

ФМ-Ф-14

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
(ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по дисциплине «Средства, влияющие на периферическую нервную систему.
Фармакотерапия в неврологии»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования -
программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению
подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина по специальности 14.03.06
Фармакология, клиническая фармакология, утвержденной ректором ФГБОУ ВО СОГМА
Минздрава России 31.08.2020

Владикавказ, 2020

Методические рекомендации предназначены для внеаудиторной самостоятельной работы аспирантов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Средства, влияющие на периферическую нервную систему.
Фармакотерапия в неврологии»

Составители:

Зав. кафедрой фармакологии
с клинической фармакологией
д.м.н., профессор



Л.З. Болиева

Доцент кафедры фармакологии
с клинической фармакологией
к.м.н.



С.С. Бязрова

Рецензенты:

Заведующая кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России,
д.м.н., профессор Астахова З.Т.

Заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова, к.ф.н., доцент
Морозов В.А

**Тема № 1. N- и M- холиномиметические средства. M - холиномиметики.
Антихолинэстеразные средства.**

Цель: Сформировать представление о фармакологии M- и N-холиномиметических, M-холиномиметических и антихолинэстеразных средств.

Вопросы:

1. Анатомо-физиологические особенности вегетативной нервной системы.
2. Классификация нервных волокон и рецепторов в зависимости от химической природы медиатора.
3. Строение и функции холинергического синапса. Топография холинореактивных структур.
4. Ацетилхолин, его синтез и инактивация в организме.
5. Классификация средств, влияющих на холинергический синапс.
6. Фармакодинамика M-холиномиметических средств. Назвать препараты, показания и противопоказания к их применению.
7. Острое отравление M-холиномиметиками. Указать меры помощи.
8. Дать классификацию антихолинэстеразных средств. Каков характер их взаимодействия с ацетилхолинэстеразой?
9. Фармакодинамика антихолинэстеразных средств? Дать сравнительную характеристику препаратов, показания и противопоказания к их применению. Назвать особенности действия фосфорорганических соединений.
10. Каковы отличия антихолинэстеразных средств от M-холиномиметиков по механизму и спектру фармакологического действия?
11. Острое отравление антихолинэстеразными средствами, признаки, меры помощи. Расскажите о применении реактиваторов холинэстеразы при отравлениях фосфорорганическими соединениями.

Информационный материал.

Классификация СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНАПС

I. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ИМПУЛЬСА В ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ СИНАПСЕ

1. Холиномиметики прямого действия:

M и N-холиномиметики: Ацетилхолин, Карбахол

M-холиномиметики: Пилокарпин, Ацеклидин

Н-холиномиметики: Никотин, Цитизин, Анабазин, Лобелин

2. Холиномиметики непрямого действия

Антихолинэстеразные средства:

а) обратимого действия

- Третичные амины: Физостигмин, Галантамин, Такрин

- Четвертичные амины: Неостигмина метилсульфат Пиридостигмина бромид, Дистигмина бромид

б) необратимого типа действия Армин, Параоксон ФОС-инсектициды; БОВ-зарин, Зоман
Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга Ривастигмин

3. Реактиваторы холинэстеразы: Тримедоксима бромид, Изонитрозин, Аллоксим.

II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ В ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ СИНАПСЕ

Ситуационные задачи

1. Перед вами пациент с признаками отравления дихлофосом. Перечислите эти признаки. Предложите меры помощи и антидотную терапию.
2. Дайте прогноз следующей ситуации: больному, страдающему спастической формой церебрального паралича и бронхиальной астмой, был назначен галантамин.
3. Больному К., 45 лет, для лечения пареза кишечника назначили лекарственное средство, на фоне лечения которым у больного обострились симптомы хронической сердечной недостаточности (тахикардия, боли в области сердца, отеки). Какой препарат был введен, каков механизм его основного и побочного эффектов?
4. Дайте прогноз следующей ситуации: больному Б., 49 лет, страдающему глаукомой и брадикардией, был назначен пилокарпин в конъюнктивальный мешок глаза.
5. Дайте прогноз следующей ситуации: беременной женщине для купирования бронхоспазма был назначен тровентол.
6. Дайте прогноз следующей ситуации: больному В., 53 лет, страдающему атонией мочевого пузыря и гиперацидным гастритом, был назначен прозерин.
7. В клинику поступил больной Д., 37 лет, со следующими признаками отравления: обильная слювация, зрачки сужены (миоз), выраженная потливость, затруднение дыхания, боли в животе, снижение А/Д. Препараты какой фармакологической группы могли вызвать перечисленные признаки отравления? Предложите меры помощи

Тема №2. М- холиноблокаторы.

Цель: Сформировать представление о фармакологии М- холиноблокаторов.

Вопросы:

1. Фармакологическая характеристика М-холиноблокаторов (атропин, скополамин, платифиллин, метацин, аэрон, ипратропия бромид, пирензепин).
2. Механизм и особенности действия отдельных препаратов. Применение. Побочные эффекты.
3. Клиника отравления и меры помощи.

Информационный материал.

К веществам, обладающим М-холиноблокирующим действием, относятся

алкалоиды – атропин, скополамин, платифиллин, аэрон

и

синтетические соединения – метацин, тропикамид, ипратропия бромид, тровентол, пирензепин.

В отличие от М-холиномиметиков, получены М-холиноблокаторы, избирательно действующие на различные подтипы М-холинорецепторов, что позволяет проводить более дифференцированное лечение и избежать многих побочных эффектов.

Механизм действия. М-холиноблокаторы конкурируют с ацетилхолином за М-холинорецепторы, что проявляется в способности блокировать М-холинорецепторы, заложенные в области окончаний постганглионарных парасимпатических нервов, и делает их нечувствительными к ацетилхолину. В результате подавляются эффекты возбуждения парасимпатических нервов.

Атропин – алкалоид, содержащийся в растениях красавке (*Atropa Belladonna*), белене (*Hyoscyamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*). Состоит из смеси лево- и правовращающего гиосциамина, оптически не активен. Вызывая блокаду М-холинорецепторов и препятствуя взаимодействию их с ацетилхолином, атропин

блокирует эффекты парасимпатической нервной системы, вторично усиливая тонус симпатической нервной системы.

Фармакологические свойства

Сердечно-сосудистая система. Основной эффект атропина –

учащение ритма сердечных сокращений, увеличение силы сердечных сокращений, ускоренного проведения импульсов по проводящей системе сердца. На гемодинамику

(АД) действие атропина незначительное и непостоянное, между тем он устраняет расширение сосудов и падение АД, вызванное ацетилхолином.

Дыхательная система. Парасимпатическая нервная система играет главную роль в регуляции тонуса бронхов. Атропин, действуя на М3-холинорецепторы гладких мышц бронхов, вызывает их расслабление. Подавляет секрецию бронхиальных желез, поскольку на железах подслизистого слоя также располагаются М3-холинорецепторы. Атропин снимает бронхоспазм, вызываемый гистамином, брадикинином, то есть устраняет не прямые влияния на тонус бронхов медиаторов воспаления, которые высвобождаются при приступах бронхиальной астмы.

Желудочно-кишечный тракт. Атропин понижает тонус гладкой мускулатуры органов брюшной полости – перистальтика желудка и кишечника ослабляется. Уменьшается секреция слюнных, желудочных, кишечных желез. Благодаря тормозящему влиянию

на секрецию и моторику М-холиноблокаторы давно применяются при язвенной болезни и в качестве спазмолитических средств при многих желудочно-кишечных нарушениях. Но в настоящее время вместо атропина и других неизбирательных блокаторов секреции соляной кислоты чаще применяют Н2-блокаторы, ингибиторы Н⁺,К⁺-АТФ-азы и М1-холиноблокаторы.

Мочевыводящие пути. Атропин снижает тонус и силу сокращений мочеточников и мочевого пузыря. Детрузор мочевого пузыря расслабляется, сфинктер сокращается, возникает задержка мочи.

Желчные пути. Оказывает спазмолитическое действие на желчный пузырь и желчные ходы, что усиливает выведение желчи.

Потовые железы и терморегуляция. Уже в малых дозах атропин значительно уменьшает секрецию потовых желез. При использовании больших доз это может привести к гипертермии.

Глаз. Вызывает сильное расширение зрачков (мидриаз), что обусловлено расслаблением круговой мышцы радужки, иннервируемой парасимпатическими нервными волокнами. Внутриглазное давление повышается, что связано с нарушением оттока камерной жидкости, вызванного расслаблением круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы. При этом развивается паралич аккомодации с уменьшением кривизны хрусталика и установкой глаза на дальнюю точку видения, что также связано с расслаблением цилиарной мышцы.

ЦНС. Проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывает влияние на ЦНС. В терапевтических дозах возбуждает дыхательный центр. За счет центрального холиноблокирующего эффекта оказывает противопаркинсоническое действие, уменьшая дрожание и мышечное напряжение, но для лечения паркинсонизма используются более эффективные лекарственные средства. С увеличением дозы оказывает выраженное стимулирующее влияние на ЦНС, проявляющееся беспокойством, повышенной возбудимостью, нарушением ориентации.

Применение

По-прежнему широко используют при различных патологических состояниях.

В анестезиологии атропин применяют перед наркозом и во время операции для профилактики побочных явлений, обусловленных возбуждением блуждающего нерва: вагусной остановки сердца, бронхо- и ларингоспазма, для ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез.

Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, спастических состояниях кишечника и мочевыводящих путей.

Используют при бронхиальной астме и других бронхоспастических состояниях,

При синусовой брадикардии, вызванной повышением тонуса блуждающего нерва, и брадиаритмии при атриовентрикулярной блокаде.

В качестве высокоэффективного антидота применяют при отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами (в том числе препаратами группы ФОС).

В офтальмологии применяют для расширения зрачка (осмотр глазного дна), лечения воспалительных заболеваний радужки (ириты, иридоциклиты) и выключения аккомодации при подборе очков.

Мидриатический эффект атропина начинается через 30 – 40 мин., после закапывания в глаз и сохраняется в течение 7 – 10 дней.

Атропин применяют внутрь, парентерально и местно (в виде глазных капель). Внутрь назначают каплями в виде 0,1% раствора (6-15 капель на прием). Для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения используют 0,25 – 1 мл 0,1% раствора. В офтальмологической практике применяют 0,5 – 1% раствор.

