МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМАКОЛОГІЇ ТА БОТАНІКИ

**ФАРМАКОЛОГІЯ. Самостійна робота. V семестр**

Сценарій онлайн-курсу самостійна робота

для студентів 3 курсу фармацевтичного факультету

Спеціальності 7.12020101 «Фармація»

Запоріжжя

2018

**УДК 615**

**Ф 24**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ*

*Протокол № від « » 2018 р.*

*та рекомендовано для використання в освітньому процесі*

**Автори укладачі: доц. Тржецинський С.Д., доц.Гречана О.В., ас. Носуленко І.С., ас. Кулинич Р.Л., ас. Кініченко А.О., ас. Цикало Т.О..**

|  |  |
| --- | --- |
| ПІБ | Тема |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В.,к. фарм.н., ас. Носуленко І.С | Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В. | Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В.,к. мед.н., ас. Кулинич Р.Л. | Фармакологічна характеристика стимуляторів аферентних нервів: подразнюючі, гіркоти, відхаркувальні, блювотні препарати; препарати, що містять отрути бджіл та змій. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В., ас. Кініченко А.О. | Лікарські засоби, що пригнічують ЦНС: засоби для наркозу, спирти. |
| к. фарм.н., доцент Гречана О.В., ас. Цикало Т.О.. | Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії. |

**Керівник проекту**: д.біол.н., **доц. Тржецинський С.Д.**

**Дизайнер проекту**: к.фарм.н., асистент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки **Носуленко І.С.**

**Рецензенти: проф., д.фарм.н. Гладишев В.В.; к. фарм.н., доцент Ткаченко Н.О.**

Затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки
(протокол № від « » 2018 р.).

Завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки,

 д.біол.н., доцент **Тржецинський С.Д.**

*Затверджено Цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін ЗДМУ Протокол № « » р.*

**Фармакологія. Самостійна робота. V семестр**: сценарій онлайн-курсу для студентів ІII курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «Фармація» / уклад. С.Д. Тржецинський, О.В. Гречана, І.С. Носуленко, Р.Л. Кулинич, А.О. Кініченко, Т.О. Цикало. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – 70 с.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

**ВСТУП**

Сучасна фармакологія розвивається надзвичайно динамічно. В останні роки з'явилися нові фармакологічні групи лікарських засобів, впроваджуються нові біотехнологічні процеси отримання лікарських препаратів. Використання нових лікарських форм дозволяє оптимізувати застосування вже відомих лікарських речовин. При викладі питань фармакології для провізорів враховується, що в системі вищої фармацевтичної освіти цей предмет є спеціальністю, яка пов'язує всі фармацевтичні дисципліни з теоретичної та практичної медициною. Провізори мають справу з усім арсеналом лікарських препаратів, що використовуються для лікування і профілактики різних захворювань.

Онлайн-курс з самостійної роботи відповідає програмі навчання студентів спеціальності «Фармація» та надає допомогу студентам в номенклатурної орієнтації, в умінні розподіляти препарати за фармакологічними і фармакотерапевтичними групами, визначати міжнародні непатентовані і комерційні назви, аргументувати можливість заміни препарату на інший з аналогічною фармакологічною активністю, вміти інформувати населення про раціональні прийоми лікарських засобів і поводження з ними.

Вивчення дисципліни складає ться з аудиторної та позааудиторної (самостійної) роботи. На розгляд, в якості самостійної роботи, винесені теми, котрі відповідають робочій програмі з дисципліни «Фармакологія» серед яких, новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин та вплив на ефективність лікарських засобів; нанофармакологія; фармакологічна характеристика стимуляторів аферентних нервів: подразнюючі, гіркоти, відхаркувальні, блювотні препарати; препарати, що містять отрути бджіл та змій; фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії та інші.

Теоретичний матеріал, що наведений в онлайн-курсі може бути використаний студентами для підготовки до практичних занять та підсумкового модульного контролю.

**Тема 1**. **Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів.**

1. Поняття про доставку лікарських речовин.

2. Причини та механізми доставки лікарських речовин.

3. Класифікація та види новітніх лікарських форм та систем доставки лікарських речовин.

**1.1. Мета:** - сформулювати поняття «доставка лікарських речовин»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами доставки лікарських речовин;

- ознайомитись із способами коригуючої доставки лікарських речовин при різних патологіях;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують сьогодні;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам за силою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

- принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** лікарська речовина, лікарський препарат, трансдермальні терапевтичні системи, спінхалер, спейсер, небулайзер.

**Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Які речовини легше  проникають крізь мембрану клітин:

(х) ліпофільні

() гідрофільні

2. Механізм проникнення лікарських речовин крізь мембрани шляхом активного транспорта:

() за градієнтом концентрації речовини

() крізь пори мембран за рахунок гідростатичного та осмотичного тиску без затрат енергії

(х) за допомогою транспортних систем при затраті енергії, що виникає за рахунок розкладу АТФ

() шляхом інвагінації мембрани з виникненням бульб та захватом крупних молекул

3. Механізм проникнення лікарських речовин крізь мембрани шляхом піноцитоза:

() за градієнтом концентрації речовини

() крізь пори мембран за рахунок гідростатичного та осмотичного тиску без затрат енергії

() за допомогою транспортних систем при затраті енергії, що виникає при розкладі АТФ

(х) шляхом інвагінації мембрани з виникненням бульб та захватом крупних молекул

4. Недоліки інгаляційного шляху введення:

(х) лікарські речовини надходять у кров у незміненому вигляді

() швидке отримання ефекту

() повільне отримання ефекту

(х) виникнення реакцій подразнення

5. Перевагами ЛФ для порожнини рота є:

() різне розподілення ЛФ у слині та ротовій порожнині

() видалення ефекта пресистемного метаболізма ЛЗ у печінці з підвищенням системної біодоступності

(х) попередження порушень ЛЗ у ШКТ під дією кислоти та травних ферментів

(х) швидкий початок дії

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Розробка і впровадження інноваційних лікарських форм (ЛФ) є пріоритетним завданням фарміндустрії. В даний час близько 25% світового обсягу продажів ліків займають препарати з поліпшеною системою доставки. Наявні на ринку препарати, як правило, продовжують дію і збільшують біодоступність лікарського засобу (ЛЗ), а також знижують можливі побічні ефекти, що розробляються і впроваджуються в даний час системи доставки володіють не тільки перерахованими вище корисними властивостями, але і забезпечують спрямований транспорт ліків до вогнища патологічного процесу. Нові препарати, підготовлені до випуску на ринок провідними фармацевтичними компаніями, як правило, вже оснащені транспортною системою. Це дозволяє не тільки в значній мірі збільшити ефективність використовуваного ЛЗ, а й істотно поліпшити його споживчі характеристики.

Основною метою пошуку нових технологій доставки ЛЗ є забезпечення контролю процесу надходження ЛВ в організм з можливістю впливу і / або управління цим процесом для підтримки ефективної концентрації ЛР в плазмі крові або тканинах протягом тривалого часу. Безпосередніми завданнями при створенні нових систем і засобів доставки ЛЗ є:

• підвищення біодоступності ЛЗ;

• забезпечення пролонгованої терапевтичного ефекту ЛЗ;

• забезпечення цілеспрямованої доставки лікарських засобів до фармакологічної мішені.

Для реалізації цих завдань створюються ЛФ з модифікацією швидкості і місця вивільнення ЛВ, розробляються нові системи і засоби цілеспрямованої доставки лікарських засобів. ЛФ з модифікованим вивільненням мають найширше застосування в кардіології (антагоністи кальцію, нітровазодилататори, антиаритмічні препарати, тромболітики), онкології (протипухлинні засоби), пульмонології (протиастматичні засоби), ендокринології (інсуліни), гінекології (контрацептиви), офтальмології та ін. Вони представляють собою пероральні, парентеральні, імплантаційні, інгаляційні, трансдермальні ЛФ, а також ЛФ для локального застосування (наприклад, очні).

Основними методами модифікації вивільнення і доставки ЛЗ є:

• фізичні (використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію; використання фізичних процесів і сил - дифузії, осмосу, електромагнітного поля і т.п.);

• хімічні (утворення солей, комплексів з речовиною-носієм, додавання або заміна функціональних хімічних груп в молекулі ЛР);

• технологічні (створення резервуарів, мікросфер, пелет, ліпосом, плівок, пластирів; мікрогранулювання і микрокапсулювання; створення лікарських терапевтичних систем).

Крім того, для створення сучасних систем доставки ЛЗ розробляються спеціальні технічні засоби і пристрої (дозуючі насоси і пристрої, автоматичні портативні системи введення, мікроголки і т.п.). Так, в 1990-і роки були розроблені інгаляційні засоби доставки (небулайзери), на початку ХХІ ст. - автоматичні системи для непервного введення інсуліну.

Класифікація ЛФ з модифікованим вивільненням

Існує кілька підходів до класифікації ЛФ з модифікованим вивільненням: за технологією створення, за механізмом вивільнення, по використовуваних носіїв, за фармакокінетичними і терапевтичним характеристикам.

За технологією створення розрізняють три типи ЛФ з модифікованим вивільненням:

• монолітні (матриксні) системи;

• резервуарні (мембранні) системи;

• насосні (осмотичні) системи.



Основу монолітної системи становить матрикс, який може мати різні фізико-хімічні властивості. Гідрофільний матрикс (наприклад, гідрогель) здатний вбирати велику кількість води і використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ. Гідрофобні матрикси нерозчинні в воді, але здатні до набухання в присутності рідини або біодеградації шляхом гідролізу або хімічних перетворень, при цьому в них з'являються мікропори, ерозії і мікроканали, через які вивільняється ЛР.

ЛР може бути пов'язаною з матриксом фізичним або хімічним способом, що також визначає механізм та кінетику вивільнення. ЛР може вивільнятися з матриксу шляхом дифузії або вимиванням з деградуючого матриксу. Дифузія ЛР через розчинний матрикс не може забезпечити кінетику "нульового порядка", тобто постійну швидкість вивільнення і стабільну концентрацію в крові. Якщо ж вивільнення контролюється не тільки дифузією ЛР, але і біодеградації матриксу, то кінетика "нульового порядку" може бути досягнута. Для досягнення цієї мети вдаються також до використання змішаних систем, які поєднують властивості систем матриксного і резервуарного типу.

Резервуарна система складається з оболонки (мембрани), яка утворює резервуар, і ядра, в якому знаходиться ЛР. Вивільнення ЛР контролюється властивостями оболонки і здійснюється головним чином дифузією через пори мембрани, що утворюються після зміни її проникності внаслідок розчинення, набухання або біодеградації. Якщо товщина мембрани не змінюється в процесі дії, то процес вивільнення ЛР описується кінетикою "нульового порядку".

Осмотичні системи доставки і вивільнення ЛЗ призначені для контрольованого вивільнення протягом тривалого часу. У резервуар з осмотичною речовиною через напівпроникну оболонку (мембрану) починає з певною швидкістю з навколишнього простору надходити вода, приводячи до розширення цієї речовини і збільшення тиску на резервуар з ЛР. В результаті видавлюється суспензія ЛР з постійною швидкістю, яка контролюється діаметром отвору і не змінюється аж до повного виходу ЛР. Дія системи програмується за допомогою моделювання площі поверхні резервуара з осмотичною речовиною. Воно залежить також від властивостей осмотичного речовини, товщини зовнішньої мембрани, її проникності для рідини, осмотичного тиску в системі, концентрації ЛР. Змінюючи ці фактори, можна досягти кінетики вивільнення "нульового порядку" практично для будь-якого ЛЗ. Генерична осмотична система в залежності від призначення і способу введення може бути різних розмірів: від величини звичайної таблетки до декількох сантиметрів довжини (для імплантації), а також різної тривалості дії (від кількох годин до кількох місяців).

За механізмом вивільнення ЛЗ розрізняють системи з контролем дифузії, осмосу, електромагнітних сил і ін. ЛЗ може вивільнятися дифузійно в розчинних системах, а також через напівпроникну оболонку (для резервуарних типів) або нерозчинний матрикс (для монолітних типів) після їх набухання або біодеградації. Осмотична система забезпечує вивільнення ЛЗ внаслідок утворення осмотичного тиску в резервуарі, оточеному напівпроникною мембраною. Вивільнення ЛЗ можливе під дією електромагнітних сил, що створюються при переміщенні до матриксу відповідних матеріалів.

За ступенем управління вивільненням виділяють апарати з контрольованим, пролонгованим або уповільненим, а також з пульсуючим вивільненням. ЛФ розрізняються також кінетикою вивільнення (безперервне, періодичне, відстрочене, кінетика "нульового порядку") і модифікацією терапевтичного ефекту (часу його настання, тривалості і вираженості).

ЛФ з контрольованим вивільненням характеризуються прогнозованою швидкістю вивільнення ЛЗ, що не залежить від біологічних умов. Вони повинні відповідати таким умовам: процес вивільнення ЛЗ повинен описуватися відомим видом математичної залежності; вивільнення ЛЗ має відбуватися за заданою швидкісною програмою; процес вивільнення не повинен залежати від впливу різних фізіологічних або патологічних факторів (прийом їжі, дія ферментів і т.п.), а повинен визначатися тільки параметрами самої системи. Таким чином, процес вивільнення ЛЗ характеризується передбачуваністю і точністю по швидкості, тривалості та місця вивільнення, що дозволяє прогнозувати розвиток терапевтичного ефекту. До таких ЛФ належать пероральні шлунково-кишкові терапевтичні системи, системи кінетики "нульового порядка" (zero-order kinetic, ZOK), трансдермальні терапевтичні системи-пластирі, диски), імплантаційні терапевтичні системи (мікрочіпи), системи безперервного підшкірного введення інсуліну (помпи). Якщо будь-яка з названих умов не виконується, то ЛФ відноситься до пролонгованих (ретардне).

ЛФ з пролонгованим, або уповільненим, вивільненням також повинні відповідати певним вимогам: забезпечувати оптимальну концентрацію ЛЗ без сильних коливань протягом тривалого часу; використовувані допоміжні речовини повинні повністю виводитися; використовувані технології повинні бути простими і доступними. До таких ЛФ відноситься більшість ретардних пероральних ЛФ і ЛФ для парентерального та імплантаційного введення (депо, ліпосоми).

ЛФ з пульсуючим, або переривчастим, вивільненням відрізняються здатністю до вивільнення ЛЗ в детермінований час або через певний період часу в необхідному місці і в необхідній кількості. Ці ЛФ забезпечують хронотерапевтичний підхід відповідно до циркадних ритмів функціонування фізіологічних і гуморальних систем організму або до патогенезу і клінічних особливостей деяких захворювань. У таких системах ЛЗ вивільняється відстрочено через латентний період або переривчасто порціями у необхідні періоди часу. Пульсуюче вивільнення ЛЗ забезпечується за допомогою матриксів (гідрогелів), оболонок (складних, багатошарових і ін.), осмотичних систем, мікрочастинок (пеллет), хрономодулюючих імплантуючих насосів на основі електромеханічних, магнітних та інших пристроїв (мікрочіпів). За методологією пульсуючого вивільнення розрізняють часзалежні, стимулзалежні і зовнішньорегуюючі системи. У часзалежних систем пульсуюче вивільнення ЛЗ регулюється латентними періодами (від 1 до 10 годин.) у стимулзалежних систем воно відбувається під дією різних фізичних або хімічних факторів (температура, рН, гідроксильні радикали, глюкоза та ін.), а у зовнішньорегульованих систем - під дією магнітних, ультразвукових або електричних стимулів.

Пероральні ЛФ з модифікованим вивільненням

Пероральний спосіб введення є одним з найпоширеніших в клінічній практиці, тому створення пероральних ЛФ з модифікованим вивільненням має важливе клінічне значення, і ці форми характеризуються найбільшим різноманіттям. Пероральні ЛФ з модифікованим вивільненням включають не тільки ЛФ, що забезпечують уповільнене, або пролонговане вивільнення, але і більш складні з кінетики вивільнення системи доставки.

При створенні ЛФ з модифікованим вивільненням враховують багато властивостей ЛЗ: місце, швидкість і механізм всмоктування в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), розчинність в шлунково-кишковому середовищі, особливості фармакокінетики (наявність пресистемного метаболізму, зв'язок швидкості всмоктування з концентрацією в плазмі крові), особливості фармакодинаміки (залежність ефекту від концентрації, ймовірність розвитку толерантності при постійному надходженні до організму).

Всмоктування ЛЗ, що призначаються всередину, обмежене бар'єрами ШКТ - морфологічними (шар слизу, мікроворсини і т.д.) і функціональними (рН, ферменти, специфічний транспорт, час транзиту). Для погано або повільно розчинних ЛЗ потрібен довший час для розчинення в шлунку, ніж час фізіологічного транзиту через шлунок. Для всмоктування високоліпофільним ЛЗ, які погано розчинні у водному середовищі шлунково-кишкового тракту, необхідні спеціальні ЛФ, що забезпечують їх дисперсію у водному середовищі. З метою підвищення всмоктування ЛЗ використовуються системи носіїв (різні мікрочастинки, мікроемульсії, везикули, міцелій і ін.).

ЛФ з модифікованим вивільненням дозволяють вирішувати всі основні завдання з оптимізації фармакотерапії: змінювати швидкість, тривалість і місце вивільнення ЛР, а також інтенсивність терапевтичного ефекту. Крім того, пероральні системи доставки ЛЗ мають додаткові властивості: вони захищають ЛЗ від деградації в шлунково-кишковому тракті під впливом соляної кислоти і травних ферментів, збільшують час транзиту по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, покращують проникнення через епітеліальні бар'єри.

Модулювання інтенсивності дії буває необхідно для підвищення ефективності ЛЗ, що мають низьку біодоступність через неповне або повільне всмоктування в шлунково-кишковому тракті, а також для усунення піків концентрацій ЛЗ і пов'язаних з ними небажаних ефектів (НЕ). Останнє важливо для препаратів з вузьким терапевтичним коридором, що мають концентраційнозалежні токсичні НЕ (цитостатики, антиконвульсанти, хінідин, теофілін та ін.), і для препаратів з концентраційнозалежними НЕ, що зменшують переносимість терапії (нітрати, антагоністи кальцію, α-адреноблокатори).

Швидкорозчинні пероральні ЛЗ

Технології швидкорозчинних (ШРЛЗ) були створені для вирішення проблем, пов'язаних з ковтанням твердих речовин і рідин. Цільовий популяцією для використання ШРЛЗ є хворі похилого віку, діти і пацієнти з рядом станів і захворювань, які супроводжуються утрудненням чи неможливістю ковтання або запевняє ЛЗ водою (рецидивна блювота, особливо на тлі хіміотерапії, психічні захворювання, лежачі хворі та ін.). ШРЛЗ розчиняються в порожнині рота під дією слини протягом 2-60 с і не вимагають запивання рідиною. ШРЛЗ поєднують в собі переваги звичайних таблеток і рідких форм (дозволяючи точно дозувати ЛЗ на відміну від останніх).

ШРЛФ не тільки полегшують пероральний прийом ЛЗ, а й сприяють підвищенню біодоступності ЛЗ. Після дезінтеграції ШРЛФ в порожнині рота може початися всмоктування ЛЗ до надходження в шлунок, або ЛЗ може проковтуватися і всмоктуватися у ШКТ. Орофарингальне всмоктування залежить від фізико-хімічних властивостей ЛР (перш за все, розчинності) і може мати важливе значення для тих ЛЗ, які чутливі до рН або мають високий пресистемний метаболізм. В результаті орофарингального всмоктування біодоступність ЛЗ може підвищуватися, а ефекти посилюватися і розвиватися швидше.

У світі існує близько десятка технологій створення ШРЛФ: ліофілизація, або сухе заморожування; суха компресія ЛР у вигляді порошку або компресія гранул, оточених оболонкою; використання носіїв і додаткових речовин, що сприяють швидкому розпаду таблетки або потенціюють всмоктування. Ці ШРЛФ розрізняються механічної стійкістю і стабільністю, смаковими якостями, швидкістю розчинення / розпаду в порожнині рота, наявністю всмоктування в порожнині рота, впливом на біодоступність ЛЗ.

Традиційні пероральні форми зазвичай не вимагають маскування смаку, так як вони не розчиняються в порожнині рота; тільки рідкі ЛФ (суспензії, сиропи та ін.) можуть містити спеціальні добавки для поліпшення смаку. Для швидкорозчинних ЛФ дуже важливо маскування смаку ЛЗ. Якщо ЛЗ має нейтральний смак, то проблем з прихильністю пацієнтів виникати не буде, але якщо ЛЗ має неприємний смак, то після розчинення в порожнині рота воно може викликати негативну реакцію у пацієнта. Для таких ЛЗ необхідно використання технологій маскування смаку - додавання різних підсолоджувачів і речовин, які надають аромат (м'ятний, фруктовий і т.п.). Більш складні технології використовують вологе гранулювання або сухе розпилення для зменшення відкритої поверхні ЛР, покриття частинок або гранул з ЛР оболонками з різних матеріалів. Можуть також застосовуватися носії для ЛР, наприклад циклодекстрини - циклічні олігосахариди, всередині структури яких розміщують ЛР. Циклодекстрини не тільки забезпечують усунення смаку, але також можуть перешкоджати розчиненню і всмоктуванню ЛР в порожнині рота і навіть створювати ефект уповільненої вивільнення після проковтування.

Пацієнти, які приймають ШРЛФ, повинні бути навчені особливостям їх зберігання. Хворих необхідно інформувати про спосіб прийому, швидкості розчинення таблеток і більш швидкому настанні клінічного ефекту. До нових технологій створення БРЛФ відноситься швидкорозчинна плівка QuickDic, яка може мати товщину 1-10 мм і площа від 1см2 і розпадається після аплікації до язику протягом 5-10 с. ЛФ для порожнини рота представлені сублінгвальними і буккальними формами, які можуть використовуватися як для локальної дії безпосередньо в порожнині рота, так і для системного дії. Порожнина рота як шлях введення ЛЗ характеризується рядом важливих властивостей, таких як відносна проникність слизової оболонки, багатий кровотік, висока стійкість слизової оболонки до різних пошкоджень, регенераторна здатність, утворення слини.

Перевагами ЛФ для порожнини рота є:

• усунення ефекту пресистемного метаболізму ЛЗ в печінці зі збільшенням системної біодоступності;

• попередження руйнування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті під дією кислоти і травних ферментів;

• швидкий початок дії;

• підвищення комплайнса пацієнтів (ЛФ більш зручні в прийомі - не вимагають запевняє і проковтування).

Недоліки ЛФ для порожнини рота різні в залежності від того, який ефект необхідно досягти - локальний або системний.

Недоліками ЛФ, що застосовуються з метою локальної дії, є неоднакове розподіл ЛЗ в слині і ротовій порожнини, а також швидка елімінація ЛЗ з порожнини рота внаслідок проковтування слини або прийому їжі, що може зменшувати тривалість локальної дії і вимагати збільшення частоти прийому препарату.

Головним недоліком ЛФ для порожнини рота, що застосовуються для отримання системного ефекту, є відносно невисока проникність слизової оболонки порожнини рота, яка має вирішальне значення для всмоктування і біодоступності ЛЗ. В першу чергу це відноситься до гідрофільних ЛЗ та макромолекул (пептиди, олігонуклеотиди, полісахариди). Висока молекулярна маса ЛЗ перешкоджає його проникненню через слизову оболонку, в зв'язку з цим використовуються додаткові технології, що потенціюють проникність (полімерні, мукоадгезивні речовини і ін.). Загальними недоліками всіх ЛФ для порожнини рота є: наявність в слині протеаз, що призводять до деградації ЛЗ і зниження їх стабільності (особливо важливо для ЛР пептидної природи), здатність до місцевоподразнюючої дії, необхідність корекції смакових характеристик і протипоказання до прийому при пошкодженнях слизової оболонки порожнини рота.

Проникнення ЛЗ через слизову оболонку ротової порожнини може здійснюватися двома механізмами: трансцелюлярним (через клітинні ліпофільні мембрани – властиве ліпофільним ЛЗ) і парацелюлярним (через гідрофільний міжклітинний простір - властиве гідрофільним ЛЗ). Вважається, що основний механізм при всмоктуванні в порожнині рота - пасивна дифузія. На всмоктування в порожнині рота впливають такі фізико-хімічні властивості ЛЗ як гідрофільність, молекулярна маса і полярність.

