and Rimvall, K. (2005) Influence of a selective histamine H3 receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight. *Int J Obes (Lond)*, **29**: 1402-1412.

124. Manzanedo, C., Aguilar, M. A., Rodríguez-Arias, M. and Miñarro, J. (2005) Sensitization to the rewarding effects of morphine depends on dopamine. *Neuroreport*, **16**: 201-205.
125. Marieb, E. (2001). *Human anatomy & physiology*. San Francisco: Benjamin Cummings. pp. 414.
126. Maruko, T., Nakahara, T., Sakamoto, K., Saito, M., Sugimoto, N., Takuwa, Y. and Ishii, K. (2005) Involvement of the betagamma subunits of G proteins in the cAMP response induced by stimulation of the histamine H1 receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **372**: 153-159.
127. Masaki, T., Chiba, S., Tatsukawa, H., Noguchi, H., Kakuma, T., Endo, M., Seike, M., Watanabe, T. and Yoshimatsu, H. (2005) The role of histamine H1 receptor and H2 receptor in LPS-induced liver injury. *FASEB J*, **19**: 1245-1252.
128. Matondo RB, Punt C, Homberg J, Toussaint MJ, Kisjes R, Korporaal SJ, Akkerman JW, Cuppen E, de Bruin A (2009). "Deletion of the serotonin transporter in rats disturbs serotonin homeostasis without impairing liver regeneration". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **296** (4): G963-8.
129. Matsubara, M., Ohmori, K. and Hasegawa, K. (2006) Histamine H1 receptor-stimulated interleukin 8 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by bronchial epithelial cells requires extracellular signal-regulated kinase signaling via protein kinase C. *Int Arch Allergy Immunol*, **139**: 279-293.
130. Matsuda, N., Jesmin, S., Takahashi, Y., Hatta, E., Kobayashi, M., Matsuyama, K., Kawakami, N., Sakuma, I., Gando, S., Fukui, H., Hattori, Y. and Levi, R. (2004) Histamine H1 and H2 receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J Pharmacol Exp Ther*, **309**: 786-795.
131. McKenna, F; McLaughlin, PJ; Lewis, BJ; Sibbring, GC; Cummerson, JA; Bowen-Jones, D; Moots, RJ. (2002). "Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study". *J Neuroimmunol* **132** (1-2): 34-40.
132. Merims D, Giladi N (2008). "Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease". *Parkinsonism & Related Disorders* **14** (4): 273-80.
133. Mignini, F; Streccioni, V; Amenta, F (2003). "Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation". *Autonomic & autacoid pharmacology* **23** (1): 1-25.
134. Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pasteau, V., Rivet, J. M. and Cussac, D. (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors,

blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, **306**: 954-964.

135. Mödder UI, Achenbach SJ, Amin S, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S (2010). "Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women". *J Bone Miner Res*. **25** (2): 415-22.

136. Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF (February 1997). "Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines". *J. Allergy Clin. Immunol.* **99** (2): S798-806.

137. Mustard, J. A., Beggs, K. T. and Mercer, A. R. (2005) Molecular biology of the invertebrate dopamine receptors. *Arch Insect Biochem Physiol*, **59**: 103-117.

138. Narita, M., Mizuo, K., Mizoguchi, H., Sakata, M., Narita, M., Tseng, L. F. and Suzuki, T. (2003) Molecular evidence for the functional role of dopamine D3 receptor in the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion. *J Neurosci*, **23**: 1006-1012.

139. Naunyn Schmiedebergs *Arch. Pharmacol.*, **382** (4): 321-30.

140. Nelson DL (2004). «5-HT5 receptors». *Current drug targets. CNS and neurological disorders* **3** (1): 53-8. Cinelli, A. R.; Efendiev, R.; Pedemonte, C. H. (2008). "Trafficking of Na-K-ATPase and dopamine receptor molecules induced by changes in intracellular sodium concentration of renal epithelial cells". *AJP: Renal Physiology* **295** (4): F1117-25.

141. Nelson, DL; Phebus, LA; Johnson, KW; Wainscott, DB; Cohen, ML; Calligaro, DO; Xu, YC. (2010) Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*, **30** (10): 1159-69.

