

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

“Затверджено”
на методичній нараді кафедри фармакології
завідувач кафедри професор Г.В. Зайченко



(підпис)
“ 31 ” серпня 2024 р.
Протокол № 1

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
для аудиторної, позааудиторної та самостійної роботи здобувачів вищої освіти

Навчальна дисципліна	Фармакологія
Модуль №1	Медична рецептура. Загальна фармакологія. Лікарські засоби, що впливають на нервову систему та обмін речовин
Змістовний модуль №3	Лікарські засоби, що впливають на функцію центральної нервової системи. Психотропні лікарські засоби
Тема заняття	Антиконвульсанти. ЛЗ для лікування нейродегенеративних захворювань
Курс	2-й
Факультет	Стоматологічний

1. Актуальність теми

Епілепсія, хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона – це хронічні прогресуючі захворювання центральної нервової системи, що зустрічаються доволі часто. Їх фармакотерапія останнім часом становиться більш ефективною, завдяки сучасним лікарським засобам, якість життя таких пацієнтів значно покращилась. Разом з тим, небажані побічні реакції, що виникають внаслідок тривалого, іноді протягом всього життя людини, потребують ретельного моніторингу та своєчасної корекції.

Епілепсія є дуже поширеним розладом, який характеризується наявністю судомних нападів. Епілепсія уражує 0,5-1 % населення, тобто приблизно 50 млн. людей у всьому світі. Сучасні протиепілептичні препарати (за класифікацією АСХ – N03) ефективно контролюють приблизно 70 % нападів, але 10 % продовжують страждати від нападів приблизно 1 раз на місяць, що серйозно порушує їхню життєдіяльність і працездатність. Тому потреба у підвищенні ефективності лікування залишається доволі актуальною. Також препарати цієї групи використовуються і для лікування чи запобігання судом, спричинених іншими патологічними станами головного мозку наприклад, травмою, інфекцією, пухлиною, інсультом. Саме тому їх ще називають антиконвульсанти (від лат. *convulsio* – судома).

Нейродегенеративні захворювання (НДЗ) об'єднують велику групу хвороб людини, що виникають унаслідок поступової, але масової загибелі нейронів. До нейродегенеративних захворювань відноситься: хвороба Альцгеймера, хорея Гентингтона, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хвороби мотонейрону. На сьогодні НДЗ відносяться до широко поширених – хвороба Паркінсона або Альцгеймера діагностується у 1 людини з 1000. Будь який патологічний процес, що спричиняє загибель нейронів, переважно має незворотні наслідки, що виглядає як повна безперспективність медикаментозної терапії при цих хворобах, за винятком хвороби Паркінсона, при лікуванні якої використовують антихолінергічні та допамінергічні ЛЗ (N04 протипаркінсонічні засоби). Тим не менш, частота нейродегенеративних розладів мозку у осіб похилого віку та епілепсії в усіх вікових групах, їх вплив на суспільство робить актуальним вивчення препаратів різних фармакологічних груп, які мають, окрім основних своїх клас-специфічних ефектів, також нейропротекторну дію і здатність компенсувати, в той чи іншій мірі, нейрональні втрати.

Незважаючи на успіхи сучасної медицини в дослідженні причин та механізмів розвитку епілепсії та НДЗ, постійний пошук нових лікарських засобів для їх лікування, кількість хворих на епілепсію, хворобу Альцгеймера та Паркінсона у світі збільшується, що робить актуальним вивчення препаратів для корекції цих захворювань лікарями будь яких спеціальностей.

Під час візиту пацієнта з епілепсією до лікаря-стоматолога внаслідок психоемоційного напруження може виникнути судомний припадок. Для профілактики подібного стану лікар має зібрати докладний анамнез пацієнта, провести медикаментозну підготовку транквілізаторами. При наявності в анамнезі частих нападів, стоматологічні маніпуляції проводити в присутності лікаря невролога і анестезіолога-реаніматолога.

Також лікар-стоматолог має пам'ятати, що деякі протиепілептичні препарати можуть викликати побічні ефекти з боку ротової порожнини, знати як їх запобігти та лікувати.

2. Навчальні цілі

Знати, як:

- Класифікувати антиконвульсанти та лікарські засоби для лікування нейродегенеративних захворювань за АТС-класифікацією, хімічною будовою, механізмом дії, показаннями до застосування.
- Узагальнити та проаналізувати фармакологічну характеристику протиепілептичних, протипаркінсонічних, лікарських засобів для фармакологічної корекції хвороби Альцгеймера.
- Інтерпретувати показання до призначення протиепілептичних, протипаркінсонічних, лікарських засобів для фармакологічної корекції хвороби Альцгеймера, відповідно до знань їх фармакологічних особливостей.
- Виносити судження про можливість виникнення небажаних побічних реакцій для антиконвульсантів і ЛЗ для лікування НДЗ з метою їх запобігання.
- Пояснювати механізми розвитку небажаних лікарських взаємодій антиконвульсантів і ЛЗ для лікування НДЗ з інш. лікарськими препаратами, їжею, фітопрепаратами.

Вміти:

- Проводити інформаційний пошук щодо фармакологічної характеристики лікарських засобів, які належать до проти епілептичних і протипаркінсонічних.
- Обґрунтовувати вибір певного лікарського засобу, його дозування та спосіб призначення антиконвульсантів та ЛЗ для лікування НДЗ.
- Виписувати / проводити корекцію електронних та традиційних рецептів на ЛЗ цих груп у різних лікарських формах.
- Оцінювати співвідношення користь/ризик при застосування протиепілептичних, протипаркінсонічних та лікарських засобів для фармакологічної корекції хвороби Альцгеймера.

3. Базовий рівень підготовки

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
Латинська мова	Володіти латинськими термінами, що характеризують психічні розлади та захворювання
Нормальна анатомія	Використовувати знання щодо розташування підкоркових структур головного мозку – ретикулярна формація, чорна субстанція, нігрозтріальні дофамінові шляхи, гіпокамп, таламус та ін.
Нормальна фізіологія	Знати основні нейромедіаторні системи та типи рецепторів в ЦНС, що приймають участь у регуляції психо-емоційної, когнітивної та рухової сфер.
Біологічна хімія	Розуміти біохімічні механізми, що лежать в основі сучасного уявлення про молекулярні механізми нейрогенезу і нейроапоптозу, із фокусом на агрегацію білків, оксидативний стрес. Описувати шляхи синтезу, депонування, руйнування та метаболізму нейромедіаторів.
Патологічна фізіологія	Знати етіологію та патогенез епілепсії, нейродегенеративних захворювань; механізми, що відповідають за нейрогенез і

	нейроапоптоз.
Медична психологія	Розуміти поняття «увага», «пам'ять», «сприйняття», «настрій та емоції», «мислення», когнитивний дефіцит; психо- і нейрореабілітація.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття (позааудиторна робота).