Сублінгвальні і буккальні ЛФ розрізняються анатомічним місцем всмоктування і проникністю для них різних відділів слизової оболонки порожнини рота. Сублінгвальна слизова оболонка локалізована на нижній поверхні язика і дні порожнини рота, вона характеризується високою проникністю, високою швидкістю всмоктування і задовільною біодоступністю для багатьох ЛЗ. Сублінгвальні ЛФ існують у вигляді бистророзпадаючих таблеток або м'яких желатинових капсул, що містять рідкі форми ЛЗ. Сублінгвальні ЛФ створюють високі концентрації ЛЗ у сублингвальній області.

Буккальна (защічна) область має меншу проникність для ЛЗ і не може забезпечувати настільки ж швидке всмоктування і добру біодоступність ЛЗ, тому буккальні ЛФ використовують для уповільненого вивільнення і всмоктування ЛЗ. Крім того, буккальна область містить дуже виражений м'язовий шар і менш рухливу слизову оболонку, що створює умови для застосування затримки (адгезивні) ЛФ, наприклад - пластирі. При цьому для поліпшення всмоктування ЛЗ у буккальній області використовують додаткові речовини.

Будова буккальних ЛФ мало відрізняється від загальних типів пероральних систем доставки. Вони можуть бути матриксного типу, в яких ЛР змішана, розчинена або диспергована в матриксі, і резервуарного типу у вигляді спеціального пластиру, що має кілька шарів - адгезивний, проміжний і шар (або порожнину) з ЛР. Буккальний пластир може забезпечувати одностороннє або двостороннє вивільнення ЛЗ. У першому випадку ЛР вивільняється через одну сторону пластиру: в сторону слизової оболонки - для системної дії (при цьому зовні пластир покритий захисним шаром) - або в ротову порожнину - для досягнення місцевого ефекту. У другому випадку ЛР вивільняється одночасно в бік слизової оболонки і в ротову порожнину.

Як і в інших пероральних системах доставки, у буккальній ЛФ можуть використовуватися додаткові технології: мукоадгезія (наприклад, в пластирах), уповільнене вивільнення (присутність в пластирах додаткового шару, який контролює швидкість вивільнення ЛР) і ін. Було вивчено буккальне застосування багатьох ЛЗ - анальгетиків, гормонів, антибіотиків, кардіоваскулярних препаратів і ін.

Пероральні ЛФ, що поліпшують розчинність, всмоктування і біодоступність ЛЗ

Ці цілі досягаються хімічними методами (наприклад, за допомогою утворення добре розчинних солей і комплексів ЛР) або іншими технологіями (наприклад, за допомогою оболонок, що дозволяють усувати вплив рН та запобігати передчасному вивільненню і інактивації ЛР в шлунку).

Окрему проблему представляє пероральне призначення ЛЗ, що мають вузьке "вікно всмоктування" - це поняття характеризує період часу і локалізацію всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті. "Вікно всмоктування" залежить від фізіології шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛР, найбільш важливі - стабільність і розчинність ЛР, проникність кишкового епітелію для даної ЛР і час транзиту тими відділами травного тракту, де відбувається максимальне всмоктування. Вузьке "вікно всмоктування" визначається коротким часом транзиту ЛЗ по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, в яких відбувається максимальне всмоктування більшості ЛЗ. В результаті ЛЗ протягом короткого періоду (менше 6 ч) надходять в дистальні відділи шлунково-кишкового тракту, в яких всмоктування не відбувається. Наслідком стає зниження біодоступності препарату (навіть з ЛФ з уповільненим вивільненням) і його клінічної ефективності.

Збільшення часу перебування ЛЗ в шлунку може мати клінічне значення для препаратів, локально діючих в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, - це відноситься до антацидам, препаратів для ерадикаційної антигелікобактерної терапії і т.п. Для підвищення всмоктування ЛЗ, що мають вузьке "вікно всмоктування", створюються спеціальні затримуються в шлунку ЛФ, які забезпечують продовження фази всмоктування з контрольованим або уповільненим вивільненням ЛЗ в шлунку. Технології створення затримки в шлунку ЛФ засновані на використанні збільшення в обсязі in vivo, зміні питомої щільності або застосуванні біоадгезивних матеріалів.

Основні вимоги до затримується в шлунку ЛФ:

• час затримки в шлунку має відповідати клінічної необхідності;

• ЛЗ має володіти здатністю розчинятися і всмоктуватися в шлунку;

• ЛФ не повинна впливати на моторику і слизову оболонку шлунка, а також надавати інші НЕ;

• ЛФ повинна бути зручного розміру для перорального прийому.

В основі дії збільшуються в обсязі ЛФ лежить набухання або розкриття in vivo. Набухання ЛФ досягається використанням суперпорообразуючих гідрогелів в якості матриксу або осмотичних систем. Суперпорообразуючі гідрогелі після надходження до них рідини протягом декількох хвилин утворюють цілу систему каналів з порами діаметром в декілька сотень мікрометрів, створюючи капілярний ефект. Це забезпечує швидке розширення ЛФ в шлунку, що перешкоджає евакуації через ворота. Розмір таких ЛФ після набрякання повністю визначає тривалість затримки в шлунку: прийняті після їжі ЛФ з розмірами 4-6 мм здатні затримуватися в шлунку на 4-10 год, ЛФ з розмірами 20-25 мм - до 16 год, при великих розмірах-до 24год.

Подальше збільшення осмотичної системи має зовнішню желатинову оболонку, зв'язуючу речовину і резервуар з ЛР. В якості сполучної речовини використовується рідина з температурою кипіння, близької до температури тіла, або високоосмолярний розчин. Після ковтання і розчинення желатинової оболонки до системи надходить рідина, приводячи до набухання зв'язуючі речовини і утворюює тиск у системі. Цей тиск діє в двох напрямках: в сторону резервуара, з якого з контрольованою швидкістю видавлюється ЛР, і в іншу сторону, в якій є розширюєма частина форми, що призводить до її збільшення. Після вивільнення ЛР система піддається біоерозіі, тиск падає і ЛФ, зменшившись в розмірі, евакуюється через ворота.

Іншими способами затримки ЛФ в шлунку служать технології зміни її щільності: системи низької щільності (флотуючі) і високої щільності.

Флотуючі ЛФ.

Механізм дії флотуючих систем доставки заснований на зміні об'ємної щільності ЛФ. Щільність менша, ніж щільність рідини в шлунку, дозволяє ЛФ плавати на поверхні, уникаючи наближення до воротаря і евакуації з шлунка. Збільшення часу перебування в шлунку сприяє підвищенню абсорбції і біодоступності ЛВ, а при поєднанні з технологіями уповільненої вивільнення підтримується стабільна концентрація препарату в плазмі крові.

Використовуються дві різні технології створення флотуючих систем доставки: на базі газообразуючих або інших речовин (наприклад, гідроколоїдів). За будовою це можуть бути матриксні і резервуарні (оболонкові) системи, що представляють єдину ЛФ, або велику кількість мікрочастинок (пеллет); особливе місце займають гідродинамічно балансуючі системи. Після завершення вивільнення ЛЗ флотуюча система піддається біоерозіі і біодеградації, після чого евакуюється зі шлунка.

Перевагами флотуючих систем доставки є:

• збільшення часу всмоктування ЛЗ з вузьким "вікном всмоктування", для яких навіть уповільнене вивільнення з ЛФ не забезпечує необхідної біодоступності через короткий час транзиту по верхніх відділах шлунково-кишкового тракту; додаткове використання технологій уповільнення вивільнення сприяє не тільки підвищенню біодоступності, а й забезпеченню контрольованого вивільнення (кінетики "нульового порядку");

• забезпечення цілеспрямованого вивільнення ЛЗ безпосередньо в шлунку для локальної дії і зменшення НЕ в інших відділах шлунково-кишкового тракту;

• флотуючі системи, що мають тривалий період затримки в шлунку, можуть сприяти зменшенню кратності призначення ЛЗ.

У літературі є дані про створення флотуючих систем для різних ЛЗ.

Пероральні мукоадгезивні системи доставки належать до технології, що дозволяють затримувати ЛФ в шлунково-кишковому тракті, збільшувати "вікно всмоктування" і біодоступність, а також вирішувати завдання цілеспрямованої доставки і всмоктування ЛЗ в різних відділах шлунково-кишкового тракту завдяки використанню специфічних механізмів. Адгезія таких систем доставки може здійснюватися за допомогою спеціальних біоадгезивних матеріалів (желатин, хітозан, лектин, полімери) безпосередньо до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або до шару слизу, вистилає її поверхню. Для забезпечення цілеспрямованої мукоадгезіі в певних відділах шлунково-кишкового тракту використовуються лігандподібні речовини, що вибірково взаємодіють з рецепторами мембран клітин (лектини).

Пероральні мукоадгезивні ЛФ мають різну будову (плівки, пластирі і т.п.), вони можуть складатися з мікрочастинок або мікросфер для збільшення площі мукоадгезіі і всмоктування ЛР. Шлунково-кишкові адгезивні пластирі використовуються для локального вивільнення ЛР в необхідному відділі шлунково-кишкового тракту і являють собою складні системи доставки ЛЗ. За будовою виділяють кілька їх видів: багатошарові пластирі, пластирі на основі гідрогелів, пластирі з включенням множинних мікрочастинок.

Перспективні пероральні мукоадгезівні ЛФ розробляються для інсуліну, інтерферонів, еритропоетину та інших ЛЗ.

Фармакокінетика ЛФ, що затримуються в шлунку

ЛФ, що затримуються в шлунку, можуть поєднуватися з різними технологіями уповільненого контрольованого чи пульсуючого вивільнення. Основний вплив на фармакокінетику даних ЛФ пов'язано зі зміною фази всмоктування ЛР в порівнянні зі звичайними ЛФ з негайним вивільненням і ЛФ з уповільненим вивільненням. У звичайних ЛФ коротка фаза всмоктування призводить до пікового підвищення сироваткової концентрації ЛЗ, що може стати причиною НЕ. За рахунок подовження часу всмоктування ЛР в шлунку для зростаючих ЛФ в більшості випадків зростають біодоступність і час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові, а сама максимальна концентрація, як правило, зменшується. В результаті фармакодинамічні ефекти стають стабільнішими, а ефективність лікування підвищується.

Клінічні переваги затримуючих в шлунку ЛФ

• зменшення коливань терапевтичного ефекту для ЛЗ з концентраційнозалежною дією і попередження розвитку концентраційнозалежних НЕ;

• продовження періоду підтримки терапевтичної концентрації для ЛЗ, що мають часзалежну фармакодинаміку (наприклад, у β-лактамних антибіотиків клінічна ефективність асоціюється не з піковою концентрацією, а з періодом часу, коли концентрація перевищує терапевтичний рівень);

• попередження небажаної активації контррегуляторних механізмів, феномена "рикошету" і толерантності завдяки повільному вивільненню і всмоктуванню;

• зменшення небажаного дії ЛЗ в товстій кишці, так як основне вивільнення відбувається у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (цей ефект важливий для попередження розвитку дисбактеріозу кишечника і резистентності мікроорганізмів до пероральних форм антибіотиків).

Головна небезпека при використанні збільшуються ЛФ полягає в накопиченні їх у шлунку. Для забезпечення безпеки дію таких ЛФ має бути повністю передбачуваним з контрольованим періодом затримки в шлунку; необхідно суворе дотримання режиму прийому чергової дози.

Методи доставки лікарських препаратів інгаляційним шляхом

Інгаляційна терапія застосовується для лікування захворювань легень протягом багатьох століть. Відомо, що інгаляції парів ментолу, евкаліпту використовувалися античними цивілізаціями Єгипту, Індії, Китаю, Середнього Сходу. Згадки про інгаляції духмяних димів різних рослин (беладони) зустрічаються в працях Гіпократа і Галена.

При захворюваннях легень інгаляційна терапія є найбільш логічною, так як лікарський препарат безпосередньо іде до місця, де він повинен діяти - в дихальні шляхи. Розглядаючи інші шляхи введення лікарських препаратів, що використовуються для терапії захворювань легень, звертає на себе увагу "нераціональність" такого вибору:

• для досягнення легень препарат повинен бути абсорбований з шлунково-кишковому тракту (ШКТ) і потрапити в системний кровотік;

• під час проходження через печінку препарат піддається активному метаболізму (т.н. ефект «first-pass»);

• до місця своєї дії препарат надходить через трахеобронхіальний кровотік, який становить лише близько 1% від серцевого викиду.

Можна виділити наступні переваги інгаляційного шляху введення в порівнянні з іншими:

• більш швидкий початок дії препарату;

• менша доза;

• менший ризик розвитку побічних ефектів.

Успішна інгаляційна терапія залежить не тільки від правильного вибору препарату, а й від адекватного способу доставки ліків до дихальних шляхів. В даний час існує декілька типів систем доставки:

• небулайзери - пристрої для розпилення (переведення рідини у аерозоль) різних лікарських препаратів і їх доставки в дихальні шляхи;

• індивідуальні дозуючі інгалятори (ДІ) - забезпечують інгаляцію певної дози суспензії лікарського речовини, що знаходиться в балончику під тиском;

• порошкові інгалятори - розпилювачі сухих форм лікарських препаратів (спінхалер, дискхалер, мультидіск, турбухалер, циклохалер).

Найтривалішу історію використання мають небулайзери - вони застосовуються вже більше 100 років. Перший дозований інгалятор з'явився лише в 1956 р, а перший порошковий інгалятор - в 1971 р Слово "небулайзер" походить від латинського "nebula" (туман, хмарина), вперше було вжито в 1874 р для позначення "інструменту, що перетворює рідку речовину в аерозоль для медичних цілей". Один з перших портативних "аерозольних апаратів" був створений J.Sales-Girons в Парижі в 1859 р Перші небулайзери використовували в якості джерела енергії струмінь пара і застосовувалися для інгаляції парів смол і антисептиків у хворих на туберкульоз. Сучасні небулайзери мало чим нагадують ці старовинні пристрої, проте вони повною мірою відповідають старому визначенню - продукції аерозолю з рідкого лікарського препарату.

В даний час в залежності від виду енергії, що перетворює рідину в аерозоль, розрізняють два основних типи небулайзерів:

• компресорні (струменеві, пневматичні) - використовують струмінь газу (повітря або кисень);

• ультразвукові - використовують енергію коливань п`єзокристала.

Струменеві небулайзери набули більшого поширення, ніж ультразвукові, тому більшу увагу приділено саме цього класу інгаляторів.

Пристрій і принцип дії

Небулайзерна система являє собою прилад, що складається з ємності для рідкого лікарського препарату (власне небулайзера), загубника або маски, тонких пластикових трубочок і джерела "робочого" газу - компресора (машини, що виробляє потік повітря) або стаціонарного джерела кисню або повітря (у клініках).

Принцип роботи струминного небулайзера заснований на ефекті Бернуллі (1732 р.) і може бути представлений таким чином: повітря або кисень (робочий газ) входить в камеру небулайзера через вузький отвір Вентурі. На виході з цього отвору тиск падає, і швидкість газу значно зростає, що призводить до засмоктування в цю область зниженого тиску рідини через вузькі канали з резервуара камери. Рідина при зустрічі з повітряним потоком розбивається на дрібні частинки розмірами 15-500 мікрон ("первинний" аерозоль). Надалі ці частинки стикаються з "заслінкою" (платівка, кулька і т.д.), в результаті чого утворюється "вторинний" аерозоль - ультрадрібні частки розмірами 0,5-10 мкм (близько 0,5% від первинного аерозолю), який далі інгалюється, а велика частка частинок первинного аерозолю (99,5%) осідає на внутрішніх стінках камери небулайзера і знову втягується в процес утворення аерозолю. Ультразвукові небулайзери для продукції аерозолю використовують енергію високочастотної вібрації п’єзокристала. Вібрація від кристала передається на поверхню розчину, де відбувається формування "стоячих" хвиль. При достатній частоті ультразвукового сигналу на перехресті цих хвиль відбувається освіту "мікрофонтана", тобто утворення аерозолю. Розмір частинок обернено пропорційна частоті сигналу. Як і в струменевому небулайзері, частки аерозолю зіштовхуються з "заслінкою", більші повертаються назад в розчин, дрібніші - інгалюються. Продукція аерозолю в ультразвуковому небулайзері практично безшумна і більш швидка порівняно з струминними. Однак їх недоліками є: неефективність виробництва аерозолю з суспензій і в'язких розчинів; як правило, більший залишковий обсяг; підвищення температури розчину під час небулізації з можливістю руйнування структури лікарського препарату.

Показання для застосування небулайзерів

Абсолютних показань до застосування небулайзерів відносно небагато, вони повинні використовуватися, коли:

• лікарська речовина не може бути доставленою до дихальних шляхів за допомогою інших інгаляторів, з причини існування великої кількості лікарських препаратів, для яких не створено дозованих або порошкових інгаляторів: антибіотики, муколітики, сурфактанти, анестетики та ін.;

• необхідна доставка препарату до альвеол (наприклад, пентамідин при профілактиці або лікуванні пневмоцистної пневмонії, препарати сурфактанту при синдромі гострого пошкодження легенів);

• стан пацієнта не дозволяє правильно використовувати портативні інгалятори.

Останнє показання є найбільш важливим і значущим при виборі інгаляційної техніки. Незважаючи на відомі переваги дозованих інгаляторів (ДІ) (малі розміри пристроїв, нижча вартість, швидкість використання), їх використання вимагає чіткої координації між вдихом хворого і вивільненням лікарського препарату, а також форсованого маневру. Дослідження показали, що лише 25-60% стабільних хворих з обструктивними захворюваннями легень здатні правильно користуватися ДІ. З огляду на тяжкість стану, виражене диспное, часте поверхневе дихання, стає зрозумілим, що інгаляційна терапія за допомогою ДІ практично неефективна у важких хворих. Значно поліпшити проблему координації дозволяє використання спейсерів і порошкових інгаляторів, однак, на жаль, не завжди. Похилий вік хворого часто є перешкодою для правильного використання всіх видів інгаляційної техніки, крім небулайзера. Небулайзер є також єдино можливим засобом доставки аерозольних препаратів у дітей до 3 років.

Об'єктивні критерії, що вимагають використання небулайзера для проведення інгаляцій:

• зниження інспіраторної життєвої ємності менш 10,5 мл / кг (наприклад, <735 мл у хворого масою 70 кг);

• нездатність затримати подих більше 4 секунд;

• рухові розлади, порушення свідомості.

Всі інші свідчення є відносними (тобто, небулайзер можна замінити іншими інгаляційними системами).

Необхідність використання великої дози препарату. Дози лікарських препаратів можуть залежати від функціональної важкості захворювання. У деяких ситуаціях доступні рецептори насичуються препаратом при використанні відносно низьких його доз: наприклад, при легкої бронхіальній астмі повна бронходилатація може бути досягнута у відповідь на 100-200 мкг сальбутамолу. З іншого боку, максимального відповіді при важкої бронхіальної обструкції можна здобути популярність лише при використанні високих доз, причиною чого можуть бути анатомічні перешкоди (слиз, спазм, набряк слизової) для доступу препарату до рецепторам і необхідність більшої пропорції доступних рецепторів для досягнення максимальної відповіді на терапію.

Практична зручність. При важкій бронхіальній обструкції, коли потрібна велика доза препаратів, використання небулайзера є практичнішим рішенням в порівнянні з іншими засобами доставки, коли потрібно до 50 (!) доз препарату. Незважаючи на те, що ефективність використання ДІ з спейсером і небулайзера приблизно однакові в багатьох ситуаціях, використання небулайзерів є простішим методом терапії, не вимагає навчання пацієнта дихальному маневру і контролю лікаря за технікою інгаляції. Небулайзер допомагає бути впевненим, що хворий отримує правильну дозу лікарського препарату.

Також слід нагадати інші позитивні сторони небулайзера в порівнянні з іншими засобами доставки: при необхідності під час інгаляції можна використовувати кисень; при небулізації немає вивільнення фреону, тобто використання небулайзерів відповідає вимогам екологічної безпеки.

Фактори, що визначають ефективність використання небулайзеров

Умовно всі фактори, що впливають на продукцію аерозолю, його якість і депозицію в дихальних шляхах пацієнта, тобто що визначають ефективність небулайзерної техніки, можна розділити на три великі групи:

• чинники, пов'язані з інгаляційним пристроєм;

• чинники, пов'язані з пацієнтом;

• чинники, пов'язані з лікарським препаратом.

Фактори, пов'язані з інгаляційним пристроєм

Завданням інгаляційної терапії за допомогою небулайзера є продукція аерозолю із високою пропорцією (> 50%) респірабельних частинок (менше 5 мкм) протягом досить короткого тимчасового інтервалу (зазвичай 10-15 хв). Ефективність продукції аерозолю, властивості аерозолю та його доставка у дихальні шляхи залежать від типу небулайзера, його конструкційних особливостей, обсягу наповнення і залишкового обсягу, величини потоку робочого газу, "старіння" небулайзера, поєднання системи компресор-небулайзер та ін.

Незважаючи на подібний дизайн і конструкцію, небулайзери різних моделей можуть мати значні відмінності. При порівнянні 17 типів струменевих небулайзеров було показано, що відмінності у виході аерозолю досягали 2 раз (0,98-1,86 мл), у величині респирабельної фракції аерозолю - 3,5 раз (22-72%), а в швидкості доставки частинок респирабельної фракції препаратів - 9 разів (0,03-0,29 мл / хв). В іншому дослідженні середня депозиція препарату в легенях розрізнялася в 5 разів, а середня орофарингеальна депозіція - в 17 разів.

Основним фактором, що визначає депозицію частинок в дихальних шляхах, є розмір частинок аерозолю. Умовно розподіл часток аерозолю в дихальних шляхах в залежності від їх розміру можна представити таким чином:

• більше 10 мкм - осадження в ротоглотці;

• 5-10 мкм - осадження в ротоглотці, гортані і трахеї;

• 2-5 мкм - осадження в нижніх дихальних шляхах;

• 0,5-2 мкм - осадження в альвеолах;

• менше 0,5 мкм - не осідають в легенях.

В цілому, чим менше розмір часток, тим більше дистально відбувається їх депозіція: при розмірі частинок 10 мкм відкладення аерозолю в ротоглотці дорівнює 60%, а при 1 мкм - наближається до нуля. Частинки розмірами 6-7 мкм осідають в центральних дихальних шляхах, в той час як оптимальні розміри для депозиции в периферичних дихальних шляхах - 2-3 мкм.

Типи струменевих небулайзерів:

• конвекційні з постійним виходом аерозолю;

• яка активується вдихом (Вентурі);

• синхронізовано з диханням (дозиметричні).

Конвекційний (звичайний) небулайзер є найпоширенішим. Такий небулайзер виробляє аерозоль з постійною швидкістю, під час вдиху відбувається залучення повітря через Т-трубку і розведення аерозолю. Аерозоль надходить в дихальні шляхи тільки під час вдиху, а під час видиху відбувається втрата більшої його частини (55-70%), що значно підвищує вартість терапії і експозицію лікарського препарату у медичного персоналу. Звичайні небулайзери для досягнення адекватного виходу аерозолю вимагають щодо високі потоки робочого газу (понад 6 л / хв).

Небулайзер, який активується вдихом (небулайзери Вентурі) також продукує аерозоль постійно протягом усього дихального циклу, проте вивільнення аерозолю посилюється під час вдиху. Такий ефект досягається шляхом надходження додаткового потоку повітря під час вдиху через спеціальний клапан в область продукції аерозолю, загальний потік збільшується, що веде і до збільшення освіти аерозолю. Під час видиху клапан закривається і видих хворого проходить за окремим шляху, минаючи область продукції аерозолю. Таким чином, співвідношення виходу аерозолю під час вдиху і вдиху збільшується, підвищується кількість вдихуваного препарату, знижується втрата препарату (до 30%), а час небулізації скорочується. Небулайзер Вентурі не вимагає потужного компресора (достатній потік 4-6 л / хв). Їх недоліками є залежність від струсу потоку пацієнта і повільна швидкість продукції аерозолю при використанні в'язких розчинів. У хворих на муковісцидоз було показано, що небулайзери Вентурі в порівнянні зі звичайними дозволяли домогтися вдвічі більшої депозиції препарату в дихальних шляхах: 19% проти 9%.

Небулайзери, синхронізовані з диханням (дозиметричні небулайзери) виробляють аерозоль тільки під час фази вдиху. Генерація аерозолю під час вдиху забезпечується за допомогою електронних сенсорів потоку або тиску, і теоретично співвідношення виходу аерозолю під час вдиху і видиху досягає 100: 0. Основною перевагою дозиметричного небулайзера стало зниження втрати препарату під час видиху. У практиці, однак, може відбуватися втрата препарату в атмосферу під час видиху, тому що не весь препарат відкладається в легенях. Дозиметричні небулайзери мають незаперечні переваги при інгаляції дорогих препаратів, тому що знижують їх втрату до мінімуму. Деякі дозиметричні небулайзери були створені спеціально для доставки дорогих препаратів, наприклад, небулайзер VISAN-9 призначений для інгаляції препаратів сурфактанта. Недоліками таких систем є більш тривалий час інгаляції та висока вартість.