Побочные эффекты. Атропин может вызвать сухость во рту,

расширение зрачков, нарушение аккомодации, тахикардию, головную боль, головокружение, затруднение мочеиспускания, атонию

кишечника. При применении атропина необходимо соблюдать особую осторожность в дозировании.

Отравление атропином и меры помощи при отравлениях.

При передозировке атропина и при поедании плодов растений, содержащих атропин, наблюдается картина острого отравления, характеризующаяся прежде всего нарушениями деятельности ЦНС (резкое возбуждение, беспокойство, галлюцинации, дезориентация, повышенная двигательная активность). Отмечаются также выраженная сухость во рту, нарушение глотания, сухость кожи, повышение температуры, расширение зрачков, нарушение зрения, светобоязнь, тахикардия. Возбуждение ЦНС сменяется тугнетением,

нарушается сознание, развиваются кома и параличи, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. При отравлениях проводятся все мероприятия по удалению не всосавшегося и всосавшегося яда, введение антихолинэстеразных средств (физостигмина, галантамина, прозерина), симптоматическая терапия, при необходимости перевод на искусственное дыхание.

Скополамин. Алкалоид, содержащийся в растениях красавке, белене, дурмане, скополии. Подобно атропину блокирует периферические М-холинорецепторы и вызывает расширение зрачков (мидриаз), паралич аккомодации, тахикардию, расслабление бронхов и желудочно-кишечного тракта, уменьшение секреции пищеварительных и потовых желез. В отличие от атропина в терапевтических дозах оказывает успокаивающее действие на ЦНС, вызывает седативный эффект, уменьшает двигательную активность, может оказывать снотворное действие. Используют скополамин для лечения паркинсонизма, для подготовки к наркозу, как противорвотное – при морской и воздушной болезни. Скополамин эффективно предупреждает укачивание, воздействуя на кору головного мозга и вестибулярный аппарат. В глазной практике применяют при иритах и иридоциклитах, а также для расширения зрачка вместо атропина. Применяют внутрь, подкожно и местно (в офтальмологии). При введении под кожу используют 0,05% раствор 0,5-1 мл, для приема внутрь высшая разовая доза составляет 0,0005 г, а суточная 0,0015 г. В глазной практике применяют 0,25% раствор.

Платифиллин. Алкалоид, содержащийся в крестовнике. Блокирует периферические М-холинорецепторы, но менее активен, чем атропин. Оказывает выраженное спазмолитическое действие за счет угнетения Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев (наряду с блокадой периферических М-холинорецепторов), угнетающего действия на сосудодвигательные центры и прямого миотропного спазмолитического действия. Применяется при спазмах гладких мышц органов брюшной полости (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной, почечной и печеночной колике), при спазме бронхов и кровеносных сосудов (при артериальной гипертензии, стенокардии и спазмах сосудов головного мозга). В офтальмологии применяют для расширения зрачка, эффект значительно короче, чем у атропина, действие сохраняется до 5 часов. Применяют внутрь, подкожно и местно. При подкожном введении – для купирования кишечной, почечной, печеночной колики используют 1-2 мл 0,2% раствора. Внутрь назначают в дозе 3-5 мг или 10-15 капель 0,5% раствора. В глазной практике применяют 1-2% раствор

Тропикамид. Блокирует М-холинорецепторы и вызывает быстрый и относительно кратковременный мидриатический эффект.

Расширение зрачка наблюдается после закапывания в конъюнктивальный мешок через 5-10 мин. и сохраняется в течение 1-2 часов.

Применяют в офтальмологии с диагностической целью (осмотр глазного дна) и при воспалительных процессах. Используют 0,5% и 1% растворы.

Ипратропия бромид (атровент) и тровентол. являются четвертичными аммониевыми производными, плохо проникающими через биологические мембраны. Относятся к антихолинергическим средствам, блокирующим преимущественно М-холинорецепторы бронхов. Оказывают на бронхи более сильное и продолжительное действие, чем на другие органы (сердце, кишечник, слюнные железы), поэтому их применяют при хронических обструктивных бронхитах, бронхиальной астме и других бронхоспастических состояниях, связанных с повышенной возбудимостью блуждающего нерва. Назначают ингаляционно в виде аэрозоля.

При необходимости можно сочетать с другими бронхорасширяющими средствами (β -адреномиметиками, глюкокортикостероидами). Выпускается специальный комбинированный препарат

«Беродуал», содержащий атровент и β -адреномиметик фенотерол.

Пирензепин. Является специфическим блокатором М1-холинорецепторов, в отличие от атропина избирательно угнетает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена железами желудка.

Тестовые задания

1. Отметить вещества, относящиеся к группе М - холиноблокаторов:

1. Пилокарпин.
2. Атропин.
3. Скополамин.
4. Пентамин.
5. Метацин.
6. Платифиллин.
7. Диплацин.
8. Пахикарпин.

2. Указать механизм действия М-холиноблокаторов:

1. Усиливают процесс инактивации ацетилхолина.
2. Угнетают выделение ацетилхолина в синаптическую щель.
3. Блокируют М-холинорецепторы постсинаптической мембраны.
4. Действуют в органах, получающих парасимпатическую иннервацию.

3. Какие эффекты возникают при холиноблокаторов?

1. Мидриаз и повышение внутриглазного давления.
2. Спазм аккомодации.
3. Ослабление секреции желез.
4. Понижение тонуса гладкой мускулатуры.
5. Тахикардия.
6. Бронхоспазм.

4. Каковы показания для использования М-холиноблокаторов?

1. Спазм гладких мышц внутренних органов.

- 2 Миастения.
- 3 Глаукома.
- 4 Атония кишечника.
- 5.Брадикардия.
- 6.Воспалительные заболевания глаза.

5. Назвать основные эффекты метацина:

- 1.Угнетение ЦНС.
- 2.Возбуждение ЦНС.
- 3.Повышение тонуса скелетных мышц.
- 4.Расслабление гладкой мускулатуры.
- 5.Угнетение секреции экскреторных желез.
- 6.Расширение зрачка.
- 7.Снижение внутриглазного давления.
- 8.Тахикардия.

6. Какие симптомы возникают при отравлении атропином?

- 1.Двигательное и речевое возбуждение.
- 2.Сонливость.
- 3 .Рвота.
- 4 Повышение температуры тела.
- 5.Сухость слизистых оболочек.
- 6.Галлюцинации.
- 7.Миоз.
- 8.Мидриаз.

7. Назвать меры помощи при передозировке М - холиноблокаторов:

- 1.Введение реактиваторов ацетилхолинэстеразы.
- 2.Введение антихолинэстеразных средств.
- 3.Промывание желудка.
- 4.Солевые слабительные.
- 5.Применение активированного угля.
- 6.Искусственное дыхание.
- 7 Назначение снотворных.

Тема № 3 Средства, действующие на холинергический синапс: Н-холиномиметики, ганглиоблокаторы и курареподобные препараты.

Цель: Сформировать представление о фармакологии лекарственных средств, влияющих на Н-холинорецепторы.

Вопросы:

1. Топография Н-холинореактивных рецепторов.
2. Дать классификацию лекарственных средств, влияющих на Н-холинорецепторы.
3. Каковы влияние никотина на центральную нервную, сердечно-сосудистую системы и желудочно-кишечный тракт, особенности его действия на Н-холинорецепторы?
4. Фармакодинамика, показания к применению Н-холиномиметиков.
5. Фармакодинамика и классификация ганглиоблокаторов.
6. Перечислить показания к применению ганглиоблокирующих средств. Назовите эффекты, возникающие при их применении.
7. Классификация, механизм действия, показания к применению и побочные эффекты миорелаксантов.

Информационный материал.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ

НА НИКОТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Никотин, Лобелин, Цитизин, Анабазин

Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

I. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Четвертичные амины

Гексаметония бензосульфат

Азаметония бромид, Трепирия йодид, Триметофана камсилат

Третичные амины

Пемпидин, Пахикарпина гидройодид

Вторичные амины

Нанофин, Сферофизин

Моноаммониевые соединения

Кватерон

Классификация ганглиоблокаторов по *длительности* действия

1. Короткого действия (15–30 мин)

Трепирия йодид, Триметофана камсилат

2. Средней продолжительности действия (3–6 ч)

Гексаметония бензосульфонат, Азаметония бромид, Кватерон

3. Длительного действия (8 ч)

Пемпидин

II. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

ИЛИ КУРАРЕПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация миорелаксантов по химическому строению

Третичные аммониевые соединения

Мелликтин

Четвертичные аммониевые соединения

Тубокурарина хлорид, Панкурония бромид, Пипекурония бромид

Векуроний бромид, Атракурия бензилат, Рокурония бромид

Классификация миорелаксантов по *механизму* действия

1. Недеполяризующие средства

Пипекурония бромид

Тубокурарина хлорид, Панкурония бромид, Векурония бромид,

Атракурий

Метилликаконитина гидройодид (Мелликтин)

2. Деполяризующие средства

Суксаметония йодид (хлорид, бромид), Декаметоний

3. Средства смешанного типа действия

Диоксоний

Классификация по *длительности* действия

1. Короткого действия (5-10 мин)

Суксаметония йодид (хлорид, бромид)

2. Средней продолжительности действия (20-50 мин)

Тубокурарина хлорид, Панкурония бромид, Пипекурония бромид

Ситуационные задачи

1. Дайте прогноз следующей ситуации: больному Н., 44 лет, страдающему миастенией, был назначен ардуан. Назовите препарат, который необходимо применить в данной ситуации.
2. Больному Ч., 47 лет, с гипертоническим кризом, назначили препарат, после чего давление снизилось, но при вставании у больного возник ортостатический коллапс. Какой препарат был введен, каковы механизм его основного и побочного эффектов?
3. Дайте прогноз следующей ситуации: больному К., 56 лет, страдающему болезнью Рейно и закрытоугольной глаукомой, был назначен бензогексоний.
4. В клинику поступил больной с отеком легких и высоким артериальным давлением. Предложите препарат для купирования этого состояния.
5. Больному Р., 34 лет, страдающему язвенной болезнью желудка, был назначен препарат, после применения которого болевой синдром купировался, но появились запоры. Назовите препарат и объясните механизм данного побочного эффекта.
6. В клинику поступил больной в состоянии, требующем срочного оперативного вмешательства, и высоким А/Д. Назовите препарат, который необходимо ввести больному, обоснуйте выбор.
7. Дайте прогноз следующей ситуации: больному О., 68 лет, страдающему глаукомой, был назначен дитилин.
8. Больному Н., 44 лет, для облегчения отвыкания от курения был назначен препарат. Через некоторое время у больного появились жалобы на тошноту, головную боль, повышение артериального давления. Назовите препарат, который мог вызвать данные побочные эффекты и предложите меры помощи.
9. Для проведения бронхоскопии больному К., 39 лет, был введен дитилин, во время процедуры у пациента возникло угнетение дыхания. Предложите меры помощи и средства, купирующие это состояние.
10. При лечении ганглиоблокаторами у больного Н., 52 лет, возникла анурия. Предложите препарат для купирования данного побочного эффекта и объясните механизм его развития.

