

**КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ
«ВОЛИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ»
ВОЛИНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ**

**Наталія Шуляк
Андріан Марченко**

**ФАРМАКОЛОГІЯ
З ТОКСИКОЛОГІЄЮ**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ,
ЩО ПРИГНІЧЮЮТЬ ЦНС**

Навчальний посібник

Луцьк 2023

УДК 811.161.2(075.8)

Я_72

**Рекомендовано до друку науково-методичною комісією
Комунального закладу вищої освіти «Волинський медичний інститут»
Волинської обласної ради (протокол № 1 від 31.08.2021)**

Рецензенти:

**Тиха Л. Ю. – к. філол. н., доц. кафедри інженерної педагогіки,
психології та українознавства ЛНТУ**

**Пилипюк Л. А. – к. філол. н., доц. кафедри іноземної та
української філології, ЛНТУ**

Шуляк Н. С., Марченко А. І.

**Фармакологія з токсикологією лікарських засобів, що
пригнічують ЦНС: методичний посібник для забезпечення
холістичного вивчення фармакології та токсикології і підготовки до
практичних занять здобувачами першого (бакалаврського) рівня
вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Екстрена
медицина/парамедик» спеціальності 223 «Медсестринство» першого
(бакалаврського) рівня вищої освіти за спеціалізацією 223.02
«Екстрена медицина» / Н. С. Шуляк, А. І. Марченко ; КЗВО
«Волинський медичний інститут». Луцьк. 2023. 108 с.**

**Методичний посібник «Фармакологія з токсикологією
лікарських засобів, що пригнічують ЦНС» для забезпечення
холістичного вивчення фармакології та токсикології і підготовки до
практичних занять здобувачами першого (бакалаврського) рівня**

вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Екстрена медицина/парамедик» спеціальності 223 «Медсестринство» першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за спеціалізацією 223.02 «Екстрена медицина» містить інформацію про фармакологічні властивості, токсикологію лікарських засобів, що пригнічують ЦНС.

Рекомендовано здобувачам першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Екстрена медицина/парамедик» спеціальності 223 «Медсестринство» першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за спеціалізацією 223.02 «Екстрена медицина».

УДК 811.161.2(075.8)

Я_72

Шуляк Н.С.

Марченко А.І., 2023

Навчальне видання

Шавляюк Наталія Степанівна

Марченко Андріан Ігорович

**ФАРМАКОЛОГІЯ
З ТОКСИКОЛОГІЄЮ**

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧЮЮТЬ ЦНС

Навчальний посібник

Редактор та коректор А.І. Марченко

Технічний редактор Т. В. Холодюк

Редакція, видавець і виготовлювач –

КЗВО «Волинський медичний інститут»

(м. Луцьк, вул. Лесі Українки, 2, тел. (0332) 72-36-55).

АНОТАЦІЯ ПОСІБНИКА

Мета освітнього компонента «Фармакологія з токсикологією»

– формування у студентів теоретичних знань та набуття практичних навичок щодо основних принципів обґрунтування раціонального й безпечного для здоров'я людини застосування лікарських засобів з метою лікування та профілактики захворювань. Досягнення мети дозволить підготувати студентів до практичної діяльності. Особлива увага звертається на показання і протипоказання до застосування лікувальних препаратів у медичній практиці. Крім фармакодинаміки, фармакокінетики та фармакотерапії, медичним працівникам необхідні також знання і про токсичні властивості ліків, вивченням яких займається лікарська токсикологія.

Мета створення посібника - надання студентам цілісних (холістичних) сучасних знань щодо визначення групової належності лікарських засобів, їх фармакокінетики, фармакодинаміки, проявів можливої побічної дії, симптомів передозування, мір, що запобігають виникненню та сприяють усуненню небажаних реакцій, головних показань до призначення і взаємодії з іншими медикаментами та набуття практичних навичок застосування лікарських препаратів у різних лікарських формах.

В посібнику розглянуто властивості лікарських засобів, що пригнічують ЦНС (наркозних, снодійних, антипсихотичних, анксіолітичних, седативних), зокрема їхню класифікацію, особливості фармакокінетики, фармакодинаміки, фармакологічні ефекти, показання, протипоказання, побічні ефекти, токсикологічні властивості, засоби дезінтоксикації та лікування отруєнь лікарськими засобами.

:

ЗМІСТ

Розділ, тема	Ст.
Засоби, що впливають на функцію центральної нервової системи. Класифікація.	5
Засоби для наркозу	7
Засоби для інгаляційного наркозу	12
Засоби для неінгаляційного наркозу	16
Снодійні засоби	
Сон	16
Інсомнія	19
Снодійні засоби	21
Барбітурати	26
Токсикологія барбітуратів	28
Похідні бензодіазепіну	31
Снодійні засоби аліфатичного ряду	33
Препарати різної структури (z-препарати)	34
Спирт етиловий	36
Отруєння метанолом	41
Психотропні лікарські засоби, класифікація	41
Психічні розлади, лікування яких потребує використання засобів, що пригнічують цнс	42
Психоз	42
Параноя	44
Шизофренія	45
Марення	47
Галюцинації	49
Маніакальний синдром	49
Делірій	50
Деменція	51
Фобія	52
Страх	54
Антипсихотичні засоби	56
Токсикологія нейролептиків	72
Транквілізатори	75
Похідні бензодіазепіну	77
Карбамінові ефіри пропандіолу	81
Похідні дифенілметану	81
Транквілізатори інших хімічних груп («денні транквілізатори»)	82
Соціальні проблеми вживання транквілізаторів.	84
Особливості застосування транквілізаторів.	85
Седативні засоби	85
Протисудомні засоби	87
Протиепілептичні засоби	88
Епілепсія	88

Класифікація протиепілептичних засобів	90
Протипаркінсонічні засоби	97
Засоби, що пригнічують функцію холінергічної системи	98
Засоби, що активізують функцію дофамінергічної системи	98
Комбіновані засоби	100
Використані джерела	103

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЮ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Засоби цієї групи можуть пригнічувати або стимулювати функцію центральної нервової системи.

КЛАСИФІКАЦІЯ.

Залежно від характеру дії їх поділяють на такі підгрупи.

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС (ТИМОЛІТИКИ)

1. Засоби для наркозу

1.1. Засоби для інгаляційного наркозу

1.1.1. **рідкі леткі речовини** (ефір для наркозу, фторотан, енфлуран, ізофлуран);

1.1.2. **газоподібні речовини** (діазоту оксид).

1.2. Засоби для неінгаляційного наркозу

1.2.1. **короткочасної дії (до 10-15 хв)**— кетаміну гідрохлорид (каліпсол), пропанідид (сомбревін), пропофол (диприван);

1.2.2. **середньої тривалості (20-50 хв)** — тіопентал-натрій, гексенал;

1.2.3. **тривалої дії (60 хв і більше)** — натрію оксибутират.

II. Спирт етиловий.

III. Снодійні засоби.

1. **Барбітурати і споріднені з ними сполуки** (фенобарбітал, барбаміл, етамінал-натрій).

2. **Похідні бензодіазепіну** (нітразепам, діазепам, феназепам, флунітразепам).

3. **Сполуки аліфатичного ряду** (хлоралгідрат, бромізовал).

4. **Ноотропні засоби** — похідні ГАМК (натрію оксибутират, фенібут).

5. **Препарати різних хімічних груп**(зопіклон),(золпідем), доксиламін (донорміл).

6. Окремі препарати з інших фармакологічних груп

6.1. седативні засоби (калію бромід, натрію бромід, препарати валеріани, собачої кропиви п'ятилопатевої (пустирник), синюхи блакитної та ін.)

6.2. невротептики (аміназин, хлорпротиксен тощо) в малих дозах.

6.3. антидепресанти з вираженим седативним ефектом (амітриптилін, азафен, піразидол).

6.4. протигістамінні засоби (димедрол, дипразин, супрастин).

IV. Протисудомні засоби.

V. Протипаркінсонічні засоби.

VI. Анальгетичні засоби:

1. Засоби переважно центральної дії

1.1. Наркотичні (опіюїдні) анальгетики

1.1.1. Агоністи

1.1.1.1. Рослинного походження:

A. галенові препарати (порошок та екстракт опію);

В. неогаленові препарати (омнопон);

С. окремо виділені алкалоїди (морфіну гідрохлорид, кодеїну фосфат).

1.1.1.2. **Тваринного походження**(похідні енкефалінів, ендорфінів).

1.1.1.3. **Синтетичні і напівсинтетичні**(етилморфіну гідрохлорид (діонін), тримеперидин (промедол), фентаніл, піритрамід).

1.1.2. **Синергоантагоністи** (пентазоцину гідрохлорид і лактат, налорфіну гідрохлорид, бупренорфін, буторфанол).

1.1.3. **Антагоністи** (налоксон, налтрексон).

1.2. **Анальгетики змішаного механізму дії** (опіоїдного + неопіоїдного – трамадол (трамалгін))

1.3. **Неопіоїдні препарати - ненаркотичні анальгетики центральної дії, похідні ацетамінофенону** (парацетамол (панадол, рапідлав...))

2. **Засоби переважно периферичної дії - ненаркотичні анальгетики, або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)**

2.1. **Похідні саліцилової кислоти** (кислота ацетилсаліцилова (аспірин));

2.2. **Похідні піразолону** (бутадіон, метамізол натрію (анальгін), амідопірин);

2.3. **Оксиками** (піроксікам (єразон), мелоксікам (моваліс));

2.4. **Похідні кислоти пропіонової(ібупрофен** (ібупром, імет, нурофен), напроксен, кетопрофен);

2.5. **Похідні оцтової кислоти (індометацин** (метиндол), **диклофенак-натрій**(ортофен, вольтарен), **кеторолак** (кетанов);

2.6. **Фенамати (кислота мефенамінова);**

2.7. **Сульфоніліди (німесулід** (німесил, німід)).

2.8. **Коксиби (целекоксиб** (ревмоксикам, целебрекс), **рофекоксиб** (денебол, рофіка), **вальдекоксиб** (бекстра), **парекоксиб** (династат);

VII. Психотропні засоби, що пригнічують ЦНС

а) **Невролептики** (невроплегіки, антипсихотичні засоби, або великі транквілізатори) — аміназин, левомепромазин, метеразин, френолон, трифтазин, хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол, флуспірилен, пімозид, клозапін, сульпірид;

б) **Транквілізатори** (анксіолітики, атарактики, антифобіки, або малі транквілізатори) — хлосепід, сибазон, феназепам, нозепам, лоразепам, мезапам, мепротан, ізопротан, амізил, мебікар, тріоксазин, оксилідин, грандаксин, гіндарин;

в) **Седативні засоби** (натрію і калію бромід, бромкамфора, кореневище з коренями валеріани, трава собачої кропиви (пустирник), валокормід, валоседан, корвалол, настій півонії, магнію сульфат);

ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ ЦНС (ТИМОАНАЛЕПТИКИ)

1. **Психодислептики**, психотоміметики, або галюциногени (мескалін, псилоцибін, гармін, препарати індійських конопель — марихуана, гашиш; похідні ЛСД — діетиламіду лізергінової кислоти);

2. **Психостимулюючі засоби**: психомоторні стимулятори (кофеїн-бензоат натрію, фенамін, меридил, сиднокарб, сиднофен); ноотропні і ГАМК-ергічні засоби (пірацетам, аміналон, фенібут);

3. **Антидепресанти** (імізин, амітриптилін, азафен, піразидол, тразодан, цефедрин, літію карбонат, літію оксидутират, літоніт, микаліт);

4. **Адаптогени** (плоди лимоннику, корінь женьшеня, екстракт левзеї рідкий, екстракт родіоли рідкий, екстракт елеутерококу рідкий, пантокрин).

5. **Аналептичні засоби** (кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, етимізол, бемеGRID, цититон, лобелін).

6. **Засоби, що стимулюють переважно функції спинного мозку** (препарати групи стрихніну).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

Можливі побічні реакції психотропних засобів можна об'єднати в такі групи:

- психопатологічного характеру (депресія, зміни стану свідомості)
- невропатологічного характеру (різноманітна екстрапірамідна симптоматика, судомний синдром)
- соматичного характеру (у тому числі перебігаючі за типом медикментозної алергії).

Існує ще один важкий наслідок побічної дії, властивий усім психотропним засобам, який має не тільки медичне значення, але і велике соціальне значення, - **це медикаментозна залежність**. Утворюючи у людини своєрідний певний психічний стан, психотропні засоби здатні викликати деяку подібність ейфорії і абстиненції, які є роковою причиною медикаментозної залежності. Наркоманії, які викликаються психотропними засобами, описані для всіх без винятку препаратів даної групи.

ЗАСОБИ ДЛЯ НАРКОЗУ

Засоби для наркозу — це лікарські речовини органічної та неорганічної природи, які при взаємодії з нервовими клітинами мозку викликають стан наркозу.

НЕОБХІДНО ЗНАТИ:

1. Визначення наркозу, його види та стадії;
2. Класифікацію наркозних засобів, відмінності між засобами для інгаляційного та неінгаляційного наркозу;
3. Механізм дії, показання та протипоказання, ПЕ, методи використання наркозних засобів;
4. Характеристику засобів для інгаляційного наркозу;
5. Характеристику засобів для неінгаляційного наркозу.

НАРКОЗ

Наркоз (грец. *narke* — присипляти, заціпеніти), або загальна анестезія (грец. *a, an* — негативна частка; *aisthesis* — відчуття) — це оборотне, тимчасове гальмування функцій центральної нервової системи (ЦНС), яке виявляється відсутністю свідомості, втратою больової та інших видів чутливості, зниженням рефлексорної збудливості і розслабленням скелетних м'язів за збереження життєво важливих функцій — дихання і кровообігу.

Вплив наркозних засобів на ЦНС має етапність (від складних структур – до найпростіших):

1. Спочатку пригнічується діяльність кори головного мозку;
2. Далі - діяльність спинного мозку;
3. В кінці - довгастого мозку.

Тому при використанні наркозних засобів спочатку проявляються порушення свідомості (контрольованість дій, діяльність гальмівної ланки ЦНС), втрачається свідомість, надалі знижується больова чутливість, дотикова чутливість, втрачається тонус м'язів, щезають рефлексії, при продовженні наркозу припиняється дихання та серцева діяльність.

З огляду на це, в наркозі виділяють чотири стадії, або фази:

1. Аналгезії (проявляється тільки при використанні повільно діючих засобів для наркозу і характеризується зниженням больової чутливості, сплутаністю свідомості, порушенням координації при збереженій дотиковій (тактильній) і температурній чутливості, рефлексів та тонусі м'язів);

2. Збудження (мовне збудження) (хворий може говорити, навіть співати), **рухове збудження** (значними коливаннями артеріального і венозного тиску, ритму дихання, розширенням зіниць, тахікардією, **салівацією**, іноді блюванням);

3. Хірургічного наркозу (втрата свідомості, рефлексів, больової, тактильної та інших видів чутливості, міорелаксація) визначається за втратою реакції рогівки на дотик, кругового руху очей;

4. Пробудження (настає після припинення введення засобів для наркозу - відбувається відновлення всіх функцій організму, але у зворотному порядку: з'являються рефлексії, відновлюється тонус м'язів, відновлюється дотикова і больова чутливість, повертається свідомість).



Порушення вищої нервової діяльності можуть спостерігатись протягом 7-25 днів після наркозу.

У стадії хірургічного наркозу виділяють **глибину наркозу** чотирьох рівнів.

1. Поверхневий наркоз (III₁) — розпізнається за пригніченням ковтального рефлексу.

- a. Зіниці звужені, але реагують на світло, рогівковий рефлекс і рухи очей збережені.
- b. Дихання стає правильним і глибоким;
- c. Розслаблення скелетної мускулатури ще не настає.
- d. Рефлекси подразнення очеревини, стискача (сфінктера) відхідника збережені.
- e. На електроенцефалограмі (ЕЕГ) — змішаний ритм.

2. Легкий наркоз (III₂) — розпізнається за відсутністю рогівкового рефлексу і реакції зіниць на світло; центральне положення очей.

- a. Вегетативні функції організму стабілізуються.
- b. Зникають рефлекси з очеревини.
- c. Тонус м'язів частково зберігається.
- d. На ЕЕГ відмічаються повільні хвилі з частотою 1-3 Гц.

3. Глибокий наркоз (III₃) — це рівень розширення зіниць і вираженого розслаблення скелетної мускулатури.

- a. Властиве ослаблення грудного і переважання діафрагмального дихання на фоні прискорення дихальних рухів.
- b. Пульс частішає, артеріальний тиск знижується.
- c. На цьому рівні **витривалість організму різко знижується**(15 хв життя на рівні III₃ відповідає 2 год життя на рівні III₂).

4. Надглибокий наркоз (III₄) — рівень діафрагмального дихання.

- a. Об'єм вентиляції легень зменшується;
- b. Артеріальний тиск знижується;
- c. Зростає дихальна і циркуляторна гіпоксія тканин, насамперед — мозку і серця.
- d. З'являється ціаноз шкіри.
- e. На цьому рівні наркозу організм перебуває на межі між життям і смертю. На ЕЕГ з'являються *зони «електричного мовчання»*.
- f. **Цей рівень є критичним.** Якщо не припинити наркоз, на цьому рівні може настати агональна стадія, тобто стадія паралічу ЦНС із зупинкою дихання і смертю.

ВИМОГИ ДО НАРКОЗНИХ ЗАСОБІВ

- 1. Швидке настання наркозу та відсутність вираженої стадії збудження;
- 2. Достатня глибина (можливість здійснювати хірургічні операції) та керованість наркозу (можливість змінювати глибину наркозу та швидко припиняти наркоз);
- 3. Достатня широта наркозної дії (великий діапазон між дозою ЛЗ, що викликає наркоз та мінімальною дозою, що викликає пригнічувальний

вплив на життєво важливі центри довгастого мозку (дихальний та судиноруховий));

4. Повинні легко проникати в ЦНС (добре розчиняються у ліпідах) і мінімально – в інші тканини;
5. Мінімальні побічні ефекти;
6. Технічна простота у застосуванні та безпека;

КЛАСИФІКАЦІЯ НАРКОЗНИХ ЗАСОБІВ.

1. Засоби для інгаляційного наркозу.

1.1. рідкі леткі речовини (ефір для наркозу, фторотан, енфлуран, ізофлуран);

1.2. газоподібні речовини (діазоту оксид).

2. Засоби для неінгаляційного наркозу

2.1. короткочасної дії (до 10-15 хв)— кетаміну гідрохлорид (каліпсол), пропанідид (сомбрівін), пропофол (диприван);

2.2. середньої тривалості (20-50 хв) — тіопентал-натрій, гексенал;

2.3. тривалої дії (60 хв і більше) — натрію оксибутират.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Щоб викликати стан наркозу, потрібні дві умови:

1) засіб для наркозу повинен потрапити у кров;

2) повинен вступити в контакт з клітинами ЦНС.

Перша з цих умов досягається інгаляційним і неінгаляційним шляхом.

Засоби для наркозу потрапляють переважно у тканини, багаті на ліпіди — у мозок і жирову тканину.

Саме ліпідотропністю пояснюється здатність засобів для наркозу проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і вступати в контакт з нервовими клітинами.

Сила наркотичної дії пропорційна їх ліпідорозчинності.

В залежності від шляху введення виділяють:

✚ Засоби для інгаляційного наркозу

✚ Засоби для неінгаляційного наркозу

Переваги та недоліки засобів для інгаляційного та неінгаляційного наркозу

Переваги та недоліки	Засоби для інгаляційного наркозу	Засоби для неінгаляційного наркозу
Переваги	Відносна легкість проведення наркотизації; Гарна керованість: • наркоз триває доти, поки подається наркозна суміш; • при збільшенні концентрації суміші – поглиблюється наркоз, при зменшенні – зменшується; • можливість проведення тривалих операцій;	Швидке настання стадії хірургічного наркозу; Відсутність стадії збудження; Відсутність нудоти і блювання; безпе́чність для оточуючих: ці препарати не є вибухонебезпечними, не забруднюють повітря операційної; Можливість використання для короткочасних операцій;

Недоліки	Наявність стадії збудження; Можливість розвитку нудоти та блювання; Відтермінованість настання стадії хірургічного наркозу; Пожежо- і вибухонебезпечність засобів;	Погана керованість: • наркоз триває, поки не виведеться речовина з організму; • Важко регулювати глибину наркозу;
----------	---	--

Для усунення недоліків окремих видів наркозу використовують:

1. **Змішаний наркоз** – два засоби з різною швидкістю та тривалістю наркозної дії вводять одним і тим самим шляхом (найчастіше інгальційним) – наприклад, диетиловий ефір і фторотан;

2. **Комбінований наркоз** - застосовують два засоби для наркоза, які вводять різними шляхами (інгальційним і неінгальційним), варіантами його є:

2.1. **Ввідний наркоз** – наркоз починають швидкодіючими неінгальційними засобами (сомбревіном), а продовжують інгальційними. Таким чином, по-перше, уникають стадію збудження, по-друге, забезпечується швидке введення в наркоз, по-третє – зберігається керованість наркозом.

2.2. **базисний наркоз** - як правило, поєднання натрію оксибутирату з інгальційними засобами. До операції хворому вводять натрію оксибутират, ефективність якого є недостатня, але він створює основу, на фоні якої, по-перше, ефективність інгальційних засобів суттєво підвищується, по-друге, зменшується доза інгальційного засобу.

3. **Потенційований наркоз**(з премедикацією)– до операції хворому вводять ліричну (пригнічуючу) суміш (анальгетики, холіноблокатори (атропіну сульфат), антигістамінні засоби, тощо), що дозволяє попередити побічні ефекти наркозних засобів внаслідок меншого використання наркозної речовини.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Наркозні засоби пригнічують між нейронну передачу збудження в ЦНС шляхом:

1. розрідження фосфоліпідів електрозбудливої клітинної мембрани і порушення її проникності;

2. блокади натрієвих каналів, порушення «натрій-калієвого насосу», електрозбудливої клітинної мембрани, що порушує утворення та проведення імпульсу;

3. Зменшення надходження кальцію усередину клітини та пригнічення вивільнення стимулюючих медіаторів ЦНС (глутамат, аспартат), пригнічення стимулюючих рецепторів;

4. Стимуляції гальмівних рецепторів ЦНС та посилення вивільнення гальмівних медіаторів (гліцин, таурин).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Усі засоби для наркозу, незважаючи на істотні відмінності за хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і незалежно від

шляху їх введення викликають якісно новий, своєрідний стан організму, якому властивий комплекс обов'язкових клінічних ознак:

1. відсутність свідомості (наркозний сон);
2. анагезія (відсутність больової та інших видів чутливості);
3. гіпорексія (відсутність рефлексів);
4. міорелаксація (розслаблення скелетних м'язів);
5. післянаркозна амнезія.

ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО НАРКОЗУ

Викликати стан загальної анестезії можна вдиханням засобів для наркозу — летких рідин, які легко переходять у пароподібний стан, а також інгаляцією газоподібних речовин. Використання засобів для наркозу дає змогу створювати у вдихуваному повітрі потрібну регульовану концентрацію їх. Потрапляючи в альвеоли, анестетична речовина проникає у кров і одночасно виділяється через легені.

Швидкість настання наркозу і виведення з нього залежить від розчинності анестетичної речовини в крові, а також від рівня апаратури.

Чим менший коефіцієнт розподілу кров/газ, тим швидше настає стан наркозу (діазоту оксид, ізофлуран, фторотан), і навпаки (метоксифлуран, ефір для наркозу).

Із крові анестетична речовина надходить у тканини відповідно до коефіцієнта кров/тканина.

Вимоги. Сьогодні ні один із використовуваних засобів для інгаляційного наркозу не є «ідеальним».

Вважають, що засоби для наркозу повинні:

1. мати приємний запах
2. не ушкоджувати клітинні структури
3. не порушувати гомеостаз
4. не викликати ускладнень
5. мати достатню розчинність у крові і тканинах
6. забезпечувати швидке введення в наркоз і пробудження, тобто викликати легко керований наркоз достатньої глибини і тривалості.

Препарат	Настання, тривалість наркозу та пробудження, хв.	Переваги	Недоліки
Фторотан (Phlthorothanum)	5-7	Відсутність подразливої дії Глибокий наркоз Швидке настання хірургічного наркозу Сильна міорелаксація Швидке пробудження Можливість поєднання з киснем та діазоту оксидом Керована гіпотензія Розслаблення матки при операціях на плоді Активніший за ефір для наркозу в 4 рази, за діазоту оксид — у 50 разів	Пригнічення дихання, гіпоксія Брадикардія, аритмія Сильна артеріальна гіпотензія, колапс Підвищення внутрішньочерепного тиску Гепатит, некроз печінки Порушення протікання вагітності Слабша ніж у ефіру анальгезія Пост наркозна депресія (біля 60 хв)
Енфлуран (Enfluramum)	7-10	Глибокий наркоз Швидке настання хірургічного наркозу Сильна міорелаксація Швидке пробудження Малий ризик розвитку аритмії Помірна подразлива дія	Посмикування м'язів, судоми Пригнічення дихання, гіпоксія (необхідна штучна вентиляція легень) Артеріальна гіпотензія Підвищення внутрішньочерепного тиску (більше, ніж фторотан)

Ізофлуран (Isoflurane)	7-10	Глибокий наркоз Швидке настання хірургічного наркозу Сильна міорелаксація Малий ризик розвитку аритмій Підтримання нормального серцевого викиду Розширення коронарних судин, покращення трофіки міокарду Не впливає на мозковий кровообіг та внутрішньочерепний тиск	Їдкий запах, подразнення слизових Пригнічення дихання, гіпоксія (необхідна штучна вентиляція легень) Артеріальна гіпотензія Синдром коронарного обкрадування у хворих на стенокардію
Діазот оксид (Nitrogenium oxydulatum)	3-5	Відсутність подразливої дії Швидке настання хірургічного наркозу Швидке пробудження Виразена аналгезія Не пригнічує дихальний і судиноруховий центри Є найбезпечнішим засобом для наркозу	Недостатня глибина наркозу Недостатня міорелаксація Послаблення серцевих скорочень Порушення кровотворення Підвищення тиску в порожнинах з повітрям Дифузна гіпоксія
Ксенон (Xenonum)	5-7	Відсутність подразливої дії Наркоз більш глибокий, ніж при діазоту оксиді Швидке настання хірургічного наркозу Швидке пробудження Низка токсичність	Дифузна гіпоксія
Ефір для наркозу (Aetherpronaecosi)	15-20	Велика широта наркозної дії Слабкий пригнічувальний вплив на ЦНС, інші органи, дихання Достатня глибина і керованість наркозу Підвищення рівня цукру в крові	Виразена стадія збудження Повільне настання хірургічного наркозу Подразнення слизових Блювота Гіперсалівація Спазми горлянки Горючість

ПОКАЗАННЯ до використання засобів для інгалаційного наркозу

Базисний та комбінований наркоз при тривалих хірургічних операціях.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Подразнення слизових оболонок, гіперсалівація, бронхоспазм, зупинка дихання, виразена стадія збудження.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Бронхоспазм, гіперчутливість до анестетиків; наявна або можлива генетична схильність до розвитку злоякісної гіпертермії.

ЗАСОБИ ДЛЯ НЕІНГАЛЯЦІЙНОГО НАРКОЗУ

Неінгалаційний наркоз досягається парентеральним, рідше ентеральним введенням засобів для наркозу.

Із парентеральних шляхів введення засобів для наркозу найбільше поширення має *внутрішньовенний*.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Препарати для неінгалаційного (внутрішньовенного) наркозу за тривалістю дії після одноразово введеної дози поділяють на засоби:

- а) короткочасної дії (до 10-15 хв)**— кетаміну гідро хлорид (каліпсол), пропанідид (сомбревін), пропофол (диприван);
- б) середньої тривалості (20-50 хв)** — тіопентал-натрій, гексенал;
- в) тривалої дії (60 хв і більше)** — натрію оксибутират.

Препарат	Тривалість введення в наркоз, тривалість наркозу та пробудження, хв.	Переваги	Недоліки	Показання
КЕТАМІНУ ГІДРОХЛОРИД Ketamini hydrochloridum (kalincsol)	При в/в через 20-60 с і триває 5-10 хв, а при в/м — через 2-6 хв і триває 15-30 хв.	Ритм дихальних рухів і просвіт бронхіол не змінюються. Швидко розвивається стан наркозу — повна анальгезія у поєднанні з амнезією. Анальгезія після наркозу протягом 6-8 год.	Міорелаксація слабка, мимовільні рухи кінцівок. Ковтальний, гортаний, кашльовий рефлекс зберігаються і посилюються. Підвищує артеріальний тиск , збільшує кількість серцевих скорочень. Салівація. Підвищується внутрішньоочний і внутрішньочерепний тиск. Під час введення у наркоз і виходу з нього виникають марення, галюцинації і неприсмні сновидіння.	Короткочасні і операції, що не потребують релаксації м'язів. Ввідний наркоз.
ПРОПАНАІДИД Propandidum (сомбревін).	в/в через 10-30 с глибокий сон і короткочасну анальгезію; пробудження — через 3-5 хв. Для продовження наркозу можна повторно вводити 2/3-3/4 початкової дози.	Не кумулює. На паренхіматозні органи не впливає.	Мимовільні рухи (посмикування, тремор). Деяке зниження артеріального тиску, тахікардія. Ларингоспазм, короткочасне тахіпное з наступним пригніченням дихання. Блювання, біль голови, посилена салівація. Флебіт, тромбофлебіт. Може бути причиною розвитку анафілактичного шоку.	Короткочасні операції, що не потребують релаксації м'язів. Ввідний наркоз.
ПРОПОФОЛ Propofolium (диприван)	через 30 с після внутрішньовенного введення.	поновлення функцій після його впливу відбувається швидко	Рівномірно розподіляється у тканинах організму. Не має анальгезуючої дії. Артеріальна гіпертензія, брадикардія. Короткочасне апное	короткотривалі операції в амбулаторних умовах, діагностичні дослідження, репозиція уламків кісток, зняття швів

ТІОПЕНТАЛ-НАТРІЙ Thiopentalum-natrium	настає протягом 1-2 хв після дрімоти і глибокого сну, тривалість 20-40 хв	Знижується швидкість метаболізму в тканинах мозку, мозковий кровообіг, внутрішньочерепний тиск, зменшується потреба тканин у кисні.	Пригнічення свідомості, центру дихання, судинорухового центру. Значна артеріальна гіпотензія та аритмія. Не можна застосовувати, якщо немає апаратури для штучної вентиляції легень.	Короткочасні операції, що не потребують релаксації м'язів. Ввідний та базисний наркоз.
---	--	--	---	--

ПОКАЗАННЯ до використання неінгаляційних наркозних засобів

Короткочасні операції, що не потребують релаксації м'язів.
Ввідний наркоз.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Порушення CCC, розлади ЦНС (марення, яскраві ілюзії), алергічні реакції

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Гіперчутливість до препаратів, психічні розлади, дитячий вік

ІНШІ ВИДИ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ

Однією з основних умов для ефективного проведення оперативного втручання є адекватний анестезіологічний захист організму хворого від операційної травми, забезпечений мінімальною дією лікарських засобів із арсеналу засобів для наркозу.

