

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра общей и клинической фармакологии  
с курсом анестезиологии и реаниматологии**

# **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Учебно-методическое пособие  
для студентов 3 курса медицинских вузов  
лечебного, медико-диагностического факультетов  
и факультета подготовки специалистов для зарубежных стран

В 2-х частях  
Часть I

Гомель  
ГомГМУ  
2011

УДК 615.21  
ББК 52.817.10  
Л 43

**Авторы:**

*Е. И. Михайлова, Л. И. Новогран, О. Л. Палковский, Е. И. Топольцева,  
Г. М. Бронская, Н. Э. Платошкин, Л. А. Алексеева*

**Рецензент:**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом эндокринологии  
Гомельского государственного медицинского университета  
*Э. Н. Платошкин*

**Л 43      Лекарственные средства, регулирующие функции центральной нервной системы:** учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медицинских вузов лечебного, медико-диагностического факультетов и факультета подготовки специалистов для зарубежных стран: в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. — 56 с.  
ISBN 978-985-506-335-4

В учебно-методическом пособии кратко излагаются сведения, относящиеся к вопросам частной фармакологии. Данное пособие преследует цель помочь студентам 3-го курса усвоить важный раздел частной фармакологии — лекарственную регуляцию функций центральной нервной системы.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 15 декабря 2010, протокол № 12.

**УДК 615.21  
ББК 52.817.10**

ISBN 978-985-506-336-1 (Ч. 1)  
ISBN 978-985-506-335-4

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2011

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЦНС — центральная нервная система  
ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота  
МАК — минимальная альвеолярная концентрация  
фл. — флакон  
ЧСС — число сердечных сокращений  
АД — артериальное давление  
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов  
СДЦ — сосудо-двигательный центр  
амп. — ампулы  
в/в — внутривенно  
в/м — внутримышечно  
ЧМТ — черепно-мозговая травма  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
 $C_2H_5OH$  — спирт этиловый  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
табл. — таблетки  
ГЛК — глутаминовая кислота  
ЦСОВ — центральное серое околосерозное вещество  
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер  
ТТС — трансдермальная терапевтическая система  
БД — бензодиазепины  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ОИМ — острый инфаркт миокарда  
ФОС — фосфоорганические соединения  
АТФ — аденозинтрифосфат  
NMDA — глутаматергические рецепторы  
ДОФА — диоксифенилаланин  
МАО — моноаминооксидаза  
КОМТ — катехол-орто-метилтрансфераза

## **ВВЕДЕНИЕ**

В подготовке будущего врача одну из ведущих позиций занимает фармакология — сложная, быстро меняющаяся биомедицинская наука.

При всех неоспоримых преимуществах базового учебника по фармакологии под редакцией Д. А. Харкевича возникают определенные трудности, связанные с огромным объемом информации. В связи с этим, авторы взяли на себя труд составить пособие, призванное облегчить усвоение материала по разделу лекарственной регуляции функций центральной нервной системы.

Учебно-методическое пособие соответствует типовой учебной программе по данному разделу. В нем систематизированы, обобщены и конкретизированы сведения по основным группам лекарственных средств этого раздела частной фармакологии, применяемых в медицинской практике. Каждая тема изложена по единому плану. Текстовые пояснения дополняют схемы, помогающие облегчить понимание материала.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЦНС — обширное нервное образование, включающее головной и спинной мозг. Функциональной единицей ЦНС является нейрон (нервная клетка с отростками).

Нейроны связаны между собой синапсами. Передача нервного импульса через синапс осуществляется с помощью медиаторов, которые реагируют с соответствующими рецепторами: холино-, адрено-, дофаминовыми, серотониновыми, гистаминовыми, ГАМК и др.

**Средства, регулирующие функции ЦНС, представлены следующими основными группами:**

- I. Средства для наркоза.
- II. Спирт этиловый.
- III. Снотворные средства.
- IV. Болеутоляющие средства (анальгетики).
- V. Противосудорожные средства.

### I. СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

*Наркоз* (греч. *narcosis* — оцепенение, усыпление) — обратимое угнетение ЦНС, сопровождающееся утратой сознания, исключением всех видов чувствительности, угнетением условных и безусловных рефлексов и снижением тонуса (расслаблением) скелетных мышц. Функции дыхания и сердечно-сосудистой системы существенно не изменяются. Согласно современным представлениям, средства для наркоза нарушают синаптическую передачу нервных импульсов в отделах ЦНС. Наиболее чувствительны к средствам для наркоза структуры мозга, функция которых связана с проведением импульса через многие синапсы (кора большого мозга, ретикулярная формация ствола), наименее чувствительны структуры, в которых импульсы проходят через минимальное число синапсов (продолговатый мозг).

#### **Стадии наркоза**

*Первая* стадия — стадия анальгезии (оглушение) — результат угнетения восходящего активирующего отдела ретикулярной формации ствола головного мозга. Характеризуется полным (или частичным) исключением сознания, снижением болевой, но сохранением тактильной и температурной чувствительности, тонуса скелетных мышц и рефлексов.

*Вторая* стадия — стадия «возбуждения» — следствие угнетения коры большого мозга, приводящее к так называемому бунту подкорковых структур. Характеризуется утратой сознания, речевым и двигательным возбуждением, усилением венозного давления, тахикардией.

*Третья* стадия — стадия хирургического наркоза — является следствием угнетения большинства отделов головного мозга (кроме продолговатого) и спинного мозга. В этот период полностью утрачены сознание, болевая, тактильная и другие виды чувствительности, спинномозговые рефлексy, мышцы расслаблены.

При продолжении введения средства для наркоза может наступить стадия паралича ЦНС с остановкой дыхания и прекращением деятельности сердечно-сосудистой системы. При прекращении введения препарата все функции восстанавливаются в обратном порядке.

### **Классификация средств для наркоза** (в зависимости от способа введения)

#### **1. Средства для ингаляционного наркоза:**

- *летучие жидкости* — этиловый эфир, фторотан (галотан), энфлуран, изофлуран, десфлуран, севофлуран, метоксифлуран;
- *газы* — закись азота, ксенон.

#### **2. Средства для неингаляционного наркоза:**

- *препараты короткого действия* — пропанидид (сомбревин), пропофол, этомидат;
- *препараты средней продолжительности действия* — кетамин (калипсол), мидазолам, диазепам, гексенал (гексобарбитал), тиопентал-натрий;
- *препараты длительного действия* — натрия оксибутират

### **1. Средства для ингаляционного наркоза**

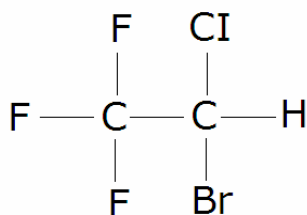
Наркоз наступает в результате вдыхания (ингаляции) средств, которое осуществляют или с помощью маски (масочный наркоз) или с помощью эндотрахеальной трубки (эндотрахеальный наркоз). Ингаляционный наркоз воспроизводят с помощью специальных наркозных аппаратов, позволяющих создать оптимальную смесь анестетика с воздухом и кислородом и поддерживать наркоз на оптимальной стадии.

Идеальными наркозными средствами медицина не располагает. Поэтому при выборе препаратов необходимо учитывать их существенные недостатки, которые одновременно являются основными для противопоказаний к применению того или иного лекарства этой группы.

Сравнительным показателем эффективности средств для ингаляционного наркоза является МАК — концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение у 50 % пациентов в ответ на стандартизованный стимул (разрез кожи).

Общими характеристиками средств для ингаляционной общей анестезии является способность повышать внутричерепное давление, провоцировать развитие злокачественной гипертермии (идиосинкразия).

## Phthorothanum — Фторотан (Галотан)



Форма выпуска: фл. — 50 мл.

Является фтор-, бром- и хлорсодержащим средством. Представляет собой прозрачную негорючую жидкость. Пары не взрывоопасны.

Характерно отсутствие раздражения дыхательных путей, быстрое наступление наркоза практически без стадии возбуждения. Наркоз глубокий с достаточной анальгезией и миорелаксацией. Обладает бронходилатирующими свойствами.

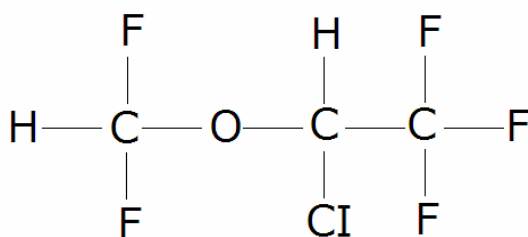
### Недостатки фторотана:

- угнетает сократительную функцию миокарда (вследствие чего развивается гипотензия);
- ганглиоблокирующий эффект;
- снижает ЧСС посредством центральной вагусной стимуляции;
- дозозависимое снижение дыхательного объема (с компенсаторным повышением частоты дыхательных движений);
- сенсibiliзирует миокард к катехоламинам (проаритмогенное действие), поэтому во избежание аритмии для повышения АД не используются адреналин, норадреналин;
- крайне редко, обычно при повторном применении, возможно развитие тяжелой печеночной дисфункции (галотанового гепатита);
- расслабляет мускулатуру матки (возможно развитие гипотонических кровотечений в акушерско-гинекологической практике).

### Наркоз фторотаном противопоказан:

- больным с заболеваниями печени;
- при феохромоцитоме;
- при аритмиях;
- при миастении.

## Isoflurane — Изофлуран



Форма выпуска: фл. — 100 и 250 мл.

Вызывает хорошую анальгезию и расслабление мышц, потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Бронходилатирующее действие относительно слабое. Для изофлурана характерна минимальная биотрансформация с низким риском печеночных и почечных токсических эффектов.

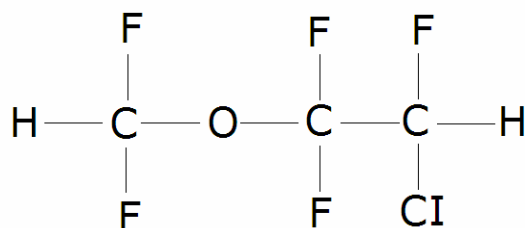
Недостатки:

- обладает резким запахом, раздражает верхние дыхательные пути;
- сенсibilизация миокарда к катехоламинам (слабее, чем у галотана);
- сильнее других ингаляционных анестетиков снижает минутную вентиляцию легких;
- коронарная вазодилатация с развитием синдрома «коронарного обкрадывания»;

Противопоказания:

- повышенное внутричерепное давление;
- злокачественная гипертермия в анамнезе.

**Enflurane** — **Энфлуран** — (по свойствам близок к галотану)



Форма выпуска: фл. — 125 и 250 мл.

**Механизм:** сенсibilизирует миокард к катехоламинам слабее, чем галотан. Способен расслаблять скелетную мускулатуру и имеет более слабое анальгетическое действие. Не раздражает верхние дыхательные пути. При длительном назначении нефротоксичен из-за почечного метаболизма с образованием в почках ионов фтора.

В отличие от галотана ↓ОПСС и ↑ЧСС. В настоящее время для ингаляционного наркоза предложены и уже применяются в анестезиологии новые препараты: десфлуран и севофлуран.

**Десфлуран** — наиболее легко управляемый анестетик (наряду с севофлураном и закисью азота), т. е. имеет быстрое начало действия и период пробуждения. Однако, имеет ряд недостатков, делающих его использование проблематичным:

- низкая температура кипения (23 °С), что требует использования специальной аппаратуры;
- очень едкий запах, всегда вызывающий кашель, задержку дыхания и ларингоспазм (поэтому никогда не применяется для введения в наркоз);
- при быстром увеличении концентрации повышение тонуса симпатической нервной системы, что приводит к тахикардии и повышению АД.



**Севофлуран** — *ближе всех других ингаляционных анестетиков к идеальному средству для наркоза*: не огнеопасен, очень быстрое начало действия и быстрое пробуждение, вызывает наркоз с достаточной анальгезией и миорелаксацией. Не имеет запаха, не раздражает дыхательные пути, незначительно влияет на сердечно-сосудистую систему. При длительной анестезии из-за накопления большого количества метаболитов (ионов фтора) может оказать нефротоксическое действие. Используется, как и галотан, также и в педиатрической практике.

Противопоказания:

- тяжелая гиповолемия;
- злокачественная гипертермия;
- внутричерепная гипертензия.

## Газообразные вещества

**Nitrogenium oxydulatum** — **закись азота (N<sub>2</sub>O)**

Представляет собой бесцветный газ, не воспламеняется (но горение поддерживает), не взрывоопасен. Храниться в больших баллонах под давлением в сжиженном состоянии, вводят в дыхательные пути с помощью аппаратов.

Закись азота является легко управляемым, но слабым анестетиком. Очень быстро проникает в ЦНС, вызывает хорошую анальгезию, сопоставимую с силой морфина. Однако, вызывает неглубокий наркоз до стадии Ш<sub>1</sub>, стадия возбуждения проявляется опьянением, мышечная релаксация отсутствует. Из-за опасности гипоксии его используют в концентрации 50–80 % в смеси с кислородом (50–20 %).

Не имеет запаха, не раздражает ткани дыхательных путей (нет удушья, спазма голосовой щели), минутный объем дыхания уменьшает незначительно. Закись азота умеренно стимулирует симпатическую нервную систему, вследствие чего, АД и ЧСС не изменяются или слегка увеличиваются. Как и другие анестетики снижает почечный кровоток и диурез.

Закись азота малотоксична, однако, может вызвать побочные эффекты:

- диффундирует в воздухосодержащие полости, увеличивая их объем;
- при длительном применении вызывает окисление кобальта в молекуле В<sub>12</sub>, что может вызвать лейкопению, мегалобластическую анемию, нейропатию;
- оказывает тератогенное действие.

Закись азота используют:

- для обезболивания при травмах, инфаркте миокарда, родов;
- при выполнении малых хирургических вмешательств, в стоматологии;
- в сочетании с другими средствами для наркоза (например, с фторотаном) с целью ускорения наступления наркоза и уменьшения их концентрации.