Тема № 4 Адреномиметики

Цель: Сформировать представление о фармакологии адреномиметических лекарственных средств.

Вопросы:

1. Каковы анатомо-физиологические особенности адренергического синапса? Как осуществляются биосинтез и инактивация адренергических медиаторов?
2. Классификация и локализация адренореактивных рецепторов.
3. Классификация и локализация дофаминергических рецепторов.
4. Указать классификацию лекарственных средств, действующих на адренергический синапс.
5. Какова фармакодинамика адреналина, в том числе его влияние на энергетический обмен? Охарактеризуйте особенности действия адреналина на сердечно-сосудистую систему при подкожном и внутривенном введениях. Расскажите о показаниях, противопоказаниях к применению и побочных эффектах адреналина.
6. Фармакодинамика норадреналина? Охарактеризуйте особенности действия норадреналина на сердечно-сосудистую систему. Расскажите о показаниях, противопоказаниях к применению и побочных эффектах.
7. Каковы фармакодинамика, классификация, показания к применению, противопоказания и побочные эффекты α -адреномиметиков?
8. Охарактеризуйте фармакодинамику, классификацию, показания к применению и побочные эффекты β -адреномиметиков.
9. Каковы фармакодинамика, классификация, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты адреномиметиков непрямого типа?
10. Фармакодинамика, показания для применения и побочные эффекты дофаминергических средств.

Информационный материал.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

I. АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Неселективные α , β -адреномиметики

Эпинефрин (α 1, α 2, β 1, β 2), Норэпинефрин (α 1, α 2, β 1)

2. Селективные β -адреномиметики

Фенилэфрин (α 1);

Нафазолина (α_2), Ксилометазолин (α_2)

3. α -адреномиметики

Неселективные α_1 , α_2 -адреномиметики

Изопrenalина гидрохлорид, Орципrenalин, Оксифедрин

Селективные α_2 -адреномиметики

Сальбутамол, Фенотерол, Гексопrenalин,

Формотерол, Тербуталин

Селективные α_1 -адреномиметики

Добутамин

4. Дофаминомиметические средства

Допамин (α_1 , α_1 , α_2 , D)

II. АДРЕНОПОЗИТИВНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ.

СИМПАТОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Амфетамин

Эфедрин (α , β), Амфепрамон

Ситуационные задачи

1. Дайте прогноз следующей ситуации: больному П., 49 лет, страдающему бронхиальной астмой и артериальной гипертензией, для купирования бронхоспазма был введен адреналин. Назовите препарат, который необходимо применить в данной ситуации.
2. Во время оперативного вмешательства у больного снизилось А/Д. Какой препарат необходимо ввести, если пациент находится под фторотановым наркозом? Объясните свой выбор.
3. Дайте прогноз следующей ситуации: больному Р., 56 лет, страдающему открытоугольной формой глаукомы и тиреотоксикозом, был назначен адреналин.
4. В клинику поступила пациентка Т., 28 лет, с угрозой прерывания беременности. Предложите препарат для терапии этого состояния, объясните механизм действия предложенного средства.
5. Дайте прогноз следующей ситуации: беременной женщине с нарушением атриовентрикулярной проводимости был назначен изадрин.

6. Больному В., 65 лет, с гипогликемической комой, вызванной передозировкой инсулина, был введен препарат, после применения которого у пациента развилась острая атака глаукомы. Назовите препарат, способный вызвать данное состояние, и объясните механизм развития этого побочного эффекта.

7. Дайте прогноз следующей ситуации: больному О., 52 лет, с гипогликемической комой, вызванной передозировкой инсулина, был введен норадреналин. Назовите препарат, который необходимо ввести, обоснуйте ваш выбор.

8. Больному К., 16 лет, страдающему энурезом, был назначен препарат, после применения которого у больного появились нервное возбуждение, бессонница, дрожание конечностей, потеря аппетита. Назовите препарат и объясните механизм побочного эффекта.

9. В клинику поступил больной Ж., 62 лет, с приступом бронхиальной астмы и тахикардией. Предложите средства, купирующие это состояние, обоснуйте ваш выбор.

10. Дайте прогноз следующей ситуации: больному Б., 45 лет, страдающему хроническим ринитом и гипертонией, был назначен санорин на длительное время.

Тема №5 Адреноблокаторы

Цель: Сформировать представление о фармакологии адренонегативных лекарственных средств.

Вопросы:

1. Фармакодинамика, классификация, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты α -адреноблокаторов.
2. Фармакодинамика, классификация, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты β -адреноблокаторов.
3. Фармакодинамика, классификация, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты α_1 , α_2 -адреноблокаторов.
4. Фармакодинамика, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты симпатолитиков.

Информационный материал.

Классификация АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ:

I. СИМПАТОЛИТИКИ ИЛИ АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Резерпин, Гуанетидина сульфат, Бретилия тосилат

II. АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Классификация α -адреноблокаторов

Неселективные α -адреноблокаторы ($\alpha 1, \alpha 2$)

Фентоламин, Тропидифен

Дигидроэрготоксин, Дигидроэрготаминам, Дигидроэргокристин

Селективные α -адреноблокаторы

Празозин($\alpha 1$), Доксазозин($\alpha 1$), Тамсулозин($\alpha 1$), Альфузозин

Йохимбина гидрохлорид ($\alpha 2$)

Классификация β -адреноблокаторов

Неселективные β -адреноблокаторы

(блокируют $\beta 1, \beta 2$ -адренорецепторы)

А. Без внутренней симпатомиметической активности

Пропранолол, Надолол, Соталол;

Тимолол

Б. С внутренней симпатомиметической активностью

Окспренолол, Пиндолол, Алпренолол

Кардиоселективные β -адреноблокаторы

(блокируют преимущественно $\beta 1$ -адренорецепторы)

А. Без внутренней симпатомиметической активности

Метопролол, Атенолол, Талинолол, Бетаксоллол, Эсмолол,

Бисопролол

Б. С внутренней симпатомиметической активностью

Ацебуталол, Практолол

Селективные β -адреноблокаторы блокируют только $\beta 1$ -адренорецепторы, поэтому редко вызывают экстракардиальные побочные

эффекты. Однако при увеличении дозы селективность утрачивается и

препараты оказывают блокирующий эффект на оба подтипа β -адренорецепторов.

Классификация α -, β -адреноблокаторов

А. Без внутренней симпатомиметической активности

Лабеталол, Карведилол (□1, □1, □2),

Проксодолол

Б. С внутренней симпатомиметической активностью

Дилевалол, Целипролол (Селектон)

Ситуационные задачи.

1. Дайте прогноз следующей ситуации: больному М., 52 лет, страдающему артериальной гипертензией и бронхиальной астмой, был назначен анаприлин.

2. Беременной женщине по поводу артериальной гипертензии был назначен препарат. Давление нормализовалось, но произошло повышение тонуса матки и урежение ЧСС плода. Препарат какой фармакологической группы был назначен? Каков механизм возникших осложнений?

3. Больная Л., 42 лет, поступила в отделение с высоким А/Д и тахикардией. Выберите препарат для лечения больного и обоснуйте выбор:

а) фентоламин; б) празозин; в) анаприлин.

4. Больному Г., 60 лет, с эндартериитом (нарушение периферического кровообращения) был назначен препарат. Через неделю больной стал жаловаться на тахикардию и боль в области сердца. Из какой фармакологической группы был назначен препарат? Каков механизм возникших осложнений?

5. Дайте прогноз следующей ситуации: больному М., 62 лет, с тахикардией и инсулинзависимым сахарным диабетом был назначен талинолол.

6. В клинику поступил больной Е., 56 лет, с высоким А/Д и А-В блокадой II ст. Выберите препарат, который необходимо ввести больному, обоснуйте выбор:

а) пропранолол; б) атенолол; в) празозин.

7. Больному Т., 44 лет, с артериальной гипертензией был назначен препарат. Давление нормализовалось, но через некоторое время у него появились жалобы на боли в области желудка, заложенность носа. Назовите препарат, который получал пациент. Каков механизм возникших осложнений?

8. В клинику поступил больной Ф., 70 лет, с высоким А/Д и нарушением мочеиспускания на фоне аденомы предстательной железы.

Выберите препарат, необходимый для лечения больного, обоснуйте выбор:

а) пропранолол; б) доксазозин; в) атенолол.

9. В клинику поступил больной М., 42 лет, с высоким артериальным давлением. При диагностике возникло подозрение на наличие у больного опухоли надпочечников-феохромоцитомы. Предложите препарат для подтверждения диагноза и обоснуйте выбор.

10. Больному Т., 64 лет, страдающему ишемической болезнью сердца, был назначен адrenoблокатор. Боли в области сердца прекратились, но возникла недостаточность левого желудочка, приведшая к отеку легких. Какой препарат был назначен? Объясните механизм возникших осложнений.

Тема №6. Местные анестетики.

Цель: Сформировать представление о фармакологии местноанестезирующих, средств.

Вопросы:

1. Классификация лекарственных средств, действующих в области чувствительных нервных окончаний.
2. Местноанестезирующие средства: фармакодинамика, классификация, препараты.
3. Дать сравнительную характеристику местноанестезирующих средств.
4. Фармакодинамика и использование в клинике резорбтивного действия новокаина и других местных анестетиков.