Крім мононаркозу і комбінованого наркозу все частіше використовують інші види загального знеболювання (див. схему).

Транквіланестезія, транквіланальгезія (атаральгезія) — багатокомпонентне збалансоване загальне знеболювання, що ґрунтується на використанні **транквілізаторів** переважно бензодіазепінового ряду в поєднанні **із засобами для наркозу або наркотичними анальгетиками.**

Невролептанальгезія, невролептанестезія — ґрунтується на спільному використанні **нeuroлептиків** переважно бутирофенонового ряду (стан невролепсії) і **наркотичних анальгетиків або засобів для наркозу.**

Центральна анальгезія — досягається введенням переважно наркотичних анальгетиків у великих дозах з обов'язковою штучною вентиляцією легень.

Тотальна внутрішньовенна анестезія — досягається введенням **неінгаляційних засобів для наркозу** з препаратами, що забезпечують надійний рівень вегетативного захисту: **нeuroлептиками, транквілізаторами, наркотичними і ненаркотичними анальгетиками.**

СНОДІЙНІ ЗАСОБИ

До снодійних належать різноманітні за хімічною структурою лікарські засоби, які пригнічують функцію ЦНС і викликають сон, подібний до фізіологічного, полегшують засинання та поглиблюють сон (попереджують нічне пробудження).

НЕОБХІДНО ЗНАТИ:

1. Фізіологію сну, види порушень сну (інсомнії);
2. Класифікацію снодійних засобів;
3. Принципи раціональної терапії інсомнії;
4. Порівняльню характеристику барбітуратів, похідних бензодіазепіну, інших снодійних засобів;
5. Механізм дії, ефекти, ПЕ, протипоказання до використання барбітуратів;
6. Механізм дії, ефекти, ПЕ, протипоказання до використання бензодіазепінів;
7. Механізм дії, ефекти, ПЕ, протипоказання до використання препаратів різних груп;
8. Фармакобезпеку використання снодійних засобів.

СОН

У всіх живих істот (від простих до людини) всі органи і системи організму функціонують відповідно до **циркадних** (від латинських слів «сігса» — біля і «dies» — день) або добових ритмів.

Найбільш виражені коливання циркадних ритмів під час переходу організму від сну до неспання, а також вони виявляються під час сну.

Фізіологічне значення циркадних ритмів у людини і тварин полягає у:

1. регуляції ритмічної діяльності фізіологічних функцій і обміну речовин (під час сну посилюється метаболічна функція печінки, відбувається «саморегуляція» ЦНС, відбувається вивільнення гормону зростання. Чим довше дитина спить, тим краще вона росте);

2. взаємодії організму з довкіллям (відбувається підготовка організму до активної взаємодії під час неспання (нормальної реакції на подразник, можливість адекватного аналізу змін середовища, організм готовий приймати їжу, тощо)).

Якщо до цього додати, що третина життя чоловік проводить уві сні, то стане зрозумілою життєва необхідність сну.

Безсонна людина активно взаємодіє з довкіллям. В стані сну ця взаємодія не зникає, але має ряд фізіологічних відмінностей.

СОН - активний процес, необхідний для відновлення енергетичних ресурсів і функцій ЦНС.

Він є захисним механізмом і забезпечує перехід організму від активної діяльності до стану спокою. Механізм сну дуже складний і до кінця не з'ясований.

Розрізняють пробуджуючу систему і систему засипання (гіпногенна система).

Обидві системи пов'язані з лімбічною системою і корою великих півкуль мозку.

Під час сну активність гіпногенної системи зростає, а пробуджувальної знижується.

Хімічна основа сну достеменно невідома, виділено пептид сну, що володіє гіпногенною дією, під час сну накопичуються ГАМК, серотонін, АЦХ, а під час пробудження переважають катехоламіни (адреналін).

Снодійні ЛС змінюють співвідношення цих систем на користь гіпногенної.

ВИДИ СНУ

Повільний і швидкий сон

Встановлено, що сон не є однорідним станом і складається з двох фаз, які чергуються між собою, виділяють **повільну і швидку фази**, об'єднані в цикли по 1,5 — 2 год.

Під час нічного сну змінюється 4 — 5 циклів.

Всього повільний сон займає 75 — 80%, швидкий сон — 20—25% тривалості сну.

1. ПОВІЛЬНИЙ СОН (синхронізований, переднемозковий сон, сон без швидких рухів очних яблук, регулюється таламусом, передньою частиною гіпоталамусу), мозок функціонує синхронно - як ансамбль нейронів, які синхронно генерують пачки низькочастотних імпульсів, що чергуються з тривалими паузами мовчання.

Крім того, фазі повільного сну (ФПС) властиво закономірне чергування кількох *стадій (рівнів) глибини*:

Перша стадія — це поштовхоподібні переходи від активного неспання до стану сонливості.

Друга стадія відповідає дрімоті (зникнення альфа-ритму).

Третя стадія є початком власне сну — поверховий сон («сонні веретена»),

Четверта і п'ята — це глибокий сон (дельта-сон).

В мозку переважає функція ГАМК- і холінергічних синапсів, тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (посилюється холінергічна інервація).

Спостерігається: помірне зниження тону скелетних м'язів, температури тіла, АТ, частоти дихання і пульсу, обмінних процеси, секреції залоз. Зростають синтез АТФ і секреція гормону росту, хоча в тканинах зменшується вміст білка, у хворих людей можливі бронхоспазм, зупинка дихання і серця.

Фази повільного сну складають близько 75% часу сну, триває 1,5 год. в кожному циклі.

Значення. Вважається, що повільний сон необхідний для оптимізації управління внутрішніми органами.

Дефіцит повільного сну супроводжується хронічною втомою, тривогою, дратівливістю зниженням розумової працездатності, руховою невідповідністю.

Після цього різко змінюється якість сну — з'являються швидкі рухи очних яблук, пришвидшується дихання, змінюється пульс, виникають хаотичні м'язові скорочення – настає **фаза швидкого сну**. Глибина сну в цій фазі збільшується, хоч на ЕЕГ реєструється картина, властива періоду неспання. Саме тому фазу швидкого сну (ФШС) називають парадоксальною.

2. ШВИДКИЙ СОН (парадоксальний, десинхронізований, заднемозковий сон, сон з швидкими рухами очних яблук, регулюється ретикулярною формацією заднього мозку (блакитна пляма), збуджуючою потиличну (зорову) кору).

У мозку переважає функція холінергічних синапсів, підвищується тонус симпатичного **відділу вегетативної нервової системи (посилюється адренергічна інервація).**

ЕЕГ швидкого сну десинхронізована, властива стану неспання. Сплячий бачить сновидіння.

Спостерігається: повне розслаблення скелетних м'язів, швидкі рухи очних яблук, почастищення дихання, зростає секреція адреналіну і глюкокортикоїдів, збільшується синтез РНК і білка в мозку, посилюється обмін речовин і споживання кисню мозком, - підвищується тонус судин (підйом АТ) і посилюється робота серця (збільшується ЧСС), у хворих людей у фазі швидкого сну з'являється ризик інфаркту міокарду, аритмії, болю при виразковій хворобі.

У вечірніх циклах швидкий сон представлений дуже мало, в ранішніх циклах його доля збільшується.

В цілому фаза швидкого сну займає близько 25% часу сну.

Значення. Швидкий сон, створюючи особливий режим функціонування кори великих півкуль, необхідний для психологічного захисту, емоційної розрядки, відбору інформації і консолідації довгострокової пам'яті, забування непотрібної інформації, формування програм майбутньої діяльності мозку.

Дефіцит швидкого сну наводить до труднощів у вирішенні міжособових і професійних проблем, збудження, галюцинацій. Виконання складних завдань, які вимагають активної уваги, може не погіршуватися, але вирішення простих завдань дається важко.

Тривалість сну складає:

- ✚ у новонароджених 12 — 16 год. на добу;
- ✚ у дорослих — 6 — 8 год. на добу;
- ✚ у літніх людей — 4 — 6 год. на добу.

Правильне чергування і співвідношення фаз є ознакою нормального сну. Будь-яке порушення балансу фаз наводить до порушень ЦНС.

ІНСОМНІЯ

Розлади сну, безсоння (інсомнія)

Порушення сну широко поширені у світі – 90% людей хоча б один раз страждали безсонням, 38 — 45 % населення невдоволені своїм сном, 1/3 населення страждає епізодичними або постійними розладами сну, що вимагають лікування.

Порушення нічного сну — **інсомнія** (термін **безсоння** не є коректним, оскільки власне безсоння, тобто відсутність у потреби у сні є досить рідкісним і мало вивченим явищем) — характеризується кількісними і якісними змінами структури і формули сну.

Інсомнія— одна з серйозних медичних проблем у людей старечого віку, людей, що мають проблеми у особистому і професійному житті (при психогенно зумовлених невротичних і психотичних розладах частота безсоння досягає 80 %).

Можливі причини безсоння:

- ✚ Вікові особливості організму
 - Юнацький вік (надмірна емоційність);
 - Старший вік (виснаження систем регуляції сну/неспанья);
- ✚ Вживання ЛЗ, що впливають на ЦНС
 - Психостимулюючих речовин (кофеїн, нікотин);
 - Вживання алкоголю;
- ✚ Психічні порушення
 - Органічні зміни психіки (шизофренія, манії);
 - Невротичні розлади (стан тривоги, страху);
 - Гострий або хронічний стрес, такий, який буває в результаті важкої втрати (втрати близьких);
- ✚ Порушення добових ритмів (викликаних нічними змінами);
- ✚ Нічне хрпіння;
- ✚ Ожиріння.

Види безсоння

Розрізняють 3 основних форми порушення сну:

1. **порушення процесу засинання** ("юнацька" форма), пов'язане з послабленням функцій гальмівної системи ствола мозку, переважанням активуючої системи ретикулярної формації і гіперфункцією лімбічної системи (емоції);

2) **поверхневий сон з частими пробудженнями** і важким повторним засинанням в результаті переважання фази "швидкого" сну;

3) **швидке засинання з нетривалим сном** в результаті зниження активності гіпногенної системи ("старече" безсоння).

1-а форма зазвичай зустрічається у молодих, а 2-а і 3-а - в літніх осіб з склерозом судин мозку.

Тривалість безсоння у пацієнта має важливе діагностичне значення:

1. Короткочасне безсоння, що продовжується всього лише декілька днів, часто є результатом сильного стресу, гострого захворювання або самолікування, може бути усунене без застосування снодійних засобів;

2. Безсоння, що продовжується більш 3-х тижнів, вважається хронічним, зазвичай має різні причини і вимагає використання снодійних засобів.

Наслідки інсомнії

1. Дослідження, проведені на тваринах, показали, що позбавлення їх сну впродовж трьох днів і більше наводить не лише до розладу функції нервової, серцево-судинної, сечовидільної систем, органів травлення, обміну речовин, але і до розвитку дегенеративних (некротичних) змін в структурі нервових клітин.

2. Безсоння негативно впливає на загальний стан організму людини, знижує його працездатність, психічну активність людини, викликає швидку стомлюваність, підвищену дратівливість, психічну невірноваженість, веде до розвитку стану постійного стресу, негативно позначається на спілкуванні людини в колективі, гальмує процес одужання при захворюваннях внутрішніх органів.

3. Безсоння є одним з чинників ризику розвитку гіпертонічної або ішемічної хвороби, гіпертонічного кризу, нападу стенокардії.

4. Стійке безсоння є чинником ризику і передвісником депресії, хронічне безсоння також пов'язане з підвищеним ризиком автомобільних катастроф, підвищеним вживанням алкоголю і сонливістю протягом дня.

Терапія інсомнії

Поведінкова терапія безсоння

1. Слід усунути (по можливості) фактори, що провокують інсомнію (страхи, переживання – при допомозі психотерапії, зовнішні фактори (звуки, запахи) – зміною місця сну, порушення режиму роботи і відпочинку, тощо);

2. Пацієнтів слід навчити лягати спати лише тоді, коли їм хочеться спати, і користуватися спальнею лише для сну і сексу, а не для читання, перегляду телепередач, їди або роботи (якщо пацієнти не можуть заснути після 15–20 хвилин перебування в ліжку, їм слід піднятися з ліжка і перейти в іншу кімнату. Читати вони повинні при слабкому світлі і уникати перегляду передач по телевізору, який випромінює яскраве світло і тому надає збуджуючу дію; пацієнтам слід повернутися в ліжку, лише коли їм захочеться спати. Мета полягає у відновленні психологічного зв'язку між спальнею і сном, а не між спальнею і безсонням);

3. Пацієнтів слід навчити вставати з ліжка в той же час кожен ранок, незалежно від того, скільки вони проспали протягом попередньої ночі. Це стабілізує графік сну–неспання і підвищує ефективність сну;

4. Короткий сон в денний час слід звести до мінімуму або взагалі уникати, аби підвищити прагнення до сну вночі. Якщо пацієнт потребує денного сну, 30-хвилинний короткий сон опівдні, ймовірно, не порушить сну вночі.

Медикаментозна терапія безсоння

В тому випадку, коли не медикаментозна терапія інсомнії є недостатньою, використовують ЛЗ:

В разі невротичних розладів – седативні засоби:

В разі стійких страхів, тривог, переживань, при неефективності седативних засобів – транквілізатори;

При неефективності інших засобів, за умов наявності хронічного безсоння (порушення сну протягом 3— 4 тижн.), призначають снодійні засоби.

СНОДІЙНІ ЗАСОБИ

Снодійні засоби полегшують засипання, підвищують глибину і тривалість сну та застосовуються для лікування безсоння (інсомнії).

КЛАСИФІКАЦІЯ фармакотерапевтична

За характером впливу на систему сну/неспання снодійні ЛС підрозділяють на 2 групи:

1) СНОДІЙНІ З НАРКОТИЧНИМ ТИПОМ ДІЇ

А) гетероциклічні сполуки (барбітурати): фенобарбітал, барбітал, барбітал-натрій, барбаміл, етамінал-натрій, циклобарбітал;

Б) аліфатичні сполуки (хлоралгідрат, бромізовал);

Пригнічують активуючу ретикулярну формулю кори головного мозку, викликають не фізіологічний сон, для якого характерна:

✚ відсутність вибіркової дії на ЦНС (діють незалежно від наявності/відсутності потреби у сні, впливають на різні відділи ЦНС);

✚ виражена послідовність розвитку заспокійливого, снодійного і наркотичного ефектів залежно від доз;

✚ зменшення тривалості фази "швидкого" сну і подовження тривалості фази "повільного сну", невиспаність, денна сонливість, розлади уваги;

✚ наявність феномену "віддачі" при раптовій відміні, який характеризується укороченням "повільного" і подовженням фази "швидкого" сну, наявністю кошмарних сновидінь, частими нічними пробудженнями.

2) СНОДІЙНІ З СЕДАТИВНИМ, ТРАНКВІЛІЗУЮЧИМ ЕФЕКТОМ

А) похідні бензодіазепіну: нітразепам, флунітразепам, мідазолам, феназепам і ін.;

Б) сполуки різної хімічної будови: зопіклон, золпідем, доксиламін.

Пригнічують лімбічну (емоційну) систему і її зв'язки з іншими системами, сприяють настанню сну, наближеного до фізіологічного. Для них характерні:

- ✚ наявність вибіркової дії на ЦНС (діють за умови наявності потреби у сні, не викликають примусового сну);
- ✚ менший вплив на баланс швидкого і повільного сну;
- ✚ менший постгіпнотичний ефект - невиспаність, денна сонливість, розлади уваги;

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРЕПАРАТІВ хімічна

Класифікація снодійних засобів ґрунтується на їхній хімічній будові і має 3 основні групи:

1. **Барбітурати і споріднені з ними сполуки (фенобарбітал (люмінал), циклобарбітал (фанідорм), барбаміл (амітал-натрій), етамінал-натрій, рідше –гексенал, тіопентал-натрій)** – викликають штучний, «примусовий» сон, навіть без потреби організму у сні, порушують структуру сну, мають сильний постгіпнотичний ефект, мають синдром віддачі (болісне безсоння, жажливі сновидіння), толерантність, пригнічують дихання.

2. **Похідні бензодіазепіну (нітразепам(берлідорм, радедорм, еуноктин), флунітразепам (рогіпнол), мідазолам (дормікум), рідше - діазепам, феназепам)** – викликають сон, ближчий до фізіологічного, полегшують засинання, мають постгіпнотичний, міорелаксуючий ефект, при використанні більше 15-20 днів розвивається толерантність.

3. **Снодійні різних хімічних груп - хлоралгідрат, бромізовал, зопіклон (імован, соннат, сонован), золпідем(івадал, гіпноген), доксиламін(донорміл)** – полегшують засинання, не порушують структури сну, не мають пост гіпнотичного ефекту.

Крім перелічених симптоматичних снодійних засобів для коригування порушень сну за спеціальними показаннями можна використовувати окремі препарати з інших фармакологічних груп:

1. **седативні засоби** (калію бромід, натрію бромід, препарати валеріани, собачої кропиви п'ятилопатевої (пустирник), синюхи блакитної та ін.);
2. **невролептики** (аміназин, хлорпротиксен тощо) в малих дозах;
3. **антидепресанти з вираженим седативним ефектом** (амітриптилін, азафен, піразидол);
4. **протигістамінні засоби** (димедрол, дипразин, супрастин).

МЕХАНІЗМ ДІЇ

1. **Барбітурати** – пригнічення постсинаптичних структур головного мозку, послаблення активності нейронів кори головного мозку, посилення впливу гальмівних медіаторів ЦНС (ГАМК) за рахунок стимуляції специфічних барбітуратних рецепторів і збільшення активності ГАМК;

2. **Бензодіазепіни, зопіклон, золпідем** - пригнічення постсинаптичних структур головного мозку, послаблення активності нейронів кори головного мозку, посилення впливу гальмівних медіаторів ЦНС (ГАМК) за рахунок стимуляції специфічних бензодіазепінових рецепторів, **збільшення їх чутливості до ГАМК**, збільшення вмісту ГАМК внаслідок попередження її руйнування (**блокада ГАМК-трансамінази**);

3. **Доксиламін** -блокує гістамінові **H₁-рецептори** та **M-холінорецептори ЦНС**.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **Снодійний та седативний ефекти** (всі препарати);
2. **Міорелаксуючий, протисудомний** (бензодіазепіни, барбітурати, золпідем);
3. **Анксиолітичний, проти страховий** (бензодіазепіни, золпідем);
4. **Потенціюючий** (посилюють дію інших ЛЗ, що пригнічують ЦНС).

ПОКАЗАННЯ

1. **Порушення засинання** (мідазолам, циклобарбітал, зопіклон, золпідем, доксиламін, бромізовал);
2. **Порушення тривалості сну** (нітразепам, флунітразепам, фенобарбітал, золпідем);

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **Толерантність** (втрата ефекту через 14 днів);
2. **Пристрасть** (при тривалому застосуванні);
3. **Синдром відміни** (безсоння, жакливі, яскраві сновидіння);
4. **Розлади сну** (зменшують тривалість фази швидкого сну (ФСШ);
5. **Постгіпнотичний ефект**((втома, порушення уваги, сонливість);
6. **Кумуляція** (для препаратів тривалої дії – фенобарбітал, циклобарбітал, нітразепам);
7. **Пригнічення дихання** (барбітурати).

ПРОТИПОКАЗАННЯ

1. Вживання алкоголю;
2. Робота, пов'язана з швидкою реакцією та підвищеною увагою;
3. Міастенія;
4. Тяжка дихальна або печінкова недостатність;
5. Період вагітності або годування груддю, а також пологи;
6. Несумісні з трициклічними антидепресантами, міорелаксантами, атропіну сульфату, опіоїдними анальгетиками, протикашльовими засобами центральної дії, нейролептиками – потенціювання пригнічуючої дії на ЦНС.

Незважаючи на численність снодійних засобів, жоден з них **не відповідає вимогам бездоганного снодійного**, а саме:

1. надійно підтримувати нормальний сон
2. при порушеннях сну індукувати фізіологічний сон
3. не створювати побічних ефектів
4. не викликати постгіпнотичного стану
5. не викликати зниження ефективності при повторному застосуванні
6. не викликати лікарської залежності тощо.

Найсуттєвішим недоліком більшості снодійних засобів є те, що сон, який вони викликають, не є фізіологічним.

Таким чином, накопичений досвід щодо ефектів снодійних засобів дає змогу зробити висновок, що **призначення снодійних засобів при інсомнії може бути виправдане лише в тих випадках**, коли етіотропне лікування неможливе або неефективне, а також тоді, коли всі інші немедикаментозні способи лікування (гігієнічні, фізичні, психотерапевтичні тощо) повністю вичерпані.

Рациональну фармакотерапію безсоння, особливо хронічного у дорослих і людей старшого віку, характеризують шість основних принципів:

- 1) застосовувати найнижчі ефективні дози;
- 2) використовувати стрибкоподібне дозування (від двох до трьох раз на тиждень) з метою попередження толерантності;
- 3) прописувати ліки для короточасного вживання (тобто регулярно в течію не більше 3-4 тижнів) з метою попередження толерантності та пристрасті;
- 4) припиняти вживання ліків поступово;
- 5) стежити за тим, аби безсоння не поновилося після припинення терапії.
- 6) використовувати препарати з коротким періодом напіввиведення, аби звести до мінімуму седативний ефект в денний час.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ІНСОМНІЇ

Сьогодні сформувалось таке уявлення про *фармакологію снодійних засобів* (А. М. Вейн, К. Хехт, 1989):

1. **Снодійні засоби шляхом редукції ФШС, викликають порушення циклів сну.**
2. **Припинення приймання снодійних призводить до зростання тривалості ФШС (феномен віддачі або рикошету).** Оскільки під час ФШС підвищуються вегетативні і гормональні функції організму, в цей час зростає небезпека виникнення інсульту та інфаркту міокарда.

3. При постійному застосуванні снодійних засобів подовжуються періоди засинання і нічного пробудження. Отже загальна тривалість неспання стає значно більшою і навіть перевищує її у хворих, які снодійних не приймають.

4. Як правило, ефект снодійних засобів втрачається через два тижні. З цієї причини пацієнти часто самостійно збільшують дозу, приймають додаткові засоби або посилюють дію снодійних за допомогою алкогольних напоїв, що різко збільшує ризик тяжких ускладнень.

5. У разі тривалого (багаторічного) приймання снодійних засобів виникає лікарська залежність.

6. Деякі снодійні засоби, насамперед барбітурати, повільно виводяться з організму. При повторному застосуванні відбувається накопичення їх або їхніх метаболітів. На найбільшу небезпеку наражаються особи літнього віку, у яких біотрансформація лікарських речовин уповільнена. Ризик лікарської інтоксикації з віком збільшується, у зв'язку з чим застосування барбітуратів після 60 років протипоказане.

7. Усі снодійні засоби мають побічну дію, індивідуально різноманітну і зростаючу при постійному прийманні.

8. Більшість снодійних засобів має побічну дію вже наступного ранку: втома, розбитість, зниження працездатності тощо.

9. Особливо обережно мають приймати снодійні засоби водії. Кумулятивні властивості препаратів спричиняють зниження реактивності і збільшують небезпеку виникнення нещасних випадків.

10. Оскільки ефект снодійних засобів посилюється алкоголем, під час приймання цих препаратів вживання алкогольних напоїв протипоказане.

Порівняльна характеристика препаратів різних груп

Препарати	Переваги	Недоліки
Барбітурати фенobarбітал (люмінал), барбаміл (амітал-натрій), етамінал-натрій	Сильна снодійна дія, гарантоване засинання незалежно від стану ЦНС, причини інсомнії	Порушення структури сну («наркозний сон»), не виспаність після пробудження, постгіпнотичний ефект (втома, порушення уваги, сонливість), звикання, пристрасть, мають синдром віддачі – погіршення сну, жахливі сни
Бензодіазепіни нітразепам (берлідорм, радедорм, еуноктин), флунітразепам (рогіпнол), діазепам (седуксен)	Сон більш наближений до фізіологічного, збільшується тривалість і глибина сну, менший постгіпнотичний ефект, полегшене засинання, особливо на фоні інсомнії внаслідок переживань, страхів	Погіршення уваги та реакції, непевність рухів, звикання, пристрасть, мають синдром відміни
Препарати різних груп зопіклон (імован, соннат, сонован), золпідем (івадал, гіпноген), доксиламін (донорміл)	Сон максимально наближений до фізіологічного, покращують засинання та якість сну, попереджують нічні пробудження, практично відсутній постгіпнотичний ефект, денна втома, погіршення уваги	Толерантність, звикання, синдром відміни, незначні розлади уваги та реакції, не ефективні при органічних розладах сну, інсомнії внаслідок сильного болю

Вплив снодійних засобів на тривалість і структуру сну

Показник	Бензодіазепіни	Зопіклон	Золпідем	Барбітурати
Тривалість сну	↑	↑	↑	↑
Час засипання	↓	↓↓	↓↓	↓
Повільний сон	↓	↓	↑	↓↓
Швидкий сон	↓	↔	↔	↓↓
Рухи уві сні	↓	↓	↓	↓
Нічні пробудження	↓	↓	↓	↓

Примітка: ↑ - підвищення, ↓ - зниження, ↔ - відсутність змін.

Нижче наводиться коротка характеристика класичних снодійних засобів.

БАРБІТУРАТИ КЛАСИФІКАЦІЯ

Барбітурати є похідними барбітурової кислоти — сполуки двоосновної маленової кислоти із сечовиною.

1. **Барбітурати тривалої дії(8-12 год)- ФЕНОБАРБІТАЛ** (люмінал), **БАРБАМІЛ** (амітал-натрій), **ЕТАМІНАЛ-НАТРІЙ** (нембутал) та **середньої тривалості дії (до 6 год)- ЦИКЛОБАРБІТАЛ** (реладорм) -застосовують як снодійні засоби;

2. **Барбітурати ультракороткої дії (10-20 хв) – ГЕКСЕНАЛ, ТІОПЕНТАЛ НАТРІЙ**,застосовують переважно для неінгалаційного наркозу.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Пригнічують ЦНС, зв'язуючись у мозку з барбітурат-рецепторами (рецепторним комплексом, що містить хлорний канал, рецептор ГАМК-А і бензодіазепіновий рецептор), знижують збудженість нейронів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Снодійний, седативний, протисудомний ефект.

Снодійний ефект барбітуратів полягає у **прискореному засинанні** й тяжкому пробудженні, діють на пацієнтів як за наявності порушень сну, так і без них (наркозний сон).

Снодійний ефект розвивається через 30-60 хв.

Седативний ефект барбітуратів виникає при призначенні доз нижчих за гіпнотичні (1/3-1/20 снодійної дози), що використовується у випадках комбінування барбітуратів з іншими лікарськими засобами, наприклад при вегетативно-судинній дистонії, гіпертензивній і виразковій хворобах для отримання анальгетичного ефекту.

Протисудомний ефект барбітуратів виникає при введенні вищих доз препаратів. Фенобарбітал — найактивніший з барбітуратів — є високоефективним і безпечним *протиепілептичним* засобом (за рахунок етильної групи у п'ятому положенні).

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

1. Барбітурати викликають скорочення ФШС і дельта-сну, порушують ритмічність циклів сну.

2. Приймаючи барбітурати, хворі відзначають погіршення запам'ятовування, втрату гостроти сприймання, гнучкості і рухливості психічних процесів

3. Навіть після одноразового прийому барбітуратів спостерігається постгіпнотичний ефект (запаморочення, слабкість, непевна хода, недоладне мовлення, нудота тощо), який посилюється при повторному застосуванні.

4. Після безсонної ночі хворий робить менше помилок, ніж після ночі з прийманням барбітурату перед сном.

5. До препаратів розвивається пристрасть та толерантність (через 14 днів використання).

6. Енобарбітал, барбаміл, етамінал-натрій порівняно мало метаболізуються і повільно виділяються з організму, внаслідок чого відбувається їх кумуляція.

7. Барбітурати є індукторами мікосомальних ферментів печінки, посилюють метаболічну функцію печінки, тому їх поєднання з іншими ЛЗ (антикоагулянтами, глюкокортикостероїдами, гормональними контрацептивами) є небезпечним, оскільки прискорюється інактивація цих препаратів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

1. гіперчутливість до похідних барбітурової кислоти;
2. тяжка дихальна недостатність незалежно від причини, синдром нічного апное, респіраторні захворювання із задишкою, обструктивним синдромом;
3. тяжка печінкова і ниркова недостатність;
4. міастенія (*myasthenia gravis*);
5. гостре отруєння препаратами, що пригнічують центральну нервову систему, або алкоголем.
6. алкоголізм, медикаментозна та наркотична залежність (у т.ч. в анамнезі).
7. вагітні та жінки, які годують груддю.
8. діти та особи літнього віку (старше 65 років).
9. депресивні стани, депресія.

ТОКСИКОЛОГІЯ БАРБІТУРАТИВ

Смертельна доза становить приблизно 10 лікарських доз з великими індивідуальними різницями.

Токсичні дози барбітуратів (5-10 г) призводять до глибокого пригнічення ЦНС — наркоз, навіть смерть, внаслідок паралічу дихального і судинорухового центрів. При цьому індивідуальні варіанти надзвичайно великі — можна врятувати людину після прийняття 20 г фенобарбіталу і можлива смерть після прийняття 1,5 г його

Клініка. Гостре отруєння снодійними перш за все супроводжується пригніченням функцій центральної нервової системи. Провідним

симптомом являється порушення дихання і прогресуючий розвиток кисневого голодування.

Дихання стає рідким, переривчастим. Усі види рефлекторної діяльності подавлені. Зірці спочатку звужуються і реагують на світло, а потім (внаслідок кисневого голодування) розширюються і на світло уже не реагують. Різко страждає функція нирок: зменшення діурезу сповільнює елімінацію барбітуратів з організму. Смерть настає внаслідок паралічу дихального центру і гострого порушення кровообігу.

