

* ФАРМАКОЛОГИЯ ЦНС

Средства для наркоза.
Снотворные средства.
Алкоголи.

Средства для наркоза

Наркоз – обратимое угнетение ЦНС, которое сопровождается:

- **потерей сознания,**
- **утратой чувствительности,**
- **снижением рефлекторной возбудимости и мышечного тонуса**

Во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций

ИЗ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ НАРКОЗА

- **10 декабря 1844 г. – зубной врач Холас Уэлс – удаление зуба под закисным наркозом (идея возникла после демонстрации лектором Г. Колтоном «веселящего газа» на аптекаре Кули, который ушибся и не почувствовал боли.**

1845 г. - хирург Кроуфорд Лонг – удаление опухоли на шее под эфирным наркозом.

- **16 октября 1846 г.- состоялась первая, ставшая широко известной человечеству, операция с использованием эфирного наркоза:**
- **Чарльз Джексон – химик, автор идеи;**
- **Уильям Мортон – разработал метод, давал наркоз;**
- **Дж. Уорен- хирург, оперировал**

Классификация

I. Средства для ингаляционного наркоза

1. Летучие жидкости

Диэтиловый эфир (1846) Галотан (1956)

Энфлуран (1973) Изофлуран (1981)

Севофлуран

2. Газообразные средства

Закись азота

II. Средства для неингаляционного наркоза

Теопентал-натрий Гексобарбитал

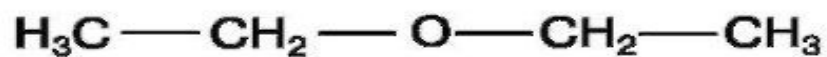
Метогекситал

Пропанидид Пропофол Кетамин

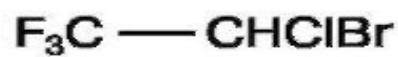
Химические структуры некоторых средств для наркоза

I. Органические соединения

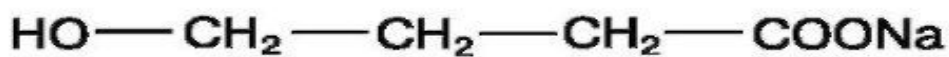
Алифатические



Эфир для наркоза

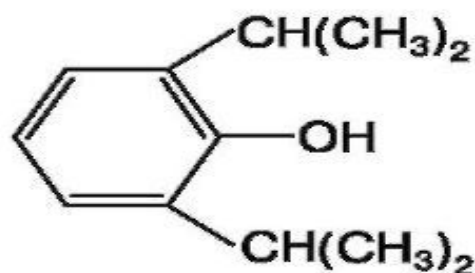


Фторотан

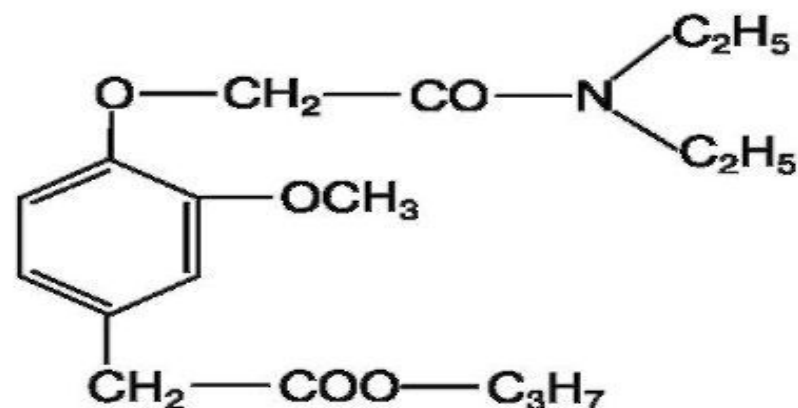


Натрия оксибутират

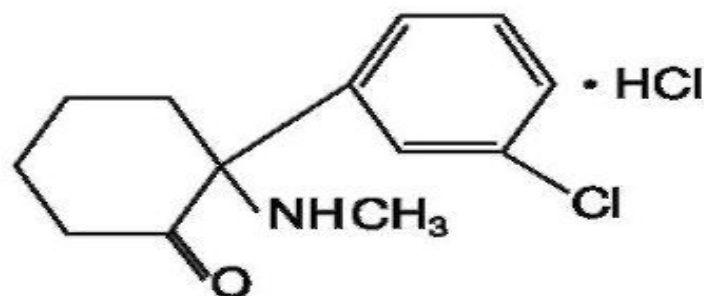
Ароматические



Пропофол

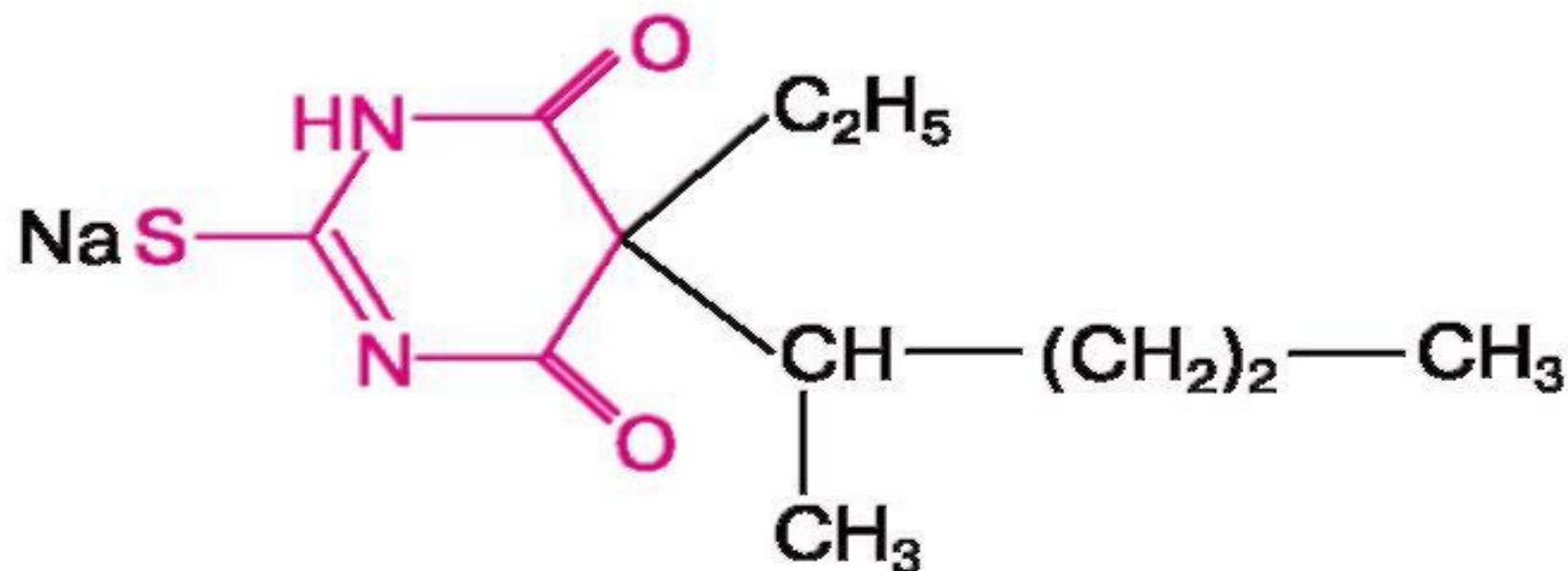


Пропанидид



Кетамин

Гетероциклические



Тиопентал-натрий

II. Неорганические соединения



Азота закись

Механизм действия средств для наркоза (НС) —
угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС, при этом:

- нарушает процесс деполяризации мембран нейронов,
 - нарушается передача афферентных импульсов,
 - развиваются тормозные эффекты,
 - изменяются корково-подкорковые взаимоотношения —
- изменяются функции промежуточного, среднего мозга, спинного мозга и т.д. ,
- возникает функциональная дезинтеграция ЦНС.