### Противопоказания:

- в первой половине беременности;
- у пациентов с воздушной эмболией, кишечной непроходимостью, пневмотораксом и легочными кистами.

**Эфир для наркоза.** Одно из первых в истории анестезиологии средств для наркоза. В настоящее время не используется из-за горючести, взрывоопасности, выраженной стадии возбуждения и др. недостатков.

## **2. Средства для неингаляционного наркоза**

Средства для неингаляционного наркоза вводят внутривенно, крайне редко внутримышечно или ректально.

### **Классификация по химическому строению**

#### Производные барбитуровой кислоты:

*гексенал (гексобарбитал)*

*тиопентал-натрий*

#### Другого строения:

*кетамин (калипсол)*

*оксибутират натрия*

*пропанидид (сомбревин)*

*пропофол*

*этоmidат*

### **Классификация по длительности действия**

#### 1–3–5 минут:

*пропанидид*

*пропофол*

*этоmidат*

#### 10–15 минут:

*гексенал*

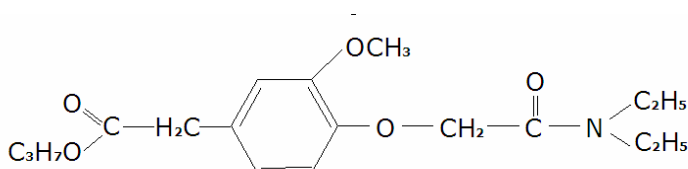
*тиопентал-натрий*

*кетамин*

#### Более 2 часов:

*оксибутират натрия*

### **Propanidide — Пропанидид (Сомбревин)**



Форма выпуска: амп. 5 % р-ра — 10 мл (в/в 0,005–0,01 г/кг).

Быстрое развитие наркоза (в ходе инъекции) практически без стадии возбуждения, с отчетливой (хотя не очень выраженной) анальгезией и миорелаксацией. Стадия хирургического наркоза длится 3–5 минут, поскольку препарат подвергается быстрому гидролизу.

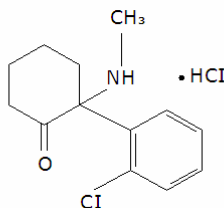
Может вызвать гипервентиляцию с последующим угнетением дыхания, тахикардию, мышечные подергивания, потливость и гиперемию по ходу вены.

#### Применяют:

- для водного наркоза;
- для проведения кратковременных операций особенно в амбулаторной практике, так как через 20–30 минут полностью восстанавливаются психомоторные функции.

В настоящее время широко не используется.

### **Ketamini hydrochloridum — Кетамин (Калипсол, Кеталар)**



Формы выпуска: фл. — 20 мл; амп. 5 % р-ра — 2,5 и 10 мл (в/м — 0,006 г/кг, в/в — 0,002 г/кг).

Наркоз возникает быстро (15–20 с) и длится до 15–20 минут. При в/м введении — от 3–5 до 30 минут. Применяется для введения в наркоз или для его поддержания (в последнем случае вводится в/в капельно).

Вызывает так называемую *диссоциативную анестезию*, характеризующуюся разобщением в деятельности коры головного мозга и подкорковых образований. Поэтому, пациент кажется бодрствующим (открывает глаза, глотает, мышцы сокращаются). *Является сильным анальгетиком*. Повышает АД, ЧСС и сердечный выброс, что вызвано стимуляцией центральных отделов симпатической нервной системы. Глоточные гортанные рефлексы сохранены.

Вызывает умеренное бронхорасширяющее действие.

На функцию печени и почек не влияет.

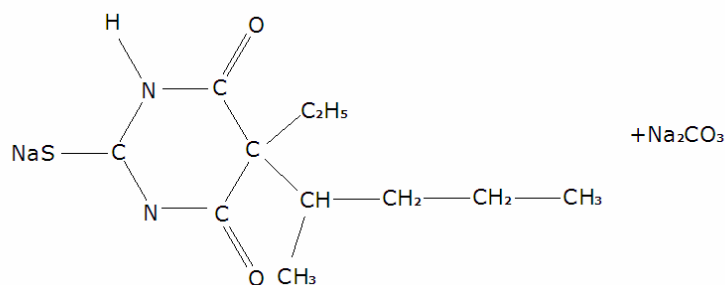
Кетамин повышает внутричерепное давление, в связи с чем не используется при ЧМТ, опухолях головного мозга.

В послеоперационном периоде не редки (особенно у взрослых) яркие, но часто неприятные сновидения, психомоторные реакции, галлюцинации. Эти явления в значительной мере ослабляются в/в введением сибазона непосредственно перед началом анестезии.

Применяют:

- для мононаркоза;
- для комбинированного наркоза (закись азота, фторотан);
- для вводного наркоза.

### **Thiopentalum natrium — Тиопентал-натрий**



Форма выпуска: фл. — 0,5 и 1 г (в/в).

Наркоз возникает при в/в введении практически сразу — высокая липофильность препарата способствует его быстрому проникновению в мозг. Дей-

ствие прекращается быстро, так как с кровью препарат перераспределяется в ткани с менее интенсивным кровоснабжением («вымывается» из мозга). Метаболизм замедлен, а выведение препарата из жировой ткани приводит к повышению его концентрации в крови и к появлению эффекта последствия (сонливость, вялость, неглубокое угнетение ЦНС) до нескольких часов.

Возможны:

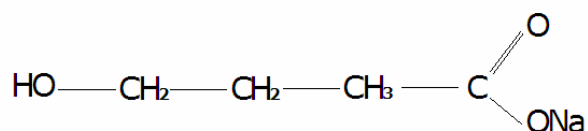
- ларинго- и бронхоспазмы;
- обильная секреция слизи и другие признаки ваготонии (премедикация атропином);
- угнетение (остановка) дыхания и сердечной деятельности (зависит от скорости введения препарата);
- снижение АД (коллапс) связано с угнетением активности СДЦ и расширением периферических сосудов;
- нарушение функции печени.

Применяют:

- для водного наркоза;
- при кратковременных оперативных вмешательствах;
- для седации в отделениях интенсивной терапии (у пациентов с ЧМТ, при синдроме отмены алкоголя).

Из-за гистаминергического действия препарат противопоказан при бронхиальной астме. Используется для купирования судорожного синдрома при неэффективности бензодиазепинов.

**Natrii oxybutyras — Натрия оксибутират**



Форма выпуска: амп. 20 % р-ра — 10 мл (в/в 0,07–0,12 г/кг); сироп 5 % р-р — 400 мл; порошок (внутри 0,1–0,2 г/кг).

Производное ГАМК. Обладает низкой наркотизирующей активностью и недостаточной обезболивающей эффективностью (премедикация промедолом, атропином и димедролом. При в/в введении наркоз наступает через 7–10 минут и длится 2–4 часа. Стадии возбуждения не вызывает. Повышает устойчивость тканей к гипоксии.

При быстром в/в могут возникать:

- клонико-тонические судороги;
- остановка дыхания.

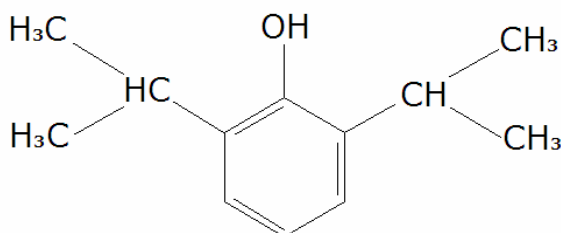
При длительном применении возможно развитие гипокалиемии.

Применяют:

- для вводного, базисного и комбинированного наркоза;

- для обезболивания родов;
- при гипоксическом отеке мозга;
- для седации детей и взрослых в интенсивной терапии (например, для синхронизации с аппаратом ИВЛ).

### Propofol — Пропофол (Диприван)



Форма выпуска: амп. 1 % водной эмульсии — 20 мл.

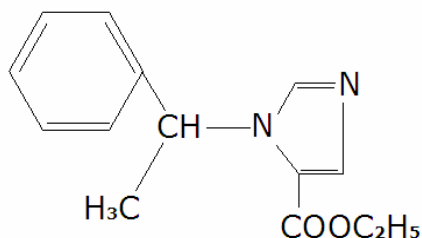
Вызывает быструю анестезию с минимальной стадией возбуждения, не кумулирует, обладает противорвотной активностью. Является средством для наркоза ультракороткого действия. Раствор пропофола не содержит консервантов, потому в работе с ним необходимо соблюдать стерильность. Не обладает анальгезирующей активностью, в связи с чем требуется его сочетание с наркотическими анальгетиками (фентанил). В технологии производства препарата используется эмульгатор — фосфолипиды яичного желтка, поэтому при пищевой аллергии на яйца не рекомендуется к применению.

#### Побочные эффекты:

- брадикардия;
- умеренная гипотензия;
- снижение мозгового кровообращения;
- иногда возникают судороги;
- возможно раздражающее действие в месте введения.

В настоящее время препарат активно используется в анестезиологии и для седации в интенсивной терапии.

### Etomidate — Этоmidат (Амидат)



Форма выпуска: фл. 0,2 % р-ра — 10 мл.

Эффект после в/в введения наступает через 1 минуту, длится 3–5 минут. На этом фоне может незначительно снижаться артериальное давление. Анальгетическими свойствами не обладает (гипнотик).

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота;
- боли при инъекциях;
- миоклонические подергивания;
- подавление синтеза кортизола и альдостерона.

Применяют:

- для вводного наркоза;
- для комбинированного в/в наркоза;
- при непродолжительных вмешательствах (для диагностических целей и в амбулаторной практике).

Противопоказанием к применению препарата является недостаточность функции надпочечников (препарат тормозит синтез кортизола).

Список препаратов данного раздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название средства, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Фторотан (галотан) Phthorothanum (Список Б)	Фл. — 50 мл	Ингаляционно
Изофлуран Isofluran (Список Б)	Фл. — 100 и 250 мл	Ингаляционно
Закись азота Nitrogenii oxydulatum (Список Б)	Металлические баллоны	Ингаляционно
Севофлуран Sevofluran (Список Б)	Фл. — 250 мл	Ингаляционно
Тиопентал-натрий Thiopentalum-natrium (Список Б)	Фл. — 0,5 и 1,0 сухого вещества	В/в 2–2,5 % р-р (1 мл/мин)
Кетамин (калипсол) Ketamini hydrochloridum (Список А)	Амп. 5 % р-ра — 2,5 и 10 мл	В/в 0,02–0,04 мл/кг массы тела. В/м 0,12–0,16 мл/кг массы тела
Пропанидид (сомбревин) Propanididum (Список Б)	Амп. 5 % р-ра — 10 мл	В/в медленно 0,1–0,2 мл/кг массы тела
Пропофол (диприван) Propofol (Список Б)	Амп. 1 % водной эмульсии — 20 мл	В/в медленно 2–2,5 мл/кг массы тела
Натрия оксибутират Natrii oxybutyras (Список Б)	Порошок  Амп. 20 % р-ра — 10 мл  сироп 5 % р-р — 400 мл	Внутрь 0,1–0,2 г/кг массы тела (за 40–60 минут до операции) В/в медленно 0,35–0,6 мл/кг массы тела Внутрь

## II. СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ

$C_2H_5OH$  является типичным представителем средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС. Представляет собой летучую, бесцветную жидкость. Чистый (96 %) спирт воспламеняется и горит. Спирт хорошо растворяется в воде с выделением тепла.

Используется спирт как антисептик:

- для стерилизации инструментов (90–95 %);
- для обработки рук хирурга (70 %) в расчете на его способность оказывать денатурирующее действие на белки клеточной стенки микроорганизмов;
- для обтираний и компрессов применяют 40 % спирт (раздражающее действие).

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте: 20 % всасывается в желудке, 80 % — в двенадцатиперстной кишке.

Для него характерна органотропность: хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и в высоких концентрациях обнаруживается в простате, яичниках, сперме, проникает через плаценту, выделяется с молоком.

Оказывает угнетающее действие на ЦНС: возникает стадия возбуждения, наблюдается снижение самоконтроля, эйфория, угнетение сосудодвигательного центра, что ведет к расширению сосудов кожи и возрастанию теплоотдачи.

При действии на ССС в малых дозах повышается АД, возникает тахикардия; в больших — АД↓, брадикардия.

Алкоголь в малых концентрациях (5 %) стимулирует выделение желудочного сока, а в больших чем 20 % — тормозит секрецию и раздражает слизистую ЖКТ. Способствует накоплению липидов в клетках печени (жировая инфильтрация), возможен цирроз.

Обладает умеренной анальгезирующей активностью, снижает чувство страха. Он обладает высокой калорийностью: при метаболизме 100 г образуется 710 ккал энергии.

Угнетает секрецию антидиуретического гормона и окситоцина, что ведет к увеличению диуреза и к снижению сократительной активности миометрия.

Острое отравление алкоголем напоминает наркоз: гипотермия, гипотензия, тахикардия, нарушение дыхания и смерть из-за угнетения дыхательного центра (чаще из-за аспирации рвотных масс).

Помощь при остром отравлении этанолом:

- промывание желудка;
- солевые слабительные (приводят к снижению всасывания этанола);
- в/в введение раствора  $NaHCO_3$  для купирования ацидоза, а также 5 % р-р глюкозы;
- плазмозамещающие растворы;
- форсированный диурез при сохраненной функции почек;
- витамины группы В (особенно  $B_1$ ), витамины С и Е;
- обильное питье и в/в введение р-р для коррекции водного и водно-электролитного обмена.

## Лечение хронического алкоголизма

Для этих целей применяют **тетурам** (антабус), который нарушает метаболизм алкоголя на стадии окисления ацетальдегида. Уровень ацетальдегида в крови после приема алкоголя резко повышается, что приводит к покраснению кожи лица, пульсации головных сосудов, психомоторному возбуждению, судорогам и мышечным болям. Всасывается тетурам в ЖКТ медленно и не полностью. Разрушается также медленно, может кумулировать. Назначают только взрослым и не старше 60 лет, у которых нет серьезной сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и почек.

