

# **ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ**

*Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
другого (магістерського) рівня  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

# **ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ**

*Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
другого (магістерського) рівня  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»*

**Харків  
ХНМУ  
2026**

**Авторський колектив:**

І. П. Дунаєва, О. В. Кривошапка, О. М. Дорошенко,  
О. І. Паутіна, О. М. Шаповал, Н. С. Чорна

**Рецензенти:**

*Я. О. Бутко* – д-р фарм. наук, проф. (Національний фармацевтичний університет).

*О. Олещук* – д-р мед. наук, проф. (Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського).

Ф24 Фармакологія лікарських засобів, що впливають на нервову систему: навч.-метод. посіб. для самост. роботи здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія» / І. П. Дунаєва, О. В. Кривошапка, О. М. Дорошенко та ін. Харків : ХНМУ, 2026. 112 с.

Навчально-методичний посібник призначений для опрацювання тем самостійної роботи здобувачів вищої освіти другого (магістерського) рівня за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія» з навчальної дисципліни «Фармакологія».

Видання містить систематизований виклад навчального матеріалу з фармакології лікарських засобів, що впливають на нервову систему. У посібнику подано класифікацію препаратів, механізми дії, показання та протипоказання, основні побічні реакції, застереження щодо застосування і типові лікарські взаємодії. Матеріал структуровано за темами та доповнено контрольними питаннями, тестовими завданнями й ситуаційними задачами, що сприяють формуванню клінічного мислення та підготовці до підсумкового контролю. Посібник може бути використаний під час підготовки тем дисципліни, які винесені на самостійне опрацювання, та входять до іспиту з фармакології.

УДК: 615.27:615.35:615.37(075.8)

© Харківський національний  
медичний університет, 2026

© І. П. Дунаєва, О. В. Кривошапка,  
О. М. Дорошенко та ін., 2026

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Перелік скорочень . . . . .                                                                                                                  | 4   |
| Питання первинного контролю знань . . . . .                                                                                                  | 5   |
| Тема 1. Дофамінотропні та ГАМК-ергічні лікарські засоби. . . . .                                                                             | 6   |
| Тема 2. Фармакологія і токсикологія етилового спирту та препаратів<br>для лікування алкоголізму. . . . .                                     | 52  |
| Тема 3. Сучасні принципи фармакотерапії хронічного болю.<br>Місце медичного канабісу у лікуванні хронічного болю<br>різного генезу . . . . . | 66  |
| Тема 4. Фармакологія седативних лікарських засобів<br>рослинного походження . . . . .                                                        | 79  |
| Тема 5. Фармакологія адаптогенів та актопротекторів . . . . .                                                                                | 88  |
| Тема 6. Фармакологія ноотропних препаратів. Аналептики . . . . .                                                                             | 98  |
| Ключі до тестових завдань . . . . .                                                                                                          | 110 |
| Література . . . . .                                                                                                                         | 111 |

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

|                                                                   |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 5-HT                                                              | — серотонінові рецептори                                 |
| 5-AUC                                                             | — площа під фармакокінетичною кривою                     |
| $\alpha$ , $\beta$                                                | — адренорецептори                                        |
| CYP450                                                            | — система цитохрому P450                                 |
| D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> | — дофамінові рецептори                                   |
| H <sub>1</sub>                                                    | — гістамінові рецептори                                  |
| QT                                                                | — інтервал QT                                            |
| АТ                                                                | — артеріальний тиск                                      |
| ГАМК                                                              | — $\gamma$ -аміномасляна кислота                         |
| ДДК                                                               | — допа-декарбоксилаза                                    |
| ЕКГ                                                               | — електрокардіограма                                     |
| ЗПСО                                                              | — загальний периферичний судинний опір                   |
| ІМАО                                                              | — інгібітори моноаміноксидази                            |
| КОМТ                                                              | — катехол-О-метилтрансфераза                             |
| МАО                                                               | — моноаміноксидаза                                       |
| М-холінорецептори                                                 | — мускаринові рецептори                                  |
| НАДН                                                              | — відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид               |
| СІЗЗС                                                             | — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну |
| ЦНС                                                               | — центральна нервова система                             |
| ЧСС                                                               | — частота серцевих скорочень                             |
| ШКТ                                                               | — шлунково-кишковий тракт                                |

## **ПИТАННЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ**

1. Які основні нейромедіаторні системи ЦНС мають клінічне значення?
2. Яка роль дофаміну в регуляції функцій організму?
3. Яка функція ГАМК у центральній нервовій системі?
4. Які групи дофамінотропних препаратів існують?
5. Який механізм дії нейролептиків?
6. У чому різниця між типовими та атипovими антипсихотиками?
7. Які основні фармакологічні ефекти нейролептиків?
8. Які побічні ефекти нейролептиків є найбільш небезпечними?
9. Який механізм дії метоклопраміду?
10. Які препарати застосовують при хворобі Паркінсона?
11. Чому леводопу комбiнують з інгібіторами ферментів?
12. Які фармакологічні ефекти етилового спирту на ЦНС?
13. Які стадії гострої алкогольної інтоксикації?
14. Який механізм розвитку алкогольної залежності?
15. Які препарати використовують для аверсивної терапії алкоголізму?
16. Який механізм дії дисульфіраму?
17. Які принципи лікування гострого алкогольного отруєння?
18. Які сучасні принципи фармакотерапії хронічного болю?
19. Яке місце медичного канабісу у лікуванні болю?
20. Які ризики та обмеження застосування канабіноїдів?
21. Який підхід до призначення канабісу у літніх пацієнтів?
22. Які основні групи седативних рослинних препаратів?
23. Який механізм їх дії на ЦНС?
24. Які показання до застосування седативних рослинних засобів?
25. Що таке адаптогени та їх основні ефекти?
26. Які показання до застосування адаптогенів?
27. Які побічні ефекти можливі при застосуванні адаптогенів?
28. Що таке ноотропні препарати?
29. Які механізми дії ноотропів?
30. Які показання до застосування ноотропних засобів?
31. Що таке аналептики та їх фармакологічна дія?
32. Які ризики застосування аналептиків?

## Тема 1. ДОФАМІНОТРОПНІ ТА ГАМК-ЕРГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Актуальність та мета вивчення теми

Сучасне стрімке життя у світі, що супроводжується стресами, ментальною, фізичною та психічною напругою в функціонуванні як головного мозку, так і організму людини в цілому, сприяє розвитку розладів психічної діяльності, такими як неврозоподібні стани, неврози, біполярні розлади, шизофренія, психози тощо. Це зумовлює необхідність лікарів терапевтів, невропатологів та психіатрів добре орієнтуватися у фармакологічних методах лікування вказаних вище розладів за допомогою лікарських засобів, які здатні змінювати функції мозку та нормалізувати психічний, ментальний та фізичний стан організму людини. Одними з таких є дофамінотропні і ГАМК-ергічні лікарські засоби.

*Дофамінотропними* є лікарські засоби, які здатні впливати на рівень дофаміну та активність дофамінових рецепторів й чинити відповідні фармакологічні ефекти, що застосовуються в лікуванні захворювань, обумовлених надлишком чи дефіцитом дофаміну. Дофамін виступає одним із провідних нейромедіаторів центральної нервової системи, який бере участь у контролі моторної активності, когнітивних функцій, емоційної поведінки, системи винагороди, а також нейро-ендокринної регуляції. Порушення дофамінергічної передачі лежить в основі таких соціально значущих захворювань, як хвороба Паркінсона, шизофренія, депресивні розлади, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, адиктивна поведінка та ін. З огляду на це дофамінотропні препарати, які здатні модулювати активність дофамінових рецепторів або впливати на синтез, вивільнення та метаболізм дофаміну, становлять важливу терапевтичну групу.

Актуальність вивчення фармакології *ГАМК-ергічних лікарських засобів* зумовлена ключовою роллю  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) як головного інгібіторного нейромедіатора центральної нервової системи, що забезпечує баланс між процесами збудження та гальмування. Порушення ГАМК-ергічної нейротрансмісії асоціюється з розвитком тривожних розладів, епілепсії, інсомнії, афективних порушень, а також низки неврологічних і психосоматичних станів. Для майбутніх лікарів ґрунтовне розуміння фармакодинаміки та фармакокінетики ГАМК-ергічних препаратів є необхідною передумовою раціональної фармакотерапії. До цієї групи належать бензодіазепіни, барбітурати, небензодіазепінові снодійні засоби, протиепілептичні препарати, а також інші модулятори ГАМК-рецепторів, які широко застосовуються в неврології, психіатрії, анестезіології та інтенсивній терапії. Знання механізмів їх дії, включаючи взаємодію з різними підтипами ГАМК-А- та ГАМК-В-рецепторів, дозволяє оптимізувати терапевтичний ефект і мінімізувати ризики побічних реакцій. Особливу увагу слід приділяти питанням безпеки застосування ГАМК-ергічних засобів, оскільки вони характеризуються потенціалом розвитку толерантності, фізичної та психічної залежності, синдрому

відміни, а також пригнічення центральної нервової системи, включаючи ризик респіраторної депресії. У зв'язку з цим формування клінічного мислення щодо вибору фармакотерапії, оптимальних доз і тривалості лікування є важливим компонентом професійної підготовки лікаря.

Таким чином, вивчення дофамінотропних та ГАМК-ергічних лікарських засобів є надзвичайно актуальним напрямом сучасної фармакології та клінічної медицини, що має значний потенціал для підвищення ефективності лікування та якості життя пацієнтів із широким спектром неврологічних і психічних захворювань.

### **Мета вивчення теми:**

- знати сучасну класифікацію дофамінотропних і ГАМК-ергічних лікарських засобів;
- розуміти механізми дії препаратів, що впливають на дофамінергічну та ГАМК-ергічну нейромедіацію (вплив на дофамінові рецептори, синтез, вивільнення та метаболізм дофаміну; взаємодія з ГАМК-А- та ГАМК-В-рецепторами);
- знати фармакодинамічні ефекти основних представників дофамінотропних і ГАМК-ергічних засобів;
- знати показання до застосування при неврологічних і психічних захворюваннях (шизофренія, психози, хвороба Паркінсона, депресивні та тривожні розлади, епілепсія, інсомнія тощо);
- знати можливі побічні ефекти, ускладнення та ризики (розвиток толерантності, залежності, синдром відміни, пригнічення ЦНС та тощо);
- вміти обґрунтовано вибирати лікарський засіб з урахуванням патогенезу захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта та принципів раціональної фармакотерапії.

## **ДОФАМІНОТРОПНІ ЗАСОБИ**

### **Фармакологія блокаторів дофамінових рецепторів – нейролептиків (антипсихотиків)**

#### **Класифікація**

| Клас                        | Представники            | Шляхи введення                 |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| <b>Типові нейролептики</b>  |                         |                                |
| <i>Похідні фенотіазину:</i> |                         |                                |
| Аліфатичні                  | Хлорпромазин (Аміназин) | Перорально, в/в, в/м           |
| Піперазинові                | Левомепромазин          | Перорально, в/м, в/в краплинно |
|                             | Флуфеназин              | В/м                            |
|                             | Прохлорперазин          | Перорально                     |
|                             | Трифлуоперазин          | Перорально, в/м                |
| Піперидинові                | Тіорідазин              | Перорально                     |
| <i>Похідні бутирофенону</i> | Галоперидол             | Перорально, в/м                |
|                             | Дроперидол              | В/в                            |
| <i>Похідні тіоксантену</i>  | Флюпентиксол            | Перорально, в/м                |
|                             | Хлорпротиксен           | Перорально                     |
|                             | Зуклопентиксол          | Перорально, в/м                |

| Клас                     | Представники                                   | Шляхи введення                                                                   |
|--------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Атипові нейролептики     |                                                |                                                                                  |
| Похідні індолу           | Сертиндол<br>Зипразидон                        | Перорально                                                                       |
| Похідні дибензодіазепіну | Клозапін<br>Кветіапін<br>Оланзапін<br>Локсапін | Перорально, в/м<br>Перорально<br>Перорально, в/м<br>Перорально, в/м, інгаляційно |
| Похідні бензізоксазолу   | Рисперидон<br>Паліперидон                      | Перорально, в/м<br>Перорально, в/м                                               |
| Похідні хінолінону       | Арипіпразол                                    | Перорально, в/м                                                                  |
| Похідні бензаміду        | Сульпірид<br>Амісульприд<br>Тіаприд            | Перорально, в/м<br>Перорально, в/м<br>Перорально, в/м                            |

### Механізм дії

Нейролептики (антипсихотики) блокують медіаторну функцію дофаміну, переважно дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів у мезолімбічній та мезокортикальній системах, що зменшує активність дофаміну, усуваючи галюцинації, марення та психомоторне збудження й призводить не тільки до розвитку антипсихотичного ефекту, але й до виникнення екстрапірамідних розладів, схожих з паркінсонізмом. Механізм антипсихотичної дії пов'язаний із пригніченням функції ретикулярної формації та усуванням її активуючої дії на кору великих півкуль. Також крім дофамінових нейролептики впливають на серотонінові, адренергічні та гістамінові рецептори, виявляючи седативний ефект.

| Типові нейролептики                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Атипові нейролептики                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Блокують переважно D <sub>2</sub> -дофамінові рецептори, діють ефективно на позитивну симптоматику, але часто викликають екстрапірамідні розлади (паркінсонізм)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Блокують як D <sub>2</sub> -дофамінові рецептори, так і 5-HT <sub>2A</sub> -серотонінові рецептори, що знижує ризик побічних ефектів і впливає на негативну симптоматику шизофренії (апатію, ізоляцію)                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Блокують D<sub>2</sub>-дофамінові рецептори.</li> <li>• Блокують 5-HT<sub>2A</sub> серотонінові рецептори.</li> <li>• Пригнічують активуючу дію ретикулярної формації на кору головного мозку.</li> <li>• Знижують збудливість D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів тригерної зони блювотного центру.</li> <li>• Блокують α<sub>2</sub>-адренорецептори судин та пригнічують судинно-руховий центр.</li> <li>• Блокують M-холінорецептори.</li> <li>• Блокують H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Блокують D<sub>2</sub>- та D<sub>4</sub>-дофамінові рецептори.</li> <li>• Блокують 5-HT<sub>2</sub>-серотонінові рецептори.</li> <li>• Знижують збудливість D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів тригерної зони блювотного центру.</li> <li>• Блокують M-холінорецептори.</li> <li>• Блокують α-адренорецептори</li> </ul> |

### Основні фармакологічні ефекти

Нейролептики (антипсихотики) реалізують свої фармакологічні ефекти через вплив на дофамінергічну, серотонінергічну та інші нейромедіаторні системи. Отже, для них характерні наступні основні фармакологічні ефекти:

1. **Антипсихотичний** ефект завдяки блокаді D<sub>2</sub>-рецепторів у мезолімбічному шляху (зменшення позитивної симптоматики галюцинацій, марення, психомоторного збудження).

2. **Вплив на негативні та когнітивні симптоми** пов'язаний з модуляцією 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторів і дофаміну в мезокортикальному шляху (усунення апатії, алогії, соціальної ізоляції (переважно атипові)).

3. **Седативний** ефект зумовлений блокадою H<sub>1</sub>-гістамінових та α<sub>1</sub>-адрено-рецепторів. Найбільш виражений у низькопотентних типових і деяких атипових (клозапін, оланзапін) нейролептиків.

4. **Протиблювотний** ефект обумовлений блокадою дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів у тригерній зоні блювотного центру (area postrema).

5. **Вегетостабілізуючий** ефект пов'язаний із впливом на лімбічну систему та сприяє зменшенню тривоги, агресії, психомоторного збудження.

6. **Потенціююча** дія інших лікарських засобів, що пригнічують ЦНС та викликають посилення ефектів снодійних, седативних, алкоголю та тощо.

### ***Побічні фармакологічні ефекти***

Антипсихотичні препарати завдяки впливу на дофамінергічну, серотонінергічну, адрено- та холінергічну системи забезпечують не тільки ефективний контроль психотичної симптоматики, а також чинять широкий спектр побічних ефектів:

1. **Екстрапірамідні розлади (лікарський паркінсонізм).** Блокада антипсихотиками, особливо – типовими, дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів у нігостріарному шляху призводить до розвитку рухових розладів: гострої дистонії, акатизії та пізньої дискінезії.

2. **Седативний ефект та когнітивне пригнічення.** Блокада антипсихотиками гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів може призводити до сонливості, зниження концентрації уваги та уповільнення психомоторних реакцій.

3. **Антихолінергічні ефекти.** Блокада M-холінорецепторів спричиняє сухість у роті, запор, затримку сечі та порушення акомодатії.

4. **Серцево-судинні ускладнення.** Блокада α<sub>1</sub>-адренорецепторів викликає ортостатичну гіпотензію, тоді як вплив на іонні канали серця може призводити до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкових аритмій.

5. **Гіперпролактинемія.** Нейролептики (антипсихотики) інгібують дофамінергічну передачу в тубероінфундибулярному шляху й змінюють функцію гіпоталамуса і гіпофіза, що проявляється підвищенням рівня пролактину і відповідно галактореєю, аменореєю, гінекомастією та сексуальною дисфункцією.

6. **Метаболічні порушення** характерні переважно для атипових антипсихотиків і асоційовані з підвищенням маси тіла, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, що збільшує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань.

7. **Злоякісний нейролептичний синдром.** Рідкісне, але потенційно летальне ускладнення, що характеризується гіпертермією, м'язовою ригідністю, порушенням свідомості та вегетативною дисфункцією.

## **Показання та протипоказання до застосування нейролептиків**

### **Показання:**

1. Гострі психотичні та поведінкові стани (психомоторне збудження, агресивна поведінка, делірій).
2. Психотичні розлади: шизофренія (усі форми, включаючи перший епізод і підтримуючу терапію), шизоафективний розлад, хронічні маревні розлади.
3. Біполярний афективний розлад (маніакальні епізоди, змішані стани).
4. Великий депресивний розлад із психотичними ознаками (у комбінації з антидепресантами).
5. Розлади розвитку та поведінки: аутизм (контроль агресії, дратівливості), синдром Туретта (контроль тиків).
6. Неврологічні та соматичні показання Хореїчні гіперкінези (при хворобі Гантінгтона).
7. Тяжка нудота та блювання.
8. Премедикація в анестезіології
9. Інші показання: резистентна шизофренія (клозапін), ад'ювантна терапія при тривожних розладах.

### **Протипоказання:**

#### **1. Абсолютні:**

- індивідуальна гіперчутливість до препарату;
- коматозні стани або тяжке пригнічення ЦНС (у тому числі інтоксикація алкоголем або седативними засобами);
- феохромоцитома (для деяких препаратів);
- Виражене пригнічення кісткового мозку (клозапін).

#### **2. Відносні:**

- серцево-судинні захворювання;
- подовження інтервалу QT;
- аритмії;
- декомпенсована серцева недостатність;
- ендокринні та метаболічні порушення;
- цукровий діабет 2-го типу;
- ожиріння;
- метаболічний синдром;
- хвороба Паркінсона (погіршення симптомів через D<sub>2</sub>-блокаду);
- епілепсія (зниження судомного порогу, особливо клозапін);
- порушення функції печінки та нирок;
- вагітність і лактація;
- закритокутова глаукома та гіперплазія передміхурової залози.

## **Можливі лікарські взаємодії**

Антипсихотичні препарати метаболізуються переважно ізоферментами системи цитохрому P450 (CYP450), що обумовлює високий потенціал лікарських взаємодій. Лікарські взаємодії антипсихотиків реалізуються як через фармакокінетичні (метаболізм у системі CYP450), так і через фармакодинамічні механізми. Найбільш клінічно значущими є взаємодії, що призводять до кардіотоксичності, пригнічення ЦНС та зниження ефективності терапії:

- інгібітори CYP450 флуоксетин, пароксетин, кетоконазол, макролідні антибіотики сприяють підвищенню концентрації антипсихотиків у крові та зростанню ризиків токсичності та подовження QT, посиленню седативного ефекту;
- індуктори CYP450 карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин сприяють зниженню плазмової концентрації та ефективності антипсихотиків і підвищують ризик рецидиву психозу;
- антациди сприяють зниженню абсорбції антипсихотиків та їх ефективності;
- засоби, що пригнічують ЦНС, такі як бензодіазепіни, опіоїди, алкоголь можуть спровокувати адитивну депресію ЦНС, ризик пригнічення дихання та надмірної седації;
- лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, такі як антиаритмічні засоби (аміодарон), макроліди (еритроміцин), фторхінолони підвищують ризик torsades de pointes та летальних аритмій;
- сумісне застосування з антихолінергічними препаратами або трициклічними антидепресантами посилює периферичні та центральні холінолітичні ефекти (делірій, затримка сечі, закреп).

## **Особливості застосування у різних вікових категоріях**

**Діти.** Зважаючи на особливості метаболізму у дітей дозування підбирається індивідуально, з урахуванням маси тіла, починаючи з мінімальних доз й з контролем маси тіла, глікемії, ліпідного профілю та неврологічного статусу. Переважно призначаються атипові антипсихотики (рисперидон, арипіпразол), які мають кращий профіль переносимості порівняно з типовими.

**Літні пацієнти.** З віком спостерігається зниження печінкового метаболізму, ниркового кліренсу, що може призвести до пролонгації періоду напіввиведення, кумуляції та зростанню ризику побічних ефектів, особливо з боку серцево-судинної системи, ЦНС, ШКТ та сечовивідної системи. Зважаючи на це необхідно перед призначенням провести оцінку ризику / користі; починати терапію з мінімально ефективних доз, уникати поліпрогмазії та проводити регулярний кардіологічний моніторинг (ЕКГ).

**Вагітні / грудне вигодовування.** Антипсихотики можуть проникати через плацентарний бар'єр і впливати на плід. Рішення про їх призначення повинно

базуватися на ретельній оцінці співвідношення користі для матері та потенційного ризику для плода. Можливі тератогенний ефект (низький, але не виключений), ризик гестаційного діабету (особливо при застосуванні атипівних антипсихотиків), тому слід надавати перевагу препаратам із найбільшою доказовою базою безпеки для вагітних (наприклад галоперидол, кветіапін). Антипсихотики можуть проникати у грудне молоко і викликати побічні ефекти у дитини, тому необхідне спостереження за станом дитини (поведінка, маса тіла, неврологічний статус).

### **Фармакологія блокаторів дофамінових рецепторів – протиблювотні, стимулятори перистальтики (пропульсанти)**

#### **Класифікація фармакологічної групи**

| Клас                                                    | Представники  | Шляхи введення                |
|---------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| Протиблювотні, стимулятори перистальтики (пропульсанти) | Метоклопрамід | Перорально, в/м, в/в повільно |

#### **Механізм дії**

Метоклопрамід є центральним дофаміновим антагоністом, який також проявляє периферичну холінергічну активність. Вплив на центральну точку стовбурової частини мозку (хеморецептори – активуюча зона блювотного центру), імовірно, через гальмування дофамінергічних нейронів, сприяє розвитку протиблювотного ефекту. Через гіпоталамус і парасимпатичну нервову систему регулює та координує рухову активність верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Підвищує тонус шлунка та кишечника, прискорює випорожнення шлунка, зменшує гастростаз, перешкоджає пілоричному та езофагеальному рефлюксу, стимулює перистальтику кишечника. Нормалізує виділення жовчі, зменшує спазм сфінктера Одді, не змінює його тонус, усуває дискінезію жовчного міхура.

#### **Фармакодинаміка**

##### **Основні фармакологічні ефекти**

Відзначають два основних ефекти:

- **протиблювотний;**
- **пропульсивний:** прискорення випорожнення шлунка та проходження через тонку кишку.

##### **Побічні фармакологічні ефекти**

- **З боку ШКТ:** нудота, сухість у роті, диспепсія, запор, діарея.
- **З боку нервової системи:** дискінетичний синдром, головним чином у дітей (мимовільні спазматичні рухи, зокрема у ділянці голови, шиї та плечей, тонічний блефароспазм, спазм лицевих і жувальних м'язів, відхилення язика, спазм глоткових м'язів і м'язів язика, неправильне тримання голови і шиї, перенапруження

хребта, спазматичне згинання рук, спазматичне розгинання ніг), головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, сонливість, екстрапірамідні розлади (які можуть виникнути навіть після застосування однієї дози переважно у дітей і підлітків та/або при перевищенні рекомендованої дози), паркінсонізм (тремор, ригідність м'язів, акінезія), акатизія, дистонія (включаючи порушення зору та окулогірний криз), дискінезія, пригнічення свідомості, пізня дискінезія (яка може бути постійною під час або після тривалого лікування, особливо у пацієнтів літнього віку), злоякісний нейролептичний синдром (характерні симптоми: жар, ригідність м'язів, втрата свідомості, коливання артеріального тиску, судоми переважно у пацієнтів з епілепсією).

➤ Існує ризик *гострих (короткочасних) неврологічних розладів*, який вищий у дітей, а пізньої дискінезії – у пацієнтів літнього віку. Ризик розвитку побічних реакцій з боку нервової системи зростає при застосуванні лікарського засобу у високих дозах та при тривалому лікуванні.

➤ *З боку психіки*: астенія, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, тривожність, неспокій, розгубленість, шум у вухах.

➤ *З боку серцево-судинної системи*: брадикардія, зокрема при внутрішньовенному застосуванні, зупинка серця протягом короткого часу після ін'єкції, що може бути наслідком брадикардії, атріовентрикулярна блокада, блокада синусового вузла, особливо при внутрішньовенному застосуванні пролонгація QT-інтервалу, шлуночкова тахікардія типу «пірует», артеріальна гіпотензія, особливо при внутрішньовенному застосуванні, шок, синкопе, при парантеральному застосуванні гостра артеріальна гіпертензія у пацієнтів з феохромоцитомою, тимчасове підвищення артеріального тиску.

➤ *З боку крові та лімфатичної системи*: метгемоглобінемія, яка може бути пов'язана з дефіцитом НАДН-цитохром-b5-редуктази, особливо у немовлят, сульфгемоглобінемія, пов'язана, головним чином, із супутнім застосуванням високих доз лікарських засобів, що вивільняють сірку.

➤ *З боку імунної системи*: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції (включаючи анафілактичний шок) переважно при внутрішньовенному введенні.

➤ *З боку шкіри та підшкірної клітковини*: висипання, кропив'янка, гіперемія та свербіж шкіри.

➤ *Ендокринні розлади* під час тривалого лікування пов'язані з гіперпролактинемією: аменорея, гіперпролактинемія, галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу. У таких випадках застосування лікарського засобу необхідно припинити.

## ***Показання та протипоказання до застосування метоклопраміду***

### **Показання:**

*Дорослим:*

1. Для запобігання нудоти і блювання, спричинених радіотерапією.
2. Відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією.
3. Для симптоматичного лікування нудоти і блювання, включаючи пов'язані з гострою мігренню (у комбінації з пероральними аналгетиками для покращання їх всмоктування).

*Дітям:* тільки як лікарський засіб другої лінії для запобігання відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією.

### **Протипоказання:**

1. Підвищена чутливість до метоклопраміду або до будь-якої іншої складової лікарського засобу.
2. Шлунково-кишкова кровотеча.
3. Механічна кишкова непрохідність.
4. Шлунково-кишкова перфорація.
5. Підтверджена або запідозрена феохромоцитома – через ризик тяжких нападів артеріальної гіпертензії.
6. Пізня дискінезія, зумовлена нейролептиками або метоклопрамідом, в анамнезі.
7. Епілепсія (підвищення частоти та інтенсивності нападів).
8. Хвороба Паркінсона.
9. Одночасне застосування з леводопою або допамінергічними агоністами.
10. Встановлена метгемоглобінемія при застосуванні метоклопраміду або при дефіциті НАДН-цитохром-b5-редуктази в анамнезі;
11. Пролактинзалежні пухлини.
12. Підвищена судомна готовність (екстрапірамідні рухові розлади).
13. Застосування дітям віком до 1 року – у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення екстрапірамідних розладів (див. розділ «Особливості застосування»).

## ***Можливі лікарські взаємодії метоклопраміду***

- Метоклопрамід та леводопа або допамінергічні агоністи характеризуються взаємним антагонізмом.
- Алкоголь посилює седативну дію метоклопраміду.
- Прокінетична дія метоклопраміду може вплинути на абсорбцію деяких лікарських засобів.
- Антихолінергічні засоби та похідні морфіну характеризуються взаємним антагонізмом із метоклопрамідом стосовно впливу на моторну активність травного тракту.

➤ Інгібітори центральної нервової системи (похідні морфіну, нейролептики, седативні антигістамінні блокатори рецепторів H1, седативні антидепресанти, барбітурати, клонідин та споріднені препарати) потенціюють седативну дію метоклопраміду.

➤ При застосуванні метоклопраміду в комбінації з іншими блокаторами дофамінових рецепторів (нейролептиками) може виникати кумулятивний ефект та поява екстрапірамідних розладів.

➤ Використання метоклопраміду в комбінації із серотонінергічними лікарськими засобами, наприклад селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) може підвищити ризик розвитку серотонінового синдрому.

➤ ін'єкція метоклопраміду може подовжити тривалість дії міорелаксантів мівакурію та суксаметонію (через пригнічення холінестерази плазми крові).

➤ Метоклопрамід може впливати на процес всмоктування інших речовин; так, він може сповільнювати всмоктування циметидину, прискорювати всмоктування парацетамолу, різних антибіотиків (зокрема тетрацикліну, півампіциліну), літію.

### ***Особливості застосування метоклопраміду у різних вікових категоріях***

**Діти.** Рекомендована доза метоклопраміду для запобігання відстроченої нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією, становить 0,1–0,15 мг/кг маси тіла до 3 разів на добу. Максимальна добова доза – 0,5 мг/кг маси тіла. Максимальна тривалість застосування метоклопраміду становить 5 діб.

**Літні пацієнти.** Слід розглянути можливість зменшення дози хворим літнього віку внаслідок зниження функції нирок та печінки, зумовленого віком.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Метоклопрамід можна застосовувати у період вагітності, якщо є клінічна потреба, тому що встановлена відсутність будь-якої токсичності, що призводить до мальформацій або фетотоксичності. Необхідно уникати застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності через фармакологічні властивості (як і щодо інших нейролептиків). У разі застосування метоклопраміду на кінцевих термінах вагітності не можна виключати появи екстрапірамідного синдрому в новонародженого. При застосуванні метоклопраміду потрібно спостерігати за новонародженим.

Метоклопрамід у незначній кількості проникає у грудне молоко. Можливий вплив метоклопраміду на новонароджених, що перебувають на грудному вигодовуванні. Тому не рекомендується застосовувати метоклопрамід під час годування груддю. Необхідно розглянути можливість припинення застосування метоклопраміду жінкам, які годують груддю.