Информационный материал.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

- местноанестезирующие
- вяжущие
- обволакивающие
- адсорбирующие

СРЕДСТВА, РАЗДРАЖАЮЩИЕ АФФЕРЕНТНЫЕ НЕРВЫ

- раздражающие слизистые оболочки, кожу
- рвотные и отхаркивающие (некоторые)

- слабительные (некоторые)
- желчегонные (некоторые)

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

I. Средства, имеющие сложноэфирную связь

Производные бензойной кислоты

Кокаин, Тетракаин

Производные парааминобензойной кислоты

Прокаин

Бензокаин (Анестезин, Дентиспрей, Бартел драгз)

II. Средства, содержащие анилидную связь

Производные ксилидина

Лидокаин (Ксикаин), Тримекаин

Производные пиперидина

Бумекаин, Бупивакаин, Артикаин

Производные бензофурана

Бензофурокаин

Производные хониновой кислоты

Цинкхокаин (совкаин)

Ситуационные задачи

1. Больному П., 56 лет, для удаления зуба была проведена проводниковая анестезия 5 мл 0,5 %-го раствора новокаина. Через 10 мин проводимая больному манипуляция была затруднена из-за сильной боли в области зуба. Объясните причину отсутствия обезболивающего эффекта, предложите анестетик и его концентрацию для данной анестезии.
2. У больного Р., 44 лет, непереносимость новокаина. Предложите препарат для проведения инфильтрационной анестезии.
3. В больницу доставлен больной В., 45 лет, с диагнозом: отравление тяжелыми металлами. Выберите препарат для оказания неотложной помощи: а) танин; б) слизь из семян льна; в) серебра нитрат.

4. Больному С., 35 лет, для удаления инородного тела из глаза необходимо произвести терминальную анестезию, в анамнезе у пациента непереносимость новокаина. Предложите анестетик и обоснуйте его выбор.

Тема №7. Вяжущие, раздражающие, обволакивающие средства

Цель: Сформировать представление о фармакологии вяжущих, обволакивающих, адсорбирующих, раздражающих средств.

Вопросы:

1. Принцип действия и классификация вяжущих средств, показания для их применения.
2. Расскажите о применении в медицинской практике обволакивающих и адсорбирующих средств.
3. Дайте характеристику средств, стимулирующих рецепторы слизистых оболочек, кожи и подкожных тканей.

Информационный материал.

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Неорганические вяжущие

- препараты ЦИНКА

Цинка сульфат

- препараты МЕДИ

Меди сульфат

- препараты СВИНЦА

Пластырь свинцовый

- препараты АЛЮМИНИЯ

Квасцы (калия-алюминия сульфат)

Жидкость Бурова (раствор алюминия ацетата)

Альмагель, Маалокс, Гастал и др.

- препараты ВИСМУТА

Основной нитрат висмута

Ксероформ (трибромфенолат висмута основной)

Дерматол (висмута галлат основной)

Коллоидные соединения висмута

Де-нол (коллоидный субцитрат висмута)

Десмол (висмута субсалицилат)

Органические вяжущие

КОРА ДУБА (отвар)

ТАНИН (растворы)

ЛИСТЬЯ ШАЛФЕЯ (настой, настойка, сальвин)

ЦВЕТЫ РОМАШКИ (настой, ромазулон)

ТРАВА ЗВЕРОБОЯ (настой, настойка)

КОРНЕВИЩЕ ЛАПЧАТКИ (отвар)

СОПЛОДИЯ ОЛЬХИ (настой)

ПЛОДЫ ЧЕРНИКИ (настой, отвар)

ПЛОДЫ ЧЕРЕМУХИ (настой, отвар)

ТРАВА ЧЕРЕДЫ (настой)

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА □ СОРБЕНТЫ

Белая глина, Тальк, Крахмал

Активированный уголь, Полифепан, Энтеросорбент

Кальция алгинат (Альгисорб), Капект, Энтеродез

Комбинированные препараты

Альмагель, НЕО Интестопан

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Слизь из крахмала, слизь из семян льна

Ситуационные задачи.

1. Больной И., 65 лет, обратился с жалобами на боли при дефекации, зуд и жжение в области прямой кишки, при обследовании обнаружена трещина прямой кишки. Предложите препарат для лечения больного, обоснуйте выбор.
2. Больному А., 56 лет, была проведена инфильтрационная анестезия, после которой у пациента появились жалобы на шум в ушах, головокружение онемение языка, тремор. Какой препарат мог вызвать эти побочные эффекты? Предложите меры профилактики.
3. Противопоказаниями для назначения горчичников является:
 - а) туберкулез легких;
 - б) кожные заболевания;
 - в) лихорадка;

Тема №8. Противопаркинсонические средства.

Цель: Сформировать представление о фармакологии противопаркинсонических средств.

Вопросы:

1. Основные принципы фармакотерапии болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма.
2. Классификация антипаркинсонических средств.
3. Сравнительная оценка эффективности препаратов. Основные побочные эффекты.
4. Принципы комбинированного применения противопаркинсонических средств.

Информационный материал.

Эта группа средств применяется для лечения болезни Паркинсона, а также при синдроме паркинсонизма различного происхождения. Болезнь Паркинсона - хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Этиология заболевания изучена недостаточно. Известно, что при этом заболевании в базальных ядрах и в черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает тормозящее влияние на неостриатум. Дефицит дофамина приводит к дисбалансу между дофаминергической,

глутаматергической, холинергической системами головного мозга.

Характерные симптомы паркинсонизма:

- ригидность - резко повышенный тонус мышц;
 - тремор - постоянное непроизвольное дрожание головы, рук;
 - брадикинезия - затрудненность, замедленность движений;
 - брадифрения - психическая заторможенность и угнетение умственной деятельности (наступает постепенно);
 - саливация, потливость, брадикардия - результат повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.
 - семенящая походка, больные с трудом меняют направление движения.
- Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в neostriatum и выделяют в качестве тормозного медиатора дофамин, который, действуя D2-рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны neostriatum.
- Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо усилить дофаминергические влияния, либо снизить влияние холинергических нейронов.

Классификация противопаркинсонических средств.

I. Препараты, повышающие активность дофаминергической системы:

. Предшественники дофамина:

леводопа

леводопа + карбидопа = наком, синемет

леводопа + бенсеразид = мадопар

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

. Агонисты дофаминовых рецепторов:

бромокриптин

перголид (пермакс)

. Ингибиторы MAO-B:

селегилин

. Ингибиторы КОМТ:

энтакапон

толкапон

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

мидантан

глюдантан

III. Препараты, снижающие активность холинергической системы:

тригексифенидил (циклодол, сертан)

бипериден (акинетон)

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

Ситуационные задачи

1. Больному паркинсонизмом для уменьшения мышечной ригидности был назначен лекарственный препарат, после приема которого у больного ослабла мышечная скованность. Однако больной обратил внимание на сухость во рту, учащение сердцебиения и ухудшение ближнего зрения. Какой препарат принимал больной? Какой механизм вызванных им осложнений?

2. УКАЖИТЕ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- 1 селегилин
- 2 циклодол
- 3 мидантан (амантадин)
- 4 толкапон
- 5 леводопа

3. УКАЖИТЕ ПРЕПАРАТ - ПРЕДШЕСТВЕННИК ДОФАМИНА

- 1 бромокриптин
- 2 мидантан (амантадин)
- 3 леводопа
- 4 циклодол
- 5 селегилин

4. УКАЖИТЕ СРЕДСТВО, УГНЕТАЮЩЕЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

- 1 циклодол
- 2 леводопа
- 3 селегилин
- 4 бромокриптин
- 5 мидантан (амантадин)

5. УКАЖИТЕ ИНГИБИТОР MAO-B В ТКАНЯХ МОЗГА

- 1 селегилин
- 2 циклодол
- 3 мидантан (амантадин)
- 4 бромокриптин
- 5 леводопа

Тема №9. Противозепептические средства.

Цель: Сформировать представление о фармакологии противозепептических средств.

Вопросы:

1. Понятие о гиперкинезах.
2. Классификация противозепептических средств в зависимости от типа заболевания.
3. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Основные побочные эффекты.
4. Средства для купирования эпилептического статуса.

Информационный материал.

Эпилепсия - это заболевание ЦНС, сопровождающееся периодическими приступами (припадками) с нарушением сознания с судорожными проявлениями или без них. Возникновение приступов 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.

Различают парциальные (частичные, фокальные, очаговые) судороги и генерализованные судороги.

Парциальные судороги связаны с возникновением отдельных очагов возбуждения в моторной или сенсомоторной коре головного мозга. Парциальные судороги могут проявляться кратковременными (30-60 с) мышечными сокращениями ограниченной локализации без потери сознания или с нарушениями сознания.

При генерализованных судорогах возбуждение охватывает оба полушария головного мозга и проявляется на ЭЭГ высокоамплитудными разрядами.

Генерализованные припадки могут проявляться в форме тонико-клонических судорог, абсансов или миоклонических судорог.

Припадок тонико-клонических судорог (большой судорожный припадок, grand mal) характеризуется генерализованными (охватывающими все тело) судорогами, протекающими на фоне потери сознания. Включает тоническую фазу (напряжение мышц тела с падением) и клоническую фазу (подергивание конечностей). Припадок продолжается обычно несколько минут, может сопровождаться остановкой дыхания, непроизвольным мочеиспусканием и заканчивается переходом в глубокий сон.

Абсансы (малые приступы; petit mal) проявляются кратковременной (5-15 с) потерей сознания, с застывшим взглядом, как правило, без заметных судорог, после чего продолжается обычное поведение.

Миоклонические судороги проявляются внезапными кратковременными симметричными подергиваниями конечностей, вздрагиваниями, которые могут сопровождаться нарушением сознания.

Тяжелое проявление эпилепсии - эпилептический статус, при котором большие судорожные припадки следуют один за другим так часто, что больной обычно не приходит в сознание, возможен летальный исход вследствие нарушения дыхания.

Классификация

С учетом эффективности при каждой форме проявления болезни выделяют:

Средства, эффективные при **генерализованных** приступах:

- 1) для профилактики grand-mal: карбамазепин, фенитоин (дифенин), вальпроат натрия, фенобарбитал, примидон (гексамидин), ламотриджин (лакмитал);
- 2) при абсанс: этосуксимид (суксилен), ламотриджин (ламиктал), клоназепам, вальпроевая кислота;
- 3) при миоклонус эпилепсии: вальпроат натрия, клоназепам, ламотриджин.

Средства, эффективные при **парциальных** приступах:

- 1) для профилактики психомоторных эквивалентов: карбамазепин, натрия вальпроат, фенитоин, габапентин, ламотриджин, клоназепам.

Средства для купирования эпилептического статуса:

1) диазепам, клоназепам, фенитоин-натрий, фенобарбитал-натрий, 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

Ситуационные задачи

1. Больной, страдающий эпилепсией, обратился к стоматологу. Врач констатировал у пациента гиперпластический гингивит. Какое противоэпилептическое средство может дать этот побочный эффект?

2. Больной, страдающий эпилепсией, самовольно прекратил прием препаратов. Приступы эпилепсии возобновились. Причина?

