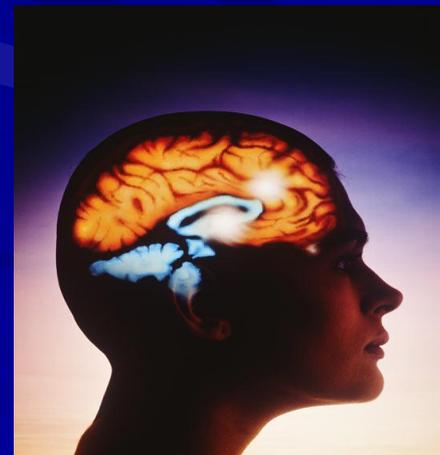


ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦНС



АНАЛЬГЕТИКИ

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- **Анальгетиками называют ЛС, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли.**
 - По химической природе, характеру и механизмам фармакологического действия современные анальгетики делят на две основные группы:
- Наркотические анальгетики
- Ненаркотические анальгетики

NB! В связи с выраженным наркогенным потенциалом и обусловленными ими существенными сдвигами в деятельности ЦНС и других систем организма все наркотические анальгетики подлежат хранению, назначению и отпуску из аптек согласно особым правилам.

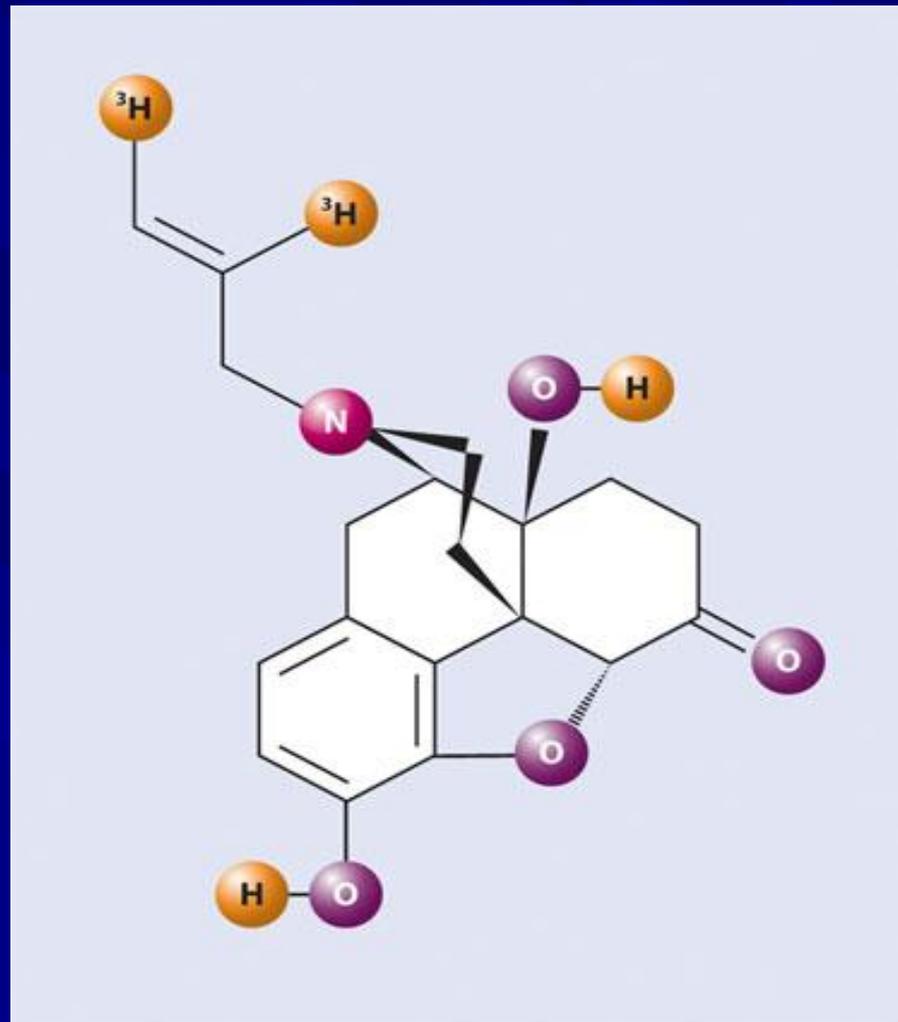
- **Классификация:**
- ***Агонисты опиоидных рецепторов:***
 - -морфин;
 - -кодеин;
 - -этилморфин;
 - -омнопон;
 - -тримеперидин;
 - -фентанил;
 - -тилидин;
 - -суфентанил;
 - -бупренорфин.
- ***Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов:***
 - -пентазоцин;
 - буторфанол
 - Со смешанным действием:
 - -трамадол.