### Побочные эффекты:

- слабость;
- тошнота;
- судороги;
- утомляемость;
- металлический вкус во рту.

Применяется тетурам и в виде специальных таблеток (эспераль) для подкожной имплантации, из которых он медленно высвобождается, что позволяет в течение длительного времени поддерживать его терапевтически значимую концентрацию в крови (депо-форма).

Эффективен в комплексе с психотерапией. Лечение тетурамом часто предшествует аверсивная психотерапия («аверсивный» — вызывающий отвращение).

**Налтрексон** используется как длительнодействующая лекарственная форма (1 месяц). Вводится в/м. Механизм действия: блокирует опиоидные рецепторы ЦНС и препятствует получению удовольствия, эйфории, приливу сил, тем самым уменьшая влечение к алкоголю.

**Акампросам** — уменьшает влечение к этанолу. Механизм действия выяснен недостаточно. Предполагают, что основным механизмом действия является усиление ГАМК-эргической передачи и подавление активности глутаматэргической системы (воздействует на NMDA-рецепторы).

Список препаратов данного раздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название средства, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Спирт этиловый Spiritus aethylicus (Список Б)	90–95 %	Для дезинфекции инструментов
	70 %	Для обработки кожных покровов
	40 %	Для компрессов
	20–33 %	В воде для инъекций или в 0,9 % растворе натрия хлорида в/в
Тетурам Teturamum (Список Б)	Таблетки по 0,25	По схеме (0,25–0,5 в сутки) в комбинации с алкоголем



### III. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Средства, относящиеся к данной группе, способствуют засыпанию и/или нормализации длительности и глубины сна при его нарушениях, не связанных с патологией внутренних органов.

По современным представлениям в структуре сна выделяют две фазы: медленно-волнового и быстро-волнового (парадоксального) сна. Данные фазы сменяют друг друга несколько раз в течение ночного сна. От общей продолжительности сна фаза медленного сна составляет около 75–80 %, а быстрого — 20–25 %.

Основные виды (формы) нарушения сна представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Основные виды (формы) нарушения сна (гипосомнии, бессонницы)

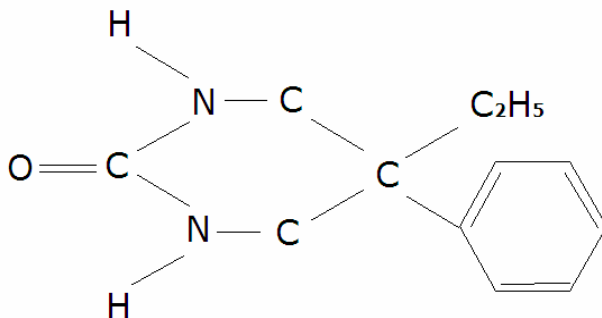
Условное название бессонницы	Процесс засыпания	Длительность сна	Глубина сна	Состояние после сна	Чаще страдают
«Юношеская»	Длительный	Нормальная	Глубокий	Ощущение бодрости	Юноши
«Старческая»	Ускорен	Короткая	Неглубокий	Ощущение «разбитости»	Пожилые
«Смешанная»	Длительный	Частые пробуждения	Поверхностный, беспокойный	Ощущение «разбитости»	Больные

#### Классификация снотворных средств

1. Производные барбитуровой кислоты: *фенобарбитал*.
2. Производные бензодиазепинов: *нитразепам, флунитразепам, триазолам, феназепам*.
3. Снотворные разной химической структуры: *зопиклон, геминеврин, зольпидем, залеплон* и др.

#### 1. Производные барбитуровой кислоты

##### Phenobarbitalum — Фенобарбитал



Форма выпуска: табл. — 0,05 и 0,1.

**Механизм действия барбитуратов:** проникнув в синапсы, в которых роль медиаторов выполняют ГАМК и ГЛК, барбитураты оказывают два основных эффекта:

Во-первых, стимулируют специфические барбитуровые рецепторы, структурно-функционально связанные с ГАМК-рецепторами, при этом наблюдается повышение чувствительности ГАМК-рецепторов к ГАМК. В результате открываются каналы и внутрь клетки поступают ионы Cl<sup>-</sup>, развивается гиперполяризация (такую клетку трудно возбудить).

Во-вторых, угнетают активность ГЛК-рецепторов, что приводит к закрытию натриевых каналов постсинаптической мембраны ГЛК-ергических синапсов и затруднению ее деполяризации, развивается торможение.

*Общие фармакологические особенности барбитуратов:*

- угнетающее действие на ЦНС является дозозависимым: малые дозы — седативный эффект; средние — снотворный; большие — наркотизирующий;

- терапевтическая широта действия невелика: применение одновременно 3–4 табл. препарата может привести к тяжелому угнетению ЦНС;

- механизм действия барбитуратов в основном реализуется на уровне восходящих отделов ретикулярной формации: подавляется ее активирующее влияние на кору головного мозга;

- барбитураты подавляют (укорачивают) длительность фазы быстрого сна — сон при этом является нефизиологичным; длительное применение барбитуратов в качестве снотворных сопровождается дефицитом парадоксальной фазы, что приводит в последующем к неврозам, раздражительности и психозам (редко);

- при длительном применении барбитуратов может возникнуть привыкание (за счет индукции микросомальных ферментов печени); для воспроизведения прежнего эффекта дозу препарата приходится увеличивать (на 1–2 табл.), при этом увеличивается вероятность возникновения психической и физической зависимости;

- снотворное действие барбитуратов, которые рекомендуют применять при бессоннице, обычно развивается быстро (через 10, 20, 30 минут) и длится до 4–6 часов;

- побочные эффекты проявляются в виде сонливости, утомляемости. Возможны диспептические явления (тошнота, рвота), аллергические реакции (крапивница, дерматит), а также изменения со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопения и др.);

- после пробуждения могут возникнуть эффекты последействия за счет способности барбитуратов к депонированию в жировой ткани.

*При передозировке барбитуратов* или в случае их суицидального использования наблюдаются симптомы **отравления**: клиника угнетения ЦНС вплоть до комы (по типу наркоза). На этом фоне часто возникает патология органов дыхания (отек легких, ателектазы) и почек. Смерть наступает от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

**Лечение:** промывание желудка, адсорбенты, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких. В/в — специфический антидот — *бемегрид* (0,5 % р-ра — 10–70 мл) — только в случае легкой или средней степени тяжести отравления.

## **2. Производные бензодиазепинов**

(нитразепам, флунитразепам, триазолам, феназепам)

Производные бензодиазепинов являются *более безопасными* лекарственными средствами по сравнению с барбитуратами из-за меньшего влияния на фазовую структуру сна.

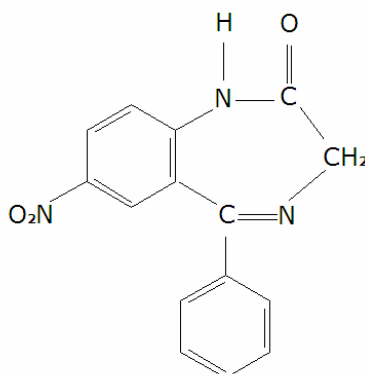
**Механизм снотворного действия** аналогичен таковому для барбитуратов, однако, сродство ГАМК-рецепторов с ГАМК повышается в результате связывания препаратов не с барбитуровыми, а с бензодиазепиновыми рецепторами. При этом эффект наблюдается более ощутимый: каналы для хлора открываются в большей степени, возникает гиперполяризация постсинаптической мембраны и развивается торможение.

Для бензодиазепинов *характерны*: седативный, анксиолитический (устранение тревоги, страха), снотворный, мышечно-расслабляющий и противосудорожный эффекты.

Бензодиазепины заметно отличаются от барбитуратов: для них характерно легкое пробуждение; практически отсутствует влияние на фазовую структуру сна; риск возникновения физической зависимости невысок, хотя он и существует, особенно при длительном применении; опасность передозировки значительно более низкая.

Применяются, главным образом, при расстройствах сна невротического характера.

### **Nitrazepamum — Нитразепам (Радедорм)**



Форма выпуска: табл. — 0,005 и 0,01.

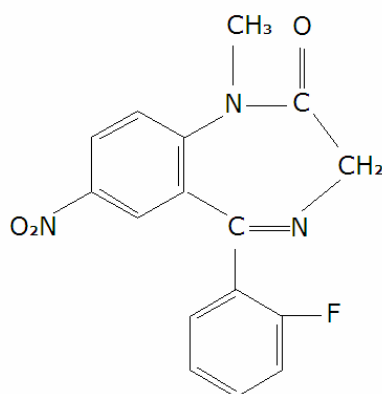
Эффект препарата проявляется через 20–40 мин и длится до 6–8 часов. Пробуждение обычно легкое, но иногда возникают вялость, мышечная слабость и головокружение.

Нежелательными реакциями при применении нитразепама являются:

- атаксия (нарушение координации движений);
- толерантность (за счет индукции микросомальных ферментов);
- развитие психической и физической зависимости;
- синдром отмены (при длительном применении).

Последний проявляется раздражительностью, потливостью, чувством страха, нервозностью.

### **Flunitrazepam — Флунитразепам (Рогипнол)**



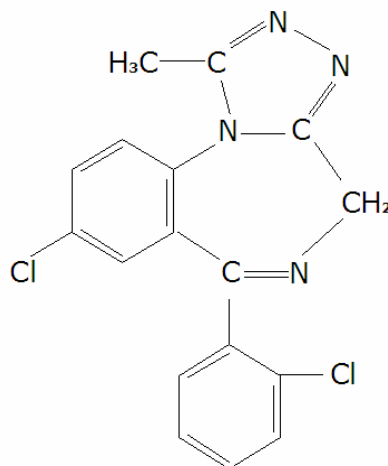
Формы выпуска: табл. — 0,001 и 0,002; амп. 0,2 % р-ра — 1 мл.

Близок к нитразепаму по химической структуре и по действию. Дополнительно содержит атом фтора. Оказывает седативное, снотворное, противосудорожное действие. Побочные эффекты аналогичны другим бензодиазепинам, возможны также привыкание и синдром отмены.

#### **Противопоказания:**

- тяжелые заболевания печени и почек;
- миастения;
- беременность.

### **Triazolam — Триазолам (Сомнетон)**



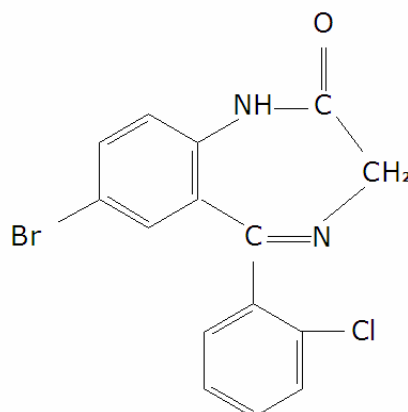
Форма выпуска: табл. — 0,00025.

Обладает выраженным снотворным эффектом. В ЖКТ быстро всасывается и быстро выводится из организма ( $T_{1/2}$  — 1,5–3 часа). В сравнении с нитразепамом действует менее продолжительно, дневная сонливость также менее выражена, однако, другие нежелательные реакции бензодиазепинов могут иметь место.

Противопоказания:

- миастения;
- алкогольная интоксикация;
- нарушение функций печени и почек;
- эпилепсия;
- гиперкинезия;
- обструктивные заболевания легких.

**Phenazepamum — Феназепам**



Формы выпуска: табл. — 0,0005, 0,001, 0,0025; амп. 0,1 и 0,3 % р-ра — 1 мл.

Является высокоактивным препаратом из группы транквилизаторов (анксиолитиков). Обладает транквилизирующим, противосудорожным, миорелаксирующим и снотворным действием.

Применяют:

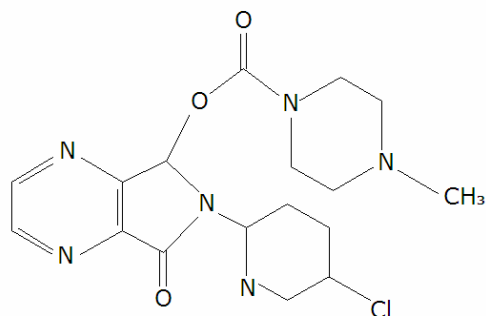
- для купирования алкогольной абстиненции;
- для премедикации при подготовке к хирургическим операциям;
- как противосудорожное;
- как снотворное (по силе действия приближается к нитразепаму).

Побочные эффекты: часто могут наблюдаться атаксия, сонливость, мышечная слабость, головокружение.

**3. Снотворные разной химической структуры**

За последние годы синтезированы снотворные средства, не относящиеся к бензодиазепинам, но обладающие сродством к бензодиазепиновым рецепторам.

### Zopiclone — Зопиклон (Имован)



Форма выпуска: табл. — 0,0075.

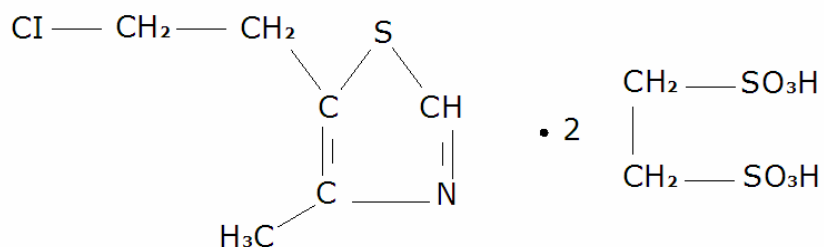
В химическом плане зопиклон — производное циклопирролона. Препарат применяют при затруднении засыпания, ночном пробуждении, при нарушениях сна невротического характера. Эффект наступает через 30 минут после приема и длится 6–8 часов. Механизм действия связан с активацией ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса рецепторов (места связывания отличаются от бензодиазепинов). Не рекомендуется применять более 4 недель, при выраженной дыхательной недостаточности, у беременных и при лактации.