3. У больного поражение тройничного нерва. Какой противоэпилептический препарат может быть назначен?

4. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БОЛЬШИХ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ ЭПИЛЕПСИИ

1. карбамазепин

2. натрия вальпроат

3. этосуксимид

4. дифенин (фенитоин)

5. фенобарбитал

5. УКАЖИТЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ МАЛЫХ ПРИСТУПОВ ЭПИЛЕПСИИ

1. этосуксимид
2. ламотриджин
3. карбамазепин
4. натрия вальпроат
5. дифенин (фенитоин)

6. УКАЖИТЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТА

1. накопление в мозге ГАМК
2. блокада Na⁺- каналов
3. блокада Ca²⁺- каналов
4. подавление центральных эффектов возбуждающих аминокислот
5. снижение содержания в головном мозге норадреналина

7. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

1. эффективность при различных формах эпилепсии
2. должны проявлять седативный и снотворный эффекты
3. не должны кумулировать, вызывать привыкания, лекарственную зависимость
4. не должны вызывать индукцию микросомальных ферментов печени
5. должны быть малотоксичными и иметь большую широту терапевтического действия

8. УКАЖИТЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ПРИМЕНЯЕМОЕ ПРИ МАЛЫХ ПРИСТУПАХ ЭПИЛЕПСИИ

1. фенобарбитал
2. дифенин (фенитоин)
3. циклодол
4. карбамазепин
5. натрия вальпроат

9. УКАЖИТЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СУДОРОГ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

1. дифенин (фенитоин)
2. циклодол
3. диазепам
4. натрия вальпроат
5. этосуксимид

Тема №10. Средства для лечения нарушений сна.

Цель: Сформировать представление о фармакологии снотворных средств

Вопросы:

1. Классификация снотворных средств. Механизм действия, влияние на структуру сна.
2. Различия во влиянии отдельных групп снотворных средств на структуру сна: барбитураты (фенобарбитал), бензодиазепиновые производные – феназепам, нитразепам и препараты разных химических групп – золпидем, зопиклон, мелатонин, доксиламин).

Информационный материал

I. Средства, усиливающие ГАМКергические процессы в головном мозге

- Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепина
Нитразепам, Диазепам, Феназепам
2. «Небензодиазепиновые» агонисты бензодиазепиновых рецепторов
Золпидем, Зопиклон

- Вещества, взаимодействующие с барбитуратным участком ГАМК комплекса

Этаминал-натрий

II. Антагонисты гистаминовых H1-рецепторов, проникающие в ЦНС

Доксиламин (Донормил), Дифенгидрамин (Димедрол)

III. Агонисты мелатониновых рецепторов в головном мозге

Мелатонин, Мелаксен, Рамелтеон

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

- Анксиолитический
- Седативный
- Снотворный
- Миорелаксирующий
- Противосудорожный (противоэпилептический)
- Амнестический
- Потенцирование действия депрессантов ЦНС, в т.ч. этанола

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Золпидем (Инвадал) – производное имидазопиридина. Взаимодействует с первым типом БДЗ-Р (BZ1- ω1-R). Преобладает снотворное и седативное

действие. Мало влияет на фазы сна Зопиклон (Имован) – производное циклопирролона. Мало влияет на фазы сна.

МЕЛАТОНИН (эффекты)

- Нормализация суточного ритма
- Антиоксидантный
- Иммуностимулирующий
- Антистрессорный
- Антидепрессивный
- Гипотермический

ПРЕПАРАТЫ МЕЛАТОНИНА

- Мелаксен (внутри, сублингвально)
– быстро метаболизируется
– ПЭ: сонливость, отеки
- Рамелтеон (внутри)
– эффект через 30 мин, образуется активный метаболит (~ 5 ч)

Применяют для облегчения засыпания, привыкания и лекарственной зависимости не обнаружено. Феномен «отдачи» не возникает

Ситуационные задачи и тесты

1. Нитразепам усиливает ГАМК-ергические процессы в ЦНС в результате:

- А). Повышения концентрации ГАМК за счет угнетения ГАМК-трансаминазы
- Б). Непосредственного возбуждения ГАМК-А-рецепторов
- В). Взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами и повышения чувствительности
- Г). ГАМК-А-рецепторов к медиатору (ГАМК)

2. Преимущества снотворных из группы бензодиазепинов перед барбитуратами:

- А). Обладают большей терапевтической широтой
- Б). Менее опасны в отношении развития лекарственной зависимости
- В). Меньше влияют на структуру сна
- Г). Существенно не влияют на активность микросомальных ферментов печени
- Д). Не усиливают действие других веществ, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС

3. Золпидем - производное бензодиазепина:

- А). Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы
- Б). Усиливает ГАМК-ергические процессы в ЦНС
- В). Мало влияет на структуру сна
- Г). По противосудорожной, мышечно-расслабляющей активности превосходит нитразепам
- Д). Имеет наркотенный потенциал меньше, чем у бензодиазепинов

Тема №11. Психотропные средства: нейролептики, антидепрессанты, соли лития

Цель: Сформировать представление о фармакологических эффектах нейролептиков, антидепрессантов, солей лития.

Вопросы:

1. Классификация нейролептиков. Фармакологические эффекты нейролептиков, влияние на ЦНС, вегетативную и соматическую сферы.
2. Сравнительная характеристика нейролептиков разных групп. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Симптомы передозировки, меры помощи.
3. Классификация антидепрессантов. Сравнительная характеристика антидепрессантов. Показания к назначению. Правила применения.
4. Соли лития: фармакологические эффекты, показания к применению.

Информационный материал

Антипсихотические средства (нейролептики)

Оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное действие. Антипсихотическое действие проявляется в устранении продуктивной или негативной симптоматики психозов и задержке прогрессирования заболевания.

Продуктивные (положительные) симптомы (легче поддаются терапии):

- галлюцинации (зрительные и слуховые);
- бред;
- нарушения мышления.

Негативные симптомы (хуже поддаются терапии):

- аутизм;
- речевая обедненность;
- социальная «отгороженность»;
- деперсонализация;
- ухудшение познавательной деятельности;
- инертность психических процессов.

Классификация

I. «Типичные» нейролептики

Производные фенотиазина:

- Алифатические: хлорпромазин (аминазин)
- Пиперазиновые: трифтазин, фторфеназин, этаперазин
- Пиперидиновые: тиоридазин

Производные бутирофенона: галоперидол, дроперидол

Производные тioxсантена: хлорпротиксен

II. «Атипичные» нейролептики

Бензамиды: сульпирид

Производные бензодиазепина: клозапин

Антидепрессанты

Депрессия – психическое расстройство, которое проявляется подавленным, угнетенным, тоскливым настроением, безнадежностью, отчаянием, возможными суицидальными намерениями. Антидепрессанты уменьшают проявления депрессий, их терапевтический эффект развивается обычно через 2-3 недели.

Классификация

I. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов

1. *Неизбирательного действия* (трициклические антидепрессанты) – имипрамин, амитриптилин.

2. *Избирательного действия:*

А. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин.

Б. Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина – мапротилин.

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

1. *Неизбирательного, необратимого действия* – ниламид.

2. *Избирательного, обратимого действия* – моклобемид.

Средства для лечения маний (соли лития)

Маниакально-депрессивный психоз включает две фазы: маниакальную и депрессивную. Клиническим проявлением маниакальной фазы, или мании, является приподнятое, жизнерадостное, «безоблачное» настроение, сочетающееся с повышенной психической активностью, переоценкой своих возможностей, ускорением мышления в виде «скачки идей», склонностью к необдуманным и неопределенным поступкам, отсутствием критического отношения к своему состоянию. Симптоматика депрессивной фазы описана выше.

Механизм действия. Замещение ионов Na^+ ионами Li^+ и нарушение формирования потенциала действия. Снижение уровня вторичных мессенджеров ИТФ, ДАГ, цАМФ.

Фармакологические эффекты. Нормолептический, антидепрессивный.

Показания к применению. Купирование маниакальной и предупреждение депрессивной стадии маниакально-депрессивного психоза.

Побочные эффекты. Тремор, атаксия, дизартрия, полиурия, полидипсия, интерстициальный нефрит, отеки, гипотиреоз, лейкоцитоз, сердечные аритмии, увеличение веса, тошнота, рвота, фолликулиты, эректильная дисфункция.

Ситуационные задачи и тесты.

1. Фельдшеру участковой больницы необходимо успокоить больного, находящегося в резко возбужденном состоянии: больной бежит по приемному отделению, бросается с кулаками на санитаров, агрессивен. Выбрать и назначить препарат для устранения психомоторного возбуждения.
2. Врач «Скорой помощи» был вызван к девушке С., 18 лет, в связи с тем, что она спит уже более 20 ч, ее не могут разбудить. Накануне пришла с работы расстроенная, долго плакала, приняла несколько таблеток какого-то лекарственного средства и легла спать.

При осмотре: больная в состоянии глубокого сна, рефлексы ослаблены, зрачки сужены, пульс 100 уд/мин, АД в лежачем положении – 80/40 мм рт.ст., при попытке посадить – 45/50 мм рт.ст. Какой препарата приняла больная? Опишите меры помощи.

I. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

1. ослабление или устранение продуктивной симптоматики психозов
2. седативный
3. увеличение двигательной активности
4. уменьшение двигательной активности
5. противорвотное действие
6. усиление действия средств для наркоза, снотворных, наркотических анальгетиков
7. гипертермическое действие

II. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ГАЛОПЕРИДОЛА

1. производное фенотиазина
2. производное бутирофенона
3. обладает выраженным антипсихотическим свойством
4. по седативному действию уступает аминазину
5. периферические эффекты выражены больше, чем у аминазина
6. экстрапирамидные расстройства вызывает чаще, чем аминазин

III. УКАЖИТЕ, КАКОЙ НЕЙРОЛЕПТИК ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ НЕЙРОЛЕПТАНАЛЬГЕЗИИ

1. галоперидол
2. аминазин
3. хлорпротиксен
4. дроперидол
5. клозапин

IV. УКАЖИТЕ СРЕДСТВО, ПРИМЕНЯЕМОЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

1. сибазон
2. фенобарбитал
3. карбахолин
4. циклодол
5. галантамин

V. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА АМИТРИПТИЛИНА

1. угнетает MAO
2. угнетает нейрональный захват моноаминов в ЦНС
3. обладает антидепрессивной активностью
4. оказывает психостимулирующее действие
5. обладает выраженным седативным действием
6. блокирует M-холинорецепторы
7. антидепрессивный эффект развивается в течение 10-14 дней

Тема № 12. Психотропные средства: транквилизаторы, психостимуляторы, ноотропы.