Типичные побочные эффекты

- **ЦНС:** угнетение дыхания, сонливость, головокружение, привыкание, синдром отмены, пристрастие, дезориентация, миоз, галлюцинации, эйфория
- **ССС:** брадикардия, гипотония. коллапс.
- **ЖКТ, почки:** рвота, тошнота, запор, атония мочевого пузыря.
- **Прочие:** зуд, эритема

Механизм побочного действия:

- **Синдром отмены, пристрастие** – дефицит эндорфинов, энкефалинов; нарушение баланса медиаторных и регуляторных систем после отмены опиатов.
- **Брадикардия, повышение тонусов гладких мышц** – возбуждение блуждающего нерва и прямое спазмогенное действие на гладкие мышцы.
- **Угнетение дыхания:** нарушение кортикальной регуляции дыхания; нарушение модулирующего эффектов афферентных рефлекторных воздействий от рецепторов дыхательной системы.
- **Зуд, эритема:** усиление под действием НА высвобождение гистамина (трамадол).
- **Антагонисты и антидоты:**
 - **Специфические антагонисты НА – налуксон и налтрексон – опиатные антагонисты конкурентного типа.**



Налоксон / Налтрексон

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Группа препаратов с наибольшим количеством зарегистрированных побочных реакций.

Ненаркотические анальгетики- имеют широкое применение в повседневной медицинской практике.

Классификация:

С центральным компонентом:

Неопиоидные:

-нефопам;

Анальгетики-антипиретики центрального действия:

-парацетамол;

-кеторолак;

-амизон

Анальгетики-антипиретики периферического действия

Монопрепараты

-анальгин (метамизол натрия)

Комбинированные:

-аскофен;

-паравит;

-цитрамон;

-седалгин;

-пенталгин



Типичные побочные эффекты:

- **ЦНС:** нейротоксичность, головокружение, сонливость.
- **Кровь:** анемия, тромбоцитопения, угнетение кроветворения, агранулоцитоз, геморрагии.
- **ЖКТ, почки, печень:** ульцерогенное действие, диспепсия, гепатотоксичность (особенно парацетамол), нефротоксичность.

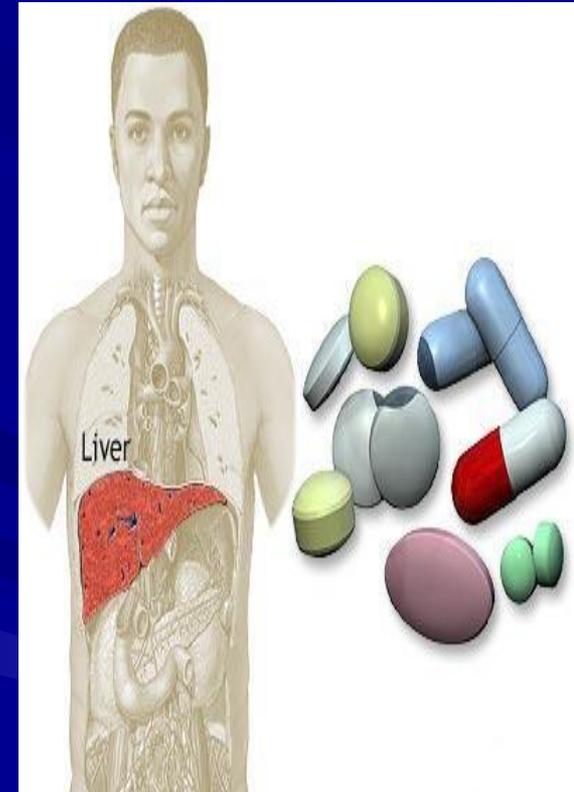
Основные ферменты биотрансформации **Парацетамола** – 50 изоферментов цитохрома P-450. Локализация - **гепатоциты**, энтероциты, эпителий почечных канальцев.



Под влиянием изоферментов цитохрома P450 - ацетируется в **N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI)**, который связывается с глутатионом.