## Фармакологія агоністів дофамінових рецепторів

### Класифікація

| Клас                                                                               | Представники                                                                                   | Шляхи введення                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Неглікозидні кардіотонічні засоби. Адренергічні та дофамінергічні препарати</b> |                                                                                                |                                        |
| Дофаміноміметики                                                                   | Дофамін                                                                                        | В/в інфузійно                          |
| <b>Протипаркінсонічні ЛЗ</b>                                                       |                                                                                                |                                        |
| Похідні дофаміну                                                                   | Леводопа та комбінації з інгібітором декарбоксилази та/або з катехол-О-метилтрансферази (COMT) | Перорально                             |
| Агоністи допаміну                                                                  | Ропінірол<br>Праміпексол<br>Пірибедил                                                          | Перорально<br>Перорально<br>Перорально |

### Механізм дії

**Неглікозидні кардіотонічні засоби. Адренергічні та дофамінергічні препарати.** *Дофамін* є попередником біосинтезу норадреналіну і має специфічний стимулюючий вплив на дофамінові рецептори, а в більших дозах стимулює також  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Під впливом дофаміну підвищується загальний периферичний опір судин (ЗПОС) та систолічний артеріальний тиск, посилюються серцеві скорочення, збільшується серцевий викид. Частота серцевих скорочень змінюється відносно мало. Підвищується потреба міокарда в кисні, але у зв'язку зі збільшенням коронарного кровотоку забезпечується підвищена доставка кисню. Дофамін зменшує опір ниркових судин зі збільшенням у них кровотоку, збільшує клубочкову фільтрацію, екскрецію натрію.

### Протипаркінсонічні ЛЗ

Згідно із сучасними уявленнями, симптоми хвороби Паркінсона пов'язані зі зниженням кількості допаміну в смугастому тілі. У нормі допамін виконує функцію нейромедіатора та виробляється у певних клітинах мозку, які контролюють м'язову активність. Рухові розлади вважають наслідком допамінової недостатності. Лікарський засіб допамін не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і не може призначатись для лікування хвороби Паркінсона. Тому застосовують препарати попередники допаміну та агоністи дофамінових рецепторів.

**Леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази (COMT).** Леводопа перетворюється у допамін шляхом декарбоксилювання безпосередньо у ЦНС, що усуває дефіцит допаміну у нервових клітинах і сприяє зниженню симптомів хвороби Паркінсона, тобто чинить протипаркінсонічну дію. Якщо леводопу приймати без інгібіторів метаболічних ферментів, вона більшою мірою метаболізується на периферії і лише невелика частина прийнятої дози досягає ЦНС. Тому застосовують комбінації леводопи з інгібіторами метаболічних ферментів карбідопою, бенмеразидом та ентакапоном. Карбідоба та бенсеразид, інгібітори ДДК, зменшують периферичний метаболізм

леводопи до допаміну, тому більша кількість леводопи досягає мозку. Коли пригнічення декарбоксилювання леводопи знижується при одночасному застосуванні інгібіторів ДДК, можна застосовувати меншу дозу леводопи, що знижує розвиток таких побічних реакцій, як нудота. Ентакапон є зворотним специфічним інгібітором КОМТ, який головним чином діє периферично та який був розроблений для прийому разом з леводопою. Ентакапон уповільнює кліренс леводопи з кровообігу, що призводить до збільшення площі під кривою «концентрація–час» (AUC) у фармакокінетичному профілі леводопи. Отже, клінічна відповідь на кожну дозу леводопи посилюється та стає тривалішою.

### ***Агоністи допаміну***

➤ **Ропінірол** – неерголіновий агоніст  $D_2$ -/ $D_3$ -рецепторів допаміну, який стимулює стріарні дофамінові рецептори. Ропінірол полегшує дофамінову недостатність, що характерна для хвороби Паркінсона, стимулюючи дофамінові рецептори стріатуму. Ропінірол діє на гіпоталамус та гіпофіз, пригнічуючи секрецію пролактину.

➤ **Праміпексол** є дофаміновим агоністом із високою селективністю і специфічністю до дофамінових рецепторів підтипу  $D_2$  та серед них має переважну спорідненість з  $D_3$ -рецепторами, а також повну притаманну їм активність. Праміпексол пригнічує синтез, вивільнення та зворотне захоплення допаміну. Праміпексол полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції дофамінових рецепторів стріатуму (смугастого тіла).

➤ **Пірибедил** є допамінергічним агоністом. Він проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і зв'язується з рецепторами допаміну в головному мозку із сильною специфічною спорідненістю до дофамінових рецепторів підтипів  $D_2$  і  $D_3$ . Такі властивості дозволяють класифікувати пірибедил як засіб для лікування хвороби Паркінсона на ранній та пізній стадіях, що діє на всі основні моторні симптоми. Крім того, на відміну від інших агоністів допаміну, пірибедил також діє як антагоніст двох основних  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів центральної нервової системи ( $\alpha_{2A}$  та  $\alpha_{2C}$ ). У ході клінічних досліджень фармакодинаміки препарату було встановлено, що препарат стимулює корковий електрогенез «допамінергічного» типу як під час пробудження, так і під час сну, а також активізує різні функції, контрольовані допаміном.

### ***Основні та побічні фармакологічні ефекти***

#### **Основні фармакологічні ефекти**

##### ***Дофамін:***

➤ **Дофамінергічний** ефект (низькі дози:  $\sim 1\text{--}3$  мкг/кг/хв) проявляється завдяки стимуляції  $D_1$ -рецепторів у нирках, мезентеріальних, коронарних і церебральних судинах викликає вазодилатацію, підвищення ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації, діурезу і натрійурезу.

➤ **Кардіостимулюючий** ефект (середні дози: ~3–10 мкг/кг/хв) проявляється через стимуляцію  $\beta_1$ -адренорецепторів міокарда, що викликає позитивний інотропний ефект ( $\uparrow$  скоротливість міокарда), позитивний хронотропний ефект ( $\uparrow$  ЧСС) та підвищення серцевого викиду.

➤ **Вазопресорний** ефект (високі дози: > 10 мкг/кг/хв) проявляється внаслідок стимуляції  $\alpha_1$ -адренорецепторів судин, що викликає вазоконстрикцію периферичних судин, підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) та артеріального тиску.

**Леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансфери (COMT):**

➤ **Дофамінергічна** дія в нігростріарній системі внаслідок зменшення дефіциту дофаміну в стріатумі.

➤ **Антипаркінсонічний** ефект проявляється зменшенням брадикінезії (найбільш виражений ефект), ригідності м'язів, тремору та покращання моторної функції та якості життя.

**Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:**

➤ **Антипаркінсонічний** ефект проявляється зниженням ригідності, брадикінезії, тремору та взагалі покращанням моторної функції.

➤ **Антидепресивний та анксиолітичний** ефекти особливо характерні для агоністів із високою афінністю до  $D_3$ -рецепторів (мезолімбічна система) сприяють покращанню настрою, зменшенню апатії.

➤ **Седативна** дія – нормалізація сну у пацієнтів із паркінсонізмом.

➤ **Протиблювотний** ефект (через стимуляцію  $D_2$ -рецепторів у тригерній зоні).

### **Побічні фармакологічні ефекти**

#### **Дофамін:**

➤ **З боку серцево-судинної системи:** відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, у тому числі тахікардія (шлуночкова, суправентрикулярна та синусова), брадикардія, аритмії (екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова аритмія), ектопічний серцевий ритм, аберантна шлуночкова провідність, порушення серцевої провідності, АВ-блокади, розширення QRS-комплексу; за грудинний біль, ангінальні болі, ішемія міокарда, стенокардія, підвищення тиску в шлуночках, підвищення артеріального тиску, гіпотензія, спазм периферичних артерій, вазоконстрикція, кровотечі.

➤ **З боку нервової системи:** головний біль, неспокій, тривожність, відчуття страху, тремор, пілоерекція.

➤ **З боку органів зору:** мідріаз.

➤ **З боку респіраторної системи:** диспное.

➤ **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання.

➤ **З боку нирок та сечовидільної системи:** поліурія.

➤ **З боку обміну речовин, метаболізму:** азотемія.

➤ **Частота невідома:** підвищення рівня сечовини крові.

➤ **Загальні розлади та реакції у місці введення:** реакції у місці введення; при потрапленні лікарського засобу під шкіру – некрози шкіри, підшкірної клітковини.

**Леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази (COMT).** Побічні ефекти леводопи та її комбінацій є дозо- та часозалежними і відображають як центральну гіперстимуляцію дофамінергічних систем, так і периферичні катехоламінергічні впливи. Комбінація з інгібіторами декарбоксилази покращує переносимість з боку периферії, тоді як додавання інгібіторів COMT підсилює як терапевтичні, так і небажані центральні ефекти.

➤ **З боку центральної нервової системи:** дискінезії (хореїчні, дистонічні, атетоїдні рухи) найбільш характерні при тривалому застосуванні. Моторні флуктуації («on-off» феномен, феномен «виснаження дози»). Психічні розлади: галюцинації, делірій, безсоння, тривожність, депресія.

➤ **З боку серцево-судинної системи:** ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія, аритмії (екстрасистолія, тахікардія) пов'язані з периферичним утворенням дофаміну при швидкому введенні або високих дозах

➤ **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота та блювання (стимуляція дофамінових рецепторів тригерної зони), зниження апетиту, диспепсія – ці ефекти значно зменшуються при застосуванні інгібіторів периферичної декарбоксилази.

➤ **З боку ендокринної системи:** зниження секреції пролактину, можливі зміни рівня гормонів росту

➤ **Особливості побічних ефектів при комбінації з інгібіторами декарбоксилази** (карбідopa, бенсеразид): зменшення периферичних побічних ефектів: менше нудоти і блювання та менший ризик аритмій ; та посилення центральних ефектів: більша частота дискінезій та більш виражені психічні розлади

➤ **Особливості при комбінації з інгібіторами COMT** (ентакпон, толкапон): подовження дії леводопи та посилення й пролонгація дискінезій, підвищення ризику моторних флуктуацій на початкових етапах корекції дози, діарея (часто для ентакапону), гепатотоксичність (характерна для толкапону і потребує моніторингу функції печінки), посилення ортостатичної гіпотензії.

**Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:** їх побічні ефекти зумовлені їх стимулюючою дією на D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецептори в ЦНС і периферії та мають спільний фармакодинамічний профіль:

➤ **З боку центральної нервової системи:** сонливість, включаючи епізоди раптового засинання («sleep attacks»), запаморочення, головний біль, галюцинації (частіше зорові, особливо у літніх пацієнтів), сплутаність свідомості, делірій, безсоння або фрагментація сну.

➤ **Психічні та поведінкові розлади:** імпульс-контрольовані розлади: патологічна ігromанія, гіперсексуальність, компульсивні покупки, переїдання. Підвищена імпульсивність, дратівливість, можливі маніакальні або гіпоманіакальні стани.

➤ **З боку серцево-судинної системи:** ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія, рідко – синкопальні стани.

➤ **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота та блювання, диспепсія, запор або діарея.

➤ **Рухові порушення:** дискінезії (частіше при комбінації з леводопою), посилення моторних флуктуацій.

➤ **Інші побічні ефекти:** периферичні набряки (особливо гомілок), підвищена пітливість, сухість у роті, зорові порушення (затуманення зору).

### ***Показання та протипоказання до застосування агоністів дофамінових рецепторів***

#### **Показання**

##### ***Дофамін:***

1. Серцева недостатність, спричинена гострим інфарктом міокарда (кардіогенний шок).
2. Тяжкі інфекції (інфекційно-токсичний шок).
3. Стан шоку після операцій.
4. Виражене зниження артеріального тиску (тяжка гіпотензія) будь-якого генезу.
5. Реакції гіперчутливості (анафілактичний шок).

##### ***Леводopa та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази (COMT):***

1. Основні показання:

➤ хвороба Паркінсона (ідіопатична форма) – препарат першої лінії для контролю моторних симптомів;

➤ паркінсонізм різної етіології (постенцефалітичний, судинний, токсичний), за винятком медикаментозно-індукованого;

2. Показання для комбінації з інгібіторами допа-декарбоксилази (карбідopa, бенсеразид):

➤ усі стадії хвороби Паркінсона;

➤ необхідність підвищення ефективності леводопи, зменшення периферичних побічних ефектів (нудота, блювання, серцеві аритмії), зниження дози леводопи.

3. Показання для додавання інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (ентакопон, толкапон):

➤ прогресуючий перебіг хвороби Паркінсона;

➤ наявність моторних флуктуацій: феномен «виснаження дози» (wearing-off), «on-off» коливання;

➤ недостатній контроль симптомів на фоні стандартної терапії леводопою + інгібітор декарбоксилази.

4. Додаткові клінічні ситуації:

- акінетико-ригідні синдроми з доведеним дефіцитом дофаміну;
- діагностична проба при підозрі на хворобу Паркінсона (оцінка відповіді на дофамінергічну терапію).

***Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:***

1. Основне показання: хвороба Паркінсона – як монотерапія на ранніх стадіях захворювання та як додаткова терапія до леводопи на пізніших стадіях.

2. При хворобі Паркінсона у разі: початкової стадії для відтермінування призначення леводопи, розвитку моторних флуктуацій (феномен «виснаження дози» (wearing-off), «on-off» коливання); дискінезій, пов'язаних із тривалим застосуванням леводопи (як частина комбінованої терапії), виражених симптомів, таких як брадикінезія, ригідність, тремор.

3. Додаткові показання: синдром неспокійних ніг (переважно праміпексол і ропінірол), судинні когнітивні та нейросенсорні порушення (для пірибедилу – обмежене застосування, переважно в окремих країнах).

**Протипоказання:**

***Дофамін:***

1. Підвищена чутливість до дофаміну або до інших компонентів лікарського засобу.

2. Феохромоцитома, тиреотоксикоз.

3. Тахіаритмія, фібриляція шлуночків, а також стани, які супроводжуються механічним опором наповненню шлуночків.

4. Гіповолемія (перед початком лікування препаратом необхідно відновити дефіцит об'єму циркулюючої крові).

5. Закритокутова глаукома.

6. Гіперплазія передміхурової залози із затримкою сечі.

7. Необхідно уникати анестезії циклопропаном і галогенізованими вуглеводнями.

***Леводоба та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази (COMT):***

1. Абсолютні протипоказання:

- гіперчутливість до леводопи або будь-якого компонента препарату;
- закритокутова глаукома;
- одночасне застосування з неселективними інгібіторами MAO (ризик гіпертензивного кризу);
- виражені психотичні розлади (психози, тяжкі галюцинації);
- злоякісна меланома або підозра на неї (леводоба може стимулювати меланогенез).

2. Відносні протипоказання (потребують обережності):

- відкритокутова глаукома (під контролем внутрішньоочного тиску);
- тяжкі серцево-судинні захворювання: аритмії, ішемічна хвороба серця, нещодавній інфаркт міокарда;
- ортостатична гіпотензія;
- виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки (ризик кровотечі);
- судомні стани в анамнезі;
- тяжкі захворювання печінки та нирок;
- ендокринні порушення (наприклад тиреотоксикоз);
- вагітність і період лактації (через недостатність даних щодо безпеки).

3. Специфічні протипоказання для комбінацій із інгібіторами катехол-О-метилтрансфераза:

- тяжкі захворювання печінки (особливо для толкапону – ризик гепатотоксичності);
- попередні епізоди лікарсько-індукованого ураження печінки;
- феохромоцитома (ризик катехоламінового кризу).

***Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:***

1. Абсолютні протипоказання:

- гіперчутливість до відповідного препарату або його компонентів;
- тяжкі психотичні розлади (галюцинації, марення), неконтрольовані медикаментозно;
- виражені порушення поведінки з імпульс-контрольованими розладами (ігроманія, гіперсексуальність).

2. Відносні протипоказання (потребують обережності):

- серцево-судинні захворювання: ортостатична гіпотензія, тяжка артеріальна гіпотензія, порушення ритму серця;
- виражена сонливість або епізоди раптового засинання;
- психічні розлади (депресія, тривожні розлади, когнітивні порушення);
- порушення функції нирок (особливо для праміпексолу – потребує корекції дози);
- порушення функції печінки (актуально для ропініролу та пірибедилу);
- вагітність і період лактації (обмежені дані щодо безпеки);
- похилий вік (підвищений ризик побічних ефектів, зокрема галюцинацій та гіпотензії);

3. Специфічні протипоказання:

- хвороба Паркінсона з деменцією (підвищений ризик психотичних ускладнень);
- супутнє застосування седативних засобів або алкоголю (посилення депресії ЦНС);
- наявність патологічної денної сонливості.

## **Можливі лікарські взаємодії агоністів дофамінових рецепторів:**

### **Дофамін:**

- взаємодія з інгібіторами МАО: неселективні інгібітори МАО викликають різке посилення ефектів дофаміну, що підвищує ризик тяжкої артеріальної гіпертензії, аритмій, потребує значного зниження дози дофаміну або уникнення комбінації;
- взаємодія із симпатоміметиками, такими як адреналін, норадреналін, ефедрин викликають адитивний або потенційований вазопресорний ефект та підвищують ризик тахікардії, аритмій, гіпертензії;
- взаємодія з інгаляційними анестетиками (наприклад галотан) сприяє підвищенню чутливості міокарда до катехоламінів та ризик шлуночкових аритмій;
- взаємодія з трициклічними антидепресантами може викликати потенціювання ефектів дофаміну та підвищенню ризику аритмій та гіпертензії;
- взаємодія з антипсихотиками (нейролептиками) внаслідок антагонізму (блокада D<sub>2</sub>-рецепторів) сприяє зниженню ефективності дофаміну;
- взаємодія з β-адреноблокаторами: можливе зменшення кардіостимулюючого ефекту дофаміну, при застосуванні з неселективними β-блокаторами виникає ризик підвищення периферичного судинного опору (через α-стимуляцію);
- взаємодія з діуретиками може спровокувати посилення діуретичного ефекту, що використовується іноді терапевтично (контроль діурезу).

### **Леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази (COMT):**

- взаємодії з інгібіторами моноаміноксидази: неселективні ІМАО (фенелзин, транілципромін) підвищують ризик тяжкої артеріальної гіпертензії (гіпертензивний криз), селективні ІМАО-В (селегілін, разагілін) можуть застосовуватися разом, але підвищують ризик дискінезій, психічних порушень;
- взаємодії з антипсихотиками: типові (галоперидол, хлорпромазин) і деякі атипіві внаслідок антагонізму з дофаміновими рецепторами знижують ефективність леводопи та можуть спровокувати погіршення симптомів хвороба Паркінсона;
- взаємодії з антигіпертензивними засобами викликають підсилення гіпотензивного ефекту та підвищують ризик ортостатичної гіпотензії, що потребує корекції дози антигіпертензивних препаратів;
- взаємодії із симпатоміметиками (адреналін, норадреналін) спричиняють потенціювання кардіоваскулярних ефектів та підвищують ризик тахікардії, аритмій, гіпертензії;
- антихолінергічні засоби можуть покращувати контроль тремору (синергізм) але знижувати абсорбцію леводопи (уповільнення моторики ШКТ).

### ***Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:***

- взаємодії з антипсихотичними препаратами (галоперидол, хлорпромазин, деякі атипіві антипсихотики) через блокаду D<sub>2</sub> -рецепторів та розвиток фармакодинамічного антагонізму сприяють зниженню ефективності агоністів допаміну та можливому погіршенню симптомів хвороба Паркінсона;
- взаємодії з іншими дофамінергічними засобами (леводопа, інші агоністи допаміну) викликають адитивний або синергічний ефект та підвищують ризик побічних реакцій: дискінезії, галюцинації, ортостатична гіпотензія;
- взаємодії з седативними засобами (бензодіазепіни, опіоїди, алкоголь) викликають посилення седативного ефекту та підвищення ризику вираженої сонливості, раптового засинання;
- взаємодії з антигіпертензивними препаратами спричиняють адитивний гіпотензивний ефект та підвищують ризик ортостатичної гіпотензії, запаморочення;
- взаємодії з інгібіторами та індукторами цитохрому P450 (особливо актуально для ропініролу, бо метаболізується через CYP1A2): інгібітори мікросомальних ферментів (ципрофлоксацин, флувоксамін) підвищують концентрації препаратів в крові та ризик побічних ефектів; індуктори мікросомальних ферментів (куріння, омепразол) знижують ефективність препаратів.

### ***Особливості застосування агоністів дофамінових рецепторів у різних вікових категоріях***

#### ***Дофамін:***

**Діти:** інформація щодо застосування допаміну дітям відсутня, тому лікарський засіб не можна застосовувати цій категорії пацієнтів.

**Літні пацієнти:** необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, об'єму сечі і перфузії периферичних тканин.

**Вагітні / грудне вигодовування:** лікарський засіб не рекомендований до застосування у період вагітності, оскільки інформації щодо його безпеки та ефективності недостатньо. Невідомо, чи проникає дофамін у грудне молоко, також невідомо, як він впливає на немовля.

#### ***Леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансфери (COMT):***

**Діти:** леводопа та комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансфери протипоказаний пацієнтам віком до 18 років.

**Літні пацієнти:** у літніх пацієнтів леводопа залишається найбільш ефективним засобом лікування хвороби Паркінсона, однак її застосування потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням вікових змін, супутніх захворювань і високого ризику побічних ефектів. Ключовими принципами є низькі стартові дози, повільна титрація, моніторинг безпеки та мінімізація лікарських взаємодій.

**Вагітні / грудне вигодовування:** вплив препарату на перебіг вагітності невідомий, однак і леводопа, і її комбінації з інгібіторами декарбоксилази та/або катехол-О-метилтрансферази викликали вади розвитку внутрішніх органів та скелета плода в експерименті на тваринах. Тому не слід застосовувати препарат у період вагітності. У разі необхідності застосування препарату жінкам, що годують груддю, на період лікування необхідно припинити годування груддю.

**Агоністи допаміну праміпексол, ропінірол, пірибедил:**

**Діти:** не рекомендується для застосування дітям (віком до 18 років) у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

**Літні пацієнти:** необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, об'єму сечі і перфузії периферичних тканин.

**Вагітні / грудне вигодовування:** не слід застосовувати у період вагітності, якщо у цьому немає безумовної потреби, тобто коли потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Через відсутність відповідних даних відносно людини препарати не слід застосовувати при годуванні груддю. Однак якщо застосування препаратів не можна уникнути, годування груддю слід припинити.

## ГАМК-ЕРГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Фармакологія ГАМК-ергічних лікарських засобів

#### *Класифікація ГАМК-ергічних лікарських засобів за механізмом дії*

| Фармакологічна група                               | Механізм дії                                                    | Представники                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Прямі агоністи ГАМК-В-рецепторів                   | Безпосередня активація ГАМК-В-рецепторів                        | Баклофен                                                                                                                                                                |
| Позитивні алостеричні модулятори ГАМК-А-рецепторів | Підсилення дії ГАМК через зміну роботи Cl <sup>-</sup> -каналів | Бензодіазепіни: діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана.<br>Споріднені з бензодіазепінами: зопіклон та золпідем.<br>Барбітурати: фенобарбітал, бензобарбітал |
| Інгібітори метаболізму ГАМК                        | Інгібування ГАМК-трансамінази підвищує рівень ГАМК в ЦНС        | Вігабатрин                                                                                                                                                              |
| Інгібітори зворотного захоплення ГАМК              | Пригнічення ГАМК-транспортру підвищує рівень ГАМК в ЦНС         | Тіагабін                                                                                                                                                                |
| Препарати з комплексним впливом                    | Підвищення синтезу ГАМК та інгібування деградації ГАМК          | Вальпроєва кислота                                                                                                                                                      |

#### *Механізм дії ГАМК-ергічних лікарських засобів*

**Баклофен:** проявляє міорелаксуючий ефект, пригнічуючи шкірні рефлексі і тонус м'язів, при цьому тільки незначно знижує амплітуду сухожильних рефлексів, внаслідок стимуляції ГАМК<sub>В</sub>-рецепторів, завдяки чому блокується вивільнення амінокислот – глутамату і аспартату, відбувається гіперполяризація висхідних нервів і гальмування як моно-, так і полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку. Баклофен не впливає на нервово-м'язову передачу.

**Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана:** зв'язуються з бензодіазепіновим рецептором – сайтом на ГАМК-А-рецепторі, завдяки чому збільшується спорідненість ГАМК до ГАМК-А-рецептора, виділяється ГАМК, що приводить до збільшення частоти відкриття хлорних каналів і, відповідно, збільшення потоку хлору всередину нейрона. Внаслідок цього відбувається гіперполяризація постсинаптичної мембрани, підсилюється ГАМК-передача і розвивається процес гальмування нейрональної активності певних ділянок ЦНС (передусім лімбічної системи, кори головного мозку, гіпоталамуса, таламуса, ретикулярної формації, спинного мозку та ін.). Крім того, бензодіазепіни також мають незалежні від ГАМК механізми пригнічуючої дії. Вони зменшують інактивацію гальмуючого медіатора аденозину, блокують кальцієві і натрієві канали нейронів. Все це обумовлює широкий спектр пригнічуючого впливу на ЦНС – як на емоційну сферу (анксіолітичний, седативно-гіпнотичний, амнестичний), так і на рухові, вегетативні системи організму (міорелаксація, купірування судом, вегетостабілізація). Завдяки цьому препаратам бензодіазепінового ряду властиві анксіолітичний, седативний, снодійний, амнестичний, міорелаксантний, проти-судомний, вегетостабілізуючий ефекти.

**Споріднені із бензодіазепінами зоніклон, золпідем, залеплон:** виступають як позитивні алостеричні модулятори – вони не активують рецептор безпосередньо, а підвищують афінність ендогенної ГАМК до рецепторного комплексу та потенціюють її дію. Це супроводжується збільшенням частоти відкриття хлоридних каналів, що призводить до посилення входу іонів  $\text{Cl}^-$  у нейрон, розвитку гіперполяризації постсинаптичної мембрани та зниження ймовірності генерації потенціалу дії. У результаті відбувається пригнічення нейрональної збудливості та формування седативно-гіпнотичного ефекту.

**Барбітурати фенobarбітал, бензобарбітал:** є позитивними алостеричними модуляторами ГАМК-А-рецепторів, однак на відміну від бензодіазепінів вони збільшують не частоту, а тривалість відкриття хлоридних каналів у відповідь на дію ГАМК. Це призводить до більш тривалого входу іонів  $\text{Cl}^-$  у нейрон, формування вираженої гіперполяризації постсинаптичної мембрани та суттєвого пригнічення нейрональної активності. У високих концентраціях барбітурати можуть безпосередньо активувати ГАМК-А-рецептор навіть за відсутності ендогенної ГАМК, що значно підвищує ризик надмірної депресії ЦНС. Крім впливу на ГАМК-ергічну систему, барбітурати також інгібують збуджувальну нейротрансмісію, зокрема шляхом пригнічення активності глутаматних AMPA-рецепторів, що додатково знижує нейрональну збудливість. Таким чином, їх дія є подвійною: посилення гальмівних процесів і одночасне пригнічення збуджувальних сигналів у ЦНС, що забезпечує їх протисудомний, седативний і снодійний ефекти, але одночасно визначає високий ризик пригнічення життєво важливих функцій

центральної нервової системи. Крім того, важливою фармакологічною властивістю барбітуратів, особливо фенobarбіталу, є здатність індукувати ферменти мікрсомального окиснення в печінці (систему цитохрому P450), що зумовлює значну кількість лікарських взаємодій і впливає на метаболізм інших препаратів.

**Вігабатрин:** спричиняє збільшення концентрації ГАМК (гамма-аміномасляної кислоти) внаслідок вибіркового необоротного інгібування ГАМК-трансамінази – ферменту, відповідального за розщеплення ГАМК. У нормі ГАМК-трансаміназа забезпечує деградацію ГАМК до сукцинатного напівальдегіду, що обмежує тривалість і інтенсивність гальмівної нейротрансмісії. Інгібування цього ферменту під дією вігабатрину призводить до накопичення ГАМК у пресинаптичних нейронах, гліальних клітинах і синаптичній щілині, що спричиняє стійке підвищення рівня ГАМК, що супроводжується посиленням активації ГАМК-А- та ГАМК-В-рецепторів і посиленням гальмівних процесів у ЦНС. Це веде до гіперполяризації нейрональних мембран, зниження частоти генерації потенціалів дії та пригнічення судомної активності. Крім того, вігабатрин опосередковано впливає на баланс збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, знижуючи надмірну глутаматергічну активність, що додатково сприяє протисудомному ефекту.

**Тіагабін:** механізм дії тіагабіну полягає у селективному блокуванні ГАМК-транспортерів зворотного захоплення ГАМК, що призводить до підвищення її концентрації в синаптичній щілині, пролонгації гальмівної нейротрансмісії, ефективного пригнічення патологічної нейрональної гіперзбудливості та зниження судомної активності, що лежить в основі його протисудомної дії.

**Вальпроєва кислота** є протисудомним засобом широкого спектра дії, механізм якого є багатокомпонентним і включає вплив як на гальмівні, так і на збуджувальні процеси в ЦНС. Ключовим механізмом є підвищення рівня ГАМК у мозку. Це досягається шляхом інгібування ферментів ГАМК-трансамінази та сукцинат-семіальдегід-дегідрогенази, що беруть участь у її деградації, та завдяки стимуляції активності глутаматдекарбоксилази – ферменту, що каталізує синтез ГАМК із глутамату. У результаті відбувається накопичення ГАМК у нейронах і синаптичній щілині, що призводить до посилення гальмівної нейротрансмісії. Вальпроєва кислота також модулює функцію іонних каналів, зокрема блокує потенціалзалежні натрієві канали, стабілізуючи їх у неактивованому стані. Це обмежує можливість генерації та поширення високочастотних повторних розрядів нейронів, які характерні для епілептичної активності. Крім того, препарат впливає на Т-тип кальцієвих каналів, особливо в таламічних нейронах, що має значення для пригнічення абсансних нападів. Додатковим компонентом механізму дії є зниження збуджувальної глутаматергічної нейротрансмісії, що може бути пов'язано як із прямим впливом на вивільнення глутамату, так і з опосередкованими

ефектами через активацію ГАМК-В-рецепторів. Також описано здатність вальпроєвої кислоти впливати на експресію генів через інгібування гістондеацетилаз, що може сприяти нейропротекторним та нормотимічним ефектам препарату.

### ***Основні фармакологічні ефекти ГАМК-ергічних лікарських засобів***

**Баклофен.** Основні фармакологічні ефекти баклофену зумовлені його здатністю селективно активувати ГАМК-В-рецептори та посилювати гальмівну нейротрансмісію в центральній нервовій системі через систему ГАМК:

- 1) **центральный міорелаксуючий** ефект;
- 2) **помірний седативний** ефект;
- 3) **анальгетичний** ефект;
- 4) частково **анксіолітичний** ефект.

**Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана:** основні фармакологічні ефекти бензодіазепінів, зокрема діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам та левана зумовлені їх здатністю виступати позитивними алостеричними модуляторами ГАМК-А-рецепторів і потенціювати дію ГАМК у центральній нервовій системі. Це призводить до посилення входу іонів хлору в нейрони, гіперполяризації мембран і зниження нейрональної збудливості. Отже, для них характерні наступні основні фармакологічні ефекти:

1. **Анксіолітичний** найбільш виражений у алпразоламу та лоразепаму й реалізується через вплив на лімбічну систему і проявляється зниженням тривоги, емоційної напруги та страху.

2. **Снодійний та седативний** пов'язаний із пригніченням активності ретикулярної формації стовбура мозку та проявляється заспокійливою дією, полегшенням засинання та подовженням тривалості сну.

3. **Протисудомний** ефект бензодіазепінів обумовлений пригніченням поширення судомної активності та стабілізацією нейрональних мембран. Діазепам та лоразепам є препаратами вибору для купірування гострих судомних станів, зокрема статусу епілептикусу.

4. **Міорелаксуючий** ефект реалізується переважно на рівні спинного мозку через пригнічення полісинаптичних рефлексів і зниження активності альфамотонейронів, що призводить до зменшення м'язового тону.

5. **Амнестичний** (антероградна амнезія) ефект найбільш виражений у мідазолама та пов'язаний із впливом на гіпокамп і кору головного мозку та проявляється порушенням запам'ятовування нової інформації. Він є клінічно корисним при проведенні діагностичних і хірургічних процедур.

6. **Додатково** бензодіазепіни можуть проявляти **центральный протиалкогольний ефект** (зменшення симптомів абстиненції), а також потенціювати дію інших депресантів ЦНС.

**Споріднені з бензодіазепінами зопіклон, золпідем, залеплон.** Основні фармакологічні ефекти зумовлені їх здатністю селективно потенціювати дію ГАМК на рівні ГАМК-А-рецепторів переважно через  $\alpha_1$ -субодиницю, з мінімальним впливом на інші компоненти ГАМК-ергічної активності, що визначає їх застосування як селективних засобів для лікування безсоння з відносно сприятливим профілем безпеки. Отже, для них характерні наступні основні фармакологічні ефекти:

- 1) **снодійний**;
- 2) **помірний седативний**.

**Барбітурати фенобарбітал, бензобарбітал.** Основні фармакологічні ефекти зумовлені їх здатністю потенціювати гальмівну нейротрансмісію через систему ГАМК та пригнічувати збуджувальні процеси в ЦНС, що проявляється такими основними фармакологічними ефектами:

1. **Протисудомний**, найбільш виражений у фенобарбіталу.
2. **Седативний та снодійний** ефекти дозозалежні: у малих дозах – заспокійлива дія, у середніх – снодійна, у високих – розвиток наркозу.
3. **Анксиолітичний** ефект менш селективний і супроводжується вираженою седацією.
4. **Міорелаксуючий** ефект обумовлений пригніченням полісинаптичних рефлексів у спинному мозку, що призводить до зниження м'язового тону.
5. **Анестезуючу** дію барбітурати проявляють у високих дозах, викликаючи глибоке пригнічення ЦНС аж до хірургічного наркозу.
6. Фенобарбітал викликає **індукцію мікросомальних ферментів** печінки (цитохрому P450), що зумовлює прискорення метаболізму багатьох лікарських засобів і численні лікарські взаємодії.

**Вігабатрин.** Основні фармакологічні ефекти зумовлені здатністю селективно і незворотно інгібувати фермент ГАМК-трансаміназу, що призводить до накопичення ГАМК у нейронах, глії та синаптичній щілині, підсилює гальмівні процеси в мозку та проявляється такими ефектами:

1. **Протисудомний**, який реалізується через зниження частоти потенціалів дії та пригнічення поширення судомної активності, особливо у випадку дитячої спазмоподібної епілепсії.
2. **Помірний седативний**, що пов'язано із загальним пригніченням нейрональної активності.

**Тіагабін.** Основні фармакологічні ефекти зумовлені його здатністю селективно інгібувати ГАМК-транспортер, що призводить до пригнічення зворотного захоплення та накопичення ГАМК у синаптичній щілині, пролонгації її дії на постсинаптичні ГАМК-А- і ГАМК-В-рецептори та до розвитку таких ефектів:

1. **Протисудомний** та міорелаксуючий ефекти локалізовані на рівні спинного мозку та коркових структур.

2. **Помірна седативна дія** (зниження активності ЦНС).

3. **Анксиолітичний ефект** (посилення ГАМК-ергічного інгібування в лімбічних структурах мозку).

**Вальпроєва кислота:** через підвищення ГАМК-ергічної активності та стабілізацію нейрональних мембран, блокаду натрієвих і кальцієвих каналів і зниження збуджувальної нейротрансмісії проявляє такі ефекти:

1. **Протисудомний (антиконвульсивний) ефект** завдяки інгібуванню ГАМК-трансамінази та посиленню синтезу та підвищення рівня ГАМК у ЦНС.

2. **Нормотимічний (стабілізатор настрою)** через вплив на ГАМК-ергічну передачу та модулювання внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.

3. **Центральний седативний ефект (помірний)** зумовлений посиленням гальмівних процесів у ЦНС.

4. **Протимігренозний ефект** через стабілізацію нейрональної активності та вплив на тригеміноваскулярну систему.

5. **Мембраностабілізуючий ефект** внаслідок блокади потенціалзалежних натрієвих каналів, частково Т-типу кальцієвих каналів.

6. **Нейропротекторні властивості (помірно виражені).** Через зниження глутаматергічної активності зменшує ексайтотоксичність.

### ***Побічні фармакологічні ефекти***

#### ***Баклофен:***

➤ **Психічні розлади:** сплутаність свідомості, безсоння, дезорієнтація, ейфорія, збудження, депресія, галюцинації, кошмарні сновидіння, марення, зниження судомної готовності і збільшення кількості судомних приступів (особливо у пацієнтів з епілепсією), синдром апное під час сну.

➤ **З боку нервової системи:** сонливість, седація, дихальна депресія, відчуття пустоти у голові, енцефалопатія, втомлюваність, головний біль, атаксія, парестезії, порушення мовлення, розлад смаку, вертиго, шум у вухах.

➤ **З боку органів зору:** порушення зору, порушення акомодатії, ністагм.

➤ **З боку серцево-судинної системи:** зниження хвилинного об'єму серця, почуття задухи, дуже часте серцебиття, біль у грудній клітці, зниження артеріального тиску, запаморочення, набряки стоп.

➤ **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, сухість у роті, розлад смаку, відраза до їжі, позиви до блювання, блювання, запор, діарея, болі у животі.

➤ **З боку печінки і жовчних шляхів:** порушення функції печінки.

➤ **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** висипання, підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка.

➤ **З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:** слабкість, біль у м'язах, тремор, м'язове тремтіння.

➤ **З боку нирок і сечовивідних шляхів:** поліурія, нетримання сечі, сечовипускання з болем, затримка сечовипускання, нічний енурез, гематурія, анурія.

➤ **З боку метаболізму і обміну речовин:** збільшення маси тіла

➤ **З боку дихальної системи, грудної клітки і органів середостіння:** пригнічення дихання, відчуття закладеності носа.

➤ **Загальні порушення:** слабкість, втомлюваність, виснаження, гіпотермія.

**Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана**

➤ **З боку центральної нервової системи:** седація, сонливість, загальмованість, запаморочення, атаксія, порушення координації, зниження концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій, антероградна амнезія (особливо характерна для мідазоламу), м'язова слабкість, у високих дозах – сплутаність свідомості, ступор, кома.

➤ **Парадоксальні реакції (рідкісні, але клінічно значущі):** психомоторне збудження, агресивність, дратівливість, безсоння, тривожність, галюцинації (частіше у літніх і дітей).

➤ **Респіраторні ефекти:** пригнічення дихання (дозозалежне), ризик зростає при: внутрішньовенному введенні (мідазолам), комбінації з опіоїдами, алкоголем, може призводити до **апное** у тяжких випадках.

➤ **Серцево-судинні ефекти:** помірна артеріальна гіпотензія, брадикардія (рідко), більш виражені при парентеральному введенні.

➤ **Формування залежності: психічна та фізична залежність,** ризик зростає при тривалому застосуванні у високих дозах короткодіючих препаратів (алпразолам).

➤ **Синдром відміни:** тривожність, безсоння, тремор, пітливість, судоми (у тяжких випадках), ребаунд-ефекти (посилення симптомів, які лікували).

➤ **Толерантність:** зниження ефективності при тривалому застосуванні (особливо седативного та снодійного ефектів).

➤ **Шлунково-кишкові ефекти:** нудота, сухість у роті, зміни апетиту (рідко).

➤ **Алергічні реакції (рідко):** висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк (поодинокі випадки).

➤ **Особливості окремих препаратів:**

- *мідазолам* – виражена амнезія, високий ризик респіраторної депресії при в/в введенні;

- *алпразолам* – високий потенціал залежності та виражений синдром відміни;

- *діазепам* – кумуляція через активні метаболіти та тривала седація;

- *лоразепам* – менш виражена кумуляція, але значна седація;

- *левана* – типові для класу ефекти.

### ***Споріднені з бензодіазепінами зопіклон, золпідем, залеплон***

➤ **З боку центральної нервової системи:** сонливість, денна седація, запаморочення, головний біль, зниження уваги та швидкості психомоторних реакцій, антероградна амнезія (частіше при золпідемі), порушення координації, атаксія (ризик падінь, особливо у літніх).

➤ **Порушення поведінки та психіки (парадоксальні реакції):** збудження, дратівливість, агресивність, тривожність, депресивні симптоми, галюцинації, сплутаність свідомості, **комплексні поведінкові акти у сні:** сомнамбулізм, керування автомобілем у стані сну, нічне переїдання (особливо характерно для золпідему).

➤ **Респіраторні ефекти:** підвищений ризик пригнічення дихання при поєднанні з алкоголем, опіоїдами, наявності синдрому обструктивного апное уві сні.

➤ **Формування залежності та зловживання:** психічна залежність – ризик зростає при тривалому застосуванні та високих дозах особливо для золпідему та зопіклону.

➤ **Синдром відміни та ребаунд-ефекти:** безсоння, тривожність, дратівливість, рідко – тремор, судоми (при тривалому застосуванні).

➤ **Толерантність:** зниження снодійного ефекту при тривалому прийомі, формується швидше при регулярному застосуванні.

➤ **Шлунково-кишкові ефекти:** нудота, блювання, сухість у роті, гіркий / металевий присмак (характерний для зопіклону).

➤ **Алергічні та інші реакції:** висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк (рідко, але потенційно небезпечний).

***Барбітурати фенobarбітал, бензобарбітал.*** Депресанти ЦНС із низьким терапевтичним індексом, що зумовлює значну кількість дозозалежних і потенційно небезпечних побічних ефектів:

➤ **З боку центральної нервової системи:** виражена седація, сонливість, загальмованість, когнітивні порушення (зниження пам'яті, уваги), атаксія, порушення координації, дизартрія; у високих дозах – ступор, **кома**.

➤ **Респіраторні ефекти:** дозозалежне пригнічення дихального центру, зниження чутливості до CO<sub>2</sub>, ризик апное; посилюється при комбінації з алкоголем, опіоїдами, бензодіазепінами.

➤ **Серцево-судинні ефекти:** артеріальна гіпотензія, зниження серцевого викиду, брадикардія (рідко); при передозуванні – колапс.

➤ **Формування залежності:** високий ризик психічної та фізичної залежності, швидке формування при тривалому застосуванні; більш виражена, ніж у бензодіазепінів.

➤ **Синдром відміни:** тривожність, безсоння, тремор, слабкість, делірій, судоми (часто тяжкі, загрозливі для життя).

➤ **Толерантність:** розвивається до седативного та снодійного ефектів, частково до протисудомного ефекту, перехресна толерантність з алкоголем та іншими депресантами ЦНС.

➤ **Парадоксальні реакції:** збудження, агресія, дратівливість (частіше у дітей і літніх).

➤ **Гематологічні ефекти:** мегалобластна анемія (через порушення метаболізму фолатів), лейкопенія (рідко).

➤ **Алергічні реакції:** висипання, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, тяжкі реакції: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

➤ **Гепатотоксичність і ферментна індукція:** індукція мікросомальних ферментів печінки (CYP450) прискорення метаболізму багатьох ЛЗ, можливе ураження печінки при тривалому застосуванні.

➤ **Інші ефекти:** нудота, блювання, головний біль, порушення сну (при хронічному застосуванні), сексуальна дисфункція (рідко).

#### ***Вігабатрин:***

➤ **Порушення психіки:** збудження, агресивність, нервозність, депресія, параноїдальна реакція, безсоння, гіпоманія, манія, психотичні розлади, суїцидальні спроби.

➤ **З боку нервової системи:** сонливість, порушення мовлення, головний біль, запаморочення, парестезія, порушення уваги та пам'яті, зниження розумових здібностей (порушення мислення), тремор, порушення координації (атаксія), енцефалопатія.

➤ **З боку органів зору:** дефекти поля зору, помутніння зору, подвійне бачення, ністагм, ураження сітківки (переважно периферичні).

➤ **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, біль у животі.

➤ **З боку шкіри і підшкірних тканин:** алопеція, висипання, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

➤ **З боку кровоносної та лімфатичної системи:** анемія.

➤ **З боку кістково-м'язової та сполучної тканини:** артралгія.

➤ **Загальні розлади :** втома, набряки, дратівливість.

**Тіагабін.** Побічні ефекти пов'язані з надмірною ГАМК-ергічною активністю в ЦНС:

➤ **З боку центральної нервової системи:** запаморочення, сонливість, загальмованість, сплутаність свідомості, слабкість, астенія, порушення концентрації уваги, сповільнення психомоторних реакцій, тремор, атаксія, порушення координації.

➤ **Психічні та поведінкові порушення:** дратівливість, тривожність, депресивні симптоми, емоційна лабільність, галюцинації (рідко), у поодиноких випадках – суїцидальні думки (клас-ефект протиепілептичних засобів).

- **З боку органа зору:** порушення зору: диплопія, затуманення зору.
- **Шлунково-кишкові ефекти:** нудота, біль у животі, діарея (рідше).
- **Інші ефекти:** пітливість, головний біль, безсоння (іноді, попри седативний ефект).

**Вальпроєва кислота:** має широкий спектр побічних реакцій, зумовлених впливом на ГАМК-ергічну передачу, іонні канали та метаболічні процеси в печінці:

➤ **З боку центральної нервової системи:** сонливість, седація, запаморочення, тремор (дозозалежний, досить характерний), атаксія, головний біль, сплутаність свідомості (при високих дозах).

➤ **Шлунково-кишкові ефекти:** нудота, блювання, диспепсія, біль у животі, діарея або запор, зниження апетиту (на початку лікування).

➤ **Гепатотоксичність:** підвищення рівня трансаміназ, тяжке ураження печінки (рідко, але потенційно летальне), особливо у дітей до 2 років, при комбінованій протиепілептичній терапії, необхідний регулярний моніторинг функції печінки.

➤ **Панкреатотоксичність:** гострий панкреатит (рідко, але тяжкий), може виникати незалежно від тривалості терапії.

➤ **Метаболічні порушення:** гіперамоніємія (можливий розвиток енцефалопатії), збільшення маси тіла, інсулінорезистентність (іноді).

➤ **Гематологічні ефекти:** тромбоцитопенія (дозозалежна), порушення агрегації тромбоцитів (підвищений ризик кровотеч), лейкопенія (рідко), анемія.

➤ **Ендокринні та репродуктивні ефекти:** порушення менструального циклу, синдром полікістозних яєчників (при тривалому застосуванні), гіперандрогенія.

➤ **Тератогенність:** високий ризик вроджених вад – дефекти нервової трубки, когнітивні порушення у дітей при пренатальному впливі.

➤ **Дерматологічні реакції:** алопеція (оборотна), висипання, рідко тяжкі реакції: синдром Стівенса-Джонсона.

➤ **Інші ефекти:** периферичні набряки, порушення слуху (рідко), гіпотермія (поодинокі випадки).

### ***Показання та протипоказання до застосування ГАМК-ергічних ЛЗ***

#### **Показання**

**Баклофен.** Спастичні стани під час:

- розсіяного склерозу;
- інших уражень спинного мозку (наприклад пухлини спинного мозку, сирингомієлія, хвороба рухового нейрона, поперековий мієліт, травми спинного мозку);
- мозкових інсультів;
- церебрального паралічу;

- запалення оболонок спинного і головного мозку;
- травм голови.

**Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана:**

1. Тривожні розлади: генералізований тривожний розлад, панічні атаки, ситуаційна тривога (короткочасне застосування), особливо: алпразолам – панічні розлади, лоразепам – виражена тривога, ажитація.

2. Безсоння (інсомнія): короткочасне лікування порушень сну: труднощі засинання, часті нічні пробудження. Частіше використовують: лоразепам та діазепам (рідше через тривалу дію).

3. Судомні стани: епілептичний статус, гострі судомні напади, фебрильні судоми у дітей. Препарати вибору: діазепам (в/в, ректально) та лоразепам (в/в – триваліша дія).

4. Премедикація та анестезіологія: седація перед оперативними втручаннями, індукція та підтримка анестезії, седація у відділеннях інтенсивної терапії. Основний препарат: мідазолам (швидкий початок і коротка дія).

5. М'язові спазми: спастичність при неврологічних захворюваннях, м'язові контрактури, травматичні спазми. Частіше використовують діазепам.

6. Алкогольний абстинентний синдром: тремор, тривога, збудження, профілактика делірію. Частіше використовують діазепам та лоразепам.

7. Психомоторне збудження: ажитація при психічних розладах, гострі стани з агресією. Використовують лоразепам та діазепам.

8. Інші показання: купірування гострих панічних станів, допоміжна терапія при епілепсії, седація при діагностичних процедурах (ендоскопія, МРТ).

**Споріднені з бензодіазепінами зопіклон, золпідем, залеплон:** тяжкі розлади сну – ситуативне та тимчасове безсоння, безсоння, що проявляється утрудненням засинання.

**Барбітурати фенobarбітал, бензобарбітал:** епілепсія, епілептичний статус, лікування безсудомних і поліморфних епілептичних нападів у комбінації з іншими протиепілептичними засобами; гострі судомні напади у хворих на правець, проведення анестезії, хорея, спастичні паралічі, спазм периферичних артерій, еклампсія, гемолітична хвороба новонароджених.

**Вігабатрин.** В комбінації з іншими протиепілептичними лікарськими засобами для лікування пацієнтів із резистентною парціальною епілепсією, із вторинною генералізацією або без неї, у разі неефективності або поганої переносимості відповідних комбінацій лікарських засобів. Застосовувати як монотерапію при інфантильних спазмах (синдром Веста).

**Тіагабін:** парціальні епілептичні напади, комбінована терапія епілепсії.

### ***Вальпроєва кислота:***

1. Як монотерапія у разі первинної генералізованої епілепсії: клоніко-тонічних нападів (великих епілептичних нападів) з міоклонічними судомами або без них, абсансів (малих епілептичних нападів), міоклонічних нападів, комбінованих тоніко-клонічних нападів та абсансів; доброякісної парціальної епілепсії, зокрема роландичної епілепсії.

2. Як монотерапія або у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами при вторинній генералізованій епілепсії та простих або складних парціальних епілептичних нападах.

3. Якщо монотерапія не є достатньо ефективною, показане комбіноване застосування вальпроєвої кислоти / вальпроату з іншим протисудомним препаратом.

### **Протипоказання**

#### ***Баклофен:***

1. Підвищена чутливість до баклофену або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

2. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення.

3. Порфірія.

#### ***Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана:***

1. Підвищена чутливість до бензодіазепінів або до будь-якого з компонентів препарату.

2. Міастенія gravis.

3. Тяжка дихальна недостатність, синдром нічного апное.

4. Тяжка печінкова недостатність.

5. Фобічні або нав'язливі стани, хронічні психози, алкогольна та наркотична залежність (за винятком гострого абстинентного синдрому).

#### ***Споріднені з бензодіазепінами зоніклон, золпідем, залеплон:***

1. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу.

2. Період годування груддю.

3. Тяжка печінкова недостатність.

4. Тяжка дихальна недостатність.

5. Тяжке порушення функцій нирок.

6. Синдром нічного апное.

7. Тяжка міастенія.

8. Дитячий вік.

#### ***Барбітурати фенobarбітал, бензобарбітал:***

1. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів лікарського засобу.

2. Виражена артеріальна гіпотензія

3. Декомпенсація серцевої діяльності.

4. Тяжкі паренхіматозні ураження печінки, печінкова недостатність.

5. Ураження нирок із порушенням їх функції.

6. Анемія, порфірія.
7. Бронхіальна астма, дихальна недостатність.
8. Тяжка міастенія.
9. Цукровий діабет, гіпертиреоз, наднирковозалозна недостатність.
10. Гіперкінезія, депресивні стани, депресивні стани із суїцидальними спробами, алкоголізм, наркоманія.
11. Період вагітності або годування груддю.
12. Дитячий вік до 3 років.

**Вігабатрин:** підвищена чутливість до вігабатрину або будь-яких допоміжних речовин лікарської форми.

**Тіагабін:**

1. Підвищена чутливість до тіагабіну або будь-якого компонента препарату.
2. При судомах іншого типу, ніж ті, для яких він призначений, наприклад у пацієнтів із генералізованими тоніко-клонічними нападами без фокусної епілепсії, оскільки препарат може провокувати судоми або підвищувати їх частоту, що є специфічним парадоксальним ефектом.
3. Важкі порушення функції печінки,
4. При комбінації з іншими потужними депресантами ЦНС
5. Застосування у вагітних та годуючих жінок.
6. Психічні розлади або схильністю до депресії.

**Вальпроєва кислота:**

1. Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними.
2. Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності.
3. Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.
4. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Відомості у сімейному анамнезі про порушення функції печінки, що призвели до смерті близьких родичів (рідні брат, сестра), які отримували вальпроєву кислоту.
5. Порушення циклу сечовини.
6. Комбінація з мефлохіном і препаратами звіробію.
7. Пацієнтам з мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма, наприклад пацієнтам із синдромом Альперса – Гуттенлохера, дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам із порушенням орнітинового циклу в анамнезі.

## **Можливі лікарські взаємодії ГАМК-ергічних ЛЗ**

### **Баклофен:**

➤ Одночасне застосування баклофену з іншими препаратами, які пригнічують активність ЦНС, такими як інші міорелаксанти (тизанідин), із синтетичними опіатами або з алкоголем посилює їх седативну дію, тому що у пацієнтів, які застосовують баклофен, підвищується ризик розвитку дихальної депресії. Крім того, повідомлялося про гіпотензію при одночасному застосуванні морфіну та інтратекально баклофену.

➤ Слід проводити ретельний моніторинг серцевої діяльності і функціонування дихальної системи, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями судинної і дихальної систем та зі слабкістю дихальної мускулатури.

➤ Баклофен може посилювати гіперкінезію у пацієнтів, які приймають одночасно солі літію.

➤ Трициклічні антидепресанти можуть потенціювати дію баклофену і значно знизити м'язовий тонус.

➤ Баклофен потенціює дію антигіпертензивних засобів (може бути необхідним коригування дозування).

➤ Лікарські засоби, які впливають на функцію нирок (наприклад ібупрофен), уповільнюють виведення баклофену, що є причиною виникнення симптомів отруєння (див. розділ «Особливості застосування»).

➤ У пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймають препарати з леводопой і карбідопой, у разі комбінованого застосування з баклофеном можливе виникнення сплутаності свідомості, галюцинацій, нудоти і психічного збудження. Повідомлялося про загострення симптомів паркінсонізму. Тому слід з обережністю застосовувати одночасно баклофен та леводопу чи карбідопу.

➤ Баклофен збільшує аналгезію, спричинену фентанілом.

### **Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана:**

➤ Фармакокінетична взаємодія: окиснювальний метаболізм бензодіазепінів здійснюється за участю ізоферментів CYP 3A та CYP 2C19. Оксазем та темазепам у подальшому кон'югуються з глюкуроновою кислотою. Субстанції, які є модуляторами CYP 3A та/або CYP 2C19, потенційно можуть змінювати фармакокінетику бензодіазепінів. Препарати циметидину, кетоконазолу, флувоксаміну, флуоксетину та омепразолу інгібують CYP 3A та CYP 2C19, що може призвести до посилення та тривалого седативного ефекту. Існують дані, що метаболічна елімінація фенітоїну впливає на бензодіазепіни. Цизаприд може призвести до тимчасового посилення седативного ефекту при пероральному застосуванні бензодіазепінів завдяки швидкому всмоктуванню.

➤ Фармакодинамічні взаємодії: посилення седативного ефекту, респіраторного та гемодинамічного ефектів може виникати при одночасному застосуванні бензо-

діазепінів з депресантами центральної дії, такими як нейролептики, транквілізатори / заспокійливі засоби, антидепресанти, снодійні, протиепілептичні засоби, наркотичні анальгетики, анестетики та седативні антигістамінні препарати або алкоголь.

➤ Під час лікування бензодіазепінами не слід вживати алкоголь.

***Споріднені з бензодіазепінами зопіклон, золпідем, залеплон:***

➤ Інгібітори ЦНС можуть зумовлювати адитивні пригнічувальні ефекти ЦНС та знижувати концентрацію уваги у пацієнта такі, як похідні морфіну (анальгетики, протикашльові засоби та засоби замісного лікування наркозалежності), нейролептики, барбітурати, бензодіазепіни, небензодіазепінові анксіолітики (такі як мепробамат), снодійні препарати, седативні антидепресанти (амітриптилін, докsepін, міансерин, міртазапін, триміпрамін), седативні H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати, антигіпертензивні препарати центральної дії, баклофен і талідомід.

➤ Призначення разом з іншими депресантами ЦНС або в разі вживання алкоголю необхідно брати до уваги можливе потенціювання ефекту пригнічення дихальної функції бензодіазепінами при їх призначенні разом із морфіноподібними речовинами, іншими бензодіазепінами або фенobarбіталом, особливо у пацієнтів літнього віку.

➤ Комбінація з алкоголем (як напій або допоміжна речовина) потенціює седативний ефект бензодіазепінів та споріднених з ними речовин.

➤ Натрію оксибутират викликає посилення пригнічення ЦНС.

➤ Рифампіцин викликає зниження плазматичних концентрацій та ефективності споріднених з бензодіазепінами препаратів внаслідок посилення його метаболізму в печінці.

➤ Барбітурати викликають підвищення ризику пригнічення дихальної функції, яке може бути летальним у разі передозування.

➤ Інші засоби, що пригнічують активність ЦНС викликають посилення пригнічення активності ЦНС: похідні морфіну (анальгетики, протикашльові засоби та препарати для замісної терапії при лікуванні наркотичної залежності, окрім бупренорфіну), нейролептики, барбітурати, анксіолітики, інші снодійні, седативні антидепресанти, протиепілептичні лікарські засоби, анестетики, седативні H<sub>1</sub>-антигістамінні засоби, антигіпертензивні засоби центральної дії, баклофен, талідомід, пізотифен.

➤ Клозапін підвищує ризик розвитку колапсу із зупинкою дихання та/або зупинкою серця.

➤ Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, нелфінавір, ритонавір спричиняють незначне посилення седативних ефектів споріднених із бензодіазепінами препаратів.

### ***Барбітурати фенобарбітал, бензобарбітал:***

➤ Індукують ферменти печінки, що може прискорювати метаболізм деяких лікарських засобів, які метаболізуються цими ферментами, включаючи парацетамол, саліцилати, непрямі антикоагулянти, серцеві глікозиди (дигітоксин), протимікробні (хлорамфенікол, доксициклін, метронідазол, рифампіцин, сульфаніламід), противірусні, протигрибкові (гризеофульвін, ітраконазол), протиепілептичні (протисудомні), психотропні (трициклічні антидепресанти), гормональні (естрогени, прогестогени, кортикостероїди, тиреоїдні гормони), імуносупресивні (глюкокортикостероїди, циклоспорин, цитостатики), антиаритмічні, антигіпертензивні (блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів), пероральні цукрознижувальні лікарські засоби тощо.

➤ Можуть прискорювати метаболізм пероральних контрацептивів, що призводить до втрати їхнього ефекту.

➤ Можливий вплив на концентрацію фенітоїну в крові, а також карбамазепіну та клоназепаму.

➤ Посилюють дію аналгетиків, анестетиків, нейролептиків, транквілізаторів. Під час застосування препаратів з іншими лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, можливе взаємне посилення дії (седативно-снодійного ефекту), що може супроводжуватися пригніченням дихання.

➤ Алкоголь посилює дію лікарського засобу і може збільшувати його токсичність.

➤ Лікарський засіб підвищує токсичність метотрексату.

➤ Лікарські засоби, які мають властивості кислот (аскорбінова кислота, хлорид амонію), та препарати, що містять вальпроєву кислоту, посилюють дію барбітуратів.

➤ Пацієнтів, які одночасно отримують лікування вальпроатами та фенобарбіталом, слід контролювати на наявність ознак гіперамоніємії. У половині зареєстрованих випадків гіперамоніємія протікала безсимптомно і не обов'язково призводила до енцефалопатії.

➤ Інгібітори МАО пролонгують ефект фенобарбіталу.

➤ Рифампіцин може знижувати ефект фенобарбіталу.

➤ При застосуванні разом з препаратами золота збільшується ризик ураження нирок.

➤ При тривалому одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами існує ризик утворення виразки шлунка та кровотечі.

➤ Одночасне застосування фенобарбіталу разом із зидовудином посилює токсичність обох лікарських засобів.

### ***Вігабатрин:***

- Оскільки вігабатрин не метаболізується, не зв'язується білками та не є індуктором цитохрому Р450, взаємодія з іншими лікарськими засобами малоімовірна.
- Концентрації в плазмі карбамазепіну, фенобарбіталу та вальпроату натрію також відстежувалися в процесі контрольованих клінічних досліджень, і клінічно значущих взаємодій не виявлено.
- Вігабатрин може спричиняти зменшення вимірюваної активності аланін-амінотрансферази (АЛТ) в плазмі і, меншою мірою, аспартатамінотрансферази (АСТ). Величина супресії АЛТ, як повідомлялося, різнилася від 30 до 100 %. Тому такі печінкові показники у пацієнтів, які приймають вігабатрин, можуть бути хибними.
- Вігабатрин може збільшувати кількість амінокислот у сечі, що може бути причиною хибного позитивного результату тесту на певні рідкісні генетичні метаболічні розлади (наприклад, на альфа-аміноадипічну ацидурію).
- Супутнє застосування вігабатрину і клоназепаму може посилити седативний ефект.