Адаптивні пристрої доставки також відносяться до типу дозиметричних небулайзерів, хоча деякі фахівці вважають їх новим класом інгаляційних пристроїв. Їх принциповою відмінністю є адаптація продукції і вивільнення аерозолю з дихальним паттерном хворого. Прикладом небулайзера даного типу є Halolite. Пристрій автоматично аналізує інспираторний час і струс потік хворого (протягом 3 дихальних циклів), і потім забезпечує продукцію та вивільнення аерозолю протягом першої половини наступного вдиху. Інгаляція триває до тих пір, поки не досягається вихід точно встановленої дози лікарської речовини, після чого апарат подає звуковий сигнал і припиняє інгаляцію. Переваги пристрою: швидка інгаляція дози препарату (4-5 хв), високий комплаенс хворих до терапії, що проводиться, висока респірабельна фракція (80%) і дуже висока депозіція аерозолю в дихальних шляхах - до 60%.

**Практичні завдання**

1. Випишіть рецепти на ЛЗ за темою:

***Назософт,***

 ***інгаміст,***

***небутамол,***

***небуфлюзон,***

***будесонід,***

***пульмозім,***

***атровент,***

***турбухалер****.*

2. Складіть таблицю на лікарські препарати за вивченою темою

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Назва препарату | Форма випуску | Дозування | Показники до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань**

1. Недоліками ЛФ для порожнини рота з метою локальної дії є:

() підвищення комплайнса пациентів (ЛФ зручніші у прийомі — не потребують запивання та ковтання).

(х) неоднаковий розподіл ЛЗ у слині та ротовій порожнині

(х) швидка елімінація ЛЗ з порожнини рота внаслідок ковтання слини або споживання їжі, що зменшить тривалість локальної дії та буде вимагати підвищення частоти прийому препарату

() швидкий початок дії;

2. Недоліками ЛФ для порожнини рота з метою системної дії є:

(х) відносно невелика проникність слизової оболонки порожнини рота, що має вирішальне значення для всмоктування та біодоступності ЛЗ.

(х) наявність в слині протеаз, що призводять до деградації ЛР та зниження їх стабільності;

(х) здатність до місцево подразнюючої дії;

(х) необхідність корекції смакових характеристик;

3. Перевагами флотуючих систем доставки ЛЗ є:

(х) підвищення часу всмоктування ЛЗ з вузьким “окном всмоктування”

(х) цільовий напрямок виходу ЛЗ безпосередньо у шлунку для локальної дії, зменшуючи дію ЛЗ на інші відділи ШКТ

(х) флотуючі системи, що мають довгий період затримки у шлунку, можуть призводити до зменшення кратності призначення ЛЗ

() необхідність корекції смакових характеристик;

4. Визначте переваги інгаляційного шляху введення в порівнянні з іншими:

(х) більш швидкий початок дії препарату;

(х) менша доза;

(х) менший ризик розвитку побічних ефектів.

() відносно висока вартість системи

5. Визначте типи струменевих небулайзерів:

(х) конвекційні з постійним виходом аерозолю;

(х) яка активується вдихом (Вентурі);

(х) синхронізовані з диханням (дозиметричні).

() тепло-парові

**Глосарій**

***"Вікно всмоктування"*** - це поняття характеризує період часу і локалізацію всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті.

***Індивідуальні дозуючі інгалятори*** ***(ДІ)*** - забезпечують інгаляцію певної дози суспензії лікарського речовини, що знаходиться в балончику під тиском.

**Кінетика "нульового порядка"** – фізико-хімічний процес забезпечення постійної швидкості вивільнення і стабільної концентрації в крові лікарського засоба. ЛФ з контрольованим вивільненням характеризуються прогнозованою швидкістю вивільнення ЛЗ, що не залежить від біологічних умов.

***ЛФ з пульсуючим, або переривчастим вивільненням*** - здатні до вивільнення ЛЗ в детермінований час або через певний період часу в необхідному місці і в необхідній кількості.

***ЛФ з пролонгованим, або уповільненим, вивільненням*** забезпечують оптимальну концентрацію ЛЗ без сильних коливань протягом тривалого часу; використовувані допоміжні речовини повинні повністю виводитися; використовувані технології повинні бути простими і доступними.

***Матрикс*** - основа монолітної системи і може мати різні фізико-хімічні властивості. Гідрофільний матрикс (наприклад, гідрогель) здатний вбирати велику кількість води і використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ. Гідрофобні матрикси нерозчинні в воді, але здатні до набухання в присутності рідини або біодеградації шляхом гідролізу або хімічних перетворень, при цьому в них з'являються мікропори, ерозії і мікроканали, через які вивільняється ЛВ.

***Небулайзер*** - пристрій для розпилення (переведення рідини у аерозоль) різних лікарських препаратів і їх доставки в дихальні шляхи;

***Порошкові інгалятори*** - розпилювачі сухих форм лікарських препаратів (спінхалер, дискхалер, мультидіск, турбухалер, циклохалер).

***Флотуючі ЛФ*** - спосіб затримки ЛФ в шлунку за технологією зміни її щільності (системи низької щільності).

**Тема 2. Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія.**

1. Поняття про нанофармакологію

2. Причини та механізм роботи нанопрепаратів.

3. Класифікація та види нанопрепаратів.

4. Лікування захворювань та характеристика деяких лікарських нанопрепаратів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «нанофармакологія»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами роботи нанопрепаратів;

- ознайомитись із способами немедикаментозного та медикаментозного застосування нанопрепаратів для корекції патологій;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують для застосування нанопрепаратів;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам за силою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

- принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною  системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** лікарська речовина, лікарський препарат, нанофармакологія, нанопрепарати.

**Тести для перевірки вхідного контролю**

1. Для профілактики якої хвороби можуть використовуватись наночастки золота?

(х) рак

() туберкульоз

() хвороба Альцгеймера

() гемофілія

2. Які нанообєкти планують у майбутньому використовувати як можливі носії лікарських препаратів?

(х) ліпосоми

() наноконтейнери з ДНК

() нанокапсули

() дендримери

3. Що представляють собою наноносії

(х) саме наночастини

(х) нанокапсули

() спінхалери

() тунельні мікроскопи

4. Поганорозчинні ЛР як суспензія нанокристалів поводить себе аналогічно розчину і може бути використана у вигляді:

(х) аерозолю

() пасти

() супозиторіїв

() примочки

5.Інєкційне введення нанокристалів дозволяє:

(х) довше утримувати ЛР у місці введення

(х) контролювати біорозподіл ЛР у організмі

(х) дозволяє уникнути поглинання ЛР фагоцитуючими клітинами

() нанокристали інєкційно не вводяться

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Початок XXI століття час бурхливого розвитку нанотехнологій в багатьох областях промисловості, в тому числі і фармацевтичної. В даний час вони успішно розвиваються в різних напрямках, від створення суперкомп'ютерів до відтворення нових «штучних» форм життя.

Сам термін «нанотехнологія» вперше в науковий обіг ввів у 1974 році японський вчений Норіо Тонігучі. Найбільший прорив у розвитку нанотехнологічних досліджень був зроблений в 1982 році, коли Г. Бінінг і Г. Рорер створили перший тунельний мікроскоп, який став одним з основних інструментів нанотехнологів. В результаті розвитку подібних аналітичних методів і приладів з 80-х років минулого століття в лабораторіях світу проводяться дослідження на нанорівні, засновані на маніпуляції молекулами і атомами в хімії, біології, фізиці, стала розвиватися молекулярна медицина, потім - геноміка і протеоміка.

***Нанотехнологія*** - фундаментальна і прикладна наука, що має справу з сукупністю теоретичного обгрунтування, практичних методів дослідження, аналізу і синтезу, а також методів виробництва і застосування продуктів із заданою атомною структурою шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами і молекулами.

В даний час всі медичні прилади, матеріали та лікарські засоби виробляються з речовин, що складаються з мільярда і більше атомів. Якісним стрибком, що забезпечує точність і ефективність їх створення, є перехід від маніпуляції з речовиною до маніпуляції окремими атомами і молекулами.

Наночастки - це тверді колоїдні частинки, розмір яких складає від 10 до 1000 нм (1 мкм). Вони складаються з макромолекулярних матеріалів і містять активний інгредієнт, який може бути розчинений, інкапсульований або сорбований у наночастки або хімічно пов'язаний з її основою.

Серед методів отримання наночасток можна виділити метод електроіскрової ерозії, розпорошення, осадження з газової фази, механічне розмелювання, хімічні методи, скловолоконну технологію і ін. Важливе місце займають плазмові методи отримання нанокомпозитних матеріалів.

Найближчим часом передбачається створення наноліків, які будуть доставлятися в кров безпосередньо до хворого органу людини, що збільшить ефективність його використання і знизить побічні ефекти.

За оцінкою фахівців, основними сферами медицини і фармації, яких торкнеться нанотехнологія, стануть доставка лікарських засобів, створення штучних тканин організму, діагностика і індикація препаратів.

**Нанофармакологія**

***Нанофармакологія*** є складовою частиною теоретичної, молекулярної, експериментальної та клінічної фармакології з урахуванням власної методології (конструювання і отримання наноструктури і завантаження її традиційними ліками). При постачанні наноструктур (ліпосоми і інш.) «молекулярним компасом» вони направлено транспортуються, проникають через біологічні мембрани і досягають уражених органів, клітин і субклітинних структур і взаємодіють з рецепторами та іншими молекулами (нуклеїнові кислоти, білки, ферменти і інш.).

Реакційна здатність (наноструктури або наноструктури і лікарського препарату) при взаємодії з біологічними молекулами визначається інтенсивністю первинної фармакологічної реакції і наступними за нею змінами біохімічних і фізіологічних дій, що визначають механізм їх дії в організмі. Отже, використовуючи нанотехнологічний підхід у вирішенні фармакологічних проблем, можна якісним чином змінити медичну науку, тактику і стратегію лікування хворих наноліками.

Переваги використання нанотехнологій в виготовленні лікарських препаратів:

1. розробка лікарських засобів з адресною доставкою;

2. поліпшення фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик ліків, при використанні нанотехнологій;

3. підвищення ефективності при зниженні діючих доз ліків;

4. зниження токсичності лікарських засобів;

5. трансфекція генів при різних захворюваннях з метою корекції генетичних дефектів в геномі.

Сумарний ефект нанотехнологій в фармакології:

Сумарний ефект нанотехнологій в фармакології це принципово новий підхід, який складається з наступних складових компонентів:

1. лікарські засоби застосовуються в дозах, значно менших за фармакопейні;

2. препарат упакований або пов'язаний з мембраною наноструктури і в такому вигляді досягає органу-мішені;

3. метаболічна трансформація препарату сповільнюється, і він надає більш тривала і сильна дія в організмі хворого;

4. деградація наноструктури відбувається не відразу, а протягом певного часу, а його ефект підсумовується;

5. наноструктура, сама по собі, володіє біологічною активністю, так як розмір і заряд наноструктури (ліпосоми, фулерени та ін.) впливають на енергію зв'язків і взаємодія з клітинними і молекулярними структурами;

6. фармакокінетичні параметри для кожного конкретного препарату, упакованого в наноструктури, значно змінюються.

**Переваги наносомальних лікарських форм**

Різноманіття форм:

Найважливішою гідністю наносомальних лікарських форм є їх універсальність - вони придатні практично для будь-яких методів введення.

Можливість оптимізації несприятливих фармакологічних, фізико - хімічних властивостей речовини, тому створення наносомальних форм найбільш перспективно для препаратів, що відрізняються недостатньою селективністю дії, високою неспецифічної токсичністю, несприятливим біорозподіленням, низькою розчинність або нестабільністю.

Гнучкість:

Володіння різноманітними методами отримання наночасток, використання цілого спектру фармацевтичних полімерів і допоміжних речовин дозволяють розробляти наносомальні форми для лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, в тому числі і для важкорозчинних субстанцій.

Практична цінність:

- Для розробки наносомальних форм застосовуються виключно фармацевтичні інгредієнти,

- Процеси отримання наночастинок легко масштабуються,

- Наносомальні форми придатні для ліофілізації і стійкі при зберіганні.

**Наночастки**

**Ліпосоми**

**Фармакологія вже має в своєму арсеналі наночастинки, які містять лікарські засоби і можуть доставляти їх в клітини.

Ці частинки являють собою ліпосоми - сферичні двошарові мембрани, що містять всередині лікарські речовини. Історія ліпосом починається з 60-х років ХХ століття, коли англійський учений Алек Бенгхем разом з колегами, проводячи дослідження поведінки фосфоліпідів у водних середовищах, на електронних мікрофотографіях побачив шароподібні частки, схожі з мембранними структурами клітин. Подальші дослідження показали, що неорганічні іони, присутні в розчині, включаються всередину цих частинок і утримуються там тривалий час. Так вперше було встановлено, що фосфоліпіди, які є основними компонентами клітинних мембран, здатні самі утворювати в воді замкнуті мембранні оболонки, які захоплюють частину навколишнього водного розчину, а утворююча їх фосфоліпідна мембрана має властивості напівпроникного бар'єру.

Фармакотерапевтичні переваги ліпосом зумовлені низкою факторів, серед яких природна біосумісність матеріалу ліпосом, вибірковість депонування щодо клітин, які перебувають у стані гіпоксії, можливість регулювати ліпідний склад ліпосом і, тим самим змінювати, їх фармакокінетику і фармакодинаміку.

Змінюючи ліпідний склад ліпосом можна цілеспрямовано змінювати їх фармакологічні ефекти.

Кілька препаратів на основі ліпосом вже виробляються: «Ліподокс» (ліпосомний доксорубіцин), «Ліпін» (протигіпоксичний), «Ліаолів» (гепатопротекторний). Клінічні випробування проходять два протипухлинних препарати: «Цисплатин» і «Фторурацил». Починаються клінічні випробування ще трьох препаратів: «Антиліпошок» (антигеморагічний), «Баларпан» (ранозагоювальний) і «Хлорофіліпт» (протизапальний). Біологічні випробування проходять «Амінофосфатід» (проти гемолітичної хвороби новонароджених), «Бетус» (антимеланомний), «ФОТОС» (протипухлинний), «Рифамицин» і «Ізоціанід» (протитуберкульозні).

**Магнітні ліпосоми для керованої доставки ліків**

**

Вивільнення препарату відбувається при руйнуванні ліпосом, наприклад, під дією температури, яка зазвичай близька до температури тіла. Такий підхід не дуже зручний, тому що ліпосоми починають руйнуватися відразу після введення в організм, не дійшовши до бажаного місця, тому вчені намагаються придумати різні хитрощі, щоб мати можливість ініціювати вивільнення вантажу на вимогу. Наприклад, можна впровадити в ліпосоми плазмонів наночастинки золота, які будуть нагріватися під дією світла і приводити до руйнування ліпосом, проте в цьому випадку природним обмеженням є прозорість тканин. Цікавішим способом є впровадження в ліпосоми суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, які здатні нагріватися під дією змінного магнітного поля, але такі ліпосоми, як правило, схильні до агрегації і виявляються нестабільні в колоїдному стані.

Здатність ліпосом вивільняти вантаж була випробувана на флуоресцентному барвнику флуорексону. Вчені визначили, що ліпосоми з суперпарамагнітними наночастками в мембрані працюють значно ефективніше за ті, щоі містять їх усередині порожнини. Таким чином, виділення речовини можна не тільки керовано включати, але і вимикати, тобто контролювати дозу і тривалість терапії.

**Ліпосомні наночастинки для вакцинації**

Інженери розробили новий тип наночасток, які могли б ефективно і безпечно доставляти вакцини.

Частки складаються з концентричних сфер, які можуть нести синтетичні версії білків, вироблених вірусами. Тим самим вони викликають сильну імунну відповідь, яку можна порівняти з відповіддю на вакцини на основі живих вірусів, але при цьому - набагато безпечніші. Принцип дії вакцин заснований на впливі інфекційного агенту, що «привчає» імунну систему швидко реагувати на майбутні атаки цього патогена. У багатьох випадках (при поліомієліті і віспі), використовують мертві або пошкоджені форми вірусів. В інших препаратах (від дифтерії) застосовують синтетичні версії білка або інших речовин, що виробляються патогеном.

У разі захворювань, при яких збудник залишається всередині клітин (ВІЛ), потрібна потужна відповідь від Т-лімфоцитів. Найкращий спосіб спровокувати ці клітини полягає в використанні мертвих або недієздатних вірусів, але ВІЛ надзвичайно важко зробити нешкідливим. Щоб обійти небезпеку використання живих вірусів, вчені працюють над створенням синтетичних вакцин проти ВІЛ та інших вірусних інфекцій (того ж гепатиту B). Одне погано: ці препарати не провокують належну Т-лімфоцітну реакцію. Останнім часом фахівці намагалися «обернути» вакцини липосомами - тобто створити імітацію вірусу, однак ліпосоми не володіють стабільністю при надходженні в кров.

Вчені вирішили поміщати вакцину не в краплі, а концентричні сфери ліпосом. Як тільки вони зливаються разом, їх стінки хімічним чином «зшиваються» один з одним, що робить структуру більш стабільною. І навпаки: коли наночастинки поглинаються клітинами, вони швидко розчиняються, випускаючи вакцину і провокуючи Т-лімфоцити.

**Протоклітини**

**

Об'єднавши нанотехнологічні методи з результатами медичних досліджень, вчені Національної лабораторії і лікувального онкологічного центру розробили ефективну стратегію використання наночастинок для знищення ракових клітин.

Наночастки і навколо їх утворені з ліпосом мембрани, практично аналогічні клітинним, разом складають комбінацію, яку можна розглядати як «протоклітини»: мембрана «замикає» смертоносний вантаж і модифікується молекулами (пептидами), специфічно зв'язується з рецепторами на поверхні ракових клітин. Наночастинки забезпечують стабільність мембрани і містять терапевтичний (або діагностичний, наприклад, квантові крапки) вантаж, вивільняючи його всередині клітини.

**Нанокапсули**

**Нанокапсули мають сферичну порожнисту частку, що складається з полімерів або фосфоліпідів (в цьому випадку вона називається ліпосоми або наносоми), всередині якої знаходиться низькомолекулярних речовин. Оболонка нанокапсул може бути виготовлена також з інших матеріалів, наприклад, гідроксиапатиту або силікату кальцію, а також певним чином організованих молекул ДНК. Нанокапсули повинні бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати капсульовану речовину від небажаного впливу, наприклад, розчинення в рідинах. Розміри нанокапсул зазвичай не виходять за межі 100 нм, а мікрокапсул - 600 нм. Вони мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у такі «закриті» зони організму, як головний мозок. Малий розмір робить їх невидимими для клітин імунної системи, що дозволяє нанокапсулам тривалий час циркулювати в кровотоці.

Нанокапсули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих біологічно активних речовин: лікарських препаратів (в тому числі нерозчинних у воді або нестабільних), пептидів і білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів і цитокінів. Діапазон капсульованих речовин широкий від засобів протипухлинної терапії і морфогенетичних білків кісткової тканини до засобів косметології. Для цільової доставки поверхня нанокапсул може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами. Мембрана ліпосом складається з природних фосфоліпідів, що визначає її здатність за певних умов поглинатися клітинами. Мембрана ліпосом може зливатися з клітинної мембраною, що призводить до внутрішньоклітинної доставки їх вмісту. Перспективними також представляються підходи доставки нанокапсул всередину еритроцитів або бактерій.

**Антибіотики, поміщені в нанокапсули, ефективні в боротьбі з** **мікроорганізмами, стійкими до дії ліків**

Можливість переміщувати антибіотики в нанокапсули дозволяє знищувати бактерії, які стійкі до дії лікарських препаратів.

За словами авторів досліджень, запропонована ними методика вигідна тим, що вона досить швидко здатна стати способом лікування пацієнтів, які страждають від бактеріальної інфекції, не чутливої до дії часто вживаних лікарських засобів.

**Пористі нанокапсули із гідрокcиапатита**

**

Для доставки лікарських засобів до потрібного місця організму можуть бути використані мініатюрні капсули з нанопорами. Вже випробовуються подібні мікрокапсули для доставки і фізіологічно регульованого виділення інсуліну при діабеті 1-го типу. Використання пор з розміром близько 6 нм вдається захистити вміст капсули від впливу імунної системи організму. Це дає можливість поміщати в капсули інсулін - продукт клітин тварин, які інакше були б знищені організмом.

Гідроксиапатит (ГАП) і силікат кальцію останнім часом викликають величезний інтерес у зв'язку з їх використанням в якості біоматеріалів. Вони хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні і можуть застосовуватися для конструювання кісткової тканини і доставки ліків. Наноструктуровані порожнисті частки на основі цих матеріалів можуть бути навантажені різними речовинами, наприклад, протизапальними препаратами, колагеном або кістковими морфогенетичними білками, які сприятимуть зціленню кісткових ушкоджень.

**Нанокапсули для дистанційно магнітно - ініційованої доставки ліків**

Магнітні нанокапсули давно розглядаються як носії ліків. Вчені знову запропонували один з варіантів створення таких капсул. Як серцевини капсули вони взяли наночастинки оксиду заліза і термочутливий блоксополімер плюронік F68. Роль оболонки відіграє ультратонка плівка оксиду кремнію, регулююча вихід ліків з капсули до і після впливу магнітного поля.

**

На першому етапі магнітні наночастинки змішували з гідрофобними ліками в органічному розчиннику для формування однорідної маси. Потім з використанням мініемульсії, застосовуючи в якості сполучника плюронік і полівініловий спирт, були отримані самоорганізовані нанокомпозити. Завдяки тому, що плюронік є амфіфільним, магнітні наночастки відділялися від гидрофобних ліків в окремі агломерати. Після поступового випаровування органічного розчинника стається інкапсуляція наночасток і ліків внаслідок виникнення водневих зв'язків і диполь - дипольних взаємодій між гідроксильними групами плюроніка і поверхнею оксиду заліза. Після цього отримані нанокомпозити були покриті шаром оксиду кремнію за допомогою гідролізу і конденсації тетраетоксисилану.

У роботі варіювали кількості плюроніку і наночастинок, щоб вивчити вплив складу на термочутливість. Капсули мають середній діаметр близько 76 нм і покриті оболонкою товщиною близько 7 нм. На кожну капсулу доводиться 2-5 наночастинок, а полімерна матриця займає більшу частину обєму, але надає достатньо місця для завантаження ліків. Покриття з оксиду кремнію щільне і протяжне. Захисна «шкаралупа» досить добре запобігає передчасному виходу вмісту капсули назовні.

**ДНК – соми**

**

Вчені створили багатофункціональні наночастки, здатні водночас доставляти в клітини кілька лікарських препаратів і молекули для придушення експресії генів - малі інтерферуючі РНК. Частки названі ДНК – сомами, так як їх будівельні блоки є короткими ланцюжками синтетичної ДНК

ДНК – соми можуть нести різні препарати, а також молекули РНК, розроблені для специфічного придушення експресії генів. Їх ефективність значно вище, ніж у таких систем доставки, як ліпосоми (крихітні «обгортки» з фосфоліпідних молекул, складових природної клітинної мембрани) або полімерні наночастки. Крім того, ДНК – соми менш токсичні для клітин.

**Наночастки як ліки**

В період 1998-2005 р.р. опубліковано понад 200 наукових робіт, які демонструють ефективність застосування фулеренів (фулерени - молекулярні сполуки вуглецю, які перебувають у вигляді наночастинок, нанотрубок, наношарів і дендримерів) при лікуванні цілого ряду захворювань, включаючи рак, склероз, вірусні та бактеріальні інфекції (менінгіт і ВІЛ).



Різноманітність технологій виробництва фулеренів та їх похідних дозволяє планувати істотне розширення спектру застосування наночасток як ліків.

Дослідження протягом тридцяти років призвели до створення наноліків - препарату **«Фосфоглів»**. Також розроблена ін'єкційна форма лікарського препарату «Фосфоглів» з використанням наночастинок.

Наносистема лікарського засобу «Фосфоглів» являє собою частинки діаметром не більше 50 нм і містить соєвий фосфатидилхолін і гліциризинову кислоту. При клінічному застосуванні препарату відзначається його інгібуюча дія на реплікативну активність вірусів гепатиту В і С, а також позитивний вплив на імунний інтерфероновий статус. Ремісія при лікуванні гепатиту С з використанням препарату склала 70%.