4.1.1. Перелік препаратів, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

№	Назва препарату	Форма випуску	Спосіб застосування
Протиепілептичні засоби			
1	Фенобарбітал Phenobarbital N03A A02	Таблетки по 0,05; 0,1 г; 0,005 г для дітей	По 0,05 - 0,2 г 2 рази на день.
2	Фенітоїн Phenytoin N03A B02	Таблетки по 0,117 г	По 0,1 г 3 рази на день після їжі з поступовим підвищенням дози до 0,6 г на добу.
3	Карбамазепін Carbamazepinum N03A F01	Таблетки по 0,2 г, Табл. 0,3 ретард, 0,4 г ретард, 0,6 ретард	По 0,2 г 2-3 рази на день с поступовим підвищенням дози до 0,6-1,2 г на добу. Таблетки ретард 0,3 – 0,4 1-2 рази на добу.
4	Ламотриджин Lamotrigine N03A X09	Таблетки по 0,005, 0,025, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2 г.	Початкова доза 25 мг на день с поступовим підвищенням дози до 100-200 мг на добу за 1-2 прийоми.
5	Вальпроєва кислота Acidum valproicum N03A G01	Таблетки вкриті оболонкою 0,3; 0,5 г. Сироп 5% -100 мл, Амп. 10% - 5 мл. Флакони Сухий ліофілізат для ін'єкцій 0,4 (+ вода для ін'єкцій 4 мл).	Табл - по 1,6-2,4 г на добу під час їжі на 1-2 прийоми. Сироп - добова доза сиропу 20-30 мг/кг за 2-3 прийоми на добу. Ампулу або флакон розчинити у воді для ін'єкцій. Вводити в'в крапельно протягом доби.
6	Габапентин Gabapentin N03A X12	Таблетки 0,3, 0,4 0,6 0,8 г. Капсули 0,1, 0,3, 0,4 г.	Початок лікування по 0,3 три рази на добу. При необхідності добову дозу титрувати до 3,6 г на 3 прийоми.
7	Канабідіол (Епідіолекс) Cannabidiol N03A X	Пероральний розчин 100 мг /мл	Початок лікування 2,5 мг/кг 2 рази на добу. Максимальні дози 10-12.5 мг/кг 2 рази на добу.
Протипаркінсонічні засоби			
8	Тригексифенідил Trihexyphenidyl (Циклодол) N04A A01	Таблетки по 0,002, 0,005 г.	Починати з 0,001 г, підвищуючи до підтримуючої дози 0,006 – 0,016 поділених на 3-5 прийомів. Відмінити поступово знижуючи дозу.

9	Леводопа Levodopa N04BA01 + карбідоба	Таблетки по 0,25 / 0,025, 0,2 / 0,05, 0,1 / 0,025 г.	По 0,25 г 3-4 рази на добу. Початкова добова доза має бути 75–100 мг карбідопи та 300–400 мг леводопи за 3–4 прийоми (застосовують препарат зі співвідношенням карбідопи/леводопи 1:4)
	Леваком	250 мг/25 мг	
10	Амантадин Amantadine N04B B01	Таблетки по 0,1 г.	Починати з дози 0,1 один раз на добу, поступово підвищуючи до 0,1 два рази на добу.
Лікарські засоби для лікування нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу та аміотрофічного бічного склерозу)			
11	Донепезил Donepezil N06D A02	Таблетки по 0,005 г і 0,01 г	0,005 або 0,001 г 1 раз на добу
12	Ривастигмін Rivastigmine N06D A03	Капсули 0,0015; 0,003; 0,0045 г	0,0015 2 рази на добу
13	Набіксімокс Nabiximols (Sativex) N02B G10	Флакони по 10 мл оромукозального спрею В 0,1 мл (1 доза): 2,7 мг дельта-9-тетрагідроканнабіол + 2,5 мг каннабідіол	Починати від 1 дози на добу поступово збільшуючи дозу до досягнення терапевтичного ефекту. Максимальна кількість доз на добу – 12.

4.1.2. Теоретичні аспекти теми, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛЗ для лікування епілепсії та нейродегенеративних захворювань

Розподіл ЛЗ згідно класифікації системи АТС

N ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ

N03 ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ

N03A Протіепілептичні засоби

N03A A Барбітурати та їх похідні (**фенобарбітал**, бензобарбітал)

N03A B Похідні гідантоїну (**фенітоїн**)

N03A D Похідні сукциніміду (етосуксимід)

N03A E Похідні бензодіазепіну (клоназепам, діазепам, мідазолам)

N03A F Похідні карбоксаміду (**карбамазепін**, окскарбазепін, еслікарбамазепін)

N03A G Похідні жирних кислот (**вальпроєва кислота**)

N03A X Інші протіепілептичні засоби (**ламотриджин**, **топірамат**, **габапентин**, **леветирацетам**, прегабалін, лакосамід)

N04 ПРОТИПАРКІНСОНІЧНІ ЗАСОБИ

N04A Антихолінергічні засоби

N04A A Третинні аміни (**тригексифенідил**, біпередин)

N04B Допамінінергічні засоби

N04B A Допа та її похідні (**леводопа**, левадопа+карбідоба,

		левадопа+карбідоба+ентакапон)
	N04B B	Похідні адамантану (амантадин)
	N04B C	Агоністи допаміну (ропінірол, праміпексол , апоморфін, пірибедил, ротиготин)
	N04B D	Інгібітори моноамінооксидази типу B (селегілін , разагілін)
	N04B X	Інші допамінергічні засоби (ентакапон)
N06-07	ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
N06D	Засоби для лікування деменції	
	N06D A	Інгібітори холінестерази (донепезил , ривастигмін , галантамін)
	N04D X	Інші засоби для лікування деменції (мемантин)
N07	Інші засоби, що діють на нервову систему	
	N07X X	Інші засоби, що діють на нервову систему (рилузол , едаравон)

Термін **«епілепсія»** застосовується для визначення групи неврологічних розладів, кожний з яких проявляється періодичними судомними нападами. Судоми є наслідком асинхронних високочастотних розрядів, які генеруються групою нейронів, починаються локально (і це називається «епілептичним вогнищем») і поширюються різною мірою на інші відділи мозку. Місце первинного розряду та ступінь його поширення визначають симптоми, що виникають та проявляються як короткою затримкою уваги, дивним відчуттям чи зміною поведінки («аура»), так і генералізованими судомами, які тривають впродовж декількох хвилин, а при залученні ретикулярної фармації у верхньому стовбурі мозку – із втратою свідомості.

Розрізняють наступні види судом:

- парціальні – при яких розряди починаються локально і залишаються локалізованими – психомоторна і джексонівська епілепсія – повторні посіпування певної групи м'язів, починаючи з одного боку тіла, часто з великого пальця руки, ноги або кута рота.
- генералізовані – охоплюють весь мозок, включаючи ретикулярну формацію, а аномальна електрична активність поширюється в обох півкулях.

Генералізований напад проявляється:

1) безсудомний напад (абсанс, petit mal) – це різновид епілептичного нападу, проявом якого є короткочасне «завмирання» або пильне вдивляння у простір, при цьому в людини зникає усвідомлення того, що відбувається під час нападу.

2) судомний тоніко-клонічний напад (grand mall) – генералізований епілептичний напад, який проявляється втратою свідомості, початковим сильним тонічним напруженням усіх м'язів (тонічна фаза) близько 1 хв, потягом якої колір обличчя стає синюшним, трапляються акти дефекації, сечовипускання та слинотечі. Ця фаза змінюється низкою сильних, синхронних скорочень м'язів, які за 2-4 хв поступово припиняються. Після чого пацієнь ще декілька хвилин залишається в непритомному стані, в потім поступово приходять до свідомості, відчуваючи нездужання та розгубленість.

Важким ускладненням епілепсії є *епілептичний статус* – це серія безперервних нападів, що потребують екстренної медичної допомоги.

Для лікування епілепсії, а також не епілептичних судомних розладів

використовуються **протиепілептичні ЛЗ (антиконвульсанти)**.

Метою призначення протисудомних препаратів є запобігання появі пароксизмальних розрядів без впливу на фізіологічну трансмісію.