### ***Тіагабін:***

- Індуктори СYP3A4 (наприклад карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн) знижують концентрацію тіагабіну в плазмі, що може призводити до зменшення протисудомної ефективності.
- Інгібітори СYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол) підвищують концентрацію тіагабіну, що збільшує ризик седації, тремору, атаксії та когнітивних порушень.
- Одночасне застосування з бензодіазепінами, барбітуратами, опіоїдами, алкоголем, нейролептиками посилює седативний ефект, сонливість та когнітивне пригнічення.
- Потрібен контроль за психомоторними функціями, особливо у літніх пацієнтів.
- Комбінація із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або трициклічними антидепресантами може підвищувати ризик тривожності, депресивних симптомів та сплутаності свідомості, хоча клінічно це відбувається рідко.
- Алкоголь потенціює седативну дію тіагабіну, підвищує ризик падінь, когнітивного пригнічення та пригнічення дихання.

### ***Вальпроєва кислота***

#### **Протипоказані комбінації**

- *З меффлохіном:* ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та судомний ефект меффлохіну.
- *З препаратами звіробою:* ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

### **Комбінації, що не рекомендуються**

➤ *З ламотриджином.* Підвищений ризик посилення токсичності ламотриджину, особливо виникнення серйозних реакцій з боку шкіри (синдром токсичного епідермального некролізу). Крім того, можливе підвищення концентрації ламотриджину в плазмі (його метаболізм у печінці уповільнюється під дією вальпроату натрію). Якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

➤ *З препаратами групи карбапенемів.* Повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти у крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів (паніпенем / меропенем / іміпенем і т. п.), що призводять до 60–100 % зниження рівнів вальпроєвої кислоти протягом двох днів, іноді пов'язаного із судомами. У зв'язку зі швидким зниженням рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, які застосовують вальпроєву кислоту (див. «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний моніторинг рівня вальпроєвої кислоти у крові.

### **Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні**

➤ *З азтреонамом:* ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

➤ *З карбамазепіном:* збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі крові та корекція їхнього дозування.

➤ *З фелбаматом:* збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі внаслідок зменшення на 22–50 % кліренсу вальпроєвої кислоти та ризик передозування. Рекомендується клінічний контроль і контроль результатів лабораторних аналізів та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни. Крім того, вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на величину до 16 %.

➤ *З фенобарбіталом та як екстраполяція з примідоном:* збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з ознаками передозування внаслідок інгібування печінкового метаболізму, яке найбільш часто виникає у дітей. Крім того, зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу. Рекомендується клінічне спосте-

реження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу при появі будь-яких ознак седативного ефекту. Особливо ретельно слід контролювати концентрації обох протисудомних засобів у плазмі крові.

➤ *З фенітоїном та як екстраполяція з фосфенітоїном*: зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція їхнього дозування.

➤ *З холестираміном*: може знижувати абсорбцію препарату конвулекс.

➤ *З рифампіцином*: ризик виникнення судом внаслідок посилення печінкового метаболізму вальпроату під дією рифампіцину. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, проведення лабораторних досліджень та, можливо, корекція дози протисудомного засобу під час лікування рифампіцином та після його відміни.

➤ *З топіраматом*: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти, при одночасному застосуванні з топіраматом. Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у разі появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

➤ *Із зидовудином*: ризик посилення побічних реакцій зидовудину, особливо з боку крові, внаслідок зменшення його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти. Рекомендується регулярне клінічне спостереження та контроль результатів лабораторних аналізів. Протягом перших двох місяців одночасного застосування слід виконувати аналіз крові для виявлення анемії.

### **Комбінації, які слід брати до уваги**

➤ *З німодипіном* (перорально та як екстраполяція – парентерально): ризик посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти).

### **Інші види взаємодії**

➤ *Пероральні контрацептиви*. Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

➤ *Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни*. Вальпроат може потенціювати ефекти інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, ІМАО, антидепресанти і бензодіазепіни. У зв'язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії.

➤ *Літій.* Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці крові.

➤ Дані клінічного дослідження показали, що додавання *оланзапіну* до терапії вальпроатом або літієм значно підвищує ризик виникнення побічних реакцій, пов'язаних із оланзапіном, а саме: нейтропенії, тремору, сухості у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розладів мовлення та сонливості.

➤ *Циметидин або еритроміцин.* Одночасне застосування з *циметидином* або *еритроміцином* з високою ймовірністю буде призводити до збільшення сироваткових концентрацій вальпроєвої кислоти (через зниження печінкового метаболізму вальпроєвої кислоти).

➤ Застосування вальпроатів одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (такими як *ацетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

➤ Вальпроат може збільшувати концентрацію вільної фракції *варфарину* через конкурування за місця зв'язування з альбуміном, тому у пацієнтів, які отримують *антагоністи вітаміну К*, слід більш ретельно контролювати протромбіновий час.

➤ *Темозоломід.* Одночасне застосування темозоломід у та вальпроату може спричинити невелике зниження кліренсу темозоломід у, але немає даних щодо клінічного значення цієї взаємодії.

➤ *Кветіапін.* Одночасне застосування вальпроату і кветіапіну підвищує ризик розвитку нейтропенії / лейкопенії.

➤ *Оланзапін.* Вальпроєва кислота може знижувати концентрації оланзапіну у плазмі крові.

➤ *Клозапін.* Одночасне застосування вальпроату і клозапіну збільшує ризик нейтропенії та міокардиту, спричиненого клозапіном. Якщо одночасне застосування вальпроату з клозапіном є необхідним, потрібно проводити ретельний моніторинг щодо розвитку вказаних явищ.

### **Особливості застосування ГАМК-ергічних ЛЗ у різних вікових категоріях**

#### **Баклофен**

**Діти.** Баклофен можна застосовувати дітям віком 0–18 років для симптоматичного лікування спастичних станів церебрального генезу, що виникли внаслідок дитячого церебрального паралічу, порушення мозкового кровообігу або за наявності неопластичної або дегенеративної патології мозку. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг для дітей віком до 8 років. Для дітей віком від 8 років максимальна добова доза становить 60 мг. Баклофен у вигляді таблеток не слід призначати дітям із масою тіла менше 33 кг.

**Літні пацієнти.** Слід бути особливо обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку (підвищення ризику виникнення побічних ефектів).

**Вагітні / грудне вигодовування.** Баклофен проникає через плацентарний бар'єр. Баклофен можна застосовувати у період вагітності (особливо у I триместрі вагітності) тільки у разі, якщо користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода. Відзначено тільки один випадок синдрому відміни (судоми) у семи-денного новонародженого, мати якого приймала баклофен у дозі 80 мг на добу у період вагітності. Судоми, які спробували лікувати стандартними протисудомними препаратами, зникли після 30 хв після введення баклофену. Баклофен проникає у грудне молоко, але якщо препарат приймають у терапевтичних дозах в надзвичайно малих кількостях, тому не очікується появи небажаних реакцій у новонародженого.

***Бензодіазепіни діазепам, алпразолам, лоразепам, мідазолам, левана***

**Діти.** Бензодіазепіни можна застосовувати у дітей у разі гострої необхідності тільки тоді, коли прийом інших альтернативних лікарських засобів є неможливим. Тривалість лікування має бути якомога коротшою.

**Літні пацієнти.** Пацієнтам літнього віку та ослабленим хворим необхідним є зниження дози. У зв'язку з міорелаксантичним ефектом існує ризик падінь і переломів у цій групі пацієнтів.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Не застосовувати в період вагітності. Бензодіазепіни проникають у грудне молоко, тому в разі необхідності лікування цим препаратом слід припинити годування груддю. Якщо препарат призначають жінкам репродуктивного віку, вони мають повідомити лікаря щодо припинення лікування, якщо вони завагітніли або підозрюють, що вагітні.

***Споріднені з бензодіазепінами зопіклон, золпідем, залеплон***

**Діти.** На цей час недостатньо клінічних даних стосовно застосування споріднених з бензодіазепінами ЛЗ дітям, тому застосовувати препарати цієї категорії пацієнтів протипоказано.

**Літні пацієнти.** Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до снодійних засобів, отже, споріднені з бензодіазепінами ЛЗ у максимальному дозуванні не рекомендується застосовувати у цій групі пацієнтів.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Вагітним не слід приймати споріднені із бензодіазепінами ЛЗ у зв'язку з відсутністю клінічних досліджень з участю вагітних. Жінку фертильного віку слід попередити про необхідність припинення лікування у разі запланованої або передбачуваної вагітності. Якщо за медичними показаннями споріднені з бензодіазепінами ЛЗ призначає лікар протягом останніх місяців вагітності або під час пологів, слід очікувати впливу на новонародженого. У цьому випадку може з'явитися гіпотермія, артеріальна гіпотензія або помірна дихальна депресія. Існує ризик, що немовлята жінок, які у період вагітності (в останні кілька тижнів вагітності) тривало приймали препарат, матимуть фізичну залежність з небезпекою розвитку синдрому відміни. Через проникнення

у грудне молоко споріднені з бензодіазепінами ЛЗ протипоказані жінкам, які годують груддю.

### ***Барбітурати фенobarбітал, бензobarбітал***

**Діти.** Застосовують у педіатричній практиці. Дітям віком до 3 років застосовувати у формі суспензії. Термін лікування залежить від перебігу захворювання.

**Літні пацієнти.** Використання барбітуратів у геріатричних пацієнтів повинно бути суворо індивідуалізованим, з ретельною оцінкою співвідношення користь / ризик, регулярним моніторингом стану пацієнта та мінімізацією тривалості терапії. Застосування барбітуратів (зокрема фенobarбіталу та бензobarбіталу) у пацієнтів літнього віку має низку клінічно значущих особливостей, які обумовлені віковими змінами фармакокінетики, фармакодинаміки та підвищеною чутливістю центральної нервової системи.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Застосування барбітуратів протягом I триместру вагітності протипоказане. При застосуванні барбітуратів протягом III триместру вагітності можливе виникнення фізичної залежності, що призводить до появи синдрому відміни у новонародженого, який проявляється судомою, збудженістю, порушенням згортання крові. Застосування барбітуратів під час пологів може призводити до пригнічення дихання у новонародженого. Барбітурати у значній кількості проникають в грудне молоко і можуть пригнічувати ЦНС дитини, тому у разі необхідності застосування лікарського засобу слід припинити годування грудьми.

### ***Вігабатрин***

**Діти.** Вігабатрин можна застосовувати дітям віком 0–18 років. Рекомендована початкова доза – 50 мг/кг/добу. За необхідності її можна титрувати протягом однотижневого періоду. При застосуванні доз до 150 мг/кг/добу спостерігалася належна переносимість.

**Літні пацієнти.** Оскільки вігабатрин виводиться нирками, слід виявляти обережність, призначаючи препарат особам літнього віку і, зокрема, пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв. Може потребуватися коригування дози або частоти застосування. Такі пацієнти можуть реагувати на нижчу дозу препарату. Слід контролювати стан пацієнтів щодо побічних ефектів, таких як седація або сплутаність свідомості.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Вігабатрин не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан жінки не вимагає лікування вігабатрином. Вігабатрин екскретується у грудне молоко людини. Інформації щодо впливу вігабатрину на новонароджених і немовлят недостатньо. Необхідно ухвалити рішення, чи припинити годування груддю, чи припинити терапію вігабатрином, врахувавши користь від грудного годування для дитини і користь від терапії для жінки.

## ***Тіагабін***

**Діти.** Застосування тіагабіну у дітей є обмеженим і потребує індивідуалізованого підходу, ретельного клінічного нагляду та використання переважно у складі комбінованої терапії резистентних форм епілепсії.

**Літні пацієнти.** Терапію тіагабіном у геріатричних пацієнтів рекомендується починати з мінімальних доз із повільним титруванням, ретельно моніторувати неврологічний та психічний статус, а також оцінювати можливі лікарські взаємодії. Особливої обережності потребують пацієнти з когнітивними порушеннями, печінковою дисфункцією та високим ризиком падінь. Тіагабін може застосовуватися у літніх пацієнтів, але його використання вимагає підвищеної клінічної уваги, регулярного моніторингу та зваженого підходу до вибору дози і супутньої терапії.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Застосування тіагабіну у вагітних і жінок, що годують груддю, не є препаратом вибору, але може бути виправданим у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода або немовляти.

## ***Вальпроєва кислота***

**Діти.** Дітям віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат виключно у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи. Слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів дітям віком до 16 років, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі. У дітей із нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, блювання, випадки цитолізу), епізодами летаргії або коми в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у разі смерті немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натще та після прийому їжі.

**Літні пацієнти.** Пацієнтам літнього віку слід починати лікування з низьких доз із поступовим титруванням. Доцільним є моніторинг не лише загальної концентрації препарату в плазмі, але й клінічних ознак токсичності, за можливості – оцінка вільної фракції. Регулярний контроль функції печінки, рівня аміаку (за показаннями) та показників гемостазу є обов'язковим.

**Вагітні / грудне вигодовування.** Вальпроат протипоказаний під час вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідного альтернативного лікування. Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо не виконуються умови Програми запобігання вагітності. Вальпроат екскретується у грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові

матері. У новонароджених/немовлят, чиї матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові. Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату, слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

### **Контрольні питання**

1. Який механізм дії типових і атипових антипсихотичних препаратів та яку роль відіграє блокада дофамінових  $D_2$ -рецепторів у розвитку їх терапевтичних і побічних ефектів?
2. У чому полягають основні фармакологічні відмінності між типовими нейролептиками (наприклад галоперидол) та атиповими (наприклад клозапін, рисперидон)?
3. Які основні побічні ефекти нейролептиків пов'язані з їх впливом на різні нейромедіаторні системи (дофамінову, серотонінову, холінергічну, гістамінергічну)?
4. Що таке екстрапірамідні побічні реакції, які їх види (гостра дистонія, акатизія, паркінсонізм, пізня дискінезія) та механізми розвитку при застосуванні нейролептиків?
5. Який механізм дії агоністів дофамінових рецепторів (наприклад, праміпексол, ропінірол) та які підтипи дофамінових рецепторів ( $D_1$ – $D_5$ ) беруть участь у реалізації їх терапевтичних ефектів?
6. Які основні показання до застосування агоністів дофаміну в клінічній практиці та в чому полягають їх переваги і недоліки порівняно з леводопою?
7. Які найбільш характерні побічні ефекти агоністів дофамінових рецепторів (психічні, серцево-судинні, гастроінтестинальні) та які механізми їх розвитку?
8. Які основні механізми дії ГАМК-ергічних препаратів і як вони впливають на ГАМК-ергічну нейротрансмісію (через рецептори ГАМК-А та ГАМК-В)?
9. У чому полягають фармакологічні відмінності між бензодіазепінами (наприклад діазепам), барбітуратами (наприклад фенobarбітал) та небензодіазепіновими снодійними (золпідем)?
10. Які основні фармакологічні ефекти ГАМК-ергічних препаратів (анксиолітичний, седативний, протисудомний, міорелаксуючий) та їх клінічне значення?
11. Які типові побічні ефекти та ризики тривалого застосування ГАМК-ергічних засобів (зокрема розвиток толерантності, залежності, синдрому відміни)?
12. Які клінічно значущі лікарські взаємодії характерні для ГАМК-ергічних препаратів та як вони впливають на безпеку їх застосування (наприклад, при комбінуванні з іншими депресантами ЦНС)?

## Ситуаційні задачі

1. Пацієнт 32 років із діагнозом параноїдна шизофренія отримує галоперидол протягом 2 тижнів. На прийомі скаржиться на скутість м'язів, тремор, утруднення рухів і відчуття внутрішнього дискомфорту. Об'єктивно: гіпомімія, ригідність, акатизія.

*Який тип побічних ефектів розвинувся у пацієнта і який механізм їх виникнення.*

*Обґрунтуйте відповідь.*

2. Жінка 45 років із шизоафективним розладом протягом 6 місяців приймає оланзапін. За цей час вона набрала 12 кг маси тіла, з'явилися ознаки інсуліно-резистентності та підвищення рівня глюкози в крові.

*Вкажіть механізм розвитку таких порушень.*

3. Пацієнт 68 років із хворобою Паркінсона протягом 3 років приймає леводопа у комбінації з інгібітором декарбоксилази. Спочатку відзначав значне покращання моторики, однак останні місяці ефект препарату стає короточасним: через 2–3 години після прийому знову з'являються тремор і ригідність.

*Поясніть причину.*

4. Жінка 72 років із хворобою Паркінсона отримує леводопа + карбідопу. Через 2 тижні після підвищення дози у неї з'явилися нудота, ортостатична гіпотензія та епізоди нічних галюцинацій.

*Обґрунтуйте, з чим пов'язаний розвиток зазначених симптомів.*

5. Пацієнт 55 років із тривожним розладом отримує діазепам протягом 10 днів. На фоні лікування відзначає виражену сонливість, зниження концентрації уваги, уповільнення реакцій. Після вживання алкоголю стан різко погіршився: з'явилася виражена загальмованість і нестійка хода.

*Назвіть фармакологічну групу, до якої належить діазепам, та його механізм дії.*

*Поясніть механізм посилення пригнічення ЦНС після вживання алкоголю.*

6. Дитина 8 років із діагнозом «епілепсія» отримує вальпроєву кислоту. Через 2 місяці лікування у дитини з'явилися підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла та періодичне тремтіння рук. Лабораторно – помірне підвищення рівня печінкових ферментів.

*Поясніть механізм протисудомної дії вальпроату та вказаних побічних ефектів.*

## Тестові завдання

1. У чоловіка після тривалого курсу лікування шизофренії виникли явища паркінсонізму. Який із наведених нижче препаратів міг викликати це ускладнення?

*A. Натрію вальпроат.*

*D. Хлорпромазину гідрохлорид.*

*B. Карбамазепін.*

*E. Флуоксетину гідрохлорид.*

*C. Діазепам.*

2. При блюванні центрального генезу широко використовують метоклопраміду гідрохлорид. Який механізм дії цього протиблювотного препарату?

*A. Блокада дофамінових рецепторів.*

*B. Блокада гістамінових рецепторів.*

*C. Стимуляція адренорецепторів.*

*D. Стимуляція синтезу дофаміну.*

*E. Блокада холінорецепторів.*

3. До лікарні невідкладної допомоги доставлено дитину без свідомості, у якої спостерігаються генералізовані тоніко-клонічні судоми. Зі слів супроводжуючого, такий стан триває понад 15 хв. Діагностовано епілептичний статус. Укажіть лікарський засіб для надання невідкладної допомоги в цьому разі.

*A. Діазепам.*

*D. Ламотриджин.*

*B. Габапентин.*

*E. Топірамат.*

*C. Карбамазепін.*

4. У хворого спостерігається тремтіння рук, що пов'язане із хворобою Паркінсона. Дефіцит якого медіатора в стріопалідарних структурах призводить до таких симптомів?

*A. ГАМК.*

*D. Норадреналін.*

*B. Дофамін.*

*E. Серотонін.*

*C. Субстанція Р.*

5. У хворого 65 років діагностовано хворобу Паркінсона. Який засіб, що підвищує вміст дофаміну, слід йому призначити?

*A. Атропину сульфат.*

*D. Циклодол.*

*B. Скополаміну гідробромід.*

*E. Леводопа.*

*C. Амізил.*

6. Для проведення анальгезії наркотичний анальгетик застосували з препаратом бензодіазепінового ряду. Який засіб використали для потенціювання анальгезії?

*A. Хлорпротиксен.*

*D. Карбамазепін.*

*B. Діазепам.*

*E. Імізин.*

*C. Трифтазин.*

7. Трирічну дитину шпиталізовано з приводу випадкового прийому діазепаму. Який із наведених нижче лікарських засобів потрібно призначити для усунення дії бензодіазепінового анксіолітика разом із загальною підтримувальною терапією?

*A. Неостигмін.*

*D. Налоксон.*

*B. Атропін.*

*E. Флумазеніл.*

*C. Ацетилцистеїн.*

8. У другій половині вагітності жінка приймала транквілізатори груп бензодіазепінів. Пологи настали в термін, протікали нормально, але народилася дитина з численними аномаліями розвитку (заяча губа, полідактилія). Як називається описана дія препарату?

*A. Мутагенна.*

*D. –.*

*B. Тератогенна.*

*E. Ембріотоксична.*

*C. Фетотоксична.*

9. Жінці віком 28 років зі скаргами на тривогу, страх, невпевненість у собі, психічне напруження лікар-психіатр призначив діазепам. Який механізм його транквілізуючої дії?

*A. Взаємодія з гістаміновими рецепторами.*

*B. Взаємодія з бензодіазепіновими рецепторами.*

*C. Взаємодія із серотоніновими рецепторами.*

*D. Взаємодія з холінорецепторами.*

*E. Взаємодія з адренорецепторами.*

10. Хворому при безсонні, викликаному емоційними розладами, лікар призначив засіб, що викликає сон завдяки транквілізуючій дії. Який снодійний препарат був призначений пацієнту?

*A. Хлоралгідрат.*

*D. Етамінал-натрій.*

*B. Фенобарбітал.*

*E. Бромізовал.*

*C. Нітразепам.*

## Тема 2. ФАРМАКОЛОГІЯ І ТОКСИКОЛОГІЯ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ ТА ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛІЗМУ

Алкогольна залежність є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини, що характеризується високою поширеністю, значним рівнем інвалідизації населення та негативним впливом на демографічні показники. Хронічне вживання етилового спирту призводить до розвитку соматичних, неврологічних і психічних порушень, зниження працездатності, погіршення якості життя пацієнтів та зростання смертності. Алкогольна залежність також пов'язана з підвищеним ризиком травматизму, серцево-судинних ускладнень, інфекційних захворювань та метаболічних порушень, що визначає її значну соціальну та клінічну значущість.

Етиловий спирт належить до депресантів центральної нервової системи та чинить дозозалежну психотропну дію. У малих дозах він викликає ейфорію, зниження критичної оцінки поведінки, порушення уваги та координації рухів, у середніх дозах проявляється седативним ефектом, а у великих – пригніченням життєво важливих центрів довгастого мозку. Тривале вживання алкоголю призводить до розвитку толерантності, психічної та фізичної залежності, а також до формування алкогольного абстинентного синдрому при припиненні його прийому. Патогенетично важливу роль відіграє вплив етилового спирту на GABA-ергічну, глутаматергічну та дофамінергічну системи головного мозку, що обумовлює формування залежності та порушення нейромедіаторного балансу.

Особливу клінічну значущість має токсична дія ацетальдегіду – проміжного метаболіту етилового спирту, який спричиняє вазодилатацію, тахікардію, гіпотензію, нудоту, блювання, головний біль та інші прояви інтоксикації. Хронічна алкогольна інтоксикація асоціюється з розвитком жирової дистрофії печінки, алкогольного гепатиту, цирозу печінки, алкогольної кардіоміопатії, гастриту, панкреатиту, полінейропатії, енцефалопатії Верніке та синдрому Корсакова. Крім того, тривале вживання алкоголю супроводжується порушенням водно-електролітного балансу, дефіцитом вітамінів групи В, метаболічними та ендокринними розладами.

Важливе значення має лікарська взаємодія етилового спирту з медикаментами. Алкоголь потенціює дію седативних, снодійних, транквілізаторів, наркотичних анальгетиків, нейролептиків, що може призвести до пригнічення центральної нервової системи, дихального центру та розвитку коматозного стану. Етиловий спирт також впливає на метаболізм лікарських засобів у печінці шляхом індукції або інгібування мікросомальних ферментів, що може змінювати ефективність та безпеку фармакотерапії.

Сучасна фармакотерапія алкогольної залежності передбачає застосування препаратів різних фармакологічних груп: аверсивних засобів, антагоністів опіїдних рецепторів, модуляторів глутаматергічної системи, препаратів для купірування

алкогольного абстинентного синдрому, а також допоміжних засобів. Дані лікарські засоби впливають на різні патогенетичні механізми алкогольної залежності, зменшують потяг до алкоголю, формують відразу до його вживання, нормалізують нейромедіаторний баланс та запобігають розвитку рецидивів. Рациональне застосування цих препаратів потребує знання їх фармакодинаміки, фармакокінетики, показань, протипоказань, побічних ефектів та можливих лікарських взаємодій.

Вивчення даної теми має важливе значення для майбутніх лікарів, оскільки дозволяє оцінювати ступінь алкогольної інтоксикації, проводити диференційну діагностику гострих отруєнь, надавати невідкладну допомогу при гострій алкогольній інтоксикації, правильно призначати фармакотерапію алкогольної залежності, контролювати ефективність лікування та профілакувати ускладнення. Знання фармакології етилового спирту та препаратів для лікування алкоголізму необхідне для раціонального та безпечного застосування лікарських засобів, попередження лікарських взаємодій та підвищення ефективності лікування пацієнтів з алкогольною залежністю.

### **Мета вивчення теми**

Метою вивчення теми є формування у здобувачів освіти теоретичних знань і практичних навичок щодо фармакології етилового спирту, його токсичної дії та застосування лікарських засобів для лікування алкогольної залежності. Після вивчення теми здобувач вищої освіти повинен знати фармакокінетику і фармакодинаміку етилового спирту, механізми формування алкогольної залежності, токсикологію гострої та прояви хронічної алкогольної інтоксикації, механізми розвитку абстинентного синдрому, класифікацію та механізм дії препаратів для лікування алкоголізму, показання, протипоказання та побічні ефекти антиалкогольних засобів, лікарські взаємодії етилового спирту з медикаментами, а також уміти обґрунтовувати вибір фармакотерапії, скласти схему лікування, надавати невідкладну допомогу при гострому алкогольному отруєнні та проводити профілактику ускладнень.

## **Інформаційний матеріал**

### ***Класифікація препаратів етилового спирту***

| Група препаратів         | Представники                     | Концентрація     | Основне застосування          |
|--------------------------|----------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Розчини етилового спирту | Спирт етиловий 40 %              | 40 %             | Компреси, розтирання          |
|                          | Спирт етиловий 70 %              | 70 %             | Антисептична обробка шкіри    |
|                          | Спирт етиловий 90–96 %           | 90–96 %          | Дезінфекція, розчинник        |
| Комбіновані антисептики  | Спиртовий розчин йоду            | 70 % спирт + йод | Антисептик                    |
|                          | Діамантовий зелений спиртовий    | 60–70 % спирт    | Обробка ран                   |
| Спиртові лікарські форми | Настойки (валеріани, пустирника) | 70 % спирт       | Седативна дія                 |
|                          | Екстракти рідкі                  | Спиртові         | Пероральне застосування       |
| Аерозольні препарати     | Спирт етиловий для інгаляцій     | 30–50 %          | Піногасник при набряку легень |
| Зовнішні засоби          | Спиртові лосьйони                | Різна            | Антисептична дія              |