Спостерігаються 4 клінічні стадії інтоксикації:

Стадія 1 - "*засинання*": характеризується сонливістю, апатією, зниженням реакції на зовнішні подразники, але контакт з хворим можна встановити.

Стадія 2 - "*поверхнева кома*": відзначається втрата свідомості. На больове подразнення пацієнт може відповідати слабкою руховою реакцією, короточасним розширенням зіниць. Ковтати стає тяжко, слабшає кашльовий рефлекс, приєднуються порушення дихання через западання язика.

Характерно підвищення температури тіла до 39-40° С.

Стадія 3 - "*глибока кома*": характеризується відсутністю усіх рефлексів, спостерігаються ознаки загрозливого погіршення життєво важливих функцій організму. На перший план виступають порушення дихання від поверхневого, аритмічного до повного його паралічу внаслідок пригнічення діяльності ЦНС.

Стадія 4 - "*посткоматозний стан*": поступово відновлюється свідомість. В першу добу після пробудження спостерігається плаксивість, іноді помірне психомоторне збудження, порушення сну. Частими ускладненнями являються пневмонії, трахеобронхіти, пролежні.

Отруєння барбітуратами потребує невідкладної допомоги і спрямоване на підтримку дихання і стабілізацію гемодинаміки.

Лікування при гострих отруєннях проводять за загальними принципами:

1. **прискорене виведення отрути** (промивання шлунка, форсований діурез, введення лужних розчинів, гемодіаліз)

2. **відновлення життєво важливих функцій** — дихання, кровообігу (кисень, штучна вентиляція легень, зокрема застосування дихальних апаратів або респіратор з трахеотомією)

3. **аналептики** (бемегрид, кордіамін) призначають тільки в разі легких форм отруєння; при тяжких формах вони навіть можуть погіршити стан хворого.

1. В першу чергу необхідно **видалити токсин з шлунку, зменшити його вміст в крові, підтримати дихання і серцево-судинну систему.**

Токсин з шлунку видаляють шляхом промивання (чим раніше почато промивання, тим воно ефективніше), витрачають *10-13 л води*, доцільне повторне промивання, краще через зонд.

Якщо потерпілий в свідомості і зонд відсутній, промивання здійснюють наданням хворому випити кілька стаканів теплої води з наступним викликанням блювання (подрозненням зіву). Блювання можна викликати порошком гірчиці (*% - 1 чайна ложка на склянку теплої води*), повареною сіллю (*2 столові ложки на склянку води*), теплою мильною водою (*1 склянка*) або блювотним засобом, у тому числі *апоморфін* під шкіру (*1 мл 0,5% розчину*).

Для зв'язування токсину в шлунку використовують *вугілля активоване*, 20-50 г якого у вигляді водної суспензії вводять в шлунок. Прореаговане вугілля (*через 10 хвилин*) необхідно вивести з шлунку, тому що адсорбція токсину представляє оборотний процес. Ту частину токсину, що надійшла до шлунку, можна вивести за допомогою проносних засобів. Перевагу віддають *сульфату натрія (глауберова сіль)*, 30-50г. *Сульфат магнію (гірка сіль)* при порушенні функції нирок може причинити значне пригнічення ЦНС.

НЕ рекомендується касторова олія. Для прискореної елімінації барбітуратів, що адсорбувались, і подальшого їх виділення нирками дають велику кількість рідини і призначають сечогінні засоби.

Якщо пацієнт в свідомості, то рідина (звичайна вода) приймається усередину, у випадках важкого отруєння в/в вводять 5% розчин *глюкози* або ізотонічний розчин *натрія хлориду* (*до 2-3 л на добу*). Ці заходи здійснюють тільки в тих випадках, якщо видільна функція нирок збережена.

При вираженому порушенні дихання проводять інтубацію трахеї, відсмоктування вмісту бронхів і штучну вентиляцію легенів. Часте перевертання пацієнта, відсмоктування рідини з дихальних шляхів, заохочування пацієнта кашляти після пробудження применшує ризик виникнення дихальних ускладнень.

2. Форсований лужний діурез, адекватна кількість рідини, корекція кислотно-лужного і електролітного балансу:

- *Маніт (Манітол)*, осмотичний діуретик, 15% 200-400 мл в/в або
- *Фуросемід (Лазикс)*, петльовий діуретик, 1% 2-6 мл в/в;
- Інтенсивна інфузійна терапія *поліглюкіном, реополіглюкіном, неогемодезом*
- *Натрію бікарбонат* до 20.0 г як в/в інфузія 500 мл 4% розчину.

Кислотно-лужний баланс сечі треба підтримувати на рівні рН 7,5-8,5. Це сприяє значному підвищенню екскреції барбітуратів.

3. Антидотна терапія аналептиками: *бемегрид 0.5% 5-10 мл в/в* або в/м. Антидотну терапію аналептиками **проводять тільки на I-II стадіях отруєння**. Аналептики протипоказані при ускладненому коматозному стані, тому що ці засоби після короткострокової стимуляції

довгастого мозку виявляють *протилежний ефект*: посилюють дихальну депресію, підвищують споживання кисню та сприяють виникненню аритмій, серцевій та циркуляційній недостатності.

4. *Сульфамфокан, нікетамід (кордіамін), кофеїн, ефедрин* кожні 3-4 години.

5. *Норадреналін гідротартрат* (0.2% - 1 мл) + *допамн* 4% 5 мл в 400 мл поліглюкіну в/в крапельно.

6. Вітаміни: В1 6% розчину 5 мл, В6 5% - 6-8 мл, В₁₂ 0,01% 6 мл і С 5% -5-10 мл.

Для відновлення судинного тонусу використовують судинозвужувальні засоби. Для стимуляції серцевої діяльності - глікозиди швидкої дії, при зупинці серця вводять *адреналін* в порожнину лівого шлуночка з подальшим масажем через грудну клітку.

ПРОГНОЗ

Результати лікування, безсумнівно, залежать від прийнятої дози. Іноді 15-20-разова снодійна доза може викликати необоротний стан.

Як правило, прогноз сприятливий, якщо протягом 36 годин від моменту отруєння вдається відновити стан, але ще протягом 4 днів після отруєння барбітуратами життя хворого не можна вважати поза небезпекою.

ВЗАЄМОДІЇ

У процесі комбінованої терапії можлива небезпечна взаємодія з іншими препаратами (антикоагулянтами групи кумарину, кортикостероїдами, пероральними контрацептивами, протиепілептичними засобами, ергокальциферолом тощо) внаслідок індукції мікросомальних ферментів печінки.

З тієї ж причини після двох тижнів постійного застосування снодійний ефект барбітуратів припиняється (*фармакокінетична толерантність*).

ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ КЛАСИФІКАЦІЯ

А. Снодійний ефект різних транквілізаторів виражений неоднаково, у зв'язку з чим їх розподіляють на «денні» і «нічні»:

1. До «денних» належить **МЕДАЗЕПАМ** (рудотель), **ГІДАЗЕПАМ**, **ДИКАЛІО КЛОРАЗЕПАТ** (транксен), **ТОФІЗЕПАМ**, **МЕБІКАР** (адаптол, транквілар), які мало впливають на стан неспання і не перешкоджають будь-якому виду активної діяльності.

2. До «нічних» транквілізаторів належить **НІТРАЗЕПАМ** (суноктин, радедор), **ФЕНАЗЕПАМ**, **ФЛУНІТРАЗЕПАМ** (рогіпнол), **МІДАЗОЛАМ** (дормікум), **ДІАЗЕПАМ** (сибазон, седуксен, реланіум, валіум), **ХЛОРДІАЗЕПОКСИД** (хлосепід, еленіум), **ОКСАЗЕПАМ** (нозепам, тазепам), **ЛОРАЗЕПАМ** (лорафен, тавор, ативан). Характерною

властивістю цих транквілізаторів є виразний гіпнотичний ефект, що дає змогу використовувати їх як снодійні засоби.

Б. В залежності від тривалості дії препаратів їх поділяють на тривалодіючі ($T_{1/2}$ понад 10 год) і короткодіючі ($T_{1/2}$ менше 10 год):

1. До препаратів **короткої дії** належить нозепам ($T_{1/2}$ 2-5 год), **оксазепам, тріазолам, ноктамід** та ін. Саме цим препаратам віддають перевагу при інсомнії, особливо якщо є потреба тривалого лікування.

2. До препаратів **тривалої дії** належить **нітразепам** (еуноктин) — препарат із **снодійним ефектом 6-8 год**, $T_{1/2}$ близько 25 год, **флунітразепам, діазепам, хлосепід, феназепам, лоразепам**.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

1. Зв'язуються з бензодіазепіновими рецепторами кори головного мозку;

2. Посилюють активність гама-аміномасляної кислоти - головного гальмівного медіатора головного мозку.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Виявляють анксиолітичну, міорелаксуючу, гіпноседативну та протисудомну активність.

Під впливом похідних бензодіазепіну передусім зникають розлади засинання, властиві для різноманітних невротичних і неврозоподібних станів.

Внаслідок загального заспокоєння швидше настає сон, **хоча власне снодійного ефекту, подібного до ефекту барбітуратів**, коли сон має ніби насильницький характер, більшість похідних **бензодіазепіну не мають**.

При їх застосуванні не тільки прискорюється засинання, а й збільшується тривалість і глибина сну практично при всіх неврозах, неврозоподібних станах, психопатіях, а також соматичних захворюваннях з порушеннями сну.

Сон, який викликають *транквілізатори*, ближчий за структурою до фізіологічного. Феномен віддачі (компенсаторне збільшення тривалості швидкого сну) після відміни транквілізаторів менш виражений, але може зберігатися протягом п'яти тижнів.

За ступенем *зниження терапевтичного ефекту* при розладах сну похідні бензодіазепіну можна умовно розташувати в такому порядку:

феназепам → **нітразепам** → **лоразепам**
→ **хлордіазепоксид** → **діазепам** → **оксазепам**.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Сонливість, седатація, запаморочення, порушення рівноваги, сплутаність свідомості, дезорієнтація, атаксія (більш виражені ці симптоми в осіб літнього віку), які можливо уникнути застосуванням зменшених доз препарату.

Постгіпнотичний ефект

Нітразепам, як і всі похідні бензодіазепіну тривалої дії, залишає після пробудження типовий синдром післядії: млявість, сонливість, зниження настрою, працездатності, м'язову слабкість тощо. Наявність фази післядії обмежує їх застосування як снодійних, особливо у водіїв транспорту й осіб подібних професій.

Толерантність.

Снодійний ефект транквілізаторів бензодіазепінового ряду розвивається і досягає свого максимуму, як правило, вже в перші 5 днів.

Якщо на 10-й день сон не нормалізується, продовжувати лікування немає сенсу.

Після 5-10 днів лікування спостерігається лише стабілізація досягнутого раніше ефекту. Тому лікування похідними бензодіазепіну не повинно перевищувати 7-14 днів.

Довше їх приймати як снодійні недоцільно, оскільки через 2-3 тижні до них розвивається *толерантність*, тобто встановлена доза стає не придатною для досягнення снодійного ефекту.

Лікарська залежність. Збільшення дози в випадках розвитку толерантності, навіть за нетривалих курсів і певних умов (успадкована схильність, критичні життєві обставини, властивості особистості тощо), підвищують небезпеку виникнення *лікарської залежності*.

Синдром відміни. Характеризується розладами сну. Зростає виразність сновидінь, зокрема жакливих, збільшується кількість швидких рухів очей (*ФШС-реакція, феномен віддачі*). Для профілактики цих ускладнень слід обмежувати курс лікування похідними бензодіазепіну, поступово знижуючи дози. При застосуванні похідних бензодіазепіну короткої дії (нозепам, тазепам та ін.) можливість ускладнень є мінімальною.

Парадоксальні реакції – психомоторний неспокій, безсоння, підвищена збудливість і агресивність, м'язовий тремор, судоми. Виникнення парадоксальних реакцій є причиною для припинення лікування. Парадоксальні реакції частіше спостерігаються після вживання алкоголю, у пацієнтів літнього віку і психічних хворих.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

1. Гіперчутливість;
2. Міастенія;
3. Схильність до суїциду;
4. Алкогольна залежність (в анамнезі, окрім гострої абстиненції), наркотична залежність;
5. Епілепсія або епілептичні напади в анамнезі
6. Глаукома;
7. Гепатит;
8. Важка серцева і дихальна недостатність, нічне апное (задуха).
9. Вагітність (перший і третій триместри), період лактації, дітям до 3 років

СНОДІЙНІ ЗАСОБИ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

До групи снодійних аліфатичного ряду входять галоїдовмісні засоби: **хлоралгідрат, бромізовал.**

Фармакокінетика. Хлоралгідрат швидко абсорбується і вільно проникає крізь тканинні бар'єри. У печінці, тканинах і еритроцитах за участю алкогольдегідрогенази перетворюється на *трихлоретанол*, який власне і створює снодійний ефект. Інший продукт біотрансформації — *трихлороцтова кислота* — не чинить снодійного впливу і є *гепатотоксичною*. Хлоралгідрат посилює синтез мікросомних ферментів печінки, не кумулює.

Чутливість до хлоралгідрату підвищується при серцево-судинній патології, захворюваннях печінки, нирок і у людей віком понад 60 років. Тому літнім людям і соматичним хворим хлоралгідрат слід призначати досить обережно: може спричинити коматозний стан.

Фармакодинаміка.

Хлоралгідрат належить до *снодійних засобів тривалої дії*. У дозі 0,5-1 г він викликає глибокий сон, що триває 6-8 год. На відміну від барбітуратів і транквілізаторів хлоралгідрат не порушує структури сну і, як правило, не має постгіпнотичного ефекту.

В малих дозах (0,2-0,5 г) хлоралгідрат діє *седативно*.

У дозі 2—3 г має *чіткий протисудомний ефект*.

У субтоксичних дозах хлоралгідрат викликає *наркоз* із вираженим пригніченням вазомоторного і дихального центрів.

Токсичність препарату надзвичайно варіабельна: описані випадки смерті після введення 4 г хлоралгідрату і виживання після прийому 30 г. Як правило, *гостре отруєння* із смертельним кінцем настає при дозах 6-10 г.

Показання: сьогодні хлоралгідрат застосовують переважно як протисудомний засіб у хворих на епілепсію, при отруєннях судомними отрутами, у випадках еклампсії, правця, спазмофілії (у клізмах по 50 мл 3 % розчину).

Побічна дія. Хлоралгідрат має значну подразнювальну дію, тому його призначають усередину або ректально у вигляді неконцентрованих розчинів разом з обволікаючими речовинами (наприклад, крохмалем).

При повторному тривалому застосуванні до хлоралгідрату розвивається *толерантність і лікарська залежність*.

Бромізовал(бромурал) створює слабкий сомногенний ефект. Часто пропонується як снодійна доза бромізовалу 0,75 г, перевірена з плацебо при порушеннях сну, не створює очікуваного ефекту. Вважають, що сон можна викликати, призначаючи препарат дозою не менше, ніж 2 г.

Таким чином, **снодійні аліфатичного ряду** мають швидше історичний, ніж практичний інтерес.

ПРЕПАРАТИ РІЗНОЇ СТРУКТУРИ (Z-ПРЕПАРАТИ)

ЗОПІКЛОН (ІМОВАН, СОННАТ) належить до *похідних циклопіролу*. Крім снодійного має психотропний ефект. Відзначається високим рівнем спорідненості з ГАМК-рецепторним комплексом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Седативно-снодійний ефект зопіклону обумовлений високим ступенем спорідненості із місцями зв'язування на рецепторному комплексі ГАМК у центральній нервовій системі.

Зопіклон швидко чинить снодійний ефект, не зменшуючи частки швидкого сну в його структурі, і потім підтримує сон зі збереженням нормального фазового складу. Відсутність в'ялості чи сонливості ранком вигідно відрізняють зопіклон від препаратів бензодіазепінового і барбітурового ряду.

Фармакокінетика. Кількаразовий прийом зопіклону не супроводжується кумуляцією препарату або його метаболітів.

Показання для застосування. Лікування первинних порушень сну: утрудненого засинання, нічних і ранніх пробуджень, минулого ситуативного і хронічного безсоння; а також вторинних порушень сну при психічних розладах у ситуаціях, які істотно погіршують стан хворих.

Побічна дія. У рекомендованих дозах препарат добре переноситься і відрізняється низькою частотою постсомнічних порушень. Найчастішим побічним явищем при лікуванні Зопіклоном є помірний гіркий або металевий присмак в роті, зрідка зустрічаються шлунково-кишкові (нудота, блювання) і психічні порушення (дратівливість, сплутаність свідомості, пригнічений настрій). Алергічні прояви (кропив'янка, висипання) спостерігалися дуже рідко. При пробудженні може відзначатися сонливість, зрідка - запаморочення і порушення координації руху.

Протипоказання. Підвищена чутливість до Зопіклону, декомпенсована дихальна недостатність, дитячий вік до 15 років.

ЗОЛПІДЕМ (ІВАДАЛ).

Золпідем є препаратом імідазопіридинової структури, який належить до бензодіазепінів, фармакодинамічна активність його близька до фармакодинамічної активності інших сполук цього класу.

Фармакологічні ефекти.

Чинить такі ефекти: м'язоворелаксацийний, анксиолітичний, седативний, снодійний, антиконвульсивний, амнестичний.

Золпідем скорочує період засинання, зменшує частоту пробуджень, збільшує загальну тривалість і поліпшує якість сну. В рекомендованих дозах золпідем не впливає на загальну тривалість парадоксального (швидкого) сну.

Побічна дія.

Нейропсихіатричні побічні явища.

Антероградна амнезія може спостерігатися при застосуванні терапевтичних доз, при більш високих дозах ризик її розвитку підвищується. Порушення поведінки, порушення свідомості, дратівливість, агресивність, ажитація.

Фізична та психічна залежність, навіть при застосуванні терапевтичних доз, яка супроводжується симптомом відміни або безсонням “рикошету” після відміни препарату.

Відчуття сп’яніння, головний біль, атаксія.

Сплутаність свідомості, зниження уваги, аж до сонливості (особливо у пацієнтів похилого віку), безсоння, кошмари, напруження.

Зміна лібідо.

Шкірні реакції. Висип на шкірі (пруригінозний або ні).

Загальні реакції. М’язова гіпотонія, астенія.

Офтальмологічні реакції. Диплопія.

Шлунково-кишкові реакції. Розлади травлення.

Протипоказання. Івадал ніколи не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини або інших компонентів препарату; при тяжкій дихальній недостатності; синдромі апное під час сну; тяжкій, гострій або хронічній печінковій недостатності; міастенії.

Вагітність (особливо перший та третій триместр). Лактація.

Через відсутність даних клінічних досліджень Івадал не слід призначати дітям до 18 років.

ДОКСИЛАМІН (ДОНОРМІЛ, СОНДОКС).

Механізм дії.

Блокатор гістамінових H1-рецепторів класу етаноламінів.

Фармакологічні властивості.

Снодійний засіб. Чинить седативну та м-холіноблокуючу дію. Скорочує час засинання, подовжує тривалість та покращує якість сну, при цьому не змінює фази сну.

Показання для застосування.

Безсоння.

Побічна дія.

Вранці, після вечірнього прийому препарату, може спостерігатися уповільнення реакції та запаморочення.

Антихолінергічний ефект препарату може проявлятися запором, сухістю у роті, затримкою сечовиділення та порушенням акомодатції.

Протипоказання:

- Закритокутова глаукома;
- утруднене сечовипускання (хвороби уретри та передміхурової залози);
- вік до 15 років;
- підвищена чутливість до препарату.

Передозування.

Значне передозування шипучими таблетками практично не можливе.

Симптоматика отруєння обумовлена антихолінергічною дією доксиламіну.

Симптоми: мідріаз, гіперемія шкіри обличчя, гіпертермія, неспокій, порушення координації, тремор, атетозні рухи, судоми. За відсутності лікування може розвинутися кома, що супроводжується колапсом.

Лікування: прийом активованого вугілля (50 г для дорослих та 1 г/кг - для дітей), симптоматичне лікування.

Особливості застосування.

Донорміл не чинить таратогенної та фетогенної дії, однак питання щодо його застосування у період вагітності слід погодити з лікарем. Донорміл у незначній кількості може проникати у грудне молоко, тому від прийому препарату у період годування груддю слід утриматись.

Для запобігання сонливості протягом дня необхідно пам'ятати, що тривалість сну після прийому Донормілу повинна бути не менше 7 год.

Донорміл впливає на швидкість психомоторних реакцій, що треба враховувати водіям та особам, які працюють зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

При одночасному прийомі з барбітуратами, бензодіазепінами, клонідином, опіоїдними аналгетиками, нейролептиками, транквілізаторами спостерігається посилення пригнічувальної дії Донормілу на центральну нервову систему (ЦНС).

При одночасному прийомі Донормілу та атропіну або інших м-холіноблокуючих засобів підвищується ризик виникнення антихолінергічних побічних ефектів, таких як сухість у роті, затримка сечовипускання. Алкоголь посилює седативну дію Донормілу.

СПИРТ ЕТИЛОВИЙ

Спирт етиловий, або етанол (C_2H_5OH), — речовина, що має загальний пригнічувальний вплив на центральну нервову систему.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **РЕЗОРБТИВНА ДІЯ** – пригнічення ЦНС (нагадує ефект засобів для наркозу), відбувається в три стадії:

1.1. **Збудження** – за рахунок пригнічення гальмівних процесів в ЦНС (триває довше, ніж у наркотичних засобів), характеризується підвищенням настрою, послабленням самоконтролю, критичного аналізу поведінки, мовним та руховим збудженням;

1.2. **Гальмування** – за рахунок загального пригнічення ЦНС, характеризується в'ялістю та зменшенням тону м'язів, сонливістю, розладами мовлення та рухів, аналгезією, зниженням АТ та тахікардією, пригніченням рефлексів.

1.3. **Агональна стадія** – за рахунок пригнічення життєво-важливих функцій (серцево-судинної діяльності, дихання), характеризується колапсом, комаю, зупинкою дихання.

2. ПРЕРЕЗОРБТИВНА ДІЯ— подразнювальна, в'яжуча, припікаюча, анестезуюча, протимікробна. Механізм виникнення цих ефектів зумовлений згортанням білків і дегідратацією тканин.

Протимікробна дія розвивається досить швидко: відбувається денатурація білків цитоплазми мікроорганізмів. Звикання до спирту етилового у мікробів не виникає. При застосуванні для дезінфекції рук спирт етиловий виявляє досить значний ефект. Протимікробна дія збільшується при підвищенні його концентрації від 10 до 70 %. У концентрації понад 70 % спирт етиловий утворює плівку на поверхні шкіри (*дубильна дія*), абсорбція його припиняється, протимікробна дія зменшується.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

При застосуванні всередину спирт етиловий швидко абсорбується вже слизовою оболонкою порожнини рота. Близько 20 % абсорбується у шлунку, 80 % у тонкій кишці. Спирт подразнює слизову оболонку шлунка. У осіб, які постійно і багато вживають алкогольні напої, блювотного рефлексу не має. Через 5 хв після вживання всередину спирт етиловий можна виявити у плазмі крові. У концентрації 10-20 % абсорбується краще, ніж 30-40 % (внаслідок дубильної дії та місцевого звуження судин). Теплі розчини і розчини, що містять CO₂, також абсорбуються краще.

Розподіл спирту етилового відбувається прямо пропорційно гідратації тканин і обернено пропорційно вмісту ліпідів, продовжується протягом 1-1,5 год.

Спирту етиловому властива органотропність, наприклад, у тканинах мозку його міститься більше, ніж у крові, він також концентрується в секреті передміхурової залози, яєчках, сім'яній рідині, добре проникає крізь плаценту.

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ

Біотрансформація спирту етилового здійснюється шляхом окиснення (90 %), 10 % виводиться у незміненому вигляді через легені, нирки, потові залози, 70-80 % *окиснюється в печінці*. Цей процес здійснюється трьома шляхами.

1. В гепатоцитах за допомогою алкогольдегідрогенази до ацетальдегіду (3/4 об'єму). Це основний шлях у здорових людей.

2. За допомогою мікросомних ферментів печінки без алкогольдегідрогенази за участю цитохрому Р-450. Ця система значно активізована у осіб, які зловживають алкогольними напоями.

3. За допомогою каталази, оксидаз і пероксидаз. Цим шляхом метаболізується 10-15 % спирту етилового, у хворих на алкоголізм — значно більше.

Звикання до алкоголю зумовлене підвищенням активності детоксикації.

При тривалому вживанні спирту етилового відбувається індукція ферментів печінки, що викликає зростання інактивації алкоголю. Суперактивація ферментів нестійка, толерантність змінюється підвищеною чутливістю організму до спирту етилового.

Ацетальдегід, що утворився, окиснюється альдегіддегідрогеназами тканин за наявності кисню, НАД, КоА до ацетил-КоА. У осіб, які зловживають алкогольними напоями, цей процес уповільнений. Подальше перетворення ацетил-КоА: залучається до енергетичного обміну (затримується окиснення пірувату, розвивається лактацидемія, ацидоз), синтезу жирних кислот (жирова дистрофія печінки тощо), холестерину (розвиток атеросклерозу).

Ацетальдегід має прямий шкідливий вплив на організм. Він сприяє вивільненню катехоламінів із депо, накопиченню НАДН і НАДФН, що порушує обмін катехоламінів. Взаємодія ацетальдегіду з серотоніном викликає психічні порушення, галюцинації.

Кінцеві продукти окиснення спирту етилового — CO_2 і H_2O .

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Резорбтивна дія передусім поширюється на центральну нервову систему, потім на серцево-судинну, дихальну, травну, впливає на діурез, обмін речовин.

СТАДІЇ ВПЛИВУ ЕТАНОЛУ НА ЦНС

Щодо *впливу спирту етилового на центральну нервову систему* розрізняють три стадії:

I стадія — збудження. Відбувається ослаблення процесів гальмування, з'являються ейфорія, самовпевненість, знижена реакція на навколишнє середовище, неможливість виконувати точні дії, зменшення витривалості.

II стадія — пригнічення, зменшується відчуття страху, помірна анальгезія, снодійний ефект, наркотична дія. Спирт етиловий не використовують як засіб для наркозу через малу наркотичну широту і тривалий період збудження.

III стадія — агональна. Вплив на автономну нервову систему зумовлений вивільненням катехоламінів з н; дніркових залоз і симпатичних нервів

У I стадії вивільнення катехоламінів під впливом спирту етилового викликає підвищення артеріального тиску, тахікардію, підвищення потреби міокарда в кисні, напади стенокардії.

У II стадії артеріальний тиск знижується. Спостерігається специфічна зміна периферичних судин (параліч судин лиця, кон'юнктиви). Пригнічення судинорухового центру викликає параліч судин шкіри. Збільшується тепловіддача.

Спирт етиловий у малих дозах збуджує дихання, в більших — пригнічує, при тяжкій інтоксикації настає параліч дихального центру.

У концентрації до 4 % спирт етиловий підвищує ферментативну здатність шлункового соку, 20 % і вище — пригнічує секрецію, понад 50 % — значною мірою подразнює, припікає слизову оболонку, пригнічує рухову здатність.

Спирт етиловий є протиплазматичною отрутою, негативно впливає на клітини печінки (викликає алкогольний цироз). Збільшує діурез. Негативно впливає на статеві органи, на репродуктивну функцію. У хворих на алкоголізм діти народжуються з психічними і фізичними вадами.

ОТРУЄННЯ ЕТАНОЛОМ

Ступінь інтоксикації спиртом етиловим зумовлена вмістом його у крові людини:

- 1-2 г/л — сп'яніння;
- 3-4 г/л — інтоксикація;
- 5-8 г/л є смертельною концентрацією.

ПГОСТРЕ ОТРУЄННЯ

Клініка:

1. Непритомний або полунепритомний стан, втрата чутливості, хитка хода, запах спирту з рота.
2. Блювота, алкогольний запах блювотних мас.
3. Можливі аспіраційно-обтураційні явища, бронхорея, галюцинації.
4. Спочатку звуження, а потім розширення зіниць.
5. Температура тіла знижена, шкіра стає холодною, липкою, червоніє лице, кон'юктива.
6. Іноді колаптоїдний стан, спад серцевої діяльності, частий пульс, падіння артеріального тиску.
7. Мимовільне виділення сечі та випорожнення.
8. Кома.

Лікування:

1. Винести на свіже повітря. Повний спокій. Забезпечити прохідність дихальних шляхів (інтубація трахеї при комі).
2. Промити шлунок кілька разів (алкоголь може виділятися слизовою оболонкою шлунка) великою кількістю теплої води з додаванням слабого розчину *калію перманганату* або *активованого вугілля* (2 столові ложки на 1 л води). Напикінці через зонд ввести проносне - 30 г *магнію сульфату*, розчиненого в 100 мл води, очисна клізма.
3. Ввести антидоти, що відновлюють порушені алкоголем функції організму і зменшують інтоксикацію.
4. *Коразол, пентатразол* 1-1,5 мл 10% розчину під шкіру або в/м.
5. *Первитин (метамфетамин)* - 0,003 г в таблетках або *фенамин* (амфетаміну сульфату) 1 мл 2% розчину під шкіру.
6. *Холіну нітрат* разом з *фолієвою кислотою, піридоксин* 1-2 мл 2,5% розчину в/м.

7. Ціанокобаламін -250-500 мкг в/м.
8. Тіаміну бромід - 1-2 мл 5% розчину під шкіру або в/м.
9. 3% водний розчин амоніаку до носу. Його ж *per os* 5-8 крапель на мензурку води.

10. В важких випадках ввести *строфантин* (0,5 мл 0,05% розчину в 40-50 мл 10% розчину глюкози, повільно або в 500 мл *ізотонічного розчину натрію хлориду* крапельно).

11. Детоксикаційна терапія - **форсований діурез - в/в крапельно ввести:**

2-2,5 л *ізотонічного розчину натрію хлориду* або його суміш з 5% розчином *глюкози*, 40-160 мг *фуросеміду* (*лазикс*), 500-1000 мл 4% розчину *натрію гідрокарбонату*.

ХРОНІЧНА ІНТОКСИКАЦІЯ (алкоголізм) розвивається у випадках регулярного вживання спирту етилового. Розвивається психічна і фізична залежність з абстинентним синдромом. Порушується психічна діяльність, знижується інтелект, розумові здібності, вражаються периферичні нерви. Відбувається руйнівний вплив на внутрішні органи (гастрит, цироз печінки, жирова дегенерація міокарда, нирок). Розвивається психічна і фізична деградація особи.