Класифікація протиепілептичних ЛЗ (за механізмом дії):

1. Засоби, що пригнічують натрієві канали (*Карбамазепін, Фенітоїн, Ламотриджин, Вальпроєва кислота, Топірамат*)
2. Засоби, що пригнічують кальцієві канали (*Етосуксимід, Вальпроєва кислота, Габапентин, Прегабалін*).
3. Засоби, що активують ГАМК-ергічну систему:
 - 3.1. ЛЗ, що підвищують спорідненість ГАМК-рецепторів до ГАМК і опосередковане ГАМК відкриття хлорних каналів (*Фенобарбітал, Клоназепам, Діазепам, Мідазолам, Топірамат*);
 - 3.2. ЛЗ, що сприяють утворенню ГАМК і перешкоджають інактивації ГАМК (*Вальпроєва кислота*)
 - 3.3. Засоби, що перешкоджають інактивації ГАМК через незворотне інгібування ферменту ГАМК-трансферази (*Вігабатрин*)
 - 3.4. Засоби, що гальмують захоплення ГАМК нейронами та гліальними клітинами (*Тіагабін*).
4. Лікарські засоби, що знижують активність глутаматергічної системи:
 - 4.1. Засоби, що зменшують вивільнення глутамату з пресинаптичних закінчень (*Ламотриджин*)
 - 4.2. ЛЗ, що блокують глутаматні (AMPA) рецептори (*Топірамат*)
5. Засоби, що відкривають калієві канали KCNQ2 і KCNQ3 (*Ретігабін*)
6. Засоби, що активують канабіноїдні рецептори – канабідіол (*Епідіолекс*)

Механізми дії протиепілептичних препаратів спрямовані на пригнічення аномальної нейрональної активності і включають:

I. Посилення опосередкованого ГАМК-синаптичного гальмування шляхом:

- а) активації рецепторів ГАМК_A і опосередкованим ГАМК відкриттям хлорних каналів (**фенобарбітал, клоназепам, діазепам, мідазолам, топірамат**);
- б) незворотнього інгібування ферменту ГАМК-трансферази, що відповідає за інактивацію ГАМК (**вігабатрин**);
- в) гальмування захоплення ГАМК нейронами та гліальними клітинами (**тіагабін**).

II. Зниження електричної збудливості клітинних мембран завдяки блокуванню натрієвих каналів – **карбамазепін, фенітоїн, ламотриджин**. ЛЗ переважно блокують збуджені клітини, які стимулюються повторно, і чим вища частота імпульсів, тим сильніша блокувальна дія. Ці властивості пов'язані зі здатністю ЛЗ блокувати високочастотні розряди, які генеруються при епілептичному нападі, вони не задіяні в низькочастотному фізіологічному збудженні нейронів. ЛЗ переважно зв'язуються з каналами в інактивованому стані, не даючи їм змоги повертатися у стан спокою, і, тим самим, зменшують кількість функціональних каналів, доступних для подальшого потенціалу дії.

III. Пригнічення функції повільних кальцієвих каналів Т-типу (важливо для контролю абсансів) – **етосуксимід, вальпроєва кислота. Габапентин і прегабалін** переважно впливають на кальцієві канали Р-/Q-типу, блокуючи надходження кальцію в нервові закінчення і вивільнення різних неромедіаторів та модуляторів.

IV. Стабілізація мембранного потенціала спокою та контрол підпорогової

збудливості нейронів (попередження початку епілептичного нападу) – ретагабін.

Фармакологічні ефекти і показання до призначення антиконвульсантів:

Протисудомний – здатність попереджати розвиток судом	Парціальні, генералізовані тоніко-клонічні, тонічні, клонічні напади, абсанси
Седативний – зниження психомоторної активності, збудження, неспокою.	Тривожні розлади
Снодійний - здатність впливати на процеси засинання та забезпечувати необхідну тривалість сну	Порушення сну
Анкіолітичний – здатність пригнічувати почуття страху, емоційної напруженості, тривоги і занепокоєння	Біполярні і тривожні розлади
Міорелаксуючий – здатність знижувати тонус скелетних м'язів, скорочуючи рухову активність	Міоклонічні напади
Анальгетичний – здатність знижувати або усувати відчуття болю	Профілактика мігрені, нейропатичний біль, неврит трійчастого нерву

Показання до призначення протиепілептичних ЛЗ

- Генералізовані клоніко-тонічні напади – 1-а лінія – вальпроєва кислота, ламотриджин; 2-а лінія – карбамазепін, топірамат, леветирацетам.
- Парціальні (фокальні) напади – 1-а лінія – карбамазепін, ламотриджин, вальпроєва кислота, клобазам, леветирацетам, топірамат; 2-а лінія – фенітоїн, габапентин.
- Абсанси – 1-а лінія – етосуксамід, вальпроєва кислота; 2-а лінія - ламотриджин, леветирацетам, клоназепам.
- Міоклонічні судоми – 1-а лінія – вальпроєва кислота, топірамат, леветирацетам; 2-а лінія – клоназепам.
- Епілептичний статус – лоразепам в/в, або у разі недоступності вен мідазолам в/м, діазепам в/м або ректально.
- Невралгія трійчастого нерву – карбамазепін, етосуксимід.
- Судомний синдром при правці, еклампсії, отруєнні судомними отрутами – діазепам, толперизон.
- Біполярні розлади – вальпроат, карбамазепін, ламотриджин, топірамат.
- Профілактичне лікування мігрені – вальпроєва кислота, габапентин, топірамат.
- Тривожні розлади – габапентин, прегабалін.
- Нейропатичний біль – габапентин, прегабалін, карбамазепін, ламотриджин.

Особливо небезпечні побічні реакції антиконвульсантів при їх тривалому застосуванні:

- гепатотоксичність (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота)
- агранулоцитоз (фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін)
- апластична, мегалобластна анемія (фенітоїн, фенобарбітал)
- «вовча паща» (фенітоїн)
- тератогенна дія (розщеплення хребта (*spina bifida*) та інші дефекти нервової

трубки (вальпроєва кислота)

- розвиток абстинентного синдрому (бензодіазепіни, габапентин, прегабалін)

Побічні реакції антиконвульсантів з боку ротової порожнини

- гіперплазія ясен (фенітоїн)
- сухість у ротовій порожнині (тригексифенідил)

Невідкладна допомога при епілептичному статусі

1. Забезпечення прохідності дихальних шляхів.
2. Призначення кисню (за потребою).
3. Проведення загальних реанімаційних заходів (за потребою).
4. При тривалості нападу (нападів) до 10 хвилин:
 - Діазепам – 0,3-0,4 мг/кг
 - Розчин глюкози (50 мл 50%) та піридоксину (до 250 мг)
 - Розчин магнію сульфату в/в 7-10 мг/кг (10-15 мл – 25% розчину)
5. Якщо напад (серія нападів) триває більш ніж 10 хвилин:
 - Діазепам – повторно 0,2- 0,4 мг/кг (до 0,5 мг) або розчин вальпроєвої кислоти в/в 500-1000 мг (при наявності попереднього призначення спеціаліста)
6. Транспортування пацієнта до неврологічного відділення /реанімаційного відділення

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (НДЗ) – це група хвороб, в основі яких лежить втрата функціональних властивостей нервової системи та загибель нейронів. Місфолдинг та агрегація білків є першим кроком у багатьох нейродегенеративних захворювань. Місфолдинг означає набуття аномальних конформацій певними нормально експресованими білками, що спричиняє утворення ними великих нерозчинних агрегатів. Місфолдинг часто означає, що гідрофобні залишки, які в нормі мали би бути захищеними всередині білка, потрапляють на його поверхню, що надає молекулам властивості «прилипати» до клітинних мембран і агрегувати, що призводить до загибелі нейронів.