142. Nelson, DL; Phebus, LA; Johnson, KW; Wainscott, DB; Cohen, ML; Calligaro, DO; Xu, YC. (2010) Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*, **30** (10): 1159-69.

143. Nemeroff CB, Lieberman JA, Weiden PJ, Harvey PD, Newcomer JW, Schatzberg AF, Kilts CD, Daniel DG. (November 2005). "From clinical research to clinical practice: a 4-year review of ziprasidone". *CNS Spectr* **10** (11 Suppl 17): 1–20.

144. Olsen, DB; Eldrup, AB; Bartholomew, L; Bhat, B; Bosserman, MR; Ceccacci, A; Colwell, LF; Fay, JF et al. (2004). "A 7-Deaza-Adenosine Analog Is a Potent and Selective Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication with Excellent Pharmacokinetic Properties". *Antimicrobial agents and chemotherapy* **48** (10): 3944–53.

145. Ouadid, H., Seguin, J., Dumuis, A., Bockaert, J. and Nargeot, J. (1992) Serotonin increases calcium current in human atrial myocytes via the newly described 5-hydroxytryptamine₄ receptors. *Mol Pharmacol.*, **41**: 346-351.

146. Ozono, R., O'Connell, D. P., Wang, Z. Q., Moore, A. F., Sanada, H., Felder, R. A. and Carey, R. M. (1997) Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney. *Hypertension*, 30: 725-729.
147. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, Chadwick AE, Krous HF, Kinney HC (2006). "Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome". *JAMA* **296** (17): 2124-32.
148. Patil ST, Zhang L, Martenyi F et al. (September 2007). "Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial". *Nature Medicine* **13** (9): 1102-7.
149. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, Bert B, Vowinckel J, Bader M, Skelin M, Jevsek M, Fink H, Rupnik M, Walther DJ (2009). O'Rahilly, Steve. ed. "Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation". *PLoS Biol.* **7** (10): e1000229.
150. Ponimaskin, E. G., Profirovic, J., Vaiskunaite, R., Richter, D. W. and Voyno-Yasenetskaya, T. A. (2002) 5-Hydroxytryptamine 4(a) receptor is coupled to the G α subunit of heterotrimeric G13 protein. *J Biol Chem.*, **277**: 20812-20819.
151. Potrebic, S., Ahn, A. H., Skinner, K., Fields, H. L. and Basbaum, A. I. (2003) Peptidergic nociceptors of both trigeminal and dorsal root ganglia express serotonin 1D receptors: implications for the selective antimigraine action of triptans. *J Neurosci*, **23**: 10988-10997.
152. Ramage, AG; Villalón, CM. (2008) 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol. Sci.*, **29** (9): 472-81.
153. Ramage, AG; Villalón, CM. (2008) 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol. Sci.*, **29** (9): 472-81.
154. Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. Pharmacology. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. - 564p.
155. Sander, L. E., Lorentz, A., Sellge, G., Coëffier, M., Neipp, M., Veres, T., Frieling, T., Meier, P. N., Manns, M. P. and Bischoff, S. C. (2006) Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut*, **55**: 498-504.
156. Sarkar, C; Basu, B; Chakroborty, D; Dasgupta, PS; Basu, S (2010). "The immunoregulatory role of dopamine: an update". *Brain, behavior, and immunity* **24** (4): 525-8.
157. Schaerlinger, B., Hickel, P., Etienne, N., Guesnier, L. and Maroteaux, L. (2003) Agonist actions of dihydroergotamine at 5-HT2B and 5-HT2C receptors and their possible relevance to antimigraine efficacy. *Br J Pharmacol*, **140**: 277-284.

