



КЛАССИФИКАЦИИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

По химической структуре

- ◆ **Сложные эфиры** — новокаин (прокаин), дикаин (тетракаин), бензокаин (анестезин), кокаин
- ◆ **Амиды** — тримекаин, лидокаин (ксикаин), мепивакаин, ультракаин, бупивакаин, пиромекаин
- ◆ **Другие химические группы** — прамоксин и др.

По продолжительности действия

- **Короткого** (до 30–50 мин) — новокаин
- **Среднего** (до 45–90 мин) — лидокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин
- **Длительного** (90 мин и более) — бупивакаин, дикаин, этидокаин



ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА



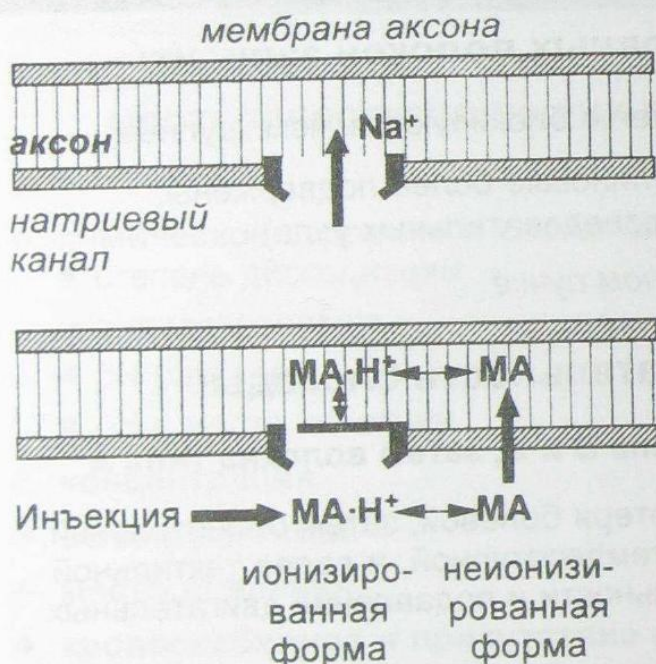
Эфиры:
новокаин
(нестойкие —
спонтанный
гидролиз, при
нагревании)

Амиды:
лидокаин
(стойки, не-
чувствитель-
ны к теплу)

- Слабые основания, плохо растворимые в воде
- Выпускаются в виде гидрохлоридных солей, растворимых в воде и хорошо проникающих в ткани



ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ



- ✓ В организме гидролизуются (в щелочной среде!)
- ✓ Неионизированные (липофильные) основания хорошо проникают через мембрану и снова реионизируются
- ✓ Ионизированные формы, связываясь с рецепторами на внутренней стороне мембраны, блокируют натриевые каналы
- ✓ Потенциал действия не генерируется



ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Тип волокон	Вид чувствительности	Диаметр, мкм	Миелизация	Блокада
Тип А				
α	Двигательная	15–20	Полная	+
β	Тактильная	5–12	Полная	++
γ	Контрактивная	3–6	Полная	++
δ	Боль, температура	2–5	Полная	+++
Тип В	Преганглионарная вегетативная	< 3	Слабая	++++
Тип С	Болевая (постганглионарная)	0,3–1,2	–	++++



ФАРМАКОДИНАМИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Блокада нервных волокон зависит:

- ✓ от размера: тонкие легче блокируются, чем крупные
- ✓ миелинизации: немиелиновые более подвержены, чем миелиновые (3 последовательных узла)
- ✓ расположения в нервном пучке

Последовательность блокады:

тонкие волокна типа С и В, затем волокна типа А

Клинически: сначала потеря болевой, затем обонятельной, вкусовой, температурной, а далее тактильной чувствительности и подавление двигательных функций



ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Всасывание

- Введение инъекционное или аппликационное
- Чем ↑ концентрация, объем, кровоснабжение, тем лучше проникновение
- Связь с белками: новокаин — 6 %, ультракаин — 95 %

Распределение

- Хорошо васкуляризированные → плохо

Метаболизм

Гидролизуются:

- эфирные — быстро в крови и тканях псевдохолинэстеразой ($T_{1/2} < 5$ мин)
- амидные — в печени с участием микросомальных ферментов

Выведение

- В основном, почками



АКТИВНОСТЬ И СКОРОСТЬ ЭФФЕКТА МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

На активность и скорость эффекта
местноанестезирующих веществ влияют:

- ◆ химическое строение и свойства:
 - степень диссоциации
 - липидотропность
 - pH раствора
 - pH в месте инъекции
- ◆ концентрация
- ◆ объем раствора
- ◆ место введения
- ◆ кровоснабжение и присутствие вазоконстриктора