#### Побочные эффекты:

- металлический вкус во рту, тошнота, рвота;
- головная боль;
- аллергические реакции;
- психические, поведенческие расстройства;
- нарушение координации;
- слабый синдром отмены.

При передозировке зопиклона, как и других препаратов бензодиазепинового ряда, в качестве антагониста используют флумазенил.

### Clometiazole — Клометиазол (Геминеврин)



Форма выпуска: капсулы — 0,3; фл. — 4,0 (в/в).

В химическом отношении препарат представляет собой часть молекулы тиамин (витамин В<sub>1</sub>), но витаминными свойствами не обладает, а оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие.

Побочные эффекты:

- угнетение дыхания и кашлевого рефлекса;
- усиление секреции во всех отделах органов дыхания;
- аритмии, артериальная гипотензия;
- диспепсические расстройства;
- тромбофлебит в месте введения.

Противопоказания:

- острая дыхательная недостаточность;
- детский возраст.

Применяют:

- при нарушениях сна;
- при эпилептическом статусе и делирии;
- для обезболивания родов;
- для лечения абстинентного синдрома;
- при эклампсии.

Применение снотворных, как правило, должно быть последней мерой помощи — способствовать выработке положительного условного рефлекса на время и обстановку, благоприятствующие засыпанию. Длительность назначения снотворных препаратов не должна превышать 3-х недель (оптимальный срок 10–14 дней).

Идеальных снотворных средств нет.

При ранней бессоннице (нарушение засыпания) показаны БД с коротким  $T_{1/2}$  (менее 5 часов): триазолам, мидазолам, бротизолам.

При средней бессоннице (поверхностный, прерывистый сон) назначают БД с  $T_{1/2}$  более длительным (5–10 часов): лоразепам, бромозепам, тазепам (оксазепам), феназепам.

При поздней бессоннице (короткий сон) показаны БД с длительным  $T_{1/2}$  (свыше 20 часов): нитразепам (радедорм, эуноктин), флуразепам.

Следует отметить, что снотворным эффектом обладают психоседативные средства — нейролептики, транквилизаторы, седативные препараты (способствуют засыпанию); улучшают сон некоторые ноотропные средства (фенибут и др.); иногда для засыпания используют известные противогистаминные препараты (дифенгидрамин, прометазин).

Список препаратов данного раздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название средства, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Фенобарбитал Phenobarbitalum (Список Б)	Табл. — 0,05 и 0,1	Внутрь по 1 табл. за 30 минут до сна

#### Окончание таблицы 4

Название средства, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска (состав), количество препарата в упаковке	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Нитразепам (радедорм, эуноктин) Nitrazepam (Список Б)	Табл. — 0,005 и 0,01	Внутрь по 1 табл. за 30 минут до сна
Феназепам Phenazepam (Список Б)	Табл. — 0,0005	По 1 табл. 2–3 раза в день или по 1 перед сном
Триазолам (сомнетон) Triazolam (Список Б)	Табл. — 0,00025 и 0,0005	Внутрь по 1 табл. за 30 минут до сна
Зопиклон (имован) Zopiclonum (Список Б)	Табл. — 0,0075	По 1 табл. перед сном
Залеплон (соната) Zaleplon (Список Б)	Табл. — 0,005 и 0,01	По 1 табл. перед сном

## IV. БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА (АНАЛЬГЕТИКИ)

### Классификация

1. Наркотические анальгетики (опиоиды).
2. Средства смешанного типа действия.
3. Ненаркотические анальгетики (неопиоидные).
4. Препараты разных групп с анальгетической активностью.

#### 1. Наркотические анальгетики (опиоиды)

Наркотические анальгетики (опиоиды) — это препараты, обладающие способностью избирательно подавлять чувство боли за счет центральных механизмов.

#### Классификация наркотических анальгетиков

- **По химической структуре**  
*производные фенантрена:* морфин, кодеин, бупренорфин;  
*производные пиперидина:* тримепиридин (промедол), фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил;  
*производные морфинана:* буторфанол;  
*производные бензоморфана:* пентазоцин.
- **По отношению к опиатным рецепторам**  
*агонисты:* морфин, кодеин, промедол, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил;  
*агонисты-антагонисты:* пентазоцин, буторфанол, бупренорфин;  
*антагонисты:* налоксон, налтрексон.



***Опиоидные анальгетики по сравнению с другими анальгетиками имеют ряд характерных особенностей:***

1. Они обладают сильной анальгезирующей активностью и эффективны при болях различного происхождения, но особенно эффективно подавляют болевой синдром, возникший в результате суммации множества болевых импульсов (например, сдавление тканей опухолью, спастические сокращения матки, некроз тканей при инфаркте миокарда и др.).

2. Они оказывают особое влияние на ЦНС с развитием эйфории (затем появляется сонливость) и синдрома психической и физической зависимости при повторном применении (у препаратов из группы агонистов-антагонистов эти эффекты выражены слабее).

3. При отмене препаратов этой группы на фоне возникшей зависимости наблюдается развитие абстинентного синдрома.

4. Механизм обезболивающего действия опиоидных анальгетиков связан с их влиянием на специфические опиоидные рецепторы в ЦНС.

5. Препараты этой группы нарушают формирование боли как комплексного осознанного чувства и изменяют ее эмоциональную окраску (боль может оставаться, но больные к ней равнодушны).

6. Они способны угнетать кашлевой и дыхательный центры продолговатого мозга и сердечную деятельность (дозозависимый хронотропный эффект).

7. Острые токсические эффекты (угнетение дыхания и кровообращения), а также анальгезия, как правило, снимаются специфическими антагонистами опиатных рецепторов.

Основными показаниями для назначения опиоидных анальгетиков являются:

- *в кардиологии*: инфаркт миокарда, острый перикардит, эмболия легочной артерии;

- *в пульмонологии*: спонтанный пневмоторакс, сухой плеврит, острый отек легких, кашель (упорный, приступообразный);

- *в травматологии*: переломы крупных трубчатых костей;

- *в анестезиологии*: предоперационная подготовка больных, борьба с болью после операции (с осторожностью);

- *в онкологии*: злокачественные новообразования в терминальной стадии.

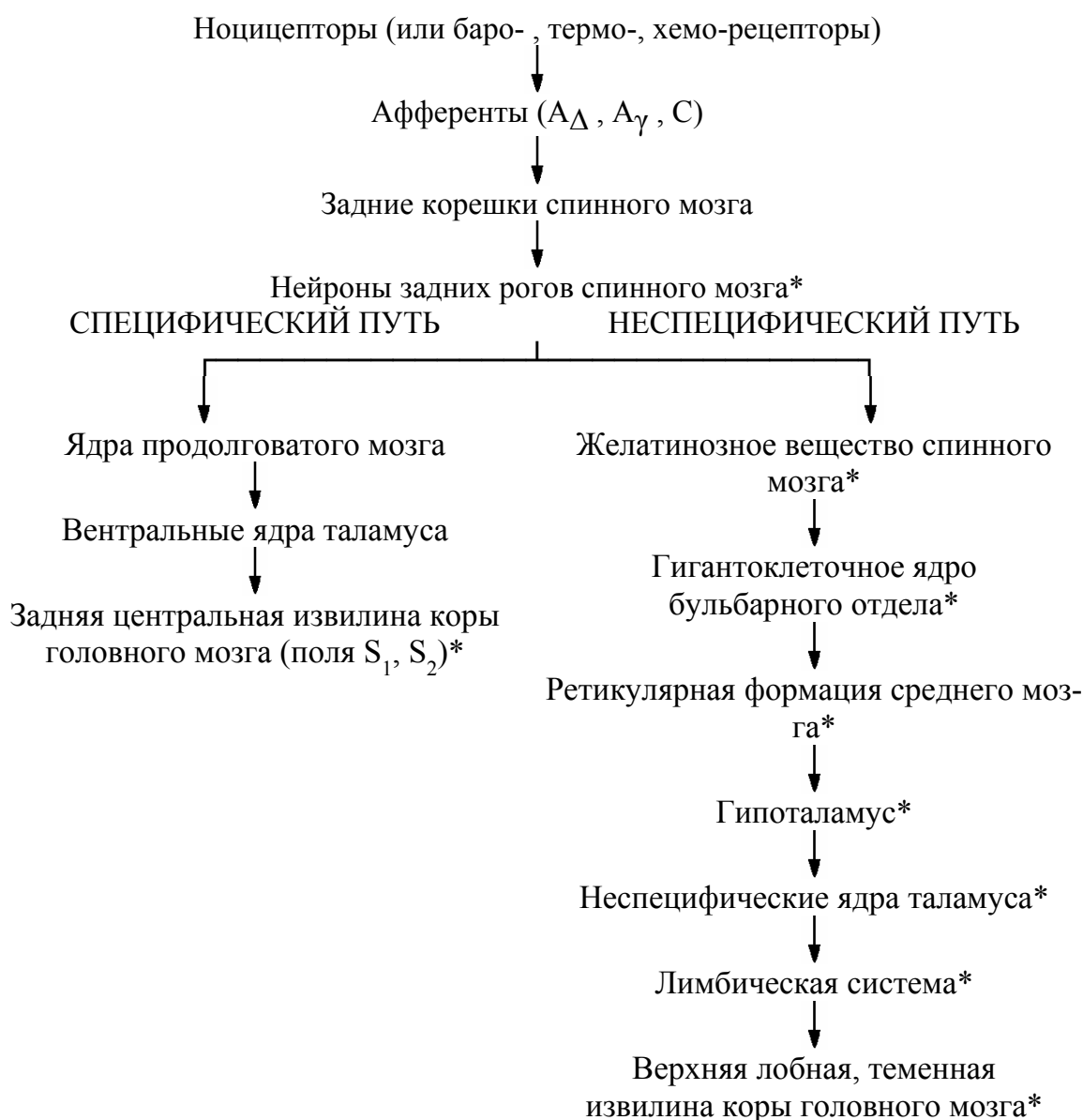
Опиоидные анальгетики применяются также при ожоговой травме и почечно-печеночной колике (в сочетании со спазмолитиками).

***Механизм действия наркотических анальгетиков:***

Наркотические анальгетики имитируют эффекты эндогенных опиатных пептидов (энкефалинов и эндорфинов), которые функционируют в различных отделах ЦНС и в периферических тканях. Наиболее изучено их значение для функции ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

*Ноцицептивная система* — воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль. Боль могут воспринимать специальные болевые

рецепторы (ноцицепторы) и рецепторы дальней модальности (баро-, термо-, хеморецепторы) при достаточной силе раздражения. Ноцицептивная система представлена специфическим и неспецифическим путями проведения болевого ощущения (рисунок 1). Специфический путь (неоспиноталамический) — быстрый, малонейронный, воспринимающий эпикритическую боль (пороговую, «светлую», эмоционально неокрашенную, точно локализованную, отвечающую на вопрос — где болит?). Неспецифический путь (палеоспиноталамический) — медленный, многонейронный, с многочисленными переключениями, воспринимающий протопатическую боль (надпороговую, «темную», эмоционально окрашенную, плохо локализованную, отвечающую на вопрос — как болит?). Этот вариант боли может возникнуть от небольших по силе, но длительно повторяющихся раздражений, суммирующихся в ядрах таламуса.



**Рисунок 1 — Схема ноцицептивной системы**

\* — Места действия наркотических анальгетиков

Кандидатами на роль медиаторов боли, прежде всего, являются: вещество P, холецистокинин, соматостатин, а также 1-глутамат.

Проведение болевого импульса сопровождается формированием различных реакций. Так, эпикритическая боль сопровождается в основном двигательной реакцией. При увеличении силы и продолжительности воздействия болевого раздражителя возникает протопатическая боль, которая сопровождается эмоциональными (страдание, паника, страх), вегетативными (расширяются зрачки, усиливается потоотделение, увеличивается частота сердечных сокращений и дыхания, появляются диспепсические явления и т. п.) и звуковой реакциями. У каждого человека существует свой определенный интервал переносимости боли, после чего возникает генерализованная реакция на боль (максимальная выраженность всех реакций).

**Антиноцицептивная система** — нарушает восприятие боли, проведение болевого импульса и формирование реакций. Центром этой системы является скопление короткоаксонных энкефалинергических нейронов вокруг Сильвиевого водопровода — ЦСОВ. Болевой импульс активирует названный центр, что приводит к усилению энкефалинергической импульсации по нисходящим путям к нейронам заднего рога спинного мозга (повышается порог болевой чувствительности) и по восходящим путям к нейронам ретикулярной формации, таламуса, гипоталамуса и лимбической системы (подавляются вегетативные и эмоциональные реакции, т. е. повышается порог болевой выносливости). Энкефалины (пентапептиды) активируют опиатные (точнее энкефалиновые) рецепторы. Различают 5 видов этих рецепторов: мю, каппа, дельта, эпсилон и сигма. Они локализованы, преимущественно, на пресинаптических окончаниях аксонов других нейронов, тормозя освобождение их медиаторов (в т. ч. ацетилхолина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты и др.), а также медиаторов, участвующих в проведении болевых импульсов. В состав антиноцицептивной системы входят и эндорфины (полипептиды), которые вырабатываются в гипофизе и гипоталамусе, выделяются в спинномозговую жидкость, попадают в кровь и тоже могут влиять на энкефалинергические рецепторы. Выделение эндорфинов в кровь увеличивается при стрессе, акупунктуре, беременности, родах, под влиянием закиси азота, фторотана и зависит от состояния высшей нервной деятельности (положительные эмоции).