«Фосфоглів» володіє дуже низькою токсичністю, не викликає алергічних реакцій, стійкий при зберіганні. Отримують препарат емульгуванням активних компонентів у водному розчині мальтози під тиском 1500 атм. Потім слідують процесії ультрафільтрації та ліофілізації розчину в флаконах. Отримано також зображення частинок препарату за допомогою АСМ. Основна маса частинок має розміри близько 40 нм.

Зараз «Фосфоглів» - сертифікований лікарський препарат з групи гепатопротекторів, володіє також противірусною активністю.

Фосфатидилхолін в складі препарату, діє на зразок «мембранного клею», відновлює структуру пошкоджених мембран гепатоцитів, відновлюючи функцію печінки. Гліциризинова кислота у вигляді натрієвої солі пригнічує репродукцію вірусу в печінці та інших органах за рахунок стимулюючої дії на продукцію інтерферону, збільшення активності природних кілерів та ін.

Препарат показаний при гострих і хронічних гепатитах (А, B, C і D), дегенеративних змінах печінки, при лікарському і алкогольному ураженні печінки, при псоріазі, екземі та бронхіальній астмі.

**Препарати у стадії розробок**

Деякі нанопрепарати знаходяться на етапі клінічних випробувань та розробок, так наприклад препарат АВР-560

Розроблюваний препарат АВР-560 є інгібітором нового класу, кардинально відрізняється від усіх відомих розроблених у даний час препаратів проти гепатиту і володіє значним експортним потенціалом.

Гепатит С - захворювання печінки, викликане вірусом гепатиту С (ВГ С), входить до переліку соціально значущих захворювань і переліку захворювань, які становлять небезпеку для оточуючих. Потрапляючи в організм, вірусна інфекція пошкоджує основні функціональні клітини печінки (гепатоцити) і в більшості випадків призводить до розвитку хронічної форми захворювання. За даними МОЗ близько 150 мільйонів людей хронічно інфіковані вірусом гепатиту С, і щорічно більше 350 000 чоловік вмирають від пов'язаних з гепатитом С хвороб печінки.

АВР-560 пригнічує поширення інфекції ВГС в культурі клітин не тільки за допомогою секреції вірусних частинок, але також і поширення інфекції, здійснюване через тісний клітинний контакт. Дана властивість є принципово важливою перевагою, тому що поширення вірусної інфекції через клітинний контакт відіграє велику роль у підтримці інфекції в печінці при хронічному гепатиті С.

У проведеному в 2013 році клінічному дослідженні Фази I на здорових добровольцях було оцінено безпеку, переносимість та фармакокінетика одноразового прийому АВР-560 в дозах 50, 100 і 150 мг. Було продемонстровано, що препарат добре переноситься і сприятливим профілем безпеки. Отримані дані дозволили обгрунтовано продовжити клінічні дослідження.

**Наноліки від раку**

Ліки - точніше, діюча речовина - доцетаксел. Це, взагалі, давно відомий препарат рослинного походження, що пригнічує рост ракових клітин, тобто цитостатик. Як і абсолютна більшість використовуваних в хіміотерапії раку речовин, доцетаксел має масу побічних ефектів укупі з переліком особливих вказівок на пару сторінок  але, на жаль, придушити зростання одних клітин і не нашкодити іншим практично неможливо. Можна лише спробувати зменшити побічний ефект, і ось тут-то на сцену виходять нанотехнології. Їх принцип, викладений окремо від усіх технологічних нюансів, досить простий. Молекули доцетаксела завантажують до мікроскопічних капсул, капсули покривають антитілами до пухлинних білків. Антитіла теж  є білками, які прилипають лише до своєї мішені, так що крізь здорові тканин і органи такі нанокапсули повинні проходити без затримки, причепившись лише до клітин пухлини. Зливаючись з раковими клітинами капсули вивільняють доцетаксел адресно і замість килимового бомбардування ми отримуємо точкову «поліцейську операцію» зі знищенням тільки пухлини, без ураження здорових нирок або слизових оболонок шлунка.

Адресна доставка ліків прямо до клітин-мішеней за допомогою наносистем: напрямок, в якому ведуться дуже активні роботи по всьому світу. Різні групи вчених і лікарів намагаються підібрати склад частинок, саме діюча речовина і спосіб доставки. У клініках вже випробовується понад десятка подібних препаратів, а число перевіряються на клітинних культурах і тварин комбінацій зовсім обчислюється сотнями.

**Наноліки для продовження молодості**

Вчені створили перші в світі наноліки, основне завдання яких продовжити життя людству. Ці наноліки здатні продовжити життя до 200 років. Продовжити життя на такий тривалий термін вдалося завдяки відкритій ними можливості наноструктур боротися з агресивними вільними радикалами, які утворюються в організмі людини, а також відновлювати нервові клітини прямо на місці.

У теперішній час настільки корисний винахід проходить велике тестування. Якщо вони будуть успішними, то багато фармацевтичних та IT-компанії готові вкласти в розвиток розробки багатомільйонні суми. Як кажуть фахівці, тестування вже показує досить хороші результати. В ході тестування вченим вдалося повернути молодість 104-річному добровольцю зі штату Айдахо, правда, вигляд чоловіка зазнав деяких змін. В майбутньому планується продовжити розробки, потенціал яких дозволяє навіть воскрешати вчасно заморожені тіла.

 **Практичні завдання**

1. Дайте характеристику фізико-хімічних властивостей наночасток у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Позиція | Характеристика | Що є позитивним у цій позиції | Де застосовується |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

2. Дати характеристику та виписати у рецептах 4 нанопрепарати, що мають дозвіл до застосування в Україні.

**Тести для перевірки виходного контролю**

1. Переваги використання нанотехнологій в виготовленні лікарських препаратів:

() розробка лікарських засобів з адресною доставкою;

() поліпшення фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик ліків, при використанні нанотехнологій;

() підвищення ефективності при зниженні діючих доз ліків;

() зниження токсичності лікарських засобів;

(х) всі варіанти вірні.

2. Визначте вимоги до нанокапсул:

() хімічна стабільність

() біоактивність

(х) всі варіанти вірні;

() захист капсульованої речовини від небажаних впливів;

() біосумісність з організмом.

3. Фактори, що зумовлюють фармакотерапевтичні переваги ліпосом:

(х) природна біосумісність матеріалу ліпосом

(х) вибірковість депонування щодо клітин, які перебувають у стані гіпоксії

(х) можливість регуляції ліпідного складу ліпосом

() ліпосоми не мають переваг

4. У звязку з досягненнями нанотехнології та впровадженням їх до фармакології з’явились:

(х) нові показники до застосування лік. препаратів

(х) нові дози лік. препаратів

(х) нові терміни введення ліків хворим лік. препаратів

() повна відмова від препаратів з нанотехнологіями.

5. Ліпосоми можна розділити на категорії:

() Магнітні ліпосоми для керованої доставки ліків

() ДНК-соми

() Протоклітини

() Нанокапули

(х) всі варіанти вірні.

**Глосарій**

***Наночастки*** - ферменти, молекули ДНК та РНК, рібосоми, клітинні везікули, віруси та ін., що мають відмінну особливість – здатність їх до агрегації та самоорганізації.

***Дендримери*** - унікальний клас полімерів з сильно розгалуженою структурою, що отримують з мономерів.

Вуглецеві наночастки - ***нанотрубки та фулерени*** – найвідоміші наноструктури. Нанотрубки мають підвищену спорідненість до ліпідних структур. Вони при цьому здатні утворювати стабільні комплекси з пептидами, ДНК - олігонуклеотидами та інкапсулювати ці молекули, що визначає їх застосування при  створенні систем доставки вакцин та генетичного матеріалу.

***Неорганічні наночастки*** - наноструктури, отримані на основі оксида кремнія або різноманітних металів (золото, серебро, платина). Часто така наночастка має кремнієве ядро та зовнішню оболонку, сформовану атомами метала.

***Квантові крапки*** - напівпровідникові нанокристали, що є найдрібнішими частками, зіставні за розмірами з молекулами білків та нуклеїнових кислот. При збудженні зовнішнім світлом вони дають практично безперервну палітру чітких кольорів.

***Полімерні міцели*** - наноразмірні колоїдні частки, що мають гідрофобну внутрішню частину (ядро) та гідрофільну поверхню (оболонку). Лікарські препарати та контрасні агенти можуть або розташовуватись у ліпідному ядрі міцели, або ковалентно звязуватися з її поверхнею.

***Ліпосоми*** - наночастки шароподібної форми, обмежені біліпідною мембраною, в порожнині якої є водне середовище. Активна речовина може розташовуватись у ядрі ліпосом (водорозчинні речовини) або в її ліпідній оболонці (жиророзчинні речовини).

***Перфторвуглецеві наночастки*** - ядро, яке складається з рідкого перфторвуглеця та фосфоліпидної оболонки. Вогни нелеткі, біологічно інертні, хімічно стабільні, не розпадаються в організмі.

**Список літератури**

1. Наноновини nanonewsnet.ru [Электронный ресурс]. – Єлектрон. дан. – Режим доступа: <http://www.nanonewsnet.ru/articles/2013/desyat-tomskikh-razrabotok-kotorye-mogli-izmenit-mir>

2. [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.iihr.ru/i-news/detail.php?ID=2617>

3. Нанотехнології. Сучасний стан та перспективи. "Нові інформаційні технології". Тези доповідей XII Міжнародної студентської школи-семінару / C.Б. Нестеров // МГІЕМ. - 2004. - C. 21-22.

4. Gholam, A. Micro- and nanoparticulates / A. Gholam // Advanced Drug Delivery Reviews. - 2005. - V.57. - P. 2047-2052.

5. Наномедицина ru.wikipedia [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://ru.wikipedia.org/wiki/Наномедицина

6. Наноліки elibrary.ru [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://elibrary.ru/query\_results.asp

7. АВР-560 rusnanonet.ru wikipedia [Електронний ресурс]. - Електрон. дан. - Режим доступу: http://www.rusnanonet.ru/news/99802/

8. Алфимова М.М. Цікаві нанотехнології. - М .: Біном, 2011. - С. 96.

9. Ерліх Г. Малі об'єкти - великі ідеї. Широкий погляд на нанотехнології .. - М .: Біном, 2011. - С. 254.

10. Nanotechnology in Medicine and the Biosciences, by Coombs RRH, Robinson DW. 1996 року

11. Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. (2006). «The emerging nanomedicine landscape». Nat Biotechnol. 24 (10) – Р. 1211-1217.

12. Ерліх Г. Малі об'єкти - великі ідеї. Широкий погляд на нанотехнології .. - М .: Біном, 2011. - С. 254.

**Тема 3. Фармакологічна характеристика стимуляторів аферентних нервів: подразнюючі, гіркоти, відхаркувальні, блювотні препарати;** **препарати, що містять отрути бджіл та змій**

1. Поняття про аферентну інервацію.

2. Причини та механізм виникнення стимуляції аферентної інервації.

3. Класифікація та види стимуляції аферентної інервації.

4. Фармакологічна характеристика деяких лікарських препаратів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «аферентна інервація»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами роботи стимуляторів аферентної інервації;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують для стимуляції аферентної інервації;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам за силою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

-принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною  системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** аферентні нерви, відхаркувальні засоби, гіркоти, еферентні нерви, подразнюючі засоби.

**Тести для перевірки вхідного контролю**

1. Вкажіть группу речовин, що не впливає на аферентну інервацію.

( ) Місцеві анестетики

( ) Обволікаючі засоби

( ) Вяжучі засоби

(х) Снодійні засоби

2. З чим повязаний основний механізм дії подразнюючих засобів?

( ) Блокада рецепторних закінчень

( ) Утворення захисного шару на слизових оболонках

( ) Коагуляція поверхневих білків поверхневого шару слизових оболонок

(х) Стимуляція закінчень чутливих нервів шкіри та слизових

3. Вкажіть групу речовин, що підсилюють афферентну інервацію.

( ) Місцеві анестетики

( ) Обволікаючі засоби

( ) Вяжучі засоби

(х) Подразнювальні засоби

4. Відмітити подразнювальний засіб.

( ) Крохмальний слиз

(х) Олія терпентинна очищена

( ) Свинця ацетат

( ) Серебра нітрат

5. Що є характерним для дії гірчичників?

( ) Адсорбція токсинів на своїй поверхні

( ) Вгамування болю внаслідок зменшення виробки медіаторів болю

( ) Утворення захисного шару на шкірі

(х) Утворення ефірної олії, що має виражену подразнювальну дію

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Засоби, що діють на периферичну нервову систему, підрозділяють на дві групи: лікарські засоби, що впливають на еферентну іннервацію, і лікарські засоби, що впливають на аферентну іннервацію.

В периферичній нервовій системі розрізняють аферентні нерви - чутливі, що несуть інформацію в ЦНС, і еферентні нерви - відцентрові, за якими з ЦНС здійснюється координація діяльності внутрішніх органів.

У даній роботі будуть розглянуті препарати, які надають свою дію на аферентні нерви. Вони в свою чергу поділяються на групи: подразнюючі, гіркоти, відхаркувальні та блювотні препарати. Також сюди можна віднести препарати, що містять отрути бджіл і змій.

**Подразнюючі засоби.**

Подразнюючі засоби - лікарські засоби фармакологічна дія яких обумовлена головним чином збудливим впливом на закінчення аферентних нервів шкіри та слизових оболонок.

До подразнюючих засобів відносять деякі синтетичні речовини і продукти рослинного походження.  Із синтетичних речовин властивості подразнюючих засобів мають аміак, мурашина кислота, етиловий спирт, діхлоретілсульфід (іприт), тріхлортріетіламін, метилсаліцилат, похідні нікотинової кислоти та ін. Ці речовини використовують в якості подразнюючих речовин в різних лікарських формах, призначених для зовнішнього застосування.

З продуктів рослинного походження подразнюючими властивостями володіють багато ефірних масел, деякі алкалоїди, глікозиди, сапоніни та ін. До ефірних олій, які використовуються в якості подразнюючих засобів відносяться масло м'яти перцевої і основна діюча речовина цього масла - ментол, олія евкаліптова, ефірна гірчична олія, олія терпентинова очищена (синонім - скипидар очищений), камфора та ін.

Механізми дії подразнюючих засобів вивчений недостатньо. Відомо, що при місцевому застосуванні подразнюючих засобів викликають локальні подразнення тканин, на тлі яких можуть розвиватися фармакологічні ефекти рефлекторного і трофічного характеру. Крім того, подразнюючі засоби здатні послаблювати больові відчуття в області уражених тканин і органів за рахунок так званого відволікаючого еффекту.

Позитивний трофічний вплив подразнюючих засобів на внутрішні органи здійснюється різними шляхами, насамперед за рахунок шкірно-вісцеральних рефлексів, центральні ланки яких розташовані в спинному мозку. Аферентною ланкою таких рефлексів є шкірні аферентні нерви, а еферентною ланкою - симпатичні нерви, що йдуть від відповідних сегментів спинного мозку. У механізмі трофічних ефектів подразнюючих засобів певну роль, можливо, грає і вивільнення біологічно активних речовин (наприклад, гістаміну), яке відбувається при подразненні шкіри. Трофічною дією пояснюється лікувальний ефект подразнюючих засобів, головним чином при захворюваннях внутрішніх органів (наприклад, гірчичників при захворюваннях легенів).

Відволікаюча дія подразнюючих засобів проявляється ослабленням болючих відчуттів в області уражених органів і тканин. Цей ефект обумовлений тим, що в центральній нервовій системі відбувається взаємодія аферентної імпульсації від уражених патологічним процесом органів і з шкіри (з області дії подразнюючих засобів), в результаті чого сприйняття болю слабшає. У фізіологічних експериментах можливість такого роду взаємодії нервових імпульсів, що надходять в центральну нервову систему по соматичним і вісцеральним аферентним системам, доведена стосовно до нервових центрів, розташованих як в спинному, так і в головному мозку. Виходячи з цієї гіпотези, з метою отримання відволікаючого ефекту при захворюваннях внутрішніх органів подразнюючі засоби слід наносити на відповідні ділянки шкіри. Можливо також, що ослаблення больових відчуттів під впливом подразнюючих засобів відбувається за рахунок активації антиноцицептивної системи центральної нервової системи і посилення продукції так званих ендогенних опіоїдних пептидів, тобто за рахунок механізмів, аналогічних механізмам знеболюючого ефекту деяких видів рефлексотерапії, наприклад голковколювання.

**Гіркоти**.

Гіркотами, або гіркими спеціями, називають рослини, що мають гіркий смак через наявність гірких глікозидів. Останні надають сокогінну дію, в зв'язку з чим гіркоти застосовують для підвищення апетиту, при порушенні травлення, виснаженні, занепаді сил, неврастенії. Гіркоти поділяють на ароматичні та неароматичні.

В останні роки встановлено, що рослини з властивістю гіркот, здійснюють м'яку анаболічну, відновну, загальнозміцнюючу дію. Вони, опосередковано, а не прямо, діють на центральну нервову систему. Загальнозміцнюючу дію, що полягає в м'якій стимуляції відновних процесів, нормалізації обміну речовин і поліпшення апетиту, підвищення маси тіла при схудненні. У той же час тонізуючий вплив їх на нервову систему було вивчено недавно. За деякими даними воно залежить від вихідного функціонального стану головного мозку. При підвищеній збудливості, безсонні, рослини виявляють заспокійливий, болезаспокійливий, легкий снодійний ефект, а при неврастенії, ожирінні, втомі, слабкості, навпаки, надають тонізуючу дію. Не випадково, деякі з гіркот, наприклад кульбаба, вважали еліксиром життя і використовували для боротьби з весняною втомою.

Гіркоти поділяються на ароматичні та неароматичні.

До ароматичних гіркот, що містить ефірну олію часто гіркуватого смаку і використовується для відновлення працездатності, відповідно до запропонованої Д. Іордановим, П. Ніколовим, Асп. Бойчіновим (1976) класифікації, відносять наступні гіркі глікозиди:

*абсинтин* полину гіркого - Artemisia absintium L.,

*акорин* аїру звичайного - Acorus calamus L.,

*асперулозід* ясменника пахучого - Asperula odorata L.,

*ахілеїн* деревію звичайного - Achillea millefolium L.,

*вербеналін* вербени лікарської - Verbena officinalis L.

До складу неароматичних гіркот, або просто гіркот, входять наступні гіркі глікозиди:

*авікулярин* гірчака пташиного - Polygonum aviculare L., льнянки звичайної - Linaria vulgaris Mill. і вероніки лікарської - Veronica officinalis L.;

*генцізін, генціопікрін, генціамарін* тирлича жовтого - Gentiana lutea L. (γ – піронова і ірідоїдна сполука) та інших видів тирличу;

*інтибин* цикорію звичайного - Cichorium intybus L.;

*кніцин* терен кучерявого - Cnicus benedictus L.;

*меніантин* вахти трилистої - Menyanthes trifoliata L.,

*пікроін* шафрану посівного - Crocus sativus L.,

*тараксацин* кульбаби лікарської - Taraxacum officinale Web.,

*ерітаурин* золототисячника зонтичного - Centaurium umbellatum Gilib.

Крім того, окрему групу становлять безазотисті неглікозидні гіркі речовини, наприклад лактоін (фармакологічно індефферентні гіркоти), які використовуються іноді як шлункові, загальнозміцнюючі засоби. До них відносяться:

*артемізін* полину звичайного - Artemisia vulgaris L.,

*геленін* оману високого - Inula helenium L.,

*гумулон і лупулон* хмелю звичайного - Humulus lupulus L.,

*квассін* квассії гіркої - Quassia amara L.,

*маррубін* шандри звичайної - Marrubium vulgare L.,

*сантонін* полину сантонінового - Artemisia santonica.

Про те, що механізм дії гіркот далеко не ясний, підкреслював ще І. П. Павлов: «Ці речовини - ветерани серед маси інших лікарських речовин; їх вживання сягає початку людської історії - вже у греків і римлян вони знаходили своє вживання, очевидно була підстава вживати їх. Таким чином справа продовжувалась і до нашого часу. Але за останні десятки років медицина, і саме терапевтичний відділ її особливо, звернулися до перевірки даних емпіризму шляхом експерименту. Старі лікарські речовини запрошуються в лабораторію і піддаються іспиту...».

Обов'язкова умова - прийом препаратів цих рослин до їжі і в помірних кількостях, так як надлишок може викликати розлад травлення. Найбільш поширені гіркоти *(оман високий, гірчак пташиний, звіробій звичайний, полин гіркий, полин звичайний, деревій* та ін.) описані вкнигах. Нижче викладено застосування інших гіркот, які потребують поглиблене фармакологічне вивчення.

*Буквиця лікарська* (Betonica officinalis L.). Рослина містить гіркі сапоніни, покращує апетит і загальний стан. У народній медицині використовується як загальнозміцнююча і при нервово-психічних розладах. Можливо, що це частково пов'язано з холінолітичною дією препаратів рослини.

*Вербена лікарська* (Verbena officinalis L.). Рослина містить гіркий природний глікозид вербеналін і глікозид вербенін. Має загальнозміцнювальну, стимулюючу, тонізуючу центральну нервову систему дію. У Болгарії використовується при фізичній і розумовій перевтомі, виснаженні, анемії.

*Терен кучерявий* (Cnicus benedictus L.) містить гіркий глікозид кіпцін. Застосовується при іпохондрії, як зміцнюючий нервову систему засіб.

*Оман британський* (Inula britanica L.) використовується в народній медицині як гіркота. Препарати рослини покращують апетит, застосовуються при порушеннях, пов'язаних з підйомом важких предметів. Раніше рослину використовували як седативний, зміцнювальний, жовчогінний засіб. За нашими спостереженнями, свіжий настій трави надає прекрасний загальнозміцнюючий ефект при загостренні хронічних ентероколітів, за 1-2 дня нормалізує загальний стан і функцію кишечника (припинення проносів). Настої використовуються по 1/3 - 1/2 склянки 3 рази на день.

*Дягель* *лікарський* [Archangelica officinalis (Moench.) Hoffm. = Angelica officinalis Moench.]. У народній медицині нашої країни і науковій медицині деяких країн Західної Європи відвар кореневищ з корінням використовується як апетитний, зміцнювальний засіб, рекомендується при виснаженні нервової системи. Є вказівки про тонізуючу дію препаратів рослини на серцево-судинну і нервову системи.

*Коров'як скипетровидний* (Verbascum thapsiforme Schrad.). Рослина містить гіркий глікозид. Ймовірно, в зв'язку з цим настій всієї рослини застосовують в народ, як загальнозміцнюючий засіб.

*Лопух великий* (Arctium lappa L.). У насінні рослини міститься гіркий глікозид арктіїн. Гіркий відвар коріння здавна застосовується як загальнозміцнюючий засіб, особливо при діабеті, відсутності апетиту, виснаженні.

*Мати-й-мачуха звичайна* (Tussilago farfara L.). Листя рослини містить гіркі речовини. Можливо, в зв'язку з цим і використовуються при загальній слабкості.

*Очанка* *лікарська* (Euphrasia officinalis Host.). Рослина використовується як гіркота при відсутності апетиту, порушеннях травлення, гастритах.

*Реп’яшок звичайний* (Agrimonia eupatoria L.). Рослина містить гіркий глікозид, частково з цим пов'язано його застосування в народній медицині як тонізуючого, зміцнювального засобу.

Гіркі речовини містять багато рослин, що застосовуються в народі як зміцнюючі засоби:

*аралія висока,* або *маньчжурська* - Aralia elata (Miq.) Seem., *календула лікарська* – Calendula officinalis L., *клопогон даурський* - Cimicifuga dahurica Maxim., *левзея серповидна* - Rhaponticum carthamoides (Willd.) Iljin. [= Leusea cartamoides (Willd.) DC], *лимонник китайський* - Schizandra chinensis Baill., *пирій повзучий* - Agropyron repens L., *росичка круглолиста* - Drosera rotundifolia L., *череда трироздільна* - Bidens tripartita L., *хміль звичайний* - Humulus lupulus L., *елеутерокок колючий* - Eleutherococcus senticosus (Rupr. Ex Maxim.) Maxim. і багато інших.