Наблюдается в действии средств для наркоза :

— отсутствие избирательности

— большая вариабельность в их химическом строении

Рецепторный компонент в действии НС :

- взаимодействуют с ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратовым рецепторным комплексом и потенцируют действие ГАМК
- повышают чувствительность рецепторов к ГАМК и глицину в головном и спинном мозге,
- угнетают активность глутаматных рецепторов (кетамин является антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов),
- могут уменьшать выделение некоторых медиаторов (ацетилхолина, дофамина, серотонина, норадреналина) в головном мозге.

Чувствительность различных отделов мозга к НС неодинакова:

- Вначале угнетается *ретикулярная формация и кора головного мозга,*
- в последнюю очередь - *дыхательный и сосудодвигательный центры.*

Это объясняет наличие определенных стадий в действии НС.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

ГОЛОВНОЙ МОЗГ

продолговатый мозг (ствол)

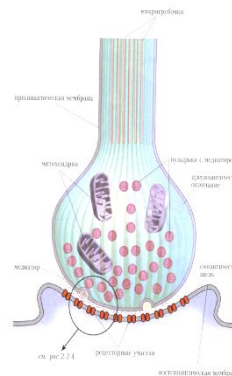
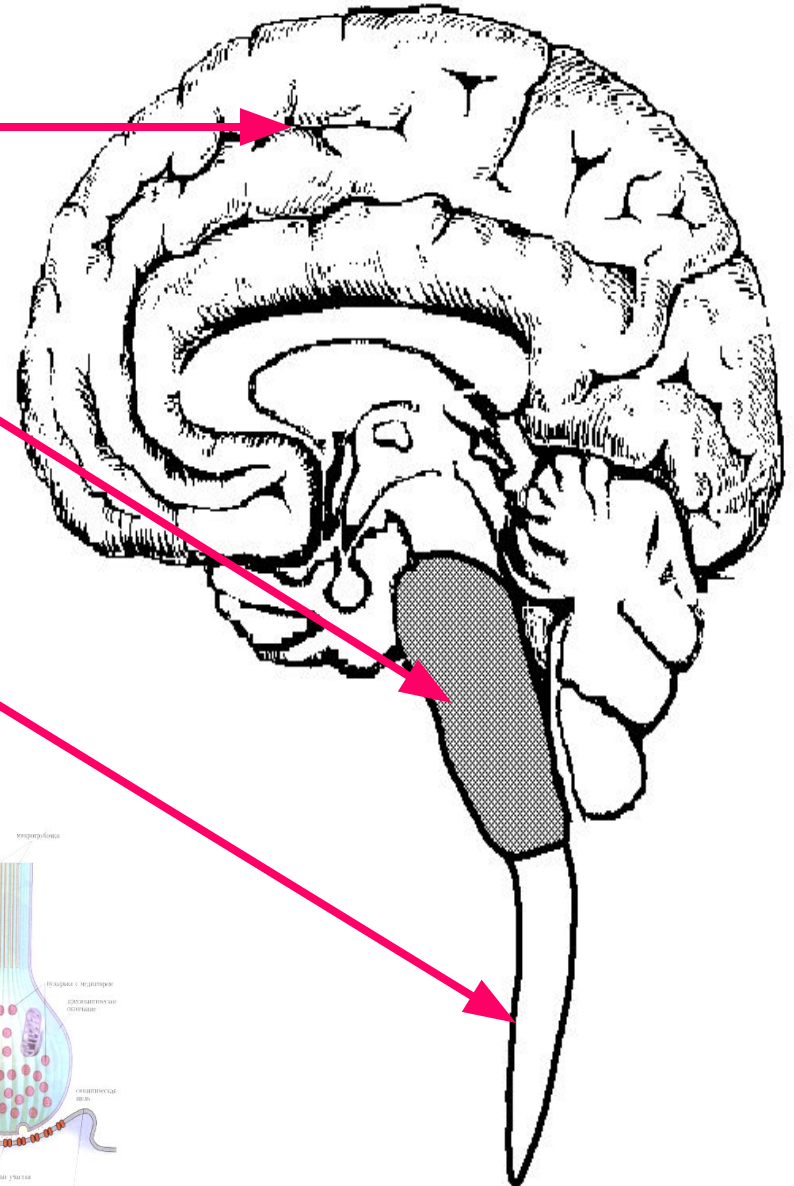
СПИННОЙ МОЗГ

Функции ЦНС -

генерация и

переключение нервных

импульсов.



Кора головного мозга - восприятие, память, сложные движения

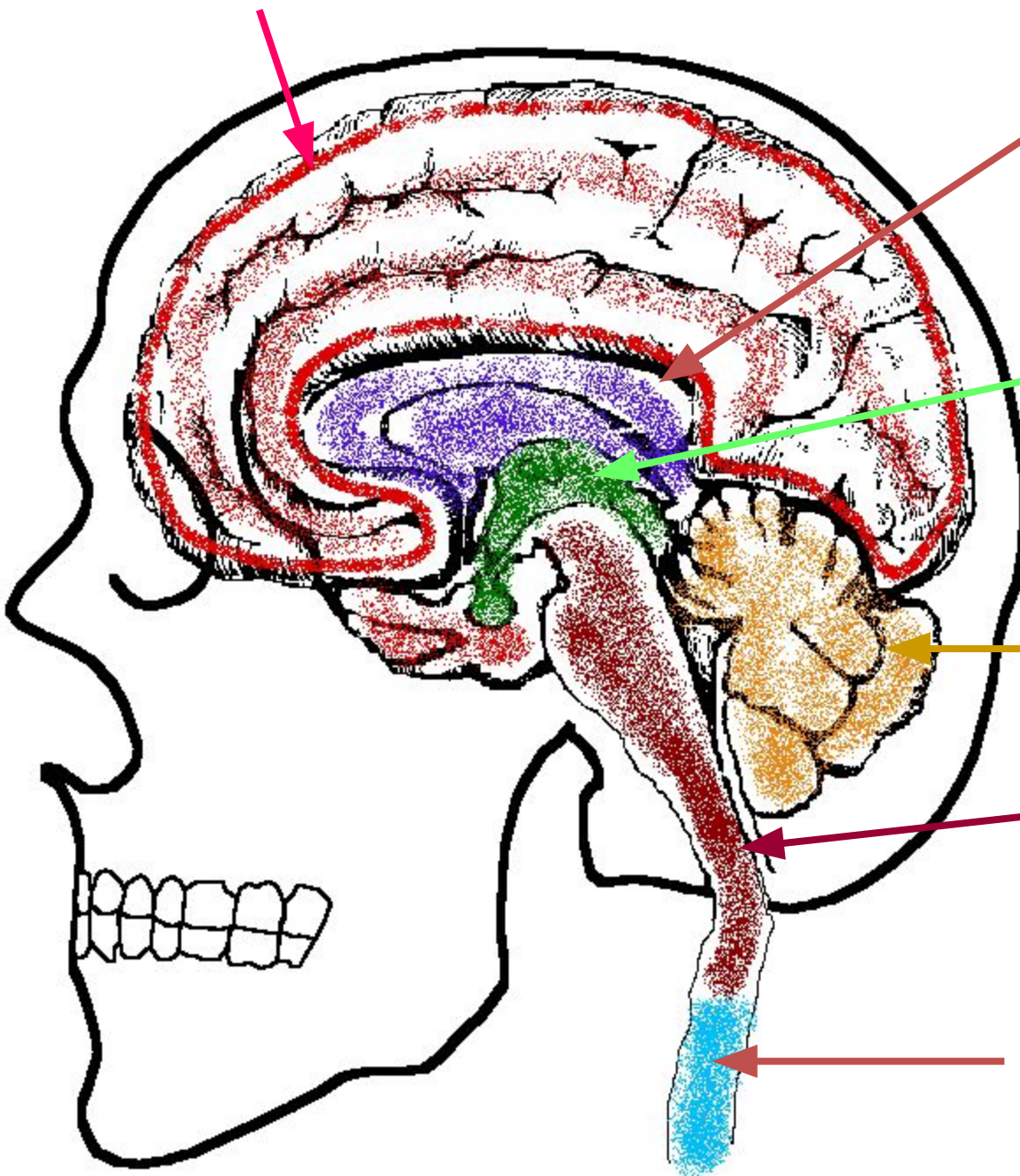
Лимбическая система - эмоции,
мышечный тонус