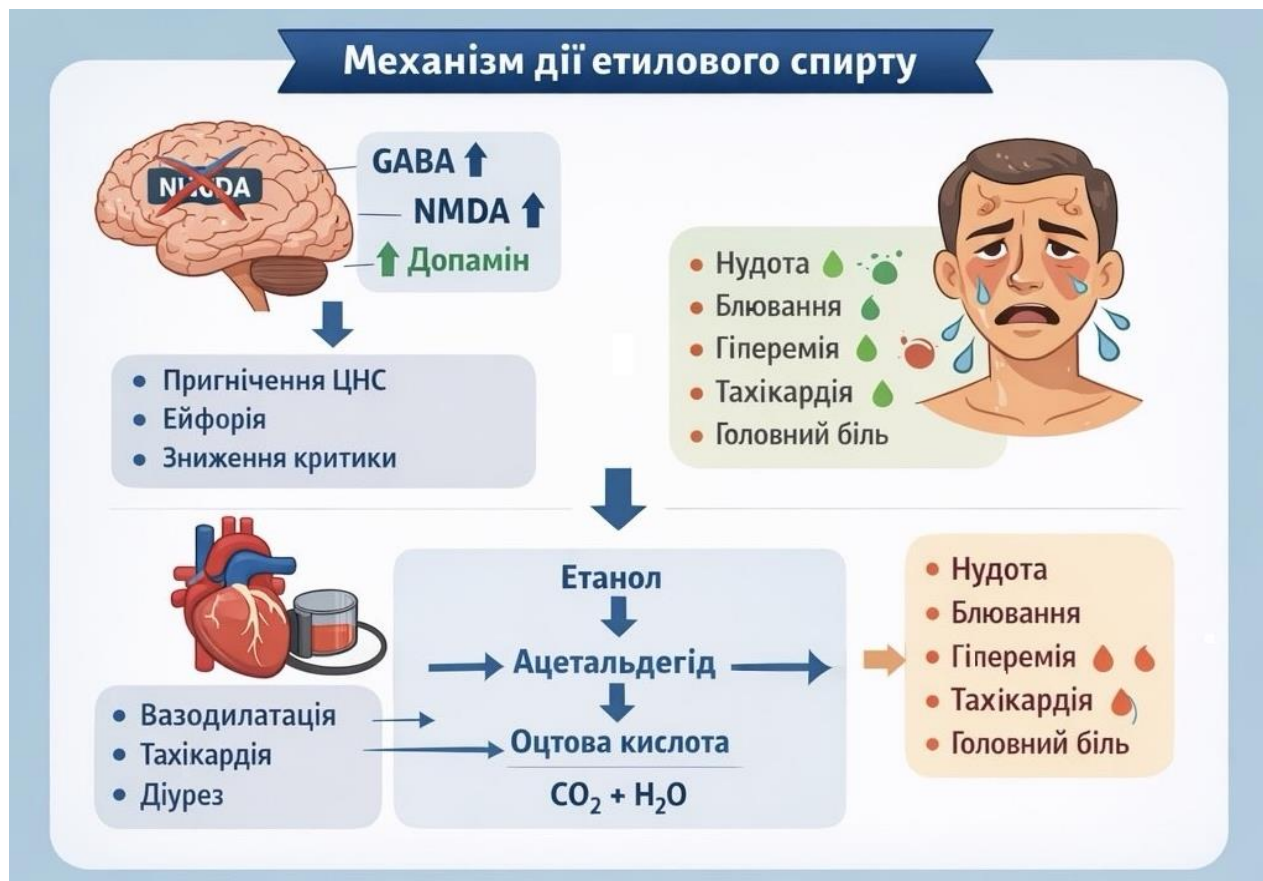
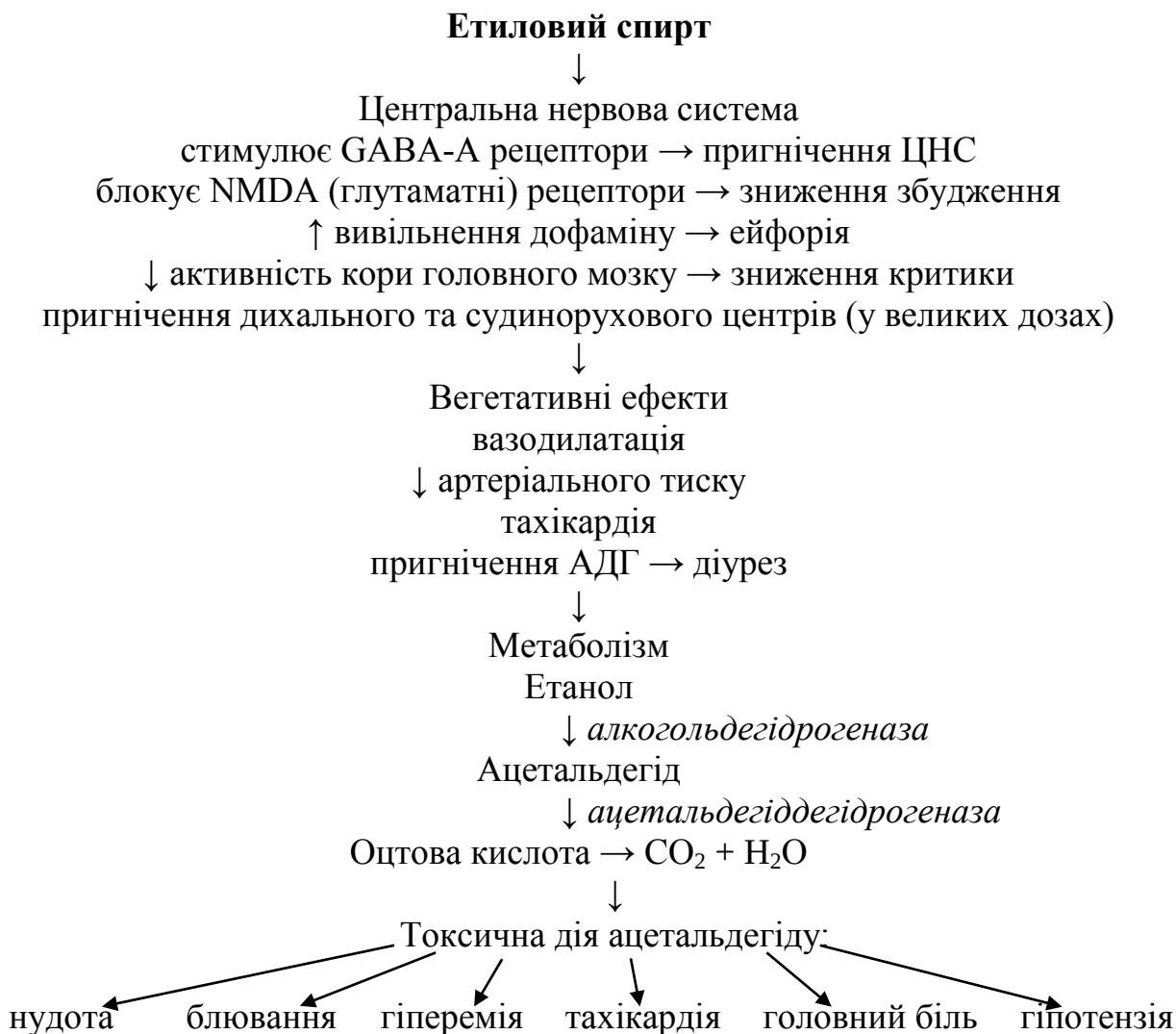
## Класифікація препаратів для лікування алкоголізму

| Фармакологічна група                                  | Підгрупа                                          | Препарати                              | Механізм дії                                                 | Основне застосування                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Засоби, що викликають відразу до алкоголю (аверсивні) | Інгібітори ацетальдегіддегідрогенази              | Дисульфірам.<br>Тетурам.<br>Еспераль   | Блокада ацетальдегіддегідрогенази, накопичення ацетальдегіду | Формування відрази до алкоголю          |
|                                                       | Інгібітори ацетальдегіддегідрогенази короткої дії | Ціанамід                               | Пригнічення метаболізму ацетальдегіду                        | Аверсивна терапія                       |
| Засоби, що зменшують потяг до алкоголю                | Антагоністи опіоїдних рецепторів                  | Налтрексон.<br>Налмефен                | Блокада опіоїдних рецепторів                                 | Зменшення ейфорії та потягу до алкоголю |
|                                                       | Модулятори глутаматергічної системи               | Акампросат                             | Нормалізація NMDA-передачі                                   | Підтримка ремісії                       |
| Засоби для лікування абстинентного синдрому           | Бензодіазепіни                                    | Діазепам.<br>Лоразепам.<br>Оксазепам   | Стимуляція GABA-рецепторів                                   | Купірування абстиненції                 |
|                                                       | Протисудомні                                      | Карбамазепін.<br>Вальпроєва кислота    | Стабілізація мембран нейронів                                | Зменшення симптомів абстиненції         |
|                                                       | $\alpha_2$ -адреноміметики                        | Клонідин                               | Зменшення симпатичної активності                             | Вегетативні прояви абстиненції          |
|                                                       | $\beta$ -адреноблокатори                          | Пропранолол.<br>Метопролол             | Блокада $\beta$ -адренорецепторів                            | Тахікардія, тремор                      |
| Допоміжні засоби                                      | Вітаміни                                          | Тіамін. Піридоксин.<br>Фолієва кислота | Корекція метаболічних порушень                               | Профілактика ускладнень                 |
|                                                       | Ноотропні засоби                                  | Пірацетам.<br>Цитиколін                | Покращання метаболізму мозку                                 | Нейропротекція                          |

## Механізм дії етилового спирту

Етиловий спирт належить до депресантів центральної нервової системи та чинить дозозалежну психотропну дію. Основний механізм дії пов'язаний із впливом на нейромедіаторні системи головного мозку, насамперед GABA-ергічну та глутаматергічну. Етанол посилює гальмівні процеси у центральній нервовій системі шляхом активації GABA-A рецепторів та одночасно пригнічує збуджувальні NMDA-глутаматні рецептори. Це призводить до розвитку седативного ефекту, зниження психомоторної активності, порушення координації рухів та пригнічення функцій головного мозку.

Крім того, етиловий спирт стимулює дофамінергічну систему винагороди, що супроводжується виникненням ейфорії та формуванням психічної залежності. При збільшенні дози алкоголь пригнічує підкіркові структури, довгастий мозок, дихальний та судиноруховий центри. Етанол також знижує секрецію антидіуретичного гормону, що зумовлює підвищення діурезу. Важливу роль у токсичній дії відіграє ацетальдегід – метаболіт етилового спирту, який спричиняє вазодилатацію, тахікардію, нудоту, блювання та інші прояви інтоксикації (рис. 1).



**Рис. 1.** Механізм дії етилового спирту

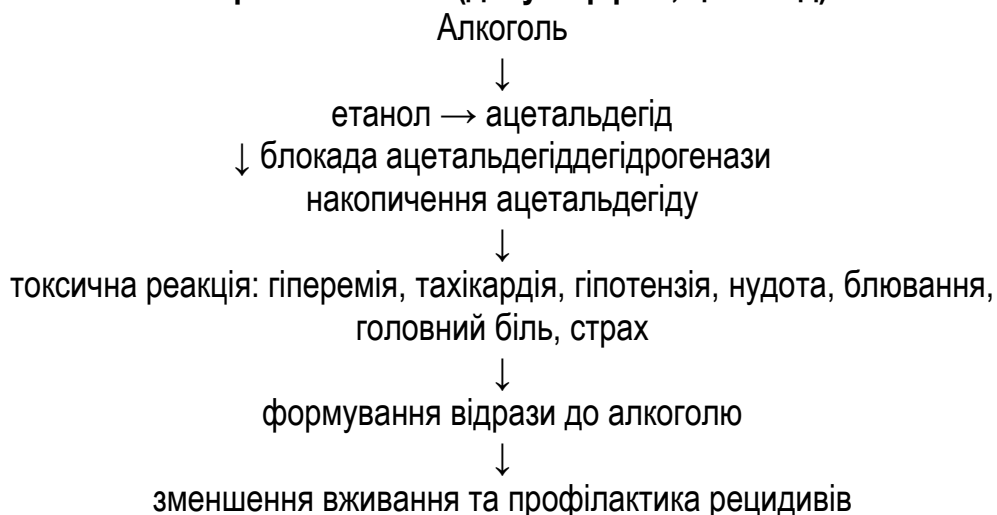
## Механізм дії препаратів для лікування алкоголізму

Фармакотерапія алкогольної залежності спрямована на зменшення потягу до алкоголю, формування відрази до його вживання, купірування абстинентного синдрому та профілактику рецидивів. Препарати для лікування алкоголізму діють на різні патогенетичні ланки залежності: порушення нейромедіаторного балансу, систему винагороди головного мозку, метаболізм етилового спирту та прояви алкогольної абстиненції. Залежно від механізму дії їх поділяють на аверсивні засоби, антагоністи опіїдних рецепторів, модулятори глутаматергічної системи та препарати для купірування абстинентного синдрому (рис. 2).

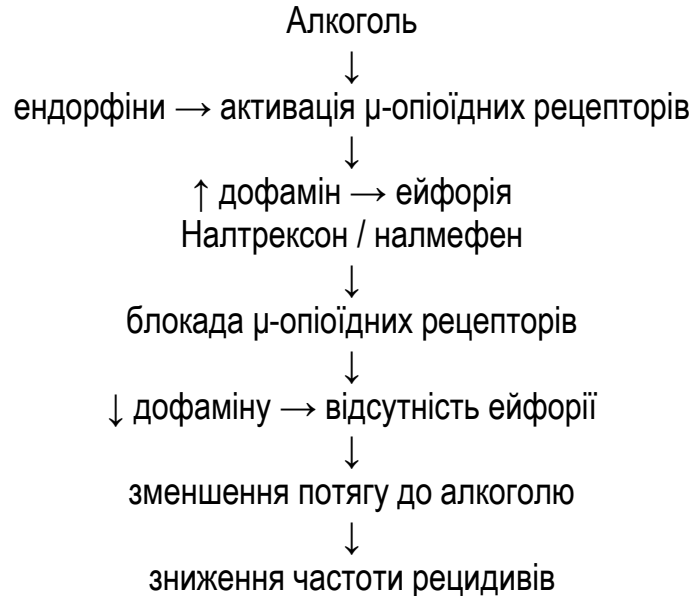


Рис. 2. Механізм дії препаратів для лікування алкоголізму

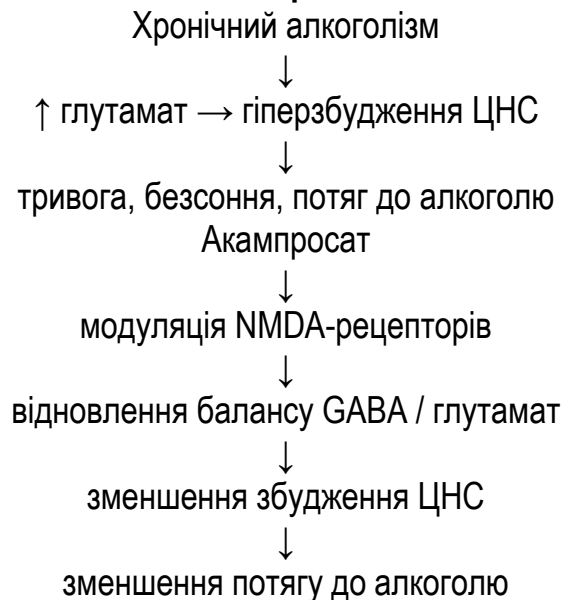
### Аверсивні засоби (дисульфірам, ціанамід)



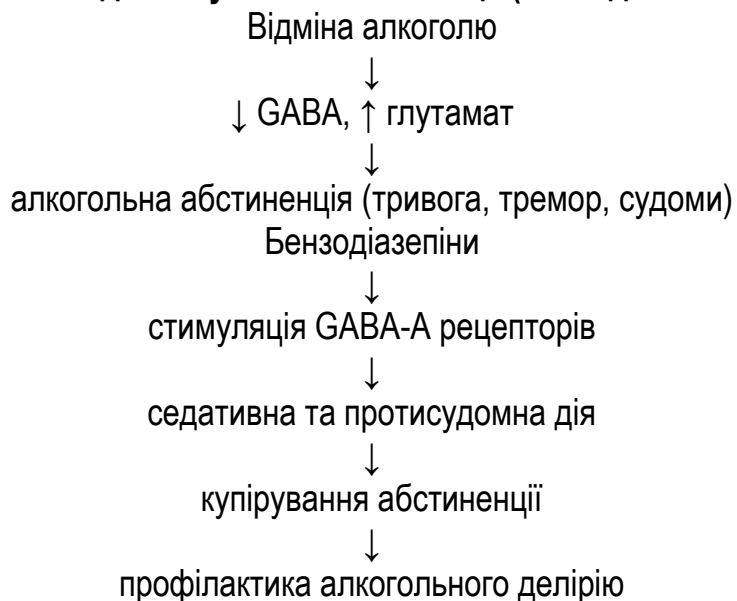
## Антагоністи опіоїдних рецепторів (налтрексон, налмефен)



## Акампросат



## Засоби для лікування абстиненції (бензодіазепіни)



## **Основні та побічні ефекти**

### **Етиловий спирт**

Етиловий спирт чинить дозозалежну дію на центральну нервову систему та інші органи і системи організму. У малих дозах він викликає психомоторне збудження та ейфорію, у середніх – седативний ефект, а у великих дозах – пригнічення життєво важливих центрів довгастого мозку. Фармакологічні ефекти етанолу пов'язані з його впливом на нейромедіаторні системи головного мозку, судинний тонус, водно-електролітний баланс, а також місцеву денатуруючу дію на білки.

#### **Основні ефекти:**

- пригнічення центральної нервової системи;
- ейфорія, зниження критики;
- седативна дія;
- порушення координації рухів;
- вазодилатація;
- зниження артеріального тиску;
- пригнічення секреції АДГ → діуретичний ефект;
- місцева антисептична дія (денатурація білків).

#### **Побічні ефекти:**

- алкогольна залежність;
- пригнічення дихального центру;
- порушення свідомості, кома;
- гастрит, панкреатит;
- жирова дистрофія печінки, гепатит, цироз;
- кардіоміопатія;
- полінейропатія;
- енцефалопатія Верніке;
- синдром Корсакова.

### **Препарати для лікування алкоголізму**

Препарати для лікування алкоголізму застосовують з метою зменшення потягу до алкоголю, формування відрази до його вживання, купірування алкогольного абстинентного синдрому та профілактики рецидивів. Вони впливають на різні патогенетичні механізми алкогольної залежності: метаболізм етилового спирту, систему винагороди головного мозку, баланс нейромедіаторів та прояви абстиненції. Залежно від механізму дії виділяють аверсивні засоби, антагоністи опіїдних рецепторів, модулятори глутаматергічної системи та препарати для купірування абстинентного синдрому.

| Група препаратів                                        | Основні ефекти                                         | Побічні ефекти                                                         |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Аверсивні (дисульфірам, ціанамід)                       | Формування відрази до алкоголю, профілактика рецидивів | Гіперемія, тахікардія, гіпотензія, нудота, блювання, гепатотоксичність |
| Антагоністи опіоїдних рецепторів (налтрексон, налмефен) | Зменшення ейфорії, зниження потягу до алкоголю         | Нудота, головний біль, безсоння, підвищення трансаміназ                |
| Акампросат                                              | Зменшення потягу до алкоголю, підтримка ремісії        | Діарея, нудота, біль у животі, слабкість                               |
| Засоби для абстиненції (бензодіазепіни)                 | Седативна, протисудомна дія, купірування абстиненції   | Сонливість, запаморочення, залежність                                  |

## **Показання і протипоказання**

### **Етиловий спирт**

#### **Показання:**

- антисептична обробка шкіри перед ін'єкціями;
- дезінфекція операційного поля;
- обробка рук медичного персоналу;
- виготовлення настоек, екстрактів, розчинів;
- місцевопоздразнявальні компреси;
- як розчинник лікарських засобів;
- піногасник при набряку легень (інгаляційно);
- жарознижувальні обтирання (обмежено).

#### **Протипоказання:**

- підвищена чутливість;
- пошкодження шкіри (концентрований спирт);
- дерматити, екзема;
- дитячий вік (обробка великих поверхонь);
- гострі запальні процеси шкіри;
- внутрішнє застосування при алкоголізмі;
- тяжкі захворювання печінки (для системного впливу).

## **Препарати для лікування алкоголізму**

### **Показання**

#### *Аверсивні засоби:*

- хронічний алкоголізм;
- профілактика рецидивів;
- підтримка ремісії.

#### *Антагоністи опіоїдних рецепторів:*

- алкогольна залежність;
- зменшення потягу до алкоголю;
- профілактика зривів.

#### *Акампросат:*

- підтримка ремісії;
- зменшення психічної залежності;
- тривога після відміни алкоголю.

#### *Бензодіазепіни:*

- алкогольний абстинентний синдром;
- алкогольний делірій;
- судомни при відміні алкоголю.

#### **Протипоказання**

##### *Аверсивні засоби:*

- тяжка печінкова недостатність;
- серцево-судинні захворювання;
- психози;
- вагітність;
- прийом алкоголю.

##### *Налтрексон, налмефен:*

- гострий гепатит;
- печінкова недостатність;
- застосування опіоїдів;
- вагітність.

##### *Акампросат:*

- тяжка ниркова недостатність;
- вагітність;
- гіперчутливість.

#### *Бензодіазепіни:*

- дихальна недостатність;
- міастенія;
- тяжка печінкова недостатність;
- синдром апное сну.

#### ***Лікарські взаємодії***

Етиловий спирт активно взаємодіє з багатьма лікарськими засобами, що зумовлено його впливом на центральну нервову систему та ферментні системи печінки. Найчастіше алкоголь потенціює дію препаратів, які пригнічують ЦНС, що може призводити до розвитку вираженої седатії, пригнічення дихання та інших небезпечних ускладнень. Крім того, етиловий спирт змінює метаболізм деяких лікарських засобів, підвищуючи їх токсичність або знижуючи ефективність лікування.

Етиловий спирт посилює дію:

- бензодіазепінів;
- снодійних засобів;
- наркотичних анальгетиків;
- нейролептиків;
- антидепресантів;
- антигістамінних препаратів;
- засобів для наркозу.

**Можливі наслідки:**

- пригнічення ЦНС;
- пригнічення дихання;
- різка седація;
- гіпотензія;
- розвиток коми.

**Інші взаємодії:**

- підвищує гепатотоксичність парацетамолу;
- змінює ефект антикоагулянтів;
- потенціює дію гіпоглікемічних засобів;
- посилює токсичність метотрексату.

Препарати для лікування алкоголізму також можуть вступати у клінічно значущі лікарські взаємодії. Найбільш виражені вони характерні для дисульфіраму, який змінює метаболізм багатьох лікарських засобів, та налтрексону, що взаємодіє з опіоїдними анальгетиками. Акампросат має мінімальну кількість взаємодій, а бензодіазепіни потенціюють дію інших депресантів центральної нервової системи.

***Дисульфірам:***

- алкоголь → дисульфірам-етанол реакція (гостра токсична реакція);
- підсилює ефект варфарину;
- підвищує токсичність фенітоїну;
- несумісний з метронідазолом;
- посилює дію бензодіазепінів.

***Налтрексон:***

- блокує дію опіоїдних анальгетиків;
- несумісний з морфіном;
- знижує ефект кодеїну.

***Акампросат:***

- мінімальні лікарські взаємодії;
- можливе комбінування з дисульфірамом.

***Бензодіазепіни:***

- посилення седативного ефекту з депресантами ЦНС;
- посилення дії алкоголю.

***Особливості застосування у різних вікових категоріях******Етиловий спирт***

Фармакологічна дія етилового спирту залежить від віку пацієнта, стану метаболічних процесів та функціонального стану печінки. У дітей та осіб похилого віку підвищена чутливість до етилового спирту обумовлює більший ризик розвитку токсичних ефектів навіть при місцевому застосуванні. Особливої обережності

потребує використання спиртових розчинів на великих поверхнях шкіри, а також застосування концентрованих розчинів у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

**Діти:**

- швидке всмоктування через шкіру;
- ризик системної токсичності;
- не застосовують на великі поверхні;
- не використовують концентровані розчини.

**Особи похилого віку:**

- підвищена чутливість до депресантів ЦНС;
- повільний метаболізм;
- ризик гіпотензії;
- ризик пригнічення дихання.

**Пацієнти з патологією печінки:**

- уповільнений метаболізм;
- підвищення токсичності;
- ризик кумуляції.

***Препарати для лікування алкоголізму***

Особливості застосування препаратів для лікування алкоголізму визначаються віком пацієнта, функціональним станом печінки та нирок, а також наявністю супутніх захворювань. У різних вікових групах змінюється чутливість до анти-алкогольних засобів, що потребує індивідуального підбору дозування та контролю безпеки терапії.

**Молодий вік:**

- швидке формування залежності;
- перевага препаратам, що зменшують потяг;
- контроль прихильності до лікування.

**Особи похилого віку:**

- зменшення доз;
- контроль функції печінки;
- ризик гіпотензії (дисульфірам);
- обережність з бензодіазепінами.

**Пацієнти з патологією печінки:**

- не застосовувати дисульфірам;
- обережність з налтрексоном;
- перевага акампросату.

**Пацієнти з нирковою недостатністю:** корекція дози акампросату.

**Жінки:**

- протипоказано при вагітності;
- обережність при лактації.

## Контрольні питання

1. Охарактеризуйте фармакодинаміку етилового спирту.
2. Опишіть фармакокінетику етилового спирту.
3. Який механізм токсичної дії ацетальдегіду?
4. Які стадії гострої алкогольної інтоксикації?
5. Назвіть препарати для лікування алкоголізму та їх класифікацію.
6. Поясніть механізм дії дисульфіраму.
7. Який механізм дії налтрексону та налмефену?
8. Який механізм дії акампросату?
9. Препарати для лікування алкогольного абстинентного синдрому.
10. Лікарські взаємодії етилового спирту та антиалкогольних засобів.

## Ситуаційні задачі

1. Пацієнт 45 років проходить лікування з приводу алкогольної залежності. Після прийому препарату він вжив алкоголь. Через 15 хв з'явилися гіперемія обличчя, тахікардія, нудота, блювання, зниження артеріального тиску, страх.

*Який препарат приймав пацієнт? Який механізм розвитку реакції?*

*Як називається дана реакція? Яка тактика лікування?*

2. Хворий 38 років лікується з приводу алкогольної залежності препаратом, після прийому якого алкоголь не викликає ейфорії, зменшується бажання вживати спиртне.

*Який препарат застосовують? До якої групи він належить?*

*Механізм дії препарату. Основні ефекти.*

3. Пацієнт з хронічним алкоголізмом після припинення вживання алкоголю скаржиться на тривогу, безсоння, тремор, тахікардію. Призначено препарат, який стимулює GABA-рецептори.

*Який стан виник у пацієнта?*

*Яку групу препаратів призначили? Механізм дії? Приклади препаратів.*

## Тестові завдання

1. Пацієнту із хронічною алкогольною залежністю призначили препарат, після прийому якого вживання навіть невеликої кількості алкоголю супроводжується гіперемією обличчя, тахікардією, нудотою та зниженням артеріального тиску. Який механізм дії цього препарату?

A. Блокада опіоїдних рецепторів.

D. Блокада NMDA-рецепторів.

B. Блокада ацетальдегіддегідрогенази.

E. Інгібування MAO.

C. Стимуляція GABA-рецепторів.

2. Хворому з алкогольною залежністю призначено препарат, який зменшує ейфорію від вживання алкоголю шляхом блокади опіоїдних рецепторів головного мозку. Який препарат призначено?

*A. Налтрексон.*

*D. Діазепам.*

*B. Дисульфірам.*

*E. Карбамазепін.*

*C. Акампросат.*

3. У пацієнта після прийому значної кількості алкоголю з'явилися нудота, блювання, гіперемія обличчя, тахікардія. Який метаболіт етилового спирту відповідальний за розвиток цих симптомів?

*A. Ацетон.*

*D. Метанол.*

*B. Ацетальдегід.*

*E. Кетонові тіла.*

*C. Формальдегід.*

4. Пацієнт з алкогольною залежністю після припинення вживання алкоголю скаржиться на тривогу, безсоння, тремор, тахікардію. Яка група препаратів найбільш доцільна для купірування цього стану?

*A. Дисульфірам.*

*D. Акампросат.*

*B. Налтрексон.*

*E. Ціанамід.*

*C. Бензодіазепіни.*

5. Пацієнту з алкогольною залежністю призначено препарат, який блокує  $\mu$ -опіоїдні рецептори та зменшує підкріплювальний ефект алкоголю. Який механізм дії цього препарату?

*A. Блокада ацетальдегіддегідрогенази.*

*B. Стимуляція дофаміну.*

*C. Стимуляція GABA-рецепторів.*

*D. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів.*

*E. Блокада опіоїдних рецепторів.*

6. Пацієнту для підтримки ремісії після припинення вживання алкоголю призначено препарат, який нормалізує баланс глутаматергічної та GABA-ергічної систем. Який препарат застосовано?

*A. Діазепам.*

*D. Налтрексон.*

*B. Дисульфірам.*

*E. Карбамазепін.*

*C. Акампросат.*

7. У пацієнта, який приймає дисульфірам, після вживання алкоголю розвинулися гіперемія обличчя, тахікардія, нудота, гіпотензія. З чим пов'язаний розвиток цієї реакції?

- A. Блокада GABA-рецепторів.*
- B. Стимуляція серотонінових рецепторів.*
- C. Блокада дофамінових рецепторів.*
- D. Накопичення ацетальдегіду.*
- E. Блокада ацетилхолінових рецепторів.*

8. Хворому з алкогольною залежністю призначено препарат, який зменшує задоволення від прийому алкоголю та знижує ризик рецидиву. Який основний ефект цього препарату?

- A. Седативний.*
- B. Протисудомний.*
- C. Зменшення ейфорії від алкоголю.*
- D. Антисептичний.*
- E. Діуретичний.*

9. Пацієнт після різкої відміни алкоголю має тремор, тривогу, безсоння та підвищення артеріального тиску. Який препарат найбільш доцільно призначити?

- |                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| <i>A. Дисульфірам.</i> | <i>D. Налтрексон.</i> |
| <i>B. Акампросат.</i>  | <i>E. Ціанамід.</i>   |
| <i>C. Діазепам.</i>    |                       |

10. Пацієнту із хронічною алкогольною залежністю призначено препарат, який викликає токсичну реакцію при вживанні алкоголю та формує відразу до нього. Який препарат застосовано?

- |                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| <i>A. Налтрексон.</i>  | <i>D. Діазепам.</i>    |
| <i>B. Акампросат.</i>  | <i>E. Пропранолол.</i> |
| <i>C. Дисульфірам.</i> |                        |

### Тема 3. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ.

#### МІСЦЕ МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

##### Актуальність та мета вивчення теми

Хронічний біль є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини, що значно знижує якість життя пацієнтів, обмежує повсякденну активність, порушує сон, сприяє розвитку тривожно-депресивних розладів, когнітивних порушень, соціальної дезадаптації та інвалідизації. Тривалий больовий синдром негативно впливає на перебіг основного захворювання, знижує прихильність до лікування та супроводжується значними економічними витратами системи охорони здоров'я. За сучасними епідеміологічними даними, поширеність хронічного болю становить близько 20–30 % у загальній популяції дорослих, а серед пацієнтів похилого віку може перевищувати 40 %.

Важливою особливістю хронічного болю є його мультифакторний характер, що включає ноцицептивний, нейропатичний та ноципластичний механізми, які часто поєднуються між собою. Це обумовлює необхідність застосування мульти-модального підходу до лікування із використанням препаратів різних фармакологічних груп. Традиційні анальгетичні засоби (нестероїдні протизапальні препарати, опіоїди, антидепресанти, антиконвульсанти та інші ад'ювантні препарати) не завжди забезпечують достатній анальгетичний ефект, а їх застосування може обмежуватися розвитком побічних реакцій, толерантності, ризиком лікарських взаємодій та залежності (рис. 3).



Рис. 3. Хронічний біль

У зв'язку з цим значний інтерес викликає застосування медичного канабісу та канабіноїдів як компоненту мультимодальної терапії хронічного болю. Канабіноїди впливають на ендоканабіноїдну систему, яка бере участь у регуляції ноцицепції, запалення, емоційного сприйняття болю та нейропластичних процесів. Завдяки цьому вони можуть зменшувати інтенсивність болю, покращувати сон, знижувати рівень тривоги та підвищувати якість життя пацієнтів, особливо при нейропатичному та рефрактерному болю.

Використання медичного канабісу може дозволити зменшити дози опіоїдних анальгетиків, знизити ризик розвитку опіоїд-асоційованих побічних ефектів та покращити результати лікування у пацієнтів із хронічним больовим синдромом. Водночас застосування канабіноїдів потребує чіткого розуміння їх фармакологічних властивостей, показань, протипоказань, можливих побічних реакцій та лікарських взаємодій.

**Метою вивчення теми** є засвоєння сучасних принципів лікування хронічного болю, вивчення ролі ендоканабіноїдної системи у формуванні больового синдрому, фармакологічних властивостей канабіноїдів, їх механізму дії, клінічної ефективності та безпеки і формування навичок раціонального вибору препаратів медичного канабісу у складі мультимодальної терапії, визначення показань і протипоказань до їх призначення, оцінка ризику побічних ефектів, лікарських взаємодій та особливостей застосування у пацієнтів різних вікових категорій.

## Інформаційний матеріал

### Класифікація фармакологічної групи (канабіноїди)

| Група канабіноїдів             | Підгрупа                      | Представники                                   | Механізм дії                                                       | Клінічне значення                                                |
|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Фітоканабіноїди</b>         | Психоактивні                  | Дельта-9-тетрагідро-канабінол                  | Агоніст канабіноїдних рецепторів першого та другого типу           | Виражений аналгетичний ефект, зменшення нейропатичного болю      |
|                                | Непсихоактивні                | Канабідіол                                     | Модуляція ендоканабіноїдної системи, вплив на ванілоїдні рецептори | Протизапальний, аналгетичний, анксіолітичний ефект               |
|                                | Інші                          | Канабінол, канабігерол                         | Слабка взаємодія з канабіноїдними рецепторами                      | Допоміжний аналгетичний та седативний ефект                      |
| <b>Синтетичні канабіноїди</b>  | Аналоги тетрагідро-канабінолу | Дронабінол                                     | Агоніст канабіноїдних рецепторів першого типу                      | Застосовується при нейропатичному та онкологічному болю          |
|                                |                               | Набілон                                        | Агоніст канабіноїдних рецепторів першого та другого типу           | Хронічний резистентний біль                                      |
| <b>Комбіновані канабіноїди</b> | Комбінація фітоканабіноїдів   | Набіксимолс (тетрагідроканабінол + канабідіол) | Комбінована дія на канабіноїдні рецептори першого та другого типу  | Нейропатичний біль, спастичність при неврологічних захворюваннях |

| Група канабіноїдів                                 | Підгрупа                         | Представники                              | Механізм дії                                              | Клінічне значення                 |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Ендоканабіноїди                                    | Ендогенні ліганди                | Анандамід                                 | Частковий агоніст канабіноїдних рецепторів першого типів  | Фізіологічна регуляція ноцицепції |
|                                                    |                                  | 2-арахідоноілгліцерол                     | Агоніст канабіноїдних рецепторів першого та другого типів | Модуляція больових імпульсів      |
| Засоби, що впливають на транспорт ендоканабіноїдів | Інгібітори ферментів деградації  | Інгібітори гідролази амідів жирних кислот | Підвищення рівня ендогенних канабіноїдів                  | Потенційний аналгетичний ефект    |
|                                                    | Інгібітори зворотного захоплення | Інгібітори транспорту ендоканабіноїдів    | Підвищення концентрації ендоканабіноїдів у синапсах       | Потенційна аналгетична дія        |

### Механізм дії канабіноїдів

Канабіноїди реалізують фармакологічні ефекти через ендоканабіноїдну систему, яка включає канабіноїдні рецептори, ендогенні ліганди та ферменти їх синтезу і деградації. Ендоканабіноїдна система бере участь у регуляції больової чутливості, запалення, емоційної відповіді на біль, нейропластичності та стресових реакцій.