Цель: Сформировать представление о фармакологических эффектах транквилизаторов, психостимуляторов, ноотропов.

Вопросы:

1. Классификация транквилизаторов.
2. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда: фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты, сравнительная характеристика препаратов.
3. «Дневные» транквилизаторы: механизм действия, показания к применению.
4. Применение транквилизаторов в клинике внутренних болезней, стоматологии.
5. Ноотропные средства: механизм действия, фармакологические эффекты, применение.
6. Психостимуляторы: классификация, сравнительная характеристика препаратов (механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты).
7. Общетонизирующие средства: классификация, сравнительная характеристика препаратов (механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты).

Информационный материал

Транквилизаторы (анксиолитики).

Основным для этой группы является анксиолитический эффект, который проявляется в уменьшении внутреннего напряжения, устранении страха, тревоги, беспокойства.

Классификация.

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (бензодиазепины):
 - Длительного действия ($T_{1/2}=24-48$ ч): феназепам, диазепам (сибазон, реланиум), хлордиазепоксид (элениум).
 - Средней продолжительности действия ($T_{1/2}=6-24$ ч): нозепам, лоразепам.
 - Короткого действия ($T_{1/2}<6$ ч): мидазолам (дормикум).
2. Агонисты серотониновых рецепторов: буспирон.
3. Разные: амизил, гидроксизин и др.

Применение: неврозы и неврозоподобные состояния; премедикация (бензодиазепины); эпилепсия (бензодиазепины); нарушения сна (бензодиазепины, см. ниже); неврологические заболевания, сопровождающиеся гипертонусом скелетных мышц.

Острое отравление бензодиазепинами.

Препараты обладают большой терапевтической широтой и редко вызывают острые отравления. Симптомы: галлюцинации, расстройства артикуляции, нистагм, атаксия, мышечная атония, затем нарушения сознания (кома), угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Лечение. Специфический антагонист – флумазенил (блокатор бензодиазепиновых рецепторов); симптоматическая терапия.

Аналептики

Тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Прямого действия – бемеGRID, кофеин, этимизол, стрихнин.

Рефлекторного действия – лобелин, цитизин.

Смешанного действия – камфора, кордиамин.

БемеGRID, камфора, кордиамин обладают пробуждающим действием, т.е. уменьшают глубину угнетения ЦНС, проясняют сознание, улучшают координацию движений. Применяются при нетяжелых отравлениях наркотическими анальгетиками, снотворными, транквилизаторами, спиртом этиловым. В настоящее время используются редко, т.к. неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде, усиливают гипоксию, истощают функциональные резервы.

Ноотропные средства

Препараты. Пирацетам, аминалон, пикамилон, фенибут, церебролизин.

Механизм действия.

- Повышение синтеза АТФ и цАМФ, активности аденилатциклазы, утилизации глюкозы, активации гликолиза и аэробного дыхания → стимуляция метаболических и биоэнергетических процессов в ткани головного мозга.
- Повышение синтеза и выделения нейромедиаторов.
- Повышение синтеза белка и мембранных фосфолипидов.
- Антиоксидантное действие.

Фармакологические эффекты.

- Активация интеллектуальных функций, повышение способности к обучению, улучшение памяти.
- Нейропротекторный.
- Антигипоксический.
- Мембраностабилизирующий.
- Улучшение мозгового кровотока, антиагрегантное действие.

Применение.

- Олигофрения, детский церебральный паралич.
- Атеросклероз сосудов головного мозга, энцефалопатии, инсульт и его последствия.
- Мнестические нарушения.
- Посттравматические поражения головного мозга.
- Астения и депрессия у пожилых, старческая деменция.
- Невротические состояния, выраженное переутомление.

Побочные эффекты. Раздражительность, беспокойство, бессонница, тревога

Общетонизирующие средства Препараты различных растений. К ним относятся препараты женьшеня, золотого корня, элеутерококка, китайского лимонника, левзеи, заманихи, аралии и других растений. Из органопрепаратов используют пантокрин и рантарин. Лечебный эффект проявляется только при длительном применении. Препараты характеризуются низкой токсичностью, большой широтой терапевтического действия, легким стимулирующим действием без выраженного возбуждения. При их применении улучшаются самочувствие, аппетит, работоспособность, возрастает мышечная сила, масса тела, усиливается энергетический обмен, нормализуется секреция гормонов коры надпочечников, половых гормонов, повышается устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов. Поэтому эти ЛС называют адаптогенами. В медицинской практике общетонизирующие средства широко используются в виде настоек и экстрактов для лечения функциональных расстройств нервной системы при общей слабости, переутомлении, гипотонии и других состояниях.

Ситуационные задачи и тесты

1. Врач «Скорой помощи» был вызван к девушке 19 лет в связи с тем, что у нее возник приступ судорог, охвативший все тело. Причем она касалась кровати только затылком и пятками. При прикосновении к больной у нее возник приступ тетанических судорог. Мать больной сообщила, что дочь страдала отсутствием аппетита, и врач выписал ей настойку чилибухи. Накануне вечером девушка была чем-то расстроена, а утром мать обнаружила на тумбочке 3 пустых бутылочки из-под лекарства. Объяснить причину отравления.
2. Производное ксантина, относится к психостимуляторам. Характер влияния на высшую нервную деятельность зависит от дозы. Основная точка приложения действия – нейроны коры головного мозга. Оказывает выраженное стимулирующее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры, на сосуды оказывает прямое и центральное действие, стимулирует работу сердца, вызывает мочегонный эффект. Определить препарат. Объяснить механизм действия.

I. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

1. невротические расстройства с явлениями астении
2. психотические нарушения, сопровождающиеся бредом, галлюцинациями
3. нарколепсия
4. для временного повышения физической и умственной работоспособности

II. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ КОФЕИНА

1. производное метилксантина
2. стимулирует аденозиновые рецепторы в головном мозге
3. антагонист аденозиновых рецепторов
4. повышает умственную и физическую работоспособность
5. временно уменьшает потребность в сне
6. стимулирует сосудодвигательный и дыхательный центры
7. угнетает дыхательный центр
8. оказывает прямое угнетающее влияние на миокард
9. оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов

III. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ, КОТОРЫЕ ПРИ МОГУТ НАБЛЮДАТЬСЯ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

1. привыкание
2. повышенная чувствительность к действию психостимуляторов
3. лекарственная зависимость
4. экстрапирамидные расстройства

IV. УКАЖИТЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНАМИНА

1. стимуляция высшей нервной деятельности
2. угнетение высшей нервной деятельности
3. стимуляция дыхательного центра
4. угнетение дыхательного центра
5. учащение сердцебиения

6. урежение сердцебиения
7. повышение артериального давления
8. снижение артериального давления

V. УКАЖИТЕ, КАКИЕ ЭФФЕКТЫ НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОФЕИНА СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ?

1. расширение сосудов мозга
2. сужение сосудов мозга
3. расширение сосудов сердца
4. сужение сосудов сердца
5. расширение бронхов
6. сужение бронхов
7. ослабление работы сердца и брадикардия
8. усиление работы сердца и тахикардия

VI. УКАЖИТЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БЕМЕГРИДА

1. судороги
2. профилактика рефлекторной остановки дыхания
3. возбуждение дыхания после наркоза
4. при парезах и параличах
5. при передозировке психостимуляторов

Тема №13 Анальгетики

Цель: Сформировать представление о фармакологических эффектах анальгетиков

Вопросы:

1. Возможные точки воздействия обезболивающих средств разных групп. Классификация наркотических анальгетиков.
2. Центральные и периферические эффекты морфина.
3. Синтетические заменители морфина.
4. Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков.
5. Показания и противопоказания для наркотических анальгетиков. Побочные эффекты наркотических анальгетиков.
6. Острое и хроническое отравление морфином, меры помощи, профилактика.
7. Классификация ненаркотических анальгетиков.
 - a. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков.
 - b. Показания и противопоказания при назначении ненаркотических анальгетиков.
 - c. Осложнения при лечении ненаркотическими анальгетиками, профилактика и лечение.

Информационный материал

Классификация

I. Средства преимущественно центрального действия

A. Наркотические анальгетики

1. Агонисты: морфин, кодеин, омнопон, промедол, фентанил, суфентанил.
2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты: пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин.

Б. Ненаркотические анальгетики

1. Производные парааминофенола: парацетамол.
2. Препараты разных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия: карбамазепин, амитриптилин, имизин, кетамин, закись азота, клофелин, баклофен и др.

II. Средства преимущественно периферического действия

Производные салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая.

Производные пиразолона: метамизол-натрий, фенилбутазон.

Производные фенилпропионовой кислоты: ибупрофен.

III. Средства со смешанным механизмом действия – трамадол.

Наркотические анальгетики (НА) – ЛС растительного или синтетического происхождения, избирательно подавляют восприятие боли, повышают ее переносимость, уменьшают эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли.

Механизм обезболивающего действия.

Основные компоненты:

1) угнетение процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути; 2) нарушение субъективно-эмоционального восприятия боли и реакции на нее.

Основные фармакологические эффекты морфина ($\mu > \kappa > \delta$):

Центральные:

- анальгезия
- эйфория
- психическая и физическая зависимость
- седативный и снотворный
- угнетение дыхательного центра
- угнетение кашлевого рефлекса
- миоз, спазм аккомодации (стимуляция центров глазодвигательного нерва)
- ↑ секреции пролактина, АДГ
- возбуждение дорзального ядра n. vagus
- тошнота, рвота (15-40%) (стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра)

Периферические

- угнетение моторики ЖКТ
- угнетение секреции желез ЖКТ
- повышение тонуса сфинктеров ЖКТ
- повышение тонуса гл/м кишечника

- повышение тонуса гл/м бронхов
- повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Промедол ($\mu++>\kappa+=\delta$).

По анальгезирующей активности уступает морфину в 3-4 раза. Реже вызывает тошноту и рвоту, меньше угнетает дыхательный центр, снижает тонус бронхов и мочеточников, в меньшей степени вызывает спазм гл/м ЖКТ, усиливает сократительную активность миомерия.

Фентанил ($\mu++>\kappa+=\delta$).