До нейродегенеративних захворювань спричинених таким місфолдингом та агрегацією відносяться:

Хвороба	Білок	Характеристика патології
Хвороба Паркінсона	α-синуклеїн	Тільця Леві
Хвороба Альцгеймера	Бета-амілоїд (Aβ) Тау-білок	Амілоїдні бляшки Нейрофібрилярні клубки
Хвороба Гантінгтона	Гантінгтин	Відсутність тяжких уражень
Бічний міотрофічний склероз	Супероксиддисмутаза	Втрата мотонейронів

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА (в'ялий параліч, ХП) – прогресивне нейродегенеративне захворювання ЦНС, що проявляється порушеннями функцій м'язів переважно у осіб похилого віку. Основними симптомами ХП є брадикінезія (пригнічення довільних рухів), тремор у стані спокою, м'язова ригідність. Порушення нейронів при ХП спричинено неправильним згортанням α-синуклеїну, що призводить до формування у різних віділах мозку білкових агрегатів (тілця Леві).

Хвороба Паркінсона уражує базальні ганглії, характеризується дегенерацією D3-

дофамінпродукуючих рецепторів нігростріарних нейронів мезолімбічної системи середнього мозку та дегенерацією нервових закінчень у смугастому тілі, що призводить до нейротрансмітерного дисбалансу та порушення регуляції виділення ендogenous дофаміну (зменшення дофаміну і збільшення рівня ацетилхоліну) з подальшими моторними порушеннями. Загальна нейродегенерація є причиною деменції та депресії у хворих на ХП.

Ключовим підходом до лікування пацієнтів із ХП впродовж останніх десятиріч залишається корекція нейротрансмітерного, перш за все моноамінового, дисбалансу у центральній нервовій системі. Замісний характер лікування дозволяє знизити смертність у 2–4 рази та завдяки покращенню моторної функції (полегшення моторних симптомів – брадикінезії, ригідності та постуральної нестійкості) на тривалий час зберегти задовільну якість життя пацієнтів, однак не запобігає подальшій дегенерації нігростріарних нейронів.

Класифікація протипаркінсонічних ЛЗ (за механізмом дії)

1. Дофамінергічні засоби.

1.1. Похідні дофаміну, попередники синтезу ендogenous дофаміну:

- леводопа + карбідопа (інгібітор периферичної допа-декарбоксилази)
- леводопа + бенсеразид (інгібітор периферичної допа-декарбоксилази)
- леводопа + карбідопа + ентакапон (інгібітор КОМТ).

1.2. Засоби, що підвищують вміст дофаміну в синаптичній щілині: амантадин.

1.3. Агоністи дофамінових рецепторів:

- бромокриптин
- ропінірол
- праміпексол
- ротиготин
- пірибедил

1.4. Інгібітори моноамінооксидази типу В (МАО-В):

- разагілін
- селегілін

1.5. Інгібітори КОМТ (ентакапон)

2. Блокатори холінорецепторів: тригексифенідил, біперидин, орфенадрин, проциклідин.

3. Агоністи канабіноїдних рецепторів (CB1): тетрагідроканабінол, канабідіол.

Механізми дії протипаркінсонічних ЛЗ:

- **Похідні дофаміну** (леводопа/карбідопа): метаболічне перетворення шляхом декарбоксилювання безпосередньо в ЦНС, підвищення вивільнення дофаміну з уцілілих дофамінергічних нейронів.

- **Агоністи дофаміну** (праміпексол, ропінірол, бромокриптин): селективні D_{2/3} агоністи (за винятком бромокриптину) – стимуляція допамінових рецепторів стріатума.

- **Інгібітори МАО-В** (селегілін, разагілін) – інгібування МАО-В захищає дофамін від екстранейрональної деградації.

- **Інгібітор КОМТ** (ентакапон) – пригнічення активності периферичного ферменту катехол-о-метилтрансферази (КОМТ), що призводить до сповільнення метаболізму леводопа до 3-о-метилдопа (3-ОМД), підвищення її біодоступності та збільшення концентрації дофаміну у мозку.

- **Засоби, що підвищують вміст дофаміну в синаптичній щілині** (амантадин) – збільшує позаклітинну концентрацію дофаміну як шляхом збільшення

вивільнення дофаміну, так і блокади зворотного захоплення в пресинаптичних нервових клітинах; інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, й у такий спосіб чинить антихолінергічну дію.

- **Антагоністи ацетилхоліну** (тригексифенідил, орфенадрин, проциклідин) – блокада центральних мускаринових ацетилхолінових рецепторів, зменшення їх інгібувальної дії на дофамінергічні нервові закінчення, що компенсує нестачу ендogenous дофаміну.

- **Агоністи канабіноїдних рецепторів** (тетрагідроканабінол, канабідіол) – активація CB₁₋₂ рецепторів покращує виживаність дофамінпродукуючих нейронів, антиоксидантний ефект за рахунок стимуляції утворення супероксиддисмутази.

Фармакологічна корекція моторних симптомів при хворобі Паркінсона*

Стратегія	Клас	ЛЗ	Особливості застосування	Побічні реакції
Перша лінія вибору	Попередники дофаміну	Леводопа / Карбідopa	Монотерапія	Ортостатична гіпотензія, запаморочення, головний біль, депресія
Друга лінія вибору	Агоністи дофаміну	Праміпексол, ропінерол	Монотерапія або додаткова терапія до леводопи	Ортостатична гіпотензія, сонливість, запаморочення, інсомнія, аномальні сновидіння, нудота, закрепи
		Бромокриптин	Через побічні ефекти та необхідний моніторинг призначається лише у випадках, коли інші ЛЗ виявилися нефективними	Запаморочення, нудота гіпоглікемія, легеневий фіброз, сонливість, галюцинації, риніт
	Інгібітори МOА-В	Селегілін	Виключно додаткова терапія у пацієнтів зі зниженою відповіддю на леводопу/карбідопу	Головний біль, порушення сну, запаморочення, нудота та гіпотензія
		Разагілін	Монотерапія або додаткова терапія до леводопи/карбідопи	Ортостатична гіпотензія, головний біль, запаморочення, висипання, нудота
		Сафінамід	Додатковий засіб терапії для зменшення симптомів «виключення»	Ортостатична гіпотензія, падіння під час ходьби, збільшення АлАТ і АсАТ, нудота
Третя лінія вибору	Похідні адамантану Антивірусний препарат	Амантадин	Монотерапія або додаткова терапія для лікування дискінезії (мимовільних рухів), спричинених леводопою	Ортостатична гіпотензія, синкопальні стани, периферичні набряки

* J. Young and M. Mendoza «Parkinson's disease: a treatment guide», The Journal of Family Practice , 2018; 67 (5): 276–286.

Терапія дофамінергічними препаратами призводить до розвитку симптомів «виключення» (off-симптомів) і дискінезії (мимовільні рухи). Зазвичай ці ускладнення усуваються додатковим призначенням агоністів дофаміну, інгібіторів MAO-B чи інгібітора катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) – ентакапону.

До інших методів лікування хвороби Паркінсона відносяться спроби проведення активної та пасивної імунізації проти α -синуклеїну, трансплантації нейронів або стовбурових клітин, генна терапія, електрична стимуляція та ін.

ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА прогресуюче дегенеративне захворювання, що характеризується зниженням когнітивних функцій і розвитком поведінкових розладів, які призводять до інвалідизації пацієнта. Хвороба Альцгеймера є найбільш частою формою деменції (60-80%), за нею йде васкулярна деменція (10-25%) і деменція з тільцями Леві (7-25%). Її поширеність різко зростає з віком, приблизно від 2% у віці 65-69 років до 20% у віці 85-89 років.

Загальними симптомами ХА є труднощі з запам'ятовуванням імен та останніх подій, втрата працездатності, апатія та депресія.