При *хронічному отруєнні* застосовують **тетурам** (дисульфірам), що блокує окиснення спирту і затримує процес метаболізму на стадії утворення ацетальдегіду. При цьому у хворого розвивається відраза до алкоголю. Ефект нетривкий. Тетурам пролонгованої дії (*еспераль*) підшивають під шкіру живота. Тривалість ефекту 4-6 місяців. Інколи для вироблення негативного умовного рефлексу використовують блювотні засоби (наприклад, **аноморфін**) одночасно з призначенням спирту етилового. Для комплексного лікування хворих на алкоголізм можна використовувати метод психотерапії. Сьогодні ефективних засобів для лікування хворих на алкоголізм немає.

Показання до застосування спирту етилового — дезінфекція шкіри, інструментарію, лікування при опіках, обтирання, компреси. Застосовують для інгаляцій під час набряку легень (як піногасник). Для резорбтивної дії також використовують у випадках гангрени, абсцесу легень, як антидот при отруєнні спиртом метиловим (внутрішньовенне).

ОТРУЄННЯ МЕТАНОЛОМ

Клініка:

Головний біль, задишка - повітряний голод, почуття тяжкості в голові, очях, груди, невпевнена хода, нудота, блювота, часто навіть від кожного глотку води, спрага, порушення зору, ністагм.

Може наступити повна сліпота - завжди на оба ока.

Зіниці розширені.

Збудження і рухоме занепокоєння, що виникають спочатку пізніше змінюються сонливістю

Лікування:

1. Повний спокій, тепло, затемнення поміщення;
2. Промивання шлунку великою кількістю теплої води, 0,05% розчин калію перманганату, 4% розчин натрію гідрокарбонату;
3. Ведення конкурентного антидота - етанолу, підтримувати його концентрацію в крові у межах 0,7-1%. Дати випити 100мл 30% етанолу і повторно через кожні 2 години по 50 мл до 6 раз на добу;
4. Сольове проносне *per os* (після промивання шлунку через зонд ввести 30 г магнію сульфату і 20 г магнію оксиду, розчинених в 150-200 мл води);
5. Велика кількість лужних розчинів. В/в 250-400 мл (до 1000мл) 4% свіжого розчину натрію гідрокарбонату (під контролем рН сечі).

Антидотами, що відновлюють функціональні порушення, викликані метанолом, являються *коразол*, *пентетразол* (по 1-1,5 мл 10% розчину під шкіру або в/м), *ціанокобаламін* (250-500 мкг в/м), *тіаміну бромід* (1-1,5 мл 5% розчину під шкіру або у вигляді коктейлів з глюкозою), *піридоксин* (2 мл 2,5% розчину в/м).

ПСИХОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Психотропні лікарські засоби призначені для застосування при порушеннях психічних функцій, у тому числі при граничних станах. Ці засоби широко призначають також хворим терапевтичного, хірургічного, онкологічного та інших профілів.

За класифікацією ВООЗ психотропні засоби поділяють на такі:

1. Невролептичні засоби, або нейролептики (*застар.*: великі транквілізатори, атарактики) — антипсихотичні засоби, що застосовують при психозах та інших розладах психіки.
2. Ансіолітичні засоби (*застар.*: малі транквілізатори), що знімають патологічний страх, емоційне напруження, надмірне збудження.
3. Седативні засоби
4. Антидепресанти (психічні енергізатори, тимолептики), які застосовують у випадках патологічних депресивних станів.
5. Психостимулятори (фенамін, кофеїн тощо).
6. Психодислептики (галюциногени, психозоміметичні речовини).

КЛАСИФІКАЦІЯ

З точки зору сучасної практичної медицини більш прийнятною є така класифікація:

ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ

1. ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС

1.1. Невролептичні(антипсихотичні) засоби.

1.2. Транквілізатори.

1.3. Седативні засоби.

2. ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ, ЩО СТИМУЛЮЮТЬ ЦНС

2.1. Антидепресанти.

2.2. Нормотимічні засоби (адаптогени).

2.3. Ноотропні засоби.

2.4. Психостимулятори.

2.5. Психодислептики (не застосовуються як лікарські засоби).

ПСИХОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС (ПСИХОЛЕПТИКИ, АБО ТИМОЛІТИКИ)

ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ, ЛІКУВАННЯ ЯКИХ ПОТРЕБУЄ ВИКОРИСТАННЯ ЗАСОБІВ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС

ПСИХОЗ

Психози – це виражені форми психічних розладів при яких психічна діяльність хворого відрізняється різкою невідповідністю до навколишньої дійсності, віддзеркалення реального світу грубо спотворене, що виявляється в порушеннях поведінки і прояві в психозі невластивих їй в нормі патологічних симптомів і синдромів (розладів сприйняття, пам'яті, мислення, афекту, що супроводжуються продуктивною психопатологічною симптоматикою — маренням, галюцинаціями, псевдогалюцинаціями, деперсоналізаціями, дереалізаціями і інше).

Психоз не породжує нових явищ, а є результатом випадання діяльності вищих рівнів ЦНС.

У побуті «психозом» можуть також називати будь-яке відхилення поведінки людини від того, що прийняте за норму в даному соціумі, наприклад, психоз любові.

Розрізняють психози:

-  галюцинаторний
-  маревний
-  галюцинаторно-маячний
-  афектний
-  депресивний
-  маніакальний
-  маніакально-депресивний
-  алкогольний
-  істеричний
-  шизоафективний

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПСИХОЗІВ

 **Афектний психоз** – психічне захворювання, що характеризується обов'язковою періодичністю виникнення порушень настрою у вигляді маніакальних, депресивних або змішаних станів (нападів фаз епізодів), повної їх оборотності і розвитку ремісії з відновленням психічних функцій і особових властивостей, не призводить до недоумства.

 **Шизоафективний психоз** – це непрогредиентне ендегенне психічне захворювання з відносно сприятливим прогнозом, періодично

виникаючими нападами, в картині і динаміці яких **одночасно співіснує** або послідовно розвиваються циркулярні афектні розлади (депресивні, маніакальні і змішані) і властиві шизофренії психотичні симптоми (маревні і галюцинаторні).

✚ **Галюцинаторно-параноїдальний психоз** – характеризується переважанням в клінічній картині галюцинаторно-параноїдального синдрому (поєднання слухових галюцинацій з маніакальними ідеями - переслідування, величі) з явищами психічного автоматизму (відчуття оволодіння, що виникає при уявній дії на хворого тим або іншим виглядом енергії). Спостерігається в рамках шизофренії.

✚ **Функціональні психози пізнього віку** – психічні захворювання виникнення яких пов'язане з процесами старіння, що характеризуються початком в пізньому віковому періоді і відсутністю тенденції до розвитку органічної деменції (недоумства) навіть при тривалій течії. Розрізняють депресії пізнього віку і параноїди пізнього віку.

✚ **Алкогольний психоз** - частіше розвивається в II і III стадії алкоголізму. Найбільш часті форми – біла лихоманка п'яниць (алкогольний делірій), алкогольний галюциноз, алкогольні маревні психози. Алкогольні психози виникають при великій тривалості алкоголізму.

✚ **Істеричний психоз.** Зазвичай виникає після масивної психічної травми. Велику роль грає особова схильність, схильність до істеричних форм реагування.

✚ Найбільш часті клінічні варіанти :

- **Мареннєві фантазування** (нестійкі, такі, що не мають тенденції до систематизації ідеї величі, багатства, особливої значущості);

- **Синдром Ганзера** (характеризується сутінковим затьмаренням свідомості, звуженням поля свідомості, дезорієнтація, демонстративністю поведінки пацієнтів: сміх, спів, плач, наслідування тварини);

- **Істеричний ступор** (виявляється психомоторним гальмуванням, звуженням свідомості);

- **Псевдодеменція** (уявне недоумство);

- **Пуерилізм** (дитячість, дитячість поведінки на фоні істерично звуженої свідомості);

- **Синдром «здивавіння»** (супроводжується розпадом психічних функцій, втратою навиків людської поведінки; хворі позбавляються мови, пересуваються рачки, їдять руками і так далі).

ЛІКУВАННЯ ПСИХОЗІВ

При лікуванні психозів частіше використовують комбіновану терапію.

✚ При переважанні в картині психозу **депресії** в першу чергу призначають антидепресанти (меліпрамін, анафраніл, амітриптилін, пароксетин, тощо).

✚ При **маніях** призначають типові (галоперидол) і атипові (рисполепт, азалептин, зипрекса) нейролептики.

✚ При біполярному перебізі захворювання або частих змінах афектних фаз призначають стабілізатори настрою (карбонат літію).

✚ При галюцинаторно-маренневому психозі в першу чергу призначають типові нейролептики (галоперидол, стелазин) або великі дози атипичних нейролептиків.

ПАРАНОЯ

Параноя (манія переслідування; дав.-гр. παράνοια «божевілля, безумство») хронічне психічне захворювання, що характеризується виникненням логічно збудованої системи поведінки, яка заснована на стійких ідеях переслідування, ревнощів і т. ін., що опановують свідомість хворого, зі збереженням в іншому логічності мислення. Під час параної вміст патологічних ситуацій часто ґрунтується або включає багато елементів реальності, формально правдоподібно пов'язаних із хворобливими уявленнями.

Ця система зазвичай не змінюється; вона була б абсолютно адекватна, якби початкові патологічні ідеї були правильні.

Ознаки порушення

Оскільки деградація у хворих паранозєю найчастіше відбувається лише на кінцевих стадіях захворювання (їм часто вдається надати видимість реальності своєму маревному мисленню, залучаючись до судових процесів або інших сутяжницьких видів діяльності), вони рідко опиняються в психіатричних лікарнях. У хворих паранозєю немає химерної поведінки, емоційної нестабільності, гротескових галюцинацій і незвичайних ідей, що відзначаються при інших психопатологічних станах. Багато хто з них здатний підтримувати, хоча б поверхнево, економічну і соціальну адаптацію. Тільки коли їх дії приходять в конфлікт з суспільним благополуччям, стає очевидно, що необхідна госпіталізація. З іншого боку, зустрічаються випадки параної, коли хворий виражає дивні ідеї: наприклад, одна пацієнтка стверджувала, що заміжня за богом.

Причини захворювання

Висунуто декілька теорій, що пояснюють механізм виникнення параної. Одна з них - теорія, що припускає, що основою параної служить фіксація, або затримка, на певній стадії сексуального розвитку дитини.

Йдеться про стадію гомоеротики - періоду, коли хлопчики грають з хлопчиками, а дівчатка — з дівчатками (приблизно між 4 і 11 роками). Коли хлопчик, у якого відбулася фіксація на гомоеротичній стадії, досягає свободи дорослого, над ним тяжіє незадоволене ваблення до маленьких хлопчиків, і він вимушений або залучитися до гомосексуальної активності, або, підкоряючись соціальному тиску, шукати компенсацію в таких формах поведінки, як алкоголізм або чоловіча агресія. Дана поведінка стає свого роду клоакою неусвідомлених прагнень до гомоеротичних контактів.

Якщо як компроміс виникає параною, то манія переслідування виявляється проекцією внутрішнього фантазійного бажання: проблеми, пов'язані з гомосексуальністю, як би містяться не в самій людині, а наві'язані йому ззовні. Дійсно, чоловіків-параноїків звичайно «переслідують» чоловіки або чоловічі організації, а параноїдальних жінок — особи жіночої статі. Сексуальна адаптація, зокрема шлюб, найчастіше відсутня. У хворих параноєю, які одружуються, йдучи назустріч вимогам гетеросексуальної, спостерігається погана адаптація до сімейного життя або домашній розлад.

Одержимий параноєю індивід, незалежно від того, до якого соціально-економічного шару він належить, назавжди присвячує себе агресивності, боротьбі з уявними ворогами і демонстрації підкреслено чоловічої поведінки, що граничить з героїзмом.

Цикл ніколи не приходить до кінця: як тільки переможений один ворог, з'являється інший, ще небезпечніший. Параною слід відрізнати від інших маревних розладів, званих параноїдальними; вони часто пов'язані з органічною патологією (церебральним атеросклерозом, сенільними психозами) чи ж з функціональними психозами, зокрема з шизофренією.

Марення при параноїдальних розладах мінливе і не так логічно пропрацюване, як при параної. Крім того, його можуть супроводжувати галюцинації, зміни емоційних станів і соціально неприйнятна поведінка.

Лікування

Лікування параної залишається незадовільним. Основна причина полягає в тому, що хворі параноєю рідко звертаються по допомогу. В результаті дослідження, засноване на спостереженні і лікуванні, виявляється неможливим. Наразі в медицині, на жаль, немає специфічних способів лікування параної.

ШИЗОФРЕНІЯ

Шизофренія (від гр. *σχίζω* - «розколюю» і *φρήν* — «розум») — це ендегенний процесуальний психотичний розлад, що характеризується погіршенням сприйняття реальності і значною соціальною дисфункцією. Зазвичай дебютує у молодому віці (16-30 років).

Її поширення, залежно від діагностичного підходу, оцінюють від 3 до 20 випадків на 1000 населення, в середньому 1-2%.

Це одне з найзагадковіших захворювань. Воно дивне тим, що хворий ніби будує свою персональну реальність, де діють інші закони, відмінні від законів нашого світу. Ця реальність затягує хворого все глибше, і на розвинених стадіях його життя перетворюється на сон. Він живе в іншому світі, і зовсім байдужий до наших цінностей та реалій.

Симптоми

Симптоми шизофренії поділяються на :

✚ **позитивні** (додаткові ознаки, відсутні в нормальній людині);

✚ **негативні** (відсутність ознак нормальності людини) - або дефіцитарні симптоми (наприклад бідність мислення, дефіцит уваги, сплоснений афект, відсутність ініціативи, аутизм).

Негативні симптоми є головними у діагностиці шизофренії, існують форми шизофренії, що проявляються виключно негативними симптомами (проста шизофренія).

До позитивних симптомів належать:

1. МАРЕННЯ. При шизофренії зустрічаються різні види марення, але типовими саме для шизофренії є:

✚ **Синдром Кандінського-Клерамбо** - пацієнт вважає, що хтось вкладає йому в голову думки, впливає на тіло, примушує здійснювати вчинки.

✚ Пацієнт вважає, що його думки телепатіюються іншим людям.

✚ В деяких випадках хворий може бути впевнений у тому, що якісь мафіозні структури володіють спеціальною апаратурою для читання й вкладання в нього думок засобами радіобіологічного зв'язку.

✚ Пацієнт знаходить у книгах, періодиці і так далі приховані повідомлення, адресовані особисто йому. Взагалі хворий постійно ставить себе в центр всесвіту і шукає якісь «знамення» своєї винятковості в тій чи іншій формі.

2. ГАЛЮЦИНАЦІЇ. Хоча галюцинації можуть бути різноманітними, типово шизофренічними є галюцинації у вигляді голосів («голоси в голові»). Часто хворий може відрізнити голоси в голові (нереальні) від реальних звуків. Такі «галюцинації» називаються псевдогалюцинаціями. Повідомлення голосів часто носять погрозливий характер. Іноді голоси наказують хворому щось зробити. У деяких випадках хворий може виконати наказ голосів, хоча за статистикою це буває дуже рідко, а також залежить від характеру самих голосів, критичного настрою і волі самого хворого. Відомі випадки, коли хворі, що вилікувалися, розповідали, що просто вигадували «інопланетян, що телепатично спілкуються», та інші псевдогалюцинації, щоб розважити себе і привернути увагу до своєї персони.

3. КОНФЛІКТ «СОЦІАЛЬНИХ УПЕРЕДЖЕНЬ І МАНІЇ ПЕРЕСЛІДУВАННЯ». Виникає унаслідок того, що будь-яка людина, що знаходиться в конфліктній ситуації, живе в «бойовому» режимі і підозріло ставиться до всього оточуючого.

4. ПОСТІЙНА РЕФЛЕКСІЯ. Бажання розібратися з уявою, докопатися до істини і позбавитися від хвороби. Багатьох це штовхає на вивчення психології і психіатрії, і достатньо часто серед шизофреніків зустрічаються люди, які непогано обізнані в багатьох питаннях у цих областях. Дуже часті випадки, коли пацієнт є одночасно і ученим-психологом або психіатром. Окрім цього багато хворих можуть удатися до містицизму, магізму ситуації, також шукати причини захворювання у власній гріховності, боговідступництві, власному минулому і так далі. На цьому ґрунті часто зустрічається підвищена релігійність.

5. НЕЗВИЧАЙНА ТВОРЧА «ПЛОДЮЧІСТЬ» (безумна геніальність). Автор, хворий на шизофренію, деколи може здатися недосвідченому глядачеві (слухачеві, читачеві і т. д.) дуже цікавим автором, що дуже живо поєднує те, що не поєднується чи співає про те, про що інші бояться навіть говорити і так далі.

6. «РЕЛІГІЙНЕ БОЖЕВІЛЛЯ», для якого характерна крайня релігійна строгість відносно інших і відсутність її відносно себе. Наприклад, хворий може намагатися вбити жінку за те, що вона зробила аборт, мотивуючи це тим, що вона «вбивця», свою ж дію він за вбивство при цьому не вважає.

Учені запропонували багато гіпотез причин хвороби, але однозначного пояснення дотепер немає. Методи лікування діють погано та суперечать один одному за змістом. Тривають і суперечки про те, де ж проходить межа між неординарністю мислення та патологією.

МАРЕННЯ

Марення — сукупність хибних ідей, думок та уявлень, висновків, які не відповідають дійсності судження і виникли не внаслідок обробки прибуваючої інформації а внаслідок психічної хвороби, вони є не кореговані прибуваючою інформацією, недоступні виправленню (при цьому не важливо, відповідає висновок марення дійсності чи ні).

Принципово важливо, що марення — вияв хвороби мозку людини, є розладом мислення.

Приклад: "хворий марить ідеями марення" (про офіційно прийнятого хворого - пацієнта).

За механізмом розвитку марення в основному поділяється на дві форми:

✚ Хронічне - систематизоване марення тлумачення (марення судження)

✚ Гостре - несистематизоване, образне марення (марення сприйняття).

ХРОНІЧНЕ МАРЕННЯ

Для систематизованого марення тлумачення характерне порушення переважно абстрактного пізнання, характеризується відсутністю виражених галюцинаторних розладів і протікає на фоні відносно збереженої поведінки хворого. Маячні судження ретельно обґрунтовуються хворими, які призводять послідовний ланцюг доказів, що мають суб'єктивну «збочену» логіку - факти, які хворі приводять у підтвердження своїх божевільних ідей, тлумачаться ними упереджено, однобічно.

Види систематизованих марень

Марення відношень - хворий переконаний, що оточуючі ставляться до нього несправедливо, порочать його, утискають його інтереси.

Сутяжництво - хворі без достатніх підстав вважають себе несправедливо ображеними, пишуть численні скарги, і вся їх життя проходить в позові із уявними кривдниками.

Марення ревниців - виявляється в тому, що хворі переконані в невірності свого чоловіка, постійно стежать за ним, у кожному його жесті, вчинку знаходять підтвердження зради.

Любовно-еротичний марення, марення винахідництва, реформаторства, високого походження (хворі переконані, що їх справжні батьки не ті, з якими вони проживають, а люди, що займають дуже високе положення в суспільстві).

Іпохондричне марення (хворі переконані в наявності у них будь-якої хвороби і досягають у лікарів встановлення саме цього діагнозу).

Хронічне марення тлумачення може входити до складу більш складних синдромів, зустрічається при параної, варіантах маячної шизофренії, з розвитком хвороби воно поступово переходить у маячні ідеї, які супроводжуються галюцинаціями, помилковими сприйняттями і явищами психічного автоматизму.

До систематизованого марення судження приєднується в цих випадках марення переслідування та фізичного впливу.

В подальшому перебігу хвороби можуть наступити розпад маячної системи і поява ознак слабоумства в поєднанні з ідеями величі.

Марення набуває фантастичного характеру.

ГОСТРЕ МАРЕННЯ

На відміну від марення тлумачення, гостре, образне, чуттєве марення характеризується порушенням абстрактного і чуттєвого пізнання. Маячні ідеї при цьому несистематизовані, непослідовні; переважають фантазії, яскраві вистави.

Явища навколишнього життя сприймаються хворим помилково, як безглузда даність. Хворому все здається загрозливим, що всі, хто мають до нього безпосереднє відношення переслідують його.

Усе, що відбувається навколо, хворий сприймає на свій рахунок, скрізь бачить небезпеку(манія переслідування):

- ✚ Перехожий, що озирнувся, видається хворому детективом;
- ✚ пасажир в трамваї, з портфелем в руках, що сидить навпроти - вбивцею, що везе в портфелі зброю;
- ✚ автомобілі сприймаються як загроза, як спроба розчавити хворого;
- ✚ світло світлофорів видає якісь знаки, які вказують на небезпеку, і

т. д.

Гостре, чуттєве марення супроводжується розгубленістю, відчуттям страху, тривоги. При наростанні гостроти стану маячні ідеї стають все більш неповними і фантастичними.

Зміст образного марення може бути різним.

Може розвиватися марення значення:

✚ все навколишнє представляється хворому зміненим, що має особливий зміст, особливе значення;

✚ запалені на вулиці ліхтарі свідчать про спроби впливати на мислення хворого;

✚ темний і світлий одяг на людях - про те, що існує два табори, що ворогують між собою;

✚ незнайомі люди. сприймаються як знайомі або рідні і, навпаки, рідні здаються незнайомими, а лише заgrimовані під рідних (симптом позитивного і негативного двійника).

ГАЛЮЦИНАЦІЇ

Галюцинації - несправжні сприйняття та уявлення, коли реального об'єкта в даний момент немає. Так само, як ілюзії, вони пов'язані з аналізаторами кори головного мозку і бувають зоровими, слуховими, нюховими, смаковими тощо.

Галюцинації можуть бути відносно простими, коли хворий, наприклад, у зовсім порожній кімнаті бачить фігури людей і чує їхні голоси, і складними, коли сприймаються цілі сцени.

МАНІАКАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Маніакальний синдром характеризується підвищенням настроєм асоціативних процесів, надмірним прагненням до діяльності:

✚ **Хворим властива веселість, мінливість уваги, поверхневість думок і оцінок**, оптимістичне відношення до свого сьогодення і майбутнього. Вони знаходяться в чудовому настрої, відчують незвичайну бадьорість, прилив сил, відсутня стомлюваність.

✚ **Гіпертрофоване прагнення до діяльності** виявляється у хворих по-різному: то вони беруться за масу справ не довівши жодне з них до кінця, то витрачають гроші шалено і безладно, роблячи непотрібні покупки, на роботі втручаються в справи товаришів по службі і начальства, пропонують корінним чином реорганізувати підприємство і так далі.

✚ **Інтелектуальне збудження** виявляється прискоренням темпу мислення, мінливістю уваги, загостренням пам'яті. Хворі у край багатомовні, говорять без увагу від чого їх голос стає хрипким; співають, читають вірші.

✚ **Часто розвиваються стрибки ідей** – прискорення мислення, при якому відбувається зміна однієї незавершеної думки іншою.

✚ **Характерні плутаність і непослідовність висловів**, що досягає міри незв'язності. Інтонації, як правило, патетичні, театральні. Те, що все відбувається довкола викликає інтерес хворого, але ні на чому його увага не затримується тривалий час.

✚ **Хворим властива переоцінка власної особи**: вони відкривають у себе неабиякі здібності, часто висловлюють бажання змінити професію, збираються прославити себе як видатного дослідника, артиста, письменника і так далі або видають себе за таких.

✚ **Хворі** виглядають такими, що помолоділи, у них наголошуються підвищений апетит, скорочення тривалості сну або напологливе безсоння, підвищена сексуальність.

✚ **При маніакальних станах** спостерігається почастішання пульсу, збільшення виділення слини, у жінок порушується менструальний цикл.

Розрізняють:

- ✚ **веселі манії** (переважає веселість)
- ✚ **сплутана манія** (незв'язне мислення, безладне прагнення до діяльності)
- ✚ **гнівлива манія** (переважання гнівливої і дратівливості)
- ✚ **придуркувата манія** (безглузда поведінка, плоскі жарти, гримаси).

ДЕЛІРІЙ

Делірій (безумство, синдром деліріозний) — затьмарення свідомості що супроводжується галюцинаціями, образним маренням і руховим збудженням;

Причини: шизофренія, гострі інфекції, інтоксикації (алкоголь, наркотики), травми і судинні ураження головного мозку;

у розвитку делірію виділяють три стадії:

✚ **перша стадія** характеризується мінливістю настрою, балакучістю, непосидючістю, гіперестезіями, розладом сну; піднесений настрій періодично змінюється тривогою, чеканням біди, виникають напливи яскравих спогадів, мова стає непослідовною, незв'язною, порушується процес засинання, з'являються типові яскраві сновидіння неприємного вмісту, при пробудженні спостерігається відчуття розбитості і втоми;

✚ **у другій стадії** з'являються зорові ілюзії: хворі в узорах шпалер і тріщин на стіні бачать фантастичні образи, різко посилюються парестезії, появляється світлобоязнь, але періодично бувають світлі проміжки, під час яких хворі усвідомлюють хворобу, правильно оцінюють навколишній світ; розлад сну стає значнішим, сон поверхневий із страхітливими сновидіннями, які плутаються з реальністю;

✚ **третя стадія** характеризується виникненням зорових галюцинацій (інколи слухових, тактильних, нюхових) і марення, руховим і мовним збудженням, порушенням орієнтування в просторі.

Види делірію

✚ **Делірій алкогольний (біла лихоманка)** — гострий алкогольний психоз, що супроводжується агресивністю, безсонням, тремором, атаксією, пітливістю, тахікардією, коливаннями артеріального тиску, м'язовою гіпотонією.

✚ **Делірій інфекційний** — розвивається при інфекційних захворюваннях в період значного підвищення температури тіла.

✚ **Делірій лікарський** — розвивається при вживанні деяких ліків (атропін, кокаїн, психотропні засоби).

✚ **Делірій гострий** — характеризується безперервним руховим збудженням, глибоким затьмаренням свідомості, галюцинаціями, повною відмовою від їжі, судомами, незв'язною мовою або повною її відсутністю, підвищенням температури тіла до 40—41 °С, пітливістю, зневодненням, азотемією, тахікардією, перепадами артеріального тиску; розвивається при шизофренії, отруєннях алкоголем і тетраетилсвинцем, важких інфекціях (грип, сепсис).

✚ **Делірій травматичний** — обумовлений черепномозковою травмою.

ДЕМЕНЦІЯ

ДЕМЕНЦІЯ (недоумство) — стійке зубожіння і спрощення психічної діяльності, що характеризується послабленням пізнавальних процесів, збідненням емоцій і порушенням поведінки;

Може бути:

✚ **вродженою** (олігофренія) ;

✚ **набутою** - причинами набутої деменції є психічні захворювання (шизофренія, епілепсія), травми головного мозку, енцефалопатія, інтоксикації (алкоголь), інфекції (сифіліс), атрофічні процеси і розлади кровообігу в головному мозку;

За важкістю поділяється на:

✚ **легку** (істотне порушення професійної і соціальної діяльності із збереженням здібності до самостійного існування, частковим збереження критики);

✚ **помірну** (залишати хворого небезпечно, потрібний нагляд);

✚ **важку** (повсякденна діяльність порушена повністю, потрібний постійний догляд).

АМЕНЦІЯ (аментивный синдром) — форма затьмарення свідомості з переважанням розгубленості, незв'язності мислення, маревними переживаннями, психомоторним збудженням, дезорієнтацією в просторі, ситуаціях і власній особі;

✚ виникає при гострих інфекційних психозах (тиф, сепсис, грип), травмах, інтоксикаціях, психічних захворюваннях, судинних і атрофічних процесах сенільного віку;

✚ триває декілька днів або тижнів, після виходу — повна амнезія.

СТРЕС

Посттравматичний стрес характеризується симптомами тривоги, які з'являються після якої-небудь душевної травми: згвалтування, перебування в полоні або пограбування.

Людина з посттравматичним стресом як би знову і знову переживає те, що трапилося - під час сну і неспання, вночі і вдень. Вона уникає людей і ситуацій, пов'язаних з цим інцидентом, страждає безсонням, стає

пригніченою і дратівливою. Посттравматичний стрес може виникнути у будь-який час, навіть через роки після події, що травмувала людину.

ФОБІЯ

Фобія (від грецького: φόβος, що означає «страх» або «хворобливий страх») — є **ірраціональним**, інтенсивним і постійним страхом щодо певних ситуацій, дій, речей, тварин або людей. Основним симптомом цього розладу є надмірне і необґрунтоване бажання уникнути подразника, що лякає (людина здатна на що завгодно, аби уникнути об'єкту фобії). Коли фобія виходить з-під контролю, і якщо вона заважає повсякденному життю, то діагностується як особистісний або психічний розлад.

Фахівці вважають, що людина з фобією несвідомо заміщає реальне внутрішнє джерело тривоги (наприклад, відчуття провини або страх втратити чиюсь особисту прихильність) на зовнішнє джерело (боязнь деяких ситуацій в суспільстві, закритого простору, тварин і т. д.). Фобії можуть з'являтися у будь-який час — з раннього дитинства до старості.

У деяких випадках фобії, навпаки, зумовлюють ірраціональну емоційну реакцію, що супроводжується агресією, та стимулюють спроби раціонального обґрунтування, а також агресивні дії проти об'єктів фобії, як то гомофобія, ксенофобія та ін.

Іноді фобії виникають при деяких психічних захворюваннях, неврозах, іноді при перевтомі, після психічного збудження.

ВИДИ ФОБІЙ

Вчені поділяють фобій на три основні види:

1. **Соціальні фобії** — страх соціальних ситуацій.
2. **Агорафобія** — страх відкритого простору й натовпу, страх виявитися в пастці в неминучому місці або ситуації.
3. **Специфічні фобії** — страх перед конкретним об'єктом (наприклад, страх змій).

✚ **Природного середовища** — страх блискавок, води, шторму й т.д.

✚ **Побоювання тварин** — страх перед зміями, гризунами, павуками й т.д.

✚ **Медичне побоювання** — пов'язані з страхом крові, одержання ін'єкції, відвідування лікаря й т.д.

✚ **Ситуативні** — страх мостів, залишення будинку, водіння й т.д.