При приеме высоких доз парацетамола (более 15,0), при его сочетании с алкоголем, или с индукторами P450 - **могут истощиться запасы глутатиона в печени.**

При снижении содержания глутатиона более чем на 70-90% NAPQI связывается с макромолекулами гепатоцитов и вызывает их **некроз и апоптоз.**



Механизмы побочных эффектов:

- **ЦНС** – ННА проникают через ГЭБ, нарушают синтез простаглицлинов, простаиоидов, которые участвуют в регуляции мозгового кровообращения.
- **Гепатотоксичность:** результат образования метаболита парацетамола – N-ацетилбензохинонимина, который взаимодействует с клеточными макромолекулами, приводя к гибели гепатоцитов.
- **Нефропатия:** ННА ухудшают почечный кровоток за счет блокады ПГ-Е2 и простаглицлина; ННА обладают прямым нефротоксическим действием вызывают интерстициальный нефрит - *«анальгетическая нефропатия»*.
- **Кровь:** при биотрансформации ННА образуется – N-ацетил-п-бензохинонимин, который связывается с глутатионом и гемоглобином – появляются тельца Гейнуа-Эрлиха в эритроцитах, что приводит к их разрушению.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация:

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- -кислота ацетилсалициловая (аспирин);
 - -кислота мефенамовая;
 - - индометацин;
 - -диклофенак-натрия;
 - -ибупрофен;
 - -напоксен;

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

- -целекоксиб;
- -рофекоксиб.



Типичные побочные эффекты:

- **ЖКТ:** ulcerogenic action – NPGS-gastropathy **NB!!!**
- **ЦНС:** headache, dizziness, hearing loss
- **ССС и кровь:** increased bleeding tendency, hemotoxicity, agranulocytosis, anemia, thrombocytopenia
- **Почки, печень:** dysuria, nephropathy, liver function impairment.
- **Аллергические реакции:** bronchospasm



- **Токсическое действие на ЦНС**

1. Прямое токсическое действие (судороги, снижение слуха) - особенно - Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно)

2. Печеночная энцефалопатия (синдром Рея) особенно - Ацетилсалициловая кислота (у детей до 5 лет в суточной дозе более 150 мг/кг)

- **Токсическое действие на ССС - коксибы**

- **Слабость родовой деятельности**

Угнетение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры

Механизмы побочных эффектов:

- **Ульцерогенное действие:** за счет угнетения ЦОГ-1 нарушается синтез простагландинов, обладающих цитопротективным действием.
- **Нефропатия:** НПВС ухудшают почечный кровоток за счет блокады ПГ-E2 и простоциклина;
- **Кровь:** коагулопатия развивается за счет торможения агрегации тромбоцитов и образования протромбина в печени.
- **Бронхоспазм (аспириновая астма):** торможение синтеза ПГЕ2 (эндогенный бронходилататор); преимущественное образование лейкотриенов и тромбоксана A2
- **ЦНС** – НПВС проникают через ГЭБ, нарушают синтез простаглицлинов, простаноидов, которые участвуют в регуляции мозгового кровообращения.

Классификация:

Седативные ЛС

- персен;
- -санасон;
- -беллоид;
- -натрия бромид;
- -валокардин;
- -трава пустырника
- Снотворные



Производные бензодиазепина:

- -нитразепам;
- -бротизолам;
- -мидазолам;
- -триазолам;
- -флунитразепам

Производные барбитуровой кислоты:

- -фенобарбитал;
- -циклобарбитал;

Производные циклопирролона:

- -зопиклон;
- -метаквалон;
- -золпидем



Типичные побочные эффекты:

- **ЦНС:** синдром последствий – утомляемость, мышечная слабость, нарушенная координация, сонливость, головная боль; психическая и физическая зависимость, привыкание, нарушения акта засыпания, синдром отмены, спутанность сознания.
- **ССС и кровь:** гипотония, тахикардия, мегалобластная анемия.
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, сухость во рту.
- **Прочие:** аллергические реакции, преимущественно кожные, тератогенность, нарушение менструального цикла.



Механизмы побочных эффектов:

- **ЦНС** побочное действие связано с угнетением синаптической передачи в разных отделах ЦНС за счет активации ГАМК-рецепторов (производные бензодиазепаина). **Синдром отмены** – результат изменения в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, уменьшение тормозных механизмов. **Недифференцированное торможение в виде микронаркоза** – результат малой широты снотворного действия (натрия бромид и препараты барбитуровой кислоты). **Нарушение координации** – результат мышечнорасслабляющего действия.
- **Мегалобластная анемия** – результат антагонизма барбитуратов с фолиевой кислотой, блокируя ее превращение в фолиеновую.

