Дадова А.В., Кудеева А.Ю.**Нейротоксичность лекарственных средств***Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова
(Россия, Владикавказ)*

doi: 10.18411/lj-05-2021-45

Аннотация

В статье приведены предрасполагающие факторы нейротоксичности, а также механизмы её развития. На примере нейроактивных лекарств (антиконвульсанты, анестетики и психотропные средства) рассмотрено их воздействие в антенатальном периоде и во время кормления грудью. В постнеонатальном периоде заметную роль в оказании нейротоксического эффекта играют антибиотики, в частности β -лактамы и фторхинолоны.

Ключевые слова: нейротоксичность, антиконвульсанты, психотропные средства, анестетики, антибиотики, беременность, кормление грудью, фетальный антиконвульсантный синдром.

Введение.

Нейротоксичность — нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы).

Нейротоксичность лекарственных средств (ЛС) только усиливается, ещё с ранних времён XX века. Во-первых, ввиду её важности, а, во-вторых, в связи с колоссальным ростом лекарственного рынка и многочисленности лекарственных средств, у которых был отмечен нейротоксический эффект — антибиотики, глюкокортикостероиды, противовирусные средства, антипсихотики, анестетики, антиконвульсанты и др.

Предрасполагающие факторы

Прежде всего это способность лекарственных средств проникать и накапливаться в ЦНС.

Вероятность нейротоксичности лекарственных средств в большинстве случаев почечная и (или) печёночная недостаточность с нарушением элиминации, отягощённый анамнез по нейропсихическим заболеваниям и структурные аномалии головного мозга. Кроме того, поскольку влияние лекарственных средств на мозг может начаться ещё антенатально и продолжиться в период кормления грудью, то будут иметь значение такие фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов, как их способность пересекать плаценту, а в последующем накапливаться в грудном молоке.

Но, главным предрасполагающим фактором нейротоксичности лекарственных средств у детей является их незрелый, но интенсивно развивающийся мозг, с наиболее ранним периодом — от 6 мес до первых нескольких лет постнатальной жизни.

Рассмотрим, прежде всего, нейротоксические последствия применения тех лекарственных средств, которые и предназначены для воздействия на ЦНС — антиконвульсанты и анестетики.

Антиконвульсанты (АК)

Несмотря на длительную историю применения фенобарбитала, фенитоина и газовых анестетиков — галотан, изофлюран и т.д их влияние на развитие мозга всё ещё плохо изучено. По этой причине применение этих и других нейроактивных

лекарственных веществ во время беременности является одной из острых проблем неонатологии, неврологии и клинической фармакологии.

Все АК тератогенны в той или иной степени. Однако их тератогенность связывается, прежде всего, со старыми препаратами такие как фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин и, особенно, вальпроаты.

В целом частота пороков развития (включая ЦНС) у детей, рождённых от матерей, принимавших АК, составляет примерно 4—6% против 2—4% у не принимавших эти препараты.

Риск тератогенности АК помимо упомянутых факторов, во многом определяется особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременной и плода.

В условиях приёма беременной лекарственных средств плацента является элиминирующим органом, а плод становится невольным восприимчивым, объектом лечения, но его развивающийся мозг мало приспособлен для противодействия лекарственным препаратам.

Но существуют у беременной и внутриутробного ребёнка также контрнегативные, фетопротективные механизмы по отношению к принимаемым лекарственным средствам и их немало.

Предполагается также существование генотипа, особо чувствительного к тератогенному влиянию АК. Так, по данным только 6% беременных женщин с эпилепсией, лечившихся несколькими АК, рожают детей с большими пороками и 3,7% женщин, получавших монотерапию.

Помимо оказания тератогенного эффекта у фенobarбитала, были описаны также отдельные случаи абстинентного синдрома у новорождённых. Неонатальный синдром отмены, кроме того, встречался у новорождённых, чьи матери во время беременности принимали антидепрессанты циталопрам или флуоксетин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Антидепрессанты

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Препаратом самого начального выбора, чаще всего, предлагаю пароксетин или сертралин, который создаёт достаточно не высокие концентрации в грудном молоке и сыворотке ребёнка и с минимальной суммой побочных эффектов — повышенная раздражительность, беспокойство, бессонница..

Флуоксетин не рассматривается, как препарат выбора при лактации из-за продолжительного периода полувыведения) и способности накапливаться в крови новорождённого с угрозой появления тяжёлых неврологических осложнений.

Антипсихотики

1. Препараты I поколения, хлорпромазин и флуфеназин. Данные препараты могут кумулировать с появлением успокаивающего эффекта у грудного ребёнка. А вот галоперидол относится к более безопасным, хотя и наблюдается снижение темпов психомоторного развития.

2. Трициклические антидепрессанты.

В группе ТЦА более известными и безопасными препаратами являются нортриптилин и имипрамин, которые проявляют малейшие концентрации в крови грудного ребёнка. Кормящей грудью женщине нельзя принимать доксепин, вследствие присутствия метаболита продолжительного типа действия и способного вызвать у ребёнка угнетение дыхательной системы.