Відомі фобії

Андрофобія - нав'язливий страх у жінки перед чоловіком - боязнь статевого акту з чоловіком	Міофобія — страх міфів та казок
Апейрофобія — страх нескінченності	Нефофобія — страх хмар
Арахнофобія — страх павуків	Номатофобія — страх імен
Акустикофобія — страх гучних	Офідіофобія — страх змій
	Параскевідекатріафобія — страх перед п'ятницею, 13

звуків	Патройофобія — страх спадковості
Вермифобія — страх заразних комах	Пеладофобія — страх лисих людей
Вомітофобія — страх блювоти	Прософобія — страх прогресу
Гадефобія — страх пекла	Психофобія — страх психічної хвороби
Геленологофобія — страх складної наукової термінології	та психічно хворих
Гіпомонстрескуїпедалофобія — страх перед довгими словами	Руброфобія (також ерітрофобія) — страх червоного кольору
Гнозіофобія — страх знань	Сатанофобія — страх сатани
Гомофобія — стійке негативне ставлення та ірраціональні страхи, пов'язані з геями та / або лесбійками і їхнім способом життя	Сидеродромофобія — страх залізничних колій
Демонифобія — страх демонів	Симболофобія — страх символів
Дорофобія — страх отримувати або робити подарунки	Симметріфобія — страх симетрії
Дромофобія — страх переходити вулицю	Скопофобія — страх бути побаченим
Єресифобія — страх ідей, що відрізняються від загальноприйнятих	Соціофобія — страх суспільства
Ідеофобія — страх ідей	Спектрофобія — страх дзеркал
Ісрофобія — страх зустрічі з предметами релігійного культу	Теологікофобія — страх теології
Кафізофобія — страх сидіти	Теофобія — страх релігії
Кхерофобія — страх розваг	Технофобія — страх техніки
Лаканофобія — страх овочів	Уранофобія — страх дивитися на небо
Лінонофобія — страх мотузок	Фасмофобія — страх привидів
Логофобія — страх слів	Філософобія — страх філософії
Мелофобія — страх музики	Фобофобія — страх фобій
Метрофобія — страх поезії	Хемофобія — хвороба, коли людина боїться різних хімічних засобів промисловості (засіб для миття посуду, порошок та ін).
	Хрематофобія — страх дотику до грошей

ЛІКУВАННЯ ФОБІЙ

Найпоширенішим є процес лікування, коли пацієнт піддається впливу об'єкта страху для того, щоб допомогти йому перебороти свої страхи. Одним з видів такого лікування, є вплив ситуації, у якій пацієнт зіштовхується з об'єктом страху на тривалий термін, без можливості уникнути його. Ціль цього методу полягає в тому, щоб допомогти людині зустрітись віч-на-віч зі своїм страхом і зрозуміти, що об'єкт побоювання не шкодить йому.

За потреби медикаментозного лікування використовують транквілізатори, в важких випадках – нейролептики.

СТРАХ

Страх — одна з первинних, гострих і зазвичай ламаючих емоцій, що характеризується широкими тілесними змінами і поведінкою втечі чи характером ховання.

Страх є емоційною відповіддю на наступаючу небезпеку.

Більшість страхів пов'язані з болем (напр.: страх висоти пояснюють страхом болю при падінні).

Страх є механізмом виживання, і зазвичай трапляється у відповідь на конкретний негативний стимул.

Серйозний страх є відповідою на деяку грізну небезпеку що насувається, тоді як дріб'язковий повстає при зіткненні з незначною небезпекою. Страх може визначатися різними термінами в залежності від ступеню.

Особистий страх значно різниться в рівнях від м'якої обережності до крайньої фобії і параної.

Страх має відношення до багатьох емоційних станів включаючи хвилювання, стурбованість, параною, жах, паніку (суспільну та особисту) і комплекс переслідування.

Страхи можуть бути фактором всередині ширшої суспільної мережі, де особисті страхи синергічно формують масову істеріку.

Страх також може впливати на свідомість та підсвідомість, наприклад через нічні кошмари.

Симптоми страху

Одним з найбільш характерних симптомів страху є тремтіння всіх м'язів тіла, нерідко воно насамперед виявляється на губах.

Коли страх зростає до агонії жаху, ми одержуємо нову картину емоційних реакцій:

- ✚ Серце б'ється зовсім безладно, зупиняється, і настає непритомність;

- ✚ обличчя покривається мертвотною блідістю;

- ✚ дихання утруднюється;

- ✚ погляд спрямовується фіксується на об'єкті страху і т.д.;

- ✚ зіниці непомірно розширені

- ✚ м'язи клянуть і починають конвульсивно рухатися.

Причини страху

У більшості випадків страх виникає на підставі життєвого досвіду. Маленька дитина не боїться висоти і, сміливо перегнувшись донизу, випадає з вікна, якщо вона не випробувала падіння і т.п. до цього. Лише випробувавши біль при різних умовах, вона починає боятися того, що може заподіяти біль. Те, що називають "почуттям самозбереження", лише частково є уродженням, головним же чином воно розвивається в плінні життя на підставі пережитого болю.

У реакціях страху очевидна участь адреналіну. Він додає силу моторним реакціям, він же, можна думати, бере участь у рефлексі іммобілізації ("рефлекс мнимої смерті"). Можливо, що в одній кількості адреналін є джерелом сили, в іншому сприяє задубінню м'язів.

Страх - пасивно оборонна реакція.

Він указує на небезпеку чогось від когось більш сильного, на небезпеку, яку потрібно уникнути, від якої треба усунутися.

Якщо погроза виходить від більш слабкого, то це викликає активно-оборонну реакцію - гнів. Усе залежить від співвідношення сил.

Зрозуміло, що в людей слабких, котрим важче переборювати життєві труднощі, більше приводів для реакції страху.

І в дитини, і в дорослого є страх перед невідомим, перед новим. Цей страх робить обережною особу і має захисне значення.

Градації страху

Різні градації страху в людини виражаються по-різному: жахом, панікою, острахом, тривожністю, боязким чеканням, заляканістю, затурканістю, зв'язаними зі страхом почуттями покірності і відданості.

У людини при сильному переляку або жаху спостерігаються:

заціпеніння, панічне бажання утекти, дифузійне безладне м'язова рухливість.

Заціпеніння, що настає при переляку, як правило, швидко проходить і може перемінитися руховим порушенням. Наприклад, гнана страхом людина може зробити такий стрибок через перешкоду, підняти таку вагу, стати раптом здатною на таку напругу, які в звичайному стані немислимі.

Страх, якщо він не досягає сили, що гальмує психіку, може цілком поставити мислення собі на службу. Думки прикуті до однієї мети: знайти вихід із застрашливого становища. І страх може відчуватися в настільки слабкому ступені, що людина виконує свою звичайну роботу, відбувається звичайний хід асоціацій, а страх криється десь на задньому плані, на задворках свідомості.

ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ

ПСИХОТРОПНІ ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС

До них відносять нейролептики (антипсихотичні засоби), транквілізатори (анксіолітики), седативні (заспокоїливі) засоби.

Вони мають як спільні, так і відмінні властивості

Ефекти	Нейролептики	Транквілізатори	Седативні
Заспокійливий (заспокоєння ЦНС, зменшення її реактивності)	+++	++	+
Антидепресуючий ефект (стимуляція ЦНС)	+		
Потенціювання (посилення) дії інших засобів, що пригнічують ЦНС	+	+	+
Протистраховий (анксіолітичний) та протифобічний ефекти	+++	++	+
Снодійний ефект	+	+	+
Міорелаксація	++	+	
Психічна та фізична залежність	+	+	
Антипсихотичний ефект (усунення марень, галюцинацій)	+	-	-
Нейролептичний ефект (зниження інтелекту, емоційне	+	-	-

зубожіння, каталепсія)	паркінсонізм,			
Гіпотермічний ефект	+	-	-	-
Проти блювотний ефект	+	-	-	-
Гіпотензивний ефект	+	+	+	+

АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ

Нейролептичні засоби, або АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ (грец. *neuron* — нерв, *leptikos* — здатний взяти, сприйняти), це група лікарських засобів, що переважно пригнічують психічну (вищу) нервову діяльність, емоційний стан і поведінку, усувають марення, галюцинації психози, манії (але не порушують при цьому свідомості), усувають мовне і рухове збудження.

Невролептики раніше називали невроплегіками, антишизофренічними засобами, великими транквілізаторами.

КЛАСИФІКАЦІЯ

1. ТИПОВІ АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ.

1.1. Похідні фенотіазину:

— аліфатичні похідні: левомепромазин (тизерцин), хлорпромазин (аміназин), алімемазин (тераліджен);

— піперазинові похідні: перфеназин (етаперазин), трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (модитен депо), тіопроперазин (мажептил);

— похідні піперидину: периціазин (неулептил), тіоридазин (сонапакс).

1.2. Похідні бутирофенону: галоперидол, дроперидол.

1.3. Похідні індолу: зипрасидон (зелдокс), сертиндол (сердолект).

1.4. Похідні тіоксантену: зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротик-сен (труксал), зуклопентиксол (клопиксол).

1.5.

2. АТИПОВІ АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ: кветіапін (квентіакс), клозапін (азалептин, лепонекс), оланзапін (зіпрекса), амісульприд (соліан), сульпірид (еглоніл), рисперидон (рисполепт), арипіпразол (зілаксер).

НЕЙРОЛЕПТИКИ ЗА АНТИПСИХОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ РОЗДІЛЯЮТЬ НА:

ТИПОВІ НЕЙРОЛЕПТИКИ -препарати широкого спектра дії, впливають на всі структури мозку, в яких медіаторами є дофамін, норадреналін, ацетилхолін, серотонін — за рахунок **блокади адренергічних, холінергічних, D2-рецепторів дофаміну** мають виражену антипсихотичну дію (в психічно хворих знімаються агресивність, марення, галюцинації, рухове збудження), але, крім того викликають **нейролептичний синдром** (паркінсонізм, емоційне зубожіння, безвільне,

байдуже відношення до навколишнього світу, рухова загальмованість (апатія), можуть посилювати лактацію, понижувати температуру.

1. **препарати з переважно АКТИВУЮЧОЮ дією** (перфеназин (етаперазин), **ТРИФЛУОПЕРАЗИН** (трифтазин), **ФЛУФЕНАЗИН** (модитен депо), тіопроперазин (мажептил);— використовуються для лікування депресивних, психотичних станів з негативними симптомами (наприклад: афективна тупість, відсутність емоційності та уникання спілкування), для короткотривалого лікування станів ажитації та агресивності;

2. **препарати з переважно СЕДАТИВНОЮ дією** (**ЛЕВОМЕПРОМАЗИН** (тизерцин), **ХЛОРПРОМАЗИН** (аміназин)) **ТІОРИДАЗИН** (ридазин, сонапакс), **ХЛОРПРОТИКСЕН** і ін.) - використовуються лікування психозів, що супроводжуються позитивними симптомами (наприклад: марення, галюцинації, розлади мислення), гострих психозів, що супроводжуються психомоторним збудженням та сильною тривогою (гострі напади шизофренії);

3. **препарати з потужною АНТИПСИХОТИЧНОЮ, малодиференційованою дією** (**ГАЛОПЕРІДОЛ** (галомонд, сенорм), тіопроперазин, **ТРИФЛУОПЕРАЗИН** (трифтазин)) - використовуються головним чином для купірування сильного психомоторного збудження (шизофренія, нешизофренічні розлади: алкогольні марення, делірій, агресивність, схильність до фізичного насильства) і курсового лікування хворих з психотичною симптоматикою (психозами, мареннями, галюцинаціями), для нейролептанальгезії, як проти блювотні засоби.

АТИПОВІ НЕЙРОЛЕПТИКИ (**КЛОЗАПІН** (лепонекс, азалептол), **РИСПЕРИДОН** (нейриспін, ридонекс), **АМІСУЛЬПРИД** (соліан)), в меншій мірі блокують D₂-рецептори дофаміну, чим похідні фенотіазину і бутирофенону, є антагоністами рецепторів серотоніну 5-HT_{2A} (блокада цих рецепторів супроводжується підвищенням виділенням дофаміну), ефективно пригнічують психопродуктивну симптоматику, афектні розлади (дисфорія, депресія), повільно, через 1 — 6 міс. терапії покращують комунікативні здібності, абстрактне мислення, пізнавальні функції увагу, пам'ять, мову у хворих шизофренією, рідко викликають нейролептичний синдром (паркінсонізм, емоційне зубожіння, безвільне, байдуже відношення до навколишнього світу, апатія, гальмування рухової активності), каталепсію.

Надають терапевтичну дію у пацієнтів, резистентних до лікування традиційними препаратами, придатні для протирецидивної терапії.

При рівній загальній антипсихотичній активності:

клозапін характеризується більш вираженим **глобальним антипсихотичним та седативним впливом**

рисперидон і амісульприд — вибірково **антимаревним і антигалюцинаторним ефектом, активуючою дією.**

Однією з основних фармакологічних особливостей нейролептиків є їх своєрідна **заспокійлива дія** — пригнічення реакцій на зовнішні стимули, ослаблення психомоторного збудження і афективного напруження, приглушення відчуття страху, зниження агресивності.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Блокують постсинаптичні допамінергічні (зумовлює антипсихотичну активність) та адренергічні рецептори, зокрема, в ретикулярній формації (зумовлює переважно седативну дію та гіпотензивні ефекти) у структурах головного мозку, деякі мають центральний холіноблокуючий ефект.

Блокада медіаторної функції дофаміну, особливо в допамінергічних D-рецепторах мезолімбічної і мезокортикальної системи -приводить не тільки до розвитку антипсихотичного ефекту, але й до виникнення екстрапірамідних розладів, схожих з паркінсонізмом.

Механізм антипсихотичної дії (усунення психозів, марень, галюцинацій) - пов'язаний з пригніченням функції ретикулярної формації та усуванням її активуючої дії на кору великих півкуль.

Седативний ефект (пригнічення реакцій на зовнішні стимули, ослаблення психомоторного збудження і приглушення відчуття страху, зниження агресивності) - пов'язаний з блокуванням центральних α -адренергічних рецепторів у ретикулярній формації та пригніченням Н₁-гістамінових рецепторів.

Потенціююча дія нейролептиків (потенціюють ефекти наркотичних препаратів, анальгетиків, снодійних, місцевих анестетиків, . подовжується дія останніх) пов'язана з їх впливом на стовбурний відділ мозку.

Протиблювотна дія нейролептиків має велике практичне значення. Ці речовини попереджують блювання, яке з'являється внаслідок подразнення рецепторів тригерзони, розташованих на дні четвертого шлуночка. Подібного роду подразниками можуть бути: продукти порушеного обміну речовин (токсикоз вагітності, азотемія, променева хвороба), деякі фармакологічні агенти (апоморфін та ін.). **Похідні фенотіазину** ефективні також при блюванні, що виникає під час і після загальної анестезії.

Однак вони мало активні при блюванні, пов'язаному з подразненням вестибулярного апарату і рецепторів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Похідні фенотіазину, крім того, здатні пригнічувати гикавку .

Механізм гіпотермічної дії нейролептиків пояснюється збільшенням тепловіддачі у зв'язку з розширенням теплопродукції за рахунок зменшення м'язового тону і центральної регуляції обміну речовин. Пригнічення функції гіпоталамуса, внаслідок чого гальмується продукція гормонів гіпофіза, та різке зниження процесів обміну. **У людини**

гіпотермічний ефект не виявляється, якщо додатково не використовувється фізичне охолодження чи загальні анестетики.

Зниження м'язового тону і ослаблення рухової активності зумовлені пригніченням функції низхідної системи стовбура мозку. Однак вони не є істинними протисудомними засобами. Більш того, вони підвищують смертність тварин, отруєних стрихніном.

Антигіпертензивна дія - блокуючий вплив на центральні α -адрено- і дофамінорецептори, що призводить до судинорозширювальної дії.

Багатом нейрорептикам властива **холіноблокуюча, протигістамінна й антисеротонінова активність.**

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **Від інших засобів, що пригнічують функцію ЦНС, зокрема транквілізаторів, неврорептики суттєво відрізняються наявністю антипсихотичної дії - здатністю припиняти марення, галюцинації, емоційну напруженість, агресивність, рухову та мовну гіперактивність не порушуючи свідомість і не викликаючи ейфорію, у зв'язку з чим вони ефективні у хворих з тяжкою психопатологією (шизофренія, маніакально-депресивний психоз тощо) – всі неврорептики, антипсихотична дія виявляється через 1-2 тижні після початку лікування;**

2. **Мають транквілізуючий ефект** – усувають страх, тривогу, фобії – всі неврорептики;

3. **Мають седативний ефект** – хлорпромазин, левопромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін;

4. **Мають потенціуючу дію** на снодійні, протисудомні, засоби для наркозу, анальгетики та інші засоби, що пригнічують функцію центральної нервової системи – галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, дроперидол, клозапін;

5. **Мають антагоністичну дію по відношенню до психостимуляторів** (кофеїну, фенаміну та ін.) – всі неврорептики;

6. **Гіпотермічний ефект** – хлорпромазин, левопромазин;

7. **Протиблювотний та протигікавковий ефект** – галоперидол, сульпірид, хлорпромазин, трифлуоперазин, хлорпротиксен, сультоприд;

8. Незважаючи на значну депримуєчу дію, **власного снотворного ефекту в терапевтичних дозах неврорептики не мають**, проте вони концентрують гальмівні процеси, що сприяє сну або виникненню дрімотного стану.

9. **Мають антигіпертензивний ефект** - α -адреноблокуючий (галоперидол (галоприл), хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, флуфеназин, хлорпротиксен, клозапін, рисперидон, дикарбінугідрохлорид);

10. **Мають міорелаксуючий ефект;**

11. **Антидепресивний ефект**–рисперидон, амілсульпірид, сульпірид, дикарбінугідрохлорид;

12. **Аналгетичний ефект** – сульпірид;

13. холіноблокуючий (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін);

14. Можуть посилювати лактацію;

15. Каталептогенний (перфеназину гідрохлорид, трифлуоперазин, флуфеназин, трифлуперидол).

Фармакологічні властивості деяких антипсихотичних препаратів

Препарати	Еквівалентні дози, мг	Антипсихотичний ефект	Седативний ефект	Гіпотензивний ефект	Антихолінергічний ефект	Екстрапірамідні розлади	Протипровотна дія	Гіпотермічний ефект
Хлорпромазин (аміназин)	100	Високий	Високий	Високий	Середній	Низький	1	1
Тіоридазин (сонапакс)	95	Низький	Високий	Високий	Високий	Низький	15	2
Флуфеназин (модитен)	2	Високий	Середній	Низький	Низький	Високий	-	-
Перфеназин (стаперазин)	8	Високий	Низький	Низький	Низький	Високий	10	1
Трифлуоперазин (трифтазин)	5	Високий	Середній	Низький	Низький	Високий	20	1
Дроперидол (дролептан)	1	Високий	Низький	Низький	Низький	Високий	100	2
Галоперидол (галтол)	2	Високий	Низький	Низький	Низький	Високий	50	2
Рisperидон (рисполепт)	2	Високий	Низький	Середній	Низький	Низький	-	-
Сульпірид (еглоніл)	300	Середній	Низький	Підв. АТ	Низький	Низький	-	-

ПОКАЗАННЯ

1. Основними показаннями для призначення невротиків є тяжка психоневрологічна патологія:

1.1. **гострі психотичні розлади**, що супроводжуються маренням, галюцинаціями (шизофренія), делірій, нав'язливі стани (манії, паранойя) - всі нейролептики;

1.2. **психомоторне й емоційне збудження** (страх, тривога, напруження, порушення сну) – галоперидол, дроперидол, хлорпромазин, левопромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін;

2. в анестезіологічній практиці й реаніматології для премедикації – галоперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, сульпірид, дроперидол;

3. **невгамовне блювання** (токсикоз (блювота) вагітних, хіміотерапія) – галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, тіопроперазин, хлорпротиксен, сульпірид, сультоприд;

4. **нейролептанальгезія** – галоперидол, дроперидол;

5. **для усунення абстиненції** – хлорпромазин, тіоридазин, тощо;

6. **мігрень, запаморочення** - сульпірид;

7. **гіпертонічні кризи** (хлорпромазин, левомепромазин, дроперидол);

8. **нейродерматози** (хлопромазин, левомепромазин, перфеназину гідрохлорид, хлорпротиксен);

9. **гіпертермія**, стійка до антипіретиків (хлорпромазин);

10. **шок** (дроперидол);

Не дивлячись на різноманітність показань до застосування нейролептиків, в 80-90% випадків їх застосовують в психіатрії при шизофренії або для купірування маніакального збудження.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **Екстрапірамідні розлади (паркінсонізм)** - (пенфеназину гідрохлорид, трифлуоперазин, флуфеназин, тіопроперазин, дроперидол, галоперидол, трифлуперидол);

2. **Нейролептичний синдром** (зниження інтелекту, емоційна нестійкість, спалахи тривожного збудження);

3. **Каталепсія** (втрата реакція на зовнішні подразнення);

4. **Гіпотонія** – (хлорпромазин, левопромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін);

5. **Холінолітичні ефекти:** сухість в роті, затримка сечі, атонія ШКТ (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен);

6. **Ендокринні розлади** (усі, особливо хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін);

7. **Подавлення оточуючих тканин в місці введення;**

8. **Гепатотоксична дія;**

9. **Ураження плоду.**

10. **Гіперпролактинемія**, що виявляється у вигляді галактореї, дисменореї;

11. **Може виникати безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль;**

12. **Можлива втомленість, запаморочення, розлад уваги, нудота, запор, болі в животі, риніт, висип на шкірі;**

13. **При потраплянні розчинів хлорпромазину на шкіру, слизові оболонки, під шкіру можливе подразнення тканин;**

14. **введення хлорпромазину в м'язи часто супроводжується появою болючих інфільтратів; при введенні у вену можливе ушкодження ендотелію.**

Токсична дія при тривалому застосуванні нейролептиків: психотропна, нейротоксична (гангліоблокуючий, адреноблокуючий

ефекти; пригнічення ретикулярної формації мозку; ураження таламокортикальної системи).

Гістологічно переважають ознаки гіпоксії у вигляді поширених ішемічних змін нейронів, утворення гомогенних коагулянтів у судинах і різко виражених дистрофічних змін астроцитарної глії з появою амeboїдних форм клітин.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

1. Індивідуальна непереносимість
2. Закритокутова глаукома
3. аденома передміхурової залози (для препаратів з холіноблокуючими властивостями)
4. Паркінсонізм, епілепсія, депресія
5. Алергічні реакції на нейролептики в анамнезі
6. Важкі порушення функцій нирок і печінки
7. Захворювання серцево-судинної системи
8. Інтوكсикація речовинами, що пригнічують ЦНС
9. Кома
10. Вагітність, годування грудьми (особливо похідні фенотіазину).

ПОХІДНІ ФЕНОТІАЗИНУ

До групи похідних фенотіазину належать сполуки, що мають спільну дію, а також свої фармакодинамічні і фармакокінетичні особливості, але незважаючи на велику кількість загальних рис у дії похідних фенотіазину, кожний препарат має свої особливості.

	Похідні диалкіламіну	Похідні піперазину	Похідні піперидину
Препарати	<i>Хлорпромазин (аміпазин), левопромазин (тизерцин)</i>	<i>етаперазин, трифлуоперазин (трифтазин)</i>	<i>Тіорідазин (сонапакс), періціазин (неулептил)</i>
Антипсихотична дія	Сильний ефект	Сильний ефект	Незначний ефект
Седативна дія	Сильний ефект	Незначна	Незначна
Стимулююча дія	Відсутня	Присутня	Незначна
Проти блювотна дія	1	трифтазин 18 — 20, етаперазин 5 — 10	17
Гіпотермічний ефект	1	Менше 1	2
Особливості використання	Їхні побічні екстрапірамідні порушення відрізняються загальмованістю і гіпокінезією, дуже близько до акінетичного синдрому (повної нерухомості), спостерігається млявість, розумова і фізична загальмованість, апатичність і пасивність (гіпноседативна дія).	Мають м'який заспокійливий вплив із психорелаксацією, покращують самопочуття, але не знімають психомоторного збудження.	Власне психотропний ефект виражений порівняно слабо і при неглибокому ураженні, тому вони й застосовуються як «коректори поведінки», особливо ефективно в дитячій психіатрії.

Антипсихотична дія виявляється, як правило, через 1—2 тижні після початку лікування.

Седативний ефект настає через 15 хв після внутрішньом'язового введення, через 2 год — після перорального і ще пізніше — після ректального.

Через тиждень часто виникає толерантність відносно седативного і гіпотензивного ефекту.

Найтяжчим наслідком тривалого (1,5-2 роки) застосування похідних феногіазину є психічні порушення у вигляді психофармакологічної енцефалопатії, зниження інтелекту, емоційної нестійкості, спалахів тривожного збудження (*невролептичний синдром*).

ХЛОПРОМАЗИН (АМІНАЗИН).

Психотропний ефект розвивається через 40 — 50 хв після введення, зумовлюючи уповільнений перебіг психічних процесів, зникнення тривожності, напруження, страху.

Водночас уповільнюється мова, приєднується загальмованість довільних рухів як результат зниження рухової активності.

З'являється сонливість, знижується рівень психомоторного збудження.

Курсовий прийом аміназину протягом тижня посилює ці явища і призводить до емоційної монотонності, повної байдужості, поганого настрою.

Протягом другого тижня симптоматика стабілізується на певному рівні.

В окремих випадках тривалого приймання аміназину розвивається апатія і депресія. Може розвинути невролептичний синдром з явищами паркінсонізму.

Основним фармакологічним ефектом аміназина є викликання т.з. нейролептичного синдрому - емоційне зuboжіння, безвільне, байдуже відношення до навколишнього світу, рухова загальмованість (апатія). Завдяки цьому в психічно хворих знімаються агресивність, марення, галюцинації, рухове збудження, тобто психоз, тому основна дія аміназина - антипсихотичне. Аміназін ефективний при психозах будь-якої етіології.

Основним місцем дії аміназину є сітчастий утвір стовбура мозку (ослаблення активізуючої функції, з чим пов'язують реалізацію його психотропного ефекту).

З антипсихотичним ефектом безпосередньо пов'язано розслаблення пошмугованої мускулатури, що зумовлено не тільки зниженням рухової ініціативи, а й пригніченням функцій низхідної активізуючої системи сітчастого утвору стовбура мозку.

Цей ефект використовують у клінічній практиці для премедикації в хірургії, в боротьбі з судомами і ригідністю м'язів (під час інсульту та ін.).

На фоні аміназину посилюються ефекти снодійних, протисудомних, міорелаксантів, алкоголю, наркотичних анальгетиків та інших депримируючих засобів.

Гіпотермічна дія аміназину пов'язана з пригніченням терморегуляторного центру, що супроводжується збільшенням тепловіддачі. З другого боку, аміназин, пригнічуючи психомоторну активність і окисні процеси, зменшує теплопродукцію.

Протиблювотний вплив аміназину зумовлений зниженням збудження адренорецепторів тригерної зони блювотного центру у ділянці дна IV шлуночка, тому блювання, пов'язане з подразненням присінкового (вестибулярного) апарату або рецепторів слизових оболонок, аміназин не відвертає.

Аміназин має адреноблокуючий вплив і на периферичні адренореактивні системи, наслідком чого є розширення периферичних судин і зниження артеріального тиску, компенсаторна тахікардія.

Аміназин має слабкий протигістамінний вплив.

Показання.

Аміназин призначають при ендогенних та екзогенних психозах, тяжких формах неврозу, психомоторному збудженні.

Препарат швидко зменшує інтенсивність збудження, уповільнює хід психічних процесів, знижує ініціативу, викликає сонливість.

У хворих на параноїдну форму шизофренії аміназин забезпечує виразний седативний ефект, а при катонічній формі може знімати катонічне збудження.

Хворим на просту форму шизофренії призначати аміназин недоцільно: посилює апатичний стан.

У клініці внутрішніх хвороб аміназин як седативний засіб показаний хворим на гіпертензивну хворобу, інфаркт міокарда з вираженим збудженням.

Поряд з протигістамінними препаратами, анальгетиками застосовується для потенціювання дії наркотичних анальгетиків у складі невролептичних сумішей при больовому синдромі як протишоковий засіб.

Протипоказання:

захворювання печінки й нирок, порушення функції шлунка, декомпенсація серцево-судинної діяльності, виражена артеріальна гіпотензія, органічні ураження головного і спинного мозку, коматозний стан, вагітність.

Побічна дія розвивається залежно від фази дії препарату.

Перша фаза триває 10-12 год. Спостерігається різке прискорення пульсу, зниження артеріального тиску дуже близько до ортостатичного колапсу, іноді гарячка, мимовільні рухи м'язів лиця і верхніх кінцівок, дислептичні явища.

Друга фаза — адаптація організму, однак на другому-третьому тижні може розвинути друга хвиля небажаних явищ: виражені системні ураження і малодиференційовані загальні явища (блукаючі больові

відчуття і парестезії, диспепсія, дизурія, тимчасове зниження або підвищення температури тіла, порушення акомодатії).

Побічна дія у жінок розвивається у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків.

Переважають зміни крові: лейкопенія, агранулоцитоз, підвищення зсідання крові.

Аміназин токсично діє на паренхіму печінки і має алергізуючий вплив на клітини жовчних ходів, що призводить до розвитку алергічної жовтяниці.

Другим алергічним проявом дії аміназину є ураження шкіри і слизових оболонок у вигляді еритематозно-папульозного дерматиту, глоситу, набряку Квінке. Рідше розвивається цукровий діабет, нефротичний синдром, еритропенія, диспротейнемія, атрофія зорового нерва, стійкі екстрапірамідні порушення і парез кишок.

ПОХІДНІ ТІОКСАНТЕНУ

За будовою і фармакологічними властивостями до групи похідних фенотіазину близько стоять похідні тіоксантену, **зокрема ХЛОПРОТИКСЕН**.

Препарат діє седативно і антипсихотично, посилює вплив снодійних і анальгетичних засобів, має виразну протиблювотну і протисудомну активність.

За механізмом дії є помірним адреноблокуючим і активним антихолінергічним засобом. Не діє каталептично, антидепресивний ефект слабкий.

Протипоказання: при отруєнні алкоголем і снодійними, особам, схильним до колапсу, при епілепсії, паркінсонізмі, порушеннях кровотворення, ураженні печінки.

Хлорпротиксен не призначають хворим під час їх виробничої діяльності, особливо коли потребується чітка координована робота (водії, оператори та ін.).

ПОХІДНІ БУТИРОФЕНОНУ

Похідні бутирофенону є активними антипсихотичними засобами із стимулюючим компонентом.