*Итак, наркотические анальгетики влияют на неспецифический многонейронный путь ноцицептивной системы.*

Они нарушают:

- *поступление болевых импульсов к ядрам таламуса, гипоталамуса, миндалевидному комплексу;*
- *увеличивают интервал переносимости боли, т. е. повышают порог болевой выносливости;*
- *снижают передачу болевого импульса с задних рогов спинного мозга;*

- *повышают активность антиноцицептивной системы, энкефалинергических нейронов, на телах которых также имеются опиатные рецепторы;*

- *периферическое действие (связано с наличием опиоидных рецепторов в периферических нервах).*

В результате, наркотические анальгетики предупреждают нарушение функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдание, ужасы, связанные с болью. Сильные анальгетики (суфентанил, фентанил, бупренорфин, морфин и др.) способны подавить возбуждения и по специфическому ноцицептивному пути.

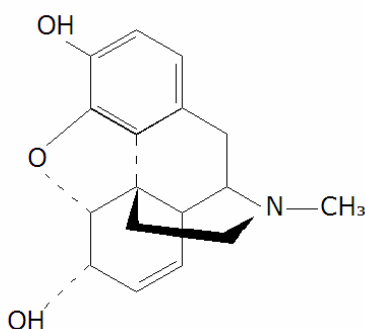
По анальгетической активности основные наркотические анальгетики располагаются в следующем порядке:

Суфентанил > фентанил > бупренорфин > буторфанол > морфин > омнопон > метадон > трамадол > тримеперидин > пентазоцин > кодеин.

### **Агонисты опиоидных рецепторов**

Наибольшее распространение в клинической практике получил *морфина гидрохлорид*, являющийся алкалоидом опия фенантренового ряда.

### **Morphini hydrochloridum — Морфина гидрохлорид**



Форма выпуска: табл. — 0,01; амп. 1 % р-ра — 1мл.

Морфин является алкалоидом опия. Опиум это высохший млечный сок, который получают из надрезов на незрелых головках *Papaver somniferum*.

Морфин из места введения быстро всасывается и в системе кровотока идет к разным органам, он проходит через ГЭБ, действует на ЦНС и периферию.

Влияние на ЦНС: морфин связывается с опиатными рецепторами в различных отделах ЦНС подобно энкефалинам и эндорфинам.

Эти рецепторы возбуждаются, вследствие этого:

- затрудняется передача болевых импульсов с периферических афферентных проводников на центральные;

- затрудняется передача импульсов в синапсах зрительного бугра, поэтому в кору мозга поступают резко ослабленные болевые импульсы;

- затрудняется передача импульсов на восходящий отдел ретикулярной формации мозга, менее активными становятся клетки коры мозга;

- подавляется передача импульсов к лимбической системе, подавляется ее активность, поэтому меняется эмоциональное отношение человека к боли.

Это все приводит к подавлению ощущения боли в сознании.

Морфин эффективно подавляет боль любой этиологии, он действует 4–5 часов.

Влияние на центры продолговатого мозга:

- снижает активность дыхательного центра, а поэтому дыхание становится более редким, гипоксии не будет, потому что увеличивается амплитуда;

- подавляет возбудимость кашлевого центра, поэтому оказывает противокашлевой эффект;

- не влияет на сосудодвигательный центр;

- повышает активность блуждающего нерва, поэтому будет брадикардия, частично повышается тонус гладкой мускулатуры на периферии;

- повышает активность глазодвигательного нерва, поэтому будет миоз;

- понижает активность рвотного центра, но возбуждает дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного центра (возможна рвота при первом введении).

Влияние на гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы:

- повышает тонус мускулатуры дыхательных путей;

- повышает тонус сфинктеров ЖКТ, тонус мышц кишечника;

- уменьшает секрецию поджелудочной железы и выделение желчи;

- замедляет продвижение химуса по кишечнику;

- повышает тонус и сократительную активность мочеточников;

- тонизирует сфинктер мочевого пузыря (затрудняет мочеиспускание).

### **Биотрансформация**

В печени он связывается с глюкуроновой кислотой и конъюгаты выделяются с мочой. Часть морфина поступает в желчь, в 12-перстную кишку и еще раз всасывается (энтерогапатическая циркуляция).

Нежелательные эффекты:

- проявление эйфории, дисфории (реже);

- подавление дыхания;

- при повторном введении вызывает лекарственную зависимость, а это может приводить к наркомании;

- запор и брадикардия;

- повышение внутричерепного давления.

*Острое отравление* проявляется:

- оглушением, потерей сознания, комой;

- дыхание периодическое неправильное, редкое;

- нарушение кровообращения;

- кожа — бледная, слизистые оболочки — синюшные;

- характерный резкий миоз («точечные зрачки»);

- снижается температура тела;

- смерть наступает от паралича центра дыхания.

**Помощь:** в/в — налоксон, показано повторное промывание желудка, назначение адсорбирующих средств, солевых слабительных, в тяжелых случаях — искусственное дыхание, пострадавших согревают (теплая одежда, одеяла). Указанные мероприятия могут считаться успешными в случае отсутствия летального исхода в течение 6–12 часов после отравления (за это время значительная часть препарата в организме инактивируется).

При длительном применении опиоидных анальгетиков развивается лекарственная зависимость, лечение которой весьма затруднительно. Лечение проводят в условиях стационара по специальным методикам. Радикальное излечение наступает редко. Часто возникают рецидивы. Поэтому, проводят строгий контроль в лечебно-профилактических учреждениях и аптеках за выдачей анальгетиков, обладающих наркотическим действием.

### **Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков по эффективности, продолжительности действия, токсичности**

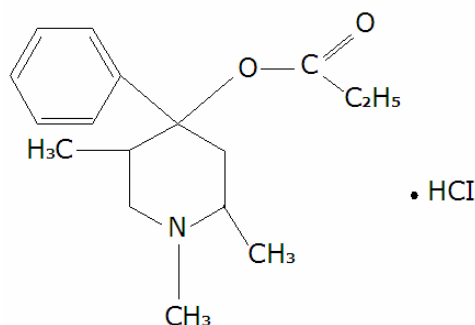
#### **Оmnoponium — Омнопон**

Форма выпуска: амп. 1 и 2 % р-ра — 1 мл.

Омнопон — полиалкалоид опия, содержит алкалоиды фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового (папаверин) рядов, поэтому в меньшей степени повышает тонус гладких мышц. Слабее чем морфин. Применяют по тем же показаниям.

#### **Синтетические вещества**

#### **Trimeperidini hydrochloridum (Promedolum) — Промедол**



Форма выпуска: табл. — 0,025; амп. 1 и 2 % р-ра — 1 мл

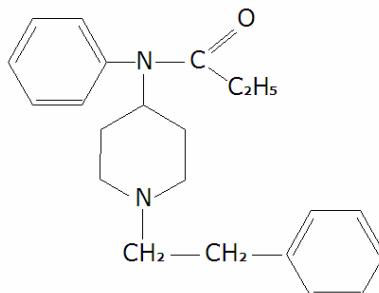
Действует как морфин.

Отличается от морфина тем, что:

- имеет меньшую анальгезирующую активность;
- вызывает не эйфорию, а опьянение;
- менее подавляет возбудимость дыхательного центра;
- в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус мускулатуры ЖКТ;
- понижает тонус мускулатуры дыхательных путей и мочевого пузыря;
- лекарственная зависимость вызывается, но в меньшей степени;
- не вызывает миоз.

Применяют как морфин, чаще при болях связанных со спазмом мускулатуры.

### Phentanylum — Фентанил



Форма выпуска: амп. 0,005 % р-ра — 2 и 5 мл.

ТТС «Дюрогезик» — 25; 50; 75 и 100 мкг/ч.

Он отличается от морфина тем, что:

- действует сильнее морфина в 100–400 раз;
- имеет кратковременное действие — 30 минут;
- сильнее подавляет дыхательный центр.

Применение:

- анальгезия;
- в сочетании с нейролептиками используется для нейролептанальгезии (это вид общей анестезии, который получают при комбинировании нейролептиков — дроперидол — и анальгетиков — фентанил);
- анальгезия онкобольных в терминальной стадии (применяется ТТС «Дюрогезик»).

### Metadonum — Метадон

Формы выпуска: табл. — 0,005–0,01; амп. 1 % р-ра — 2 мл.

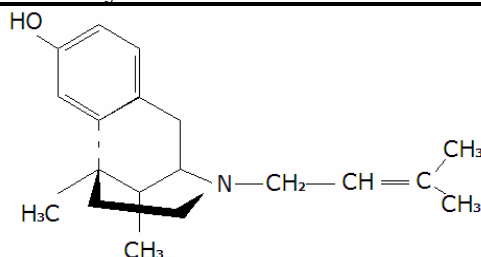
Действие сходно с морфином, но отличается тем, что:

- действие развивается медленно и более продолжительно (6–12 часов);
- не вызывает эйфории — после прекращения введения препарата проявляется мягкая абстиненция, но более продолжительная;
- действие его слабее, чем морфина.

Применение:

- анальгезия;
- лечения лекарственной зависимости.

### Pentazocini hydrochloridum — Пентазоцин



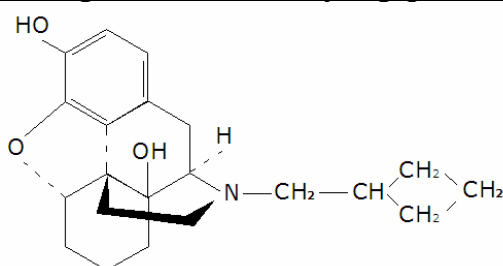
Форма выпуска: табл. — 0,05; амп. 3 % р-ра — 1 мл, 2мл.

Он является агонистом (каппа- и сигма- рецепторов), антагонистом (мю- и дельта- рецепторов).

- анальгетическое действие слабее, чем у морфина;
- вызывает дисфорию;
- может повышать АД и давление в малом круге кровообращения, вызывать тахикардию;
- редко проявляется лекарственная зависимость;
- в меньшей степени влияет на возбудимость дыхательного центра;
- мало изменяет моторику пищеварительного тракта.

Применение: анальгезия.

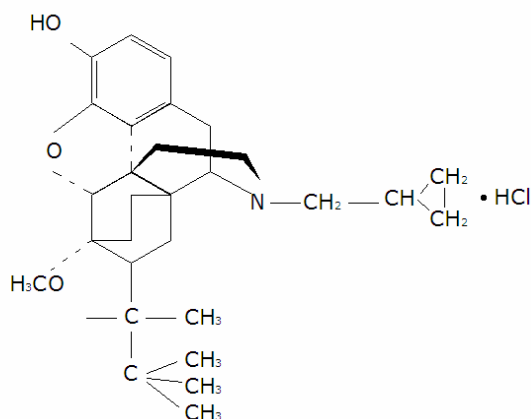
### **Производные морфина** **Butorphanolum — Буторфанол**



Агонист дельта- и каппа- рецепторов и антагонист мю- рецепторов. Отличается тем, что оказывает анальгезирующее действие в 3–5 раз сильнее морфина.

Применение: подавление сильных болей.

### **Buprenorphinum — Бупренорфин**



Форма выпуска: табл. — 0,0002 для приема внутрь и сублингвально; амп. 0,03 % р-ра — 1–2 мл.

Оказывает сильное анальгезирующее действие в 20–30 раз сильнее морфина. Действует до 8 часов. Применяют для анальгезии.

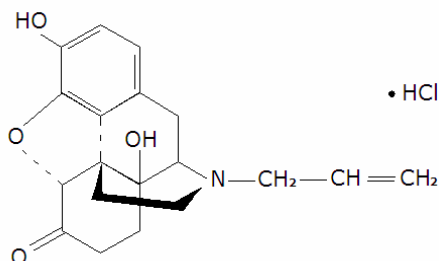
Характерной особенностью бупренорфина является весьма прочная связь с опиатными рецепторами. В случаях передозировки антагонисты опиоидных анальгетиков лишь частично могут устранить его токсическое действие.



## 2. Средства смешанного типа действия

### Антагонисты опиатных рецепторов

#### Naloxoni hydrochloridum — Налоксон



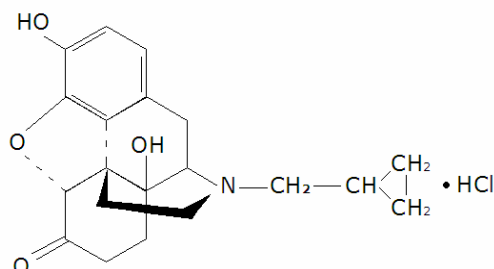
Форма выпуска: амп. 0,04 % — 1мл.

Является чистым антагонистом. Действие развивается быстро через 1–3 мин, но относительно непродолжительно — от 0,5 до 3–4 часов — в зависимости от дозы и способа введения.

#### Применение:

- острые отравления морфином и опиоидными веществами;
- иногда при алкогольной коме.

#### Naltrexoni hydrochloridum — Налтрексон



Форма выпуска: капсулы — 0,05.

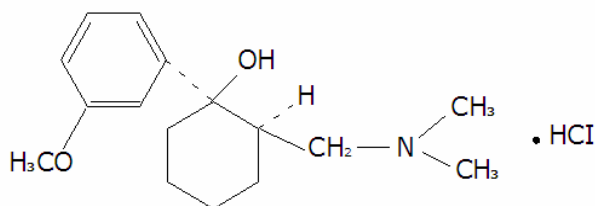
Является чистым антагонистом.

Эффективен при приеме внутрь (действие проявляется через 1–2 часа и длится 24–48 часов).

#### Применение:

- лечение зависимости к опиатам;
- при алкогольной зависимости.

#### Tramadolum — Трамадол



Форма выпуска: табл. — 0,05; 5 % р-р — 10 мл; амп. 5 % р-р — 1 мл; свечи ректальные — 0,1.

Относится к анальгетикам со смешанным механизмом действия.

Центральный компонент анальгезии обусловлен его взаимодействием с соответствующими опиоидными рецепторами, а периферический (неопиоидный) — с усилением спинальных тормозных серотонинергических и адренергических влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов.

Эффективность трамадола сопоставима с опиоидными анальгетиками.

Эйфории не вызывает.

Характерно развитие седативного эффекта.

На дыхание и функции ЖКТ влияет мало.