Антагонисты и антидоты

Для барбитуратов – **бемегрид**. **Флумазенил** – конкурентный антагонист бензодиазепинов. **Физостигмин** купирует спутанность сознания и галлюцинации, вызванные бензодиазепинами. Хлорид натрия – антагонист бромидов.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Термином «нейролептики» обозначают ЛС, предназначенные для лечения тяжелых заболеваний ЦНС (психозов).

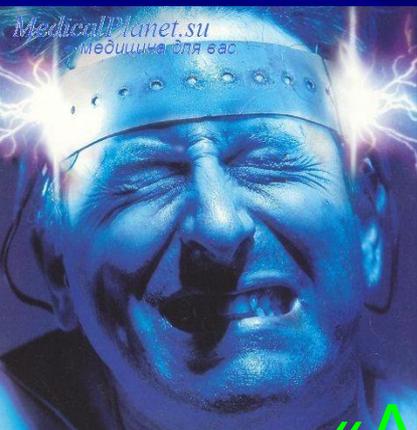
Классификация:

Типичные антипсихотические ЛС

- -ваминазин;
- -трифтазин;
- -хлорпротиксен;
- -галоперидол.

«Атипичные» антипсихотические ЛС

- -сульпирид;
- -клозапин.



Типичные побочные эффекты:

- **ЦНС:** экстрапирамидальные нарушения, головная боль, судорожные состояния, амнестический синдром, депрессия.
- **ССС, кровь:** тахикардия, желудочковая экстрасистолия, изменение ЭКГ, агранулоцитоз, лейкопения, тромбофлебит.
- **ЖКТ, печень:** диспепсия, запор, гепатотоксичность.
- **Прочие:** атропиноподобные симптомы, гинекомастия, нагрубание молочных желез, нарушение менструального цикла, расстройства половой функции.



Механизмы побочных эффектов:

- Побочные эффекты нейролептиков обусловлены блокадой рецепторов: дофаминовых, холинергических, H1 гистаминовых, α-адренергических. Нейролептики угнетают дофаминергические структуры ЦНС и в связи с этим отмечается угнетение интегративной функции мозга, снижается скорость психических процессов.

Экстрапирамидальные расстройства (синдром паркинсонизма) обусловлены блокадой дофаминергической системы подкорковых образований мозга экстрапирамидальной системы.

- **Нарушение половой функции** – происходит вследствие α-адренергической блокады.

Механизмы побочных эффектов: (продолжение)

- **Снижение моторики и секреции кишечника**, адинамическая непроходимость (атропиноподобные симптомы) обусловлены антихолинергическим действием.
- **Агранулоцитоз** возникает в результате прямого токсического действия на миелоидные элементы костного мозга. Увеличение массы тела – за счет гиперсекреции антидицретического гормона.
- **Аминазиновый гепатит** связан с нарушением секреции желчи в результате блокады энзимного механизма выделения билирубина.
- **Длительный прием нейролептиков меняет функцию половых желез:** увеличивается продукция пролактина, который ингибирует действие гонадотропных гормонов на половые железы, секреция которых снижается.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ)

Классификация:

Противоэпилептические:

- -фенобарбитал;
- -бензобарбитал;
 - -бекламид;
 - -клоназепам;
- -вольпроат натрия;
- -ламотриджин



Препараты, устраняющие судорги при других состояниях:

- -диазепам;
- -хлоралгидрат;
- -мидокалм.



Типичные побочные эффекты

- **ЦНС:** порфирия, привыкание, учащение припадков, ухудшение психического состояния, депрессия, сонливость, общая слабость, спутанность сознания, явления паркинсонизма.
- **ССС и кровь:** снижение АД, мегалобластная анемия, лейкопения.
- **ЖКТ и печень:** диарея, тошнота, раздражение слизистой оболочки желудка, гепатотоксичность.
- **Прочие:** аллергические реакции, суставной синдром (аллергический артрит), нарушение менструального цикла.

Механизмы побочных эффектов

- **Порфирия** – является результатом увеличения в печени d-аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена из-за повышенной активности синтетазы d-аминолевуленовой кислоты.
- **Угнетение деятельности ЦНС, сонливость, атаксия, общая слабость** – результат увеличения содержания в ЦНС эндогенного тормозного медиатора ГАМК, уменьшение потребления кислорода нервными клетками, блокада Na^+ и Ca^{++} каналов нейрональных мембран.
- **Явления паркинсонизма** – обусловлена блокадой дофаминергической системы подкорковых образований головного мозга.