Найактивнішими сучасними невротептиками є **ГАЛОПЕРІДОЛ І ДРОПЕРІДОЛ**.

Фармакодинаміка.

Молекулярний механізм дії галоперидолу — блокування центральних α -норадренергічних і дофамінергічних рецепторів, а також прискорення розпаду дофаміну і зниження вмісту норадреналіну в мозку.

Психотропна дія галоперидолу виявляється виразним антигалюцинаторним впливом і швидкою редукцією галюцинацій. Дія препарату розвивається настільки швидко й ефективно, що може припинитись психоз.

За антипсихотичною дією галоперидол перевищує піперазинові похідні фенотіазину і є своєрідним антипсихотичним засобом резерву, що застосовується у хворих, резистентних до інших нейролептиків.

Маючи седативний вплив, галоперидол потенціює дію снодійних, особливо анальгетиків

До інших ефектів галоперидолу належить **його протиблювотна (у 50 разів більша, ніж аміназину), гіпотермічна і виражена протисудомна та каталептогенна дія.**

Показання.

Антипсихотична дія.

Галоперидол застосовують для припинення збудження, особливо у випадках маніакального стану, гострого марення, алкогольного делірію із зоровими галюцинаціями, шизофренії (галюцинаторно-параноїдна форма), психомоторного збудження, галюцинаторного і параноїдного синдромів, ажитованої депресії, олігофренічного, інволюційного, епілептиформного психозу.

Потенціювання інших ЛЗ, що пригнічують ЦНС.

Галоперидол застосовують у поєднанні зі снодійними, засобами для наркозу, анальгетиками і протигістамінними засобами для підготовки до операції і в післяопераційний період для зменшення болю, під час шоку, при інфаркті міокарда, сильному блюванні, судомах.

В малих дозах застосовують при неврозах, порушеннях сну, шкірному свербінні.

Препарат добре переноситься, не викликає розбитості й пригніченості. У деяких випадках розвивається сонливість, тахікардія, артеріальна гіпотензія, сухість у роті. Екстрапірамідні розлади трапляються рідко.

Протипоказання: органічні захворювання ЦНС, порушення ритму серцевої діяльності, недостатність нирок.

Побічна дія. У перші 30 хв після введення спостерігається підвищення частоти пульсу, іноді нудота, рідко блювання. У третини хворих розвиваються неврологічні розлади у вигляді гострих і пароксизмальних екстрапірамідних порушень. Соматичні ускладнення трапляються рідко, можливе загострення глаукоми, токсикодермії.

ДРОПЕРІДОЛ — за фармакологічними властивостями нагадує галоперидол. Широко використовується не тільки у психіатрії, а й анестезіологічній практиці для невролептаноальгезії у поєднанні з фентанілом.

ПОХІДНІ ІНДОЛУ

До похідних індолу передусім належать препарати раувольфії змієподібної, основним алкалоїдом якої є резерпін, і низка синтетичних аналогів типу карбідину.

ПРЕПАРАТИ РАУВОЛЬФІ мають гіпнosedативну, а також виразну гіпотензивну дію, у зв'язку з чим застосовуються для лікування хворих на гіпертензивну хворобу.

За механізмом дії **РЕЗЕРПІН** є симпатолітиком — зменшує резерв норадреналіну в пресинаптичній частині симпатичного волокна, що викликає одночасне зростання тонуусу парасимпатичної частини автономної нервової системи.

СУЛЬПІРИД (еглоніл) — похідне заміснених бензамідів.

Поряд з антипсихотичним має антидепресивний ефект, вибірково блокує дофамінові (D₂) рецептори, однак при цьому рідко викликає екстрапірамідні розлади. У зв'язку з цим препарат відносять до групи «нетипових» нейролептиків.

Має протиблювотну дію, сприяє загосненню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки.

Показання: шизофренія, депресія, мігрень, порушення поведінки у дітей, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Побічна дія: артеріальна гіпотензія, розлади сну, алергічні реакції.

ПОРІВНЯЛЬНА ТЕРАПЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЛЕПТИКІВ

<u>ТИПОВІ</u>	<u>ПСИХОСЕДАТИВНІ</u>	<u>НЕЙРОЛЕПТИКИ</u>	<u>—</u>
<u>адреноблокатори</u>			

АМІНАЗИН, ЛЕВОМЕПРОМАЗИН

Роблять сильний психоседативний вплив і лише помірний антипсихотичний ефект.

Купірують галюцинаторно-бредове або маніакальне збудження (левопромазин викликає сон). У перші дні лікування аміназином і левопромазином виникають млявість, сонливість відчуття повної байдужості, відчуття «тупості в голові», моторна загальмованість. Ці прояви нейролептичного синдрому суб'єктивно переносяться важко. Крім того, аміназин викликає депресію.

Психоседативні нейролептики вказаної групи потенціюють дію наркотичних, снодійних засобів, спирту етилового, анальгетиків. Так, аміназин подовжує наркотичний ефект гексеналу з 10 хв до 2 год, підсилює знеболюючу дію анальгіну до ефекту морфіну, усуває звикання до барбітуратів. Льовопрпромазин самостійно проявляє виражені знеболюючі властивості, його призначають хворим раком, оперізуючим герпесом, невралгією трійчастого нерву, хворобливими м'язовими спазмами.

Аміназин і левопромазин володіють сильними гіпотермічними, але слабкими протиблювотними ефектами. У перші дні вживання викликають ортостатичну гіпотензію. Блокують α-адренорецептори, рецептори серотоніна 5-HT_{2A}, М-холіноорецептори і H₁-рецептори гістаміну.

Лікарський паркінсонізм і протікає більш легко, чим при вживанні антипсихотичних нейролептиків.

ПЕРИЦІАЗИН, ТИОРИДАЗИН

Володіють вираженими протитривожним, психоседативним і помірним антипсихотичним ефектами. Протитривожний вплив направлений на усунення страху, тривоги, агресивної напруги, маніакальної екзальтації і не супроводжується млявістю, загальмованістю, сонливістю і емоційною пригніченістю. Більш того, препарати в малих і середніх дозах надають антидепресивну дію.

Обидва нейролептика відповідають вимогам загальномедичної практики. Їх застосовують при шизофренії з неврозоподібною течією, тривожно-невротичних розладах, хронічному алкоголізмі, афектних змішаних станах, коли поєднуються симптоми депресивного і маніакального полюсів. У педіатричній практиці периціазин і тиоридазин призначають в якості коректорів поведінки при емоційній нестабільності, гіперзбудливості, розладах контакту, надлишковій моторній активності, агресії, нав'язливому стані. У літніх людей ці препарати купірують збудження при деменції, зменшують сплутаність свідомості, старече свербіння.

Периціазин і тиоридазин рідко викликають паркінсонізм.

ХЛОПРОТИКСЕН

Нейролептик з помірним антипсихотичним, вираженим седативним і антидепресивним ефектом, володіє властивостями сильного анальгетика, практично не викликає екстрапірамідні побічні ефекти.

ДРОПЕРИДОЛ

Надає психоседативну, протисудомну, протиблювотну, протишокову дію. При шоці зменшує спазм судин і покращує перфузію органів кров'ю, оскільки знижує центральний симпатичний тонус і помірно блокує периферичні α -адренорецептори. Дроперидол застосовують для нейролептаналгезії, премедикації при наркозі, купірування психомоторного збудження, судом, блювоти, в комплексній терапії шоку.

ТИПОВІ АНТИПСИХОТИЧНІ НЕЙРОЛЕПТИКИ — дофаміноблокатори

Антипсихотичні нейролептики показані для тривалої терапії психічних захворювань особливо якщо вони протікають з явищами загальмованості.

ТРИФТАЗИН, ФТОРФЕНАЗІН, ЕТАПЕРАЗІН

Нейролептики цієї групи роблять сильний антипсихотичний вплив і не викликають нейролептичний синдром. Таку дію називають інцізивною («ріжучою»). При курсовому вживанні в малих дозах нейролептики підвищують активність хворих, відновлюють мотивації, інтерес до свого стану, рідних, оточуючого середовища, створюють

прагнення до діяльності, збільшують моторну активність, ослаблюють негативні симптоми — аутизм, мовне збіднення.

Гіпотермічний ефект антипсихотичних нейролептиків слабкий, протиблювотна дія виражена в значній мірі (трифтазин в 18 — 20 разів, етаперазин в 5 — 10 разів сильніше аміназину пригнічують блювоту). Антипсихотичні нейролептики, надаючи м'яку α -адреноблокуючу дія, не викликають артеріальну гіпотензію; не блокують М-холінорецептори, рецептори гістаміну або проявляють такі властивості в мінімальній мірі.

Значно підвищують секрецію пролактину.

Паркінсонізм і інші порушення в руховій сфері протікають у важчій формі, ніж при вживанні психоседативних нейролептиків.

ГАЛОПЕРІДОЛ

Володіє антипсихотичним впливом з активуючим інгібівним компонентом, купірує психомоторне збудження, пригнічує блювоту в 50 разів сильніше аміназину, стимулює секрецію пролактину, викликає при тривалому вживанні важкі розлади в руховій сфері.

ГІАПРІД

Вибірково блокує сенсibiliзовані D2-рецептори дофаміну. У малих дозах стимулює ЦНС, має великих дозах надає помірне антипсихотичне, протитривожне і має анальгетичну дію. Зменшує рухові розлади, зумовлені гіперфункцією D2-рецепторів. Показаний для корекції пізньої дискінезії пацієнтам, що тривало приймають інші нейролептики; при хореї Гентінгтона, хронічному больовому синдромі, агресії, психомоторній нестійкості і вегетативних порушеннях в гериатричній практиці і у хворих хронічним алкоголізмом.

При проведенні класичної нейролептичної терапії на сучасному етапі слід враховувати, що число хворих, резистентних до нейролептиків, складає 30 %. Для них в систему терапії доводиться вводити нові препарати, удаватися до поліпрагмазії і спеціальних протирезистентним заходам. В 50 % хворих шизофренією протягом перших двох років лікування відбувається загострення захворювання.

АТИПОВІ НЕЙРОЛЕПТИКИ

Атипові нейролептики у меншій мірі, чим похідні фенотіазину і бутирофенону блокують D2-рецептори дофаміну, викликають блокаду рецепторів протягом нетривалого терміну, є антагоністами рецепторів серотоніна 5-HT_{2A} (блокада цих рецепторів супроводжується підвищенням виділенням дофаміну в префронтальній корі). Вони ефективно пригнічують психопродуктивну симптоматику, афектні розлади (дисфорія, депресія), повільно, через 1 — 6 міс. Терапії покращують комунікативні здібності, абстрактне мислення, пізнавальні функції увагу, пам'ять, мову швидкість у хворих шизофренією, рідко викликають екстрапірамідні порушення і надлишкову секрецію пролактину. Надають терапевтичну дію у пацієнтів, резистентних до лікування традиційними препаратами, придатні для протирецидивної терапії.

СУЛЬПРИД

Вибірково блокує D2- і D3-рецептори дофаміну лімбічної системи, не впливає на D2-рецептори смугастого тіла. Відрізняється регулюючим ефектом, оскільки поєднує антипсихотичну дію з помірно протитривожною, психостимулюючою і антидепресивними ефектами (тимонейролептик). Ослабляє негативні симптоми шизофренії як антагоніст D3-рецепторів дофаміна. У хворих шизофренією в дозах 400 — 1000 мг/добу зменшує злісність, ажитацію, соціальну «відгородженість», аутизм, деперсоналізацію, в дозах 1000 — 1600 мг/добу усуває галюцинації і марення. Не володіє синергізмом з речовинами пригнічуючими ЦНС, підвищує секрецію пролактину. У 140 разів сильніше аміназину пригнічує блювоту, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунку, нормалізує рухову функцію травного тракту. Підвищує АТ. Рідко викликає екстрапірамідні порушення.

Сультіпрід застосовується не лише при шизофренії, але і для терапії виразкової хвороби, синдрому подразненого кишечника, бронхіальної астми, больових синдромів, імпотенції, алкогольного і героїнового синдрому абстинента, соматизованих і маскованих депресій, астенії з втратою енергії, ініціативи, інтересів. Можливо, лікувальний ефект сульпірида зумовлений редукцією алекситимії. Це нездатність розуміти і оцінювати різні види емоцій, збіднене фантазування у поєднанні з особливим типом конкретно-мислення, направленим на безпосереднє оточення хворих. Алекситимія виникає при порушенні передачі інформації через мозолисте тіло з правої півкулі в ліву. Сульпіпрід полегшує взаємодію між півкулями.

КЛОЗАПІН

Володіє низьким афінитетом до D2-рецепторів дофаміну в смугастому тілі і гіпоталамусі, блокує D4-рецептори в лімбічній системі і префронтальній області кори великих півкуль, α -адренорецептори, M-холіноорецептори, H1-рецептори гістаміну і рецептори серотоніну 5-HT_{2A}. Проявляє антипсихотичну і психоседативну активність, не викликає загальмованості, апатії, млявості, згладжує негативні симптоми (інтравертність, бідність мови). При терапії клозапіном не підвищується секреція пролактину, рідко виникають екстрапірамідні розлади. В 1 % хворих клозапін викликає важкий агранулоцитоз, в 7 % — ортостатичну гіпотензію, в окремих випадках створює небезпеку токсико-алергічного міокардиту.

Атипові нейролептики декілька розрізняються між собою за профілем психотропної дії і спектром побічних ефектів. При рівній загальній антипсихотичній активності клозапін і оланзапін характеризуються більш вираженим глобальним антипсихотичним впливом, а рисперидон і амисульпрід — вибірково антимаревним і антигалюцинаторним ефектом.

Седативні властивості більшою мірою виражені в клозапіні, оланзапіні, активуючий ефект — в амисульпріді і рисперидоні.

Антиманіакальна дія доведена відносно оланзапіну і рисперидона. Амісульпрід і рисперидон ефективно зменшують депресивну симптоматику. Тривалий прийом атипичних нейролептиків пов'язаний з ризиком захворювання цукровим діабетом типу 2. У пацієнтів спочатку виникає гіперінсулінемія, потім настають резистентність до інсуліну і гіперглікемія. Розвиток цукрового діабету зумовлений збільшенням ваги тіла, блокадою рецепторів серотоніну 5-HT₂3 і рецепторів гістаміну H₁ підвищенням в крові рівня лептину (виробляється адипоцитами, стимулює катаболізм ліпідів і гальмує їх синтез). Відміна нейролептиків призводить до зворотного розвитку цукрового діабету. Найбільший діабетогенний ефект характерний для клозапіну.

Вживання нейролептиків протипоказане при хворобі Паркінсона і лікарському паркінсонізмі, важкій депресії, епілепсії, вираженому церебральному склерозі, глаукомі, аденомі передміхурової залози з розладом сечовипускання, гіперпролактинемії, цукровому діабеті, порфірії, агранулоцитозі, аритмії, артеріальній гіпотензії, вагітності. Похідні бензаміду небезпечно призначати хворим феохромоцитомою. При лікуванні нейролептиками слід припинити грудне вигодовування, утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності що вимагають високої швидкості і точності психічних і рухових реакцій.

ТОКСИКОЛОГІЯ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Гострі отруєння нейролептиками можуть спостерігатися внаслідок навмисного чи випадкового передозування вказаних ліків у психічних хворих або при прийомі з суїцидальною метою в разі комбінованого отруєння алкоголем або снодійними засобами.

ОЗНАКИ ІНТОКСИКАЦІЇ

Ознаки інтоксикації нейролептиками подібні до таких при отруєнні барбітуратами (загальний тремор, атаксія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, іноді судоми, пригнічення свідомості з поступовим переходом у коматозний стан). **Відмінні ознаки:**

- мідріаз і відсутність підвищеної бронхіальної секреції **при інтоксикації нейролептиками;**
- міоз і бронхорея **при отруєнні барбітуратами.**

ЧАСОВІ ПОКАЗНИКИ ОТРУЄННЯ

Прояви отруєння діляться на періоди:

1. Латентний період триває в середньому до 30—60 хв від моменту вживання препарату.
2. Період гастритичних проявів починається від 30—60 хв до 2 год від моменту вживання препарату (набряк слизових оболонок рота, нудота, іноді блювання).
3. Період порушень діяльності центральної нервової системи (токсична енцефалопатія) починається через 1—2 год від моменту вживання препарату й триває до 3 діб.

Спостерігається послідовна зміна клінічних стадій у періоді порушень діяльності центральної нервової системи:

— I стадія (засинання) — сонливість, різка слабкість, запаморочення, сухість у роті, зниження або підвищення сухожильних рефлексів, спазм жувальних м'язів, звужені зіниці, птоз, атаксія;

— II стадія (поверхнева кома) — хворий без свідомості, міоз, млява реакція зіниць на світло, м'язова гіпотонія, збережена больова чутливість, тризм жувальних м'язів, знижені або відсутні сухожильні рефлекси, гіпотермія, тахікардія, зниження артеріального тиску;

— III стадія (глибока кома) — мідріаз, відсутність реакції зіниць на світло, відсутні корнеальний, кашльовий і глотковий рефлекси, гіпотонія або атонія, відсутня больова чутливість, гіпо- або гіпертермія, поверхнєве аритмічне дихання або апное, тахікардія або брадикардія, низький артеріальний тиск, можливі судоми;

— IV стадія (пробудження) — відновлюється дихання і серцева діяльність, настає психомоторне збудження, емоційна лабільність, можливі явища паркінсонізму.

4. Період порушень діяльності печінки (токсичний гепатит) починається з 3-5-ї доби й триває до декількох тижнів (жовтяниця кожних покривів, затримка сечі).

5. Період виходу починається з 1-2-го тижня від моменту вживання препарату й триває до кількох місяців [.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Клінічна картина гострого отруєння нейролептиками характеризується наступними проявами:

- різка слабкість, запаморочення, виражена сухість у роті, нудота;
- зниження або відсутність реакції зіниць на світло при відносній синхронності корнеальних рефлексів (у 70—80 %), порушення конвергенції;

- неврологічні розлади;

- атаксія, зниження сухожильних і періостальних рефлексів, м'язовий спазм, тризм жувальних м'язів, судоми;

- акінетико-ригідний синдром, особливості: дисоціація симптомів, виражена гіпомімія і гіпокінезія без значного підвищення м'язового тону (м'язову гіпотонію спостерігають у 50 % випадків);

- гіперкінетичний синдром — поєднання кількох видів гіперкінезів (оральні гіперкінези, тремор кистей рук) або зміна одного гіперкінезу іншим (хорея на крупноамплітудний тремор рук);

- збережені реакції на больові подразнення (у 75 %);

- тахікардія, зниження артеріального тиску;

- ціаноз відсутній;

- при прийомі всередину — гіперемія і набряк слизової оболонки рота у дітей — виражене подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту;

- шкірні алергічні реакції;

- коматозний стан — гіпотермія, сухожильні рефлексії підвищені; по виході з коми можливі паркінсонізм, ортостатичний колапс;
- у деяких випадках можливий розвиток нейролептичного зловживання синдрому: гіпертермія з екстрапірамідними і вегетативними порушеннями, здатними призвести до смерті.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

1. Клінічні:

- токсикологічна ситуація (контакт потерпілого з медикаментозними засобами);
- токсикологічний анамнез (зловживання медикаментозними препаратами або попередні випадки лікарських отруєнь);
- характерні наведені вище періоди розвитку патологічного процесу в динаміці;
- порушення функції печінки (жовтяниця, зниження діурезу) у періоді розгорнутих проявів отруєння.

2. Інструментальні:

- можливі зміни на електрокардіограмі — подовження QT, синусова тахікардія, зниження S—T нижче ізолінії, негативний зубець T, аритмія;
- зміни на електроенцефалографії.

3. Лабораторні:

- лейкопенія, агранулоцитоз у загальному аналізі крові;
- еритроцитурія та протеїнурія в загальному аналізі сечі;
- підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину, лужних фосфатаз у біохімічному аналізі крові;
- підвищення рівня глюкози в аналізі крові;
- порушення рівня електролітів (K, Na, Ca, Cl) у біохімічному аналізі крові;
- — знижений лужний баланс крові [24].

4. Токсикологічні:

—спектрофотометричний метод визначення токсичної речовини в крові.

ЛІКУВАННЯ ПРИ ОТРУЄННЯХ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

1. Промивання шлунка через зонд з подальшим введенням сорбенту (активоване вугілля, ентеросгель або карболонг), блювотні засоби.
2. У подальшому — інфузійна терапія, форсований діурез без олужнення крові.
3. Гемосорбція (у 2—3 рази скорочує тривалість коматозного періоду).
4. Симптоматична терапія: ліквідація тяжких дихальних і гемодинамічних розладів, усунення судомного синдрому, усунення ускладнень.

5. Димедрол 2—3 мг/кг внутрішньовенно (в/в) або внутрішньом'язово (в/м) для пригнічення екстрапі-рамідних симптомів.

6. Аналептики (камфора, кордіамін, кофеїн, ефедрин) — тільки при поверхневій комі. У всіх інших випадках вони строго протипоказані (розвиток судомних станів і дихальних ускладнень) [25, 26].

Лікування постраждалих у періоді токсичної енцефалопатії:

- оксигенотерапія з подачею 100% кисню;
- при глибокій комі — інтубація трахеї та проведення штучної вентиляції легень;
- розчин аскорбінової кислоти 5% в дозі 50—100 мг/кг маси в/в на добу;
- при глибокій комі — обмеження об'єму інфузійної терапії, призначення салуретиків в/в або в/м у дозах 2—5 мг/кг маси тіла;
- при судомах: барбітурати (гексенал, тіопентал натрію та ін.) 1% розчин в дозі 5—10 мг/кг маси в/в;
- коферментні форми вітамінів групи В в/в (у вікових дозах);
- при низькому артеріальному тиску — інфузія плазмозамісних розчинів (рефортан, або реосорбілакт, або ін.) в дозі 4—8 мл/кг/год, за необхідності — розчин норадреналіну в дозі 0,5—5,0 мг/кг/хв;
- методи еферентної терапії: гемосорбція, обмінний плазмаферез.

Лікування постраждалих у періоді токсичного гепатиту:

• інфузійна терапія з метою корекції порушень водно-електролітного складу крові та парентерального харчування за схемою гіпераліментації (у вікових дозах);

• ліпоєва кислота або берлітін в/в або в/м в дозі 15—30 мг/кг маси тіла на добу;

• препарати гепатопротекторної дії;

• лактулоза;

• глюкокортикоїдна терапія (переважно гідрокортизон) у дозах залежно від ступеня тяжкості перебігу печінкової недостатності: за рівнем ала-нінамінотрасферази в крові менше 2 ммоль/л — 5 мг/кг на добу; від 2 до 10 ммоль/л — 10 мг/кг на добу; більше 10 ммоль/л — 15—20 мг/кг на добу [21, 26];

• при затримці діурезу — обмеження об'єму інфузійної терапії, призначення салуретиків в/в або в/м у дозах 2—5 мг/кг маси тіла;

• вітамін Е;

• інгібітори протеолізу.

Лікування постраждалих у періоді виходу:

— препарати гепатопротекторної дії;

— відновлювальна терапія курсом до 1 місяця.

УСКЛАДНЕННЯ ОТРУСЬ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

1. Астенічний синдром зберігається протягом 2—3 років після інтоксикації.

2. Тривале збереження паркінсонічного синдрому (спостерігається навіть через 2—3 роки після отруєння).

3. Хворі потребують тривалого спостереження та лікування після виписки із стаціонару.

Формування діагнозу за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду: T43.3 Отруєння антипсихотичними і нейролептичними препаратами.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ

До групи **транквілізаторів** (лат. *tranquillo(are)* — заспокоювати, полегшувати) належать сполуки різноманітної хімічної природи, об'єднані одним характерним впливом — зняття патологічного відчуття страху, тривоги і напруги.

Транквілізатори, як і нейролептики мають пригнічувальний (**депримуючий**) вплив на ЦНС, проте вони відрізняються за силою і, головне, за характером свого впливу.

Транквілізатори на відміну від нейролептиків не мають виразного антипсихотичного ефекту (не усувають марення, галюцинації), вони сприяють усуненню різноманітних невротичних і невротоподібних порушень, зменшуючи психоемоційне забарвлення поведінки людини.

На відміну від седативних засобів транквілізатори усувають фобії, мають міорелаксуючий ефект.

КЛАСИФІКАЦІЯ

За хімічною будовою транквілізатори можна поділити на чотири групи:

1. похідні 1,4-бензодіазепіну: хлордіазепоксид (хлосепід, еленіум), діазепам (сібазон, реланіум), феназепам, оксазепам (нозепам, тазепам), мезапам (рудотель);

2. карбамінові ефіри пропандіолу: мепробамат (мепротан);

3. похідні дифенілметану (амізил);

4. транквілізатори різних хімічних груп (мебікар, тріоксазин, оксолідин).

У клінічній практиці транквілізатори часто розподіляють на дві групи: типові й атипові.

До *типових* відносять похідні бензодіазепіну, враховуючи найбільшу вивченість механізму їхньої дії, значне поширення і застосування;

До *атипових* — похідні інших хімічних класів.

Традиційно виділяють:

1. **«денні транквілізатори», у яких переважає власне анксиолітична (протистрахова) дія і мінімально виражені седативний, снотворний, міорелаксантий ефекти, не порушують координації рухів, а отже, не погіршують працездатності - мезазепам (рудотель), тріоксазин,**

тофізопам (грандаксин), гідазепам, дикалій клоразепат (транксен), мебікар (адаптол), гідроксизин (атаракс). Ці препарати можна призначати амбулаторно в денний час.

2. «нічні транквілізатори», у яких сильно виражені седативний, снотворний, міорелаксантий ефекти, постгіпнотичний ефект (втома, невиспаність, погіршення координації, уваги, реакції) - **феназепам, хлордіазепоксид** (еленіум), **лоразепам** (лорафен), **алпразолам** (ксанакс), **діазепам** (сибазон), **оксазепам** (тазепам), **нітразепам, флунітразепам**. Ці препарати призначають переважно в стаціонарі, а також як снодійні засоби.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Прийнято виділяти кілька основних ефектів, у тому чи іншому ступені властивих усім транквілізаторам.

1. **Транквілізуєчий, або ансіолітичний** (зменшення тривоги, страху, емоційної напруженості).

2. **Седативний** (психомоторна загальмованість, денна сонливість, супроводжувані зниженням концентрації уваги, зменшенням швидкості реакцій; потенціювання дії алкоголю й інших депримуєчих ЦНС засобів).

3. **Міорелаксуєчий** (виявляється у виді відчуттів слабості, млявості, втоми), **протисудомний**.

5. **Снотворний** (у залежності від застосовуваної дози характерний для всіх бензодіазепінів, але особливо для препаратів з коротким T_{1/2}).

6. **Вегетостабілізуєчий** (регулювання діяльності вегетативної нервової системи); ефект використовують при купіруванні нейровегетативних проявів тривоги і дисцефальних кризів. У спектрі дії деяких транквілізаторів іноді виділяють додаткові ефекти.

7. **Психостимулюєчий** (медазепам, клоразепам, оксазепам, тофізопам) і тимоаналептичний (алпразолам).

8. **Антифобічний** (наприклад, у алпразоламу, клоназепаму).

ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

Похідні бензодіазепіну складають найпоширенішу групу психотропних лікарських засобів. Описано понад 2000 фармакологічно активних похідних бензодіазепіну, з яких понад 100 випускаються у світі у вигляді лікарських засобів.

Похідні бензодіазепіну широко застосовуються в клінічній практиці через низьку токсичність.

Це також є причиною частого зловживання цією групою лікарських засобів, що сьогодні є серйозною проблемою.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри різних препаратів суттєво відрізняються - виділяють препарати:

1. **тривалої дії** (наприклад, діазепам, феназепам, циназепам, нітразепам, флунітразепам)

2. **середньої тривалості дії** (хлордіазепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам і ін.)
3. **короткої дії** (мідазолам, тріазолам).

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Селективно стимулюють з бензодіазепінові рецептори (БДР), у корі великого мозку, структурах лімбічної системи, таламуса, гіпоталамуса, викликають посилення пригнічувальної дії ГАМК.

Похідні бензодіазепіну не змінюють синтез і виділення ГАМК, безпосередньо не збуджують ГАМК-рецепторів, а тому **не є агоністами ГАМК**. Разом з тим доведено, що вони збільшують чутливість специфічних рецепторів до ГАМК.

Похідні бензодіазепіну незначною мірою впливають на рівень ацетилхоліну, серотоніну і норадреналіну в нормальних умовах, тоді як при патологічних процесах такий вплив підвищується. Похідні бензодіазепіну знижують обмін норадреналіну, серотоніну і зовсім не впливають на допамінергічні неврони.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

1. **Транквілізуючий, або анксіолітичний** (зменшення тривоги, страху, емоційної напруженості).

2. **Седативний** (психомоторна загальмованість, денна сонливість, супроводжувані зниженням концентрації уваги, зменшенням швидкості реакцій; потенціювання дії алкоголю й інших депримуючих ЦНС засобів).

3. **Міорелаксуючий** (виявляється у виді відчуттів слабості, млявості, втоми).

4. **Протисудомний.**

5. **Снотворний** (у залежності від застосовуваної дози характерний для всіх бензодіазепінов, але особливо для препаратів з коротким T_{1/2}).

6. **Вегетостабілізуючий** (регулювання діяльності вегетативної нервової системи); ефект використовують при купіруванні нейровегетативних проявів тривоги і диенцефальних кризів. У спектрі дії деяких транквілізаторів іноді виділяють додаткові ефекти.

7. **Психостимулюючий** (медазепам, клоразепам, оксазепам, тофізолам) і тимоаналептичний (алпразолам).

8. **Антифобічний** (наприклад, в алпразоламу, клоназепаму).

Показання:

1. невротичні (тривожні) розлади, напруга, тривога при психосоматичних захворюваннях;
2. ендогенні психози (як допоміжний засіб);
3. стан занепокоєння, що супроводжує захворювання внутрішніх органів;
4. спазми, ригідність м'язів, контрактури; еклампсія;
5. правець і усі види судорожних станів;

6. психічні захворювання з руховим занепокоєнням, порушенням, різкою тривогою;
7. розлади сну різного походження;
8. премедикація, вступний наркоз;
9. передчасні пологи, що починаються, і загроза передчасних пологів унаслідок м'язового спазму (тільки наприкінці III триместру вагітності);
10. полегшення родової діяльності (діазепам парентерально);
11. предменструальний синдром;
12. клімактеричний синдром;
13. передчасне відшарування плаценти;
14. невротичні розлади в дітей;
15. захворювання, що супроводжуються підвищеним м'язовим тонусом, спастичністю або гіперкінезами;
16. епілептичний статус (діазепам парентерально).