158. Schetz, J.A. and Sibley, D.R. (2007) Dopaminergic Neurotransmission. *in Handbook of Contemporary Neuropharmacology Edited by David Sibley*, Isreal Hanin, Michael Kuhar, Phil Skolnick John Wiley & Sons, Inc.. 221-256
159. Schnurr, M., Toy, T., Shin, A., Hartmann, G., Rothenfusser, S., Soellner, J., Davis, I. D., Cebon, J. and Maraskovsky, E. (2004) Role of adenosine receptors in regulating chemotaxis and cytokine production of plasmacytoid dendritic cells. *Blood*, **103**: 1391-1397.
160. Schweda, F., Segerer, F., Castrop, H., Schnermann, J. and Kurtz, A. (2005) Blood pressure-dependent inhibition of Renin secretion requires A1 adenosine receptors. *Hypertension*, **46**: 780-786.
161. Sidorenko B.A., D.V. Preobrazhensky. α -Adrenoceptor blockers as antihypertensives /Русский медицинский журнал. №8. 2012.
162. Soyka, M., Preuss, U. W., Koller, G., Zill, P. and Bondy, B. (2004) Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *J Neural Transm*, **111**: 101-109.
163. Stein C, Schäfer M, Machelska H (2003) Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Med*;9(8):1003-1008.
164. Stephen J. Hill, Paul Chazot, Hiroyuki Fukui, C. Robin Ganellin, Helmut L. Haas, Rebecca Hills, Roberto Levi, Walter Schunack, Jean-Charles Schwartz, Nigel P. Shankley, Henk Timmerman, J. Michael Young. Histamine receptors, introductory chapter. Accessed on 27/06/2012. IUPHAR database (IUPHAR-DB), <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=33>.
165. Sugimoto, H., Shichijo, M., Iino, T., Manabe, Y., Watanabe, A., Shimazaki, M., Gantner, F. and Bacon, K. B. (2003) An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405), inhibits prostaglandin D2-induced eosinophil migration in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, **305**: 347-352.
166. Sun, W. C., Jin, L., Cao, Y., Wang, L. Z., Meng, F. and Zhu, X. Z. (2005) Cloning, expression, and functional analysis of human dopamine D1 receptors. *Acta Pharmacol Sin*, **26**: 27-32.
167. Swainston Harrison T, Perry CM (2004). "Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder". *Drugs* **64** (15): 1715–36.
168. Terzioglu, N., van Rijn, R. M., Bakker, R. A., de Esch, I. J. and Leurs, R. (2004) Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H(4) receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, **14**: 5251-5256.
169. The Eicosanoids. Peter Curtis-Prior (Editor). Hardcover. 654 p., 2004.
170. Tokita, S., Takahashi, K. and Kotani, H. (2006) Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: physiology and pharmacology

of histamine H3 receptor: roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. *J Pharmacol Sci*, **101**: 12-18.

171. Torres, G. E., Holt, I. L. and Andrade, R. (1994) Antagonists of 5-HT₄ receptor-mediated responses in adult hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.*, **271**: 255-261.

172. Torrey EF, Swallow CI (December 2003). "Fatal olanzapine-induced ketoacidosis". *The American Journal of Psychiatry* **160** (12): 2241.

173. Trist, D. G., Collins, B. A., Wood, J., Kelly, M. G. and Robertson, A. D. (1989) The antagonism by BW A868C of PGD₂ and BW245C activation of human platelet adenylate cyclase. *Br. J. Pharmacol.*, **96**: 301-306.

174. Valent P, Horny HP, Escribano L, *et al.* (July 2001). "Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal". *Leuk. Res.* **25** (7): 603–25.

175. Varnas, K., Hurd, Y. L. and Hall, H. (2005) Regional expression of 5-HT_{1B} receptor mRNA in the human brain. *Synapse*, **56**: 21-28.

176. Varty, L. M., Gustafson, E., Laverty, M. and Hey, J. A. (2004) Activation of histamine H₃ receptors in human nasal mucosa inhibits sympathetic vasoconstriction. *Eur J Pharmacol*, **484**: 83-89.

177. Villalón, CM; Centurión, D. (2007) Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **376** (1-2): 45-63.

178. White, JM; Rumbold, GR (1988). "Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review.". *Psychopharmacology* **95** (1): 1–14.

179. Wieland, K., Bongers, G., Yamamoto, Y., Hashimoto, T., Yamatodani, A., Menge, W. M., Timmerman, H., Lovenberg, T. W. and Leurs, R. (2001) Constitutive activity of histamine h(3) receptors stably expressed in SK-N-MC cells: display of agonism and inverse agonism by H(3) antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, **299**: 908-914.