Основними мішенями для канабіноїдів є канабіноїдні рецептори першого та другого типу.

Канабіноїдні рецептори першого типу локалізовані переважно у центральній нервовій системі, зокрема в корі головного мозку, гіпокампі, таламусі, базальних гангліях, мозочку, спинному мозку, а також у периферичних нервових закінченнях. Активація цих рецепторів призводить до зменшення передачі больових імпульсів на різних рівнях ноцицептивної системи (рис. 4).

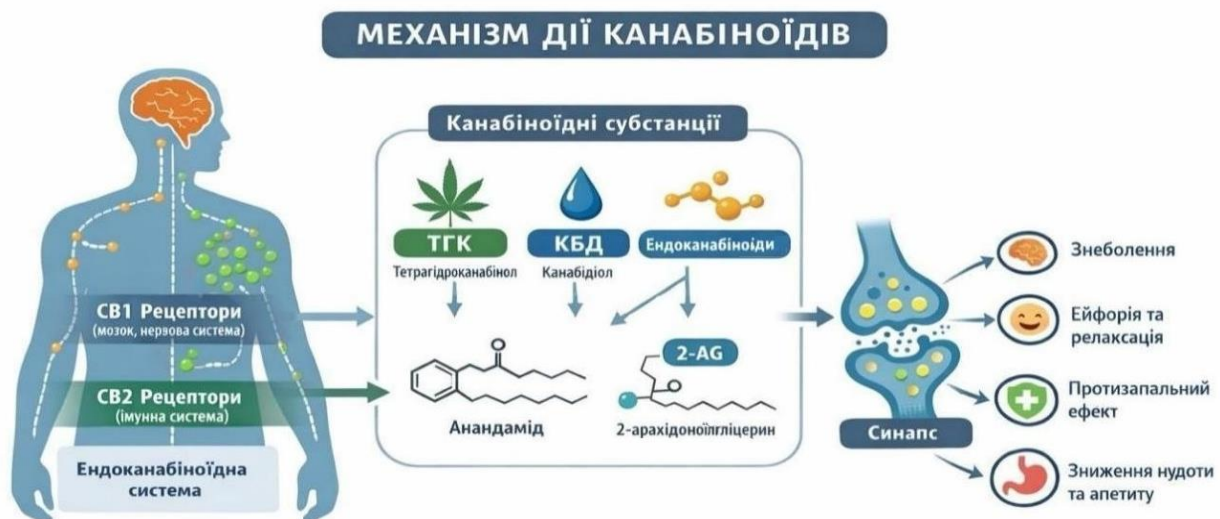


Рис. 4. Механізм дії канабіноїдів

Канабіноїдні рецептори другого типу розташовані переважно у клітинах імунної системи, периферичних тканинах, мікроглії, селезінці, лімфатичних вузлах, а також у периферичних нервових структурах. Їх активація супроводжується протизапальним ефектом та зменшенням периферичної сенситизації.

### **Активация каннабиноидных рецепторов сопровождается:**

- пригніченням аденілатциклази;
- зменшенням внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозин-монофосфату;
- блокадою кальцієвих каналів пресинаптичної мембрани;
- активацією калієвих каналів;
- гіперполяризацією нейронів;
- зниженням вивільнення збуджувальних нейромедіаторів.

### **Каннабіноїди зменшують вивільнення таких медіаторів:**

- глутамату;
- субстанції P;
- дофаміну;
- норадреналіну;
- серотоніну;
- ацетилхоліну.

### **Основні механізми анальгетичної дії каннабіноїдів включають:**

- пригнічення передачі больового імпульсу у спинному мозку;
- зменшення нейрональної збудливості;
- активацію низхідних антиноцицептивних шляхів;
- зменшення центральної сенситизації;
- зниження периферичної сенситизації;
- протизапальну дію;
- зменшення вивільнення прозапальних цитокінів;
- пригнічення активації мікроглії;
- зменшення нейропатичного болю;
- модуляцію ноципластичного болю;
- вплив на емоційно-афективний компонент болю;
- покращання сну при хронічному болю.

Каннабідіол має додаткові механізми дії, що не пов'язані безпосередньо з каннабіноїдними рецепторами. Він впливає на ванілоїдні рецептори, серотонінергічну систему, а також модулює запальні процеси.

### **Додаткові ефекти каннабідіолу:**

- анксиолітичний ефект;
- антидепресивний ефект;
- протизапальна дія;
- антиоксидантний ефект;
- нейропротекторна дія;
- зменшення центральної сенситизації;
- покращання сну;

- зменшення тривожності;
- відсутність вираженої психоактивної дії.

Отже, канабіноїди впливають на різні ланки формування хронічного болю – периферичну ноцицепцію, спинномозкову передачу больових імпульсів, центральну обробку болю та емоційно-афективний компонент больового синдрому, що обґрунтовує їх застосування у складі мультимодальної терапії хронічного болю.

### ***Основні та побічні ефекти канабіноїдів***

#### **Основні фармакологічні ефекти**

Канабіноїди чинять комплексний вплив на ноцицептивну систему та супутні симптоми хронічного болю, що обумовлює їх застосування у складі мультимодальної терапії.

#### **Основні терапевтичні ефекти:**

- аналгетичний ефект при нейропатичному, ноцицептивному та ноципластичному болю;
- зменшення центральної сенситизації;
- протизапальний ефект завдяки пригніченню прозапальних цитокінів;
- зменшення периферичної сенситизації ноцицепторів;
- міорелаксуючий ефект при спастичності;
- анксиолітичний ефект;
- седативний ефект;
- покращання якості сну;
- зменшення інтенсивності нейропатичного болю;
- зменшення спастичності при неврологічних захворюваннях;
- зниження потреби в опіїїдних анальгетиках;
- покращання емоційного сприйняття болю;
- підвищення якості життя пацієнтів із хронічним болем;
- зменшення тривожності та депресивних симптомів покращення функціональної активності пацієнтів.

#### **Додаткові клінічно значущі ефекти:**

- протиблювотний ефект;
- стимуляція апетиту;
- нейропротекторна дія;
- антиоксидантний ефект;
- зменшення гіпералгезії;
- зменшення алодинії.

#### **Побічні ефекти**

Побічні реакції канабіноїдів залежать від дози, співвідношення компонентів, віку пацієнта та супутньої терапії. Найчастіше вони мають дозозалежний характер і зменшуються при поступовому титруванні дози.

### ***З боку центральної нервової системи:***

- запаморочення;
- сонливість;
- втомлюваність;
- когнітивні порушення;
- порушення концентрації уваги;
- уповільнення психоomotorних реакцій;
- головний біль;
- порушення пам'яті;
- ейфорія;
- тривожність (частіше при високих дозах тетрагідроканабінолу) дратівливість;
- сплутаність свідомості (рідко).

### ***З боку серцево-судинної системи:***

- тахікардія;
- ортостатична гіпотензія;
- зниження артеріального тиску;
- відчуття серцебиття.

### ***З боку шлунково-кишкового тракту:***

- сухість у роті;
- нудота;
- блювання;
- зниження або підвищення апетиту;
- диспепсія.

### ***Інші побічні ефекти:***

- порушення координації рухів;
- м'язова слабкість;
- підвищена седатія при комбінації з іншими препаратами;
- ризик падінь у пацієнтів похилого віку;
- психотропні ефекти (переважно при високому вмісті тетрагідроканабінолу).

### ***Показання до застосування***

Медичний канабіс застосовується як компонент мультимодальної терапії хронічного болю, особливо при недостатній ефективності стандартного лікування.

#### **Основні показання:**

- хронічний нейропатичний біль;
- діабетична полінейропатія;
- постгерпетична невралгія;
- центральний нейропатичний біль;
- біль при розсіяному склерозі;

- спастичність при неврологічних захворюваннях;
- онкологічний біль;
- паліативна медицина;
- фіброміалгія;
- хронічний біль у нижній частині спини;
- хронічний м'язово-скелетний біль;
- біль при остеоартриті;
- рефрактерний біль при ревматичних захворюваннях;
- післяопераційний хронічний біль;
- центральний постінсультний біль.

**Додаткові показання:**

- порушення сну при хронічному болю;
- тривожність, асоційована з хронічним болем;
- зниження апетиту у паліативних пацієнтів;
- спастичність при ураженні центральної нервової системи.

***Протипоказання***

**Абсолютні:**

- індивідуальна гіперчутливість;
- психотичні розлади;
- шизофренія;
- тяжкі психічні захворювання;
- вагітність;
- період лактації;
- тяжкі серцево-судинні захворювання;
- неконтрольована артеріальна гіпотензія;
- тяжкі порушення ритму серця.

**Відносні:**

- похилий вік;
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність;
- одночасне застосування седативних препаратів;
- депресивні розлади;
- епілесія;
- когнітивні порушення;
- ортостатична гіпотензія;
- зловживання психоактивними речовинами в анамнезі.

## ***Лікарські взаємодії***

Канабіноїди метаболізуються ферментами печінки системи цитохрому Р450, переважно ізоферментами СYP3A4, СYP2C9 та СYP2C19, що обумовлює можливість фармакокінетичних взаємодій.

### **Посилення седативного ефекту**

#### ***Канабіноїди посилюють дію:***

- опіоїдних анальгетиків;
- бензодіазепінів;
- антидепресантів із седативною дією;
- антипсихотичних препаратів;
- протисудомних засобів;
- седативних препаратів;
- антигістамінних засобів першого покоління;
- алкоголю.

### **Потенціювання аналгетичного ефекту**

#### ***Можливе посилення ефекту при комбінації із препаратами:***

- опіоїдами;
- антиконвульсантами;
- антидепресантами;
- нестероїдними протизапальними препаратами.

### **Можливі клінічно значущі взаємодії**

#### ***Канабіноїди можуть взаємодіяти із препаратами:***

- варфарином (підвищення ризику кровотеч);
- клопідогрелем;
- антиконвульсантами;
- макролідними антибіотиками;
- азольними протигрибковими препаратами;
- інгібіторами ізоферменту СYP3A4;
- індукторами ферментів печінки;
- антидепресантами;
- бета-блокаторами;
- блокаторами кальцієвих каналів.

### **Особливості комбінованого застосування:**

- можливе зменшення дози опіоїдів;
- підвищений ризик седації;
- необхідність повільного титрування доз;
- контроль артеріального тиску;
- контроль когнітивних функцій;
- оцінка лікарських взаємодій перед призначенням.

## ***Особливості застосування канабіноїдів у різних вікових категоріях***

**Діти та підлітки.** Застосування канабіноїдів у дитячому віці є обмеженим і можливе лише за строгими показаннями та під контролем лікаря. Перевага надається препаратам, що містять канабідіол, які не мають вираженої психоактивної дії.

### ***Особливості застосування:***

- застосування тільки за відсутності ефекту від стандартної терапії;
- перевага препаратам із мінімальним вмістом тетрагідроканабінолу;
- використання переважно канабідіолу;
- початок лікування з мінімальних доз;
- повільне титрування дози;
- ретельний клінічний моніторинг;
- оцінка неврологічного статусу;
- контроль поведінкових реакцій;
- контроль когнітивних функцій;
- оцінка впливу на навчання та концентрацію уваги;
- контроль побічних ефектів.

### ***Потенційні ризики у дітей:***

- вплив на розвиток центральної нервової системи;
- когнітивні порушення;
- зміни поведінки;
- сонливість;
- зниження концентрації уваги;
- психоемоційні реакції.

**Дорослі пацієнти.** У дорослих канабіноїди застосовуються як компонент мультимодальної терапії хронічного болю, особливо при нейропатичному та рефрактерному больовому синдромі.

### ***Основні принципи застосування:***

- починати з мінімальних доз;
- поступове титрування дози;
- індивідуальний підбір співвідношення компонентів;
- застосування у складі мультимодальної терапії;
- оцінка ефективності лікування;
- контроль побічних реакцій;
- врахування лікарських взаємодій;
- можливість зменшення дози опіїодів;
- оцінка якості сну;
- оцінка функціонального стану пацієнта.

***Особливості застосування:***

- підбір препарату залежно від типу болю;
- можливість комбінування з антидепресантами;
- комбінування з антиконвульсантами;
- застосування при нейропатичному болю;
- застосування при ноципластичному болю;
- контроль седативного ефекту.

**Пацієнти похилого віку.** У пацієнтів похилого віку застосування канабіноїдів потребує особливої обережності у зв'язку з підвищеним ризиком побічних ефектів, поліпрагмазією та супутніми захворюваннями.

***Особливості застосування:***

- підвищена чутливість до канабіноїдів;
- підвищений ризик седації;
- ризик когнітивних порушень;
- ризик падінь;
- ризик ортостатичної гіпотензії;
- можливі лікарські взаємодії;
- наявність супутньої серцево-судинної патології.

***Принципи призначення:***

- застосування мінімальних стартових доз;
- дуже повільне титрування;
- перевага препаратам із нижчим психоактивним ефектом;
- оцінка когнітивного статусу перед призначенням;
- контроль артеріального тиску;
- контроль частоти серцевих скорочень;
- оцінка ризику падінь;
- контроль взаємодій з іншими препаратами;
- регулярна оцінка ефективності лікування.

***Переваги застосування у пацієнтів похилого віку:***

- зменшення потреби в опіоїдах;
- покращання сну;
- зменшення хронічного болю;
- покращення якості життя;
- зменшення тривожності;
- покращення функціональної активності.

## Контрольні питання

1. Дайте визначення хронічного болю.
2. Назвіть сучасні принципи лікування хронічного болю.
3. Які рецептори беруть участь у механізмі дії канабіноїдів?
4. Назвіть основні показання до застосування медичного канабісу.
5. Які побічні ефекти характерні для канабіноїдів?
6. Які існують види канабіноїдів?
7. Які лікарські взаємодії характерні для медичного канабісу?
8. Особливості застосування у пацієнтів похилого віку.

## Ситуаційні задачі

**1.** Пацієнт 58 років із діабетичною полінейропатією скаржиться на інтенсивний пекучий біль у стопах, що триває понад 6 місяців. Призначення габапентину та нестероїдних протизапальних препаратів не дало достатнього ефекту. Біль порушує сон та знижує якість життя.

*Обґрунтуйте доцільність включення канабіноїдів до схеми лікування та визначте механізм їх аналгетичної дії.*

**2.** Пацієнт 67 років із хронічним болем у попереку отримує комбіновану терапію, до складу якої входить препарат медичного канабісу. Через декілька днів лікування з'явилися сонливість, запаморочення та нестійкість при ходьбі.

*Визначте можливу причину розвитку симптомів та запропонуйте подальшу тактику ведення пацієнта.*

**3.** Пацієнт 64 років з онкологічним больовим синдромом отримує опіоїдні анальгетики у середніх дозах. Незважаючи на терапію, біль залишається помірно вираженим. Планується додати препарат канабіноїдів.

*Поясніть доцільність такої комбінації та очікуваний клінічний ефект.*

**4.** Пацієнтка 45 років із фіброміалгією скаржиться на хронічний дифузний біль, порушення сну, підвищену тривожність та втому. Стандартна терапія антидепресантами та антиконвульсантами малоефективна.

*Обґрунтуйте можливість застосування канабіноїдів та визначте їх основні терапевтичні ефекти у даної пацієнтки.*

**5.** Пацієнт 72 років із остеоартритом колінних суглобів отримує нестероїдні протизапальні препарати та парацетамол. Планується призначення медичного канабісу. В анамнезі – артеріальна гіпотензія та періодичні запаморочення.

*Визначте особливості застосування канабіноїдів у пацієнтів похилого віку та можливі ризики.*

## Тестові завдання

1. Який механізм лежить в основі аналгетичної дії канабіноїдів при хронічному болю?
  - A. Блокада циклооксигенази та зменшення синтезу простагландинів.
  - B. Активація канабіноїдних рецепторів першого та другого типу з пригніченням вивільнення нейромедіаторів болю.
  - C. Стимуляція опіїодних рецепторів у спинному мозку.
  - D. Блокада натрієвих каналів периферичних нервів.
  - E. Пригнічення синтезу ацетилхоліну.
2. У якому випадку застосування медичного канабісу є найбільш обґрунтованим відповідно до сучасних принципів лікування хронічного болю?
  - A. Гострий післяопераційний біль.
  - B. Хронічний нейропатичний біль, резистентний до стандартної терапії.
  - C. Лихоманка при вірусній інфекції.
  - D. Артеріальна гіпертензія.
  - E. Гострий абдомінальний біль.
3. Який фармакологічний ефект канабіноїдів найбільш важливий при лікуванні пацієнтів із фіброміалгією?
  - A. Антибактеріальний.
  - B. Діуретичний.
  - C. Аналгетичний, седативний та анксиолітичний .
  - D. Муколітичний.
  - E. Антикоагулянтний.
4. Який побічний ефект найчастіше виникає на початку терапії канабіноїдами?
  - A. Гіперглікемія.
  - B. Брадикардія.
  - C. Лейкопенія.
  - D. Сонливість та запаморочення.
  - E. Підвищення температури тіла.
5. Яка особливість канабідіолу обумовлює його переважне застосування у клінічній практиці?
  - A. Виражена психостимулююча дія.
  - B. Антибактеріальна дія.
  - C. Відсутність психоактивного ефекту та протизапальна дія.
  - D. Виражений діуретичний ефект.
  - E. Гормональна активність.

**6.** Який клінічний ефект можливий при комбінованому застосуванні канабіноїдів з опіюїдними анальгетиками?

- A. Посилення аналгезії та можливість зниження дози опіюїдів.*
- B. Зменшення аналгетичного ефекту.*
- C. Повна відсутність аналгезії.*
- D. Розвиток антибактеріального ефекту.*
- E. Підвищення артеріального тиску.*

**7.** Яке протипоказання є абсолютним для призначення препаратів медичного канабісу?

- A. Артеріальна гіпертензія.*
- B. Цукровий діабет.*
- C. Хронічний біль у спині.*
- D. Остеоартрит.*
- E. Психотичні розлади в анамнезі.*

**8.** Який механізм зменшення нейропатичного болю під впливом канабіноїдів є найбільш значущим?

- A. Зменшення вивільнення глутамату та субстанції P у ноцицептивних шляхах.*
- B. Блокада гістамінових рецепторів.*
- C. Стимуляція бета-адренорецепторів.*
- D. Пригнічення синтезу кортизолу.*
- E. Активація холінергічної передачі.*

**9.** Яка тактика є найбільш доцільною при призначенні канабіноїдів пацієнтам похилого віку?

- A. Починати лікування з високих доз.*
- B. Починати з мінімальних доз із повільним титруванням.*
- C. Призначати тільки коротким курсом.*
- D. Призначати лише у вигляді монотерапії.*
- E. Призначати тільки внутрішньовенно.*

**10.** Який принцип відповідає сучасним підходам до застосування медичного канабісу при хронічному болю?

- A. Використання тільки як препарату першої лінії.*
- B. Застосування у складі мультимодальної терапії при недостатній ефективності стандартного лікування.*
- C. Призначення лише при гострому болю.*
- D. Використання тільки у дітей.*
- E. Застосування без урахування лікарських взаємодій.*

## Тема 4. ФАРМАКОЛОГІЯ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

### Актуальність та мета вивчення теми

Порушення сну, підвищена тривожність, емоційна лабільність, стресові стани та функціональні розлади нервової системи є поширеними клінічними проблемами сучасної медицини. В умовах хронічного психоемоційного напруження, інформаційного перевантаження, порушення режиму праці та відпочинку зростає частота функціональних розладів нервової системи, що супроводжуються дратівливістю, зниженням працездатності, вегетативними проявами та порушеннями сну. У значної частини пацієнтів ці стани мають легкий або помірний перебіг та не потребують застосування синтетичних психотропних препаратів, використання яких може супроводжуватися розвитком побічних реакцій, звикання та лікарської залежності.

У таких випадках доцільним є застосування седативних лікарських засобів рослинного походження, які характеризуються м'якою седативною дією, доброю переносимістю, можливістю тривалого застосування та низьким ризиком розвитку залежності. Рослинні седативні препарати (рис. 5) впливають на центральну нервову систему, сприяють зменшенню нервового збудження, нормалізації сну, зниженню рівня тривожності та стабілізації вегетативної нервової системи.



Рис. 5. Лікарські рослини із седативним ефектом

Важливою перевагою цієї групи препаратів є їх багатокomпонентний склад, що забезпечує комплексний фармакологічний ефект, включаючи седативну, анксиолітичну, спазмолітичну та кардіоседативну дію.

Рослинні седативні препарати широко застосовуються при невротичних розладах, порушеннях сну, вегетативній дисфункції, психоемоційному напруженні, синдромі хронічної втоми, клімактеричних розладах, функціональних порушеннях серцево-судинної системи, а також у складі комплексної терапії соматичних захворювань. Вони можуть використовуватись у різних вікових категоріях пацієнтів, включаючи дітей, підлітків, дорослих та осіб похилого віку, що розширює можливості їх клінічного застосування.

Актуальність теми також обумовлена широким використанням комбінованих рослинних препаратів, що містять екстракти валеріани, пустирника, меліси, пасифлори, хмелю, лаванди та інших лікарських рослин, які потенціюють седативний ефект один одного та забезпечують більш виражену терапевтичну дію. Рациональне застосування цих засобів потребує знання їх фармакологічних властивостей, механізмів дії, показань до призначення, можливих побічних ефектів та лікарських взаємодій.

**Метою вивчення теми** є засвоєння сучасних підходів до застосування седативних лікарських засобів рослинного походження, вивчення їх класифікації, механізмів дії, фармакологічних ефектів та клінічної ефективності. Крім того, метою є формування навичок раціонального вибору рослинних седативних препаратів залежно від клінічної ситуації, визначення показань і протипоказань до їх застосування, оцінка можливих побічних реакцій, лікарських взаємодій та особливостей використання у пацієнтів різних вікових категорій.

## Інформаційний матеріал

### *Класифікація седативних лікарських засобів рослинного походження*

#### **За рослинним походженням:**

| Лікарська рослина   | Основні біологічно активні речовини  | Фармакологічні ефекти                 | Застосування                 |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Валеріана лікарська | Валепотріати, ефірні олії, алкалоїди | Седативний, снодійний, спазмолітичний | Тривожність, безсоння        |
| Пустирник           | Флавоноїди, алкалоїди, глікозиди     | Седативний, кардіоседативний          | Невротичні стани, тахікардія |
| Меліса лікарська    | Ефірні олії, терпени                 | Седативний, анксиолітичний            | Стрес, безсоння              |
| Пасифлора           | Флавоноїди, алкалоїди                | Седативний, анксиолітичний            | Тривожність, безсоння        |
| Хміль звичайний     | Гіркі кислоти, ефірні олії           | Седативний, снодійний                 | Порушення сну                |
| Півонія             | Глікозиди, алкалоїди                 | Седативний                            | Невротичні розлади           |
| Лаванда             | Ефірні олії                          | Седативний, анксиолітичний            | Тривожність                  |

### За механізмом седативної дії:

| Група                                  | Представники                | Особливості дії                     |
|----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Препарати з переважною седативною дією | Валеріана, пустирник        | Зменшують збудливість ЦНС           |
| Анксиолітичні рослинні препарати       | Пасифлора, меліса, лаванда  | Зменшують тривожність               |
| Седативно-снодійні                     | Хміль, валеріана            | Покращують сон                      |
| Кардіоседативні                        | Пустирник, глід             | Знижують ЧСС, зменшують тривожність |
| Комбіновані седативні                  | Багатокомпонентні препарати | Комплексна дія                      |

### За складом:

| Група                                  | Представники         | Характеристика           |
|----------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Монокомпонентні                        | Валеріана, пустирник | Один рослинний компонент |
| Комбіновані                            | Персен, Ново-Пасит   | Декілька рослин          |
| Комбіновані з додатковими компонентами | Валеріана + вітаміни | Посилений ефект          |

### За вираженістю седативної дії:

| Група                  | Представники                    | Особливості            |
|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Легка седативна дія    | Ромашка, м'ята                  | При легкій тривожності |
| Помірна седативна дія  | Меліса, лаванда                 | Стрес, тривожність     |
| Виражена седативна дія | Валеріана, пустирник, пасифлора | Невротичні розлади     |
| Седативно-снодійна дія | Хміль, валеріана + хміль        | Безсоння               |

### Комбіновані седативні препарати рослинного походження:

| Препарат   | Склад                              | Основні ефекти             |
|------------|------------------------------------|----------------------------|
| Персен     | Валеріана, меліса, м'ята           | Седативний                 |
| Ново-Пасит | Валеріана, пасифлора, меліса, глід | Седативний, анксиолітичний |
| Седавіт    | Валеріана, глід, пустирник         | Седативний                 |
| Алора      | Пасифлора                          | Анксиолітичний             |
| Дорміплант | Валеріана, меліса                  | Снодійний                  |

### *Механізм дії седативних лікарських засобів рослинного походження*

Седативні лікарські засоби рослинного походження чинять комплексний вплив на центральну нервову систему, зумовлений дією біологічно активних речовин (ефірних олій, флавоноїдів, алкалоїдів, глікозидів, терпеноїдів), які модулюють нейромедіаторні системи головного мозку та нормалізують баланс процесів збудження і гальмування.

#### Основні механізми дії:

- посилення гальмівних процесів у центральній нервовій системі;
- активація гамма-аміномасляної системи;
- підвищення чутливості рецепторів до гамма-аміномасляної кислоти;
- зменшення нейрональної збудливості;
- пригнічення активності ретикулярної формації стовбура мозку;
- зниження активності кори головного мозку при емоційному напруженні;
- зменшення симпатичного впливу на вегетативну нервову систему;
- нормалізація співвідношення симпатичного та парасимпатичного тону;
- зниження рівня стрес-реакції;

- анксиолітичний ефект;
- легкий снодійний ефект;
- покращання процесів засинання;
- зменшення частоти нічних пробуджень;
- стабілізація емоційного стану.

#### **Додаткові механізми:**

- спазмолітичний вплив на гладку мускулатуру;
- кардіоседативний ефект;
- зниження частоти серцевих скорочень при стресі;
- помірна гіпотензивна дія;
- антистресовий ефект;
- нормалізація сну;
- зменшення емоційної лабільності;
- зниження реактивності на зовнішні подразники;
- зменшення проявів вегетативної дисфункції.

### ***Основні фармакологічні ефекти***

Седативні препарати рослинного походження характеризуються комплексною фармакологічною дією.

#### **Основні ефекти:**

- седативний;
- анксиолітичний;
- легкий снодійний;
- вегетостабілізуючий;
- кардіоседативний;
- спазмолітичний;
- антистресовий;
- нормалізація сну;
- зменшення дратівливості;
- зниження психоемоційного напруження;
- зменшення нервової збудливості;
- стабілізація емоційного стану;
- покращання засинання;
- зменшення вегетативних проявів.

#### **Додаткові ефекти:**

- помірна гіпотензивна дія;
- зменшення тахікардії;
- зниження головного болю напруження;
- покращання адаптації до стресу;
- підвищення стійкості до психоемоційного навантаження.

## **Побічні ефекти**

Рослинні седативні препарати зазвичай добре переносяться, однак у деяких випадках можуть спостерігатися побічні реакції, особливо при тривалому застосуванні або перевищенні доз.

### **З боку центральної нервової системи:**

- сонливість;
- зниження концентрації уваги;
- млявість;
- уповільнення психомоторних реакцій;
- головний біль (рідко);
- запаморочення;
- слабкість.

### **З боку серцево-судинної системи:**

- зниження артеріального тиску;
- брадикардія;
- відчуття слабкості.

### **З боку шлунково-кишкового тракту:**

- диспептичні явища;
- нудота;
- дискомфорт у животі.

### **Алергічні реакції:**

- висип;
- свербіж;
- кропив'янка;
- індивідуальна непереносимість.

## ***Показання до застосування***

Седативні лікарські засоби рослинного походження застосовуються при функціональних розладах нервової системи та психоемоційному напруженні.

### **Основні показання:**

- невротичні розлади;
- тривожність;
- дратівливість;
- емоційна лабільність;
- порушення сну;
- труднощі засинання;
- поверхневий сон;
- вегетативна дисфункція;
- нейроциркуляторна дистонія;
- функціональні кардіалгії;

- тахікардія на фоні стресу;
- підвищена нервова збудливість;
- психоемоційне напруження;
- передекзаменаційний стрес;
- синдром хронічної втоми;
- клімактеричний синдром.

#### **Додаткові показання:**

- головний біль напруження;
- стрес-індуковані розлади;
- адаптаційні порушення;
- підвищена збудливість у дітей;
- порушення сну у пацієнтів похилого віку.

### ***Протипоказання***

#### **Абсолютні:**

- гіперчутливість до компонентів препарату;
- індивідуальна непереносимість;
- виражена артеріальна гіпотензія;
- виражена брадикардія.

#### **Відносні:**

- вагітність;
- період лактації;
- дитячий вік (для окремих препаратів);
- депресивні стани;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- виражена сонливість;
- одночасне застосування сильних седативних препаратів.

### ***Лікарські взаємодії***

Рослинні седативні засоби можуть потенціювати дію інших препаратів, що пригнічують центральну нервову систему.

#### **Посилюють дію:**

- бензодіазепінів;
- снодійних препаратів;
- антидепресантів із седативною дією;
- нейролептиків;
- транквілізаторів;
- антигістамінних препаратів першого покоління;
- седативних препаратів;
- алкоголю.

**Можливі взаємодії:**

- з антигіпертензивними препаратами (посилення гіпотензивного ефекту);
- з антиаритмічними препаратами;
- зі спазмолітиками;
- з препаратами для лікування безсоння;
- з бета-адреноблокаторами;
- з препаратами магнію.

**Особливості застосування у різних вікових категоріях****Діти:**

- застосування дозволене для окремих препаратів;
- м'яка седативна дія;
- використання при підвищеній збудливості;
- застосування при порушеннях сну;
- контроль дозування залежно від віку;
- перевага монокомпонентним препаратам;
- короткі курси лікування;
- контроль поведінкових реакцій;
- оцінка седативного ефекту.