Таламус, гипоталамус,
гипофиз - обмен веществ

Мозжечек - координация
движений

Продолговатый мозг -
жизненно-важные центры

Спинальный мозг - движение,
секреция.



Очень важный момент в действии нс —

- *появление аналгезии на I стадии наркоза,***
- *когда сознание еще сохранено,***
- *объясняется :***
- *высокой восприимчивостью нейронов студенистого вещества (желатинозной субстанции) спинного мозга, участвующих в проведении болевых импульсов***
- *И в то же время на стадии хирургического наркоза при отсутствии сознания — большая устойчивость нейронов продолговатого мозга — позволяет поддерживать жизненно важные функции организма.***

Требования к СН:

- **быстрое развитие наркоза без выраженного возбуждения,**
- **достаточная глубина, позволяющая проводить операцию в оптимальных условиях,**
- **хорошая управляемость глубиной наркоза,**
- **достаточная широта наркотического действия (наркотическая широта)**
- **быстрый и без последствий выход из наркоза**
- **не должны вызывать раздражение тканей в месте введения,**
- **должны обладать минимальными побочными эффектами.**
- **не должны быть взрывоопасными.**

Средства для ингаляционного наркоза

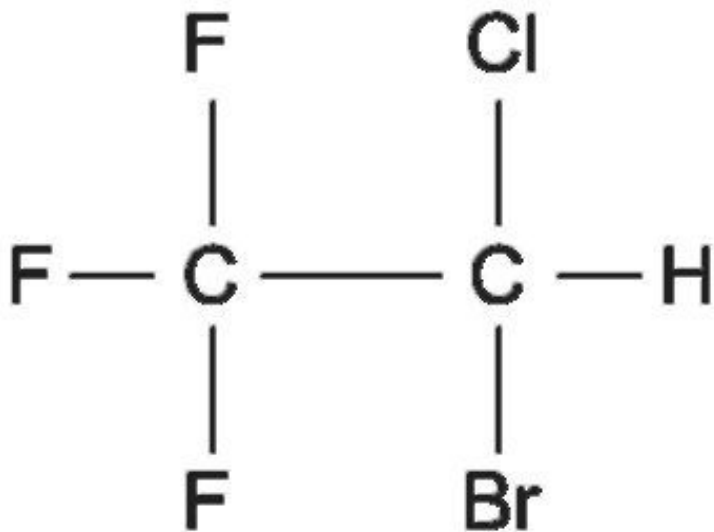
- **Ингаляционный наркоз легко управляем:**
 - наркотические вещества быстро всасываются — быстро выделяются через дыхательные пути
- **Скорость наступления наркоза зависит от липофильности наркотических веществ:**
 - чем лучше вещество растворимо в жирах, тем быстрее достигается наркотическая концентрация в ЦНС и

Жидкие летучие средства для наркоза

Галотан (Фторотан - негорючая жидкость)

- **Высокоактивное средство**
- **Наркоз наступает через 3-5 мин**
- **Стадия возбуждения кратковременна**
- **Не раздражает дыхательные пути**
- **Оказывает бронхорасширяющее действие**
- **Наркотическая широта достаточна**
- **Пробуждение наступает быстро**

- принадлежит к фторсодержащим алифатическим соединениям.



Галотан

Для действия фторотана характерна:

- брадикардия — повышение тонуса блуждающих нервов (предупреждается введением **атропина**),
- \downarrow АД — угнетение сосудодвигательного центра и симпатических ганглиев, а также прямое миотропное влияние на сосуды,
- возможны сердечные аритмии — сенсбилизация АР миокарда к катехоламинам (на фоне фторотанового наркоза введение **адреналина, норадреналина и эфедрина** противопоказано), следует применять α -адреномиметики **мезатон**,
- угнетает секреторную активность слюнных, бронхиальных, желудочных желез,
- возможны нарушения функции печени,
- в организме примерно 20% подвергается биотрансформации с образованием токсичных соединений (трихлорэтанол и др.).

Э н ф л у р а н

- сходен по свойствам с галотаном, но:
- в меньшей степени сенсibiliзирует миокард к адреналину и НА,
- снижен риск гепатотоксического и нефротоксического эффектов.

Изофлуран - изомер энфлурана:

- менее токсичен:
- не провоцирует развитие аритмий,
- не обладает гепатотоксическими и нефротоксическими свойствами.