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Инфильтрационная анестезия** — новокаин, тримекаин, лидокаин, мепивакаин, ультракаин в *низких концентрациях* (0,25–0,5 %)
- ◆ **Проводниковая анестезия** — новокаин, тримекаин, лидокаин, мепивакаин, ультракаин, бупивакаин и др., но в *более высоких концентрациях* (1–4 %) и *меньших количествах*
 - **Спинномозговая анестезия** — лидокаин (1,5–2 %), бупивакаин (0,5 %) + вазоконстрикторы
 - **Субарахноидальная анестезия** — часто используют гипербарические (более высокой плотности, чем спинномозговая жидкость) растворы местных анестетиков, добавляя 5 % раствор глюкозы





ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **Терминальная анестезия** — дикаин (0,25–1 %), анестезин, пиромекаин, лидокаин, тримекаин в концентрациях 1–5 %:
 - эндоскопические и другие клиничко-лабораторные исследования
 - в урологии и проктологии
 - в офтальмологии
 - заболевания кожи, сопровождающиеся зудом, раны, язвы, ожоги
 - заболевания ЖКТ (язвы, гастриты, диарея)
- ◆ **Аритмии** — лидокаин (2–10 %)



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ **ЦНС** — стимулирующее (кокаин) и депримирующее (большинство): нистагм, дрожь, тонико-клонические судороги с последующей смертью
- ◆ **ССС** — «-» дромо- и батмотропный эффекты; кроме кокаина, «-» инотропный эффект, гипотензия
- ◆ **Кровь** — метгемоглобинемия (прилокаин в дозах < 10 мг/кг)
- ◆ **Аллергические реакции замедленного и немедленного типа (до анафилактического шока!)** — эфирные анестетики
- ◆ **Тахифилаксия** — эпидуральная и спинномозговая анестезия
- ◆ **На ткань нерва в месте введения** — остаточный блок; дикаин — ↑ внутриглазного давления, отек роговицы





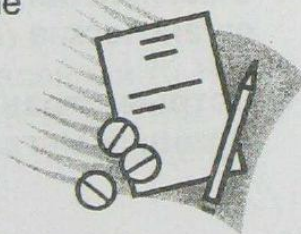
ВЯЖУЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- ✓ **Органические** — кора дуба, танин, черника, шалфей, спорыш, чистотел, плоды грецкого ореха
- ✓ **Неорганические** — соли металлов (свинца, висмута, меди, цинка, серебра)

Фармакодинамика

Коагулируют белки на поверхности слизистой оболочки, образуя пленку, которая защищает нервные окончания

Органические — образуют нерастворимые альбуминаты, действуют только на поверхностный слой белков

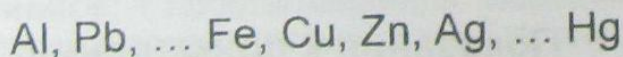


ВЯЖУЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Фармакодинамика

Неорганические — образуют альбуминаты, способные диссоциировать, оказывают *вяжущее, раздражающее, прижигающее, бактерицидное* действие

Ряд Шмидеберга



Альбуминаты плотные —> Альбуминаты рыхлые

вяжущее —> раздражающее —> прижигающее

В зависимости от концентрации происходит ↑ действия

кератопластическое —> *кератолитическое*



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВЯЖУЩИХ ВЕЩЕСТВ

- ◆ Воспалительные заболевания ЖКТ — настои, отвары, экстракты, полоскания, клизмы (*шалфей, ромашка, кора дуба*)
- ◆ Острые ларингиты, трахеиты, бронхиты — *шалфей, ромашка, лист эвкалипта*
- ◆ Конъюнктивиты, уретриты — *цинка и меди сульфат*
- ◆ Ожоги, язвы, травмы кожи и мягких тканей — органические (*шалфей, ромашка, кора дуба*)
- ◆ Острые отравления алкалоидами, солями тяжелых металлов — *танин (0,5 % per os)*



ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

*Крахмал, семена льна, клубни салепы,
корень алтея, соли алюминия*

Фармакодинамика

Образуют на поверхности поврежденных слизистых покрытие, защищающее нервные окончания от раздражения

Показания к применению

Симптоматическое лечение!