Ергогенний ефект залежить і від кількості прийнятих гіркот. У малих (харчових) дозах гіркі глюкозиди тонізують ЦНС. У терапевтичних концентраціях гіркоти зазвичай викликають седативний ефект. Звідси зрозуміло, чому в одних посібниках гіркоти описують як психостимулюючі, а в інших - як седативні рослини. Гіркоти, особливо ароматичні, підвищують засвоюваність білків, жирів, вуглеводів, дають приріст маси тіла і м'язової маси (анаболічний ефект), нейтралізують деякі несприятливі поєднання харчових продуктів.

Фізіологічний механізм дії гіркот пов'язаний з тим, що вони стимулюють утворення пептидних гормонів шлунково-кишкового тракту (гастрину, секретину і ін.). Пептиди, в свою чергу, активно впливають на емоційний статус, вегетативну первинну систему, пластичний обмін та ін. Цікаво, що при тривалих фізичних навантаженнях також підвищується вміст в плазмі пептидів шлунково-кишкового тракту, наприклад, секретину, гастрину, β-ендорфіну, сомагостатіну, вазоактивного інтестинального поліпептиду, поліпептиду підшлункової залози і ін.

Гіркоти не слід застосовувати при інтенсивних тренувальних навантаженнях, наявності гіперацидного гастриту, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки та підвищеній кислотності шлункового соку. Втім деякі з них, наприклад, деревій звичайний, аїр звичайний, золототисячник зонтичний, мають регулюючий вплив на кислотність шлункового соку. Тому їх можна застосовувати як при гіпо-, так і при гіперацидних станах.

**Відхаркувальні засоби**.

Відхаркувальні засоби (син. Експекторанти) - група ліків, які зменшують в'язкість мокротиння і прискорюють його виведення з дихальних шляхів (переважно з бронхів і бронхіол). Існує дві основні групи відхаркувальних засобів, що розрізняються за принципом дії: відхаркувальні засоби з рефлекторною дією і відхаркувальні засоби з прямою дією.

Класифікація засобів, що полегшують кашель і сприяють швидкому одужанню. Всі засоби для полегшення кашлю поділяють на протикашльові засоби, відхаркувальні і муколітичні. Протикашльові засоби, а також комбіновані препарати - показані при сухому, непродуктивному кашлі, що порушує сон і апетит. Відхаркувальні засоби - показані при продуктивному кашлі, коли мокротиння не густе і не в'язке. Муколітичні засоби - показані при продуктивному кашлі, але з густим, в'язким мокротинням, яке важко відділяється.

Відхаркувальні препарати - засоби, що стимулюють відхаркування, також поділяються на: рефлекторної дії - ці засоби мають подразнюючий ефект на слизову шлунка, а це в свою чергу збуджують блювотний центр, але блювота не виникає, а підвищується вироблення слизу в дихальних шляхах. Також посилюється перистальтика гладкої мускулатури бронхів і активність епітелію, який видаляє мокротиння з дрібних до великих бронхіол і в трахею. Результатом такого роздратування є полегшення відхаркування слизу і видалення мокротиння з бронхів. В основному це рослинні препарати - термопсису, багна, мати і мачухи, алтеї, подорожника, чебрецю та ін. Прямої резорбтивної дії - після засвоєння цих відхаркувальних засобів від кашлю в шлунково-кишковому тракті, вони викликають подразнення слизової бронхів, збільшуючи тим самим секрецію рідкого мокротиння. Муколітичні засоби - препарати, що розріджують мокротиння. Муколітичні засоби, що впливають на еластичність і в'язкість бронхіального слизу (АЦЦ та ін.) Муколітичні засоби, що прискорюють виведення мокротиння (бромгексин, амброксол). Муколітичні препарати, що скорочують утворення слизу (Лібексін Муко, М-холіноблокатори, глюкокортикоїди). Відхаркувальні засоби від кашлю рефлекторної дії (до застосування настоїв з трави термопсису слід ставитися дуже уважно). У дітей при найменшому передозуванні може виникнути блювота. В його склад входить цітізін (алкалоїд), який у великих дозах може викликати короткочасну стимуляцію дихання у дітей, яка потім змінюється пригніченням дихання.

Показання до застосування відхаркувальних засобів: показані при всіх станах, які супроводжуються виділенням в'язкого густого мокротиння, вологим кашлем. В даний час відхаркувальні засоби - це незамінний компонент лікування гострого і хронічного бронхіту, пневмонії, бронхоектатичної хвороби, пневмокониозів, бронхіальної астми, ларингіту, трахеїту, синуситів муковісцидозу.

При лікуванні хвороб дихальних шляхів відхаркувальні засоби не можна комбінувати з ліками, які блокують кашльовий рефлекс (протикашльові препарати). Паралельне використання ліків з обох груп може привести до накопичення в дихальних шляхах великої кількості мокротиння.

**Блювотні препарати**.

Блювотні засоби - лікарські препарати, що викликають блювоту при їх застосуванні. Розрізняють блювотні засоби центральної дії (апоморфін) та блювотні засоби периферичної дії (сульфат міді, сульфат цинку, корінь іпекакуани та ін.).

*Лікарські засоби, що викликають блювоту*.

У клінічній практиці лікарські засоби, що викликають блювоту, застосовують досить рідко в тих ситуаціях, коли з яких-небудь причин неможливо промивання шлунку, а необхідно швидко евакуювати (видалити) з шлунка токсичну речовину і (або) недоброякісні харчові продукти. Для цього використовують лікарські засоби або центральної *(апоморфіну гідрохлорид),* або рефлекторної (*сироп блювотного кореня)* дії.

Блювоту можуть викликати багато речовин. По механізму дії їх прийнято поділяти на дві групи: блювотні речовини центральної дії, тобто збуджуючі блювотний центр безпосередньо (апоморфін) і блювотні речовини рефлекторної дії, тобто здатні подразнювати рецептори різних органів, особливо шлунку.

До них відносяться численні засоби рослинного походження (алтейний корінь, трава чебрецю і т.д.) і деякі неорганічні сполуки, наприклад, солі важких металів, зокрема міді і цинку.

**Апоморфіну гідрохлорид**.

Препарат *апоморфину гідрохлорид* є напівсинтетичним алкалоїдом морфіну. В основі механізму дії препарату лежить здатність збуджувати D2 -дофаміновні рецептори, розташовані на клітинній мембрані нейронів критичної зони блювотного центру, який знаходиться на дні IV шлуночка мозку. Після підшкірного введення розчину апоморфіну гідрохлориду блювота розвивається через кілька хвилин. Слід враховувати, що на тлі введення апоморфіну гідрохлориду можливий розвиток колапсу, зорових галюцинацій, невротичних розладів.

**Сироп блювотного кореня**.

Іноді, як правило, у дітей у віці до 4 - 5 років для стимуляції блювоти використовують *сироп блювотного кореня,* що містить алкалоїд *еметин,* який володіє здатністю дратувати чутливі рецептори слизової оболонки шлунка і тим самим ініціювати рефлекторну блювоту. Еметин не тільки дратує чутливі нервові закінчення, але і викликає спазм пілоричного сфінктера шлунку, що перешкоджає просуванню токсичних речовин в дванадцятипалу кишку. Блювота в разі застосування сиропу блювотного кореня настає дещо пізніше, ніж при використанні апоморфіну гідрохлориду. Однак сироп блювотного кореня не викликає побічних ефектів з боку ЦНС.

У клінічній практиці лікарські засоби, що викликають блювоту, застосовують досить рідко в тих ситуаціях, коли з будь-яких причин неможливе промивання шлунку, а необхідно швидко евакуювати (видалити) з шлунка токсичну речовину і (або) недоброякісні харчові продукти. Для цього використовують лікарські засоби або центральної (апоморфіну гідрохлорид), або рефлекторної (сироп блювотного кореня) дії.

Блювотні засоби протипоказані при багатьох важких станах, зокрема при отруєнні наркотичними засобами (пригнічений центр блювоти), їдкими лугами, кислотами (можливість механічного пошкодження шлунка), під час вагітності, при грижах, важких захворюваннях серцево-судинної системи, кровотечі.

**Препарати, що містять отрути бджіл і змій.**

Засоби містять отрути бджіл і змій - лікарські препарати (Апіфор, апизартрон, унгапівен, віпраксін, наяксін, віпросал), що застосовуються для зменшення болю і запальних явищ при артритах, періартритах, поліартритах, деформуючому спондилоартрозі, міозитах, радикулітах, міалгіях, невралгіях, артралгіях, келоїдних рубцях, ударах, іноді алергічних захворюваннях; ефект обумовлений рефлекторними реакціями, що розвиваються у відповідь на подразнювання рецепторів і специфічною дією, обумовлених наявністю в отруті бджіл і змій біологічно активних речовин (гістамін, ферменти, мікроелементи, органічні кислоти), що впливають на гомеостатичні реакції організму.

Механізм дії цих препаратів недостатньо вивчений. Частково ефект обумовлений подразнюванням рецепторів і рефлекторними реакціями, але суттєве значення має також специфічна дія, пов'язана з наявністю в отруті бджіл і змій ряду високоактивних речовин (гістамін, ферменти, мікроелементи, органічні кислоти тощо.), що впливають на регуляторні процеси організму, включаючи імунологічні реакції на мікроциркуляцію, згортання крові, тощо. Наявність в отруті бджіл і змій ферментів гіалуронідази і фосфоліпази сприяє їх проникненню через шкіру при місцевій аплікації.

Введення даних препаратів під шкіру викликає місцеву і загальну реакцію, ступінь якої залежить від дози та індивідуальної чутливості. Місцева реакція виражається у відчутті болю, печіння, з’явленню гіперемії, місцевому підвищенні температури і набряклості тканин; загальна - в нездужанні, лихоманці, головному болю, нудоті, блювоті, лихоманці. При підвищеній чутливості іноді відзначається набряк тканин, кропив'янка, болі в області серця, серцебиття, почастішання пульсу, болю в попереку, суглобах, озноб, судоми, непритомний стан і ін.

При індивідуальному підборі доз з урахуванням чутливості до препарату побічні реакції можуть не спостерігатися, але якщо вони виражені, то слід призначити антиалергічні (протигістамінні) засоби або скасувати препарат. Для попередження ускладнень необхідно визначати чутливість хворого введенням малих доз. Слід враховувати, що жінки (особливо в період менструацій і вагітності), діти та особи похилого віку мають підвищену чутливість до препаратів цієї групи.

Нижче описуються основні ліки цієї групи, призначені для парентерального введення; наявні препарати для зовнішнього використання тут не наводяться, тому що вони рідко застосовуються в процесі реабілітації неврологічних хворих.

Венапіолін (Venapiolinum) - препарат бджолиної отрути. Є два його види: венапіолін-1, який використовується як болезаспокійливий засіб при захворюваннях периферичної нервової системи, і венапіолін-2, який частіше застосовується при вегетативно-алергічних синдромах. Обидва препарати вводяться підшкірно в наростаючому дозуванні: по 0,75-1,5 мл в перші 4 - 5 днів щодня, а потім  поступово збільшуються інтервалами: 1 раз в 2 - 3 - 5 днів. Разову дозу, що перевищує 075 мл, слід вводити в 2 - 3 різних місця. На курс лікування - 15 - 20 ін'єкцій.

Апізартрон (Apisarthronum) також готується з бджолиної отрути. Препарат розфасований в ампули, що містять по 0,1 або 1,0 мг сухої бджолиної отрути. В обох випадках розчин для внутрішньошкірних ін'єкцій в сегментарні зони відповідно до рівня больового синдрому готується ex tempore: вміст ампули розчиняється в 2 мл води для ін'єкцій. Курс лікування складається з 15 - 17 щоденних ін'єкцій в наростаючому дозуванні: в 1-й день береться 0,1 мл менш концентрованого розчину (розведення 0,1 мг отрути в 2 мл води), потім протягом 6 - 8 днів щоденна доза збільшується на 0,1 мл. З 7 -9-го дня лікування використовується більш концентрований розчин, починаючи з 0,1 мл і додаючи при кожному введенні (через 1 або 2 дні) по 0,1 мл. Відноситься до списку Б.

Віпраксін (Vipraxinum) - препарат зміїної отрути, має болезаспокійливий, протизапальний, а також протисудомний ефект. Вводиться під шкіру в місце найбільшої хворобливості в наростаючому дозуванні: по 0,2 - 1 мл через 1-2 дні або щодня (до кінця курсу лікування з 10 ін'єкцій). Відноситься до списку А.

Віпералгін (Viperalginum) також готується із зміїної отрути. Показання до застосування - як у віпраксіна. Вводиться внутрішньо або підшкірно, внутрішньом'язово, зі збільшенням дози від 0,1 до 0,5 - 0,7 мл, через 1-2 дня або щодня. Включений в список А.

Епіларктін (Epilarctinum) готується з отрути гримучої змії. Має болезаспокійливу дію і протисудомну активність (при малих припадках). Вводиться підшкірно або внутрішньом'язово в наростаючому дозуванні: в перший раз - 0,3 г, потім при кожній наступній ін'єкції збільшується на 0,1 г, досягаючи поступово разової дози в 2 р. Ін'єкції проводяться 1 раз в 5 - 7 днів протягом 6 місяців.

Загальні протипоказання до застосування препаратів бджолиної отрути: індивідуальна непереносимість, захворювання нирок, печінки і підшлункової залози; новоутворення, туберкульоз; важкі інфекційні захворювання, сепсис і гнійні процеси, хвороби кровотворної системи, недостатність кровообігу з декомпенсацією, психічні захворювання, кахексія, цукровий діабет, ураження кори надниркових залоз, вагітність.

**Практичні завдання**

1. Виписати у рецептах 4 препарати з даної теми:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

2. Дати фармакологічну характеристику лікарським препаратам за даною темою у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лік. препарат | Форма випуска, дозування | Показання до застосування | Протипоказання до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тести для перевірки кінцевого рівня підготовки**

1. З якою метою використовують гірчичники?

( ) Для лікування гінгівітів та стоматитів

( ) Для лікування отруєнь

(х) Для відволікаючої терапії при стенокардії

( ) Для звуження судин та зупинки кровотеч

1. В основі ефекту якої речовини лежить рефлекторна дія?

( ) Анестезин

(х) Скіпідар

( ) Карболен

( ) Танін

1. Що лежить в основі дії олії терпентинної очищенної?

( ) Болетамувальна дія

( ) Стимуляція бульбарних центрів

(х) Подразнювальна дія на закінчення чутливих нервів

( ) Блокада рецепторів

1. З якою метою використовують олію терпентинну очищену?

( ) Для лікування ентеритів та колітів

( ) Для лікування отруєнь

(х) Для відволікальної терапії при невралгіях, міалгіях, суглобових болях

( ) Для стимуляції дихального центра

1. Відмітити речовину, що подразнює холодові рецептори та рефлекторно змінює тонус судин.

(х) Ментол

( ) Танальбін

( ) Ультракаїн

( ) Дикаїн

**Глосарій**

***Аферентні нерви*** - чутливі, що несуть інформацію в ЦНС.

***Відхаркувальні засоби*** (син. Експекторанти) - група ліків, які зменшують в'язкість мокротиння і прискорюють його виведення з дихальних шляхів (переважно з бронхів і бронхіол). Існує дві основні групи відхаркувальних засобів, що розрізняються за принципом дії: відхаркувальні засоби з рефлекторною дією і відхаркувальні засоби з прямою дією.

***Гіркоти***, або гіркі спеції, називають рослини, що мають гіркий смак через наявність гірких глікозидів.

***Еферентні нерви*** - відцентрові, за якими з ЦНС здійснюється координація діяльності внутрішніх органів.

***Подразнюючі засоби*** - лікарські засоби фармакологічна дія яких обумовлена головним чином збудливим впливом на закінчення аферентних нервів шкіри та слизових оболонок.

**Тема 4. Лікарські засоби, що пригнічують ЦНС: засоби для наркозу, спирти.**

1. Поняття про наркоз

2. Поняття про лікарські препарати та системи доставки лікарських речовин.

3. Причини та механізм виникнення наркозу.

4. Класифікація та види засобів для наркозу

5. Спирт етиловий. Застосування. Роль у медицині.

**1.1. Мета:**- дати поняття «засоби для наркозу, спирт етиловий»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами роботи засобів для наркозу, спирту етилового;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують як засоби для наркозу;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам для наркозу та спиртам;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування, подачі засобів для наркозу, спирту етилового.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати за фармакологічними групами;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складанні ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику лікарських препаратів;

-принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** наркоз, інгаляційний наркоз, неінгаляційний наркоз.

**Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Вкажіть один з основних механизмів дії засобів для наркоза:

() Неспецифічний вплив на М2-холінорецептори

() Підвищення прониклості мембран для іонів літію

() Потенціювання глутаматергічного впливу

(х) Потенціювання дії ГАМК

() Підвищення проникності клітинних мембран для кальцію

1. Вкажіть засіб для наркоза, що є антагоністом NMDA-рецепторів:

() Фторотан

() Тіопентал-натрій

() Пропанідид

(х)Кетамін

() Азоту закис

1. Вкажіть засіб для наркоза, що знижає затрати кисню тканииами мозку:

(х) Тіопентал-натрій

() Фторотан

() Азоту закис

() Пропанідид

() Кетамін

1. Вкажіть засіб для наркоза, що відносять до газоподібних речовин:

() Тіопентал-натрій

() Фторотан

(х) Азоту закис

() Ефір для наркозу

() Кетамін

1. Вкажіть засіб для інгаляційного наркозу:

(х) Фторотан

() Пропанідид

() Гексенал

() Мидазолам

()Тіопентал-натрій

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Центральна нервова система, що складається з головного та спинного мозку, координує і регулює діяльність усіх органів та систем, а також є зв’язуючою ланкою між організмом та навколишнім середовищем. Вона дуже швидко реагує на вплив будь-якого стороннього фактора, у тому числі лікарського засобу, навіть якщо він має вибіркову дію на інші органи та системи. Однак є ряд засобів, що легко проникають через гематоенцефалічний бар’єр і діють переважно на центральну нервову систему. Як і всі інші лікарські речовини, вони або стимулюють, або пригнічують функцію нервових клітин, тому проявляють збуджуючу чи пригнічуючу дію. При цьому залежно від хімічної структури лікарських речовин різні відділи та структури головного й спинного мозку неоднаково реагують на той чи інший засіб як за силою, так і за характером дії. Тому пригнічуючі центральну нервову систему засоби поділяють на наркотичні, снотворні, болезаспокійливі, жарознижуючі, седативні та нейроплегічні, а збуджуючі — відповідно на психостимулятори, що діють переважно на кору, аналептики, на центри довгастого мозку, та засоби, що діють переважно на спинний мозок.

**ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЮ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

Основним механізмом дії засобів, які впливають переважно на функцію центральної нервової системи, є вплив на синаптичну передачу — як вибірково на окремі структури мозку, так і генералізовано. В останні роки суттєвого розвитку набули концепції рецепторної дії цих засобів і пошуку лігандів. Особливої уваги в механізмі їх дії сьогодні надають вивченню стану мембран, біоенергетики, пероксидації ліпідів і антиоксидантного захисту клітини, насиченню тканин мозку киснем тощо.

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

**Класифікація**:

Залежно від характеру дії їх поділяють на такі підгрупи.

1. Засоби для наркозу.

а) засоби для інгаляційного наркозу;

б) засоби для неінгаляційного наркозу.

2. Спирт етиловий.

3. Снодійні засоби.

4. Протисудомні засоби.

5. Протипаркінсонічні засоби.

6. Анальгетичні засоби:

а) ненаркотичні анальгетики;

б) наркотичні анальгетики.

7. Психотропні засоби:

а) психодислептики, психотоміметики, або галюциногени (мескалін, псилоцибін, гармін, препарати індійських конопель — марихуана, гашиш; похідні ЛСД — діетиламіду лізергінової кислоти);

б) невролептики (невроплегіки, антипсихотичні засоби, або великі транквілізатори) — аміназин, левомепромазин, метеразин, френолон, трифтазин, хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол, флуспірилен, пі-мозид, клозапін, сульпірид;

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

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

д) антидепресанти (імізин, амітриптилін, азафен, піразидол, тразодан, цефедрин, літію карбонат, літію оксибутират, літоніт, микаліт);

є) психостимулюючі засоби: психомоторні стимулятори (кофеїн-бензоат натрію, фенамін, меридил, сиднокарб, сиднофен); ноотропні і ГАМК-ергічні засоби (пірацетам, аміналон, фенібут);

є) адаптогени (плоди лимоннику, корінь женьшеня, екстракт левзеї рідкий, екстракт родіоли рідкий, екстракт елеутерококу рідкий, пантокрин).

8. Аналептичні засоби (кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, етимізол, бемегрид, цититон, лобелін).

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

**ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ФУНКЦІЮ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗАСОБИ ДЛЯ НАРКОЗУ**

**Засоби для наркозу** – лікарські речовини, що пригнічують функціональну активність центральної нервової системи, спричинюють тимчасову втрату больової та інших видів чутливості з одночасною втратою свідомості й розслаблення скелетної мускулатури. Наркозні засоби викликають тимчасовий зворотний функціональний параліч ЦНС.

Лікарські речовини, що викликають наркоз, використовуються для загального знеболення і проведення хірургічних втручань на органах і системах організму людини. Засоби для наркозу неоднаково діють на різні відділи ЦНС, а саме: спочатку послаблюється функція кори великих півкуль і підкірки, потім – спинного мозку в останню чергу під впливом великих (токсичних) доз пригнічуються функції довгастого мозку, де знаходяться життєво важливі центри (дихальний, судиноруховий).

**Механізм дії наркозних засобів** – порушення (блокування) синаптичних (міжнейронних) передач збудження в різних відділах ЦНС. Електрофізіологічними дослідженнями встановлено, що засоби для наркозу гальмують передачу нервових імпульсів у неспецифічній аферентній системі стовбура мозку (ретикулярна формація).

Засоби для наркозу в анестетичних концентраціях ослаблюють пресинаптичне виділення, зворотне захоплення і швидкість кругообігу ацетилхоліну (АХ), норадреналіну (НА), серотоніну (СТ), меншою мірою — дофаміну (ДА), гаммааміномасляної кислоти (ГАМК) і опіоїдних пептидів (ОП). Поряд з цим зміна пресинаптичних механізмів зворотного захоплення і швидкості обміну медіаторів викликає збільшення рівня АХ, НА, СТ, ГАМК, зниження концентрації ДА і ОП у нервовій тканині. Однак ці показники не дозволяють думати про напрям функціонування міжневронної передачі під час наркозу. Анестетичні речовини конкурентно блокують м- і н-холінорецептори, a і ß-адренорецептори, рецептори ДА, N-метиласпартату і глутамату. При цьому збуджуються опіатні, а2-адренергічні, ГАМК- і бензодіазепінові рецептори.

Засоби для наркозу в цілому порушують адренергічну, посилюють ГАМК- і опіатну передачу нервових імпульсів. При цьому пригнічуються холіно-, дофаміно- і активізуються серотонінергічні медіаторні процеси. Засоби блокують рецептори збуджувальних медіаторних амінокислот (глутамат, аспартат) і активують — гальмуючих (гліцин, таурин).

Синаптичні утворення центральної нервової системи мають неоднакову чутливість до засобів для наркозу. Це може бути зумовлено багатьма причинами, зокрема поліморфізмом клітин нервової тканини, різноманітністю фосфоліпідів у мембранах, ступенем їх змін під впливом наркотичних засобів, різною чутливістю хімічних синапсів на різних рівнях головного і спинного мозку тощо.

Однією з найбільш аргументованих теорій наркозу, що пояснює механізми послідовної зміни його стадій (фаз) вибірковою чутливістю окремих утворень нервової системи до наркотичних речовин є еволюційна теорія. Використання еволюційного методу для оцінки впливу засобів для наркозу на різні відділи ЦНС дало змогу постулювати положення, згідно з яким «під час наркозу понад усе пригнічуються більш давні малолабільні утворення підкіркової ділянки і зберігається функція філогенетично молодших утворень, таких як кора великого мозку і дихальний центр, які забезпечують корелятивні функції і життя організму як цілого».

Первинне активне гальмування еволюційно більш давнього сітчастого утвору стовбура головного мозку викликає, з одного боку, зменшення аферентної стимуляції кори великого мозку, зниження її тонусу і відображувальної функції, в результаті — втрату свідомості, з другого — деаферентація кори великого мозку розгальмовує структури підкіркової ділянки. В експерименті виявляється короткочасне високочастотна зміна домінуючого ритму біоелектричної активності у деяких відділах мозку. Поширюючись на коркові та інші структури мозку, високоамплітудна швидка активність формує енцефалічну, а інколи і генералізовану фазу судомного збудження. Клінічно вона виявляється при використанні засобів для наркозу, що діють повільно і мають подразнювальні властивості (наприклад, ефір для наркозу). У механізмах наступного розслаблення скелетної мускулатури лежить пригнічення вищих рухових центрів середнього мозку і мозочка, а також субординаційне гальмування сегментарних рефлексів у поєднанні з прямою дією засобів для наркозу на чутливі елементи спинного мозку.