С е в о ф л у р а н:

- действует быстро,
- характеризуется легкой управляемостью
- быстрым выходом из наркоза,
- практически не оказывает отрицательного действия на функцию внутренних органов,
- мало влияет на сердечно-сосудистую систему и дыхание.
- используют как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

Закись азота

- газообразное средство, обладает:
 - малой наркотической активностью
 - вызывает состояние, напоминающее опьянение («веселящий газ»)
 - в концентрации 50% вызывает выраженную анальгезию
 - для наркоза применяют смесь с кислородом, содержащую 70% N_2O
 - наркоз наступает быстро, без стадии возбуждения
 - хорошо управляем, но небольшая глубина, миорелаксация отсутствует
 - комбинируют с **гапотаном**

Препарат	Активность ¹	Скорость индукции и выхода из наркоза ²	Миорелаксация	Влияние на действие антидеполяризующих миорелаксантов	Органотропность	Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание	Раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей	Опасность в пожарном отношении
Фторотан	Высокая (0,75)	Средняя (2,4)	Хорошая	Усиливает	Угнетение миокарда; сенсибилизация адренорецепторов миокарда к действию катехоламинов; возможно нарушение функции печени	Гипотензия; брадикардия; угнетение дыхания	–	–
Энфлуран	Высокая (1,6)	Высокая (1,9)	Очень хорошая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	–	–
Изофлуран	Высокая (1,2)	Высокая (1,4)	Хорошая	Усиливает	Практически не оказывает отрицательного влияния на внутренние органы	Возможна тахикардия; небольшая гипотензия; угнетение дыхания	–	–
Севофлуран	Высокая (1,7–2,05)	Высокая (0,68)	Хорошая	Усиливает	То же	То же	–	±
Десфлуран	Средняя (6,0)	Очень высокая (0,45)	Хорошая	Усиливает	« «	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+	–
Азота закись	Низкая (100,0)	Очень высокая (0,47)	Не вызывает	Не влияет	« «	–	–	Не горит, но поддерживает
Эфир для наркоза	Средняя (1,9)	Низкая (12,0)	Хорошая	Усиливает	Преходящее угнетение функции почек	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+++	+

Средства для неингаляционного наркоза

- чаще вводят внутривенно
- наркоз развивается в первые минуты после введения, практически без стадии возбуждения
- отличается малой управляемостью

Показания к применению

- Для вводного наркоза
- Для кратковременных хирургических вмешательств, манипуляций и диагностических процедур
- Для купирования судорожных состояний

Классификация по продолжительности действия

- **1) кратковременного действия (при внутривенном введении до 15 мин) - пропанидид, пропофол, кетамин;**
- **2) средней продолжительности действия (20- 30 мин) – тиопентал-натрий, гексенал;**
- **3) длительного действия (60 мин и более) - натрия оксибутират.**

Тиопентал-натрий

- Пробуждение сменяется посленаркозным сном (депонируется в жировой ткани)
- Побочные эффекты: кашель, ларингоспазм, икота, аллергические реакции, артериальная гипотензия

Гексабарбитал (гексенал)

- Возможно угнетение ССС и дыхания

Метогекситал (бrevитал)

- Действует 5-7 мин

Пропанидид (сомбревин)

- Средство для «сверхкороткого» внутривенного наркоза (3-5 мин)
- Быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови
- Раздражение по ходу вен

Пропофол (диприван)

- Вводят дробно или капельно
- Продолжительность 3-5 мин
- Не вызывает анальгезию и поэтому применяется вместе с опиоидными анальгетиками

Кетамин (калипсол)

- К средствам для наркоза относится условно:
- частичная утрата сознания, но не наркоз (такое состояние обозначается термином «диссоциативная анестезия»),
- является антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов
- развивается выраженное обезболивание,
- тонус скелетных мышц не снижается,
- Длительность действия при в/в введении 5-10 мин, при в/м 15-25 мин
- Побочные эффекты:
 - Тахикардия
 - Аритмия
 - Повышение АД
 - Возможны психомоторное возбуждение, нерациональное поведение, галлюцинации по окончании действия препарата

В современной анестезиологии:

- крайне редко ограничиваются введением одного средства для наркоза,
- обычно сочетают 2-3 препарата (ингаляционный с ингаляционным и/ или неингаляционным препаратами).

При этом:

- устраняется стадия возбуждения ,
- осуществляется быстрое введение в наркоз,
- концентрации (дозы) каждого компонента ниже, чем при использовании одного средства, поэтому удаётся уменьшить их токсичность и снизить частоту побочных эффектов.

Фармакология спиртов

Виды действия.

I. Местное действие:

* Дезинфицирующее
(антисептическое)

* Вяжущее (местное обезболивающее)

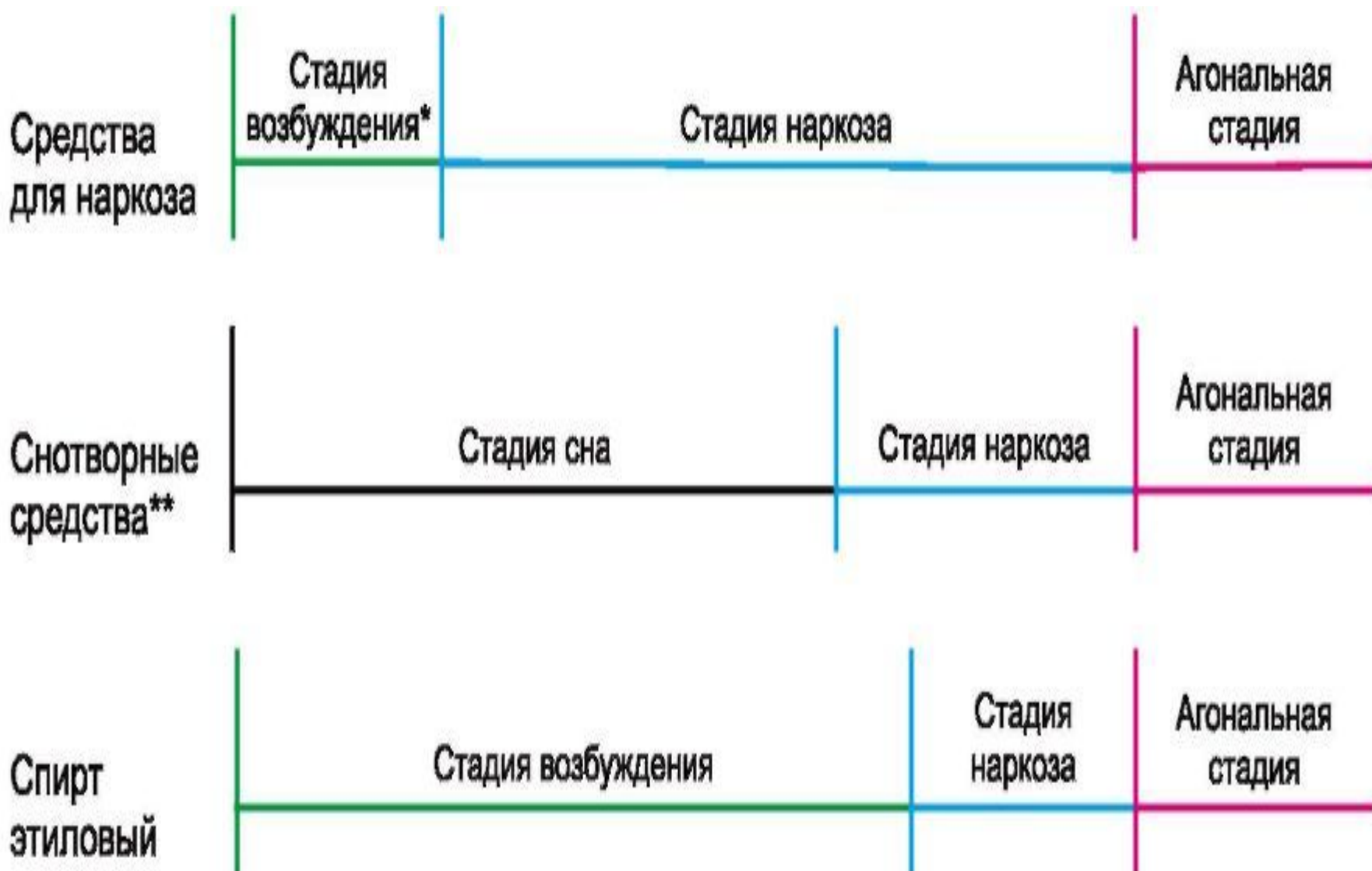
* Раздражающее (местное,
рефлекторное)