При энтеральном введении эффект развивается через 30–40 минут, при в/в — 5–10 минут. Длительность эффекта до 5–10 часов.

Применяют при сильных и умеренных, острых и хронических болях разного происхождения.

Побочные эффекты:

- заторможенность;
- головная боль;
- тахикардия;
- сухость во рту;
- кожные высыпания;
- иногда судороги.

При передозировке препарата эффективен налоксон.

Список препаратов данного раздела 1 и 2-го подраздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Морфина гидрохлорид Morphini hydrochloridum (A)	Амп. 1 % р-ра — 1 мл	Под кожу, в/м, в/в по 1 мл
Тримепиридин Trimeperidinum (A) (Промедол)	Амп. 1 и 2 % р-ра — 1 мл	Под кожу, в/м, в/в по 1 мл
Фентанил Phentanium (A)	Амп. 0,005 % р-ра — 2 и 5 мл	В/м, в/в по 1–2 мл
Пентазоцин Pentazocinum (A)	Табл. — 0,05 (№ 30) Амп. 3 % р-ра — 1 мл	По 1–2 табл. каждые 3–4 часа (перед едой). Под кожу, в/в, в/м медленно по 1 мл каждые 3–4 часа
Трамадол Tramadol (A) (Трамал)	Капсулы — 0,05 (№ 20 и 30) Амп. 5 % р-ра — 1 и 2 мл	По 1–2 капсулы 3 раза в день. В/в, в/м, под кожу по 1–2 мл
<b>Антагонисты наркотических анальгетиков</b>		
Налоксона гидрохлорид Naloxoni hydrochloridum (A) (Интренон)	Амп. 0,04 % р-ра — 1 мл	В/м, в/в по 1–2 мл

### 3. Ненаркотические анальгетики (неопиоидные)

#### Ненаркотические анальгетики (неопиоидные):

- вызывают обезболивание без угнетения ЦНС, т. к. у них практически нет центрального (как у наркотических анальгетиков) действия и обезболивание связано, главным образом, с противовоспалительным действием. Для препаратов с минимальной противовоспалительной активностью (парацетамол) более актуален центральный механизм анальгезии;
- они эффективны только при нарушенной функции (высокая  $t$ , воспаление) и практически не влияют на нормальные функции;
- не вызывают эйфории и пристрастия, поэтому могут применяться длительно;
- они не угнетают дыхательный и сосудодвигательный центры;
- все эти препараты обладают в разной степени выраженным обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим действием и антиагрегантным.

#### **Классификация**

##### *1. Анальгетики-антипиретики:*

- ингибиторы ЦОГ центрального действия (парацетамол);
- ингибиторы ЦОГ центрального и периферического действия (анальгин, аспирин, кеторол).

##### *2. Комбинированные препараты:*

- спазмоанальгетики (баралгин: спазмалгон, максиган, триган): метамизол + питофенон + фенпивириний; диган: нимесулид + дицикломин).

**Механизм обезболивающего действия** неопиоидных анальгетиков складывается из двух компонентов:

- периферический компонент: обусловлен угнетением синтеза простагландинов (блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующих в формировании воспалительной реакции любого характера. В основном, этот механизм характерен для препаратов из группы производных салициловой кислоты и пиразолона;
- центральный компонент: по-видимому, связан с угнетающим действием препаратов на синтез в структурах ЦНС специфических простагландинов, участвующих в качестве модуляторов в регуляции некоторых функций ноцептивной системы. Такой механизм более характерен для производных пара-аминофенола (они практически не обладают противовоспалительным действием).

Механизм анальгезирующего действия неопиоидных анальгетиков представлен на рисунке 2. По выраженности обезболивающей активности неопиоидные анальгетики весьма приблизительно могут быть построены в следующий ряд: кеторолак > анальгин > ибупрофен > парацетамол > ацетилсалициловая кислота.



Рисунок 2 — Схема механизма анальгезирующего действия неопиоидных анальгетиков

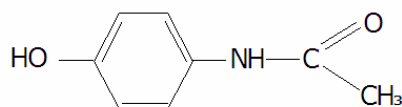
По анальгезирующему действию неопиоидные анальгетики значительно уступают опиоидным (15–100 раз). При тяжелом болевом синдроме, связанном с травмой, инфарктом миокарда их нельзя серьезно рассматривать в качестве средств неотложной помощи, хотя к их назначению иногда прибегают (в/в — «баралгин»). В подобных случаях ненаркотические анальгетики обычно комбинируют с транквилизаторами (сибазон), антигистаминными препаратами (димедрол). Но эти комбинации уступают по надежности опиоидным анальгетикам.

### ***Жаропонижающее действие ненаркотических анальгетиков***

Различные пирогены — продукты разрушенных клеток, бактерий, белки и т. п. — вызывают лихорадку в результате запуска простагландинов  $E_2$ , которые, действуя на центр терморегуляции в ЦНС, вызывают быстрый подъем температуры тела вследствие активации теплопродукции и торможения теплоотдачи. Неопиоидные анальгетики подавляют синтез простагландинов в клетках терморегулирующего центра, активированного пирогенами. В итоге усиливается теплоотдача путем излучения тепла с поверхности кожи и испарения обильных количеств пота.

Механизм противовоспалительного действия рассматривается в разделе «Фармакология воспаления».

## Paracetamolum — Парацетамол



Форма выпуска: табл. — 0,2 и 0,5; «шипучие» табл. — 0,33 и 0,5; свечи — 0,25, 0,5, 1,0.

Этот препарат считают одним из самых безопасных для педиатрической практики, поскольку он не вызывает синдрома Рэя (Рейс), незначительно влияет на слизистую гастродуоденальной зоны, на агрегацию тромбоцитов, не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции крайне редки.

Основной недостаток парацетамола — небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2–3 раза. Наиболее безопасной дозой парацетамола для взрослых является — 1,5–2,6 г/сут (разовая доза не должна превышать 0,5).

При *остром отравлении* парацетамолом возможны серьезные поражения печени и почек, обусловленные накоплением в последних токсического метаболита, что приводит к некрозу печеночных клеток и почечных канальцев.

Лечение острых отравлений парацетамолом:

- введение ацетилцистеина (повышает образование глутатиона в печени) и метионина (стимулирует процесс конъюгации) — эффективно первые 12 часов после отравления;
- промывание желудка;
- применение активированного угля.

Широко используются комбинированные препараты с парацетамолом:

- Coldrex — Колдрекс (парацетамол — 0,5, мезатон — 0,05, кофеин — 0,025, терпингидрат — 0,02, кислота аскорбиновая — 0,03);
- Solpadein — Солпадеин (парацетамол — 0,5, кодеин — 0,008, кофеин — 0,03);
- Panadol extra — Панадол экстра (парацетамол — 0,5, кофеина — 0,065).

Все препараты применяются при головных болях и простудных заболеваниях. При их применении следует учитывать возможные побочные эффекты парацетамола и особенности действия других компонентов:

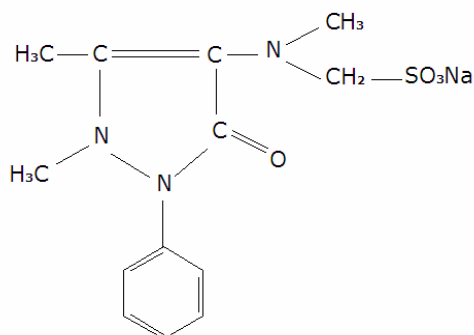
- сосудосуживающие свойства мезатона (фенилэфрина);
- возможность обстипационного действия кодеина;
- психостимулирующий эффект кофеина.

Поэтому бесконтрольное назначение (в первую очередь детям) парацетамолсодержащих препаратов не рекомендуется.

## Metamisolum (Analginum) — Метамизол (Анальгин)

Отношение к анальгину резко изменилось в последнее десятилетие. В очень немногих странах, в том числе, к сожалению, и в нашей стране, он все еще используется как анальгетик и жаропонижающее. В качестве длительно систематически применяемого противовоспалительно-анальгетического средства (при ревматоидных болях) или анальгетика (при мигренях) метамизол совершенно непри-

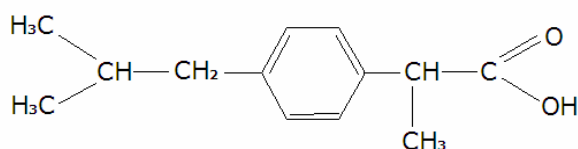
годен в связи с опасностью развития агранулоцитоза, опухоли мочевыводящих путей, вызываемой метаболитами метамизола. При однократном приеме возможны аллергические реакции, даже анафилактический шок при в/в введении.



Форма выпуска: табл. — 0,5; амп. 25 и 50 % р-ра — 1 и 2 мл.

Популярностью пользуются комбинированные препараты: баралгин, спазган, триган, максиган и др. Они сочетают в себе несколько направлений, используемых для коррекции болевого синдрома: снижение алгогенности тканей (противовоспалительное действие), угнетение ноцицептивных реакций в ЦНС, устранение спазмов гладкомышечных органов, как одной из причин болевого синдрома. Единственным их недостатком является фиксированность доз каждого из участников комбинации, что не позволяет индивидуализировать фармакотерапию в случаях необходимости подбора доз.

### **Ibuprofenum — Ибупрофен (Бруфен)**



Форма выпуска: табл. — 0,2 и 0,4.

Один из наиболее широко применяемых средств, поскольку анальгезирующее и жаропонижающее действие преобладают над противовоспалительным. Относится к наиболее безопасным среди препаратов этого ряда и редко раздражает ЖКТ даже при длительном применении. Превышает по своей активности аспирин. Применяется в педиатрической практике. Жаропонижающий и анальгетический эффект достигаются при разовой дозе 0,4–0,6 г. В настоящее время ибупрофен заменяет собой анальгин.

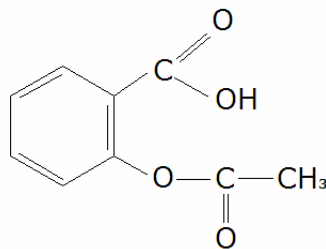
Широко используют комбинированные препараты:

- ибуклин (ибупрофен 0,4 + парацетамол 0,325);
- новиган (ибупрофен 0,04 + питофенон 0,005 + фенпивериний 0,0001) — обладает выраженным анальгетическим эффектом при болевом синдроме, связанном со спазмом гладкой мускулатуры.

Противопоказания:

- обострения язвенной болезни, язвенного колита;
- заболевания зрительного нерва;
- геморрагический диатез.

## Acidum acetylsalicylicum — Кислота ацетилсалициловая (Аспирин)



Форма выпуска: табл. — 0,25, 0,3, 0,5, 0,1 — для детей.

Аспирин обладает анальгетическим (0,3–0,5), жаропонижающим и противовоспалительным действием (2–4 г/сут). Кроме того, он обладает способностью тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, и, в этой связи, широко используется для профилактики ОИМ и инсульта (1 мг/кг). В настоящее время редко используется в ревматологии, поскольку появились более мощные противовоспалительные средства, однако, сохраняет свое значение как популярное жаропонижающее. Ацетилсалициловую кислоту комбинируют с витамином С, парацетамолом, кодеином и др.

### Побочные эффекты:

- частым осложнением при регулярном, длительном приеме этого препарата является поражение гастродуоденальной зоны с развитием эрозий, язв, кровотечений;

- аллергические реакции (крапивница, дерматиты, отек век, щек, губ, гортани, коревидная сыпь, приступ бронхоспазма).

Не используется у детей в возрасте до 12 лет при вирусных заболеваниях в связи с высокой вероятностью развития синдрома Рэя.

### При передозировках:

- шум, звон в ушах;
- снижение остроты зрения;
- головная боль;
- психомоторное возбуждение, галлюцинации, судороги.

## Ketorolac — Кеторолак

Формы выпуска: табл. — 0,01; амп. 3 % р-ра — 1 мл.

Обладает выраженной анальгетической активностью. В этой связи широко используются для обезболивания в послеоперационном периоде. Сильно тормозит агрегацию тромбоцитов, поэтому во избежание сильной кровоточивости его не следует назначать более 5 суток. Обладает выраженным жаропонижающим действием.

Используется по 0,01 внутрь каждые 6 часов, но не более 4 таблеток в сутки. При выраженном болевом синдроме (послеоперационный период) вводится в/м 15–30 мг каждые 6 часов.

### Противопоказания:

- обострение язвы желудка;
- бронхоспастические состояния;
- тяжелая почечная недостаточность;
- беременность и кормление грудью;
- дети до 16 лет.

#### **4. Препараты разных групп с анальгетической активностью**

При клинических испытаниях гипотензивного средства клонидина была выявлена выраженная анальгетическая активность при инфаркте миокарда, послеоперационных болях и болях, связанных с опухолями.

Группа противосудорожных средств — карбамазепин, натрия вальпроат, дифенин, ламотриджин, габапентин — обладают болеутоляющей активностью. В частности, карбамазепин применяют при невралгии тройничного нерва, габапентин эффективен при нейропатических болях (при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии, мигрени).

Анальгетическая активность выражена также у трициклических антидепрессантов amitриптилина и имизина. Они эффективны при хронических болях — постгерпетической невралгии, фантомных болях.

Противогистаминное средство — димедрол также обладает анальгетическим эффектом.

Поиск высокоэффективных неопиоидных анальгетиков центрального действия с минимальными побочными эффектами и лишенных наркотической активности представляет собой большой интерес для практической медицины.