Превосходит морфин по анальгезирующей активности в 100-400 раз. Оказывает кратковременное (до 30 мин) действие. Вызывает выраженное угнетение дыхания.

Пентазоцин ($\kappa++\delta+\mu-$).

Не вызывает эйфорию, может вызывать дисфорию, низкий риск развития зависимости, меньше угнетает дыхание и моторику ЖКТ. Повышает работу сердца вследствие увеличения преднагрузки (не применять при инфаркте миокарда!).

Бупренорфин ($\mu\pm$).

Превосходит морфин по анальгетической активности в 20-60 раз. Менее влияет на ЖКТ. Обладает низким наркотическим потенциалом.

Бупрофанол ($\mu\pm\kappa+++$).

Активнее морфина в 3-5 раз. По действию на сердце сходен с пентазоцином. Менее, чем морфин, угнетает дыхательный центр и реже вызывает зависимость.

Острое отравление наркотическими анальгетиками

Симптомы:

- оглушение, потеря сознания, кома
- угнетение дыхания (прогрессирующее падение минутного объема дыхания, неправильное и периодическое дыхание)
- кожные покровы бледные, холодные
- миоз (при выраженной гипоксии – мидриаз)
- спинальные сухожильные рефлексы сохранены
- аритмия
- гипотензия
- рвота
- задержка мочеиспускания и дефекации

Смерть от паралича дыхательного центра.

Меры помощи:

- ликвидация дыхательных расстройств (ИВЛ);
- конкурентный антагонист налоксон внутривенно;
- мероприятия по ускорению выведения наркотических анальгетиков.

Ситуационные задачи и тесты

1. Больной Л., 52 лет, страдает пояснично-крестцовым радикулитом. Месяц назад он был госпитализирован в связи с обострением язвенной болезни желудка. Какой анальгетик следует назначить для лечения радикулита?

2. В токсикологическое отделение поступил больной С., 22 лет, с острым отравлением морфином (парентерально). Ваши рекомендации по лечению

I. АНАЛЬГЕТИКИ - ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ М-РЕЦЕПТОРОВ ВЫЗЫВАЮТ

1. болеутоляющий эффект
2. эйфорию
3. угнетение дыхания
4. повышение температуры тела
5. мидриаз
6. обстипацию
7. лекарственную зависимость

II. УКАЖИТЕ, С ЧЕМ СВЯЗЫВАЮТ БОЛЕУТОЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

1. с торможением образования простагландинов в периферических тканях
2. с нарушением синаптической передачи в путях проведения болевой чувствительности головного и спинного мозга
3. с изменением эмоционального отношения к боли

III. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ МОРФИНА

1. агонист опиоидных μ -рецепторов
2. антагонист опиоидных μ -рецепторов
3. оказывает выраженное болеутоляющее действие
4. угнетает дыхание
5. повышает тонус гладких мышц внутренних органов
6. понижает тонус гладких мышц внутренних органов
7. суживает зрачки
8. действует 4-5 ч
9. действует 12-24 ч
10. вызывает привыкание и лекарственную зависимость

IV. УКАЖИТЕ ПРИЧИНЫ ОБСТИПАЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОРФИНА

1. угнетение секреции пищеварительных желез
2. расслабление гладкой мускулатуры кишечника
3. расслабление сфинктеров желудочно-кишечного тракта
4. угнетение перистальтики кишечника

V. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ОСНОВНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ МОРФИНОМ

1. применение стимуляторов дыхания рефлекторного действия
2. применение стимуляторов дыхания центрального действия
3. искусственная вентиляция легких
4. промывание желудка
5. введение антагонистов опиоидных рецепторов
6. форсированный диурез

VI. УКАЖИТЕ СВОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ПРОМЕДОЛА

1. превосходит морфин по обезболивающему действию
2. уступает морфину по обезболивающему действию
3. действует 3-4 ч
4. оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы некоторых внутренних органов
5. больше, чем морфин угнетает перистальтику кишечника

Тема № 14. Основные принципы рациональной фармакотерапии сосудистых заболеваний головного мозга.

В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) рассматривается не как отдельное и особое заболевание, а как эпизод, развивающийся в рамках прогрессирующего общего или локального сосудистого поражения при различных заболеваниях сердечнососудистой системы. У больных с ИИ обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание: атеросклероз, артериальную гипертензию, заболевания сердца (ишемическую болезнь сердца, ревматический порок, нарушения сердечного ритма), сахарный диабет и другие формы патологии с поражением сосудов.

С учетом эпидемиологических показателей и современных представлений о применимости при ИИ **тромболитических** препаратов выделяют:

- острейший период - первые 3 сут, из них первые 4,5 ч определяют как «терапевтическое окно» (возможность использования тромболитических препаратов для системного введения);
- острый период - до 28 сут;
- ранний восстановительный период - до 6 мес;
- поздний восстановительный период - до 2 лет;
- период остаточных явлений - после 2 лет.

Специфическое лечение при ИИ состоит в проведении реперфузионной (тромболитической, антиагрегантной, антикоагулянтной) и нейропротективной терапии. Для системной тромболитической терапии при ИИ используют **альтеплазу**, которая показана в течение первых 4,5 ч после начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 до 80 лет. Противопоказаниями к проведению системного тромболитического лечения с помощью альтеплазы являются:

- позднее начало лечения (более 4,5 ч после появления первых симптомов инсульта);
- Источник KingMed 191
- признаки внутричерепного кровоизлияния;
 - малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболитического лечения, а также тяжелый инсульт;
 - систолическое АД более 185 мм рт.ст. и/или диастолическое выше 105 мм рт.ст.

При системном тромболитическом лечении альтеплазу вводят в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза - 90 мг), 10% всей дозы вводят в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 1 ч. Внутривенная тромболитическая терапия позволяет снизить дозу тромболитика и тем самым уменьшить количество геморрагических осложнений. Другое бесспорное ее преимущество - возможность применения в пределах 6-часового «терапевтического окна». Одно из перспективных направлений реканализации - хирургическое удаление тромба (эндоваскулярная экстракция). Если провести тромболитическое лечение после нейровизуализирующего

исследования невозможно, пациентам с ИИ как можно раньше назначают **ацетилсалициловую кислоту** в суточной дозе 100-300 мг. Раннее назначение препарата уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность - на 11%. Положительное влияние прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано. В связи с этим препараты гепарина не используют как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта. Однако выделены ситуации, при которых назначение препаратов гепарина считают оправданным: прогрессирующее течение атеротромботического инсульта или рецидивирующие ТИА, кардиоэмболический инсульт, симптомная диссекция экстракраниальных артерий, тромбоз венозных синусов, дефицит протеинов С и S. При применении гепаринов необходимы отмена принимаемых антиагрегантов, контроль активированного частичного тромбопластинового времени (строго обязателен при внутривенном введении гепарина натрия) и более жесткий контроль за гемодинамикой. Применение изо- или гипervолемической гемодилуции также не нашло подтверждения в рандомизированных исследованиях. Нужно учитывать, что величина гематокрита должна находиться в пределах общепринятых нормальных значений, так как превышение последних нарушает реологию крови и способствует тромбообразованию. Раннее использование **нейропротекции** возможно уже на догоспитальном этапе, прежде чем будет выяснен характер нарушения мозгового кровообращения.

Применение нейро-протекторов может увеличить долю ТИА и «малых» инсультов среди ОНМК по ишемическому типу, уменьшить размеры Источник KingMed 192 инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна» для тромболитической терапии, осуществить защиту от реперфузионного повреждения.

Одним из средств первичной нейропротекции, блокирующим NMDA-зависимые каналы потенциалзависимым способом, являются ионы магния. Применение **магния сульфата** в дозе 65 ммоль/сут увеличивает долю больных с хорошим неврологическим восстановлением и уменьшает частоту неблагоприятных исходов при ИИ. Естественным тормозным нейротрансмиттером является аминокислота глицин, обладающая метаболической активностью, способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность последствий оксидантного стресса; сублингвальное применение **1,0-2,0 г глицина** в сутки в первые дни инсульта положительно влияет на клинический исход заболевания, способствует достоверно более полному регрессу очагового неврологического дефицита и снижает 30-дневную летальность.

Перспективным направлением нейропротективной терапии является использование низкомолекулярных нейропептидов. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что препарат **семакс** (синтетический аналог адренкортикотропного гормона) в дозе 12-18 мкг/кг в сутки в течение 5 дней оказывает положительный эффект на течение заболевания, приводит к достоверному снижению показателя 30-дневной летальности и улучшает функциональное восстановление больных. К препаратам нейротрофического ряда относится **церебролизин*** - белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что при применении высоких (30 мл) доз церебролизина при ишемическом инсульте отмечается более полный регресс двигательных нарушений к 21-м суткам и через 3 мес от начала

заболевания, а также улучшаются когнитивные функции. В аналогичном плацебо-контролируемом исследовании была показана эффективность отечественного полипептидного препарата кортексин* - гидролизата вытяжки из коры головного мозга молодых телят и свиней. **Кортексин*** вводят внутримышечно по 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В качестве антигипоксанта-антиоксиданта, обладающего выраженным нейропротективным действием, может быть использован этил-метилгидроксипиридина сукцинат (**Мексидол***). В результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования выявлено опережающее восстановление нарушенных функций и лучшее функциональное восстановление больных при назначении препарата в дозе 300 мг начиная с первых 6-12 ч инсульта.

Применение **цитиколина 1000 мг** внутривенно дважды в сутки в течение 10 дней с последующим пероральным приемом препарата по 500 мг дважды в день достоверно улучшало исходы у пациентов с ИИ и снижало показатели инвалидизации и смертности. Источник KingMed 193 Цитидин-5-дифосфохолин (ЦДФ-холин) - естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран. После приема препарата в организме распадается на холин и цитидин, а затем ресинтезируется в клетках мозга. Являясь предшественником ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Кроме того, согласно экспериментальным данным, оказывает мультимодальное нейропротекторное действие, обеспечивая защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран, блокируя токсическое действие глутамата и снижая активность фосфолипаз. При ишемии мозга предупреждает нарастание объема ишемического повреждения и снижает выраженность отека мозга. Кроме того, усиливает синтез и высвобождение в мозге дофамина и норадреналина. **Цераксон** (цитиколин) - единственный из существующих нейропротекторов, вошедший в Европейские рекомендации по лечению инсульта. Введение цераксона в первые 24 ч после появления симптомов инсульта достоверно повышает вероятность полного выздоровления и снижает показатели инвалидизации и смертности в среднем на 10-12 %.