Засоби для наркозу поділяються на:

1) засоби для інгаляційного наркозу (рідкі або газоподібні речовини, які вводяться через дихальні шляхи);

2) засоби для неінгаляційного наркозу, які вводяться внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом’язово, ректально.

**ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО НАРКОЗУ**

 

**(ефір для наркозу, закис азоту, фторотан, метоксифлуран).**

За глибиною наркозу розрізняють 4 стадії: аналгезія, збудження, наркозний сон і пробудження.

**Перша стадія** – аналгезія (приглушення) триває до 3 хвилин, характеризується втратою больової чутливості при збереженні свідомості. Аналгезія достатня для короткочасних оперативних втручань (розтин флегмони, абсцесу).

**Друга стадія** – збудження, характеризується втратою свідомості і контролю функцій вищих центрів. Рефлекторна діяльність посилюється, тонус м’язів підвищується, посилюється рухове і мовне збудження.

**Третя стадія** – хірургічного (наркозного) сну. В цій стадії є чотири рівні хірургічного наркозу: 3 1 – поверхневий наркоз; 3 2 – легкий наркоз; 3 3 – глибокий наркоз; 3 4 – надглибокий наркоз при цьому хворі втрачають свідомість, реакція на больові подразники відсутня, зіниці звужені, дихання стає поверхневим, якщо не припинити дачу наркозної речовини, то людина може померти внаслідок зупинки дихання.

**Четверта стадія** – пробудження, розвиваються ті самі ознаки, що й при засипанні, але в зворотному порядку. При передозуванні можлива агональна стадія.

**Ефір для наркозу** в порівняно з іншими засобами, має високу наркотичну дію порівняно, мало токсичний. Проте керувати глибиною наркозу важче, ніж наркозом іншими інгаляційними засобами.

Ефір для наркозу посилює секрецію травних залоз у період введення в наркоз; підвищує вміст глюкози в крові за рахунок розщеплення глікогену в печінці. Збільшується виділення адреналіну і норадреналіну. Подразнюючи слизові оболонки ротової порожнини і дихальних шляхів, посилює виділення секреції, викликає спазм голосових зв’язок і кашель.

**Фармакокінетика**. Позитивним у ефірі для наркозу є велика широта терапевтичної (наркотичної) дії (від 0,4 до 2 г/л у крові), швидке виведення з організму за достатньої вентиляції легень і пов'язане з цим порівняно просте керування глибиною наркозу. В організмі розподіляється нерівномірно, більше — у тканинах мозку. Не піддається біотрансформації: 90 % виділяється в незміненому вигляді легенями, решта — через нирки, шкіру, травний канал. Подача об'ємної част­ки 2-3 % парів ефіру для наркозу в періоді підтримання викликає анальгезію, 3—4 % — поверхневий наркоз, 5-6 % — виражений (глибокий) наркоз. При цьому для хірургічного наркозу потрібно мати вміст ефіру в крові 1100-1300 мг/л.

**Фармакодинаміка.** Під впливом ефіру для наркозу артеріальний тиск змінюється мало, частота скорочень серця зростає. У стадії глибокого наркозу пригнічуюча дія на міокард компенсується посиленням продукції адреналіну і норадреналіну, проте чутливість серця до катехоламінів не змінюється. Ефір не має різкого ушкоджувального впливу на паренхіматозні органи, сприяє розслабленню скелетних м'язів.

**Побічна дія.** Недоліком ефіру для наркозу є неприємне для хворого і тривале (15-20 хв) введення в наркоз з вираженим збудженням. Останнє зумовлено, по-перше, подразнювальною дією ефіру на рецептори верхніх дихальних шляхів, по-друге, безпосереднім впливом на рухові структури центральної нервової системи. Подразнювальна дія ефіру для наркозу на слизові оболонки може викликати блювання, а в післянаркозний період — сприяти виникненню бронхопневмонії. Пригнічує функцію нирок (протеїнурія). Може спостерігатися ацидоз, кетонемія. Вибухонебезпечний.

Фторотан відрізняється від інших інгаляційних речовин тим, що не горить і не утворює вибухових сумішей з киснем, закисом азоту. Наркоз розвивається швидко, не викликає блювання і подразнення слизових оболонок, незначно пригнічує дихання.

Частота фторотанового гепатиту становить 1:2500 — 1:10000, причому фторотанового гепатоцелюлярного некрозу — у 30-50 % хворих, що проявляється через 5-20 днів після наркозу. Серед наймовірніших механізмів гепатотоксичності фторотану слід назвати два. По-перше, ушкодження гепатоцитів виникає внаслідок ковалентного зв'язку реактивних проміжних продуктів біотрансформації фторотану з молекулами ліпопротеїдів і білками, що змінює їх третинну структуру і функціональну цілісність. По-друге, порушення кровотоку печінки внаслідок прямої ушкоджувальної дії препарату і особливо його метаболітів на ендотелій судин. Гепатотоксичну дію фторотану поглиблює гіпоксія.

Нефротоксичний ефект може виявлятися тимчасовою олігурією, що пов'язано із зменшенням кровотоку нирок. Фторотан сприяє розслабленню міометрія, легко проникає крізь плацентарний бар'єр. Може використовуватися в комплексі з ефіром для наркозу (азеотропна суміш), діазоту оксидом, наркотичними анальгетиками, щоб забезпечити умови для проведення операції.

При застосування фторотану можлива гіпотензія, підвищення чутливості міокарда до адреналіну, внаслідок чого можливі аритмії.

**Азоту оксид** (N2O; закис азоту — застар.) — газ без кольору і запаху, солодкуватий на смак, не горить, але підтримує горіння.



**Фармакокінетика.** В організмі не змінюється, ніяких сполук з гемоглобіном не утворює, не розкладається, швидко (через 2-5 хв після надходження) в незміненому вигляді виділяється через легені. При концентрації об'ємна частка 30-40 % у вдихуваній суміші викликає анальгезію, 60-80 % — втрату свідомості. Подальше збільшення концентрації супроводжується гіпоксією. Релаксація скелетної мускулатури недостатня. Наркоз не досягає достатньої глибини.

**Фармакодинаміка.** Діазоту оксид є найбезпечнішим засобом для наркозу. Його вплив на систему кровообігу, дихальну систему, печінку і нирки незначний. Функцію симпатико-адреналової системи стимулює незначно. У разі тривалого наркозу може підвищитись рівень вуглецю діоксиду, внаслідок чого розвивається гіпоксія, особливо якщо під час наркозу було введено міорелаксанти. У випадках тривалого використання діазоту оксиду (2-4 дні) виникає пригнічення функції кісткового мозку і зменшується кількість лейкоцитів. Як правило, застосовують як компонент комбінованого знеболювання.

**ЗАСОБИ ДЛЯ НЕІНГАЛЯЦІЙНОГО НАРКОЗУ**

**Засоби для неінгаляційного наркозу** (ректальний ефірно-олійний) вперше запропонував у 1847 р. видатний хірург М.І. Пірогов. М.П .Кравков у 1903 р. випробував спочатку на тваринах, а потім разом з С.П. Федоровим запровадив у хірургічну практику внутрішньовенне введення гедоналу.

 

Наркоз при якому використовується кілька способів введення засобів для наркозу (інгаляційні та неінгаляційні засоби) називається комбінованим наркозом.

Недоліком неінгаляційного наркозу є те, що регулювати глибину такого наркозу важче.

Для неінгаляційного наркозу використовують гексенал, тіопентал натрію, натрію оксибутират і ін.

**Гексенал.** Наркоз при введенні гексеналу розвивається швидко без стадії збудження, тривалість дії до 30 хвилин. Використовують свіжо приготовлені розчини 1 – 2%. Вводять внутрішньовенно крапельно.

Гексеналовий наркоз не можна вводити при захворюваннях печінки, цукровому діабеті, сепсисі, бронхіальній астмі тому, що біотрансформація його відбувається у печінці, а це може призвести до отруєння.

**Тіопентал-натрій** вводять внутрішньовенно крапельно, як і гексенал. Діє подібно до гексеналу.

**Натрію оксибутират** пригнічує проведення збудження моно - і полісинаптичними шляхами спинного мозку, викликає деполяризацію центральних закінчень аферентних нервових волокон, підвищує стійкість організму до гіпоксії. Виявляє також заспокійливу дію, викликає сон.

Застосовують переважно для вводного і базисного наркозу.

При введенні великої кількості натрію оксибутирату можлива гіпокаліемія. Для профілактики гіпокаліемії застосовують розчин калію хлориду.

**Пропанідид (сомбревін)** – препарат короткочасної дії. Наркоз настає через 30 – 40 секунд і триває до 5 хвилин. Застосовують при тонзило- і аденектомії, вправленні вивихів.

**Пропанідид (еспонтол)**

**Побічні ефекти**: тахікардія, підвищення артеріального тиску, гіперемія і болючість по ходу вен в які його вводили.

**Предіон (віадрил)** – наркотична активність недостатня, тому його використовують для вводного наркозу. Ефект розвивається через 5 – 15 хвилин і триває до 30 хвилин.

**Кетамін (кеталар, каліпсол)** – хірургічний наркоз не розвивається. Ефект розвивається через 30 – 60 секунд і триває до 10 хвилин при внутрішньовенному введенні. При внутрішньом’язовому введенні ефект розвивається через 2 – 6 хвилин і триває до 30 хвилин. Скелетні м’язи під дією кетаміну не розслаблюються. Застосовують для вводного наркозу.

**Фармакокінетика.** При внутрішньовенному введенні (2-3 мг/кг) ефект настає через 20-60 с і триває 5 хв, а при внутрішньом'язовому — через 2-6 хв і триває 15—30 хв. Для підтримання анестезії вводять 1/2-1/4 початкової дози. Біотрансформація препарату відбувається в печінці. Виводиться з організму нирками (91-96 %) у вигляді чотирьох малоактивних метаболітів уже в першу добу. Т1/2 близько 2 год.

**Фармакодинаміка.** Після введення одноразової дози розвивається стан наркозу — повна анальгезія у поєднанні з амнезією. Міорелаксація слабко виражена, можуть спостерігатись мимовільні рухи кінцівок. Ковтальний, гортанний, кашльовий рефлекси зберігаються і навіть посилюються. Препарат дещо підвищує артеріальний тиск, збільшує кількість серцевих скорочень. Може спостерігатись салівація. Підвищується внутрішньоочний і внутрішньочерепний тиск. Ритм дихальних рухів і просвіт бронхіол не змінюються. Під час введення у наркоз і виходу з нього можуть виникати марення, галюцинації і неприємні сновидіння. Анальгезія після наркозу спостерігається протягом 6-8 год.

Така клінічна картина наркозу кетаміну гідрохлоридом інколи позначається терміном «дисоціативна анестезія». Це означає, що речовини, подібні до нього, пригнічують одні утворення мозку (сітчастий утвір середнього і проміжного мозку) і збуджують інші (лімбічна система, кора великого мозку).

Механізм основних клінічних проявів дії кетаміну такий:

1. Анальгезуюча дія кетаміну визначається властивостями його як агоніста опіатних рецепторів утворень таламуса агоніста опіатних рецепторів спинного мозку, агоніста рецепторів серотоніну переважно центральної сірої речовини середнього мозку, таламуса і кори великого мозку.

2. Гіпногенна дія, що викликає розвиток наркотичного сну і після наркозної амнезії зумовлена холіноблокуючими властивостями на різних рівнях нервової системи: ГАМК-міметичні ефекти переважно на рівнях стовбурових структур мозку, властивості антагоністів — рецепторів збуджувальних амінокислот — N-метил-D-аспартату і глютамату.

3. Збудження системи кровообігу — викликається переважно центральними непрямими і периферичними ß - адреноміметичними властивостями.

4. Психотоміметичиа дія зумовлена здатністю кетаміну активізувати нігростріарну, мезолімбічну і мезокортикальну дофамінергічні системи мозку, виявляти властивості агоніста опіатних і серотонінових рецепторів переважно структур лімбічної системи і кори великого мозку.

**Показання:** короткочасні операції, що не потребують релаксації м'язів. (При операціях тривалістю понад 10-15 хв слід застосовувати м'язові релаксанти; під час тривалих операцій потрібно комбінувати з іншими засобами для наркозу.)

Побічну дію кетаміну можна зменшити введенням бензодіазепінових транквілізаторів, барбітуратів, нейролептиків і агоніста пресинаптичних гальмівних a-адренорецепторів — клофеліну.

**Сомбревін (пропанідид)** наркоз настає швидко через 30 – 40 секунд без стадії збудження. Тривалість до 3 хвилини. Швидко гідролізується холінестеразою плазми крові.

**Фармакокінетика.** При внутрішньовенному введенні дози 4-10 мг/кг викликає через 10-30 с глибокий сон і короткочасну анальгезію; пробудження — через 3-5 хв. Для продовження наркозу можна повторно вводити 2/3-3/4 початкової дози. В організмі швидко метаболізується шляхом гідролізу холінестеразою плазми крові на неактивні сполуки. Виводиться головним чином нирками.

**Фармакодинаміка**. Викликає наркоз короткочасної дії (10-15 хв). Після введення пропанідиду можуть спостерігатись мимовільні рухи (посмикування, тремор), деяке зниження артеріального тиску, тахікардія, ларингоспазм, короткочасне тахіпноє з наступним пригніченням дихання. На паренхіматозні органи не впливає.

**Показання:** короткотривалі операції в амбулаторних умовах, діагностичні дослідження, репозиція уламків кісток, зняття швів.

Протипоказання: ураження нирок, печінки, шок.

**Побічна дія**. Можуть спостерігатися нудота, блювання, головний біль, гіперсалівація, подразнення вен (флебіт, тромбофлебіт). Пропанідид є гістамінолібератором, що може бути причиною розвитку анафілактичного шоку.

**Натрію оксибутират** — γ-оксимасляної кислоти (ГОМК) натрієва сіль. Є синтетичним аналогом природного метаболіту, виявленого у тканинах мозку. Має седативну, наркозну, антигіпоксичну дію. Слабкий анальгетик, активний міорелаксант.

**Фармакокінетика.** Активність натрію оксибутирату як засобу для наркозу є недостатньою, тому його вводять у великих дозах. Легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, малотоксичний, може знижувати рівень AT. На паренхіматозні органи не впливає. Інколи спричиняє гіпокаліємію. Виявляє також гіпотермічну, протисудомну дію, підвищує стійкість до іонізуючого випромінювання, голоду, гіпербаричного кисню. Утилізується в організмі як метаболічний субстрат, 98 % виділяється через легені у вигляді вуглекислого газу.

Основним місцем дії натрію оксибутирату є тканинний метаболізм. І насамперед вуглеводний обмін (адреналін — антагоніст, інсулін — синергіст). Цей позасинаптичний механізм невротропних ефектів доповнюється синаптичним медіаторним компонентом дії. Натрію оксибутират у гіпнотичній і наркотичній дозі підвищує концентрацію ацетилхоліну і дофаміну, знижує — серотоніну, не знижує кількість адреналіну, норадреналіну, опіоїдних пептидів, ГАМК і глутамату у тканинах мозку. Препарат порушує виділення біогенних амінів внаслідок безпосередньої блокади пресинаптичних н-холіно-, ГАМК типу α- і збудження гальмівних β-адренорецепторів, блокує постсинаптичні α-адрено-, дофаміно-, конкурентно — м-холіно- і збуджує конкурентно рецептори ГАМК.

**СПИРТ ЕТИЛОВИЙ**

Спирт етиловий пригнічує життєдіяльність будь-яких клітин організму. Найбільш чутлива до спирту етилового тканина головного мозку, а саме – кора головного мозку. Внаслідок пригнічення її вищих затримуючих центрів, етанол викликає алкогольне збудження (ейфорію), яке не приводить до підвищення творчої активності, а лише до розгальмування підкоркової діяльності, і зниження самоконтролю.

Виділяють декілька стадій в дії етилового спирту (етанолу).

1. Концентрація алкоголю у крові 0,015 – 0,05 г/л (15 – 50 мг %) – погіршується зір.

2. Вміст алкоголю у крові 0,05 – 0,075 г/л (50 – 75 мг %) – головокружіння, м’язове розслаблення, починається порушення координації.

3. Концентрація алкоголю у крові 0,075 – 0,1 г/л (75 – 100 мг %) – без наслідків.

4. Концентрація алкоголю у крові 1 – 2 г/л (100 – 200 мг %) – легке сп’яніння, емоціональна нестійкість.

5. Вміст алкоголю у крові 2 – 3 г/л (200 – 300 мг %) – сильне сп’яніння, безладна, невиразна мова.

6. Вміст алкоголю у крові 2 – 4 г/л (300 – 400 мг %) – оціпеніння.

7. Концентрація алкоголю 4 – 5 г/л (400 – 500 мг %) – важкий стан, небезпечний для життя, втрачається свідомість, розвивається кома.

8. Концентрація алкоголю більше 5 г/л може призвести до смерті.

При місцевій дії спирт етиловий подразнює шкіру і слизові оболонки від його властивості осаджувати білки і відбирати воду від тканин. Слабкі розчини етилового спирту діють на слизові оболонки як в’яжуча речовина, що пояснюється зневодненням (дегідратацією) білкових речовин слизової оболонки і осадженням білків протоплазми. Крім того, спирт етиловий діє наркотично на всяку живу протоплазму і в першу чергу – на бактерії. Спирт має велику бактерицидну дію, що пояснюється осадженням білків мікроорганізмів. Менш концентрований етиловий спирт, навпаки, швидко й глибоко проникає у тканини. Цим пояснюється, що в таких випадках більшу дезинфекційну силу має 60 – 70% розчин спирту. Проте, для стерилізації інструментів більшу дезинфікуючу силу має 96% розчин спирту.

Подразнення тканин алкоголем (слизові оболонки і шкіра) проявляється розширенням судин, почервонінні, відчуття тепла, пощипуванням і печінням через подразнення закінчень чутливих нервів, а надалі, навпаки, настає оніміння через параліч цих нервів.

У шлунково-кишковому тракті всмоктується швидко. Розподіляється по всьому організму, проникає через біологічні бар’єри. Уже невелика доза (10 – 15 мл алкоголю або 1 склянка вина) знижує збудливість центрів кори мозку, які складають чутливу й інтелектуальну його сферу, внаслідок чого сприйняття зовнішніх вражень, особливо відчуття на дотик, слух і зір знижується. Разом із тим послаблюється увага, здатність до міркування, критики, що несприятливо відбивається на продуктивності розумової праці. При цьому послаблюються процеси гальмувальних центрів і через те настає ейфорійний стан: людина стає веселою, життєрадісною, більш жвавою і товариською; обличчя її червоніє, очі блищать.

При вживанні більшої кількості етилового спирту ще дужче пригнічуються чутливість й інтелектуальна сфера, знижується свідомість. Зникає критичне ставлення до своїх думок, слів і вчинків, переоцінюються власні сили і здібності, настає рухове пожвавлення, балакучість.

При прийомі великих доз настає невпевненість і втрата координації рухів (ураження мозочка), знижуються рефлекси (ураження спинного мозку). Сп’яніла людина лежить, засинає, температура тіла знижується. Поступово настає параліч дихального і судинорухового центрів. Дихання стає рідким, поверхневим, хрипучим.

Нарешті настає глибокий наркоз з втратою свідомості, вольових рухів, чутливості, рефлексів і м’язового тонусу. І остання стадія сп’яніння – колапс (параліч), коли настає різкий занепад кровообігу, дихання, параліч нервових центрів і смерть від зупинки дихання.

Серце після введення невеликої дози алкоголю працює частіше, що пояснюється стадією збудження і пожвавлення рухів. Невеликі дози алкоголю впливають на серце тонізуюче, що пояснюється впливом алкоголю на обмін речовин в організмі. Проникаючи в клітинні елементи і швидко окислюючись в них, алкоголь подібно цукру може бути джерелом енергії, яка підвищує функцію ослабленого серця. Але тривале вживання алкоголю позначається на серці дуже шкідливо і часто веде до переродження серцевого м’язу.

Виділяється організмом за рахунок окислення у печінці (80 – 95%) і виводиться у незміненому виді нирками всього 1%, легенями – 5%.

Тривале застосування етилового спирту приводить до імпотенції, гінекомастії, еритематозних змін. В будь-яких випадках має місце значне зниження тестостерону, зв’язане з прямим токсичним впливом етанолу і ацетальдегіду на клітини Лейдига (пригнічення перетворення андростендіолу в тестостерон), а також значне підсилення катаболізму тестостерону в печінці.

Під впливом етанолу розвивається розширення судин, брадикардія, гіпотонія. Посилюється діурез за рахунок зменшення виділення вазопресину. Температура тіла знижується. Підвищується вміст цукру у кров за рахунок збільшення викиду катехоламінів. Збільшується виділення брадикініну. Підвищується концентрація ліпопротеїдів високої щільності. Пригнічується секреція вазопресину, збільшується вміст кортикотропіну, глюкокортикоїдів і катехоламінів. Пізніше концентрація катехоламінів зменшується.

Окислення алкоголю відбувається у дві стадії.

1. Утворення оцтового альдегіду (зворотна реакція, яка каталізується алкогольдегідрогеназою).

2. Утворення оцтової кислоти (незворотна реакція, каталізується ацетальдегідрогеназою). В нормальних умовах іде окислення спирту

**Гостре отруєння** алкоголем залежить від швидкості всмоктування, тривалості прийому, дози, функції печінки, стану організму.

При помірній і середній стадії сп’яніння необхідне рефлекторне збудження ЦНС – вдихати розчин аміаку, вводити кофеїн.

При важких отруєннях втрачається свідомість і рефлекси, пригнічуються життєво-важливі центри. Артеріальний тиск знижується, пригнічується дихання, розвивається синюшність шкіри. Для допомоги вводять аналептики (бемегрид, етимізол, кофеїн), промивають шлунок, вводять сечогінні засоби, глюкозу, кислоту аскорбінову, фруктозу, зігрівають тіло.

**Хронічне отруєння** настає при регулярному прийомі алкоголю. Повторний прийом веде до привикання. Одночасно із звиканням розвивається залежність (пристрасть – психічна і фізична), яка характеризується розвитком психозу, важким переживанням, неспокоєм без споживання алкоголю і сильним потягом до повторних прийомів.

Тривале застосування етанолу призводить до розвитку хронічних запальних процесів шлунково-кишкового тракту (езофагіт, гастрит, пептичні виразки, панкреатит), печінки (гепатит, цироз, холецистит), переродження серцевого м’яза, кардіоміопатії, міопатії скелетних м’язів, порушення психіки з галюцинаціями. Настає психоз, атрофія мозку, алкогольна полінейропатія, алкогольний синдром плода.

Лікування хворих на алкоголізм основане на розвитку відрази до алкоголю. Для цього використовують блювотні засоби: апоморфін, еметин, відвар трави баранцю. З допомогою цих речовин виробляється умовно-рефлекторна реакція на алкоголь.

В останні роки використовують тетурам (антабус, аверсан, дисульфірам), інмекарб, мебікарб, метронідазол, транквілізатори, еспераль (радотер) – препарат тривалої дії. Таблетки еспералю імплантують у підшкірну клітковину. Фармакологічні ефекти тетураму і його аналогів пов’язані з тим, що перетворюючись у диетилтіокарбамат, дисульфірам блокує фермент альдегіддегірогеназу і сприяє накопиченню ацетальдегіду в печінці та крові після прийому алкоголю.

Це лежить в основі виникнення антабусалкогольної реакції, яка виражається соматичними розладами, (відчуття страху, болі в ділянці серця, зниження артеріального тиску, нудота, блювання), які роблять неможливим сумісний прийом тетураму й етилового спитру.

Метронідазол менш токсичний, ніж тетурам, але і його сенсибілізуюча дія до алкоголю набагато слабша. Блокує алкогольдегідрогеназу. Застосовують при алкоголізмі також препарати тимонейролептичної дії (терален, труксал, тіоридазин), похідні фенотіазину (трифтазин, етаперазин) – при білій гарячці.