Список препаратов данного раздела 3-го подраздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Кислота ацетилсалициловая Acidum acetylsalicylicum (Аспирин)	Табл. — 0,25; 0,3; 0,5; 0,1 — для детей	По 1–4 табл. 3–4 раза в сутки после еды, тщательно измельчив, запив большим количеством жидкости.
Анальгин Analginum (Метамизол)	Табл. — 0,5 (№ 10); 0,1 — для детей Амп. 25 и 50 % р-ра — 2 мл	По ½–1 табл. 2–3 раза в сутки (после еды). В/м, в/в по 1–2 мл 2–3 раза в сутки.
Парацетамол Paracetamolum (Ацетаминофен, Панадол, Тайленол)	Табл. — 0,2 и 0,5 (№ 10) Свечи — 0,25, 0,5, 1,0 (№ 10)	По 1–2 табл. 2–3 раза в сутки. По 1 свече в прямую кишку 4 раза в сутки.
Кеторолак Ketorolac (Кеторол, Кетанов)	Табл. — 0,01 Амп. 3 % р-ра — 1 мл	По 1–2 табл. 2–3 раза в сутки. В/м, в/в по 1 мл 2–3 раза в сутки.
Баралгин Baralgin	Официн. табл. № 10 Амп. — 5 мл	По 1–2 табл. 2–4 раза в сутки. По 5 мл в/м, в/в очень медленно в течение 5–8 минут. При необходимости повторить через 6–8 часов.



## V. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Противосудорожные средства — это вещества, либо полностью устраняющие судороги, либо препятствующие их развитию.

### Возможные причины судорог:

- отравление судорожными ядами (стрихнин, коразол, кордиамин, амидопирин и т. д.);
- столбняк;
- повышенное внутричерепное давление в результате травмы черепа;
- воспаления мозговых оболочек и тканей мозга (энцефалиты, менингиты);
- токсический грипп;
- отравление ФОС;
- высокая температура, особенно у детей и т. д.

### Опасность судорог:

- повышается проницаемость ГЭБ для токсинов и лекарств, что необходимо учитывать;
- истощение запасов в ЦНС макроэргов (АТФ, креатинфосфат);
- нарушение дыхания и тканевого обмена;
- изменение баланса медиаторов в коре и подкорковых образованиях;
- возможны кровоизлияния в мозг, гипоксия вплоть до гибели человека.

**Противосудорожные средства можно разделить на следующие группы:**

1. Противозепилептические средства.
2. Прототивопаркинсонические средства;
3. Средства для купирования симптоматических судорог.

### **1. Противозепилептические средства**

#### **Классификация**

*С учетом эффективности при каждой форме проявления болезни выделяют:*

1. Средства эффективные при генерализованных приступах:
  - а) для профилактики grand-mal: карбамазепин, фенитоин (дифенин), вальпроат натрия, фенобарбитал, примидон (гексамидин), ламотриджин (лакмитал);
  - б) при абсанс: этосуксимид (суксилен), ламотриджин (ламиктал);
  - в) при миоклонус эпилепсии: вальпроат натрия, клоназепам, ламотриджин.
2. Средства эффективные при парциальных приступах:
  - а) для профилактики психомоторных эквивалентов: карбамазепин, натрия вальпроат, фенитоин, габапептин, ламотриджин.
3. Средства для купирования эпилептического статуса:
  - а) диазепам, клоназепам, средства для наркоза (тиопентал, пропофол).

**По механизму действия:**

#### Блокаторы натриевых каналов:

- фенитоин (дифенин);
- карбамазепин;

- ламотриджин;
- натрия вальпроат.

Активаторы ГАМК-ергической системы:

- фенобарбитал;
- натрия вальпроат.

Блокаторы кальциевых каналов:

- этосуксимид;
- натрия вальпроат.

Блокаторы глутаматергической системы:

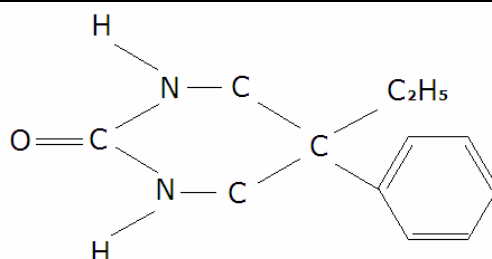
- ламотриджин.

Эпилепсия — это заболевание ЦНС, сопровождающееся периодически приступами, возникновение которых объясняется наличием в ЦНС очага, клетки которого способны спонтанно переходить в состояние возбуждения под влиянием импульсов, не вызывающих этого в обычных условиях.

Частота ее колеблется от 2 до 10 случаев на 1 тыс. населения. Среди детей насчитывается около 1 % больных эпилепсией.

### Фармакологические свойства отдельных препаратов

#### Phenobarbitalum — Фенобарбитал



Форма выпуска: табл. — 0,05 и 0,1.

**Механизм действия** опосредуется через ГАМК-ергическую систему: ионы хлора при этом в большей степени проникают в клетку и возникает гиперполяризация мембраны — уменьшается возбудимость нейронов эпилептогенного очага и нейронов других отделов головного мозга. Препарат оказывает выраженное гипнотическое действие. Для лечения эпилепсии применяют в сублипнотических дозах. За счет хорошей липофильности может депонироваться в жировой ткани, что создает условия для материальной кумуляции.

Для фенобарбитала характерны следующие нежелательные эффекты:

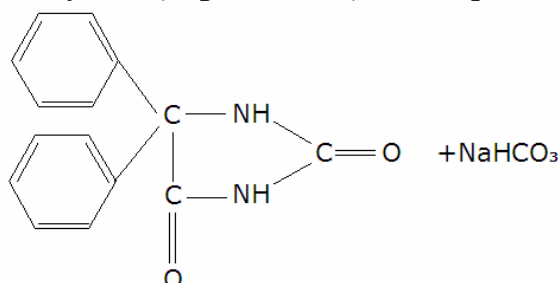
- угнетение ЦНС: сонливость, нистагм, снижение внимания;
- привыкание, связанное с индукцией микросомальных ферментов;
- проявляет лекарственную зависимость — после прекращения введения препарата развивается абстиненция, которая проявляется нарушением функции кровообращения, дыхания, раздражительность.

Противопоказания:

- тяжелые поражения печени и почек;
- алкоголизм;

- наркотическая зависимости;
- миастения;
- беременность (тератогенное действие);
- кормление ребенка.

### **Phenytoin (Dipheninum) — Дифенин**



Форма выпуска: табл. — 0,117.

**Механизм действия** дифенина не достаточно изучен. Полагают, он блокирует натриевые каналы мембран нервных клеток и ограничивает распространение судорожной активности.

В ЖКТ всасывается хорошо, но пик концентрации возникает медленно через 4–6–24 часа. На 90 % связывается с белками плазмы. Может вызывать индукцию микросомальных ферментов печени. Период  $T_{1/2}$  — 20–30 часов. Кумулирует, в меньшей степени, чем фенобарбитал. Эффективен при некоторых формах сердечной аритмии, особенно при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов.

#### Побочные эффекты:

- расстройства ЖКТ (преходящие);
- атаксия;
- сыпь;
- гиперплазия десен (местное действие на митотическую активность клеток).

#### Противопоказания:

- заболевания печени, почек;
- сердечная недостаточность;
- кахексия.

### **Clonazepam — Клоназепам (Антелепсин)**

Форма выпуска: табл. — 0,001, 0,002; амп. 0,05 % р-ра — 1 мл.

По структуре схож с нитразепамом (производное бензодиазепаина). Механизм действия связан с бензодиазепиновыми и ГАМК-ергическими рецепторами. В отличие от нитразепама у препарата более выражено противосудорожное, нежели снотворное действие. Применяется при разных формах эпилепсии.

#### Побочные эффекты:

- расстройства координации движений;
- нистагм;

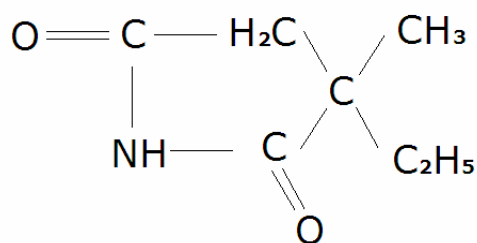
- миалгия;
- угнетение кроветворения;
- аллергические реакции.

Противопоказания:

- нарушения функции печени и почек;
- миастения;
- беременность;
- кормление грудью.

При одновременном приеме клоназепама, вальпроата натрия и дифенина возможна провокация судорожных припадков. Усиливает действие алкоголя, нейролептиков, анальгетиков и миорелаксантов.

**Ethosuximide — Этосуксимид (Суксилеп)**



Форма выпуска: капсулы — 0,25.

**Механизм:** подавляет проницаемость кальциевых каналов в мембране нервных клеток, что подавляет их возбудимость в эпилептических очагах.

Всасывается хорошо, пик концентрации наступает через 4 часа, с белками плазмы не связывается. Метаболизируется в печени и на 80 % выводится из организма в виде глюкуронидов.

Наиболее эффективен при малых припадках, однако используют и при миоклонических приступах, при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты:

- головокружения, головные боли;
- нарушение зрения;
- тошнота, рвота.

Противопоказания:

- печеночно-почечная недостаточность;
- беременность;
- кормление грудью;
- в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и др. занятий, требующих повышенного внимания, быстрых физических и психических реакций;
- исключить прием алкоголя.

**Natrii valproas — Натрия вальпроат (Ацедипрол, Конвульсофин)**

Форма выпуска: табл. или капсулы — 0,15, 0,2, 0,3.

**Механизм:** подавляет активность фермента ГАМК-трансферазы, в результате повышает содержание ГАМК в ЦНС, что обуславливает снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон головного мозга.

Препарат не только предупреждает приступы, но и улучшает психический статус больного и его настроение. Хорошо всасывается в ЖКТ, пик концентрации достигается через 2 часа, метаболизируется в печени с превращением неактивных метаболитов,  $T_{1/2}$  — 8–15 часов.

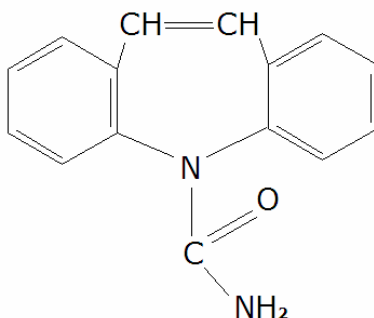
Побочные эффекты:

- расстройства ЖКТ;
- снижение агрегации тромбоцитов и снижение свертываемости крови;
- тератогенен;
- кальциевая соль вальпроевой кислоты способна ухудшать утилизацию карнитина, что может приводить к нарушению функции печени, мышечной дистрофии, кардиомиопатии.

Противопоказания:

- нарушение функции печени и поджелудочной железы;
- геморрагические диатезы;
- беременность;
- кормление грудью.

**Carbamazepine — Карбамазепин (Финлепсин, Тегретол)**



Форма выпуска: табл. — 0,1 , 0,2; табл. ретард — 0,2, 0,4.

**Механизм:** подавляет проницаемость натриевых каналов и понижает возбудимость NMDA-рецепторов, поэтому снижает возбудимость в эпилептогенном очаге и подавляет формирование патологического импульса. Препарат более эффективен при психомоторных эквивалентах.

Карбамазепин в отличие от других препаратов оказывает антидепрессантное действие, улучшает настроение (нормотимическое действие), меньше других нарушает интеллектуальную деятельность мозга. Оказывает терапевтическое анальгетическое действие при невралгии тройничного нерва.

Побочные эффекты:

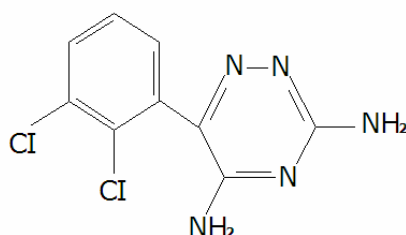
- головокружение, головная боль;
- нарушение аккомодации;
- атаксия;
- нарушение кроветворения;

- тошнота, рвота;
- нарушение функции печени;
- психические нарушения.

Противопоказания:

- нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- поражения печени;
- нарушения кроветворения;
- порфирия;
- абсанс, миоклонические припадки;
- беременность.

**Lamotrigine — Ламотриджин (Ламиктал)**



Форма выпуска: табл. — 0,025, 0,05, 0,1.

**Механизм:** блокирует натриевые каналы и высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний. Хорошо всасывается из ЖКТ. Пик концентрации наступает через 2–2,5 часа после перорального приема. Длительность эффекта — 24–30 часов.

Примерно 65 % препарата метаболизируется в печени.

Ламотриджин показан при малых припадках, психомоторных эквивалентах и при больших припадках.

Побочные эффекты:

- атаксия;
- тошнота;
- диплопия;
- аллергические реакции.

Противопоказания:

- печеночная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- дети до 2 лет, пожилые люди;
- беременность.

**Gabapentin — Габапентин (Нейронтин)**

Форма выпуска: капсулы — 0,1; 0,3; 0,4.

Это аналог ГАМК способствует стимуляции ГАМК-ергических рецепторов. Применяют при парциальных судорогах. Препарату присуща анксиолитическая и болеутоляющая активность.

Список препаратов данного раздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 7.

Таблица 7 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Карбамазепин Carbamazepinum (Б) (Финлепсин)	Табл. — 0,2	По 1–2 табл. 1–3 раза в сутки во время или после еды
Натрия вальпроат Natrii valproas (Б) (Ацедипрол, Конвулекс)	Табл. — 0,3	По 1–2 табл. 3 раза в сутки во время еды.
Дифенин Dipheninum (Б) (Фенитоин)	Табл. — 0,117	По 1–2 табл. 1–3 раза в сутки.
Этосуксимид Ethosuximidum (Б) (Суксилеп)	Капсулы — 0,25	По 1 капсуле 3–4 раза в сутки во время еды.
Клоназепам Clonazepamum (Б) (Антилепсин)	Табл. — 0,001	По 1–2 табл. 3–4 раза в сутки.
Диазепам Diazepam (Б) (Реланиум, Седуксен)	Табл. — 0,005 Амп. 0,5 % р-ра — 2 мл	По 1–2 табл. 1–2 раза в день. В/м, в/в по 2 мл

## **2. Противопаркинсонические средства**

Эта группа средств применяется для лечения болезни Паркинсона, а также при паркинсонизме различного происхождения.