II. Резорбтивное

Этиловый спирт

- По характеру резорбтивного действия на ЦНС может быть отнесен к средствам для наркоза
- Вызывает:
 - Анальгезию
 - Выраженную стадию возбуждения
 - В больших дозах – наркоз и агональную стадию
- Наркотическая широта практически отсутствует в дозах вызывающих наркоз

Соотношение стадий действия веществ наркотического типа



- В организме 90% метаболизируется до CO_2 и воды.
- В печени происходит окисление спирта этилового, что сопровождается высвобождением значительного количества энергии (7,1 ккал/г).
- При длительном применении — индукция ферментов печени, при которой скорость инактивации спирта этилового возрастает.
- В неизмененном виде выделяется легкими, почками и потовыми железами.

Влияние на теплорегуляцию:

- **↑ теплоотдачи** (за счет расширения сосудов кожи как следствия ↓ СДЦ).
- на холоде спирт этиловый **способствует переохлаждению**, а не препятствует ему, как нередко считается.
- **Субъективное ощущение тепла** связано с расширением сосудов
- прием с целью согревания оправдан только после перемещения с холода в теплое помещение, когда опасность замерзания исключается.

- **Мочегонное действие** имеет центральный генез (снижается продукция АДГ).
- **Снижает секрецию окситоцина** – угнетает сокращение матки, может задерживать наступление родов (токолитическое действие)
- **Уменьшает секрецию тестостерона** – при систематическом употреблении вызывает атрофию тестикул, снижение сперматогенеза, феминизацию, геникомастию.

- **Влияние на пищеварительную систему:**
- **↑ секреторную активность слюнных и желудочных желез,**
- **↑ секрецию желез желудка (высвобождение гастрина, гистамина),**
- **↑ секрецию хлористоводородной кислоты,**
- **активность пепсина при низких его концентрациях (до 10%) не изменяется – с концентрации 20% угнетает пищеварительную активность желудочного сока, что особенно выражено при 40% и выше, – железы желудка продуцируют значительное количество слизи,**
- **вызывает спазм привратника и снижает моторику желудка.**

ПРИМЕНЕНИЕ:

- **1.для профилактики болевого шока при травмах и ранениях (в/в введение 5% этилового спирта)**
- **2.при отеке легких используют как пеногаситель (пары этилового спирта снижают поверхностное натяжение экссудата в легких и предупреждают его вспенивание)**
- **3.в качестве противомикробного средства, т.к. этиловый спирт вызывает денатурацию белков микроорганизмов (антисептическое действие в**

- **4. при отравлении метиловым спиртом,**
- ✓ **который подвергается действию **алкогольдегидрогеназы****
- ✓ **с образованием **муравьиной кислоты**, вызывающей ацидоз, **необратимое нарушение зрения.****
- Алкогольдегидрогеназа проявляет более выраженный аффинитет к этиловому спирту**
- ✓ **он вытесняет из связи с ней метанол в неизменном виде,**
- ✓ **в таком состоянии метанол не токсичен и выделяется почкам**

- 5. редко - в качестве снотворного или седативного вещества,
- 6. в низких концентрациях истощенным больным (имеется в виду его энергетическое значение).

Но:

- не является питательным веществом,
- не служит пластическим материалом для формирования тканей,
- обладает значительной токсичностью.

Корреляция между концентрацией этанола в крови и поведением

- **I. Легкое опьянение (0,005-0,015 г/л)**
- **Расслабление, успокоение, эйфория, самонадеянность, болтливость, переоценка своих возможностей, двигательная активность, расстройства координации.**
- **Снижение умственной и физической работоспособности.**
- **Нарушения цветоощущения, пространственного видения, затруднения в принятии правильных быстрых решений (водители !)**
- **II. Средняя степень (0,015-0,025 г/л)**
- **Бессвязная речь, шаткая походка, диплопия, агрессивность и др.**
- **III. Тяжелая степень (0,025-0,035 г/л)**
- **Сопорозное состояние («подзаборный сон»), снижение АД, угнетение теплового центра, расстройство дыхания, кома**

Острое отравление этиловым спиртом (клиника)

- **полная потеря сознания и разных видов чувствительности**
- **расслабление мышц**
- **угнетение рефлексов**
- **Угнетение жизненно важных функций – дыхания, деятельности сердца, ↓ АД**

При лечении алкогольной комы:

- туалет ротовой полости, очищение верхних дыхательных путей,
- для уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез — **атропин**,
- **ингаляции кислорода**,
- при необходимости — **искусственная вентиляция легких**.
- введение analeптиков (**этимизол, кордиамин, кофеин и др.**).
- промывание желудка через зонд,
- в/в 20% **раствор глюкозы**
- в/в 4% **гидрокарбоната натрия**
- форсированный диурез
- при тяжелом состоянии — гемодиализ.

Хроническое отравление алкоголем (алкоголизм)

- **При систематическом употреблении спиртных напитков**
- **Характеризуется:**
 - **различными расстройствами деятельности ЦНС, дыхания, пищеварения**
 - **при резком прекращении систематического приема алкоголя появляются симптомы абстиненции – тремор, тошнота, потливость, судороги, галлюцинации, в тяжелых случаях белая горячка (спутанность сознания, возбуждение агрессивность,**

Метаболизм этанола

- I. **CH₃CH₂OH** (алкогольдегидрогеназа) = CH₃CHO (ацетальдегид)
- **CH₃CHO** (ацетальдегидгидрогеназа) + НАД+ H₂O = CH₃COOH
- **CH₃COOH** (уксусная кислота) - CH₃COOSoA (активированный ацетат)
- **CH₃COOSoA** (цикл Кребса) = CO₂ + H₂O (70-80%)
- II. **CH₃CH₂OH** (цитохром P450 + НАДН +H⁺ + O₂) = CH₃CHO + НАДФ⁺ + H₂O (10-20%)
- III. **CH₃CH₂OH** + H₂O₂ (каталаза) = CH₃CHO + H₂O (10-15%)
- Биотрансформация: у мужчин 100-120 мг/кг.ч; у женщин 75-90 мг/кг.ч.

Рецепторы в ЦНС, возбуждаемые этанолом в токсических дозах

- ГАМК (оглушение, судороги, кома)
- НМДА глутаматные (судороги, цитотоксичность, паркинсонизм, гипергликемия)
- ХР (когнитивные нарушения)
- Адрено- дофаминорецепторы (нарушения ритма сердца, обмена, психопатологические реакции)
- Опиатная и эндорфинная система (эйфория, оглушение, кома)
- Фосфолипиды мембран (нарушение чувствительности рецепторов, активация свободно-радикального окисления)

АЛКОГОЛИЗМ

- Алкоголизм – метаболическое заболевание, сходное с диабетом (Beasley, 1988)
- Системы и органы, поражаемые при алкоголизме:
- ЦНС (алкогольный психоз, синдром Корсакова-Вернике, интеллектуальная деградация и др.)
- ЖКТ (диарея, токсический гепатит, нарушения всасывания, панкреатит и др.)
- Метаболические нарушения (гиповитаминоз, главным образом витаминов группы В, алкогольная гипогликемия, метаболический ацидоз)
- ССС (алкогольная кардиомиопатия)
- У женщин алкоголичек (у 12%) при рождении ребенка диагностируется **АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА (АСП)**.