Механизмы побочных эффектов (продолжение)

- **Гепатотоксичность** – результат митохондриальной цитопатии и жировой дистрофии печени.
- **Мегалобластная анемия** – результат антагонизма с фолиевой кислотой, блокирует превращение последней в фолиновую кислоту, а также нарушение всасывания ее в кишечнике.

АНТИДЕПРИССАНТЫ

Классификация:

Трициклические, тетрациклические



- -миансерин;
- -амитриптилин;
- -кломипрамин.
- Ингибиторы МАО:
 - -ниаламид;
 - -пиразидол;
 - -бефол.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:

- -флуоксетин;
- -сертарлин;
- -нефазодон;
- -флувоксамин

Растительные, комбинированные

- -гиперицин;
- -тианептин;
- -миртазапин.



«Сырный (тираминовый) синдром» - развития гипертензивных кризов и других осложнений при применении данных препаратов одновременно с употреблением пищевых продуктов, содержащих тирамин или его предшественник тирозин (сыры, копчености).

Причина - ингибирование ферментативного расщепления тирамина, обладающего прессорной активностью.

Типичные побочные эффекты

- **ЦНС** – нарушение сна, тревога, раздражительность, головная боль, спутанность сознания, тремор, галлюцинации, эйфория, нарушение памяти, делирий, дезартрия.
- **ССС и кровь**– гипертензия, тахикардия, сердечная недостаточность, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- **ЖКТ** – сухость во рту, тошнота, запоры, нарушение функции печени.
- **Мочеполовая система:** гинекомастия, галакторея, замедление эякуляции, импотенция, задержка мочеиспускания.
- **Прочие:** увеличение массы тела, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Механизмы побочных эффектов

- Побочные реакции трициклических антидепрессантов являются результатом накопления норадреналина, который оказывает интенсивное воздействие на адренергические синапсы. Развитие **тремора, тахикардии**, связаны с блокадой обратного захвата норадреналина. **Анорексия, тошнота, тремор, дизартрия, тревога** – следствие блокады обратного захвата серотонина и возбуждения центральных и периферических серотониновых рецепторов. **Психомоторное возбуждение, галлюцинации и бред** – связаны с блокадой обратного захвата дофамина. **Бессонница** – результат действия на серотонинергические системы ствола мозга.
- **Седация, сонливость, повышение массы тела** – развиваются вследствие действия на гистаминовые рецепторы. **Нарушение зрения, сухость во рту, запоры** – действие на мускариновые рецепторы. **Нарушение либидо, эрекции, эйфория** – следствие ингибирования МАО – А. Кардиотоксичность антидепрессантов – результат холинолитического действия, усиления высвобождения аминов, блокады натриевых каналов. **Синдром отмены** связан со снижением активности серотонин-, норадренергических структур мозга.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Классификация:

1. Метилксантины

- Кофеин (кофеин-бензоат натрия)

2. Фенилалкиламины

- Амфетамин (фенамин)

3. Фенилалкилсиднонимины

- Мезокарб (сиднокарб) Фепрозидин (сиднофен)

4. Производные пиперидина

- Метилфенидат (Мередил)

5. Актопротектор - Беметил

Побочные эффекты психостимуляторов

1. Психические:

Беспокойство, раздражительность

Инсомния

Бред, галлюцинации

Синдром отмены

Психическая и физическая зависимость
(кофеинизм)

2. Неврологические:

Тремор конечностей, миоз, повышение
сухожильных рефлексов

3. Соматические:

Повышение АД, сердечные аритмии

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АДАПТГЕНЫ

- **Ноотропные препараты** - вещества, восстанавливающие нарушенные мнестические и мыслительные функции, снижающие неврологические дефициты и повышающие резистентность организма к экстремальным воздействиям.

Классификация:

Ноотропы:

- -пирацетам;
- -гамма-аминомасляная кислота;
 - -натрия оксипутират;
 - -фенибут;
 - -пикамилон;
- -гопантогеновая кислота.

Адаптогены:

- -экстракт элеутерококка;
- -настойка корня женьшеня;
 - -пантокрин;
- -настойка аралии.



поблизало на arachan.net

Типичные побочные эффекты

- Бессонница, повышение возбудимости, нарушение сна, головная боль, учащение приступов стенокардии (особенно у лиц старшего возраста), аллергические реакции.

Механизмы побочных эффектов

- Бессонница, повышение возбудимости – результат влияния на нейромедиаторные системы головного мозга (адренергические, дофаминергические, серотонинергические).