Атипичные антипсихотики. Рисперидон, а клозапин (вследствие накапливаемости в грудном молоке при продолжительном приёме и вызывающая сон, задержки реви и даже судороги, в виде различных мышечных подергиваний), не рекомендуется женщинам в момент лактации.

Достаточно безопасным считается кветиапин, придающие совсем не высокие концентрации в молоке и тем самым в крови ребёнка, что и подтверждает его достаточно хорошую переносимость.

Анестетики

При проведении общего обезболивания роженицы в случае патологических родов у новорождённого возможно появление угнетения ЦНС. При применении внутривенных препаратов для обезболивания их элиминация зависит от биотрансформации в печени и экскреции через почки. Выход из анестезии) может быть более долгим, чем при применении ингаляционных средств, а именно, таких как закись азота, севофлуран, галотан.

Однократное применение данных лекарственных форм ведёт к маловероятному проявлению серьёзных нейротоксических эффектов.

Такой нейрогенез в областях мозга продолжается всю жизнь, то с окончанием критического момента в развитии мозга не прекращается плохое влияние на него лс.

Так, клиническая картина злоупотребления психоактивными веществами у детей школьного возраста в 76,2% случаев характеризуется уменьшением интеллектуальных функций. Более широким спектром нейропсихических нарушений обладают антиконвульсанты и здесь выделяется фенобарбитал.

К сожалению, нейротоксичность не заканчивается приёмом только нейроактивных препаратов. Лекарств, у которых специфическими эффектами считаются нарушение центральной или периферической нервной системы, прилично длинный список.

Как известно, немалое количество побочных реакций в том числе, появлялось при использовании антибиотиков.

β-лактамы

Нейротоксичность, ассоциированная с этой группой антибиотиков, разнообразна: энцефалопатия, нарушение ментального статуса, судороги, тремор, эпилептический статус.

Механизм:

- Концентрационно-зависимый конкурентный антагонизм
- Индукция высвобождения цитокинов, оказывающих токсичность
- повышение глутаматергической активности;

Предрасполагающие факторы:

- высокие дозы
- почечная недостаточность
- аномалии ЦНС

Фторхинолоны

Спектр нейропсихических нарушений при использовании данного типа антибиотиков также достаточно широк: транзиторные психозы, инсомния, тревожность, депрессия, головная боль, достаточно большое количество раз могут появляться судорожные реакции, главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лс.

Механизм этих осложнений видится в обратном действии фторхинолонов связыванию γ-аминомасляной кислоты со своим рецептором.

Отмечается, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью.

Нафазолин (Нафтизин) — средство для лечения ринита— противопоказан детям до 1 года в концентрации 0,05% и до 18 лет в концентрации 0,1%. Вследствие резорбции из носовой полости может проявлять сильное нейротоксическое действие — тяжёлое угнетение ЦНС.

Пропофол — наркотическое неингаляционное средство для поддержания анестезии и обеспечения седации у больных, находящихся на ИВЛ. Используется, как лучшее средство в анестезиологии. Однако превышение дозы выше 4 мг/кг/ч и длительности инфузии более 48 ч сопровождается рабдомиолизом, почечной недостаточностью и утратой сознания вплоть до глубокой комы.

Винкристин — противоопухолевый препарат растительного происхождения. К особенностям относится активная биотрансформация в печени.

Таким образом, нейротоксичность нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, располагая от ототоксичности, и нейропатии и нейромышечной блокады до нарушения сознания, а после и различных типов мышечных подергиваний, а именно судорог.

Риск нейротоксичности, с различными классами лекарственных средств, включает полярные возрастные группы, осложнение заболевания, этногенетические особенности, печеночную или почечную недостаточность, разные нейropsychические заболевания.

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Издательство «Гарант», 2016.
2. Ушкалова Л.В., Ушкалова Е.А. Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания. Фарматека. 2013; 1: 55—63.
3. Клиническая фармакология при беременности. Под редакцией Х.П. Кьюмерле и К. Брендела. «Медицина», 1987; 1: 193—216
4. Каширская Е.И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование здоровья детей, развивающихся под воздействием психоактивных веществ. Автореферат докторской диссертации. Астрахань, 2010.
5. Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике». Логета». М.: 1998.
6. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: 2000.

Епхиева М.Р.

Глазные капли, применяемые в офтальмологии

*Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л Хетагурова
(Россия, Владикавказ)*

doi: 10.18411/lj-05-2021-46

Анатация

Офтальмологические капли — это стерильные лекарственные растворы на водной или же масляной основе, которые вводятся в глаза для лечения или профилактики всевозможных глазных болезней.

Ключевые слова: глазные капли, стерильность, механические включения, пролонгированное действие.

Abstract

Ophthalmic drops are sterile medicinal solutions based on water or oil, which are injected into the eyes for the treatment or prevention of various eye diseases.

Key words: eye drops, sterility, mechanical inclusions, prolonged action.

По типу действия глазные капли можно поделить на некоторое количество видов: **противоинфекционные** капли глазные при разных инфекциях глаз; **противоаллергические** капли глазные при аллергических глазных болезнях; **противовоспалительные** капли глазные при воспалительных процессах, не имеющих инфекционный характер; глазные капли **при глаукоме**; глазные капли **при катаракте**;