Болезнь Паркинсона — хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Этиология заболевания изучена недостаточно. Известно лишь то, что при этом заболевании в базальных ядрах и в черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает тормозящее влияние на неостриатум.

По современным представлениям дефицит дофамина в экстрапирамидной системе является наиболее вероятной причиной двигательных и психических нарушений, характеризующих синдром паркинсонизма. Дефицит дофамина приводит к дисбалансу между дофаминергической, глутаматергической, холинергической системами головного мозга.

В итоге наблюдаются следующие наиболее характерные симптомы паркинсонизма:

- ригидность — резко повышенный тонус мышц;
- тремор — постоянное непроизвольное дрожание;
- гипокинезия — скованность движений;
- брадифрения — психическая заторможенность и угнетение умственной деятельности (наступает постепенно);
- саливация, потливость, брадикардия — результат повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

## Классификация противопаркинсонических средств

### I. Препараты, которые повышают активность дофаминергической системы:

#### 1. Предшественники дофамина:

- леводопа;
- леводопа + карбидопа = наком, синемет;
- леводопа + бенсеразид = мадопар.

Для уменьшения побочных периферических явлений леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид).

#### 2. Агонисты дофаминовых рецепторов:

- бромокриптин;
- перголид (пермакс).

#### 3. Ингибиторы MAO-B:

- селегилин.

#### 4. Ингибиторы КОМТ:

- энтакапон;
- толкапон.

### II. Вещества, угнетающие глутаматергические влияния (блок NMDA-рецепторов):

- мидантан;
- глудантан.

### III. Препараты, которые снижают активность холинергической системы:

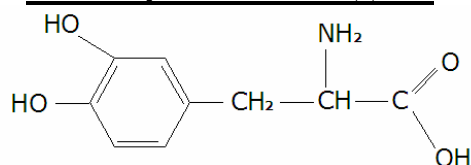
- тригексифенидил (циклодол, сертан);
- бипериден (акинетон).

Препараты блокируют центральные M-холинорецепторы (используют для лечения паркинсонизма, который вызван нейролептиками).

### **Препараты, которые повышают активность дофаминергической системы:**

#### Предшественники дофамина

#### **Levodopum — Леводопа**



Форма выпуска: табл., капсулы — 0,25, 0,5.

Представляет собой левовращающий изомер дифенилаланина, который является предшественником дофамина. В отличие от последнего хорошо проникает через ГЭБ, а затем — в нейроны. В нейронах леводопа под



влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин, который, накапливаясь в базальных ганглиях, устраняет или уменьшает проявления паркинсонизма.

Побочные эффекты:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- головные боли, головокружение;
- аритмия, желудочковая тахикардия;
- ортостатическая гипотония;
- нарушение функции печени;
- в больших дозах может проявиться дискинезия;
- при повторном введении понижается эффективность;
- «on-off»-феномен — чередование гипо- и гиперкинезии.

Периферические эффекты: связаны с тем, что леводопа превращается в дофамин и на периферии, поэтому возникает — аритмия, рвота, ортостатическая гипотензия, поражение печени.

Противопоказания:

- выраженный атеросклероз;
- артериальная гипертензия;
- почечные, печеночные заболевания;
- глаукома;
- беременные и кормящие женщины (может нарушать развитие костного скелета);
- во время лечения нельзя принимать витамин В<sub>6</sub>, т. к. он блокирует действие леводопы.

В процессе лечения следует периодически проводить анализы крови (агранулоцитоз, лейкопения), проверять функции печени и почек.

**Sinemet (Nacom) — Синемет (Наком)**

Комбинированный препарат — Levodopum 0,25, Carbidopum 0,025.

Carbidopum не проникает через ГЭБ. Ингибирует ДОФА-декарбоксилазу на периферии, поэтому снижает образование дофамина, уменьшая проявление периферических нежелательных эффектов.

*Агонисты дофаминовых рецепторов*

**Bromocriptinum — Бромокриптин (Парлодел)**

Форма выпуска: табл. — 0,0025.

Агонист D<sub>2</sub>-рецепторов. Обладает отчетливой противопаркинсонической активностью, а также способен тормозить продукцию пролактина и гормона роста. Вызывает рвотный эффект, снижает АД и температуру тела.

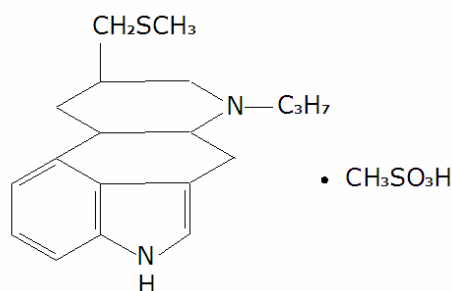
Побочные эффекты:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- запоры;
- ортостатическая гипотония;
- дискинезия;
- нарушение сознания;
- галлюцинации;
- головные боли;
- бессонница.

Противопоказания:

- беременным в первом триместре беременности.

**Pergolid — Перголид**



Форма выпуска: табл. — 0,00005, 0,00025, 0,001.

**Механизм:** активирует D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>-рецепторы.

Подавляет продукцию пролактина и соматотропного гормона.

Побочные эффекты:

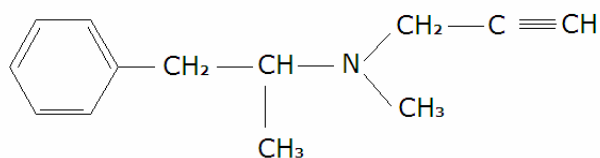
- аритмии;
- головокружение;
- нарушение сна;
- сухость во рту;
- анорексия;
- запоры.

Противопоказания

- беременности и кормлении грудью.

**Ингибиторы MAO-B**

**Selegilin — Селегилин (Депренил)**



Форма выпуска: табл. — 0,005, 0,01.

Проходит через ГЭБ.

**Механизм:** блокирует фермент МАО-В, осуществляющий инактивацию дофамина. Таким образом, препарат создает условия для увеличения уровня дофамина. Обычно его назначают с леводопой.

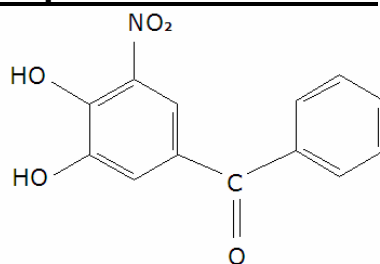
Побочные эффекты:

- бессонница;
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- дискинезия;
- нарушение функции печени.

Противопоказания:

- беременность и кормление грудью.

*Ингибиторы КОМТ*  
**Толсаронум — Толкапон**



Форма выпуска: табл. — 0,1, 0,2.

**Механизм:** блокирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, участвующий в инактивации леводопы и дофамина.

При совместном применении с леводопой позволяет снизить дозу последней и обеспечить ее более стабильную концентрацию в головном мозге.

Побочные эффекты:

- тошнота;
- рвота;
- анорексия.

Противопоказания:

- беременность и кормление грудью;
- с осторожностью больным с выраженными нарушениями функций печени и почек (каждые 6 недель терапии необходимо определять уровни трансаминаз).

***Вещества, угнетающие глутаматергические влияния***  
***(блок NMDA-рецепторов)***

**Amantadinum — Амантадин**

Форма выпуска: табл. — 0,1.

**Механизм:** блокирует NMDA-рецепторы, и, тем самым, снижает стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, возникающее на фоне недостаточности дофамина.

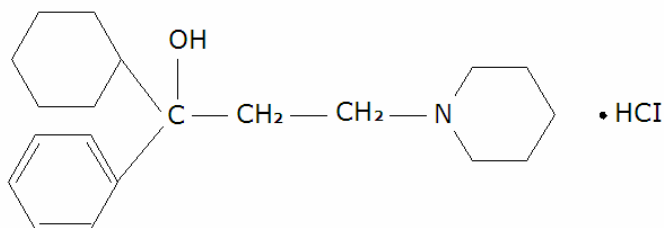
Действует препарат быстро: улучшение наступает через 1–2 дня, максимальный эффект через несколько дней.

Побочные эффекты:

- головная боль;
- дискинезия;
- диспепсия;
- с осторожностью назначают больным с психическими заболеваниями (может повышаться возбудимость ЦНС), тиреотоксикозом, эпилепсией;
- не назначают препарат вечером.

**Препараты, которые снижают активность холинергической системы**

**Trihexyphenidyl (Cyclodol) — Циклодол (Сертан)**



Форма выпуска: табл. — 0,001, 0,002, 0,005.

**Механизм:** обладает центральным и периферическим М-холиноблокирующим эффектом. Наиболее эффективно устраняет тремор, слабо влияет на ригидность и гипокинезию.

Применяют для лечения больных с болезнью Паркинсона и при лекарственном паркинсонизме, вызванным антипсихотическими средствами.

Побочные эффекты:

- сухость во рту;
- тахикардия;
- запоры;
- возможно возбуждение и галлюцинации;
- при длительном применении развивается привыкание.

Противопоказания:

- глаукома;
- гипертрофия простаты.

**Biperiden — Бипериден (Акинетон)**

Форма выпуска: табл. — 0,002, 0,004; ампу 0,25 % р-ра — 1 мл.

Действует также как Trihexyphenidyl.

Побочные эффекты аналогичны как у циклодола.

Противопоказания:

- глаукома;
- гипертрофия простаты;
- склонность к тахикардии.

Список препаратов данного раздела 2-го подраздела для рецепторных упражнений представлен в таблице 8.

Таблица 8 — Список препаратов для рецепторных упражнений

Название препарата, его синонимы, условия хранения и порядок отпуска из аптек	Форма выпуска	Способ назначения, средние терапевтические дозы
Леводопа Levodopum (Б)	Табл. — 0,25 № 30; капсулы — 0,5	По 1–4 табл. (капсулы) 3–4 раза в сутки во время или после еды
Синемет (Наком) Sinemet (Nacom)	Официн. табл. №. 100	По ½–1 табл. 1–4 раза в су- тки
«Madopar»	Официн. капсулы № 30	По 1 капсуле 1–4 раза в су- тки
Мидантан Midantanum (Б) (Амантадин)	Табл. — 0,1	По 1 табл. 2–4 раза в сутки после еды
Бипериден Biperidenum (Б) (Акинетон)	Табл. — 0,002 Амп. 0,25 % р-ра — 2 мл	По ½–1 табл. 2–4 раза в су- тки В/м по 1–2 мл
Циклодол Cyclodolum (А) (Тригексифени- дила гидрохлорид)	Табл. — 0,001; 0,002; 0,005	По 1–6 табл. 3 раза в сутки после еды
Депренил Deprenyl (Б) (Селегилин)	Табл. — 0,005; 0,001	По 1–2 табл. 1–2 раза в сутки

**3. Средства для купирования симптоматических судорог**

Симптоматические судороги могут возникать при острых нарушениях мозгового кровообращения, при опухолях мозга, при гипоксии, при повышении температуры у детей, различных интоксикациях, черепно-мозговых травмах, токсическом гриппе, столбняке и гипогликемической коме.

Для этой цели используют различные средства:

- диазепам — 0,5 % р-р по 2 мл в/в;
- тиопентал натрия — 5 % р-р по 10 мл в/м;
- магния сульфат — 25 % р-р по 10 мл в/в или в/м.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Харкевич, Д. А.* Фармакология / Д. А. Харкевич. — М., 2003.
2. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М., 2000.
3. *Курбат, Н. М.* Рецептурный справочник врача / Н. М. Курбат, П. Б. Станкевич. — Минск, 1998.
4. *Маркова, И. В.* Фармакология / И. В. Маркова, М. В. Неженцев. — СПб., 2001.
5. *Катцунг, Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология / Б. Г. Катцунг. — М., 2000.
6. *Вдовиченко, В. П.* Краткий курс фармакологии / В. П. Вдовиченко. — Гродно, 1998.
7. *Вдовиченко, В. П.* Фармакология и фармакотерапия / В. П. Вдовиченко. — Гродно, 2002.
8. *Воронов, Г. Г.* Фармакология нервной системы / Г. Г. Воронов, В. М. Концевой. — Витебск, 2001.
9. *Виноградов, В. М.* Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградов, Е. Б. Катков, Е. А. Мухин. — СПб., 2004.
10. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М., 2000.
11. *Лоуренс, Д. Р.* Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Беннит. — М., 1993.
12. *Елинов, Н. П.* Современные лекарственные препараты / Н. П. Елинов, Э. Г. Громова. — СПб., 2003.
13. *Нил, М. Дж.* Наглядная фармакология / М. Дж. Нил. — М., 1999.

## СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений .....	3
Введение.....	4
Лекарственные средства, регулирующие функции центральной нервной системы .....	5
I. Средства для наркоза.....	5
1. Средства для ингаляционного наркоза .....	6
2. Средства для неингаляционного наркоза .....	10
II. Спирт этиловый .....	15
III. Снотворные средства.....	17
1. Производные барбитуровой кислоты .....	17
2. Производные бензодиазепинов.....	19
3. Снотворные разной химической структуры .....	21
IV. Болеутоляющие средства .....	24
1. Наркотические анальгетики .....	24
2. Средства смешанного типа действия .....	33
3. Ненаркотические анальгетики .....	35
4. Препараты разных групп с анальгетической активностью .....	40
V. Противосудорожные средства .....	41
1. Противозапаляющие средства .....	41
2. Противопаркинсонические средства .....	47
3. Средства для купирования симптоматических судорог .....	53
Литература .....	54





Учебное издание

**Михайлова** Елена Ивановна  
**Новогран** Людмила Ивановна  
**Палковский** Олег Леонидович и др.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Учебно-методическое пособие  
для студентов 3 курса медицинских вузов  
лечебного, медико-диагностического факультетов  
и факультета подготовки специалистов для зарубежных стран

В 2-х частях  
Часть I

**Редактор** *О. В. Кухарева*  
**Компьютерная верстка** *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 11.01.2011.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 65 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 3,26. Уч.-изд. л. 3,56. Тираж 100 экз. Заказ № 26.

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.  
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5