**Практичні завдання**

1. Виписати у рецептах 4 препарати з даної теми:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

2. Дати фармакологічну характеристику інгаляційних та неінгаляційних препаратів для наркозу у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Форма випуска, дозування | Показання до застосування | Протипоказання до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань**

1. Вкажіть, який вплив етилового спирту на теплорегуляцію:

(х) Підвищення тепловіддачі

() Зниження тепловіддачі

() Підвищення температури тіла

() Відсутність впливу

() Нормалізує температуру

2. Вкажіть основний фактор, що визначає вплив етилового спирта на секрецію та активність шлункового сока:

() Кількість

() Кратність прийому

(х) Концентрація

() Час прийому

() Температура тіла

3. Вкажіть препарат, що використовують для лікування алкоголізму:

() Анаприлін

() Амфетамін

(х) Тетурам

() Тіопентал-натрій

() Спирт етиловий

4. Вкажіть ефекти, що виникають при комбінованому застосуванні етилового спирта та тетурама:

() Сухість шкіри

(х) Блювота

(0 Підвищення артеріального тиску

() Ейфорія

() Підвищення температури тіла

5. Дія тетурама спостерігається у накопиченні в организмі:

() Метанола

() Оцтової кислоти

(х) Ацетальдегіда

() Вуглекислоти

() Спирта етилового

**Глосарій**

**Засоби для наркозу** – лікарські речовини, що пригнічують функціональну активність центральної нервової системи, спричинюють тимчасову втрату больової та інших видів чутливості з одночасною втратою свідомості й розслаблення скелетної мускулатури.

**Комбінований наркоз** - наркоз при якому використовується кілька способів введення засобів для наркозу (інгаляційні та неінгаляційні засоби).

**Тема 5. Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії.**

1. Поняття про наркотичні лікарські препарати.

2. Причини та механізм виникнення наркоманій.

3. Причини та механізм виникнення токсикоманій.

3. Класифікація та стадії наркоманії.

4. Лікування захворювання та характеристика деяких лікарських препаратів.

**1.1. Мета:**- дати поняття «наркоманія», «токсикоманія»;

- ознайомитися з причинами, видами та основними механізмами розвитку;

- ознайомитись із способами немедикаментоої та медикаментозної корекції патології;

- засвоїти фармакологію лікарських речовин, що використовують для лікування хворобливих станів наркоманії і токсикоманії;

- навчитись надавати порівняльну характеристику лікарським засобам засилою та тривалістю фармакологічної дії;

- навчитись пояснювати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості для надання інформації лікарям та пацієнтам з питань дозування, взаємозамінності та умов раціонального застосування нових та традиційних ліків.

**1.2. Перелік навичок. Студент повинен вміти:**

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, поділяти препарати по фармакологічним групам;

- використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику ліків, принципи їх дозування для ефективної та безпечної фармакотерапії;

- орієнтуватися з питань взаємозаміни препаратів;

- знаходити в довідковій літературі нові лікарські препарати та проводити порівняльну характеристику з відомими аналогами.

- використовувати отриманні знання при складані ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».

**1.3. Студент повинен знати**:

- класифікацію та номенклатуру, латинські назви лікарських засобів;

- механізм дії, фармакокінетику, фармакодинаміку, умови раціонального застосування, порівняльну характеристику ліків;

-принципи фармакотерапії основних патологічних станів, які розвиваються в результаті хвороб, що вимагають термінового або планового лікування, встановлювати механізм дії лікарських засобів;

- симптоми отруєння основними лікарськими препаратами та засоби першої медичної допомоги при цьому.

**1.4. Технічне забезпечення:** персональний ком’пютер або інше аналогічне обладнання з операційною системою Windows.

**1.5. Перелік нових понять і термінів:** лікарська речовина, лікарський препарат, зловживання лікарськими препаратами, наркоманія, токсикоманія, реабілітація.

**Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань**

1. Наркотичні засоби за медичними цілями призначають:

(х) онкологічним хворим

(х) у післяопераційний період

() при зубному болю

2. Наркотичні препарати - це:

() ті, що у складі містять спирт

(х) препарати конопель, опію

() галюциногени

() препарати валеріани

3. Вкажіть засоби з наркотичною дією:

(х) гашиш

(х) героїн

(х) морфін

() атропін

4. Наркотик - це:

() речовина, що викликає абстиненцію при однократному застосуванні

(х) препарат, що включено до списку постійного комитета з контролю наркотиків

() знеболювальний препарат

5. Соціальний компонент наркоманії означає:

(х) використання наркотиків у немедичних цілях

(х) соціальні проблеми

(х) зростання злочинності

() покращення стану економіки

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Серед багатьох проблем, що стоять сьогодні перед українським суспільством, проблема наркоманії, як глобальна загроза здоров'ю населення країни і національної безпеки, займає одне з перших місць. Загрозливими темпами йде зростання наркоманії серед молоді. Показники молодіжної наркоманії б'ють все нові і нові рекорди.

За даними офіційної статистики в Запорізької області фіксується рівень захворюваності на наркоманію в 364,11 випадків на 100 000 населення. В реальності цифра набагато вища, бо зазначений вище рівень відображає число виявлених осіб та осіб, які звернулися за медичною допомогою. Медики також констатують, що за останні роки значно знизився віковий поріг першої проби наркотиків - з 18 до 12 років.

Співробітники Держнаркоконтролю відзначають стрімкий розвиток хімічної промисловості, що дозволяє в короткі терміни не тільки розробляти, але і виробляти у великих кількостях речовини, що викликають залежність. Подібні «новинки» найчастіше проникають до нас з-за кордону.

Тому яскравий приклад - курильна суміш «спайс», яка у нас в Запоріжжі дуже популярна серед молоді. Найчастіше оперативно оцінити вплив шкоди на організм людини не завжди можливо з ряду причин. На думку молоді вони, нібито не викликають звикання і не є наркотиком. Насправді - наявність в них наркотичних засобів доведено.

Дані СНІД-центру приводять ще одну страшну статистику - з 500 тисяч ВІЛ інфікованих - 80% заразилися СНІДом при внутрішньовенному введенні наркотиків. Практично всі 100% - молодь, працездатне населення, майбутнє країни.

Таким чином, проблема наркозалежності та вживання психоактивних речовин має на сьогоднішній день величезну соціальну значимість. У зв'язку з цим необхідно вести роботу на всіх етапах - починаючи від пропаганди здорового способу життя та закінчуючи роботою з тими, хто вже вступив на шлях залежності від наркотиків.

**Поняття і причини наркоманії та токсикоманії.**

Наркоманія - це стан періодичної або хронічної інтоксикації, викликаної вживанням наркотичних речовин і медичних препаратів, які включені в список наркотичних лікарських форм, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

Токсикоманія - зловживання тими речовинами, які не входять до списку наркотиків. Це різні хімічні, біологічні та лікарські речовини, що викликають звикання і залежність.



З практичної точки зору всі речовини, які впливають на центральну нервову систему і психіку людини, можна поділити наступним чином.

1. Речовини типу опіуму (морфін, героїн, синтетичні аналоги морфіну);

2. Кокаїну та препарати з нього («крек»);

3. Речовини, що видобуваються з індійської коноплі (смолистий сік квітучих верхівок - гашиш, анаша, пилок - «план», марихуана та інші частини рослини);

4. Снодійні, це в першу чергу похідні барбітурової кислоти (ноксирон, адалін, бромурал);

5. Стимулятори центральної нервової системи, до цієї групи препаратів відносять також кофеїн, чифір, ефедрин, допінги, що застосовуються в спорті;

6. Транквілізатори, які при тривалому застосуванні у великих дозах викликають наркотичне сп'яніння і непереборне прагнення до подальшого прийому препарату мепрабомат, димедрол;

7. Псіхомиметичні засоби, найголовніший і найнебезпечніший препарат цього ряду, найбільш діючий - ЛСД - діетиламід лізергінової кислоти, який навіть після одноразового застосування може сприяти розвитку психозів і стійкої залежності;

8. Органічні розчинники та засоби побутової хімії;

9. Атропіновмісні препарати - атропін, беладона, це група, яка включає також лікарські препарати, що містять атропін, який застосовують в психіатричній практиці для лікування шизофренії та психозів - циклодол, арту, рампаркін, галоперидол;

10. Ненаркотичні анальгетики - верозон, пірафен, новоцефальгін;

11. Нікотиновмісні препарати.

Найпопулярніший наркотик в молодіжних клубах - це «екстазі». «Екстазі» - наркотик, що володіє збудливою і галюціогенною дією, який випускається у формі таблеток.

Діагноз «полінаркоманія» встановлюється при поєднанні вживання двох або більше препаратів за умови виникнення наркотичної залежності до обох речовин. При «ускладненій наркоманії» крім основного наркотичного засобу застосовується інший лікарський засіб або речовина, не віднесена до наркотичних.

Політоксікоманія - зловживання двома або більше психоактивними речовинами, не віднесеними до наркотиків.

Єдиної причини розвитку наркоманії та токсикоманії не існує, їх безліч і у кожної людини своя.

Мотиви наркоманії і токсикоманії:

- Задоволення цікавості щодо дії наркотичної речовини;

- Випробування почуття приналежності з метою бути прийнятим певною групою;

- Вираз незалежності, а іноді ворожого настрою по відношенню до оточуючих;

- Пізнання приносить задоволення нового, хвилюючого або таїть небезпеку досвіду;

- Досягнення «ясності мислення» чи «творчого натхнення»;

- Досягнення почуття повного розслаблення;

- Відхід від чогось гнітючого.

Однією з причин прагнення до відходу від дійсності за допомогою наркотиків і ПАР є нестабільна економічна ситуація, що характеризується зниженням життєвого рівня більшої частини населення України, зменшенням ділової активності, істотним рівнем безробіття в ряді регіонів, відсутністю розуміння і усвідомлення людьми умов для швидкого поліпшення ситуації, призводить до стану так званої соціальної депресії, відсутності почуття особистої перспективи і значимості.

Відсутність цілісної інформаційної стратегії, яка орієнтує молоде покоління країни на збереження власного здоров'я та працездатності, як основного і обов'язкового чинника свого життєвого благополуччя.

Необережне і часто легковажне поводження з матеріалами про наркотики в окремих засобах масової інформації приводить до формування нездорового інтересу до споживання і позитивного ставлення до них.

Недостатньо розроблена молодіжна політика, відсутність у молоді реальних форм індивідуального самовираження, скорочення позитивних форм дозвілля, зайва комерціалізація дозвільних та освітніх установ.

Значна роль серед етіологічних чинників, що призводять до формування адиктивної поведінки у неповнолітніх, традиційно відводиться сім'ї. Вплив найближчого оточення в більшості випадків є основним патогенним чинником у генезі наркологічних захворювань. Алкоголізм одного чи обох батьків в сучасних умовах є більш значущим фактором ризику вживання наркотиків і ПАР підлітками. Недостатня інформованість батьків у питаннях формування антинаркотичних установок у свідомості дітей, дисгармонійні відносини в родині, тощо.

Вживання психоактивних речовин, і зокрема що відносяться до наркотичних, може бути зумовлене різними психологічними (або психіатричними) причинами. Мають значення особистісні особливості (інфантилізм, пасивність, залежність, демонстративність, емоційна нестійкість). Велику роль відіграють певні соціальні фактори: низький рівень освіти і професійної кваліфікації, що супроводжується відсутністю інтересу до навчання, роботи, безідейність і бездуховність; невміння зайняти своє дозвілля, вплив навколишнього мікросередовища, неблагополучна обстановка в родині, недоліки у виховній роботі; низький рівень медико-освітньої роботи.

Наркоманія - це хвороба колективна. Якщо наркоман потрапляє в компанію, він може «заразити» також інших, тому що наркомани прагнуть до того, щоб і оточуючі спробували наркотик, теж долучилися до цього захоплення. Важко і покинути компанію наркоманів, тому що вони не дають нікому вибитися з їх стада, переслідують, всіляко намагаються допомогти повернутися до наркотизації. Наркоманія - це хвороба молодих, тому що до старості вони просто не доживають.

А починають вживати наркотики частіше в підлітковому віці, найбільше схильному до негативного впливу. Підлітковий вік - це період самоствердження, заперечення загальноприйнятих авторитетів, вибору власних цінностей, коли особливий вплив робить середовище товаришів авторитетним лідером «своєї групи». Почуття своєрідного колективізму, прагнення не відстати від однолітків, часом просто цікавість і бажання покуштувати заборонений плід, неробство і нудьга - ось деякі з причин залучення підлітків і молодих людей до наркотиків.

Діагноз «наркоманія» встановлюється тільки в тому випадку, якщо наявний певний комплекс клінічних ознак захворювання:

1. Непереборний потяг до прийому наркотиків (пристрасть до них);
2. Тенденція до підвищення дози прийнятої речовини (підвищення толерантності);
3. Психічна та фізична залежність від наркотиків.

Психічна залежність виникає у всіх випадках систематичного вживання наркотичних речовин. Найчастіше спостерігається так звана негативна прихильність, при якій наркотик приймають з метою позбавлення від поганого самопочуття, напруги і дискомфорту. Позитивна прихильність відзначається тоді, коли наркотик вживають для отримання приємного ефекту (ейфорії, почуття бадьорості, припливу сил).

Фізична залежність означає тяжкі, болісні відчуття в організмі, викликані перериванням наркотизації. Виявляється фізична залежність абстинентного синдрому - синдромом утримання від наркотику, який виникає в основному через 12-48 годин після припинення прийому наркотику. Наркоман не може переносити цей стан, що доставляє йому страждання, і буде намагатися будь-якими шляхами дістати наркотик.

Клінічна картина морфінізму яскраво показує всі етапи розвитку наркоманії, від початкових проявів до результату. Уже при одноразовому прийомі опію або морфію виникає ейфорія (підвищений безхмарний настрій, все уявляється в рожевому світлі, відчуття тепла в тілі), що і є приводом до подальшого вживання цих речовин. Опій наркомани або вдихають при палінні, додаючи в сигарети, або вживають всередину, або - в ін'єкціях. Морфін і його аналоги використовують тільки у вигляді підшкірних і внутрішньовенних вливань. Доза прийнятого препарату швидко наростає.

Явища абстиненції виникають через 8-18 годин після прийому наркотику, якщо він не приймався повторно. Спочатку з'являється слинотеча, сльозливість, позіхання, пітливість. Потім приєднується тремор, «гусяча» шкіра, розширюються зіниці, зникає апетит. Через 36 годин після останнього прийому наркотичного засобу починається озноб, підвищується артеріальний тиск, частішає серцебиття, з'являється ломота в суглобах, нудота і блювота. Підвищується тонус м'язів черевної стінки (живіт, як «дошка», іноді імітує картину гострого живота), виникають судоми м'язів кінцівок.

Максимально виражені симптоми залежності від наркотику на 3-4 день, а поступово стихають вони до кінця другого тижня. Перебуваючи в такому стані, хворий збуджений, агресивний, злісний, вимагає наркотиків або намагається їх дістати будь-якими шляхами (іде навіть на злочин). Прийом певної дози морфію або опію знімає ці явища, і хворому на деякий час стає легше. Спочатку наркомани роблять 1 ін'єкцію в день, потім 2-3 вливання.

При хронічній інтоксикації наркотичними препаратами змінюється зовнішній вигляд людини. Відзначається різке схуднення, волосся і нігті стають ламкими, обличчя одутлим, шкіра сухою з землистим відтінком. Зуби вражає карієс. На шкірі в місцях вливань препарату - сліди уколів, рубці, нагноєння. Поступово змінюється характер (особистісна деградація).

Наркомани стають все більш грубими, егоїстичними, втрачають інтерес до роботи, не виконують сімейних обов'язків. Спочатку вони приховують свою пристрасть до наркотиків, а потім починають приймати їх відкрито. Для покупки наркотиків продають речі з дому, скоюють крадіжки, обманюють близьких і знайомих. Видобуток наркотику стає метою їх життя.

**Коротка характеристика наркоманії і токсикоманії, пов'язаних з вживанням стимуляторів ЦНС.**

Викликають психічну і рідко, фізичну залежність.

**Кофеїн**. Більшість людей не вважають його фармакологічно активним. Проте з віком починають відчувати несприятливу дію кофеїну на сон і серцевий ритм після надмірно випитого кави.

Механізм дії. Перший механізм. Ендогенний аденозин збуджує власні рецептори і пригнічує аденілаціклазу. Синтез цАМФ в клітинах - мішенях знижується. Кофеїн блокує ці рецептори і запобігає інгібуючу дію аденозину на синтез цАМФ.

Другий механізм. Кофеїн блокує фосфодіестеразу, запобігаючи розпад цАМФ. Таким чином, під впливом кофеїну в органах - мішенях (наприклад, в серці) підвищується рівень цАМФ і розвивається фармакологічний ефект (наприклад, тахікардія).

Синдром відміни кофеїну реєструється у людей, які систематично вживали 6 і більше чашок кави в день (600 мг кофеїну / день). Після припинення вживання реєструється летаргія, дратівливість, головний біль.

**Нікотин.** Застосовують у формі: 1) куріння тютюну; 2) понюшок (нюхальний тютюн); 3) жувального тютюну. Всі вони в однаковій мірі небезпечні в плані виникнення раку.

**Нікотин** – найбільш підступний засіб,який викликає пристрасть. Тому, що при викурюванні сигарети курець не відчуває сильних приємних відчуттів. Однак при спробі кинути палити виникає тривала тяга до відновлення куріння.

Дія нікотину: збудження ЦНС, ейфорія, викид катехоламінів з закінчень периферичних адренергічних нейронів.

Толерантність. Розвивається швидко.

Відлучення курця від тютюну:

1) заміна тютюну нікотином в формі нікотиновмісних жувальних гумок;

2) заміна тютюну нікотином в формі повільно вивільняє нікотин ТТС. (Ці підходи реалізують під медичним наглядом з поступовим зниженням дози).

Варіанти зловживання амфетаминами.

1) Інгаляційно.

2) Внутрішньовенно.

Інгаляційно: при лікуванні нежиті, при викурюванні кристалів метамфетаміну.

1) Інгаляційно при лікуванні нежиті.

Зловживання **амфетаміном** з'явилося в 1940-х роках. Його включали в великих дозах в інгалятори для лікування нежиті. У багатьох розвинулася наркоманія.

2) Інгаляційно при викурюванні кристалів метамфетаміну.

При курінні в мозок швидко надходять великі дози наркотику. За швидкістю і силі ефект нагадує внутрішньовенне введення. Інтоксикація після одного куріння триває кілька годин.

3) Внутрішньовенно.

У 1960-х роках частіше стали застосовувати метамфетамін внутрішньовенно.

Повторні внутрішньовенні введення метамфетаміну виробляють для отримання "rush" - стану, що нагадує оргазм, за яким настає почуття психічного підйому і виражена ейфорія.

Механізм дії амфетамінів:

1) збільшення викиду катехоламінів з нейронів;

2) інгібування МАО (слабке)

3) можливо є агоністами катехоламінів.

Залежність: психічна та фізична.

Синдром відміни. Триває кілька днів. Реєструються ознаки, протилежні дії амфетамінів: сонливість, підвищення апетиту, відчуття спустошеності, депресія.

Толерантність. Розвивається швидко. Доза зростає.

Проблеми амфетамінових наркоманів.

1. Параноїдний психоз, який нагадує шизофренію. При хронічному застосуванні великих доз, з'являється відчуття повзання мурашок під шкірою (розчухи шкіри). Потім настає виснаження, викликане безсонням, відсутністю прийому їжі. Лікування: нейролептики, антидепресанти (перед або під час скасування).

2. Інфекційні ускладнення (при користуванні забрудненими шприцами).

3. Некротичний артеріїт з великими крововиливами в мозок і нирковою недостатністю. Механізм: амфетаміни підсилюють викид норадреналіну в синапс. Медіатор збуджує α1 - адренорецептори судин і вони довго спазмуються. Лікування - β-адреноблокатори.

4. Умови та термін (рідко призводить до смерті). Лікування - **галоперидол**.

**Кокаїн.** Його застосовують аборигени південноамериканських Анд вже протягом 1200 років в формі жування листя коки, що містять кокаїн. Місцевий анестетик.

**Кокаїн** можна розглядати як високоактивний амфетамін («Superspeed») з усіма, але посиленими ефектами останнього. Викликає більш виражену залежність, ніж амфетаміни. Можливі смертельні передозування.

Способи застосування:

1. Вдихання носом дози, загорнутої в папір («line»);
2. Викурювання кристалів («crack»); (Примітка. При викурюванні ефекти сильніше і розвиваються швидше);
3. У вену. Застосовують рідко через небезпеку передозування. Чистота і активність навісок кокаїну широко варіюють. Ефект однієї дози триватиме 1 годину. Тому введення кокаїну з метою отримання ейфорійного переживання можуть повторюватися багато разів протягом доби.

Кокаїн застосовують:

1. спорадично (наприклад, під час вечірок)
2. регулярно (наприклад, рок-музиканти)
3. Наркомани, яких лікують **метадоном**, не отримують ефекту від героїну [**метадон** зайняв опіоїдні рецептори]. Вони перемикаються на кокаїн. Його ейфорізуюча дія не знімається **метадоном**.

Механізм дії. **Кокаїн** блокує зворотний нейрональний захват дофаміну і норепірефріну за рахунок зв'язування з їх переносником.

Механізм розвитку залежності до кокаїну.

Дофамін грає важливу роль у функціонуванні, "системи нагороди" мозку. Тому збільшення його вмісту в синапсах ЦНС викликає залежність.

Проблеми кокаїнових наркоманів.

1. "Кокаїнові діти" - підвищення внутрішньоутробної захворюваності і смертності потомства у жінок - наркоманок.
2. Важка гостра гіпертензія (Механізм - звуження судин).
3. Інсульти та інфаркти (причина та сама).
4. Судоми (через місцевоанестезуючі властивості).

Смертельні передозування через розвиток аритмій, пригнічення дихання, судоми. Порятунок: **діазепам**, **пропранолол**, блокатори Са2+ - каналів.

**Опійна наркоманія (морфінізм, героїноманія).**

Можливе отримання напівсинтетичних і синтетичних алкалоїдів: героїн, кодеїн, метадон, лікарські препарати ряду морфіну. В даний час домінують хворі, які вживають героїн, що і складає більше 90% всіх випадків зареєстрованої наркотичної залежності. Вважається, що 40% осіб, «які спробували» в / в вливання героїну, переходять до його хронічного вживання. Серед споживачів героїну переважають міські жителі, частіше чоловіки, ніж жінки (3: 1). В останні роки почався розвиток опійної залежності і носить, як правило, цілком усвідомлений і навмисний характер,що вкрай рідко обумовлено якими-небудь соматичними причинами. Але на клініці захворювання це не позначається.

**Симптоми**. У зв'язку з тим, що кількість домішок в героїні визначити неможливо, передозування і ускладнення легко допустимі. Найнебезпечніше - западання язика внаслідок сильної м'язової релаксації, яке може статися «на голці». Смерть від подальшої задухи настає через кілька хвилин. При вдиханні або курінні визначити дозу ще важче і передозування в цьому випадку призводить до набряку легенів і подальшого шоку.

Парентеральне введення препарату викликає аналгезії, сонливість, затуманення свідомості, відчуття теплоти і тяжкості в кінцівках і сухість у роті. Потім відчувається ейфорія, яка триває 10-30 хв і змінюється седативний ефект.

**Картина гострого отруєння (передозування) опіатами** характеризується появою спочатку ейфорії і збудження, які змінюються різкою слабкістю, запамороченням, уповільненням дихання, зниженням температури і артеріального тиску, звуженням зіниць, наростаючою сонливістю, що переходить в стан оглушення і коми. Класична тріада при передозуванні опіатів: кома, зіниці типу «шпильки головки» (при сильному передозуванні зіниці розширені) і пригнічення дихання.

**Фізіологічною протиотрутою морфіну** є атропін (в / в 0,5-1 мл 0,1% -ного розчину). У лікувальних цілях повторно (через короткочасної дії) вводять антагоніст опіатів - налоксон 0,4 мг в / в (або налорфін 2 5 мл). Ін'єкції слід повторювати через кожні 2-3 хв, поки не відновиться функція дихання. При необхідності проводять штучну вентиляцію легенів. З аналептиків використовують сульфокамфокаїн, з стимуляторів - кофеїн.

Факторами розвитку в останні роки героїноманів є різні види психічної нестійкості, патологічна цікавість, став більш доступним наркотик, а також такий важливий фактор, як «мода на наркотик».

При переході зловживання в стадію хвороби розвиваються своєрідні зміни особистості (брехливість, грубість, егоїзм, звуження інтересів на добуванні наркотика) і соматичні порушення (розлад апетиту і травлення, схуднення, пітливість, парестезії, поява екземи, пригнічення статевої функції), у багатьох виявляється гепатит С, а також постійний мейоз. Героїнова наркоманія характеризується стислими термінами формування основних клінічних симптомів і синдромів з більшою вагою медико-соціальних наслідків.