У хворих на невроз уже на 2-3-й день лікування значно зменшується тривожність, дратівливість, напруга, неспокій, страх, розлад сну.

Причому, чим більше виражені тривожність і страх, тим скоріше і повніше виявляється лікувальний ефект (антифобічна дія). При неврозах, нав'язливих станах передусім зникають сковуючі страхи, хворі переборюють нав'язливість. При істерії знижується патологічна афективність, підвищується стійкість настрою. Одночасно зникає або зменшується серцебиття, аритмія, задихка й інші вісцероневротичні симптоми. При реактивній депресії зменшується зосередженість хворих на спогадах.

Пригніченість часто змінюється суб'єктивно приємним станом безтурботності.

При невротичних станах застосовують усі похідні бензодіазепіну, але найефективнішим є феназепам. Хлордіазепоксид призначають з 0,005-0,01 г, поступово збільшуючи дозу до 0,03-0,05 г на добу.

Міорелаксанти і транквілізуючі властивості препаратів дають змогу успішно використовувати їх для лікування при атетозах, гіперкінезах, тиках і спастичних явищах, хорей. Певний ефект зареєстровано і при хворобі Паркінсона, хоча транквілізатори поступаються за ефективністю дії циклодолу, норакіну, тощо.

Найширше транквілізатори застосовують у терапевтичній клініці при неврозах соматичної природи. У хворих на серцево-судинні неврози редукується або зникає біль у ділянці серця, порушення ритму, парестезії, стабілізується артеріальний тиск, нормалізується сон, зменшуються загальні астеноневротичні прояви. Терапевтичний ефект, як правило, збільшується протягом першого тижня. У таких випадках переходять до середніх або помірних доз. У хворих з хронічною вінцевою недостатністю з вираженим ангіоневротичним компонентом стають рідшими напади стенокардії, зникає пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія.

Транквілізатори можна призначати хворим на бронхіальну астму, хоча в цьому випадку їх лікувальна роль є другорядною. Маючи виразну стреспротекторну дію, транквілізатори з успіхом застосовуються при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивному гастриті. При дискінезіях травного каналу застосування транквілізаторів менш ефективно. Проте слід пам'ятати, що в разі значного зниження тонуусу кишок, наявності атонічного запору похідні бензодіазепіну можуть поглибити ці порушення. Як допоміжні засоби транквілізатори можна призначати при екземі та інших шкірних захворюваннях, які супроводжуються свербінням.

Похідні бензодіазепіну широко застосовують в анестезіології й реаніматології, у хірургічній практиці в період підготовки до операції і в післяопераційний період. Вони входять до складу деяких літичних сумішей. В акушерстві й гінекології використовується не тільки транквілізуючий ефект (зменшення страху, тривожності, напруження), а й здатність прискорювати розкриття шийки матки під час пологів або абортів. Вони сприяють зняттю тяжких переживань під час клімаксу, особливо ускладненого, зменшують дратівливість, внутрішнє напруження, вегетодистонічні розлади, порушення сну. Похідні бензодіазепіну показані в стоматологічній практиці.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

гострі захворювання печінки, нирок, розлади дихання центрального походження, розлади свідомості (кома), міастенія, тяжкі розлади кровообігу зі значним зниженням артеріального тиску, глаукома, виражені форми гіпертрофії передміхурової залози. Похідні бензодіазепіну протипоказані особам, що виконують роботу, яка потребує швидких і точних психічних і фізичних реакцій; у перші 3 місяці вагітності і в період годування груддю; хворим з невротичними розладами депресивного характеру.

ПОБІЧНА ДІЯ:

сонливість, легке запаморочення, підвищена втома, погіршення зосередженості, пам'яті, інтелектуальних функцій; з'являється непевна хода, уповільнюється нервово-м'язова реакція, іноді спостерігається атаксія.

Незважаючи на депримууючий характер дії похідних бензодіазепіну, **можливі парадоксальні реакції:** руховий неспокій, посмикування м'язів, порушення сну, підвищення збудливості, агресивності. Ці симптоми спостерігаються у 1 % хворих і пов'язані, очевидно, з різким пригніченням обміну серотоніну, що відіграє роль гальмівного медіатора.

Похідні бензодіазепіну можуть викликати зниження пізнавальних і психомоторних процесів з порушенням орієнтації і просторової оцінки, подовженням часу реакції.

Ці небажані прояви слід особливо враховувати водіям, операторам та особам інших професій, які виконують складну координовану роботу.

Іноді можуть виникати алергічні реакції, свербіння шкіри, запор. Можлива лейкопенія, агранулоцитоз.

Похідні бензодіазепіну, які призначають вагітним жінкам, можуть токсично впливати на плід, що пов'язано з їх повільним обміном у нього. У новонароджених такий вплив виявляється зниженням артеріального тиску, гіпотермією, порушенням смоктального рефлексу. Похідні бензодіазепіну проникають у молоко матері, і таким чином зберігається небезпека подальшого надходження їх до організму дитини. При тривалому застосуванні можливе порушення менструального циклу, зниження статевого потягу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Антагоністами похідних бензодіазепіну є інгібітори МАО, стрихнін, а речовини, які пригнічують ЦНС (алкоголь, снодійні, невролептики, протисудомні, ненаркотичні анальгетики), навпаки, різко підсилюють їх дію. Через слабкий антихолінергічний ефект можуть потенціювати побічну дію трициклічних антидепресантів, протигістамінних і спазмолітичних засобів. Серйозними є наслідки взаємодії похідних бензодіазепіну з міорелаксантами, що слід враховувати під час хірургічного втручання.

КАРБАМІНОВІ ЕФІРИ ПРОПАНДІОЛУ

Представником цієї групи транквілізаторів є **МЕПРОТАН (мепробамат).**

Фармакокінетика.

Препарат добре абсорбується у травному каналі. Фармакологічні ефекти виникають уже через 20 хв після прийому.

Фармакодинаміка.

Знижує інтенсивність афективного напруження не тільки при неврозах і неврозоподібних станах, а й у **здорових осіб, що потрапили в конфліктну ситуацію.**

Можна використовувати як транквілізатор-адаптоген: відновлюється емоційна рівновага, настає психічне заспокоєння, знижується гострота реакції на подразнення.

Є засобом вибору для лікування при невротичних і неврозоподібних станах з підвищеним емоційним напруженням і тривожністю.

Зменшує дратівливість, частоту і ступінь афективних спалахів, нормалізує процес засинання. Значно зменшує ступінь вегетативних порушень, що супроводжують невротичний афект (підвищення артеріального тиску, вінцевий спазм, пітливість тощо).

Застосовується при неврозах.

Мепротан не бере участі в обміні моноамінів мозку і не впливає на функції сітчастого утвору. Умовнорефлекторну діяльність пригнічує в дозах, які в багато разів перевищують терапевтичні. Знижує біоелектричну активність невронів лімбічної системи. Саме це й лежить, очевидно, в основі психотропного впливу препарату.

Показання.

Призначають при невротичних і неврозоподібних станах, у тому числі при неврозах окремих органів.

Лікувальний ефект розвивається швидко, вже в перші дні прийому, середня добова доза — 1,5-2 г.

Побічна дія:

диспепсичні явища, висип на шкірі; у разі тривалого лікування — млявість, слабкість, порушення координації рухів, ейфорія.

ПОХІДНІ ДИФЕНІЛМЕТАНУ

Одним із препаратів цієї групи є **АМІЗИЛ**.

За хімічною будовою і фармакологічними властивостями амізил близький до складних ефірів дифенілоцтової кислоти (типу спазмолітину).

Фармакологічна активність різноманітна:

- холіноблокуюча,
- антисеротонінова,
- протигістамінна,
- місцево-анестезуюча,
- спазмолітична.

Найбільш вираженим є його холіноблокуючий ефект — блокує центральні й периферичні холінорецептори. У зв'язку з виразним блокуючим впливом на центральні (переважно м-) холінореактивні системи, амізил віднесено також до групи центральних холіноблокуючих (антихолінергічних) засобів.

Його заспокійливу дію можна пояснити антагонізмом з антихолінестеразними і холіноміметичними засобами.

Амізил пригнічує кашльовий центр, моторну і секреторну функції органів, до складу яких входить гладка мускулатура.

У зв'язку з слабкою транквілізуючою дією і наявністю потужніших засобів амізил має обмежене застосування при неврозах і неврозоподібних станах. Разом з тим він широко застосовується у психіатричній практиці в поєднанні з барбітуратами, невролептиками та іншими транквілізаторами.

Побічна дія:

сухість у роті, розширення зіниць, прискорення пульсу.

Протипоказання:

глаукома, водія́м, операторам та ін.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ ІНШИХ ХІМІЧНИХ ГРУП («ДЕННІ ТРАНКВІЛІЗАТОРИ»)

До цієї групи входять різні за хімічною будовою сполуки, транквілізуючий ефект яких відрізняється за силою від типових транквілізаторів.

ВОНИ НЕ МАЮТЬ:

- виразної депримуючої дії;
- не викликають міорелаксації;

- не порушують координації рухів;
- не погіршують працездатності.

ВОНИ МАЮТЬ:

- протифобічний, протистраховий, заспокійливий ефекти;
- в стресових ситуаціях покращують самоопанування;
- підвищують адекватність поведінки і рішень;
- підвищують операторську діяльність людини.

Внаслідок цього їх називають «денними» **транквілізаторами** і їх ширше можна застосовувати амбулаторно в денний (робочий) час.

До них відносяться: **мезапам** (рудотель), **тріоксазин**, **тофізопам** (грандаксин), **гідазепам**, **дикалій клоразепат** (транксен), **мебікар**, **літоніт**, **оксолідін**.

Механізм дії цих речовин полягає в тому, що вони знижують лабільність коркових нейронів і блокують ретикулярну формацію стовбура головного мозку, впливають на емоційгенні структури лімбічної системи, знижуючи активність окисного фосфорилювання і зменшуючи активність дихальних і окисно відновлювальних ферментів нейронів.

Показання

- При неврозах і неврозоподібних станах, зумовлених як надмірною емоційною збудливістю, тривогою і дратівливістю, так і соматичними (особливо судинними та інволюційними) розладами;
- Фобії, зокрема соціальні фобії.

Побічні ефекти

Важливою особливістю денних транквілізаторів є незначна кількість побічних реакцій.

Так, при прийомі оксолідіна в окремих випадках відмічається сухість у роті, легка нудота.

При парентеральному введенні інколи з'являється відчуття легкого сп'яніння.

При прийомі мебікару можливі алергічні реакції у вигляді шкірного свербіжу і висипань. Підвищена доза фенібуту може викликати сонливість.

при прийомі літофіта натще виникає скороминуче почервоніння шкіри обличчя і шиї, яке супроводжується свербіжем, характерним для всіх препаратів ніотинової кислоти.

До препаратів групи денних транквілізаторів медикаментозна залежність не розвивається.

До таких транквілізаторів належить **МЕБІКАР**.

Має слабку транквілізуючу здатність, не будучи при цьому міорелаксантом і не порушуючи координації рухів, проте посилює ефект снодійних і нормалізує сон.

Показаний при неврозах і неврозоподібних станах, зумовлених як надмірною емоційною збудливістю, тривогою і дратівливістю, так і соматичними (особливо судинними та інволюційними) розладами.

Близькими до мебікару є **ТРІОКСАЗИН і ОКСИЛІДИН**.

Помірна транквілізуюча дія *тріоксазину* іноді поєднується з активізацією і підвищенням настрою без сонливості і загальмованості. Препарат не має міорелаксатної дії і майже не погіршує працездатності. Він добре переноситься і застосовується як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах при невротичних розладах гіпостенічного характеру.

Оксилідин поряд із заспокійливим має виразний гіпотензивний ефект, тому препарат показаний при тривожно-депресивних станах, пов'язаних із розладами мозкового кровообігу (гіпертензивна хвороба, атеросклероз судин мозку, вегетосудинна дистонія) тощо.

До групи «денних» транквілізаторів належить також **МЕДАЗАПАМ (мезапам, рудотель)**, що має седативну, анксиолітичну, міорелаксуючу і протисудомну дію.

СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВЖИВАННЯ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ.

Проблема лікарської залежності до транквілізаторів трактується фахівцями неоднозначно. Однак залежність є клінічною реальністю. Більшість авторів єдина в думці, що її ризик прямо пропорційний тривалості лікування транквілізаторами. Особливо ймовірне виникнення залежності до бензодіазепів, у тому числі до лоразепаму. Небезпечний у цьому відношенні і мепробамат, особливістю дії якого є розвиток ейфорії.

На виникнення фізичної залежності вказує синдром скасування.

Його проявами є шлунково-кишкові розлади, пітливість, тремор, сонливість, запаморочення, головний біль, нестерпність різких звуків і запахів, шум у вухах, дратівливість, занепокоєння, безсоння, деперсоналізація (відчуття втрати власного "я" і переживання відсутності емоційної задіяності у відносини до близьких, до роботи і т.п.).

Як правило, він протікає неважко.

Вага і тривалість абстинентних розладів може недооцінюватися і помилково прийматися за невротичні прояви захворювання пацієнта.

Разом з тим нерідкі приклади тривалого (місяці і навіть роки) застосування бензодіазепінів без труднощів наступного скасування, чому сприяє визначена тактика проведення лікування і скасування препарату. Для запобігання абстиненції при тривалому лікуванні варто використовувати більш низькі дози, дробові короткі курси терапії, а скасування проводити протягом 1-2 місяців на тлі психотерапії або прийому плацебо.

Можна рекомендувати заміну короткодійного на довгостроково діючий препарат в еквівалентних дозах (табл.), а темп зниження дози повинний складати приблизно 25% на кожну чверть періоду скасування.

Тривале лікування (при гарної переносимості і відсутності толерантності) можливо в літніх пацієнтів, у яких у невеликих дозах бензодіазепіни добре купірують симптоматику, і в пацієнтів, яким препарати допомагають підвищити якість життя [1].

Таблиця

Еквівалентні дози деяких транквілізаторів для дорослих

Препарати	Доза, мг
Діазепам (сибазон, седуксен, реланіум)	10
Хлордіазепоксид (еленіум)	25
Лоразепам (лорафен, мерліт)	2
Алпразолам (ксанакс)	1
Клоназепам (антелепсин)	1,5
Оксазепам (тазепам)	30
Медазепам (рудотель)	30
Нітразепам (радедорм, суноктин)	10
Мепробамат (мепротан, андаксин)	400
Буспірон (спітомін)	5

У походженні залежності велика роль психологічних механізмів.

Імовірність її виникнення найбільш висока в осіб з когнітивними і поведінковими розладами, надмірною фіксацією на соматичних симптомах, ірраціональною вірою в потужність препаратів і чеканням важких симптомів скасування .

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ.

Додаткова інформація про правильне застосування транквілізуючих і гіпнотичних засобів групи бензодіазепінів.

Поряд із призначенням бензодіазепінів для премедикації і заспокоєння при важких соматичних захворюваннях (наприклад, інфаркт міокарда), вони показані для короточасного застосування (протягом 4 - 6 тижнів) при виражених станах страху, які одній психотерапії не піддаються. Крім того, їх також застосовують у фазі входження в терапію антидепресивними препаратами, а також при важких навантаженнях на організм у стресових ситуаціях. Про співвідношення користі лікування з ризиком при тривалому призначенні бензодіазепінів (більше 2 місяців) хворим із хронічним станом страху, які потребують лікування, на сьогодні науково достовірних даних немає.

Ризик застосування препарату - в уповільненні реакційної спроможності (наприклад, при керуванні автотранспортом), виникненні парадоксальних реакцій, схильності визначених речовин до накопичення в організмі, особливо в людей похилого віку. Судячи з новітніх даних, приводом для занепокоєння є зловживання препаратом і розвиток залежності навіть при призначенні його в низьких дозах. Як показує попередній досвід, бензодіазепіни призначаються не стільки занадто часто, скільки на занадто довгий термін. Тому лікарі повинні

додержуватися рекомендацій, розроблених з урахуванням публікацій Фармацевтичної комісії Об'єднання німецьких лікарів і Робочої групи нейропсихофармакології та фармакопсихіатрії:

1. Насамперед, необхідно точно встановити показання до застосування.

2. Хворим із указівкою про залежність в анамнезі препарат призначають з великою обережністю або не призначають зовсім.

3. Хворим призначають, як правило, найменшу одиницю упаковки препарату.

4. Призначають у найнижчих, але достатніх для лікувального успіху, дозах. Призначену дозу по можливості знижують вже в перший тиждень лікування або збільшують інтервали між прийманням разових доз.

5. Тривалість курсу лікування погоджують із хворим перед початком терапії, необхідність продовження її контролюють через короткі проміжки часу. Лікарська залежність у хворих може розвинути і без підвищення дози (так звана “залежність від низьких доз”). Вже самі нормальні терапевтичні дози можуть призвести до розвитку лікарської залежності.

6. Після тривалого застосування лікарського засобу дози препарату поступово знижують з тим, щоб уникнути виникнення таких симптомів відміни, як занепокоєння, почуття страху, порушення сну, делірій або судомні напади. Навіть слабковиражені симптоми відміни можуть змусити хворого знову приймати препарат.

7. Варто уважно читати інформаційний матеріал фармацевтичного підприємства і спеціальні наукові статті про препарат.

8. Хворим необхідно роз'яснити, що вони ні в якому разі не повинні передавати бензодіазепіни для застосування третім особам.

Рецепти на одержання препаратів групи бензодіазепінів в аптеці лікар завжди повинен виписувати власноручно.

СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Седативні засоби (лат. *sedatum*— заспокоювати) належать до групи засобів, що пригнічують центральну нервову систему.

Посилюючи процес гальмування або пригнічуючи збудження, препарати цієї групи мають регулюючий вплив на функції центральної нервової системи.

Силою своєї дії седативні засоби значно поступаються перед невротиками і транквілізаторами.

Вони не викликають міорелаксації, атаксії, розбитості, сонливості і явищ залежності, широко застосовуються в амбулаторній практиці.

Седативні засоби потенціюють ефект снодійних, ненаркотичних анальгетиків, невротиків і транквілізаторів, полегшують настання сну, особливо при розладах невротичного характеру.

До седативних засобів належать солі бромі і магнію, препарати валеріани лікарської, кропиви собачої, або пустирника (*Leonurus*L.), синюхи блакитної (*Polemonium coeruleum*L.), пасифлори,

півонії (*Raeonia*L.) і створені на їх основі комбіновані препарати (валокормід, валоседан, корвалол, збір заспокійливий тощо).

НАТРІЙ БРОМІД.

Фармакокінетика.

Бром є антагоністом хлору, витісняє його, хоч обидва вони проходять в організмі однаковий шлях. Добре абсорбується слизовою оболонкою травного каналу і вже через кілька хвилин потрапляє в сечу, слину та інші біологічні рідини. Розподіляється переважно в рідинах, у тому числі в плазмі крові, тоді як у клітинах його вміст незначний. Виводиться з організму (нирками, потими залозами і через травний канал) повільно, кумулює. Період напіввиведення — близько двох тижнів; у першу добу виводиться близько 10 % прийнятої дози.

Фармакодинаміка.

Броміди позитивно впливають на центральну нервову систему при неврозах, збудженні, станах незадоволення і внутрішнього напруження.

Полегшують усі види внутрішнього (умовного) гальмування, концентрують поширене гальмування в ділянках його виникнення і перешкоджають поширенню до суміжних ділянок кори великого мозку.

Сприяють відновленню умовно-рефлекторної діяльності в тих випадках, коли є патологічна інертність подразливого і недостатність гальмівного процесів.

Заспокійлива дія значною мірою пов'язана із здатністю бромідів викликати явища парабіозу.

Бром усуває розлади ритму мозку, підвищує поріг його збудливості, чим можна пояснити його протиепілептичний ефект.

З другого боку, його ефективність пропорційна ступеню збудження і типу психічної (вищої нервової) діяльності хворого.

Показання.

Призначають при неврозах і неврозоподібних станах, судом, у тому числі при епілепсії, хорей, спазмофілії, пілороспазмі, ларингоспазмі, при логоневрозах тощо.

Широко застосовують у хворих із соматичними захворюваннями (початкові стадії гіпертензивної та ішемічної хвороби серця, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки). Дозу підбирають залежно від характеру захворювання і типу вищої нервової діяльності. При неможливості визначення останнього лікування починають з малих доз, а якщо ефекту немає, дози поступово збільшують. Для посилення терапевтичного ефекту обмежують споживання солі.

Протипоказання.

Індивідуальна непереносність бромідів, серцево-судинна недостатність, виражений атеросклероз, захворювання нирок, анемія, екзантематозний і бульозний висип на шкірі.

Побічна дія.

У випадках тривалого застосування або ідіосинкразії до препарату може розвиватися інтоксикація — *бромізм*.

З'являється загальна слабкість, підвищена стомлюваність, байдужість, погіршення пам'яті, слуху, зору, сонливість, уповільнене мовлення, атаксія, брадикардія.

Особливі явища спостерігаються з боку шкіри і слизових оболонок: можливі кон'юнктивіт, риніт, бронхіт, гастроентероколіт, багатоформна еритема, короподібний або скарлатинозний висип тощо. У таких випадках препарат відміняють і призначають залежно від тяжкості стану натрію хлорид — у вигляді напою або парентерально. Паралельно — промивання шлунка, клізми, полоскання ротової порожнини, обмивання шкіри.

КОРЕНЕВИЩЕ ЗКОРЕНЯМИ ВАЛЕРІАНИ.

Кореневище і корені культивованої і дикорослої багаторічної рослини валеріани лікарської містять ефірні олії, головну частину яких утворює складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти; органічні кислоти, в тому числі вільну кислоту валеріанову і борнеол; алкалоїди (валерин і хітинін); дубильні, барвні речовини, цукри тощо.

З валеріани готують настої, настойки, екстракти, збори.

Препарати валеріани зменшують збудливість ЦНС, посилюють ефект снодійних, мають спазмолітичну дію.

Їх застосовують як заспокійливі засоби при нервовому збудженні, порушенні сну, неврозах серцево-судинної системи, спастичних станах травного каналу, спазмі судин головного мозку та ін. Комбінують також з іншими заспокійливими і серцевими засобами. Останніми дослідженнями встановлена слабка адреноблокуюча дія валеріани, а також позитивний вплив на гіпоталамус. Очевидно, тому препарати валеріани досить ефективні при неврозах з вираженими вегетативними порушеннями. У деяких хворих з підвищеною чутливістю або

в разі передозування препарату розвиваються сонливість, пригніченість. Протипоказань, за винятком індивідуальної непереносності, не виявлено.

До препаратів валеріани близькі за характером дії препарати **кропиви собачої і синюхи блакитної**, їх призначають у вигляді настоїв, настоек, часто разом з валеріаною, мелісою і пасифлорою.

ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ КЛАСИФІКАЦІЯ.

Протисудомні засоби поділяють на дві групи:

- 1) протиепілептичні;**
- 2) протипаркінсонічні.**

Протисудомну активність мають засоби, що пригнічують ЦНС, зокрема виникнення і (або) поширення судомних розрядів, що генеруються в різних відділах центральної нервової системи і передаються на посмуговані м'язи.

До них належать:

- 1. засоби для загальної анестезії**

2. невролептики
3. снодійні
4. транквілізатори
5. м'язові релаксанти.

Проте такі засоби застосовують у клінічній практиці лише для зняття гострих нападів судом різного генезу, коли виникає загроза життю пацієнта.

Для профілактики і запобігання розвитку судом застосовують особливу групу засобів, які призначають на тривалий час (часто на все життя) у період між нападами для гальмування поширення судомного збудження і охоплення ним багатьох структур («судомної групи») ЦНС.

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ

Засоби цієї групи знімають або запобігають виникненню судом при досить поширеному (близько 1 % населення) захворюванні - **епілепсії**.

ЕПІЛЕПСІЯ

Хронічне нервово-психічне захворювання, що характеризується повторними припадками і що супроводжується клінічними і параклінічними симптомами.

Це захворювання є наслідком виникнення в корі великого мозку або підкіркових мозкових центрах (чорна речовина, мигдалик та ін.) вогнища збудження, яке передається на нервові та м'язові системи, що призводить до розвитку *епілептичних судомних нападів* чи *епілептичного стану*.

Причини.

У походженні епілепсії грає роль поєднання нахилу і органічного ураження мозку (порушення внутрішньомозкового розвитку, родова асфікція, механічні пошкодження при пологах, інфекції, черепномозкова травма і ін.).

Епілептичний припадок обумовлений поширенням надмірних нейронних розрядів з вогнища епілептичної активності на весь мозок (генералізований припадок) або його частина (парціальний припадок).

Епілептичне вогнище може виникати на короткий час при гострих захворюваннях мозку, наприклад при порушеннях мозкового кровообігу, менінгітах, що супроводжується так званими випадковими епілептичними припадками.

При хронічно поточних мозкових захворюваннях (пухлини, паразитарні захворювання і ін.) епілептичне вогнище більш стійке, що веде до появи припадків, що повторюються (епілептичний синдром).

Важливою ланкою патогенезу є послаблення функціональної активності структур, що роблять антиепілептичний вплив (ретикулярне ядро мозку, хвостате ядро, мозочок і ін.), що і веде до періодичного "прориву" - епілептичного збудження, тобто до епілептичних нападів.

Симптоми.

Генералізовані напади супроводжуються втратою свідомості, вегетативними симптомами (мідріаз, почервоніння або збліднення обличчя, тахікардія і ін.), у ряду випадків-судомами.

✚ **Головною клінічною ознакою епілепсії є раптовий напад клонічних або тетанічних судом із втратою свідомості:**

- **Клонічним** судомам властиве періодичне скорочення і розслаблення м'язів;

- **Тонічним, або тетанічним,** - одночасне скорочення м'язів - згиначів і розгиначів, що супроводжується напруженою позою з закинутою головою, виділенням кров'янистої слини внаслідок прикушування язика.

Такі судоми класифікують як **великі напади** (grandmal), хоча можуть бути лише клонічні або лише тонічні судоми.

Припадок зазвичай завершується так званою епілептичною комою, але може спостерігатися і епілептичне збудження із сутінковим затьмаренням свідомості.

✚ Під час **малих нападів** (petitmal) свідомість втрачається на дуже короткий час, інколи цього не встигає помітити навіть сама хвора людина - хворі на короткий час переривають здійснювані ними дії, а потім після нападу продовжують їх, при цьому спогад про напад відсутній.

✚ Дуже часті напади іноді переходять в **епілептичний стан**. Як правило, ця патологія підтверджується характерними епілептичними хвилями-піками (розрядами) на електроенцефалограмі (ЕЕГ), що дає змогу точніше визначити локалізацію вогнища збудження.

Під час судомного нападу лікарські засоби переважно хворому не вводять, а після його закінчення підбирають індивідуальну протирецидивну фармакотерапію.

Причину епілепсії не з'ясовано, тому основні лікарські засоби спрямовані на усунення судомного нападу або його профілактику.

На жаль, через незнання основ сучасної протиепілептичної терапії ефективність її навіть у розвинутих країнах у багатьох випадках недостатня.

Основними причинами неефективності лікування є:

- 1) **неправильна діагностика епілепсії** (часто за епілепсію приймають неепілептичні напади і навпаки);

- 2) **неправильний вибір препарату;**

- 3) **неправильне дозування** (тільки близько 10% хворих, що звертаються з приводу "некурабельних" нападів, одержують дози, що відповідають терапевтичній концентрації);

- 4) **нерациональна політерапія;**

- 5) **порушення регулярності лікування .**

Метою фармакотерапії епілепсії є повне припинення нападів без нервово-психічних і соматичних побічних явищ і забезпечення педагогічної, професійної і соціальної адаптації пацієнта.

Це можливо у половини усіх хворих епілепсією.

У 30% пацієнтів повне припинення нападів може бути досягнуте при дозуваннях, що викликає ті або інші побічні ефекти. Якщо прийнятні дози без побічних ефектів дають можливість знизити частоту і (або) вага приступів до терпимого рівня, приходиться задовольнятися таким результатом.

Нарешті, у 10-20% лікування не робить значного ефекту на частоту нападів. У цих випадках приходиться обмежуватися мінімальною медикаментозною протиепілептичною терапією, що дозволяє зменшити кількість і вага великих судорожних нападів або уникнути епілептичного статусу, а також шукати можливості хірургічного лікування.

Ухвалення рішення про медикаментозне лікування

Специфічне довгострокове медикаментозне протиепілептичне лікування починають при упевненому діагнозі – епілепсія, і переконаності в необхідності лікарського лікування в даного хворого.

ВИПАДКИ, КОЛИ МОЖНА УТРИМАТИСЯ ВІД МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ:

а) перший ізольований епілептичний випадок. Найбільш загальноприйнятою практикою є початок лікування після другого нападу;

б) рідкі або легкі епілептичні напади при порівняно доброякісних формах епілепсії: короткі (до декількох секунд) типові абсанси без глибокої утрати свідомості, короткі й обмежені міоклонії, короткі фокальні або розповсюджені міоклонічні напади у сні, що не порушують істотно спосіб життя. Ці форми відносяться майже винятково до ідіоматичних епілепсій дитячого і юнацького віку з абсансами або до доброякісної епілепсії дитячого віку з центротемпоральними спайками.

в) можна утриматися від початку або поновлення лікування, якщо раніше були рідкі (1-2 у рік) напади, від останнього з яких і закінчення прийому противосудомних ліків пройшло більш 6 міс, і якщо в ЕЕГ не виявляється епілептиформна і фокальна патологічна активність.

Перед початком лікування хворому варто провести повне загальне клінічне обстеження, з особливою увагою поставитися до можливих порушень, що можуть бути наслідком побічних ефектів препаратів або з'явитися причиною некурабельності.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ.

За хімічною будовою протиепілептичні засоби можна класифікувати:

похідні:

1. барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензонал, бензобаміл, гексамідин та ін.);

2. янтарної (бурштинової) кислоти (етосуксимід, пуфемід та ін.);
3. хлорпропіонової кислоти (хлоракон, фенакон та ін.);
4. піримідину (гідантоїн та ін.);
5. гідантоїну (фенітоїн (дифенін));
6. бензодіазепіну (клоназепам та ін.);
7. іміностильбену (карбамазепін).