- ◆ Воспалительные заболевания кишечника, печени и поджелудочной железы
- ◆ Отравления
- ◆ Трофические язвы, гнойные раны





АНТАЦИДЫ

- ✓ **Всасываемые** — натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, магния окись
- ✓ **Невсасываемые** — алюминийсодержащие (фосфалюгель), алюминий-магнийсодержащие (альмагель-нео, маалокс и др.)
- ✓ **Комбинированные** — висмутсодержащие (викаир, викалин)



Фармакодинамика

- ◆ **Антацидное действие:** нейтрализация выделенной (!) HCl, при \uparrow pH до 3,5 связываются свободные ионы водорода на 99 % \Rightarrow прекращение их ретроdiffузии и повреждения HCl слизистой желудка



АНТАЦИДЫ

Фармакодинамика

- **Адсорбирующее действие (Al-содержащие):** адсорбция пепсина, желчных кислот, токсинов, бактерий \Rightarrow \downarrow протеолитической активности желудочного сока и \downarrow повреждающего действия факторов агрессии, подавление (не эрадикация) *Helicobacter pylori*
- **Цитопротективное:** \uparrow простагландинов, связывают факторы роста и \uparrow их связь с поверхностью язвы, \uparrow пролиферацию и дифференцировку клеток, \uparrow ангиогенез и регенерацию тканей в зоне поражения \Rightarrow \uparrow заживление дефекта; \uparrow образование слизи и фукогликопротеидов \Rightarrow \uparrow резистентности слизистой
- **Обволакивающее и/или вяжущее (Bi-содержащие):** \downarrow контакта агрессивных факторов желудочной среды со стенкой органа и сопровождается \uparrow защиты и резистентности слизистой
- **Слабое противовоспалительное (Bi- и Mg-содержащие)**





АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Показания к применению

- ◆ **Дополнительное лечение** кислотозависимых заболеваний ЖКТ (язвенная болезнь, рефлюкс-гастрит, функциональная диспепсия и др.), панкреатитов, гепатитов, синдрома раздраженного кишечника и **симптоматическое лечение** изжоги (при ↑ базальной секреции — за 1 ч до еды; при ↑ стимулированной секреции — через 1 ч после еды, повтор через 3 ч и на ночь)
- ◆ **Ацидоз** и все связанные с этим экстремальные состояния — *натрия гидрокарбонат* (в/в)



АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Нежелательное действие

- ◆ Тошнота, рвота, метеоризм
- ◆ **Всасывающиеся** — феномен «кислотного рикошета», гипернатриемия, отеки, алкалоз, гипокалиемия, мышечная слабость
- ◆ **Препараты алюминия** — обстипация, гипофосфатемия, гиперкальциемия; при длительном применении высоких доз — остеопатии, энцефалопатии, нефропатии
- ◆ **Препараты магния** — диарея, мышечная слабость, гипофосфатемия, гиперкальциемия, риск нефролитиаза, седация
- ◆ **Препараты висмута** — диарея, депонирование в слизистых оболочках и костях, парестезии, нарушение памяти





АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

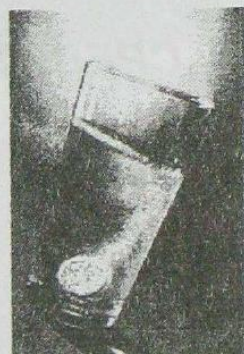
Активированный уголь, карболонг, белая глина, энтеросорбенты — энтеросгель, полисорб

Фармакодинамика

На своей поверхности адсорбируют вещества

Показания к применению

- Острые отравления
- Метеоризм
- Диарея
- Антихолестеринемическое
- Ожирение, сахарный диабет



ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Медицинский клей, облекол, фуропласт, лифузоль

Фармакодинамика

При нанесении на рану или язву образуют плотный полимерный эластичный защитный слой

Показания к применению

- ◆ Для обработки ссадин, ожогов, послеоперационных ран, трофических язв
- ◆ В комбинации с ранозаживляющими, антимикробными, обезболивающими средствами



Раздел IV
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ
НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

Тема 9
СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА. АЛКОГОЛИ



ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС

◆ **Угнетающие функции ЦНС:**

- средства для наркоза
- снотворные
- противосудорожные
- ненаркотические анальгетики
- *психотропные средства (наркотические анальгетики, психодислептики, нейролептики, транквилизаторы, психоседативные)*



◆ **Стимулирующие функции ЦНС:**

- *психотропные (психостимуляторы, антидепрессанты)*
- ноотропы, адаптогены
- аналептики



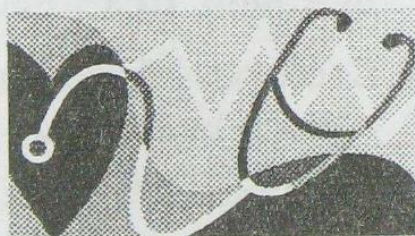
СОЗДАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