**Дорослі:**

- застосування при психоемоційному напруженні;
- застосування при порушеннях сну;
- використання при невротичних розладах;
- можливе тривале застосування;
- добра переносимість;
- застосування у складі комплексної терапії;
- можливість комбінування препаратів;
- індивідуальний підбір доз.

**Пацієнти похилого віку:**

- перевага рослинним препаратам;
- нижчий ризик побічних ефектів;
- застосування при порушеннях сну;
- застосування при тривожності;
- контроль артеріального тиску;
- контроль седативного ефекту;
- зниження стартових доз;
- поступове титрування;
- можливість тривалого застосування.

## Контрольні питання

1. Назвіть седативні лікарські засоби рослинного походження.
2. Які біологічно активні речовини містять рослинні седативні препарати?

Який механізм дії рослинних седативних препаратів?

3. Основні фармакологічні ефекти рослинних седативних засобів.
4. Показання до застосування седативних препаратів рослинного походження.
5. Побічні ефекти рослинних седативних препаратів.
6. Особливості застосування у дітей.
7. Особливості застосування у пацієнтів похилого віку. Лікарські взаємодії рослинних седативних препаратів.
8. Переваги рослинних седативних препаратів порівняно із синтетичними засобами.

## Ситуаційні задачі

1. Пацієнт 35 років скаржиться на підвищену дратівливість, порушення засинання, емоційну лабільність, швидку втомлюваність. Об'єктивних змін з боку внутрішніх органів не виявлено.

*Які седативні лікарські засоби рослинного походження доцільно рекомендувати? Обґрунтуйте вибір.*

2. Пацієнт 68 років скаржиться на тривожність, порушення сну, серцебиття при хвилюванні. В анамнезі – артеріальна гіпертензія.

*Які седативні рослинні препарати можуть бути призначені?*

*Вкажіть особливості застосування у пацієнтів похилого віку.*

3. Студент перед іспитом відмічає підвищену тривожність, тахікардію, труднощі засинання. Соматичної патології не виявлено.

*Яку групу седативних препаратів рослинного походження доцільно застосовувати? Який механізм їх дії?*

## Тестові завдання

1. Який із наведених лікарських засобів належить до седативних препаратів рослинного походження?

- |               |              |               |
|---------------|--------------|---------------|
| A. Валеріана. | C. Атропін.  | E. Адреналін. |
| B. Морфін.    | D. Дигоксин. |               |

2. Основний механізм дії седативних препаратів рослинного походження пов'язаний з наступним:

- A. Стимуляцією симпатичної нервової системи.
- B. Посиленням гальмівних процесів у центральній нервовій системі.
- C. Стимуляцією дихального центру.
- D. Підвищенням артеріального тиску.
- E. Блокадою гістамінових рецепторів.

3. Який фармакологічний ефект є основним для седативних лікарських засобів рослинного походження?

- A. Антибактеріальний. C. Діуретичний. E. Бронхолітичний.*  
*B. Седативний. D. Муколітичний.*

4. Який побічний ефект найчастіше виникає при застосуванні седативних препаратів рослинного походження?

- A. Гіпертензія. C. Сонливість. E. Гіпертиреоз.*  
*B. Гіперглікемія. D. Лихоманка.*

5. У якому випадку показане застосування седативних препаратів рослинного походження?

- A. Пневмонія. C. Апендицит. E. Тривожність.*  
*B. Перитоніт. D. Інфаркт міокарда.*

6. Який із наведених препаратів належить до седативних лікарських засобів рослинного походження?

- A. Пустирник. C. Преднізолон. E. Гепарин.*  
*B. Адреналін. D. Атропін.*

7. Яка фармакологічна характеристика найбільш притаманна седативним препаратам рослинного походження?

- A. Виражена наркотична дія. D. Виражена місцева анестезія.*  
*B. М'яка седативна дія. E. Виражена кардіотонічна дія.*  
*C. Антибіотична дія.*

8. Який із наведених лікарських засобів належить до седативних препаратів рослинного походження?

- A. Меліса. C. Дигоксин. E. Нітрогліцерин.*  
*B. Фуросемід. D. Атропін.*

9. Який клінічний ефект можливий при застосуванні седативних препаратів рослинного походження?

- A. Підвищення нервової збудливості. D. Бронхоспазм.*  
*B. Зменшення тривожності. E. Виражена тахікардія.*  
*C. Підвищення температури тіла.*

10. Седативні препарати рослинного походження можуть посилювати дію яких лікарських засобів?

- A. Снодійних препаратів. C. Діуретиків. E. Вітамінів.*  
*B. Антибіотиків. D. Антацидів.*

## Тема 5. ФАРМАКОЛОГІЯ АДАПТОГЕНІВ ТА АКТОПРОТЕКТОРІВ

### Актуальність та мета вивчення теми

За умов впливу стресових чинників, інтенсивних фізичних і психоемоційних навантажень, інфекційних процесів, а також несприятливих факторів навколишнього середовища відбувається поступове виснаження адаптаційних можливостей організму. Зниження адаптаційного потенціалу зумовлює порушення нейрогуморальної регуляції, що проявляється зменшенням працездатності, розвитком астеничних станів і підвищенням сприйнятливості до захворювань.

Адаптогени та актопротектори належать до групи фармакологічних засобів, дія яких спрямована на підвищення неспецифічної резистентності організму. Їх ефекти реалізуються через вплив на центральну нервову систему, ендокринну регуляцію та процеси енергетичного обміну, що забезпечує стабілізацію функціонального стану організму в умовах підвищеного навантаження та сприяє зростанню фізичної і розумової працездатності.

Адаптогени, переважно рослинного походження, підвищують стійкість організму до дії стресових факторів, що пов'язано з їх здатністю модулювати регуляторні системи та забезпечувати тонізуючий ефект. Актопротектори, у свою чергу, впливають на клітинний енергетичний метаболізм: вони підвищують ефективність використання кисню, оптимізують утворення енергії та, як наслідок, покращують фізичну витривалість без істотного збільшення енергетичних витрат.

**Метою самостійної роботи** є формування системного уявлення про класифікацію адаптогенів і актопротекторів, їх механізми дії, фармакологічні ефекти, показання до застосування, побічні реакції та особливості використання у клінічній практиці. Такий підхід дозволяє пов'язати теоретичні знання із практичним застосуванням цих засобів у різних клінічних ситуаціях.

*У процесі опрацювання теми передбачається:*

- засвоїти класифікацію препаратів та особливості їх впливу на клітинний метаболізм і регуляторні системи організму, що визначає їх адаптаційний ефект;
  - знати основні фармакологічні ефекти, які зумовлюють підвищення працездатності та стійкості до навантажень;
  - визначати показання та протипоказання до застосування з урахуванням патогенезу відповідних станів;
  - прогнозувати можливі побічні реакції, лікарські взаємодії та особливості використання у різних вікових групах.

Досягнення поставленої мети передбачає засвоєння здобувачами вищої освіти сучасних уявлень про фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики адаптогенів і актопротекторів. Особлива увага приділяється їх впливу на центральну нервову систему, ендокринну регуляцію та енергетичний обмін, оскільки саме ці механізми визначають підвищення адаптаційних можливостей організму.

Таким чином, опанування матеріалу сприятиме формуванню клінічного фармакологічного мислення, що забезпечує обґрунтоване використання адаптогенів і актопротекторів у профілактиці та лікуванні станів, пов'язаних із зниженням адаптаційного потенціалу організму.

## Інформаційний матеріал

### Фармакологія адаптогенів

**Адаптогени** – це лікарські засоби, переважно природного походження, фармакологічна дія яких спрямована на підвищення неспецифічної резистентності організму до впливу фізичних, хімічних і біологічних стресових факторів. Їх ефект реалізується через стабілізацію регуляторних механізмів, що забезпечує нормалізацію функціонального стану органів і систем та підтримання гомеостазу без істотного втручання у фізіологічні процеси (рис. 6).

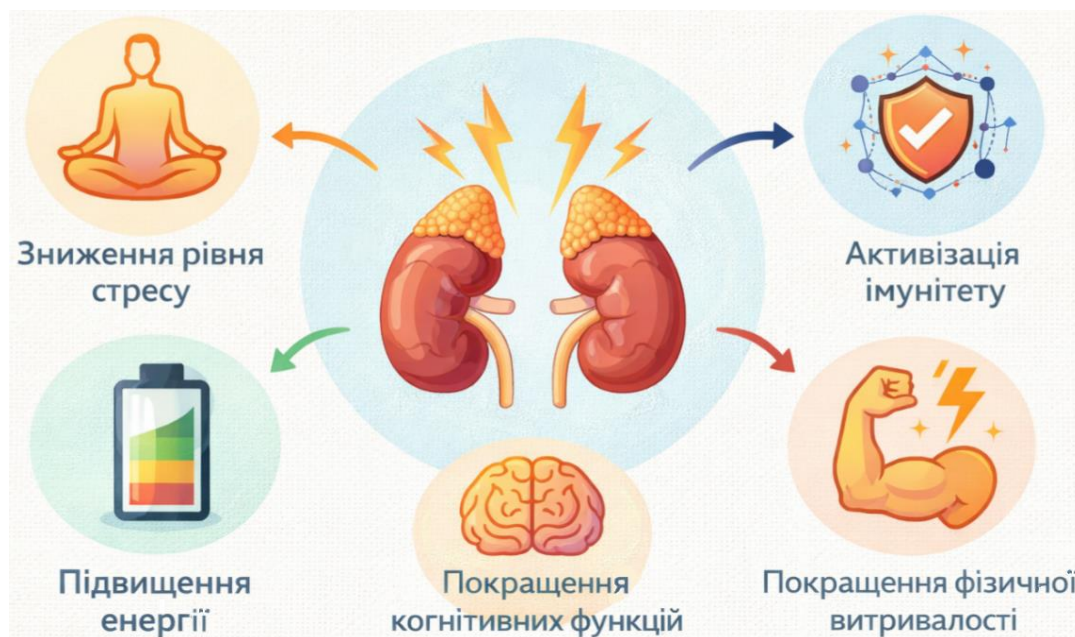
Характерною особливістю дії адаптогенів є помірний тонізуючий ефект, який не супроводжується різкою стимуляцією, але забезпечує поступове підвищення фізичної та розумової працездатності. Це пов'язано з їх здатністю впливати на центральну нервову систему, ендокринну регуляцію та імунні механізми, що в сукупності сприяє підвищенню адаптаційних можливостей організму.



Рис. 6. Основні рослинні адаптогени

### Класифікація адаптогенів

| Адаптогени            | Представники                                                                      | Особливості застосування                                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рослинного походження | Женьшень.<br>Елеутерокок.<br>Лимонник китайський.<br>Родіола рожева.<br>Ашваганда | Застосовують переважно перорально у вигляді настоек, екстрактів або таблеток.<br>Ефект розвивається поступово. |
| Тваринного походження | Пантокрин                                                                         | Застосовується перорально або парентерально                                                                    |
| Синтетичні            | Бемітил                                                                           | Застосовується перорально                                                                                      |



### **Рослинні адаптогени (женьшень, елеутерокок, родіола).**

Механізм їх дії пов'язаний із регуляцією функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка відіграє ключову роль у формуванні адаптаційної відповіді на стрес. Біологічно активні компоненти (глікозиди, сапоніни) впливають на процеси вивільнення нейромедіаторів, що призводить до помірної активації центральної нервової системи та зменшення вираженості стрес-реакцій. Одночасно відбувається стимуляція синтезу білка, активація ферментних систем і зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, що забезпечує стабілізацію клітинних структур і підвищення адаптаційних можливостей організму.

### **Адаптогени тваринного походження (пантокрин).**

Їх дія реалізується через загальний тонізуючий вплив на організм, що пов'язаний із стимуляцією центральної нервової системи та активацією метаболічних процесів. Підвищення інтенсивності обмінних реакцій сприяє покращанню функціонального стану органів і систем, що, у свою чергу, забезпечує підвищення працездатності та стійкості до навантажень.

### **Синтетичні адаптогени.**

Характеризуються комплексним механізмом дії, який поєднує вплив на нейромедіаторні системи та енергетичний обмін. Вони модулюють нейрогуморальну регуляцію, оптимізують процеси утворення енергії та підвищують стійкість клітин до гіпоксії, що забезпечує ефективнішу адаптацію організму до несприятливих умов.

### **Основні та побічні ефекти адаптогенів**

**Адаптогени** чинять регулюючий вплив на функціональний стан організму, сприяючи його пристосуванню до дії несприятливих чинників. Їх застосування забезпечує підвищення стійкості до фізичних і психоемоційних навантажень,

що проявляється покращанням працездатності та зменшенням відчуття втоми й астеничних проявів. Помірна стимуляція центральної нервової системи сприяє покращанню когнітивних функцій, зокрема концентрації уваги та пам'яті, що пов'язано з оптимізацією нейромедіаторних процесів. Одночасно відбувається нормалізація нейроендокринної регуляції, що підвищує неспецифічну резистентність організму.

**Побічні ефекти адаптогенів**, як правило, зумовлені їх стимулюючим впливом на центральну нервову систему. Це може проявлятися підвищеною збудливістю, порушеннями сну, головним болем або підвищенням артеріального тиску. В окремих випадках спостерігаються алергічні реакції чи диспептичні явища, що пов'язано з індивідуальною чутливістю до компонентів препаратів. При тривалому або безконтрольному застосуванні можливе виснаження нервової системи, що обумовлює необхідність раціонального дозування та дотримання режиму терапії.

### ***Показання і протипоказання***

#### **Адаптогени застосовуються у таких випадках:**

- астеничні стани різного генезу, що супроводжуються зниженням функціональних резервів організму;
- хронічна втома та перевтома, а також зниження фізичної і розумової працездатності, що пов'язано з виснаженням регуляторних систем;
- період реконвалесценції після інфекційних захворювань, коли необхідне відновлення адаптаційних можливостей організму;
- вплив стресових факторів, які призводять до порушення нейрогуморальної регуляції;
- гіпотонічні стани, що супроводжуються зниженням судинного тону;
- функціональні порушення центральної нервової системи, які проявляються зниженням працездатності та адаптації.

#### **Протипоказання:**

- артеріальна гіпертензія, оскільки стимулюючий ефект може спричинити підвищення артеріального тиску;
- підвищена нервова збудливість, що може посилюватися під впливом препаратів;
- безсоння, у зв'язку з їх тонізуючою дією на центральну нервову систему;
- гострі інфекційні захворювання, коли необхідне етіотропне лікування, а не стимуляція адаптаційних процесів;
- гарячкові стани, які супроводжуються активацією обмінних процесів;
- індивідуальна гіперчутливість до компонентів препаратів.

## **Можливі лікарські взаємодії**

Лікарські взаємодії цих препаратів обумовлені їх впливом на центральну нервову систему, нейромедіаторні процеси, серцево-судинну систему та клітинний метаболізм. Оскільки основні ефекти реалізуються через функціональні зміни регуляторних систем, переважають фармакодинамічні взаємодії.

➤ Адаптогени можуть посилювати дію психостимуляторів (кофеїн, амфетаміноподібні засоби), що пов'язано з їх стимулюючим впливом на центральну нервову систему. Це може призводити до надмірної активації, розвитку нервового збудження та порушень сну.

➤ Можуть зменшувати ефективність седативних і снодійних препаратів, оскільки їх тонізуюча дія частково нейтралізує пригнічувальний вплив цих засобів на центральну нервову систему.

➤ Можуть знижувати ефективність антигіпертензивних препаратів, що обумовлено здатністю підвищувати артеріальний тиск через активацію регуляторних механізмів і підвищення судинного тону.

➤ При одночасному застосуванні із симпатоміметиками можливе потенціювання кардіостимулюючих ефектів, що пов'язано з сумарним впливом на адренергічні механізми регуляції серцево-судинної системи.

## **Особливості застосування у різних вікових категоріях**

➤ **У дітей** адаптогени застосовуються з обмеженнями переважно у вигляді препаратів рослинного походження, у зменшених дозах і короткими курсами. Це зумовлено підвищеною чутливістю нервової системи, що може проявлятися надмірним збудженням, порушеннями сну та емоційною лабільністю.

➤ **У пацієнтів старшого віку** спостерігається підвищена чутливість до стимулюючої дії цих препаратів, що пов'язано зі змінами регуляторних механізмів та функціонального стану серцево-судинної системи. Це може проявлятися тахікардією, підвищенням артеріального тиску та порушеннями сну. У зв'язку з цим адаптогени застосовуються з обережністю, у знижених дозах.

➤ Застосування адаптогенів **під час вагітності** обмежене через недостатню кількість даних щодо їх безпеки для плода.

## **Фармакологія актопротекторів**

**Актопротектори** – це лікарські засоби, фармакологічна дія яких спрямована на підвищення фізичної працездатності та витривалості організму завдяки оптимізації енергетичного обміну. Їх ефекти реалізуються через покращання утилізації кисню клітинами та зменшення негативних наслідків гіпоксії, що дозволяє підтримувати ефективність функціонування тканин без істотного збільшення енергетичних витрат.

Застосування актопротекторів сприяє підвищенню ефективності роботи м'язової тканини, що проявляється зменшенням відчуття втоми та прискоренням відновних процесів після фізичних навантажень. Такий ефект обумовлений їх переважним впливом на клітинний метаболізм, зокрема на процеси утворення та використання енергії.

### Класифікація актопротекторів

| Група                                         | Представники               | Особливості застосування                                               |
|-----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Препарати, що впливають на енергетичний обмін | Бемітил                    | Застосовують перорально, курсами при підвищених фізичних навантаженнях |
| Препарати з антигіпоксичною дією              | Триметазидин.<br>Мельдоній | Застосовується перорально або парентерально                            |

### Механізм дії актопротекторів

#### Препарати, що оптимізують енергетичний обмін (бемітил).

Механізм дії цих засобів пов'язаний із активацією процесів біосинтезу на клітинному рівні (рис. 7). Вони стимулюють синтез РНК і білків, що забезпечує підвищення функціональної активності клітин. Одночасно відбувається активація ферментів окисного фосфорилування, унаслідок чого зростає ефективність утворення аденозинтрифосфату (АТФ). Це створює умови для виконання більшого обсягу роботи при відносно менших енергетичних витратах, що і визначає підвищення фізичної працездатності.

#### Антигіпоксичні засоби (мельдоній, триметазидин).

Їх дія реалізується через перебудову клітинного метаболізму в умовах недостатнього забезпечення киснем. Зокрема, відбувається переключення енергетичного обміну з переважного окиснення жирних кислот на використання глюкози, що є більш ефективним за умов гіпоксії. Це супроводжується зменшенням потреби клітин у кисні та підвищенням ефективності його використання, що дозволяє підтримувати енергетичний баланс навіть при обмеженому кисневому забезпеченні.

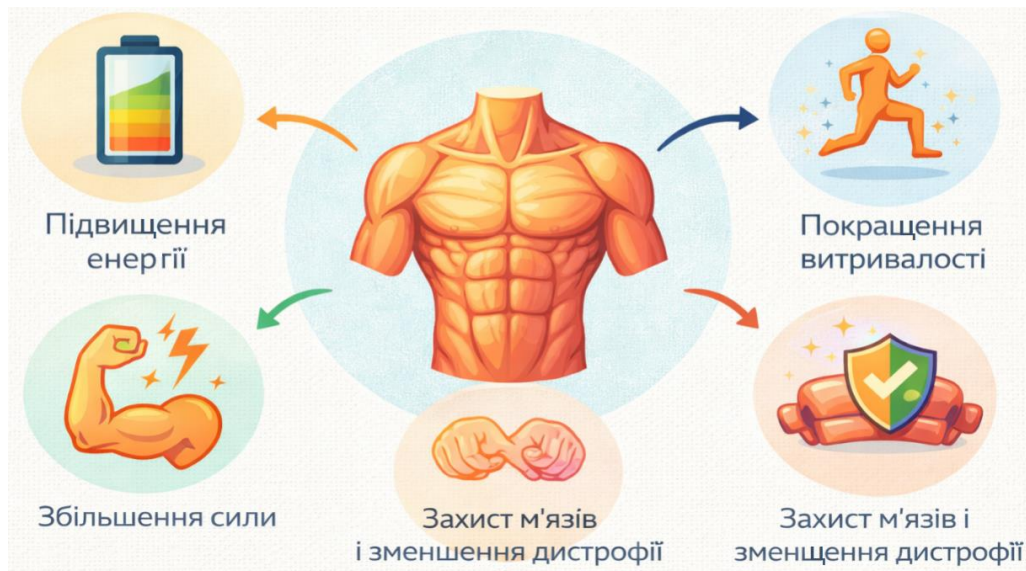


Рис. 7. Вплив актопротекторів на організм людини

## **Основні та побічні ефекти**

**Актопротектори** забезпечують підвищення фізичної витривалості та працездатності завдяки оптимізації енергетичних процесів у клітинах. Їх застосування супроводжується зменшенням вираженості втоми при фізичних навантаженнях, що пов'язано з більш ефективним використанням кисню та енергетичних субстратів. Посилення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) сприяє підтриманню енергетичного балансу, а антигіпоксична дія дозволяє зберігати функціональну активність тканин в умовах обмеженого кисневого забезпечення.

**Побічні ефекти актопротекторів** обумовлені їх впливом на регуляторні та метаболічні процеси. В окремих випадках можливе нервово збудження, порушення сну, тахікардія та коливання артеріального тиску, що пов'язано з активацією нейрогуморальних механізмів. Іноді спостерігаються диспептичні розлади, зумовлені впливом на обмін речовин. Для антигіпоксичних препаратів характерні метаболічні зміни, що при тривалому застосуванні потребують контролю для запобігання небажаним ефектам.

## **Показання та протипоказання до застосування**

### **Актопротектори застосовуються у випадках:**

- підвищених фізичних навантажень, коли виникає потреба в оптимізації енергетичного забезпечення м'язової діяльності;
- необхідності підвищення витривалості, що пов'язано з покращанням ефективності використання енергетичних ресурсів;
- астеничних станів, які супроводжуються зниженням функціональної активності організму;
- гіпоксичних станів, де їх дія спрямована на підвищення ефективності використання кисню клітинами;
- зниженої працездатності, що виникає внаслідок порушення енергетичного обміну;
- періоду відновлення після захворювань, коли необхідне відновлення метаболічних процесів і функціональних резервів.

### **Протипоказані у випадках:**

- підвищеної збудливості нервової системи, оскільки можливе посилення стимулюючого ефекту;
- тяжкої артеріальної гіпертензії, що може погіршуватися під впливом препаратів;
- порушення сну, які можуть посилюватися через активацію центральної нервової системи;
- індивідуальній непереносимості компонентів препаратів;
- деяких метаболічних порушень (для окремих препаратів), що потребує індивідуального підходу до призначення.

Актопротектори застосовуються переважно при функціональних розладах, що супроводжуються зниженням адаптаційних можливостей організму. Обмеження до їх використання зумовлені насамперед станами, при яких спостерігається гіперактивація центральної нервової системи або наявні серцево-судинні порушення, оскільки їх фармакологічна дія може посилювати ці патологічні зміни.

### ***Лікарські взаємодії***

➤ Актопротектори можуть посилювати ефекти інших метаболічних засобів, які впливають на енергетичний обмін, зокрема антигіпоксанти, що зумовлено їх спільним впливом на процеси утворення та використання енергії.

➤ Мельдоній та подібні засоби можуть потенціювати дію антиангінальних препаратів, оскільки покращання метаболізму міокарда підвищує ефективність терапії ішемічних станів.

### ***Особливості застосування у різних вікових категоріях***

➤ Актопротектори у **дитячому віці** використовуються рідко і лише за суворими показаннями, оскільки їх вплив на метаболічні процеси може змінювати фізіологічний перебіг росту і розвитку, що потребує обережності.

➤ У **пацієнтів старшого віку** актопротектори можуть призначатися при зниженій працездатності, однак їх використання потребує контролю серцево-судинного стану для запобігання небажаним реакціям.

➤ Застосування актопротекторів **під час вагітності** обмежене через недостатню кількість даних щодо їх безпеки для плода. Більшість препаратів цієї групи не рекомендується, особливо у першому триместрі, коли відбувається формування основних органів і систем. Їх використання можливе лише за наявності суворих показань після оцінки співвідношення потенційної користі для матері та можливого ризику для плода.

### **Контрольні питання**

1. Які основні фармакологічні ефекти характерні для адаптогенів?
2. Через які регуляторні системи організму реалізується дія адаптогенів?
3. У чому полягає принципова відмінність між адаптогенами та актопротекторами?
4. Які основні показання до застосування адаптогенів?
5. Чим відрізняються адаптогени від інших засобів зі стимулюючою дією на ЦНС?
6. Кому не слід застосовувати адаптогени?
7. Який механізм підвищення фізичної працездатності характерний для актопротекторів?
8. Чому адаптогени рекомендується застосовувати у першій половині дня?

## Ситуаційні задачі

1. Здобувач освіти медичного університету перед тестуванням Крок 1 для підвищення розумової працездатності заздалегідь почав приймати настоянку женьшеню. Через деякий час у нього почались носові кровотечі.

*Як пояснити це явище?*

2. Керівник підрозділу на виробництві (чоловік 44 років) став відчувати постійну втому, відсутність інтересу до процесу виробництва, депресивний стан. Після відпустки відчуття втоми не зникло, натомість гостре відчуття небажання працювати. Чоловік звернувся до лікаря, який діагностував «синдром професійного вигорання».

*Які ліки призначив лікар чоловікові?*

3. Дитина 9 років граючись на недостатньо добре замерзлому озері провалилась під кригу та, на щастя, була вчасно врятована. Лікар запропонував батькам деякий час давати дитині пантокрин.

*Поясніть, чому лікар запропонував використовувати саме пантокрин та з якою метою?*

## Тестові завдання

1. Одна з колег захворіла на сезонне вірусне захворювання. Яку групу препаратів бажано використовувати для підвищення опірності організму у співробітників?

*A. Адаптогени.*

*C. Нормотиміки.*

*E. Антибіотики.*

*B. Ноотропи.*

*D. Аналептики.*

2. Здобувач освіти при підготовці до іспитів під вечір, коли уже втомився, прийняв препарат для покращання розумової працездатності. Коли прийшов час відпочинку, проявилась побічна дія препарату у вигляді безсоння. Який препарат має таку побічну дію?

*A. Фенобарбітал.*

*C. Екстракт елеутероку. E. Діазепам.*

*B. Екстракт валер'яни.*

*D. Екстракт ехінацеї.*

3. Команда футболістів поспішає на матч в іншу частину світу. Через недостатність часу для відпочинку та звикання до зміни часових поясів команді запропонували скористався препаратом, який сприяє адаптації організму до стресових ситуацій та не відноситься до допінгу. Який це препарат?

*A. Пантокрин.*

*C. Амфетамін.*

*E. Скополамін.*

*B. Ефедрин.*

*D. Пірацетам.*

4. Жінка 65 років для бадьорості та працездатності тривалий час використовувала настоянку женьшеню. Який побічний ефект може розвинутись?
- A. Гіпертермія. C. Кашель. E. Гіпотензія.*  
*B. Гіпотермія. D. Гіпертензія.*
5. У жінки 27 років, що проживає неподалік території, на якій ведуться бойові дії, та не бажає евакуюватись, розвинулась неврастенія. Який засіб слід призначити їй?
- A. Фенобарбітал. C. Натрію вальпроат. E. Леводопа.*  
*B. Екстракт елеутерококу. D. Ламотриджин.*
6. До групи адаптогенів рослинного походження належить:
- A. Сиднокарб. C. Пірацетам. E. Етимізол.*  
*B. Настойка женьшеню. D. Кофеїн-бензоат натрію.*
7. Основний фармакологічний ефект адаптогенів:
- A. Пригнічення функції ЦНС.*  
*B. Підвищення неспецифічної резистентності організму до стресу.*  
*C. Виражена седативна дія.*  
*D. Зниження артеріального тиску.*  
*E. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів.*
8. До актопротекторів належить препарат:
- A. Елеутерокок. C. Бемітил. E. Лимонник китайський.*  
*B. Родіола розжева. D. Женьшень.*
9. Механізм дії актопротекторів полягає у наступному:
- A. Пригнічення дихального центру.*  
*B. Підвищення синтезу білка та енергозабезпечення клітин при фізичному навантаженні.*  
*C. Блокада холінорецепторів.*  
*D. Пригнічення кори головного мозку.*  
*E. Активація ГАМК-рецепторів.*
10. Який препарат належить до адаптогенів тваринного походження?
- A. Настойка аралії. C. Пантокрин. E. Сиднокарб.*  
*B. Бемітил. D. Родіола розжева.*

## ТЕМА 6. ФАРМАКОЛОГІЯ НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ. АНАЛЕПТИКИ

### Актуальність вивчення теми

Порушення когнітивних функцій, цереброваскулярні захворювання, деменції, наслідки гіпоксичного та травматичного ураження головного мозку залишаються важливими клінічними проблемами в неврології, психіатрії, геріатрії та інтенсивній терапії. Для майбутнього лікаря принципове значення має розуміння того, що в навчальній фармакології під назвою «ноотропні препарати» об'єднують гетерогенну групу засобів із різними механізмами дії, доказовою базою та регуляторно затвердженими показаннями. Частина з них має чітко визначене місце в лікуванні деменції, тоді як інші використовують лише за окремими інструкціями або в межах національних підходів. Аналептики, зі свого боку, історично застосовувалися як стимулятори дихального та судинорухового центрів, однак у сучасній практиці роль більшості класичних аналептиків є обмеженою через вузький терапевтичний індекс, ризик судом та наявність більш безпечних методів респіраторної підтримки і специфічних антидотів. Найбільше практичне значення нині мають окремі препарати, зокрема кофеїну цитрат у недоношених дітей з апное недоношеності та доксапрам у вибраних контрольованих випадках.

**Мета:** сформувати у студентів уявлення про гетерогенність групи ноотропних препаратів, їх основні механізми дії, показання, небажані реакції та лікарські взаємодії, а також про фармакологію аналептиків, їх сучасне місце в клінічній практиці, обмеження застосування та ризики.

### Інформаційний матеріал

#### Фармакологія ноотропних препаратів

##### *Визначення та загальна характеристика ноотропних препаратів*

Ноотропні препарати – це умовно об'єднана група лікарських засобів, які впливають на когнітивні функції, нейромедіаторні системи, нейрометаболізм або стійкість нервової тканини до ушкодження. У сучасній доказовій медицині цей термін не є повністю уніфікованою міжнародною терапевтичною категорією. Із практичної точки зору доцільно виділяти:

- засоби з доведеними та регламентованими антидементними показаннями – інгібітори ацетилхолінестерази та антагоністи NMDA-рецепторів;
- нейрометаболічні, для яких показання залежать від інструкції конкретного препарату;
- допоміжні вазоактивні та рослинні засоби.

Важливо підкреслити, що жоден із цих препаратів не слід розглядати як універсальний засіб для покращання пам'яті у здорових осіб.