ХА пов'язана із втратою нейронів у багатьох ділянках мозку, особливо гіпокампі та основної частині переднього мозку. **Втрата холінергічних нейронів** у гіпокамі та лобній корі є особливістю захворювання і лежить в основі когнітивного дефіциту та втрати короткочасної пам'яті. ХА характеризується двома морфологічними ознаками, а саме наявністю позаклітинних амілоїдних бляшок, що складаються з аморфних позаклітинних відкладень β -амілоїдного білка, і внутрішньонейронних нейрофібрилярних клубків, що містять ниті фосфорильованої форми білка, пов'язаного з мікротрубочками (Тау-білка). Обидва ці відкладення є білковими агрегатами – результатом неправильного згораття нативних білків (місфолдингу).

Інгібітори холінестерази та мемантин – єдині препарати, дозволені для лікування ХА, відносяться до групи **Засобів для лікування деменції (N06D)**.

Інгібітори холінестерази (донепезил, ривастигмін, галантамін) – інгібітори ацетил- та бутирилхолінестерази (за винятком донепезилу, який є селективним блокатором ацетилхолінестерази), сприяють холінергічній передачі, уповільнюючи деградацію ацетилхоліну, що приводить до покращення когнітивних функцій, обумовлених порушенням холінергічної передачі. Мають різний період тривалості фармакологічної дії – донезепил до 24 годин, галантамін і ривастигмін – до 8 год. Застосовуються при ХА легкої та середньої тяжкості.

Антагоністи NMDA-рецепторів (мемантин) – пригнічує надмірну патологічну активацію NMDA-рецепторів, водночас зберігаючи більшу фізіологічну активацію. Він має тривалий період напіввиведення, і його побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, сонливість, закрив, задишку та артеріальну гіпертензію. Застосовується при ХА середньої та тяжкої форми.

Агоністи канабіноїдних рецепторів (тетрагідроканабінол, канабідіол) – стимуляції CB1-2 рецепторів приводить до пригнічення активації мікроглії β -амілоїдом, зменшення нейротоксичності та сприяє збереженню когнітивних функцій.

БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ (БАС) – захворювання з найпоширенішою

формою ураження мотонейронів, при якому їх дегенерація призводить до паралічу та можливої смерті. При БАС дегенерація відбувається в обох верхніх мотонейронах, тих, що несуть інформацію з вищих рухових центрів на спинний мозок, і нижніх мотонейронах, тих, що несуть інформацію з переднього рогу спинного мозку до скелетних м'язів.

В минулому БАС вважався винятково дегенерацією рухових нейронів головного та спинного мозку, що зумовлює параліч і смерть від дихальної недостатності й ускладнень, пов'язаних з нерухливістю. Однак, за сучасним визначенням, – це мультисистемне НДЗ зі специфічними клінічними, невропатологічними та генетичними змінами.

Типовою ознакою БАС вважають дисфункцію рухових нейронів головного та спинного мозку внаслідок окисного стресу, тобто хвороба з'являється через дисбаланс між сприятливими та несприятливими ефектами активних форм кисню. За неконтрольованого окисного стресу шкідливі впливи суттєво переважають, порушується гомеостаз вільних радикалів, що спричиняє ушкодження ліпідів і ДНК.

Невропатологічною ознакою БАС є дегенерація рухового нейрона та втрата аксонів у спинному мозку.

Лікарськими препаратами для лікування БАС є рилузол та едаравон.

Рилузол похідне бензотіазолу. Чинить вплив на механізм глутаматної нейротрансмісії. До якого входять: інгібування вивільнення глутамату; інактивація вольтажзалежних натрієвих каналів; неконкурентна блокада рецепторів N-метил-D-аспарагінової кислоти; стимуляція G-білковозалежних шляхів передачі нервового імпульсу. Рилузол захищає мотонейрони від ексайтотоксичного ефекту глутамінової кислоти та запобігає загибелі нейронів кори головного мозку при гіпоксії. Завдяки блокаді глутаматної нейротрансмісії в експерименті виявляє міорелаксуючу та седативну дію, а також має власний протисудомний ефект.

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфифільності поглинає як жиророзчинні, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Едаравон пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг.

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ (РС) – це захворювання, пов'язане з демієлінізацією нервових аксонів та дегенерацією нейронів, що призводить до уражень, які можуть виникати в усій ЦНС. Поширені симптоми включають проблеми із зором, запаморочення, різнобічність, ходьбою, втомою, жорсткістю м'язів та болючими м'язовими спазмами. Сучасні методи лікування спрямовані на пригнічення нейрозапалення РС препаратами із групи імуномодуляторів (бета-інтерферони), імуносупресантів (теріфлунумід), моноклональних антитіл (наталізумаб, даклізумаб, окрелізумаб), які будуть більш детально розглянуті в темі 14. Для симптоматичного лікування спастичності при РС призначають міорелаксанти центральної дії **баклофен** або рослинний екстракт канабісу **набіксімолс**.

Набіксімолс (Sativex) містить у своєму складі стандартизовані канабіоїди тетрагідроканабінол (ТГК) і каннабідіол (КБД). Механізм дії ТГК пов'язаний із збудженням рецепторів канабіноїду першого (CB1) і другого типів (CB2), що призводить до підвищення апетиту, зменшення болю та зміни в емоційних і когнітивних процесах. На відміну від слабкої агоністичної активності ТГК, КБД діє як негативний алостеричний модулятор канабіноїдного рецептора CB1, найпоширенішого рецептора, зв'язаного з G-

білком (GPCR) в організмі. Канабіноїди проявляють імуносупресивний і нейропротекторний ефекти. Їх ефективність пояснюється інгібуванням секреції інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-23 клітинами мікроглії, а також пригніченням ЦОГ-2 та фактору некрозу пухлини альфа при стимуляції CB2 рецепторів.

4.2. Теоретичні питання до заняття

1. Загальна характеристика антиконвульсантів та лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань.
2. Анатомо-терапевтично-хімічна та інші класифікації протиепілептичних, протипаркінсонічних препаратів та лікарських засобів для лікування деменції.
3. Фармакологічна характеристика протиепілептичних, протипаркінсонічних та лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань (механізми дії, фармакологічні ефекти, показання до застосування, побічні реакції).
4. Невідкладна допомога при епілептичному статусі.
5. Особливості виписування та обігу психотропних лікарських засобів.
6. Фармакологічна характеристика ЛЗ, що входять до іспиту «КРОК-1. Стоматологія»: **натрію вальпроат, карбамазепін, прегабалін, леводопа/карбідopa.**

4.3. Практичні завдання, які виконуються при підготовці до заняття (позааудиторна робота)

4.3.1. Визначте препарат та надайте фармакологічну характеристику у форматі «фармакологічного ланцюжка»: МНН → групова належність → механізм дії → основні фармакологічні ефекти → показання до призначення. Результати внести у таблицю.