1842 г. К. ЛОНГ впервые применил эфирный наркоз

1846 г. 16 октября В. МОРТОН публично продемонстрировал обезболивающее действие эфирного наркоза (день рождения общей анестезии)



К. Лонг



СОЗДАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

1847 г. 1 февраля Ф. И. ИНОЗЕМЦЕВ впервые в России применил эфирный наркоз

1847 г. Н. И. ПИРОГОВ впервые применил эфирный наркоз на поле боя

1847 г. Д. СИМПСОН открыл наркозное действие хлороформа



Ф. И. Иноземцев



Н. И. Пирогов

Спустя 100 лет использован первый фторсодержащий анестетик — фторотан



ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К СРЕДСТВАМ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ Высокая наркотическая и анальгезирующая активность
- ◆ Большая широта терапевтического действия
- ◆ Хорошая управляемость наркозом
- ◆ Отсутствие стадии возбуждения и низкая токсичность (особенно дыхание, ССС, печень, почки)
- ◆ Стойкость при хранении, невоспламеняемость, взрывобезопасность



КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ Для **ингаляционного** наркоза:
 - *жидкие летучие вещества* — галотан (фторотан), энфлуран, изофлуран
 - *газообразные* — закись азота
- ◆ Для **неингаляционного** наркоза:
 - *барбитураты* — тиопентал, гексенал
 - *небарбитуровые препараты* — кетамин (калипсол), пропанидид (сомбревин), мидазолам, натрия оксибутират и др.





СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Вещества, вызывающие обратимую утрату сознания, всех видов чувствительности, снижение мышечного тонуса и рефлекторной активности при сохранении жизненно важных функций организма

Стадии наркоза

- ◆ Аналгезии
- ◆ Возбуждения
- ◆ Хирургического наркоза
 - 1-й уровень (III₁) — поверхностная
 - 2-й уровень (III₂) — лёгкая
 - 3-й уровень (III₃) — глубокая
 - 4-й уровень (III₄) — сверхглубокая
- ◆ Пробуждения (агония)



СТАДИИ НАРКОЗА

Симп-томы	Анал-гезия	Возбуж-дение	Хирургическая стадия			Пара-лич
			I	II	III	
Глазные симптомы зрачки						
подвиж-ность глаз	++++	++++	++	Фиксированы		
роговичный рефлекс	++++	++++	+	-	-	-
реакция на свет	++++	++++	++	+	-	-
глазная щель	Норм.	Закрыта	Полуоткрыта			Открыта
Рефлексы (глоточный, брюшной)	+++	++++	++	-	-	-
Дыхание	Глубокое	Глубокое неритмич- ное	Глубокое ритмич- ное	Угне- тение	Угне- тение	Поверх- ностное редкое
Пульс	Ускор.	Частый	N	N	Частый	Нитевид.
АКД	N	Повыш.	N	N	Пониж.	Падает
Тонус мышц	+++	++++	++	+	-	-



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

- ◆ ↑ пороговой импульсации клеток
- ◆ ↑ текучести мембран ⇒ изменение проницаемости ионных каналов
- ◆ ↓ активности ферментов ⇒ ↓ интенсивности дыхания клеток

Теория Овертона — Мейера (липидная)

Анестезирующая активность (К) тем выше,
чем больше липидорастворимость

$$\text{наркозная концентрация} \times \text{молекулярный объем фазы} \times \text{липидорастворимость} = K$$

Оценка активности анестетика

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) — это концентрация анестетика, предотвращающая двигательный ответ у 50 % больных при давлении в 1 абсолютную атмосферу



СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

*Галотан (фторотан), энфлуран, изофлуран,
закись азота*

Преимущества

- ◆ Большая широта терапевтического действия
- ◆ Хорошая управляемость наркозом

Недостатки

- ◆ Применение в операционной
- ◆ Раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей и органотоксичность
- ◆ Неудобные технические характеристики (взрывоопасность, воспламеняемость и пр.)





СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Препараты	Активность	Скорость выхода из наркоза	Миорелаксация	Влияние на системы
Фторотан	Высокая	Средняя	Высокая	↓ АКД, ЧСС, дыхания
Энфлуран	Высокая	Высокая	Очень высокая	Небольшая гипотензия ↓ дыхания
Изофлуран	Высокая	Высокая	Высокая	Небольшая гипотензия ↑ ЧСС ↓ дыхания
Азота закись	Низкая	Очень высокая	Не вызывает	—



СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

- **Короткого** действия (до 15 мин) — кетамин (калипсол), пропанидид
- **Среднего** действия (20–30 мин) — барбитураты (тиопентал натрия, гексенал)
- **Длительного** действия (60 мин и более — натрия оксибутират)

Преимущества

- ◆ Высокая активность
- ◆ Применение вне операционной и в любых условиях
- ◆ Отсутствие раздражения слизистых оболочек, редко рвота

Недостатки

- ◆ Трудная управляемость наркозом
- ◆ Узкая широта терапевтического действия



ОСЛОЖНЕНИЯ НАРКОЗА

- ◆ Дыхание — рефлекторная остановка дыхания, ингаляционные — ателектазы, посленаркозная пневмония, ларинго-, бронхоспазм, бронхиты
- ◆ ССС — аритмии (фибрилляции), остановка сердца
- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота
- ◆ Гепатотоксичность (фторотан), нефротоксичность
- ◆ Кровь — метгемоглобинемия (закись азота)
- ◆ Злокачественная гипертермия
- ◆ Аллергические реакции
- ◆ Репродуктивная функция (закись азота)
- ◆ Канцерогенность (персонал)



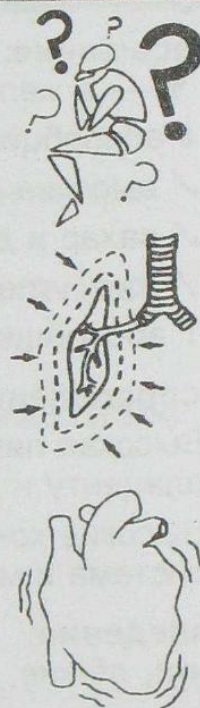
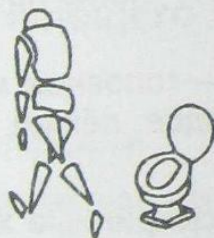
ЭЛЕМЕНТЫ СОВРЕМЕННОГО НАРКОЗА





ПРЕМЕДИКАЦИЯ

- ◆ Устранение тревоги и страха — бензодиазепины (*диазепам, лоразепам*)
- ◆ Снижение секреции желёз и устранение отрицательных рефлексов *n. vagus* — М-холиноблокаторы (*атропин, платифиллин*)
- ◆ Аналгетики — наркотические аналгетики (*морфин, фентанил*)
- ◆ Антиэметики (противорвотные средства) — нейролептики (*аминазин*)



ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

- ◆ Дезинфицирующее (70–90 %)
- ◆ Антисептическое (70 %)
- ◆ Растирания, согревающие компрессы (30–40 %), ↑ аппетита (8–12 % *per os*)
- ◆ Вследствие калорийности (100 г — 770 ккал), для парентерального питания при кахексии (50–70 г в сутки)
- ◆ Отёк лёгкого, как пеногаситель (парами)
- ◆ Сепсис (33 % раствор в/в)
- ◆ Антidot при отравлении метиловым спиртом, этиленгликолем (30 % раствор 50–100 мл внутрь, каждые 2 ч по 50 мл и в/в капельно 100–400 мл 5 % раствора до 1 мл/кг/сут)
- ◆ В фармации как растворитель, консервант, экстрагент и пр.





ФАРМАКОКИНЕТИКА АЛКОГОЛЯ

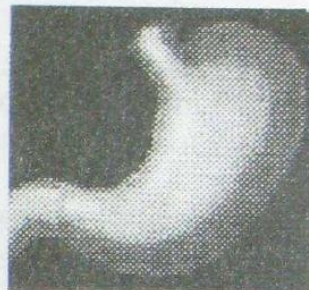
Всасывание:

20 % — в желудке; 80 % — в тонком кишечнике

◆ ↓ абсорбцию:

- ✓ высокие концентрации алкоголя
- ✓ сахар и дубильные вещества
- ✓ жир, углеводы

◆ ↑ абсорбцию: углекислый газ



Распределение:

- ◆ Высокая липофильность — легко проникает через ГЭБ, плаценту и др.
- ◆ Высокие концентрации — головной мозг (кора, лимбическая система и мозжечок), сердце, лёгкие, печень, половые органы

Выведение:

почки, лёгкие, кишечник, экзокринные железы

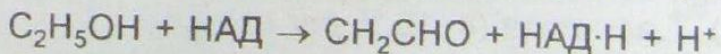


БИОТРАНСФОРМАЦИЯ АЛКОГОЛЯ

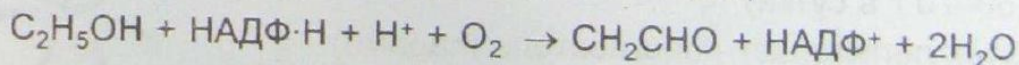
Происходит со скоростью 10 мл/ч

Первый этап — окисление до ацетальдегида с участием:

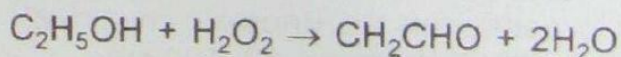
алкогольдегидрогеназы (70–80 % алкоголя)



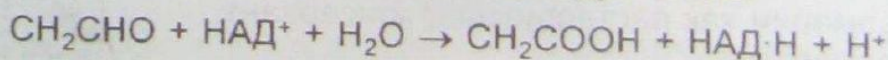
цитохрома Р-450 микросомальной этанолюкисляющей системы (10–20 % алкоголя)



каталазы (10–20 % алкоголя)



Второй этап — окисление ацетальдегида в уксусную кислоту с участием алкогольдегидрогеназы





ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

Местное действие

Вяжущее — дегидратация белков эпителия кожи

Раздражающее — влияние на чувствительные нервные окончания

Бактерицидное — дегидратация и денатурация белков бактерий

Рефлекторное влияние (результат местного раздражающего эффекта)

Характеризуется:

- сегментарными рефлексам
- отвлекающим-обезболивающим действием

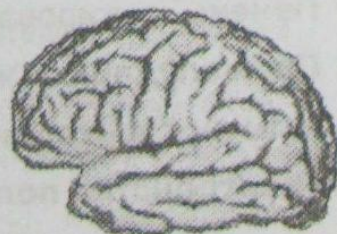


ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

Резорбтивное действие

◆ **ЦНС** — угнетающее (депремирующее):

- **лёгкое опьянение (0,005–0,015 г/л)**
эмоциональные нарушения, ухудшение работоспособности, расстройство координации движения вследствие торможения коры и освобождение из-под ее влияния подкорки
- **средняя степень опьянения (0,015–0,025 г/л)**
бессвязная речь, шаткая походка, диплопия вследствие нарушения функции коры, базальных ганглиев, спинного мозга
- **тяжёлое опьянение (0,025–0,035 г/л)**
сопорозное состояние, судороги, гипотермия, угнетение дыхания, сердечной деятельности, падение АКД





МЕДИАТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ

**Повреждающие факторы — сам алкоголь
и его метаболит ацетальдегид**

Интоксикация → алкогольдегидрогеназа отвлекается на окисление ацетальдегида и меньше инактивирует биогенные альдегиды (продукты дезаминирования норадреналина (НА), дофамина, серотонина)

Последние конденсируются с моноаминами, образуя галлюциногены (морфиноподобные вещества):

ацетальдегид + дофамин → сальсолинол

ацетальдегид + серотонин → гармалин

Извращение эффектов обмена катехоламина (КА) — образование «ложных медиаторов» (тетрагидроизохинолинов) → освобождение эндорфинов → возбуждение опиатных рецепторов

Ацетальдегид → накопление в крови жирных кислот, глицерина, пировиноградной и молочной кислот → метаболический ацидоз



ФАРМАКОДИНАМИКА АЛКОГОЛЯ

- **Кровообращение** — капилляротоксичность, увеличение агрегации тромбоцитов, нарушение микроциркуляции (тромбозы и кровоизлияния)
- **Мозг, сердце** — микроинсульты и микроинфаркты, нарушения метаболизма (кислородное голодание, ↑ липолиза и др.), нарушение нервно-гуморальной регуляции (диэнцефальный синдром)
- **ЖКТ** — в низких концентрациях ↑ секреции, в высоких — ↓, а также гиперацидный гастрит
- **Печень** — жировая дистрофия ⇒ гепатит
- **Поджелудочная железа** — панкреатит, фиброз, атрофия
- **Иммуносупрессия**
- **Расстройства половой функции, тератогенность**



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

3–4 г/л — выраженная интоксикация

5–8 г/л — СМЕРТЕЛЬНАЯ концентрация!

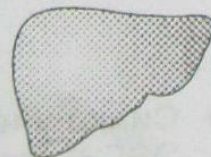
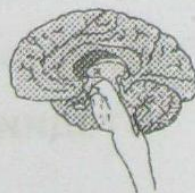
- ◆ Предотвращение дальнейшего всасывания алкоголя (промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные)
- ◆ Поддержание жизненных функций (ИВЛ, кардиотоники)
- ◆ Ускорение метаболизма и выведения алкоголя (фруктоза — в/в, форсированный диурез)
- ◆ Устранение метаболических нарушений (натрия гидрокарбонат, инозин, глюкоза и др.)



ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

ПСИХИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ зависимость!

- ◆ Нервная система — полиневриты, алкогольная энцефалопатия, делирий, деградация личности
- ◆ Внутренние органы — хронический гастрит, жировая дистрофия сердца, печени, почек, цирроз печени, импотенция



Лечение



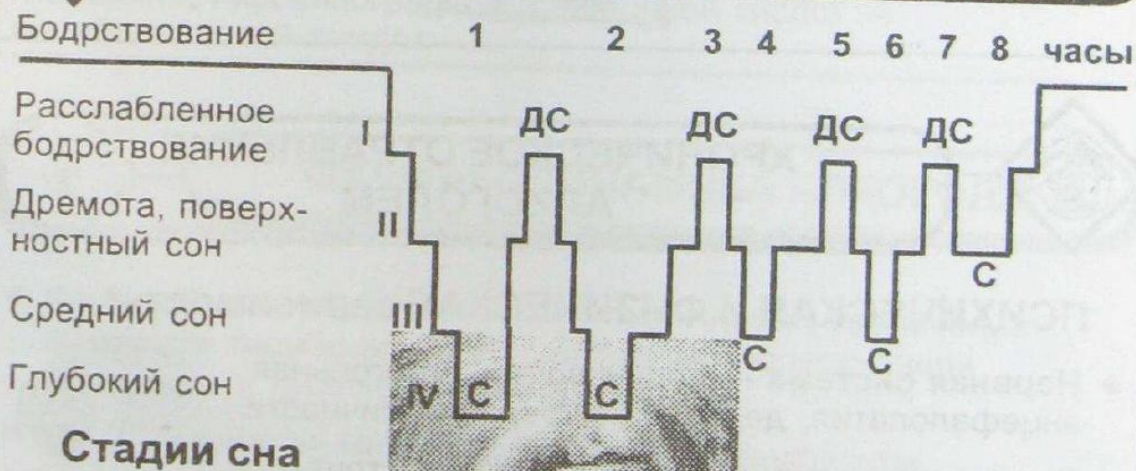
Подавление влечения к алкоголю!

Тетурам (дисульфирам, антабус, эспераль) — при приеме алкоголя тормозит окисление ацетальдегида ⇒ комплекс тяжелых симптомов (рвота, аритмии, чувство страха смерти и пр.) ⇒ отвращение к алкоголю

Тема 10
**СНОТВОРНЫЕ
 И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА**



СТРУКТУРА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СНА



- ◆ **Синхронизированный (С), или медленный, сон (75 %)**
 ЭЭГ — медленная правильная высоковольтная активность, мышечные подергивания, преобладание *n. vagus*
- ◆ **Десинхронизированный (ДС), или быстрый, сон (25 %)**
 ЭЭГ — быстрая неправильная низковольтная активность, наличие сновидений, движение глазных яблок, повышение симпатической иннервации



ВИДЫ ГИПОСОМНИЙ

- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** — нарушен процесс засыпания (неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон (2–5 ч), после чего больной не может уснуть (склероз сосудов головного мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы и стадии сна (боль, невроз и пр.)



ТРЕБОВАНИЯ К СНОТВОРНЫМ СРЕДСТВАМ

- ◆ Быстрота и надежность действия
- ◆ Достаточно быстрое выведение из организма
- ◆ Отсутствие кумуляции и последствий
- ◆ Отсутствие привыкания и зависимости
- ◆ Отсутствие неприятного запаха, вкуса и раздражающего влияния
- ◆ Низкая органотоксичность
- ◆ Отсутствие тератогенного действия





КЛАССИФИКАЦИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

◆ Производные барбитуровой кислоты (барбитураты):

✓ длительного действия (6–10 ч) — фенobarбитал

✓ средней длительности действия (4–6 ч) —
барбамил, циклобарбитал

✓ ультракороткого действия (30–40 мин) —
тиопентал, гексенал

◆ Производные бензодиазепина (транквилизаторы):

нитразепам, феназепам, флунитразепам,
альпразолам, триазолам

◆ Производные разных химических групп:

золпидем, зопиклон (иммован),
бромизовал, хлоралгидрат



ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ ДЛЯ УГНЕТАЮЩИХ ЦНС СРЕДСТВ





ФАРМАКОДИНАМИКА БАРБИТУРАТОВ

Фенобарбитал, барбамил, циклобарбитал

Механизм действия

- ◆ Усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС (воздействие на специфические барбитуровые рецепторы)
- ◆ Тормозят высвобождение возбуждающих медиаторов (глутаминовой, аспарагиновой кислот)
- ◆ Подавляют систему бодрствования — ретикулярную формацию среднего мозга (наступление сна)
- ◆ Угнетают гипногенную зону заднего мозга (быстрый сон)