Производные холина (**холина альфосцерат**) также усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций мозга.

Повышенное АД - важнейший фактор риска развития церебрального инсульта. Доказано, что наиболее эффективными гипотензивными препаратами, уменьшающими частоту повторных нарушений мозгового кровообращения, являются ингибитор ангиотензин-превращающего фермента **периндоприл** и блокатор рецепторов ангиотензина II **эпросартан**.

Тема № 15. Основные принципы рациональной фармакотерапии дегенеративных заболеваний центральной нервной системы

Наследственные дегенеративные заболевания - гетерогенная группа прогрессирующих заболеваний, возникающих в любом возрасте и характеризующихся развитием неврологических нарушений, иногда в сочетании с поражением других органов и систем. С топографической точки зрения наследственные дегенеративные заболевания можно разделить на следующие группы/категории:

- с преимущественным поражением серого вещества головного мозга (базальных ганглиев);
- с преимущественным поражением коры головного мозга;
- с преимущественным поражением ствола головного мозга;
- с преимущественным поражением мозжечка;
- с преимущественным поражением спинного мозга.

Гепатолентикулярная дегенерация - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене АТР7В, который кодирует белок медьтранспортирующей АТФазы печени, и характеризующееся накоплением меди в различных органах и тканях, преимущественно в печени и базальных ганглиях. Для этого заболевания разработана эффективная патогенетическая терапия - постоянный прием препаратов, выводящих медь из организма. Главный из них - *пеницилламин*. Лечение проводят в течение всей жизни.

Ювенильная форма болезни Паркинсона - Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Ген аутосомно-доминантной формы картирован на хромосоме 4q21-23.

Основной принцип медикаментозного лечения болезни Паркинсона заключается в восстановлении нарушенного баланса между дофаминовой и другими нейрохимическими системами мозга - ацетилхолиновой, глутаматной и пр. Пациентам назначают препараты *леводопы*: это предшественник дофамина, восстанавливающий его концентрацию в мозге.

Болезнь Лафору относят к группе прогрессирующих миоклонус-эпилепсий, оно характеризуется генерализованными тонико-клоническими и/или миоклоническими эпилептическими приступами, резистентными к антиэпилептической терапии, грубыми интеллектуальными и психическими нарушениями. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Эффективных методов лечения не разработано. Показана симптоматическая терапия (антиэпилептическая терапия, кетогенная диета), направленная на купирование эпилептических приступов.

Атаксия Фридрейха - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена фратаксина (FRDA; X25), кодирующего белок фратаксин и отвечающего за транспорт железа.

Эффективные методы лечения до настоящего времени не разработаны. Проводят симптоматическое лечение: препараты, улучшающие метаболизм миокарда,

нейротрофические и ноотропные средства, а также лечебная физкультура. В связи с патогенезом заболевания при атаксии Фридрейха большое значение в лечении придают препаратам, поддерживающим функции митохондрий: *коэнзиму Q10**, *янтарной кислоте*, *рибофлавиону*, *витамины E*, *диметилкобобутилфосфонилдиметилату (димефосфон*)*.

Атаксия-телеангиэктазия - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена ATM (от англ. Ataxia-Teleangiectasia Mutated), характеризующееся мультисистемными и полиморфными клиническими проявлениями с вовлечением в патологический процесс ЦНС, кожи, сосудистой, иммунной, эндокринной и костной систем.

При данном заболевании возможно симптоматическое лечение. Показано введение *иммуноглобулинов* (иммуноглобулин человеческий нормальный) для коррекции иммунодефицита.

Следует избегать необоснованных рентгенологических исследований, а также длительного пребывания на солнце.

Тема №16. Основные принципы рациональной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы.

Менингит - воспаление оболочек головного и спинного мозга. Воспаление твердой мозговой оболочки обозначают термином «пахименингит», а воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек - «лептоменингит». Наиболее часто встречаются воспаление мягких мозговых оболочек, при этом используют термин «менингит».

Его возбудителями могут быть различные патогенные микроорганизмы: вирусы, бактерии, простейшие.

Классификация

По **этиологии** различают:

- бактериальные (менингококковый, пневмококковый, стафилококковый, туберкулезный и др.),
- вирусные (острый лимфоцитарный хориоменингит, вызванный энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, эпидемического паротита и др.),
- грибковые (кандидозный, криптококковый и др.),
- протозойные (при токсоплазмозе, малярии) и другие менингиты.

По **характеру воспалительного процесса** в оболочках и изменений в ликворе различают серозный и гнойный менингит.

При серозном менингите в ликворе преобладают лимфоциты, при гнойном - нейтрофилы.

По **патогенезу** менингиты разделяют на первичные и вторичные.

Первичный менингит развивается без предшествующей общей инфекции или инфекционного заболевания какого-либо органа, а **вторичный** бывает осложнением инфекционного заболевания (общего или локального).

По **распространенности процесса** в оболочках мозга выделяют генерализованные и ограниченные менингиты (например, на основании головного мозга - базальные менингиты, на выпуклой поверхности больших полушарий головного мозга - конвекситальные менингиты).

В зависимости от **темпа начала и течения** заболевания выделяют молниеносные, острые, подострые (вялотекущие) и хронические менингиты.

По **степени тяжести** клинической картины выделяют легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую формы.

Для экстренной профилактики менингококковой инфекции проводят химиопрофилактические мероприятия с использованием одного из антибактериальных препаратов, перечисленных в действующих санитарных правилах:

- **рифампицин** перорально (взрослым - по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней; детям - по 10 мг/кг массы тела через каждые 12 ч в течение 2 дней);
- **азитромицин** перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; детям - по 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней); амоксициллин перорально (взрослым - по 250 мг через каждые 8 ч в течение 3 дней; детям - детские суспензии в соответствии с инструкцией по применению);

Антибиотики, используемые при эмпирической терапии больных менингитом в зависимости от возраста и возбудителя

Группа больных	Микроорганизмы	Эмпирические антибиотики
Новорожденные: вертикальный путь заражения	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. enterococci</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ампициллин + цефотаксим
нозокомиальная инфекция	Стафилококки*, грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i>	Ванкомицин + цефтазидим
Иммуносупрессивные состояния	<i>L. monocytogenes</i> , грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i>	Ампициллин + цефтазидим
Нейрохирургические операции, шунты	Стафилококки, грамотрицательные бактерии	Ванкомицин + цефтазидим
При распространенности пенициллино-резистентного <i>S. pneumoniae</i>	Полирезистентный пневмококк	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин

Антибиотикотерапия после определения возбудителя менингита

Возбудитель 1-го ряда	Средства 2-го ряда	
Грамположительные бактерии		
<i>Str. pneumoniae</i> : пенициллиночувствительный (МПК $\leq 0,1$ мкг/мл)	Бензилпенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон
пенициллинопроме-жуточный (МПК = 0,1-1 мкг/мл)	Цефотаксим или цеф-триаксон	Цефепим или меропенем, рифампицин
пенициллинорезистент-ный (МПК >1 мкг/мл)	Цефотаксим или цеф-триаксон	Цефепим или меропенем, рифампицин
цефалоспориноре-зистентный (МПК $>0,5$ мкг/мл)	Цефотаксим или цефтри-аксон + ванкомицин	Рифампицин, меропенем
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин + гентамицин
<i>S. agalactiae</i>	Бензилпенициллин + гентамицин	Ампициллин + гентамицин

Грамотрицательные бактерии

<i>N. meningitidis</i> : пенициллино-чувствительный (МПК* $\leq 0,1$ мкг/мл)	Бензилпенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон
--	------------------	-------------------------------

Стартовой терапией гнойного менингита неустановленной этиологии служит внутримышечное введение антибиотиков группы **аминогликозидов** (канамицин, гентамицин) в дозе от 2 до 4 мг/кг в сутки или ампициллина в сочетании с канамицином. Показано применение бензилпенициллина вместе с антибиотиками-синергистами бактерицидного действия (гентамицин и канамицин).

Для уменьшения внутричерепного давления проводят дегидратационную терапию. Приподнимают головной конец кровати под углом 30°. Снижения внутричерепного давления в первые дни болезни можно достичь ограничением объема вводимой жидкости до 75% физиологической потребности, пока не будет исключен синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (может возникать в течение 48-72 ч от начала заболевания). Ограничения постепенно отменяют по мере улучшения состояния и снижения внутричерепного давления. Предпочтение отдают изотоническому раствору натрия хлорида, на нем также вводят все лекарственные препараты. Можно применить форсированный диурез дегидратационного типа. Стартовым раствором служит маннитол (20% раствор) из расчета 0,25-1,0 г/кг, вводят его внутривенно в течение 10-30 мин, затем через 60-90 мин рекомендуется введение фуросемида в дозе 1-2 мг/кг массы тела. Существуют разные схемы дегидратации при подъеме внутричерепного давления.

Стартовая патогенетическая терапия при любых бактериальных гнойных менингитах включает введение **дексаметазона**. При II и III стадиях внутричерепной гипертензии глюкокорти-коиды вводят в первоначальной дозе до 1-2 мг/кг массы тела, а со 2-го дня - по 0,5-0,6 мг/кг в сутки на 4 приема в течение 2-3 сут в зависимости от скорости, с которой регрессирует отек мозга.

При гиповолемии необходимо капельное внутривенное введение изотонических растворов [натрия хлорид, натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид + кальция

хлорид + натрия хлорид)]. Для коррекции кислотно-основного состояния в целях борьбы с ацидозом внутривенно вводят 4-5% раствор натрия гидрокарбоната (до 800 мл). В целях дезинтоксикации внутривенно капельно вводят плазмозамещающие растворы, которые связывают токсины, циркулирующие в крови.

Для купирования судорог и психомоторного возбуждения применяют внутривенное введение диазепама (4-6 мл 0,5% раствора), внутримышечное введение литических смесей (2 мл 2,5% раствора хлорпромазина, 1 мл 1% раствора тримеперидина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина) до 3-4 раз в сутки, вальпроевую кислоту внутривенно по 20-60 мг/кг в сутки.

При инфекционно-токсическом шоке с явлениями острой надпочечниковой недостаточности также проводят внутривенное вливание жидкостей. В первую порцию жидкости (500-1000 мл) добавляют 125-500 мг гидрокортизона или 30-50 мг преднизолона, а также 500-1000 мг аскорбиновой кислоты.