1. Протиепілептичний препарат, що застосовують при усіх видах судомних нападів.
2. Протиепілептичний засіб похідний карбоксаміду, що застосовують для лікування невралгії трійчастого нерву (N03A F01).
3. Протиепілептичний препарат для профілактичного лікування мігрені (N03A X11).
4. Протиепілептичний ЛЗ нової генерації, структурний аналог ГАМК, що переважно впливає на кальцієві канали P-/Q-типу (N03A X12).
5. Похідне гідантоїну, яке при лікуванні епілепсії у вагітних жінок, підвищує ризик народження дитини з вадами розвитку, зокрема такої аномалії як «вовча паща».
6. ЛЗ першої лінії/першого вибору для лікування хвороби Паркінсона, дозволений для монотерапії при лікуванні моторних порушень.
7. ЛЗ для лікування хвороби Паркінсона — інгібітор катехол-о-метилтрансферази.
8. М-холіноблокатор центральної дії для лікування хвороби Паркінсона.
9. Агоніст канабіноїдних рецепторів для лікування хвороби Паркінсона й Альцгеймера, синдромів Драве та Леннокса-Гасто

№	МНН	Фарм. група	Механізм дії	Фарм. ефект	Показання для призначення	Лікарська форма. Шлях введення
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						

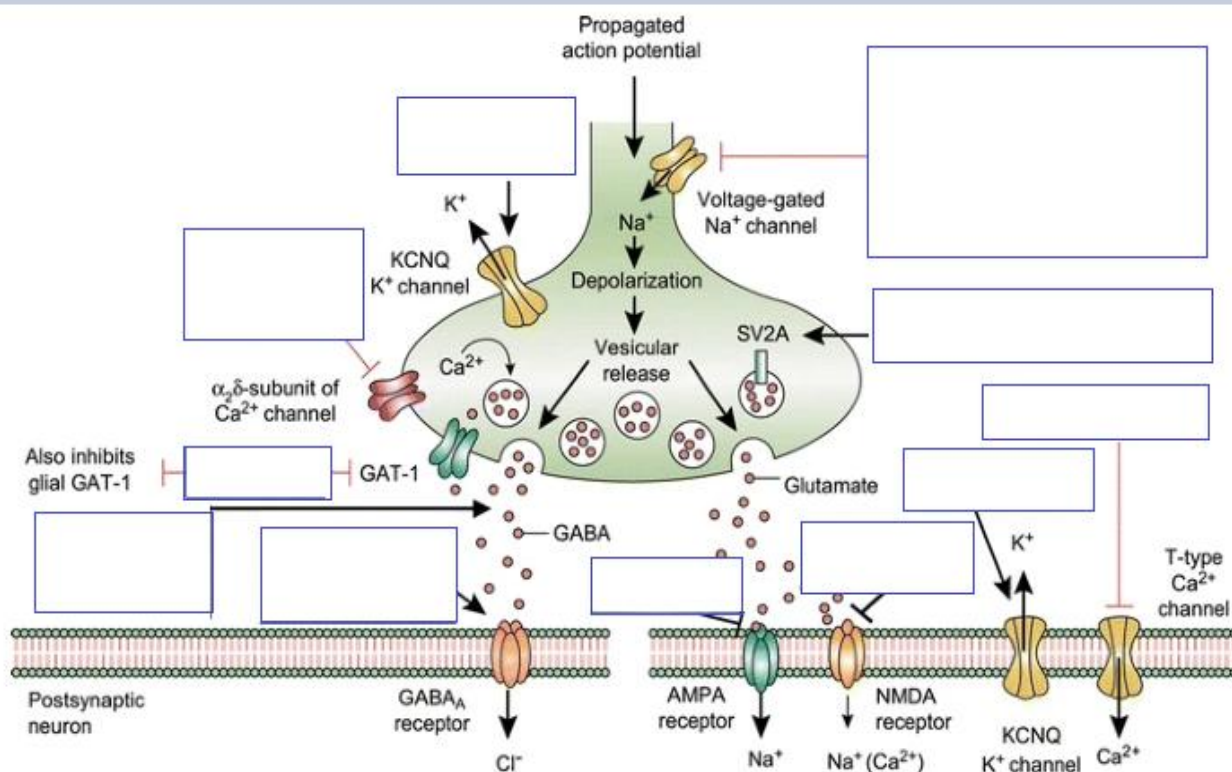
6.						
7.						
8.						
9.						

5. Практичні завдання, які виконуються на занятті (аудиторна робота):

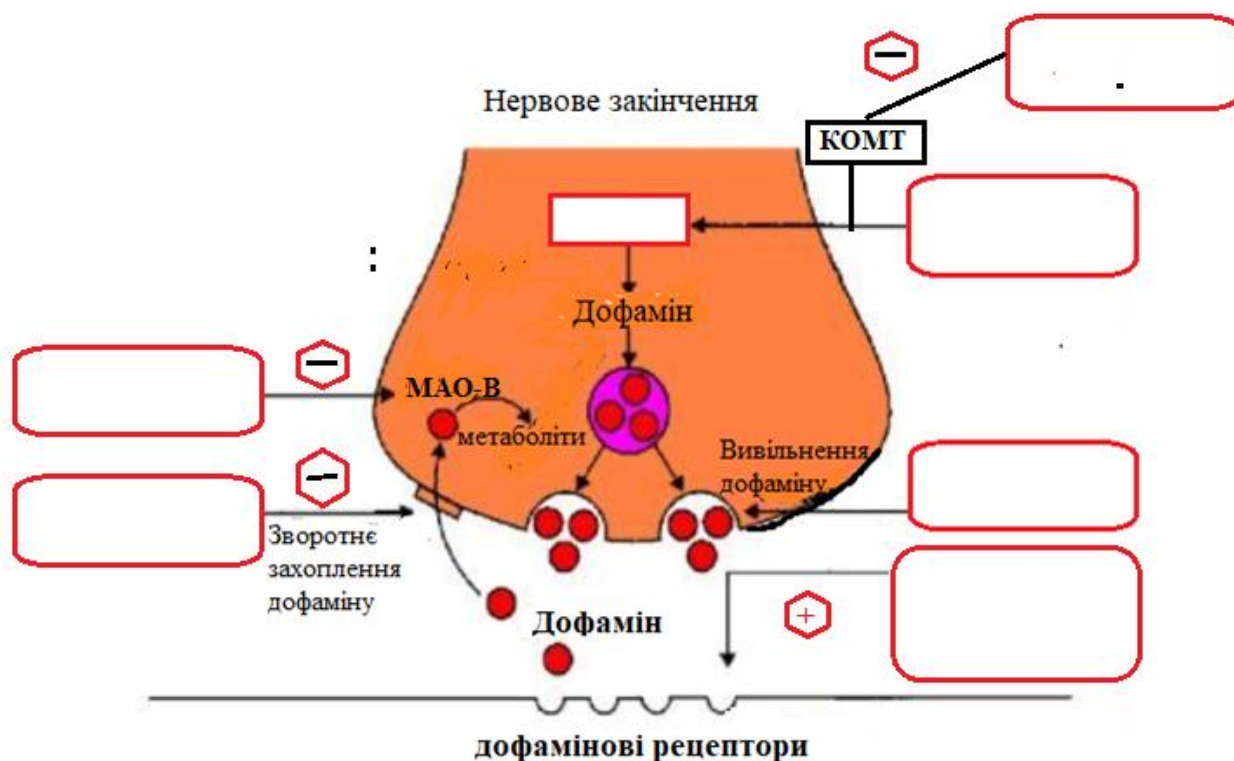
5.1. Ознайомитися в навчальній аптеці кафедри з ЛЗ за темою заняття, визначити їх приналежність до фармакологічної групи, показаннями до призначення, формою відпуску.

5.2. Узагальнити основні механізми дії препаратів (заповнити блок-схеми)

5.2.1. Механізми дії протиепілептичних лікарських засобів



5.2.2. Механізм дії протипаркінсонічних лікарських засобів



5.3. Фармакологічна характеристика протиепілептичних та протипаркінсонічних ЛЗ

Уважно проаналізувавши історії хвороби пацієнтів неврологічного відділення лікар-інтерн розробив таблицю порівняльної характеристики лікарських препаратів, які вводили пацієнтам з метою лікування епілепсії та хвороби Паркінсона.

Відтворіть логічні ланцюжки: лікарський засіб — механізм дії — показання.