Протиепілептичні засоби

Засоби вибору залежно від клінічних проявів епілепсії			
Епілептичний стан	Великий судомний напад	Малий судомний напад	Міоклонічні судоми
<i>Препарати I ряду</i>			
Діазепам	Натрію вальпроат Дифенін	Етосуксимід	Натрію вальпроат
<i>Препарати II ряду</i>			
Клоназепам Дифенін Фенобарбітал	Карбамазепін Фенобарбітал	Натрію вальпроат Клоназепам	Клоназепам

ЗА КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ

МОЖНА РОЗДІЛИТИ НА ТАКІ ГРУПИ:

- 1) для профілактики нападів, тобто такі, що застосовують між нападами;
- 2) для зняття епілептичного нападу;
- 3) що застосовуються у випадках епілептичного стану;
- 4) для усунення психомоторних еквівалентів.

ОСНОВНІ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

ВОЗ визначає як необхідні (які завжди повинні бути доступні) наступні препарати:

1. вальпроат натрію
2. карбамазепін
3. фенітоїн
4. фенобарбітал
5. етосуксимід
6. діазепам.

Діазепам, не будучи в повному розумінні протиепілептичним препаратом, відноситься, однак, до препаратів першого вибору при лікуванні епілептичного статусу, а також короткострокової профілактики рецидивів і статусу фебрильних судом у дітей

Найбільш розповсюджені препарати і протипоказання до їхнього прийому наступні:

- **Вальпроати** - сімейні гепатопатії, порушення згортання крові; вік менше 2 років.
- **Бензодіазепіни** - кутова глаукома, міастенія, гепатична Порфірія.

• **Карбамазепін** - атріовентрикулярний блок, підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів.

• **Фенітоїн** - атріовентрикулярний і синоатріальний блок, гепатична Порфірія.

• **Фенобарбітал, примідон, карбамазепін, клоназепам** – гепатична Порфірія.

Серед протиепілептичних засобів важливе місце займає також похідна сполука гідантоїну — **ФЕНІТОЇН (ДИФЕНІН, Dipheninum)**.

Дифенін за хімічною структурою є похідною сполукою гідантоїну.

Випускається для приймання всередину в таблетках.

Фармакокінетика. Біодоступність дифеніну коливається в межах 68-95 %. Його основна кількість абсорбується (всмоктується) у тонкій кишці. Послідовність проникнення дифеніну в тканини така: спочатку (в перші 4 год) найвища концентрація досягається в печінці, слинних залозах, нирках, а потім у мозку, м'язовій та жировій тканинах. Терапевтичний рівень коливається в межах 8-20 мг/л.

У деяких хворих, особливо з порушенням функцій нирок і печінки, виведення може затягуватись до 5-7 днів.

Фармакодинаміка. Основним механізмом дії дифеніну є пригнічення НЕ самого епілептичного вогнища в корі великого мозку або в підкіркових структурах, а зменшення іррадіації епілептичних розрядів на інші мозкові центри і через еферентні нерви — на м'язову систему.

Поряд з цим препарат зменшує збудливість нервових клітин і підвищує поріг для вторинних слідових розрядів, які зумовлюють підтримання епілептичної активності у вогнищі.

Ймовірно, такий ефект зумовлений пригніченням енергетичного забезпечення епілептичних розрядів, зниження проникнення кальцію в нервові клітини і йонізація його в клітинах, які продукують медіатори та гормони, спроможні провокувати розвиток епілептичних розрядів.

Фармакологічні ефекти.

Дифенін ефективно пригнічує поширення епілептичних імпульсів, не змінюючи при цьому нормальної функції нервових клітин.

Препарат значно ослаблює, а в разі тривалого приймання може повністю запобігати розвитку великих нападів судом у хворих з фокальною, або вогнищевою, епілепсією.

Показання:

епілепсія різних форм, тобто великі напади, епілептичний стан, часткова, або парціальна, її форма;

профілактика судом після травм і неврохірургічних операцій на мозку.

Протипоказання:

виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, тяжкі порушення функцій печінки, нирок, декомпенсація серцевої діяльності, захворювання кровотворної системи.

Побічна дія: триада симптомів (ністагм, диплопія, атаксія), гіперплазія ясен.

КАРБАМАЗЕПІН Carbamazepinum (ФІНЛЕПСИН®, ФИНЛЕПСИН® 200 РЕТАРД, ЗЕПТОЛ, КАРБАПІН, ТЕГРЕТОЛ®, ТИМОНІЛ® 150 РЕТАРД, ФІНЛЕПСОЛ) - належить до групи іміностильбенів або дибензазепінів, що є трициклічними сполуками, близькими до антидепресанту імізину.

Фармакодинаміка.

Карбамазепін, на відміну від **дифеніну**, який **пригнічує поширення епілептичних розрядів у головному мозку**, діє переважно на **нервові клітини спинного і довгастого мозку**.

Його протисудомна активність менша від дифеніну майже в 3 рази.

Карбамазепін нормалізує обмін речовин, активує холін- та адренергічну медіаторні системи, має високу антидепресивну дію. Він **значно пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФази**, **знижує підвищений рівень цАМФ**, що розглядається як основний механізм його **протиепілептичного ефекту**.

Після його прийому у хворих зростає мотивація до лікування, підвищується настрій, інтерес до навколишнього, зменшується депресія, страх, іпохондрія.

Показання:

усі форми епілепсії, особливо «скронева» форма з аурую, міоклонічні й тонікоклонічні судоми лицевих м'язів, ефективний при невралгії трійчастого нерва.

Протипоказання:

вагітність, бронхіальна астма, захворювання крові, порушення функцій печінки, нирок.

Побічна дія.

Звичайно побічні реакції з'являються на першому тижні після початку лікування, частіше у людей похилого віку у вигляді нудоти, анорексії, блювання, запаморочення, атаксії, алергічних реакцій.

Іноді відбувається навіть посилення судом, особливо у дітей. Рідко — жовтяниця, зміни картини крові (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія тощо), периферичний неврит.

Взаємодія.

При поєднанні карбамазепіну з дифеніном може підвищуватись рівень останнього в плазмі крові внаслідок затримки його метаболізму.

Дифенін і фенобарбітал, зменшують рівень карбамазепіну в плазмі крові за рахунок прискорення його біотрансформації.

НАТРІУ ВАЛЬПРОАТ - NatriumValproicum (ДЕПАКІН® ХРОНО 300 мг, 500 мг, ДЕПАКІН® ЕНТЕРИК 300, ДЕПАКІН®, КОНВУЛЬСОФІН, ВАЛЬПРОКОМ 300, 500, ОРФІРИЛ® 150, 300,

ОРФІРИЛ®300 РЕТАРД, ЭВЕРИДЕН, ЕНКОРАТ, ЭНКОРАТ ХРОНО - натрієва сіль вальпроєвої (дипропілоцтової) кислоти.

Фармакодинаміка.

Головним чином блокує фермент гамма-аміномасляну трансаміназу (ГАМК-Т), яка забезпечує перетворення ГАМК на янтарний (сукцинатний, бурштиновий) напівальдегід у циклі ГАМК. Внаслідок пригнічення ферменту **накопичується більша кількість гальмівного медіатора ГАМК, що призводить до зниження активності надмірно збуджених нервових клітин в епілептичному вогнищі.**

Натрію вальпроат не знижує, а навіть підвищує пильність людини, в той час як барбітурати її значно пригнічують. У хворих, схильних до депресивних реакцій, натрію вальпроат підвищує настрій, покращує психічний стан, зменшує страхи, не викликаючи гіпногенного ефекту.

Якщо лікар не упевнений у точності визначення форми випадків і не має бажання або можливості направити хворого до спеціалісту-епілептологу, лікування варто починати з вальпроату.

Оптимальними його формами є Депакін Хроно і Депакін Ентерик.

Хроно форма вальпроатів - Депакін Хроно - забезпечує тривалу стійку концентрацію в крові, що зменшує ризик нападів і дозволяє уникнути піків концентрації, з якими зв'язані побічні ефекти. Крім того, ці препарати можна давати в однократній добовій дозі на ніч, що, мінімально обтяжуючи пацієнта, забезпечує дотримання ним режиму лікування більш надійно, чим при багаторазових прийомах.

Показання:

епілепсія, особливо у дітей.

Протипоказання:

вагітність, годування груддю, захворювання печінки, підшлункової залози, геморагічний діатез, підвищена чутливість до препарату, вживання алкоголю; не слід приймати препарат водіям та іншим особам, робота яких потребує підвищеної уваги.

Побічна дія:

зменшення апетиту, нудота, біль у животі, блювання, діарея, іноді - порушення функції печінки, підшлункової залози (частіше через 2—12 тижнів після початку приймання препарату; не потребує припинення лікування, але потребує уважного спостереження за станом пацієнта); випадання волосся (0,5 %), (потім воно відростає, але вже кучеряве, а не пряме).

Взаємодія.

Натрію вальпроат у поєднанні з дифеніном і фенобарбіталом витісняє зі зв'язку з білками обидва препарати і значно підвищує вміст їх вільних фракцій у крові. У деяких випадках препарат на фоні іншого протиепілептичного засобу може призводити до збудження організму.

ЕТОСУКСИМІД Ethosuximidum (СУКСІЛЕП) є похідним бурштинової кислоти і має елементи структурної подібності до дифеніну і триметину.

Фармакокінетика.

При пероральному введенні повністю абсорбується. Його біодоступність становить майже 100 %.

Фармакодинаміка.

Етосуксимід зв'язується з ГАМК-трансферазою, що призводить до зменшення її активності. Це дає змогу накопичуватись у ЦНС природному гальмівному медіатору ГАМК і пригнічувати судомну готовність нервових клітин.

Крім того, при тривалому прийманні зменшує активність Ma^+, K^+ -АТФази мозку.

Етосуксимід головним чином зменшує розвиток малих форм епілепсії і є майже неефективним при великих судомних нападах.

Показання:

малі та міоклонічні форми епілептичнихпадів, у хворих на епілепсію етосуксимід комбінують з іншими протисудомними препаратами.

Протипоказання:

вагітність, захворювання крові, печінки, нирок, неврит та інші захворювання зорового нерва.

Побічна дія:

нудота, блювання, рідше діарея, іноді головний біль, сонливість, запаморочення, атаксія; у випадках тривалого застосування — еозинофілія, нейтропенія, агранулоцитоз; порушення функції нирок; алергічні реакції.

ФЕНОБАРБІТАЛ (ФЕНОБАРБІТОН)— див. «Снодійні засоби».

Як протисудомний засіб викликає седативний і снотворний ефекти, які за тривалого приймання дуже позначаються на працездатності людини. Проте низька вартість препарату і порівняно низька токсичність залишає його в арсеналі протисудомних засобів.

Фармакодинаміка.

Протиепілептичний ефект фенобарбіталу ґрунтується на його властивості пригнічувати функціонування вставних невронів переважно в сітчастому утворі середнього мозку. В основі депримуючої дії лежить здатність препарату знижувати збудливість мембран шляхом уповільнення доступу всередину клітин Na^+ . Внаслідок цього гальмується вивільнення з депо ацетилхоліну, зменшується активність ацетилхолінестерази, накопичується ГАМК і серотонін.

Показання:

великі судоми, абортивні напади (з переважно клонічними формами), епілептичний стан, психомоторні еквіваленти; застосовують у вигляді моно- і комбінованої терапії.

Фенобарбітал є препаратом першого вибору тільки при випадках немовлят.

Хоча фенобарбітал і є одним з найбільш ефективних протисудомних препаратів, однак дуже істотні побічні дії у відношенні психічних

функцій, особливо пам'яті, необоротного зниження інтелекту, можливості психозів роблять його застосування небажаним, особливо в дітей. Крім того, діапазон його дії вужче, ніж у вальпроату і карбамазепіну, при епілепсії з абсансами він приводить до їхнього частішання й обваження, іноді провокуючи статус абсансов.

Взаємодія.

Протисудомна дія фенobarбіталу зменшується у випадку поєднання його з препаратами раувольфії. Навпаки, центральні ефекти посилюються під впливом амітриптиліну, ніаламіді, діазепаму, хлордіазепоксиду. Одночасне призначення з аналептиками і психостимуляторами спричиняє взаємне ослаблення ефекту.

КЛОНАЗЕПАМ (АНТЕЛЕПСИН) Clonazepamum — належить до похідних бензодіазепіну (структурно близький до транквілізаторів групи діазепаму).

Фармакокінетика.

Швидко і майже повністю абсорбується після прийому через рот, біодоступність становить 90 %. Терапевтичний ефект починається через 30-60 хв.

Фармакодинаміка.

Має транквілізуючу, релаксуючу, анксіолітичну, протисудомну дію.

Остання у клоназепаму є вищою, ніж у інших препаратів цієї групи.

Клоназепам одночасно діє безпосередньо на кіркові та підкіркові епілептогенні вогнища, а також перепиняє поширення судомних розрядів на інші ділянки мозку. Підвищує активність природної гальмівної системи ГАМК на пре- і постсинаптичній мембранах нервових клітин, отже, процеси гіперкомпенсаційного збудження пригнічуються фізіологічним способом без порушення функцій мозкових структур.

Показання:

Малі судомні, міоклонічні напади, епілептичний стан і судомні напади у немовлят, форми епілепсії, які супроводжуються простою або складною симптоматикою, що не піддаються лікуванню іншими засобами.

Противопоказання:

Новонародженим і недоношеним дітям, хворим на міастенію, тяжкі розлади функції печінки, нирок, тяжка дихальна та легенево-серцева недостатність.

Побічна дія:

на початку лікування розлади поведінки, неспокій, дратівливість, агресивність, втома, м'язова слабкість, порушення рівноваги, непевність ходи, запаморочення, дизартікуляція; іноді толерантність до клоназепаму, втрата апетиту, парез або параліч зорових м'язів з диплопією та загальними розладами зору; психічна та (або) фізична залежність, особливо в разі тривалого лікування препаратом у великих дозах.

Взаємодія.

Алкоголь, який вводиться в організм одночасно з клоназепамом, може змінювати його властивості. Барбітурати і карбамазепін

прискорюють метаболізм клоназепаму, тому зменшують його концентрацію в крові.

ДІАЗЕПАМ— див. «Транквілізатори».

Останнім часом з'явилась група препаратів нового покоління, зокрема, **ламотриджин**, **вігабатрин**, **тіагабін**, **фелбамат** та ін. Вони мають різний механізм дії, але кінцевий ефект полягає у зниженні рівня збуджувальних (глутамінова кислота) чи накопичення гальмівних медіаторів (ГАМК, гліцин) у ЦНС.

Так, **ламотриджин** (ламіктал) пригнічує потенціалзалежні натрієві канали і вивільнення збуджувальної глутаміно-вої кислоти, яка проковує судомну активність. **Вігабатрин** (сабрил) необоротно пригнічує ГАМК-трансферазу, сприяючи накопиченню гальмівної медіаторної системи, де ключовою сполукою є γ -аміномасляна кислота. **Тіагабін** (габітрил) є, на відміну від необоротного блокатора ГАМК, його функціональним блокатором. **Фелбамат**, навпаки, стимулює іншу гальмівну систему, де головною сполукою є амінокислота — гліцин.

ПРОТИПАРКІНСОНІЧНІ ЗАСОБИ

Описаний у 1817 р. англійським лікарем Паркінсоном «тремтливий параліч» зовні виявляється спочатку безперервним своєрідним тремтінням пальців і кистей рук. При подальшому розвитку хвороби до тремтіння дистальних відділів кінцівок додаються судоми проксимальних частин кінцівок і голови, а потім з'являється ригідність лицевих м'язів (підвищення м'язового тону), яка зумовлює маскоподібність лиця.

Хвороба Паркінсона (ХП) - нейродегенеративне захворювання, що виявляється порушенням рухових, вегетативних і психічних функцій.

У патогенезі паркінсонізму основним є порушення функції якнайменше двох систем мозку — холінергічної та дофамінергічної медіації, що призводить до розвитку тонічних і фазних дискінезій.

Виходячи з патогенезу паркінсонізму, головними групами препаратів для лікування хворих вважають засоби:

- 1) що пригнічують функцію холінергічної системи (циклодол, скополамін та ін.);
- 2) що активізують функцію дофамінергічної системи (ліводопу, мідантан та ін.);
- 3) комбіновані (наком, мадопар та ін.).

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОТИПАРКІНСОНІЧНИХ ЗАСОБІВ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

Механізм дії	Лікарські засоби
Прекурсори для синтезу медіатора дофаміну (стимулюють утворення дофаміну)	Мідантан, амантадин
Аналоги медіатора дофаміну	Ліводопу
Інгібітори ДОФА-декарбоксилази (пригнічують руйнування медіатору)	Карбідопу, сибезид, бенсеразид

Селективні інгібітори моноаміноксидази (МАО-В)	В	Селегілін, Іомекс
Комбінована дія: аналог медіатора + інгібітор декарбоксілази		Наком (ліводона + сибезид), мадопар (ліводопа + бенсерезид)

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ФУНКЦІЮ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ.

ТРИГЕКСИФЕНІДИЛ (ЦИКЛОДОЛ Cyclodolum, ПАРКОПАН) - належить до групи холіноблокаторів.

Фармакокінетика.

Добре і швидко транспортується після прийому всередину, легко долає гематоенцефалічний бар'єр. Дія настає через годину, максимальний терапевтичний ефект триває 2—3 год, загальна тривалість дії 6-12 год.

Виводиться з сечею без суттєвих змін.

Фармакодинаміка.

Викликає центральну і периферичну холіноблокуючу дію.

Зменшує м'язову ригідність, загальну скутість, відновлює здатність до координованих рухів.

Мало впливає на тремтіння, але помітно зменшує слинотечу, меншою мірою — потовиділення і сальність шкіри.

Має стимулюючий ефект на ЦНС, що полегшує перебіг депресивних станів і, як правило, підвищує розумову здатність.

Показання:

хвороба Паркінсона, особливо після енцефаліту, атеросклеротична та сифілітична форми, хвороба Літтля, спастичний параліч, зумовлений ураженням екстрапірамідної і пірамідної систем, лікування і профілактика екстрапірамідних порушень, що виникають у процесі невролептичної терапії аміназином та іншими похідними фенотіазину, галоперидолом, резерпіном та іншими депресивними засобами.

Протипоказання:

глаукома, фібриляція передсердь, захворювання печінки, нирок, серця, гіпертензивна хвороба, атеросклероз.

Побічна дія:

сухість слизової оболонки ротової порожнини, тахікардія, порушення акомодатії, підвищення внутрішньоочного тиску, запор, паралітична непрохідність кишок, затримка сечі, алергічні реакції при підвищеній чутливості до препаратів цієї групи (особливо після 60 років).

Взаємодія. Посилює холіноміметичні ефекти трициклічних антидепресантів. Одночасне призначення з ліводопою порушує її транспортування. Виявляє антагонізм при взаємодії з β -адrenoблокаторами.

ЗАСОБИ, ЩО АКТИВІЗУЮТЬ ФУНКЦІЮ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ.

Дослідженнями останніх років доведено, що для лікування хворих на паркінсонізм можна використовувати засоби, які впливають на різні етапи

метаболізму дофаміну, сприяючи підвищенню його кількості в синапсах до нормального фізіологічного рівня.

ЛІВОДОПА Levodopa — лівообертальний ізомер діоксифенілаланіну (L-ДОФА) утворюється в організмі з тирозину і є попередником дофаміну.

Фармакокінетика.

Із шлунка і дванадцятипалої кишки резорбується близько 20-30 % прийнятої дози. Початок терапевтичної дії виявляється лише через тиждень після початку лікування, а максимальний пік активності - через 25-30 днів.

У результаті декарбоксилювання ліводопи утворюється дофамін. Швидкість руйнування синтезованого L-ДОФА залежить від вмісту в тканинах піридоксину (віт. B₆), який є кофактором ферментів, що метаболізують препарат. Т_{1/2} у плазмі крові близько 3 год.

Виводиться переважно нирками, при цьому підвищується екскреція з сечею дофаміну, норадреналіну, адреналіну, а елімінація ДОФА, навпаки, знижується.

Фармакодинаміка.

В організмі ДОФА утворюється з тирозину і є попередником дофаміну та норадреналіну.

Після введення препарату збільшується вміст катехоламінів, посилюється адренергічна медіація. В результаті підвищується рухливість, збільшується об'єм рухів, зменшується тремтіння, покращується перебіг психічних процесів, відновлюється здатність до концентрації уваги. Поповнюється запас ендogenous катехоламінів у мозку, серці, печінці, легенях та інших органах при їх виснаженні в умовах дії надзвичайних подразників.

Показання:

хвороба Паркінсона, симптоматичний паркінсонізм (за винятком паркінсонізму, викликаного лікарськими засобами, зокрема невролептиками), особливо — акінезія, менше — м'язова ригідність. Меншою мірою піддаються корекції ліводопи дрижання та інші гіперкінетичні явища паркінсонізму. Ефективний у випадках ідіопатичної та васкулопатичної форм паркінсонізму, функціональної статевої слабкості.

Протипоказання:

тяжкі порушення функції серцево-судинної системи, гіпертензивна хвороба, захворювання крові, тяжкі ураження печінки, нирок, ендокринних залоз, початковий період вагітності, період лактації, дітям до 12 років.

Побічна дія:

втрата апетиту, нудота, блювання, підвищення збудливості нервової системи або депресія, безсоння, мідріаз, посилення тремтіння. У випадках побічної дії дозу препарату знижують і призначають у поєднанні з іншими

протипаркінсонічними засобами. При одночасному застосуванні з інгібіторами МАО може виникнути різка артеріальна гіпертензія.

Взаємодія.

У поєднанні з протипаркінсонічними засобами групи холіноблокаторів призводить до потенціювання ефекту. Не можна поєднувати з інгібіторами моноаміноксидази (МАО-В), оскільки остання інактивує дофамін, і така комбінація може викликати різку артеріальну гіпертензію, а також з піридоксином, який знижує активність препарату.

МІДАНТАН - Midantanum (НЕОМІДАНТАН). Розчиняється у воді, краще—у спирті.

Фармакокінетика.

Постійна терапевтична концентрація досягається через 4-7 днів від початку лікування. Добре проникає в мозкову тканину, де стимулює виділення дофаміну з нервонних депо.

Фармакодинаміка.

При паркінсонізмі механізм його дії пояснюється підвищенням чутливості дофамінергічних рецепторів і зростанням екскреції медіатора з нервонних депо. Тому навіть при зменшенні синтезу дофаміну в мозкових структурах (наприклад, в основних вузлах) утворюються умови для нормалізації неврофізіологічних процесів.

Мідантан здатний гальмувати також генерацію імпульсів у рухових нейронах ЦНС.

Крім того, в механізмі дії мідантану має значення його холіноблокуючий ефект.

Показання:

- ✚ хвороба Паркінсона
- ✚ симптоматичний паркінсонізм (післяенцефалітний, цереброваскулярний), особливо в тих випадках, коли ліводопа протипоказаний
- ✚ екстрапірамідні порушення, що виникають внаслідок лікування хворих невролептиками.

Протипоказання:

Вагітність, тиротоксикоз, гострі та хронічні захворювання печінки, нирок. Слід з обережністю застосовувати при порушенні функцій ЦНС, що супроводжуються галюцинаціями та епілептичними судомами.

Побічна дія:

диспепсичні явища, дратівливість, запаморочення, головний біль, інсомнія, при перевищенні дози — ортостатична артеріальна гіпотензія, галюцинації.

Взаємодія.

Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази та піридоксином зменшує ефективність мідантану.

КОМБІНОВАНІ ЗАСОБИ.

Призначення препаратів ліводопа та інших лікарських засобів сприяє підвищенню рівня катехоламінів не тільки в мозкових тканинах, а й у периферичних органах, що небажано порушує їх функцію.

Для гальмування надмірного декарбокислювання дофаміну в позамозкових тканинах та збільшення фракції ліводопа, що проникає в головний мозок і, разом з тим, зниження загальної дози ліводопа, доцільно призначати препарати ліводопа в поєднанні з інгібіторами ДОФА-декарбоксилази.

Інгібітори ДОФА-декарбоксилази стимулюють абсорбцію ліводопа в кишках за рахунок пригнічення його метаболізму мікроорганізмами в порожнині кишок, а також підвищують концентрацію в плазмі крові й полегшують проникнення в мозок.

Для запобігання побічних явищ призначають інгібітори ДОФА-декарбоксилази периферичної дії (наприклад, карбідопа, бенсеразид, сибезид та ін.) і β -адреноблокатори.

НАКОМ - Nacom — комбінований препарат, одна таблетка якого вміщує 250 мг L-ДОФА (ліводопа) і 25 мг карбідопа.

Фармакодинаміка.

Оскільки у хворих на паркінсонізм спостерігається недостатність дофаміну в структурах ЦНС, то введення ліводопа компенсує цей дефіцит, а карбідопа блокує ДОФА-декарбоксилазу, що одночасно зменшує руйнування вже синтезованого або введенного ззовні дофаміну. Тому спільне введення і самого медіатора, і блокатора ферменту, який його руйнує, зумовлює значне підвищення ефективності лікування.

Показання:

паркінсонізм (за винятком паркінсонізму медикаментозного походження).

Протипоказання:

хворим, що приймають наком, не можна призначати препарати — інгібітори MAO, декомпенсовані захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, тяжкі психоневрози.

Протипоказаний хворим до 25 років (утворення кісток має бути закінченим) і вагітним жінкам. У хворих на інфаркт міокарда в анамнезі, з вінцевою недостатністю або порушенням ритму серця треба періодично контролювати стан серцево-судинної системи, дотримуватись обережності у випадках наявності виразки шлунка, остеомалії.

Побічна дія:

на початку лікування — анорексія, серцево-судинні порушення, помірна лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія.

Наком може потенціювати дію симпатоміметичних засобів. Невролептики і піридоксин є його антагоністами.

МАДОПАР- Madopar — комбінований засіб, який містить 100 мг ліводопа і 25 мг бенсеразиду.

Фармакодинаміка.

Введення ліводопа компенсує дефіцит дофаміну в структурах ЦНС, а бенсеразид блокує ДОФА-декарбоксилазу, що зменшує руйнування наявного у тканинах дофаміну. Це призводить до значного підвищення дофаміну в мозкових структурах і зниження його в периферичних

тканинах, що значно підвищує ефективність лікування, зменшує побічну дію і токсичність.

Показання:

паркінсонізм, симптоматичний паркінсонізм (за винятком медикаментозного).

Протипоказання:

тяжкі захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, психоневрози, вік до 25 років.

Побічна дія:

інсомнія, відчуття неспокою, депресія, наявність хорееподібних та атетозних рухів, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія.

Підвищує ефекти симпатоміметичних засобів. Невролептики і піридоксин є антагоністами мадопару.

ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА

Основна:

1. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. – Медицина, 2021 – 588 с.
2. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 2 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. – Медицина, 2022.- 342 с.
3. Фармакологія : підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. - Вінниця : Нова кн., 2020. - 471 с.
4. Годован В.В. Фармакологія: в схемах і рисунках. - Вінниця : Нова кн., 2019. - 464 с.
5. Chekman I.S., Gorchakova N.O. Panchenko N.I., Bekh P.O. Pharmacology. – Vinnytsa: Nova Knyga Publishers, 2006. – 384 p.
6. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. – Х.: ВЦ ХАІ, 2006. – 480 с.
7. Посібник для самостійної роботи студентів заочного відділення фармацевтичного факультету (дистанційна форма навчання) / Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчаова Н.О. та ін. – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2009. – 154 с.
8. Скакун М.П., Посохова К.А. – Фармакологія – Тернополь: Укрмедкнига, 2003 -740 с.

Додаткова:

1. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. М. Біловола. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. проф. М.І.Яблучанського, В.М.Савченка. – Харків: ХНУ ім. В.Н.Каразіна, 2011. – 405 с.
3. Клінічна фармакологія: навч.посібник /Є.І. Шоріков, Г.І. Шумко, О.С. Хухліна та ін. –Вінниця: Нова Книга, 2019. – 512 с
4. Клінічна фармакологія з токсикологією: метод. матеріали для бакалаврів за спеціальністю "Сестринська справа" / упор. О.С. Більченко, К.О. Красовська, А.Б. Борзенко. –Харків : ХНМУ, 2013. – 80 с.
5. Клінічна фармакологія: навчальний посібник до практичних занять для студентів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів/Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Главацький О.М., Саржевська А.В. – Запоріжжя, 2014.-276 с.
6. Клінічна фармакологія: Підручник для студентів і лікарів / [Абдуєва Ф. М., Бичкова О. Ю., Бондаренко І. О. та ін.]; за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – 405 с.
7. Побічні реакції окремих груп лікарських засобів: навч. посібник / за ред. проф. О.О. Яковлевої. Вінниця, 2019. – 308с.
8. Основи токсикології: конспект лекцій для студентів фармац. вузів III – IV рів. акредитації зі спец. «Технологія фармацевтичних препаратів» /

В. С. Бондар, О. О. Маміна, В. І. Степаненко та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – 128 с.

9. Книга про отрути та отруєння /І.М.Трахтенберг. – ТДМУ. – 2016. -364 с.

10. Побічні дії лікарських засобів/Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Шараєва М.Л., Крайдашенко О.В., Волошина О.О. Київ 2013 – 136 с.

11. Взаємодія лікарських засобів. Навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, А.І. Білай–ЗГМУ. – 2019. – 82 с.

12. Взаємодія та побічна дія ліків : метод. вказівки/ Л. В. Еберле, А. О. Кобернік, І. І. Романовська. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 37 с.

13. Токсикологічна хімія: Конспект лекцій / В. С. Бондар, О. О. Маміна, С. А. Карпушина та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2019. – 160 с.

14. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / A. C. Moffat; M. D. Osselton; B. Widdop[et al.]. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.

Інформаційні ресурси:

Спеціальні системи пошуку медичної інформації:

1. Компендіум — Електронний довідник лікарських препаратів
URL: <https://compendium.com.ua/uk/>

2. Журнал «Провізор» URL: <http://www.provisor.com.ua>

3. Державний експертний центр МОЗ України URL:
<https://www.dec.gov.ua>

4. Фармацевтичний журнал URL:
<https://pharmj.org.ua/index.php/journal>

5. Лабораторія фармацевтичного аналізу ДЕЦ МОЗ України URL:
<https://www.dec.gov.ua/materials/laboratoriya-farmaceutichnogo-analizu-lfa/>

6. Фармацевтична енциклопедія URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>

7. www.pharma-center.kiev.ua (Електронний довідник лікарських засобів Державного фармакологічного центру МОЗ України)

8. <http://www.drugmed.gov.ua> (Інформаційний реєстр лікарських засобів Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення України)