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛИЗМА

- Для ↓ симптомов абстиненции – бензодиазепины (**диазепам**)
- Для ↓ симпатической активации – **пропранолол**
- Дальнейшее лечение в специализированных наркологических отделениях
- В основе методов лечения лежит выработка отрицательных условных рефлексов на алкоголь

Основная задача лечения алкоголизма –

- **прекращение приема спирта этилового**
- **выработка к нему отрицательного отношения.**

- **Отмена постепенно –**

может вызвать тяжелые явления лишения (например, приступ белой горячки).

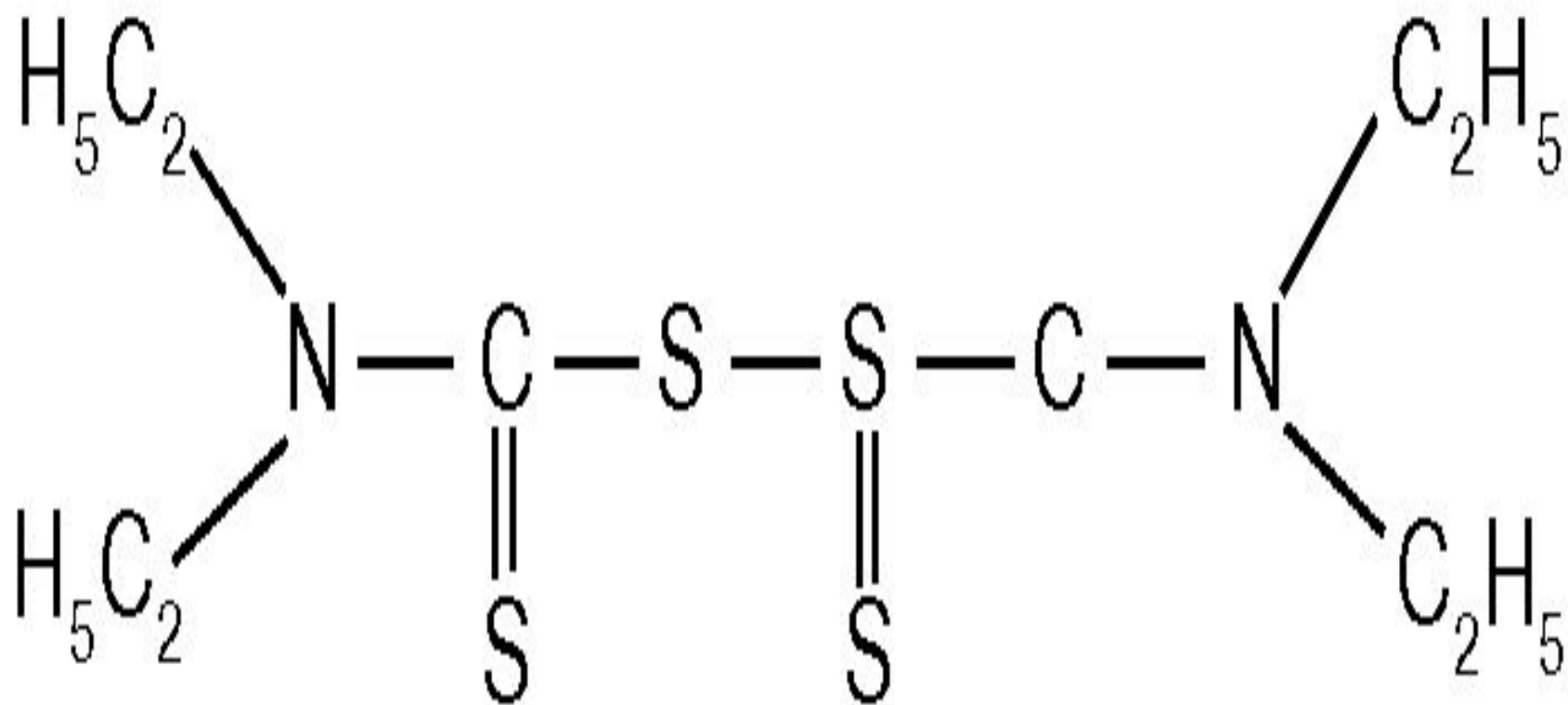
- **Медикаментозное лечение алкоголизма следует обязательно сочетать с психотерапией.**

Препараты:

□ Дисульфирам (тетурам, антабус)

Механизм действия:

- ингибирует ацетальдегидрогеназу и задерживает окисление этилового спирта на стадии ацетальдегида
- образующийся ацетальдегид вызывает «антабусную» реакцию (гиперемия лица, пульсирующая головная боль, артериальная гипотензия, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, мышечная дрожь, чувство тревоги, потливость, судороги)



Тетурам

- **Эспераль** (пролонгированная форма дисульфирама в виде имплантационных таблеток)
- **Лидевин** (комплексный препарат тетурама с витаминами группы В)
- **Акампрозат** – антагонист NMDA-рецепторов со свойствами агониста рецепторов ГАМК; снижает влечение к этиловому спирту; назначают длительно после курса лечения алкоголизма
- **Фенибут** – ноотропный препарат с анксиолитической

- Иногда для выработки отрицательных условных рефлексов используют рвотное средство центрального действия **апоморфин** (также сочетают с приемом спирта этилового).
- широко используют антагонист опиоидных анальгетиков **налтрексон**,
- различные психотропные средства
- *К сожалению, достаточно эффективных лекарственных средств, подавляющих влечение к спирту этиловому, нет.*

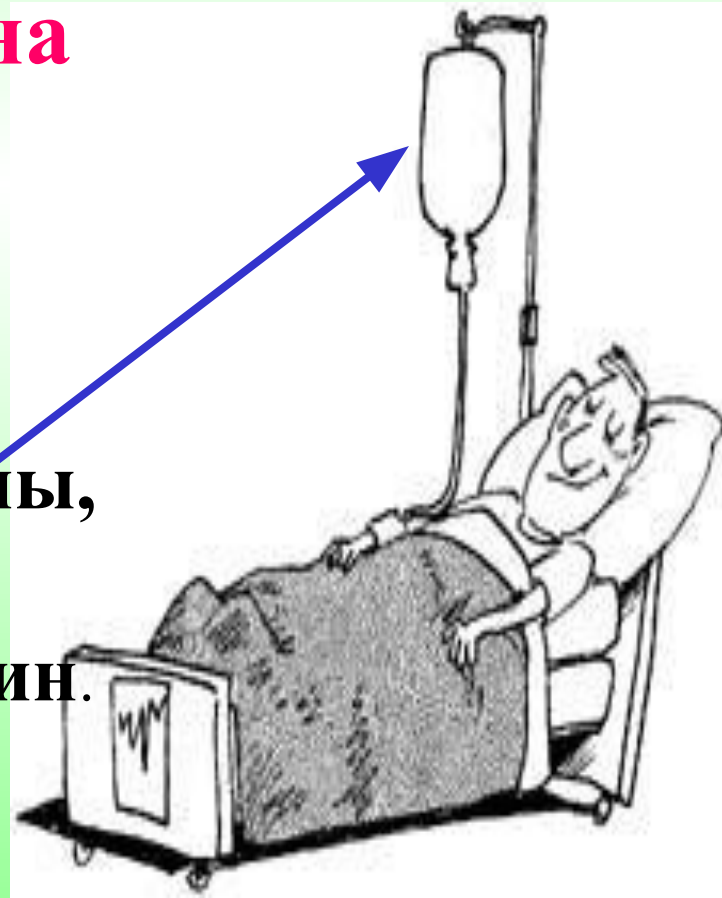
СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

- лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние близкое к естественному (физиологическому) сну:**
 - облегчают наступление сна;**
 - нормализуют его глубину, фазность, длительность;**
 - предупреждают ночные пробуждения.**
- в малых дозах оказывают успокаивающее действие.**

Сон – это замедление физиологических процессов для переработки информации и восстановления работоспособности, регулируемое биологическими часами (суточным ритмом), проявляющееся в блокаде сенсорных связей организма с окружающим миром.

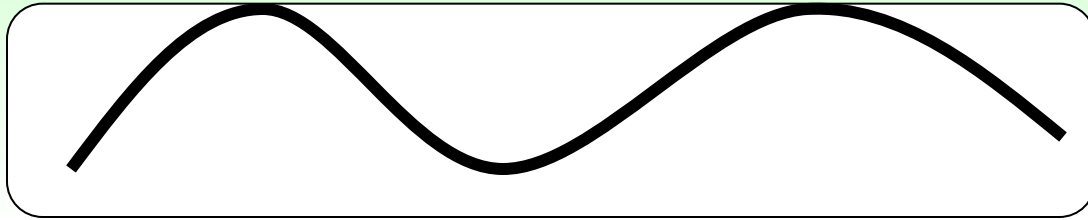
Эндогенные регуляторы сна

- 1. Серотонин** (индуцирует сон),
- 2. Мелатонин** (синхронизирует фазы сна),
- 3. ГАМК, энкефалины, эндорфины, Δ-пептид сна, гистамин, ацетилхолин, дофамин, адреналин.**



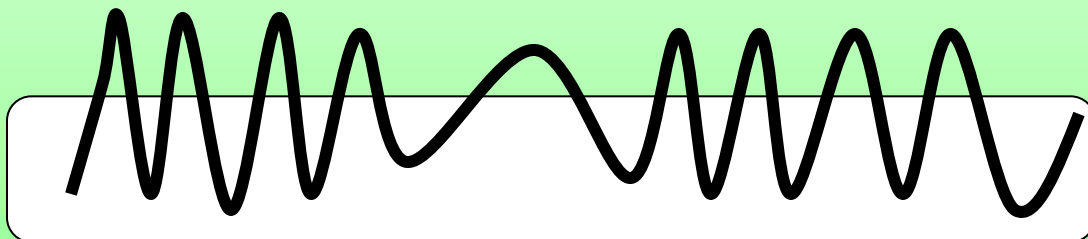
Фазы сна (структура ЭЭГ)

1. **Медленноволновой сон** (ортодоксальный, спокойный, переднемозговой, синхронизированный, non-REM-sleep), продолжительность 75-80% от общего времени сна (6 часов).



«ГЛУБИНА СНА»

2. **Быстроволновой сон** (парадоксальный, активный, заднемозговой, десинхронизированный, REM-sleep), повторяющийся через каждые 80-90 минут, сопровождающийся сновидениями и быстрыми движениями глаз. Длительность 20-25% от общего времени сна (2 часа).



«СНОВИДЕНИЯ»

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

1. Агонисты VZ (ω , омега) рецепторов на γ -субъединицах ГАМК-А-рецепторов

1.1. Бензодиазепины :

Короткого действия - **Триазолам, Мидазолам**

Среднего (6-8 часов) - **Нитразепам**

Длительного - **Флунитразепам (Рогипнол)**

1.2. Не бензодиазепины :

- *имидазопиридины*

- **Золпидем**

- *циклопирролины*

- **Зопиклон** (7,5 мг)

2. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов
Дифенгидрамин (Димедрол),
Производные этаноламина -
Доксиламин (Донормил)
3. Синтетический аналог гормона эпифиза
Мелатонин (Мелаксен)

II. Гипнотические (наркотические) средства

1. Гетероциклические соединения

Барбитураты -

длительные - Фенобарбитал,
среднего действия - Циклобарбитал, Этаминал

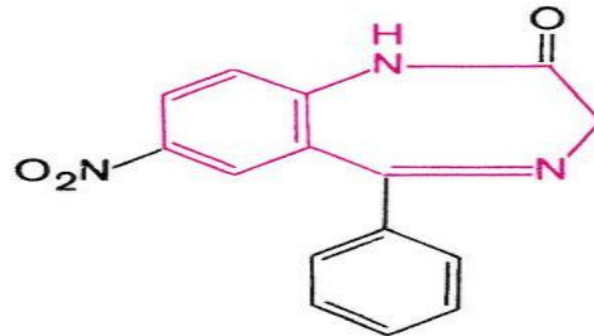
2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат, Бромизовал