Бокс А Лікарський засіб	Бокс В Механізм дії	Бокс С Показання
Вальпроєва кислота		
Леводопа		
Діазепам		
Амантадин		
Карбамазепін		

Бокс В Механізм дії		Бокс С Показання	
A	Активація рецепторів ГАМК _A	I.	Противірусний препарат для лікування хвороби Паркінсона
B	Пригнічення функції натрієвих каналів	II.	Невідкладна допомога при епілептичному статусі
C	Пригнічення активності ферменту ГАМК-трансферази, натрієвих і кальцієвих каналів	III.	Генералізовані судоми, невралгія трійчастого нерву
D	Збільшує вивільнення допаміну блокує його зворотне захоплення в пресинаптичних нервових клітинах, інгібує вивільнення ацетилхоліну	IV.	Генералізовані, парціальні судоми, абсанси, біполярні розлади
E	Активація дофамінових рецепторів. Попередник допаміну.	V.	Препарат першої лінії для лікування моторних симптомів хвороби Паркінсона

5.4. Заповніть таблицю «Основні фармакологічні ефекти антиконвульсантів і протипаркінсонічних ЛЗ»

1. Пацієнту, який хворіє на генералізовану епілепсію з тоніко-клонічними судомами, був призначений препарат — інгібітор активності ГАМК-трансферази, блокатор натрієвих і кальцієвих каналів.

1. Визначте ЛЗ. _____

2. Наведіть показання для його призначення. _____

2. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на ригідність м'язів, скутість рухів, постійний тремор рук. На основі обстеження лікар встановив діагноз - хвороба Паркінсона.

1. Зробіть раціональний вибір препарату: _____

2. Групову приналежність ЛЗ _____

3. Механізм дії ЛЗ _____

3. Для купірування епілептичного статусу хворому ввели препарат із групи бензодіазепіну. Визначити:

1. Лікарський препарат _____

2. Механізм дії ЛЗ _____

3. Основні фармакологічні ефекти ЛЗ _____

4. До лікаря стоматолога звернувся пацієнт із скаргами на гострий, різучий біль в правій частині голови, що «віддає» на бічну частину голови, біль в області внутрішнього кута ока, який супроводжується слюзотечею. Був виставлений діагноз: невралгія трійчастого нерву.

1. Який протиепілептичний препарат, похідне карбоксаміду, може бути призначений хворому? _____

2. Механізм дії ЛЗ _____

3. Основні фармакологічні ефекти ЛЗ _____

4. Показання для призначення. _____

5. Пацієнт отримує лікування препаратом із групи «ЛЗ для лікування деменції» - інгібітор NMDA- рецепторів.

1. Який препарат приймає пацієнт? _____

6.4. КРОКУємо разом. Тести для самоконтролю

1. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на ригідність м'язів, скутість рухів, постійний тремор рук. На основі обстеження лікар встановив діагноз - хвороба Паркінсона. Зробіть раціональний вибір препарату: А. Фенобарбітал В. Дифенін С. Леводоба Д. Сибазон Е. Етосуксимід	2. В неврологічній клініці знаходиться хворий, страждаючий великими судомними нападами (grand mal) с втратою свідомості, мимовільним сечовипусканням та наступною амнезією. Який засіб із перерахованих слід використати для лікування grand mal? А. Натрію вальпроат В. Леводоба С. Натрію бромід. Д. Рисперидон
---	--

	Е. Тригексифенідил
3. Лікар обговорював з колегами застосування нового протиепілептичного засобу – натрію вальпроату. Який механізм дії препарату? А. Стимуляція активності Ca^{2+}-залежної АТФ-ази В. Стимуляція активності ферменту ГАМК-трансферази С. Пригнічення активності Ca^{2+}-залежної АТФ-ази Д. Пригнічення активності ферменту ГАМК-трансферази Е. Пригнічення моноамінооксидази	4. Чоловіку, у якого внаслідок черепно-мозкової травми розвинулась фокальна епілепсія, призначили протиепілептичний засіб, в основі лікувальної дії якого лежить блокада натрієвих каналів. Препарат також широко використовується в неврологічній практиці для лікування невралгії трійчастого нерву. Визначте засіб. А. Нітразепам В. Карбамазепін С. Вальпроат натрію Д. Леводопа. Е. Золпідем.
5. У хворого після травми періодично відмічаються генералізовані тоніко-клонічні судоми із втратою свідомості, які потім змінюються загальним пригніченням центральної нервової системи. Які препарати слід призначити хворому? А. Протиепілептичні В. Протипаркінсонічні С. Транквілізатори Д. Нейролептики Е. Антидепресанти	6. У хворого спостерігаються повторні напади епілептичних судом із відсутністю свідомості між ними (епілептичний статус). Який засіб в цьому випадку треба використати в першу чергу для усунення судом? А. Натрію бромід В. Ламотриджин С. Карбамазепін Д. Діазепам Е. Леводопа
7. Чоловіку, який хворіє на паркінсонізм, призначили препарат Леводопа. Приймання ліків швидко поліпшило стан пацієнта. Який механізм дії цього лікарського засобу? А. Стимуляція М-холінорецепторів В. Стимуляція синтезу дофаміну С. Блокада М-холінорецепторів Д. Антихолінестеразна дія Е. Стимуляція дофамінових рецепторів	8. На підставі скарг хворої на порушення самопочуття та результатів проведеного обстеження, лікар призначив патогенетичне лікування: препарат ліводопу. Яке з перерахованих захворювань було діагностовано у хворій. А. Паркінсонізм. В. Епілепсія. С. Алкоголізм. Д. Шизофренія. Е. Депресія
9. До лікаря звернулася жінка (62 роки), у якої останнім часом з'явилися скутість рухів, постійний тремор рук, ригідність м'язів. Було встановлено діагноз - хвороба Паркінсона та призначене патогенетичне лікування. Який з перерахованих препаратів був призначений? А. Клоназепам В. Фенітоїн С. Фенобарбітал	10. До лікаря звернувся пацієнт з приводу хвороби Паркінсона. Відомо, що хворий страждає також на глаукому. Якому з наведених препаратів треба надати перевагу? А. Атропіну сульфат В. Тригексифеніділ. С. Леводопа. Д. Скополаміну гідробромід. Е. Клоназепам.

D. Діазепам E. Леводопа	
11. До лікаря звернувся пацієнт з приводу хвороби Паркінсона. Враховуючи супутню патологію (глаукома) хворого, лікар обрав засіб, що підвищує кількість дофаміну в ЦНС. Який з наведених препаратів має такий механізм дії? A. Леводопа. B. Тригексифеніділ. C. Атропіну сульфат. D. Скополаміну гідробромід. E. Клоназепам	12. Хворому на паркінсонізм призначили препарат ліводопу, який швидко покращив його стан. Який механізм дії цього лікарського засобу? A. Антихолінестеразна дія. B. Блокада м-холінорецепторів. C. Стимуляція адрено-рецепторів. D. Стимуляція синтезу дофаміну. E. Стимуляція м-холінорецепторів
13. Чоловік 50 років, у якого наявна хвороба Паркінсона, застосовує лікарський засіб, який утворюється в організмі з тирозину і є попередником дофаміну. Пацієнт зазначає зменшення тремтіння кінцівок, збільшення об'єму рухів, поліпшення уваги. Який препарат використовує пацієнт? A. Діазепам B. Леводопа C. Циклодол D. Скополамін E. Натрію вальпроат	14. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на ригідність м'язів, скутість рухів, постійний тремор рук. На основі обстеження лікар встановив діагноз - хвороба Паркінсона. Який препарат доцільно призначити пацієнту? A. Леводопа B. Сінестрол C. Ферковен D. Кетопрофен E. Неоміцин
15. Чоловіку 70 років, страждаючому хворобою Паркінсона, був призначений препарат леводопа. Через тиждень стан хворого значно покращался. Який механізм дії лікарського засобу? A. Гальмування гістамінергічної системи B. Гальмування холінергічної системи. C. Активація дофамінової системи. D. Гальмування серотонінергічної системи. E. Активація енкефалінової системи	16. Хворому, схильному до депресивних реакцій поставлений діагноз – епілепсія. Лікар призначив пацієнту препарат – похідний вальпроєвої кислоти, який збільшує рівень ГАМК у ЦНС, покращує психічний стан, зменшує страхи, не викликаючи гіпогенного ефекту. Визначте протиепілептичний препарат A. Натрію бромід B. Магнію сульфат C. Фенобарбітал D. Натрію вальпроат E. Елеутерокок
Жінка 56 років страждає на епілепсію. Який препарат необхідно призначити? A. Натрію вальпроат B. Анальгін C. Циклодол D. Леводопа E. Диклофенак натрію	A.
Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на	Хворому на паркінсонізм призначили препарат