180. Wood, PB. (2008). "Role of central dopamine in pain and analgesia". *Expert Rev Neurother* **8** (5): 781-97.

181. Wood, PB; Schweinhardt, P; Jaeger, E; Dagher, A; Hakyemez, H; Rabiner, EA; Bushnell, MC; Chizh, BA. (2007). "Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain". *Eur J Neurosci* **25** (12): 3576-82.

182. Woodward, D. F., Nieves, A. L. and Friedlaender, M. H. (1996) Characterization of receptor subtypes involved in prostanoid-induced conjunctival pruritus and their role in mediating allergic conjunctival itching. *J Pharmacol Exp Ther*, **279**: 137-142.

183. Wulff, B. S., Hastrup, S. and Rimvall, K. (2002) Characteristics of recombinantly expressed rat and human histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol*, **453**: 33-41.
184. Xu, F; Wu, H; Katritch, V; Han, GW; Jacobson, KA; Gao, ZG; Cherezov, V; Stevens, RC. (2011) Structure of an agonist-bound human A2A adenosine receptor. *Science*, **332** (6027): 322-7.
185. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, Liu XS, Lu X, Li Z, Guo XE, Mann JJ, Balapure AK, Gershon MD, Medhamurthy R, Vidal M, Karsenty G, Ducy P. (2010). "Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis". *Nat Med*. **16** (3): 308-12.
186. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schütz G, Glorieux FH, Chiang CY, Zajac JD, Insogna KL, Mann JJ, Hen R, Ducy P, Karsenty G (2008). "Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum". *Cell* **135** (5): 825-37.
187. Yanai, K; Tashiro, M (2007). "The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies.". *Pharmacology & therapeutics* **113** (1): 1-15.
188. Yoshimura-Uchiyama, C., Iikura, M., Yamaguchi, M., Nagase, H., Ishii, A., Matsushima, K., Yamamoto, K., Shichijo, M., Bacon, K. B. and Hirai, K. (2004) Differential modulation of human basophil functions through prostaglandin D2 receptors DP and chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells/DP2. *Clin Exp Allergy*, **34**: 1283-1290.
189. Young SN (2007). "How to increase serotonin in the human brain without drugs". *Rev. Psychiatr. Neurosci.* **32** (6): 394-99.
190. Zeng, C., Zhang, M., Asico, L. D., Eisner, G. M. and Jose, P. A. (2007) The dopaminergic system in hypertension. *Clin Sci (Lond)*, **112**: 583-597.
191. Zhu, Y., Michalovich, D., Wu, H., Tan, K. B., Dytko, G. M., Mannan, I. J., Boyce, R., Alston, J., Tierney, L. A., Li, X., Herrity, N. C., Vawter, L., Sarau, H. M., Ames, R. S., Davenport, C. M., Hieble, J. P., Wilson, S., Bergsma, D. J. and Fitzgerald, L. R. (2001) Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol Pharmacol*, **59**: 434-441.
192. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS (April 2006). "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **39** (4): 421-9.

В.П. Бобрук, Т.А. Германюк, М.А. Артемчук,
С.В. Сергєєв, Т.І. Баланчук

**Загальна рецептура
ФАРМАКОЛОГІЯ лікарських засобів,
які впливають на вегетативну та
центральну нервову систему**

навчально-методичний посібник

Рецензенти: В.Й. Мамчур, О.Р. Піняжко, У.Я. Янишин

Підписано до друку 06.06.14.
Формат 64x90/16. Папір офсетний.
Друк офсетний. Гарнітура Times New Roman.
Умов. друк. арк. 28. Обл.-вид. арк. 26,04.
Наклад 300 прим. Зам. № 3498.

Віддруковано з оригіналів замовника.
ФОП Корзун Д.Ю.

Видавець та виготовлювач ТОВ «Нілан-ЛТД»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до
Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія ДК № 4299 від 11.04.2012 р.
21027, а/я 8825, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 21.
Тел.: (0432) 69-67-69, 603-000.
e-mail: info@tvoru.com.ua, <http://www.tvoru.com.ua>