## Класифікація ноотропних препаратів

| Клас                                                                                       | Група                                               | Приклади препаратів                                               | Типові лікарські форми                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Похідні піролідону (рацетами)                       | Пірацетам, прамірацетам, анірацетам, оксирацетам, фенілпірацетам  | Таблетки, капсули, для пірацетаму також оральний розчин, розчин для ін'єкцій, розчин для інфузій                                               |
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Похідні ГАМК, ГОМК та споріднені засоби             | Аміналон, фенібут, кальцію гопантенат, гліцин, натрію оксибутират | Переважно таблетки, апсули, сублінгвальні таблетки; для оксибутирату – розчини                                                                 |
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Холінергічні та мембранотропні засоби               | Цитиколін, холіну альфосцерат                                     | Таблетки або капсули, оральний розчин, розчини для ін'єкцій                                                                                    |
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Нейропептидні та біологічні препарати               | Церебrolізін, кортексин                                           | Розчини для ін'єкцій та інфузій                                                                                                                |
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Рослинні ноотропні засоби                           | Стандартизований екстракт <i>Ginkgo biloba</i>                    | Таблетки, капсули, краплі або концентрат для перорального застосування                                                                         |
| Класичні ноотропні засоби                                                                  | Комбіновані ноотропні препарати                     | Пірацетам + цинаризин, інші комбіновані засоби                    | Капсули, таблетки                                                                                                                              |
| Засоби, що впливають на когнітивні функції та часто включаються до розширеної класифікації | Антидементні засоби: інгібітори ацетилхоліністерази | Донепезил, ривастигмін, галантамін                                | Таблетки, таблетки що диспергуються в ротовій порожнині, капсули, оральний розчин, трансдермальний пластир, капсули пролонгованого вивільнення |
| Засоби, що впливають на когнітивні функції та часто включаються до розширеної класифікації | Антидементні засоби: антагоністи NMDA-рецепторів    | Мемантин                                                          | Таблетки, оральний розчин                                                                                                                      |
| Умовно ноотропні / церебровазоактивні засоби                                               | Церебровазоактивні та нейрометаболическі засоби     | Вінпоцетин, ніцерголін                                            | Таблетки; для окремих препаратів також інфузійні форми                                                                                         |

## Механізм дії і фармакодинаміка ноотропних препаратів

### Цитиколін

Ноотропну дію цитиколіну найкраще розуміти як поєднання мембраностабілізуючого, нейрометаболического і нейромедіаторного ефектів. Цитиколін є попередником структурних фосфоліпідів нейрональної мембрани, насамперед фосфатидилхоліну. Завдяки цьому він посилює біосинтез мембранних фосфоліпідів, покращує роботу мембранних механізмів – іонних насосів, рецепторів і систем внутрішньоклітинної сигналізації – а це критично для синаптичної

передачі, пластичності та стійкості нейрона до ушкодження. Після всмоктування він метаболізується до холіну і цитидину, холін швидко вбудовується у структурні фосфоліпіди, а цитидин – у нуклеотиди й нуклеїнові кислоти.

Другий компонент ноотропної дії – антиішемічний і нейропротекторний. Він інгібує активацію фосфоліпаз A1, A2, C і D, зменшує утворення вільних радикалів, зберігає антиоксидантні системи, підтримує енергетичний резерв нейрона, пригнічує апоптоз і стимулює синтез ацетилхоліну. Саме тому його ноотропний ефект полягає не тільки у покращанні пам'яті, а й у відновленні функціональної цілісності нейрона і прискоренні нейротрансмісії в умовах ішемії, травми або вікових когнітивних змін.

### ***Ніцерголін***

Ноотропна дія ніцерголіну є переважно комбінованою судинно-метаболічно-нейромедіаторною. Ніцерголін діє як антагоніст  $\alpha_1$ -адренорецепторів, викликає вазодилатацію і збільшує артеріальний кровотік, крім того, він посилює холінергічну і катехоламінергічну нейропередачу, інгібує агрегацію тромбоцитів, підвищує утилізацію кисню та глюкози і має нейротрофічні й антиоксидантні властивості. Ніцерголін підвищує поглинання і споживання глюкози мозком, посилює біосинтез білків і нуклеїнових кислот, впливає на різні нейромедіаторні системи. Він може підвищувати активність холінацетилтрансферази та щільність мускаринових рецепторів при тривалому прийомі.

### ***Гліцин***

Гліцин у ЦНС виконує подвійну роль. По-перше, це гальмівний нейромедіатор, насамперед у спинному мозку, стовбурі мозку і частково в інших структурах. По-друге, це обов'язковий коагоніст NMDA-рецептора, тобто для повноцінної активації NMDA-рецептора потрібні одночасно глутамат і гліцин. Через це гліцин може як посилювати нейрональну пластичність і навчання, так і впливати на баланс збудження / гальмування. У сучасних нейробіологічних оглядах підкреслюється, що гліцин, зв'язуючись із сайтом В NMDA-рецептора, полегшує деполяризацію, зняття магнієвого блоку і проходження  $\text{Na}^+/\text{Ca}_2^+$ , а отже, впливає на синаптичну пластичність, яка лежить в основі навчання і пам'яті. Він нормалізує процеси захисного гальмування в ЦНС, покращує метаболізм мозкової тканини, має антистресовий, седативний, антиоксидантний, антитоксичний ефект і регулює діяльність глутаматних (NMDA) рецепторів. Також вказують на зменшення психоемоційного напруження, покращання сну і підвищення розумової працездатності.

### ***Цинаризин***

Основний механізм – блокада кальцієвих каналів у гладеньких м'язах судин, завдяки чому зменшується вазоконстрикція. Додатково він послаблює скорочувальну дію вазоактивних речовин, зокрема норепінефрину й серотоніну, що ще

більше підтримує вазодилатацію. Це створює передумови для поліпшення церебральної мікроциркуляції й зменшення ішемічного компонента при цереброваскулярних і лабіринтних розладах. Друга важлива ланка – гемореологічна та антигіпоксична дія. Він знижує в'язкість крові та підвищує клітинну резистентність до гіпоксії. Його дія при судинних порушеннях пов'язана з антивазоконстрикторними властивостями, впливом на гіперв'язкість крові та антиішемічним ефектом, посилення кровоплину в тканинах частково пов'язують із запобіганням входженню кальцію в ішемізовані еритроцити, що зберігає їхню гнучкість. Третім важливим ефектом є вестибулосупресивний ефект. Цинаризин пригнічує стимуляцію вестибулярної системи, зменшує ністагм і вегетативні прояви запаморочення. Це не є власне ноотропною дією, але при цереброваскулярній симптоматиці суб'єктивно може сприйматися як поліпшення мозкових функцій, хоча механістично йдеться про зменшення лабіринтної і вестибулярної дисфункції. Також важливо пам'ятати, що цинаризин – антигістамінний засіб із седативним ефектом.

### ***Ривастигмін***

Антидементний ефект ривастигміну зумовлений тим, що він є інгібітором ацетил- і бутирилхолінестерази карбаматного типу. Препарат сповільнює розщеплення ацетилхоліну, який вивільняється функціонально збереженими холінергічними нейронами, унаслідок чого концентрація ацетилхоліну в синапсах мозку підвищується. Це посилює холінергічну нейропередачу в структурах, які критично пов'язані з пам'яттю, увагою, навчанням і повсякденною когнітивною активністю. Саме тому ривастигмін зменшує вираженість холінергічно-опосередкованого когнітивного дефіциту при хворобі Альцгеймера і деменції, пов'язаній із хворобою Паркінсона. Ривастигмін взаємодіє з ферментами-мішенями з утворенням ковалентно зв'язаного комплексу, який тимчасово інактивує ацетилхолінестеразу і бутирилхолінестеразу. Це не просто короткий конкурентний ефект, а відносно триваліше тимчасове «вимкнення» ферменту. Отже, ноотропна дія ривастигміну полягає не у прямій стимуляції кори, а в фармакологічному підсиленні дефіцитної холінергічної передачі.

### ***Пірацетам***

Першою ключовою ланкою є мембранотропна дія. Пірацетам у дозозалежний спосіб фізично зв'язується з полярними головками фосфоліпідів мембрани та сприяє відновленню ламелярної структури мембрани з утворенням рухомих комплексів «лікарська речовина – фосфоліпід». Це, імовірно, покращує стабільність мембрани і дозволяє мембранним та трансмембранним білкам підтримувати або відновлювати просторову конфігурацію, потрібну для нормальної функції. У навчальній інтерпретації саме з цією мембраностабілізуючою дією пов'язують покращання синаптичної ефективності нейронів. Друга ланка – нейрональна дія.

На нейрональному рівні пірацетам посилює різні типи нейропередачі, переважно через постсинаптичну модуляцію щільності та активності рецепторів. Третя ланка – антигіпоксичний і гемореологічний компонент, який для пірацетаму дуже важливий. Він захищає і відновлює когнітивні функції після різних церебральних ушкоджень, зокрема гіпоксії, інтоксикацій та електроконвульсивного впливу. Окремо підкреслено гемореологічні ефекти: зменшення агрегації тромбоцитів, зниження адгезії еритроцитів до ендотелію і зменшення капілярного вазоспазму.

### ***Мемантин***

Ноотропний ефект мемантину пов'язаний із впливом на глутаматергічну систему. Порушення глутаматергічної нейропередачі, особливо на рівні NMDA-рецепторів, бере участь як у формуванні симптомів, так і в прогресуванні нейро-дегенеративної деменції. Мемантин є вольтажзалежним, помірної афінності, неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів. Його основна дія полягає в тому, що він модулює вплив патологічно підвищених тонічних рівнів глутамату (зменшує ексайтотоксичність), які можуть призводити до нейрональної дисфункції.

### ***Основні та побічні ефекти ноотропних препаратів***

**Основні ефекти** визначаються підгрупою препарату. Для антидементних засобів це симптоматичне покращання або стабілізація когнітивних функцій і повсякденної активності в окремих групах пацієнтів із деменцією.

Для пірацетаму та інших нейрометаболічних засобів декларують когнітивний, нейрометаболічний і церебропротекторний вплив, однак клінічна значущість такого ефекту є різною залежно від нозологій.

### ***Побічні ефекти***

**Цитиколін.** Загалом цитиколін переноситься добре. Можливі психічні та неврологічні реакції – галюцинації, збудження, безсоння, головний біль, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи можуть спостерігатися як артеріальна гіпотензія, так і гіпертензія; окремо зазначено короткочасний гіпотензивний ефект і парасимпатикотонічну дію. Також описані задишка, нудота, блювання, біль у ділянці шлунка, діарея, гіперсалівація, незначні зміни печінкових показників, почервоніння шкіри, кропив'янка, висип, відчуття жару, підвищення температури тіла, тремтіння та набряки.

**Ніцерголін.** Можливі запор, нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку, з боку серцево-судинної системи – артеріальна гіпотензія, запаморочення, тахікардія, напади стенокардії, похолодання кінцівок. З боку нервової системи описані головний біль, сонливість, безсоння, сплутаність свідомості; можливі припливи, пітливість, відчуття жару, підвищення температури, біль у кінцівках, шкірні алергічні реакції та ангіоневротичний набряк, у чоловіків – порушення еякуляції. Водночас слід пам'ятати,

що ніцерголін є похідним ерголіну, тому не можна виключити серйозні ризики фіброзу та ерготизму.

**Гліцин.** Можливі реакції гіперчутливості: висип, свербіж, кропив'янка, риніт, першіння в горлі, кон'юнктивіт, відчуття слабкості. З боку шлунково-кишкового тракту описані диспептичні явища, зокрема біль в епігастрії та нудота. З боку нервової системи вказані поодинокі випадки погіршення концентрації уваги, головного болю, відчуття напруженості та дратівливості.

**Цинаризин.** Для цинаризину найбільш типовими побічними ефектами є сонливість і, рідше, збільшення маси тіла. Також можливі нудота, диспепсія, блювання, біль у верхніх відділах живота, головний біль, сухість у роті, підвищена втомлюваність, гіпергідроз. Особливо важливо, що при тривалому застосуванні у літніх пацієнтів і в осіб із хворобою Паркінсона препарат може спричиняти або посилювати екстрапірамідні розлади: тремор, паркінсонізм, дискінезії, м'язову ригідність. Рідше – холестатична жовтяниця, ліхеноїдні шкірні реакції, підгострий шкірний червоний вовчак і реакції гіперчутливості. Через блокаду гістамінових рецепторів цинаризин може зумовлювати седативний ефект, особливо на початку лікування.

**Ривастигмін.** Для ривастигміну найхарактерніші побічні реакції – шлунково-кишкові, насамперед нудота і блювання, особливо в період титрування дози. Дуже часто також спостерігається діарея. Крім того, типові анорексія або зниження апетиту, зменшення маси тіла, запаморочення, головний біль, сонливість, тремор, тривога, сплутаність свідомості, ажитація, нічні кошмари, безсоння. Можливі брадикардія, порушення провідності, аритмії, синкопе, артеріальна гіпертензія, виразки шлунка й дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, панкреатит, підвищення печінкових ферментів і гепатит. У пацієнтів із деменцією, пов'язаною з хворобою Паркінсона, частіше виникають тремор, погіршення паркінсонічної симптоматики, брадикінезія, дискінезія, порушення ходи та падіння. Для трансдермальної форми дуже типові місцеві шкірні реакції в місці аплікації.

**Пірацетам.** Найтипівішими побічними ефектами є нервозність, гіперактивність, збільшення маси тіла, можливі сонливість, астенія, депресія. Із боку травного тракту можливі біль у животі, нудота, блювання, діарея, також реакції гіперчутливості, включно з анафілактичними, ангіоневротичним набряком, свербіжем, кропив'янкою, дерматитом, геморагічні розлади, для ін'єкційної форми – тромбофлебіт, біль у місці введення, гарячка та артеріальна гіпотензія.

**Мемантин.** Найчастіше спостерігалися запаморочення, головний біль, закріп, сонливість і артеріальна гіпертензія. Крім того, можливі порушення рівноваги, задишка, лікарська гіперчутливість, підвищення печінкових ферментів. Рідше – сплутаність свідомості, галюцинації, блювання, підвищена втомлюваність, грибкові

інфекції, серцева недостатність, венозний тромбоз або тромбоемболія, порушення ходи, дуже рідко – судоми. Відомо, що в пацієнтів із хворобою Альцгеймера на фоні лікування мемантином спостерігався розвиток депресії, з'являлися суїцидальні думки, хоча ці явища можуть бути пов'язані і з самим основним захворюванням.

### ***Показання та протипоказання до застосування ноотропних препаратів***

Ривастигмін показаний при легкій і помірній деменції альцгеймерівського типу, а також при легкій і помірній деменції, асоційованій із хворобою Паркінсона. Мемантин застосовують при помірній і тяжкій деменції при хворобі Альцгеймера. Для пірацетаму – когнітивні порушення, кортикальна міоклонія.

До протипоказань пірацетаму належать гіперчутливість, геморагічний інсульт (церебральний крововилив), термінальна ниркова недостатність і хорея Гентінгтона. Для ривастигміну важливі стани, за яких небажане посилення холінергічних ефектів. Для мемантину важливе коригування дози при тяжкому зниженні функції нирок.

### ***Лікарські взаємодії***

**Цитиколін** посилює ефект леводопи, тому при їх одночасному застосуванні можливе підвищення дофамінергічних ефектів.

**Ніцерголін** може потенціювати дію антигіпертензивних засобів і посилювати ризик артеріальної гіпотензії. Також його слід з обережністю призначати разом із препаратами, що метаболізуються через CYP2D6, а при комбінації з ацетилсаліциловою кислотою можливе подовження часу кровотечі.

**Гліцин** знижує токсичність протисудомних, антипсихотичних засобів і антидепресантів. При одночасному застосуванні зі снодійними, транквілізаторами та антипсихотичними препаратами посилюється загальний гальмівний вплив на ЦНС.

**Цинаризин** посилює седативний ефект алкоголю, інших депресантів ЦНС і трициклічних антидепресантів, тому такі комбінації потребують обережності. Крім того, як антигістамінний засіб він може пригнічувати шкірні алергічні проби, тому його бажано відмінити щонайменше за 4 дні до тестування.

**Ривастигмін** не рекомендується комбінувати з іншими холіноміметиками, він може послаблювати дію антихолінергічних засобів; поєднання з бета-блокаторами підвищує ризик брадикардії та синкопе.

**Пірацетам.** Описані небажані явища при поєднанні з тиреоїдними гормонами, через вплив на агрегацію тромбоцитів – потрібна обережність при одночасному застосуванні з антикоагулянтами й антиагрегантами.

**Мемантин** з обережністю поєднують з іншими NMDA-антагоністами, зокрема з амантадином, кетаміном, декстрометорфаном, клінічно значущими можуть бути і стани або засоби, що олузнюють сечу та змінюють елімінацію препарату.

## Фармакологія аналептиків

### Визначення та загальна характеристика аналептиків

**Аналептики** – це лікарські засоби, що підвищують активність дихального центру, судинорухового центру або загальну збудливість центральної нервової системи. Історично до них відносили велику кількість неспецифічних стимуляторів ЦНС. У сучасній клінічній практиці більшість класичних аналептиків має переважно історичне значення через низьку селективність, ризик аритмій, психомоторного збудження та судом. Клінічно найбільш релевантними нині є кофеїну цитрат для лікування апное у недоношених новонароджених та доксапрам для корекції окремих ускладнень після анестезії або при контрольованому стимулюванні вентиляції. Цитизин у сучасній фармакотерапії розглядають насамперед як засіб для лікування тютюнової залежності.

### Класифікація аналептиків

| Група                     | МНН                   | Коментар щодо сучасного застосування                                   |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Прямий стимулятор дихання | <b>Доксапрам</b>      | Застосовують у вибраних контрольованих ситуаціях, переважно у дорослих |
| Метилксантин              | <b>Кофеїну цитрат</b> | Препарат вибору при апное недоношеності                                |
| Рефлекторний стимулятор   | <b>Розчин аміаку</b>  | Короткочасна рефлекторна дія при непритомності                         |
| Аналептик змішаного типу  | <b>Нікетамід</b>      | Сьогодні має обмежене або історичне значення через токсичність         |
| Прямий аналептик          | <b>БемеGRID</b>       | Нині використовується рідко                                            |
| Рефлекторний стимулятор   | <b>Цитизин</b>        | Нині переважно засіб для відмови від куріння                           |

### Механізм дії аналептиків

**Доксапрам** стимулює периферичні хеморецептори каротидних тілець, а при вищих дозах також безпосередньо активує дихальні центри довгастого мозку.

**Кофеїн** як метилксантин чинить центральний стимулювальний ефект, пов'язаний передусім з антагонізмом до аденозинових рецепторів; у недоношених дітей це супроводжується посиленням дихального драйву, зменшенням частоти апное та полегшенням відлучення від респіраторної підтримки.

**Розчин аміаку** подразнює рецептори слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і викликає коротку рефлекторну активацію дихання.

Для класичних неспецифічних аналептиків характерне поєднання стимуляції дихання зі стимуляцією інших відділів ЦНС, що і зумовлює їх токсичність.

## **Основні та побічні ефекти аналептиків**

**Основний фармакологічний ефект** аналептиків – посилення вентиляції та підвищення збудливості дихального центру. Доксапрам підвищує хвилинну вентиляцію, але не усуває причину респіраторної депресії, тому не замінює повноцінний моніторинг та підтримку прохідності дихальних шляхів. Кофеїну цитрат у недоношених дітей зменшує частоту епізодів апное.

**Побічні ефекти:** психомоторне збудження, занепокоєння, тремор, тахікардія, підвищення артеріального тиску, нудота, блювання. Для доксапраму особливо важливі ризики гіпертензії, аритмій, посилення збудливості ЦНС та судом. Для кофеїну цитрату описані тахікардія, підвищена збудливість, гастроінтестинальна непереносимість. При передозуванні можливі тремор, гіпертонія, гіперглікемія та судоми.

## **Показання та протипоказання аналептиків**

### **Показання**

**Доксапрам** – короткочасна стимуляція вентиляції після анестезії або при окремих станах, коли потрібне підвищення спонтанної дихальної активності під ретельним моніторингом.

**Кофеїну цитрат** – апное недоношеності після виключення інших причин епізодів апное.

**Розчин аміаку** – короткочасна рефлексорна стимуляція при непритомності.

### **Протипоказання**

Для **доксапраму** – тяжка артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, епілепсія та інші судомні стани, механічна обструкція дихальних шляхів, травма голови.

Для **кофеїну цитрату** – гіперчутливість; у неонатології важливе дотримання режиму дозування та моніторингу.

Для **історичних аналептиків** – практично всі стани, за яких підвищення збудливості ЦНС і серцево-судинної системи є небезпечним.

## **Лікарські взаємодії**

**Доксапрам:** потенціюється інгібіторами MAO, може посилювати пресорний ефект симпатоміметиків, поєднання з амінофіліном або теофіліном підвищує ризик надмірної стимуляції ЦНС.

**Кофеїну цитрат:** у недоношених дітей необхідно враховувати попереднє надходження кофеїну або перетворення теофіліну на кофеїн, за певних умов доцільний контроль сироваткової концентрації.

Аналептики не слід розглядати як самодостатній і безпечний засіб корекції пригнічення дихання без одночасного усунення його етіологічного чинника.

## **Особливості застосування ноотропів і аналептиків у різних вікових категоріях**

У людей похилого віку призначення ноотропних препаратів потребує особливої уваги до функції нирок, поліпрагмазії та серцево-судинних ризиків.

Для пірацетаму необхідний контроль ниркової функції при тривалому застосуванні.

Для мемантину важлива корекція дози при вираженій нирковій недостатності.

Ривастигмін у старших пацієнтів часто супроводжується гастроінтестинальними небажаними явищами, втратою маси тіла або брадикардією.

У **педіатрії** більшість антидементних засобів не має рутинних показань.

Особливе місце серед аналептиків займає кофеїну цитрат, який є стандартним препаратом для лікування апное недоношеності. У новонароджених і недоношених дітей будь-яке застосування стимуляторів дихання має проводитися лише за чіткими показаннями, з урахуванням маси тіла, гестаційного віку та моніторингу.

### **Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу**

1. Дайте визначення ноотропним препаратам та поясніть, чому ця група є фармакологічно гетерогенною.

2. Порівняйте механізми дії цитиколіну, ніцерголіну, гліцину, цинаризину, ривастигміну, пірацетаму та мемантину.

3. Які препарати з групи ноотропних засобів мають найбільш чітко регламентовані антидементні показання?

4. Чому не слід розглядати всі ноотропні препарати як універсальні засоби для покращання пам'яті?

5. Назвіть основні побічні реакції цинаризину та ривастигміну.

6. Які протипоказання є характерними для пірацетаму?

7. Які клінічно значущі лікарські взаємодії характерні для пірацетаму, ривастигміну та мемантину?

8. Дайте визначення аналептикам та поясніть, чому більшість класичних представників цієї групи має обмежене сучасне застосування.

9. Порівняйте механізм дії доксапраму і кофеїну цитрату.

10. Чому кофеїну цитрат розглядають як препарат вибору при апное недоношеності?

11. Поясніть, чому цитизин доцільніше розглядати як засіб для лікування тютюнової залежності, а не як рутинний аналептик.

## Ситуаційні задачі

1. Пацієнт 74 років із хворобою Альцгеймера отримує ривастигмін. Через 3 тижні лікування з'явилися нудота, блювання, зниження апетиту, запаморочення. Додатково відомо, що пацієнт постійно приймає бета-блокатор з приводу ішемічної хвороби серця.

1. Поясніть механізм дії ривастигміну.
2. Які побічні реакції препарату є найбільш ймовірними в цього пацієнта?
3. Чому поєднання з бета-блокатором потребує особливої обережності?

2. Пацієнтці 68 років після перенесеного геморагічного інсульту пропонують призначити пірацетам для покращання пам'яті. З анамнезу також відомо, що вона отримує антиагрегантну терапію та має хронічну хворобу нирок.

1. Чи є таке призначення раціональним?
2. Які протипоказання та застереження щодо пірацетаму слід врахувати в цій клінічній ситуації?
3. Які лікарські взаємодії або ризики безпеки тут мають практичне значення?

3. У недоношеній новонародженій дитини, яка перебуває у відділенні інтенсивної терапії, спостерігаються повторні епізоди апное. Під час обговорення фармако-терапії розглядається вибір між кофеїну цитратом і доксапрамом як засобами стимуляції дихання.

1. Який із цих препаратів є фармакологічно більш обґрунтованим для застосування в цій клінічній ситуації?
2. Поясніть механізм його дії та основні переваги.
3. Обґрунтуйте, чому інші аналептичні засоби не розглядаються як препарати вибору при апное недоношеності.

## Тестові завдання

Оберіть одну правильну відповідь.

1. Який механізм дії ривастигміну є провідним?

- A. Блокада D2-рецепторів.
- B. Інгібування ацетилхолінестерази та бутирилхолінестерази.
- C. Блокада потенціалзалежних натрієвих каналів.
- D. Стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів.
- E. Інгібування MAO-B.

2. Який препарат є неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів?

- |                 |                        |
|-----------------|------------------------|
| A. Пірацетам.   | D. Холіну альфосцерат. |
| B. Ривастигмін. | E. Вінпоцетин.         |
| C. Мемантин.    |                        |

3. Який з наведених станів є протипоказанням до застосування «пірацетам»?
- A. Артеріальна гіпотензія.*
  - B. Церебральний крововилив.*
  - C. Синусова тахікардія.*
  - D. Залізодефіцитна анемія.*
  - E. Пептична виразка у стадії ремісії.*
4. Який препарат має найбільш обґрунтоване сучасне застосування при апное недоношеності?
- A. Нікетамід.*
  - B. Бемегрид.*
  - C. Кофеїну цитрат.*
  - D. Стрихнін.*
  - E. Цитизин.*
5. Яка лікарська взаємодія є характерною для мемантину?
- A. Виражене посилення ефекту непрямих антикоагулянтів у всіх пацієнтів.*
  - B. Небажане поєднання з іншими NMDA-антагоністами.*
  - C. Повна несумісність з інгібіторами протонної помпи.*
  - D. Абсолютна заборона поєднання з інсуліном.*
  - E. Інактивація препарату аніонними детергентами.*
6. Який механізм дії характерний для ноотропного препарату «пірацетам»?
- A. Блокада кальцієвих каналів.*
  - B. Пригнічення ГАМК-рецепторів.*
  - C. Поліпшення метаболізму нейронів та підвищення утилізації глюкози мозком.*
  - D. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів.*
  - E. Пригнічення ацетилхолінестерази.*
7. До ноотропних препаратів належить:
- A. Кордіамін.*
  - B. Пірацетам.*
  - C. Кофеїн-бензоат натрію.*
  - D. Етимізол.*
  - E. Бемегрид.*
8. Який препарат належить до аналептиків прямої дії на дихальний центр?
- A. Пірацетам.*
  - B. Фенібут.*
  - C. Етимізол.*
  - D. Цинаризин.*
  - E. Гліцин.*

**9. Основний ефект аналептиків:**

*A. Пригнічення ЦНС.*

*B. Стимуляція дихального та судинорухового центрів.*

*C. Зниження артеріального тиску.*

*D. Седативна дія.*

*E. Антипсихотична дія.*

**10. Який препарат застосовують при передозуванні засобів для наркозу як аналептик?**

*A. Пірацетам.*

*D. Гопантенова кислота.*

*B. Бемегрид.*

*E. Ноопент.*

*C. Фенотропіл.*

**КЛЮЧІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ**

| № теми | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1      | D | A | A | B | E | B | E | E | B | C  |
| 2      | B | A | B | C | E | C | D | C | C | C  |
| 3      | B | B | C | D | C | A | E | A | B | B  |
| 4      | A | B | B | C | E | A | B | A | B | A  |
| 5      | A | C | A | D | B | B | B | C | B | C  |
| 6      | B | C | B | C | B | C | B | C | B | B  |

## ЛІТЕРАТУРА

1. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін. Фармакологія : підручник для студентів медичних факультетів. 4-те вид. Вінниця : Нова Книга, 2017. 784 с.
2. Ріттер Дж. М., Флавер Р., Гендерсон Г., Лоук Ю. К., Мак'юен Д., Ранг Г. П. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер. 9-го англ. вид. : у 2 т. Т. 1 / наук. ред. пер. Г. Зайченко, М. Хайтович. Київ : ВСВ «Медицина», 2021. XII. 588 с.
3. Ріттер Дж. М., Флавер Р., Гендерсон Г., Лоук Ю. К., Мак'юен Д., Ранг Г. П. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер. 9-го англ. вид. : у 2 т. Т. 2 / наук. ред. пер. Г. Зайченко, М. Хайтович. Київ : ВСВ «Медицина», 2022. X. 342 с.
4. Колесник Ю. М., Чекман І. С., Бєленічев І. Ф. та ін. Фармакологія з основами патології : підручник. Вінниця : Нова Книга, 2021. 472 с.
5. Samura I. B., Belenichev I. F., Nerush A. V. Pharmacology : textbook for English-speaking students of higher medical institutions / Zaporizhzhia State Medical University. Vinnytsia : Nova Knyha, 2020. 632 p.
6. Скакун М. П., Посохова К. А. Основи фармакології з рецептурою : підручник. 3-тє вид., без змін. Тернопіль : ТНМУ, 2025. 608 с. ISBN 978-966-673-257-9.
7. Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія : підручник. 10-те вид., переробл. і доповн. Київ : ВСВ «Медицина», 2022. 552 с. ISBN 978-617-505-910-4.
8. Годован В. В. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посіб. / за ред. В. Й. Кресюна. 2-ге вид. Вінниця : Нова Книга, 2025. 464 с. ISBN 978-966-382-980-7.
9. Побічна дія ліків : підручник для студентів вищих закладів медичної освіти / І. Ф. Бєленічев, Н. О. Горчакова, Н. В. Бухтіарова та ін. ; Запорізький державний медичний університет. Вінниця : Нова Книга, 2021. 360 с. ISBN 978-966-382-901-2.

***Примітка. У навчальному посібнику частину ілюстративного матеріалу створено з використанням технологій штучного інтелекту ChatGPT (OpenAI). Згенеровані зображення використано з навчальною метою та адаптовано авторами відповідно до змісту видання.***

**Навчальне видання**

Дунаєва Інна Павлівна  
Кривошапка Олександр Вікторович  
Дорошенко Оксана Миколаївна  
Паутіна Олена Ігорівна  
Шаповал Ольга Миколаївна  
Чорна Наталія Степанівна

# **ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ**

**Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
другого (магістерського) рівня  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»**

Відповідальний за випуск      І. П. Дунаєва



Редактор Е. Є. Депрінда  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 14,0. Зам. № 26-44.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
[izdatknmurio@gmail.com](mailto:izdatknmurio@gmail.com), [vid.redact@knmu.edu.ua](mailto:vid.redact@knmu.edu.ua)**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.