ригідність м'язів, скутість рухів, постійний тремор рук. На основі обстеження лікар встановив діагноз - хвороба Паркінсона. Зробіть раціональний вибір препарату: A. Леводоба B. Дифенін C. Фенобарбітал D. Сибазон E. Етосуксимід						леводопу, який швидко покращив його стан. Який механізм дії цього лікарського засобу? A. Стимуляція синтезу дофаміну B. Блокада м-холінорецепторів C. Стимуляція дофамінових рецепторів D. Антихолінестеразна дія E. Стимуляція м-холінорецепторів				
17. Під час вагітності жінка, хвора на епілепсію, приймала протисудомний засіб натрію вальпроат. Пологи наступили в строк, але народилась дитина з вадами розвитку - ущелиною хребта. Як називається описана дія препарату? A. Тератогенна дія B. Алергічна реакція C. Тахіфілаксія D. Толерантність E. Сенсibiliзуюча дія						18. Жінці, що страждає на паркінсонізм, призначили препарат леводопу. Через деякий час стан хворої значно покращився. Визначте механізм дії призначеного препарату A. Стимуляція синтезу дофаміну B. Блокада м-холінорецепторів C. Стимуляція дофамінових рецепторів D. Антихолінестеразна дія E. Стимуляція м-холінорецепторів				
19. A 56-year-old woman is registered with a psychoneurologic dispensary due to her suffering from epilepsy, specifically, minor attacks (pti mal) What drug is the most efficient in this case? A. Trihexyphenidyl B. Phenytoin C. Sodium valproate D. Levodopa E. Phenobarbital						20. A patient with epilepsy and depressive reaction has been administered a drug that reduced epilepsy manifestations and improved the patient's psychic condition A. Ethosuxemide B. Sodium valproate C. Amitriptyline D. Phenytoin E. Phenobarbital				
21. A 56-year-old female patient is regi-strated in a psychoneurologic dispensary due to her suffering from epilepsy, specifically, minor attacks (pti mal. What drug is most efficient in this case? A. Sodium valproate B. Phenobarbital C. Trihexyphenidyl D. Levodopa E. Phenytoin						22. A patient suffering from parkinsonism has been prescribed levodopa, which resulted in rapid improvement of the patient's condition. What mechanism of action is characteristic of this drug? A Anticholinesterase action B Block of muscarinic receptors C Stimulation of dopamine receptors D Stimulation of dopamine synthesis E Stimulation of muscarinic receptors				
1. C	2. A	3. D	4. B	5. A	6. D	7. B	8. A	9. E	10. C	11. A
12. D	13. B	14. A	15. C	16. D	17. A	18. A	19. C	20. B	21. A	22. D

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1 / Джеймс М. Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гемфрі П. Ранг;

- наук. ред. перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович. – К. : ВСВ «Медицина», 2021 - 588 с.
2. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.2 / Джеймс М.Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гемфрі П. Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович. – К. : ВСВ «Медицина», 2022. – 342 с.
 3. Фармакологія з основами патології : підручник / Ю.М. Колесник, І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, О.О. Нагорна, Н.В. Бухтіярова, С.А. Моргунцова, Г.В. Зайченко. – Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
 4. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти / І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, Н.В. Бухтіярова, Т.А. Самура, Т.А. Бухтіярова, О.О. Нагорна, С.А. Моргунцова, А.А. Єгоров, О.В. Риженко, О.В. Тихоновський. – Запоріжський державний медичний Університет. – Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
 5. Фармакологія : підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти / І.С. Чекман, В.М. Бобирьов, В.В. Кресюн, В.В. Годован, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак, Т.В. Кава, Г.Ю. Островська Т.А.Петрова, Л.М.Рябушко. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
 6. Фармакологія: підручник для студ. мед. ф-тів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак [та ін.]; за ред. проф. І.С. Чекмана. – Вид.4-те. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 784 с

Додаткова

1. Нові клінічні протоколи: психіатрія : для лікарів-психіатрів, наркологів та психотерапевтів на стаціонар. етапі лікування пацієнтів, а також для сімейн. лікарів і неврологів. – Київ : Проф. видання. Україна, 2020. – 265 с. <https://library.gov.ua/novi-klinichni-protokoly-psyhiatriya/>
2. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Психіатрія". Наказ МОЗ України № 59 від 05.02.2007 <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-07/sp:max50:nav7:font2#Text>
3. Психіатрія і наркологія : підручник / В.Л. Гавенко, В.С. Бітенський, В.А. Абрамов та ін. ; за ред. В.Л. Гавенка, В.С. Бітенського. — 2-ге вид., переробл. і допов. — К. : ВСВ "Медицина", 2015. — 512 с.
4. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx-index. Довідкове, спеціалізоване медичне, фармацевтичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних. – 5 вид. довн. та перероблене. – К. : Фармацевт практик. – 2021. – 832 с.
5. Prasan R. Bhandari Textbook of Pharmacology / Prasan R. Bhandari. – Thieme, 2022. – 888 p.
6. Patient Assessment in Clinical Pharmacy : A Comprehensive Guide / by editor Sherif Hanafy Mahmoud. – Springer Nature Switzerland, 2019. – 439 p.
7. Rang and Dale's Pharmacology / [H. P. Rang, J. M. Ritter, R. J. Flower et al.]. – [9th ed.]. – Elsevier17Ltd., 2019. – 808 p.
8. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
9. Whalen Karren Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology / K. Whalen. – Wolters Kluwer Health, 2018. – 576 p.

10. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology / B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor. – [14th ed.]. – The McGraw-Hill Companies, Inc., 2018. – 1250 p.
11. Color atlas of pharmacology, 5th edition, revised and expanded / Heinz Luellmann, Klaus Mohr, Lutz Hein, Detlef Bieger [et al.]; 174 color plates by Juergen Wirth. // New York; Thieme Stuttgart. – 2017. – 416 p.

Інформаційні ресурси

1. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL
2. British Medical Journal (BMJ) BMJ Publishing Group Ltd - www.bmj.com
3. Clinical Pharmacology and Therapeutics, Nature publishing group –
4. www.nature.com/cpt
5. The Lancet, Elsevier Limited - www.thelancet.com
6. Библиотека Кокрейн - www.cochrane.org
7. <http://ir.library.nmu.com/>
8. <http://www.nbuv.gov.ua/>
9. <https://library.gov.ua/>
10. <https://polska.library.gov.ua/>
11. https://interchem.ua/uploads/drugs/teofedrin_IC_R_%D1%96nstr_utv_gec_adres_sait.pdf