ФАРМАКОДИНАМИКА БАРБИТУРАТОВ

Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Существенно изменяют структуру сна:
 - увеличивают долю медленного сна, вызывая дефицит быстрого сна
 - увеличивают II и III стадии за счет сокращения I и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений



седативное дозы малые → снотворное средние → наркоз большие

Оказывают также противосудорожное, миорелаксантное действие



ФАРМАКОКИНЕТИКА БАРБИТУРАТОВ

Введение: пероральное, всасывание в двенадцатиперстной кишке (слабые кислоты)

Биодоступность: зависит от заболеваний печени

Связь с белками: 5–75 %

Распределение: хорошо проникают через ГЭБ, плаценту!

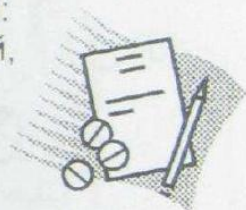
Биотрансформация: *сильные индукторы ферментов микросомального окисления печени!*

Выведение: почками, частично с желчью.

Скорость инактивации зависит от структуры препарата и функционального состояния печени:

$T_{1/2}$ циклобарбитала — 18 и 48 ч у разных людей, фенобарбитала — 4–5 дней

Кумуляция выраженная!



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БАРБИТУРАТОВ

- ◆ Синдром «последствия» (апатия, сонливость, слабость)
- ◆ Соматические и неврологические нарушения (апноэ, ↓ АКД, депрессии, нарушения координации, нейротрофическое поражение суставов, аллергические реакции)
- ◆ Толерантность
- ◆ Синдром «отдачи»
- ◆ Лекарственная зависимость (физическая и психическая)
- ◆ Ускоренный метаболизм других препаратов





ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ БАРБИТУРАТАМИ

- **ЦНС** (угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, кома)
- **Система органов дыхания** (бронхорея, отек легких)
- **ССС** (сердечная недостаточность, коллапс)
- **Нарушение кислотно-щелочного равновесия** (ацидоз)
- **Мочевыделительная система** (анурия)
- **Другие диагностические симптомы** (миоз, затем мидриаз, арефлексия, гипотермия)

Смерть от паралича дыхательного центра!



НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАРБИТУРАТАМИ

- ◆ **Предотвращение дальнейшего всасывания** (промывание желудка, адсорбенты, солевые слабительные)
- ◆ **Поддержание основных жизненных функций** (в/в введение натрия гидрокарбоната, адреномиметики, дофамин, сердечные гликозиды, форсированный диурез)
- ◆ **При необходимости — ИВЛ, гемосорбция, гемодиализ**





ФАРМАКОДИНАМИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Нитразепам, феназепам, флунитразепам, альпразолам, триазолам

- ◆ Связываются с бензодиазепиновыми рецепторами, открывая хлорные каналы
- ◆ Повышается чувствительность ГАМК к ГАМК-рецепторам
- ◆ Усиливается влияния ГАМК в ЦНС (тормозящее)
- ◆ Подавляется активность лимбической системы
- ◆ Оказывают анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксантный, противосудорожный эффекты (см. тему 13)



ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Подавляют быструю фазу сна
- ◆ В доле медленного сна преобладает II (неглубокая) стадия за счет сокращения I, III и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений



Преимущества перед барбитуратами

- Менее выраженное подавление быстрой фазы сна
- Сон более поверхностный, чем при приеме барбитуратов, уменьшается вероятность апноэ и других осложнений



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ

Препарат	Пути введения	Дополнит. применение	Длительность, ч
Фенобарбитал	Внутрь	Профилактика судорог, эпилепсия	6–8
Нитразепам	Внутрь	Невроз, алкогольная абстиненция	6–8
Золпидем	Внутрь	—	2–3
Зопиклон	Внутрь	—	4–5
Хлоралгидрат (редко)	Внутрь, ректально (обволакивающий)	Судороги	8–10



ПРИМЕНЕНИЕ СНОТВОРНЫХ

- ✓ Нарушения сна
- ✓ Неврозы и психопатии
- ✓ Абстинентный синдром
- ✓ Симптоматическая терапия судорог, эпилепсия
- ✓ Премедикация
- ✓ Послеоперационный период
- ✓ Для потенцирования эффектов анальгетиков и других угнетающих ЦНС веществ