**Прогноз** в хронічних запущених випадках, особливо при наявності психопатичних особливостей особистості, несприятливий.

**Синдром відміни** (так звана «**ломка**») при раптовому позбавленні наркотику - патогномонічна ознака наркоманії - починає формуватися вже після 3-4-го введення препарату на тлі 1-2-тижневої постійної інтоксикації. Перші ознаки абстиненції (позіхання, сльозо- і слинотеча, свербіння в носі і носоглотці, гіпергідроз) виникають через 6 18 і після останнього прийому. На 2-у добу з'являються ломота та болі в суглобах, судоми м'язів кінцівок, занепокоєння, безсоння, озноб, тахікардія, підвищується артеріальний тиск. Найбільшої вираженості всі ці явища (які наркоман може аггравіровать) досягають на 2-4-у добу і потім протягом 5- 11 днів поступово вщухають.

Психози при цьому виді наркоманії трапляються рідко і проявляються у формі істеричного сутінкового стану з баченням привидів або епілептиформних нападів. Якщо розвивається психоз, то частіше внаслідок полінаркотизму, а також при вживанні кустарно виготовлених наркотиків із застосуванням високотоксичних речовин і часто в поєднанні з прийомом димедролу виникає психоз.

**Лікування**. Головним принципом терапії повинна бути добровільність (в іншому випадку це - проформа), в зв'язку з чим не становить складності і діагностика - хворий сам про все розповість. В інших випадках вдаються до експрес-діагностики факту вживання наркотиків. Абстинентні стани рекомендують лікувати тільки в умовах стаціонару: проводять консультації терапевта і невропатолога, загальні аналізи крові та сечі, а також біохімічний аналіз крові, дослідження крові на ВІЛ, ЕКГ. Оптимальним методом детоксикації вважається плазмаферез.

Найбільш ефективними засобами купірування опійного абстинентного синдрому є також клонідин (клофелін), тіаприд (тиапридал) і трамал. Комплексне застосування цих препаратів дозволяє ефективно купірувати основні прояви абстиненції. При стійкому безсонні в перші дні можна додати снодійні препарати. Ноотропні засоби застосовують у великих дозах: пірацетам до 2,0-2,4 м на добу, енцефабол до 200-300 мг, аминалон до 1,5-3,0 м і ін. Після ліквідації абстинентних проявів зазвичай розвивається депресивний синдром , з приводу якого призначають мелипрамін (краще - крапельно), амітриптилін, анафраніл, паксіл.

Придушення потягу до наркотику - важке завдання; нейролептики (в / в або в / м введення 5-10 мг галоперидолу в поєднанні з 50 мг аміназину і 2 мл кордіаміну; неулептил, сонапакс) послаблюють потяг тільки до тих пір, поки застосовуються. При постійному потязі до наркотику його одномоментне купірування не вдається. У таких випадках краще застосування атипового нейролептика зіпрекса (оланзапін) 5-10 мг / на добу (він більш ефективний і викликає менше побічних дій, ніж галоперидол) або еглонілу в дозі 400-600 мг / добу. Як оланзапін, так і еглоніл призначають курсом до декількох місяців. Ефективні та протисудомні препарати: фінлепсин (600-800 мг / добу) і конвулекс (450-900 мг / добу) курсом до декількох місяців.

**Профілактика**. Основні труднощі починаються після закінчення інтенсивного лікування, бо якщо не вдасться створити хворому новий мікроклімат, оптимальне мікросередовище і захопити якоюсь справою або людиною, то настає рецидив. На цьому етапі лікування крім спеціальних психотерапевтичних програм рекомендується медикаментозна підтримка антидепресантами: азафен, міансан, амітриптилін, анафранил, людіоміл, коаксил, тразодон. Поява такого препарату, як антаксон (налтрексона гідрохлорид), що володіє здатністю блокувати фармакологічний ефект екзогенно введених опіатів, може зробити комплексне лікування наркоманії більш успішним. Протягом всього курсу лікування не слід забувати також про тривалу раціональну і підтримуючуї психотерапію, включаючи групову сімейну.

В якості первинної профілактики доцільно впровадження в шкільні програми, починаючи з першого класу, вже розроблених курсів антинаркотичного виховання школярів. Не слід переоцінювати значущість лекцій, які читають лікарі-наркологи школярам випускних класів.

**Кокаїнова наркоманія (кокаїнізм)** Цей вид наркоманії переживає зараз в нашій країні друге народження (перший пік був на початку століття, коли кокаїн вільно продавався в аптеках) за рахунок появи «крека» - стійкого до високої температури гідрохлориду кокаїну, який можна курити, а також здешевлення процесу виготовлення наркотику. Кокаїн блокує зворотне захоплення норадреналіну, приводячи до його накопичення в постсіноптичних зонах рецепторів. Це накопичення сильно активізує адренергічну систему, сприяючи розвитку гострих ефектів препарату.

**Симптоми**. При одноразовому прийомі кокаїну настає ейфорія, людина стає балакучою, надмірно активною, відчуває прагнення до діяльності. На початку захворювання відзначається об'єктивне поліпшення виконання розумових і фізичних завдань. Підвищення настрою нерідко досягає ступеня манії або навіть екстазу, змінюється сприйняття навколишнього: все здається інтригуюче цікавим, кольору - більш яскравими, музика - глибше сприймається. Після в / в або інтраназального введення такий стан триває відповідно 15-20 хв. або 1-1,5 і. (Пероральний прийом практично не використовується, бо наркотик в значній мірі інактивується шлунковим соком.) Через 2-3 год. і настає стан слабкості, апатії і дратівливості, що супроводжується тремором, зниженням м'язового тонусу і тахікардією.

Кокаїн зазвичай нюхають, вводять в вену і курять. Залежно від способу введення уражається носова перетинка (некроз або прорив), «паляться» вени або може розвинутися набряк легенів. Період формування фізичної залежності становить 4 роки для дорослих і 1,5 року для підлітків, однак психічна залежність формується вже після кількох прийомів. Кокаїн можна вважати «криміногенним наркотиком»: на відміну від млявих і пасивних опійних наркоманів кокаїністи нахабні, самовпевнені і агресивні.

Деградація особистості ще більш глибока, ніж при морфінізмі. Порушення сну приймає стійкий характер, короткочасні періоди сну супроводжуються жахливими сновидіннями. Країни, що розвиваються психотичні спалахи носять характер маячних ідей ревнощів, переслідування або супроводжуються страхітливими галюцинаціями; характерними для кокаїнізму тактильний галлюциноз - хворим здається, що під шкірою повзають жучки, черви, клопи і т.д.

У разі передозування смерть настає від паралічу дихального центру. Пік синдрому відміни настає на 2-4-й день після припинення прийому.

**Діагноз гострої інтоксикації** встановлюють:

1. при наявності не менше одного з таких психічних симптомів:
2. ейфорія з почуттям припливу енергії,
3. тенденції до переоцінки власної особистості, грандіозності планів,
4. конфліктність, агресивна поведінка,
5. афективна нестійкість,
6. слухові, зорові або тактильні ілюзії,
7. галюцинації при збережерому орієнтуванні,
8. параноїчні ідеї,
9. зниження розумової продуктивності і продуктивності праці;
10. при наявності не менше двох з наступних соматичних симптомів:
	1. тахікардія (іноді брадикардія),
	2. аритмія серця,
	3. артеріальна гіпертензія (іноді гіпотонія),
	4. чергування профузного поту з відчуттям холоду,
	5. нудота,блювота,
	6. втрата ваги,
	7. розширення зіниць,
	8. психомоторне занепокоєння (іноді адинамія),
	9. м'язова слабкість,
	10. болю в грудях,
	11. судомні напади.

**Лікування**. Легкість абстиненції дозволяє відразу позбавляти хворого наркотику і проводити загальнозміцнювальне і дезінтоксикаційне лікування, контролюючи показники серцевої діяльності. Важку абстиненцію лікують в стаціонарі: переривають крапельним вливанням амітриптиліна і сібазона (седуксену). На виході абстиненції може розвинутися депресія з суїцидальними думками, пригнічений неспокій.

Психотична симптоматика копіюється транквілізаторами і снодійними засобами: нитразепам, тазепам, феназепам, тіопентал натрію. При наявності судом в / в вводять реланіум (5-10 мг), який також показаний при наявності тривоги з артеріальною гіпертензією і тахікардією. Можливо також введення антагоніста сімпатомімегічного ефекту кокаїну - пропранололу (щохвилини в/в 1 мг до 8 хв), хоча він і не забезпечує захист від тяжкого передозування. При тривалій перерві в наркотизації психічна залежність зникає.

**Профілактика нарко- і токсикоманії серед учнів**.

Хімічна залежність (наркоманія, токсикоманія) - це прояв адиктивної (залежної) поведінки, обумовлена вживанням психоактивних речовин. Профілактика різних видів хімічної залежності включає в себе діагностику; збір та аналіз інформації; інформування; навчання; сприяння у вирішенні соціальних і психологічних проблем; контроль (поточний, поетапний).

Діагностика. Займаючись профілактикою хімічної залежності неповнолітніх, соціальний педагог діагностує та визначає наявність і рівень розвитку наступні фактори ризику:

- об'єктивні умови життя (економічний стан сім'ї, житлові умови);

- здоров'я членів сім'ї (наркоманія, алкоголізм, інвалідність), склад сім'ї, освіта підлітка.

- рівень розумового розвитку підлітка, його соціального інтелекту (рівень включеності в систему суспільних відносин), а також основних індивідуально-психологічних характеристик.

На підставі спостереження і аналізу документів психолог робить висновки про методи та якість виховання батьками своїх дітей.

Збір і аналіз інформації. Психологові спільно з іншими фахівцями необхідно відповісти на ряд питань: «Що відбувається?», «Де відбувається?», «Чому відбувається?» «Що потрібно робити?», «Що буде далі, якщо...?»

Інформування. Інформування становить невід'ємну частину профілактики хімічних залежностей. Психолог організовує інформаційні заходи, визначає періодичність і місце їх проведення, визначає зміст таких заходів, запрошує фахівців (інспекторів ПДН, медичних працівників, наркологів, юристів).

Навчання. В ході соціально педагогічної взаємодії психолог забезпечує засвоєння неповнолітніх необхідними соціальними знаннями, уміннями, навичками.

Навчання організовується з урахуванням особистісного розвитку підлітків (при необхідності психолог рекомендує помістити молоду людину в реабілітаційний центр, залучає до участі у відповідних програмах). Він може проводити навчальні ігри, тренінги з метою розвитку одного або декількох соціальних навичок.

Вирішення соціальних та психологічних проблем. Працівники соціально-психологічної служби школи здійснюють патронаж, який включає в себе безпосередню допомогу у вирішенні конкретних проблем, посередницьку діяльність (контактування з органами соціального захисту, судами, біржами праці, адміністраціями) та контроль за виконанням рішень, прийнятих на різних рівнях щодо неповнолітніх та їх батьків.

Контроль. Контроль може бути як поточними, так і поетапним. Він будується на фіксації (включаючи спеціальну діагностику) змін, що відбуваються з неповнолітнім і його оточенням.

Профілактика наркоманії може бути ефективною тільки тоді, коли вона здійснюється комплексно і системно, а не є розрізненими програмами, різними за концептуальними основами та структурами.

Тому першою і основною профілактичною стратегією є розвиток концептуального системного підходу до профілактики. Друга стратегія - розвиток і апробація пропонованої моделі профілактики. Третя- розвиток і впровадження комплексу навчальних програм профілактики. Четверта - розвиток мережі фахівців та лідерів в області профілактики з числа лікарів, психологів, вчителів середніх шкіл, інспекторів у справах неповнолітніх, підлітків та їхніх батьків. П'ята - розробка механізмів розвитку соціальної системи профілактичного антинаркотичного впливу, підготовка груп фахівців та волонтерів, які організовують і проводять роботу з профілактики вживання наркотиків і інших психоактивних речовин.

У загальну структуру профілактичної активності, об'єднаної основною концептуальною програмою профілактики, входять конкретні приватні підпрограми. До них необхідно віднести перш за все спеціальні програми для дітей дошкільного віку, школярів молодшого, середнього та старшого підліткового віку, програми підготовки лідерів з числа школярів, програми підвищення антинаркотичної компетенції для шкільних вчителів і батьків, програми медико-психологічної роботи з батьками в рамках первинної профілактики вживання психоактивних речовин і, нарешті, програми підготовки фахівців в області первинної профілактики. За тривалістю і інтенсивністю- це різні програми, але реалізовуватися вони повинні комплексно, хоча розробляти їх доведеться поетапно, з урахуванням результатів необхідних для цього науково-практичних досліджень.

Перерахуємо існуючі програми профілактики:

1. Програми формування мотивації на зміну поведінки.
2. Навчальні та розвиваючі програми формування протективного ресурсу особистості і поведінкових стратегій.
3. Корекційні, модифікаційні програми.
4. Програми підготовки фахівців і субспеціалістів в галузі профілактики.
5. Програми соціального розвитку підтримують мережі (сім'я, школа, неформальні групи, мережа анонімних наркоманів).

Профілактика залежності від наркоманії і токсикоманії може бути первинною, вторинною та третинною.

До технологій первинної профілактики відносять соціальні та педагогічні структури - мета технології надати об'єктивну інформацію і мотивацію на здоровий спосіб життя, створити мережу соціальної підтримки. Методи здійснюються впливом засобів масової інформації, програм дитячо-підліткової та молодіжної активності, загальних технологій альтернативних засобів до вживання наркотиків.

Медико-психологічні – мета яких полягає у подоланні соціально-психологічного стресу, адекватної психологічної адаптації до вимог соціального середовища. Методи здійснюються розвитком особистісних ресурсів, формування соціальної та персональної компетентності, формування функціонально ролі сім'ї.

Медико-біологічні - мета полягає у проведенні технологій визначення генетичних і біологічних контингентів ризику. Методи здійснення технологій - корекція ризику на медичному рівні.

До технологій вторинної профілактики відносять. Соціальна технологія-мета профілактика розвитку залежності, психологічна і соціальна адаптація. Методи здійснення технології формування мотивації на повне припинення вживання наркотиків, формування мотивації на зміну поведінки.

Медико - психологічна технологія - мета вироблення мотивації на зміну життєвого стереотипу і подолання формування залежності. Методи здійснення технології в усвідомленні подолання бар'єрів емоційних станів, аналіз, усвідомлення і розвиток особистісних якостей і середовищних ресурсів; подолання проблеми формує залежності від психоактивних речовин.

Медико - біологічна технологія – мета - нормалізація фізичного та психічного розвитку, біохімічного і фізіологічного гомеостазу.

Медико-психологічні та психотерапевтичні - мета технологій - це профілактика рецидивів, усвідомлення, зміна їх. Методи здійснення технологій: проводиться тренінг профілактики рецидивів, тренінг емпатії, комунікативної і соціальної компетентності, тренінг когнітивного розвитку.

Соціальні та педагогічні - мета формування соціально підтримуючого середовища. Методи здійснення технології терапевтичні спільноти, соціальні програми, альтернативні до вживання наркотиків.

Медико - біологічна технологія - мета нормалізувати біологічне функціонування, фізичний і психічний розвиток. Метод здійснення технології психофармакотерапія.

Розкриваючи основні методи, технології профілактики наркоманії та токсикоманії, ми виявили, що на їх основі розроблено та апробовано програми для дітей і підлітків, програми підвищення антинаркотичної компетентності для шкільних вчителів і батьків, програми медико-психологічної підготовки шкільних педагогів до проведення профілактики наркоманії та інших психосоціальних розладів. Програми адаптовані до сучасних умов.

Лікування проводиться тільки в спеціалізованому стаціонарі. Перш за все хворого позбавляють наркотику, або відразу, або поступово в залежності від тривалості захворювання і величини прийнятої дози. Такі наркотики як морфій, опій, барбітурати зазвичай скасовують, поступово зменшуючи дози. Для купірування явищ абстиненції проводять дезінтоксикаційну терапію, застосовують психотропні засоби (нейролептики, транквілізатори), ноотропіл, пирроксан. Необхідно лікувальне харчування, вітамінотерапія.

Якщо хворий у період абстиненції відчуває себе добре, то є підстави підозрювати його в прихованому прийомі наркотиків. Необхідна психотерапія, трудова і соціальна реабілітація. Перш за все слід відмовитися від колективу наркоманів, докорінно змінити життєві установки.

Це дуже складно, бо «дружки» не дають спокою. Іноді необхідно поміняти місце проживання, змінити роботу, професію. Лікування від наркоманії - процес тривалий. Після перебування в стаціонарі не менше 2 місяців потрібна ще тривала амбулаторна підтримуюча терапія. Тільки бажання позбутися від хвороби і установка на здоровий спосіб життя можуть привести до сприятливого результату.

За останній час наркоманія в Україні зросла майже в десять разів. Особливу небезпеку стурбованості викликає поширення наркоманії серед підлітків. Кожен другий неповнолітній у віці 16 - 18 років може легко назвати знайомих або друзів, які вживають ті чи інші наркотичні або психоактивні речовин.

Зіткнувшись вперше з серйозною проблемою своєї наркозалежності, підліток не знає, як йому вчинити. Пробуючи або приймаючи наркотики, він аж ніяк не бажає собі шкоди. Для більшості дітей це лише цікавий експеримент зі своєю свідомістю, який, як вважають початківці наркомани, в будь-який момент можна припинити. Але в своїх іграх з розумом вони часто заходять занадто далеко, і навіть тоді, коли дуже хочуть зупинитися, вже не можуть знайти дорогу назад.

Саме їх ми не повинні кидати напризволяще. Кожна людина має право на помилки, тим більше, якщо вона їх надалі усвідомила. Потрібно створювати і підтримувати вже існуючі реабілітаційні центри для таких людей.

**Практичні завдання**

1. Виписати у рецептах 4 лікарських препарати, що мають побічну дію звикання :

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

2. Дати фармакологічну характеристику антидотів у вигляді таблиці

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Форма випуска, дозування | Показання до застосування | Протипоказання до застосування |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань**

1. Стадія виснаження при наркоманії складається з:

() кахексії

() абстиненції

(х) повної деградації

() виразкової хвороби шлунка

2. Соматичі розлади в наркоманів виникають:

() у начальній стадії

() у стадії виснаження

(х) постійно

() у розгорнутій стадії

3. Абстинентний синдром - це ознака:

() стадії виснаження

(х) наркоманічної стадії

() психологічної залежності від наркотиків

4. Деградація особистості при наркоманії розвивається:

(х) при прийманні наркотиків

() у розгорнутій стадії

() у стадії виснаження

5. До ознак наркоманії відносять:

(х) невтримну балакучість

(х) зміну звичайної поведінки

() гіпертонію

() лихоманку

**Глосарій**

**Наркоманія** - це стан періодичної або хронічної інтоксикації, викликаної вживанням наркотичних речовин і медичних препаратів, які включені в список наркотичних лікарських форм, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

**Полінаркоманія** - поєднання вживань двох або більше препаратів за умови виникнення наркотичної залежності до обох речовин.

**Політоксікоманія** - зловживання двома або більше психоактивними речовинами, не віднесеними до наркотиків.

**Синдром відміни** (так звана «**ломка**») при раптовому позбавленні наркотику - патогномонічна ознака наркоманії - починає формуватися вже після 3-4-го введення препарату на тлі 1-2-тижневої постійної інтоксикації.

**Токсикоманія** - зловживання тими речовинами, які не входять до списку наркотиків. Це різні хімічні, біологічні та лікарські речовини, що викликають звикання і залежність.

**Література**

***Основна:***

1. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник - довідник / С. М. Дроговоз – Х.: 2013. - 480 с.

2. Фармакологія : підруч. для студ. мед. фак. вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман [та ін.]. - 3-є вид., випр. и доп. - Вінниця : Нова книга, 2016. - 784 с.

3. Скакун М. П. Фармакологія : підручник / М. П. Скакун, К. А. Посохова – Т.: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.

4. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник / Харкевич Д. А. – 8-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2005. – 736 с.

***Додаткова:***

5. Дроговоз С.М. Фармакология «Cito!» : учебник / под ред. С. М. Дроговоз. – Х.: СИМ, 2008. – 236 с.

6. Фармакология: рук. для внеаудиторной и аудиторной работы студентов / С. М. Дроговоз, И. М. Рыженко, В. П. Вереитинова [и др.]; под. ред. С. М. Дроговоз. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2002. – 272 с.

7. Дроговоз С. М. Фармакология на ладонях: учеб. пособие. / С. М. Дроговоз – Х.: «ПП «Плеяда», 2008. – 112 с.

8. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология: учеб. для студентов мед. вузов / Ю. Б. Белоусов, В. К. Лепахин, В. С. Моисеев – 3-е изд., перераб. и доп. – Спб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 520 с.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.

10. Фармакология: учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2004. – 592 с.

11. Клиническая фармакология : учебник / под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2006. – 944 с.

12. Бертрам Г. Кацунг. Базисная и клиническая фармакология : учеб. пособие пер. с англ. в 2 т. в 2-х т. / Бертрам Г. Кацунг – М., СПб.: Бином-Невский Диалект, 2007. – 1278с.

13. ВАІС С.Б. - Наркоманія і алкогольна залежність, практичний посібник з реабілітації дітей та підлітків. Вид: СПб. Наука і техніка, 2008. --272с.

14. Галагузова М.А. Л.В.Мардахаєва - Методика і технології соціального педагога : Видавничий центр «Академія», 2008. - 192с.

15. Єременко Н.І. - Профілактика шкідливих звичок. Вид. «Панорама» 2006. - 48с.

16. Коробкіна З.В. Попов В.А. Профілактика наркотичної залежності у дітей і молоді. Вид: «Академія», 2002. - 192с.

17. Шакурова М.В. Методика і технологія роботи соціального педагога. М: Видавничий центр «Академія», 2008 - 272с.

18. Нейк А. - Наркотики. Вид: М: Сікач, 2001. - 128с.

19. Профілактика алкогольної і наркотичної залежності у підлітків в школі: практичне керівництво для педагогів і батьків. М: ТЦ. Сфера, 2002. - 64с.

20. Сирота М.А. Ялтонський В.М. - Профілактика наркоманії та алкоголізму М: Изд. центр «Академія», 2007. - 176с.

21. Прихована профілактика наркоманії: практичне керівництво для педагогів і батьків. М: ТЦ.Сфера, 2002. - 64с.

22. Хажіліна І.І. - Профілактика наркоманії: моделі, тренінги, сценарії. М: Изд. Інституту Психотерапії, 2002. - 228с.

23. Ціпоркіна І.В. Кабанова Е.А. - Практична психологія для підлітків, або вся правда про наркотики. М: АСТ - Пресс Книга, 2008. - 288с.

***Інформаційні ресурси:***

24.Сайт ЗДМУ:www.zsmu.edu.ua

25. Сторінка бібліотеки на сайті ЗДМУ:www.zsmu.edu.ua|tip134

**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| Вступ | 3 |
| **Тема 1. Новітні лікарські форми та системи доставки лікарських речовин (трансдермальні терапевтичні системи, спінхалери, спейсери, небулайзери та ін.) та вплив на ефективність лікарських засобів**………………..…………… | 4 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 4 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 5 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 17 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 18 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 18 |
| **Тема 2. Нанофармакологія. Класифікація нанопрепаратів. Особливості механізму дії, токсикологія.**................................................................................... | 19 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 20 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 20 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 29 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 29 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 30 |
| Література………………………………………………………………………………. | 30 |
| **Тема 3. Фармакологічна характеристика стимуляторів аферентних нервів: подразнюючі, гіркоти, відхаркувальні, блювотні препарати; препарати, що містять отрути бджіл та змій**…………………...............……………………………. | 31 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 32 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 32 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 39 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 39 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 40 |
| **Тема 4. Лікарські засоби, що пригнічують ЦНС: засоби для наркозу, спирти**. | 40 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 41 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 42 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 51 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 51 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 52 |
| **Тема 5. Фармакологічні та токсичні аспекти наркоманії і токсикоманії**..……. | 52 |
| Тестові завдання для перевірки початкового рівня знань…………………………… | 53 |
| Інформаційний матеріал……………………………………………………………….. | 54 |
| Практичні завдання…………………………………………………………………….. | 65 |
| Тестові завдання для перевірки кінцевого рівня знань……………………………… | 66 |
| Глосарій…………………………………………………………………………………. | 66 |
| **Література**…………………………………...…………………………………………. | 68 |
| **Зміст**………………………………………………...…………………………………... | 70 |