Химические структуры некоторых снотворных средств

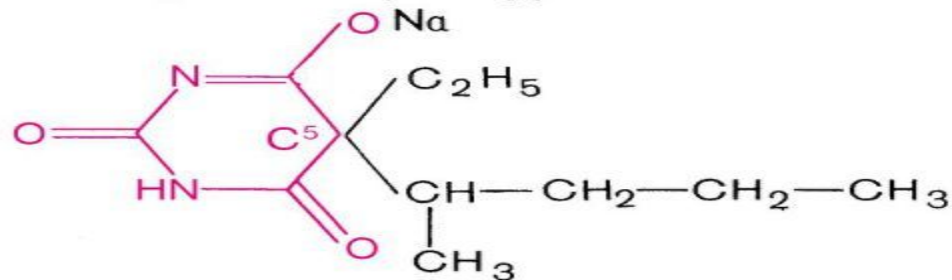
Гетероциклические соединения

Производные бензодиазепина



Нитразепам

Производные барбитуровой кислоты

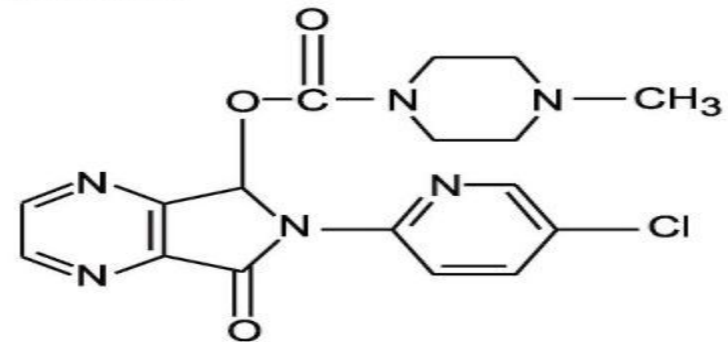


Этаминал-натрий

Разного химического строения



Золпидем

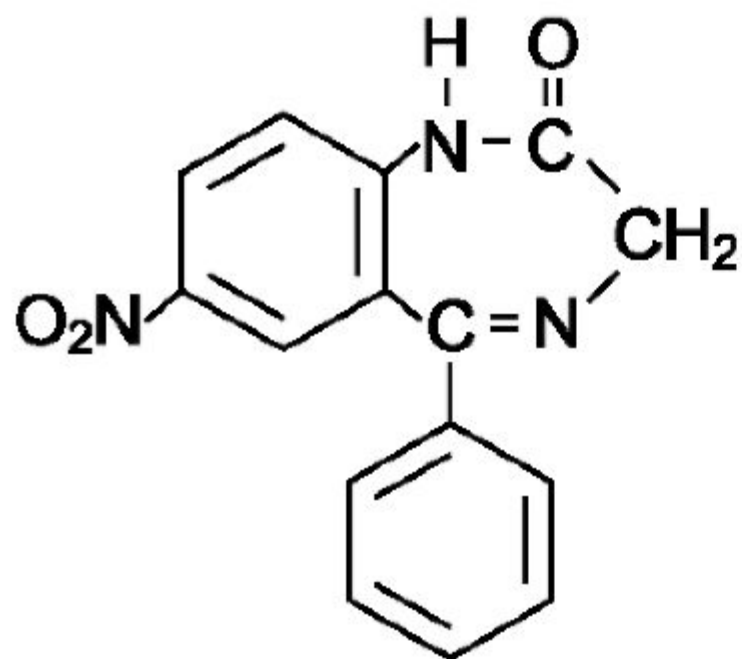


Зопиклон

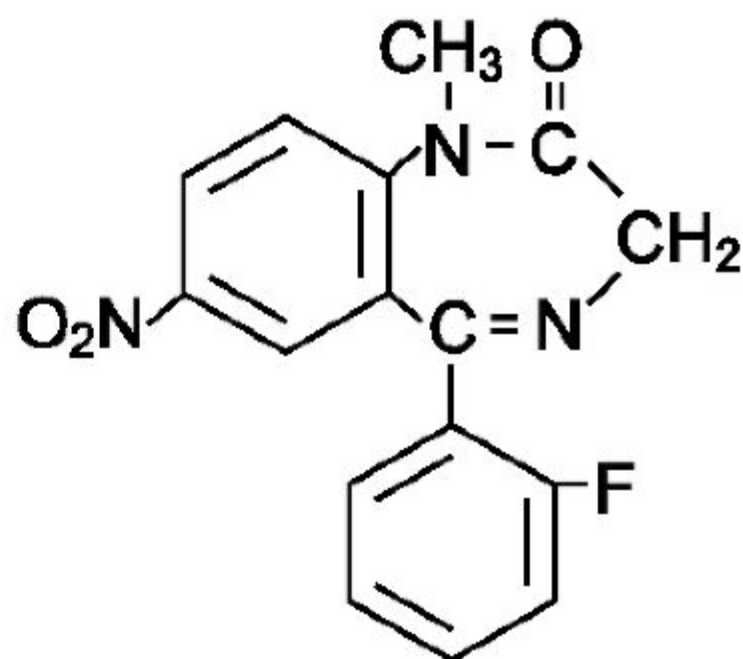
Алифатические соединения



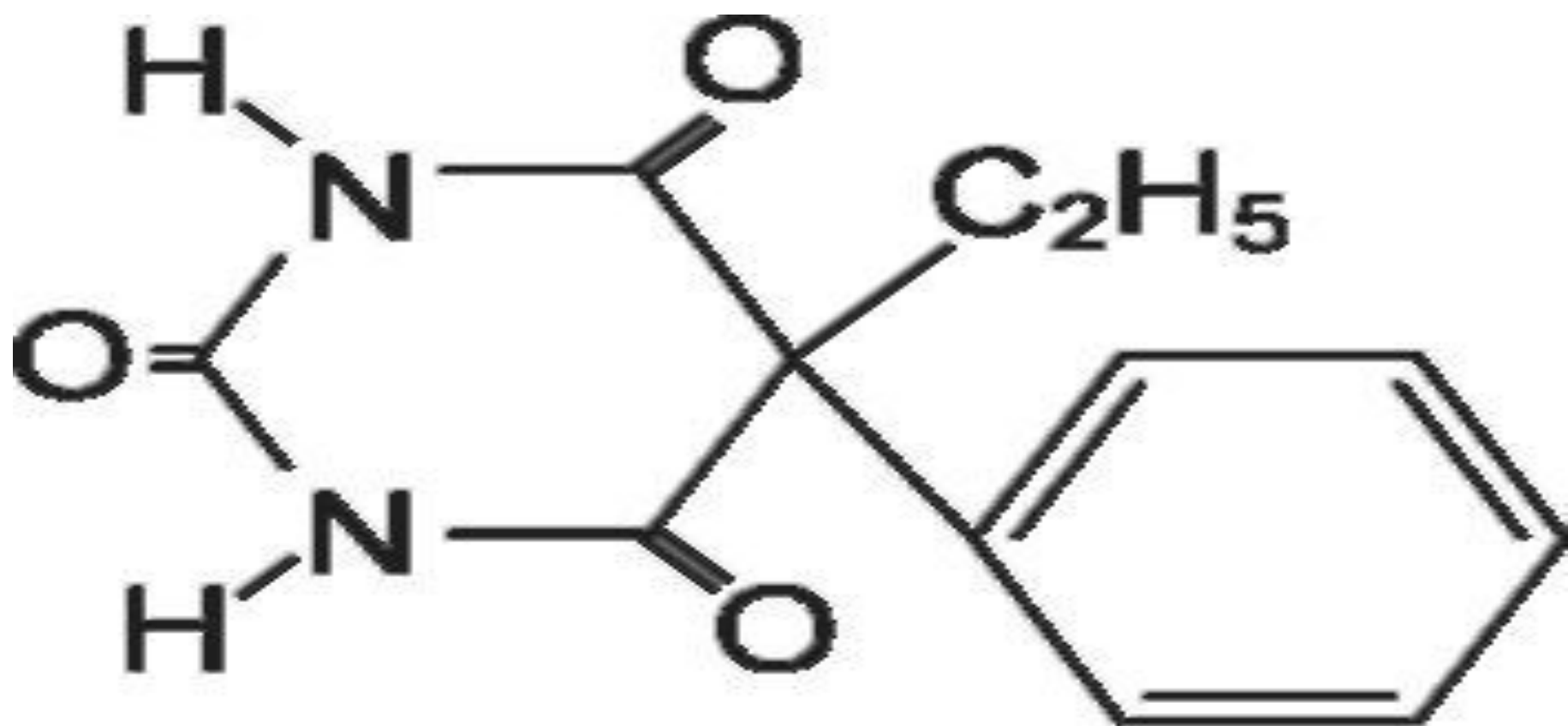
Хлорагидрат



Нитразепам



Флунитразепам



Фенобарбитал

Сон - это активный процесс, при котором:

- ↑ функция гипногенных (греч. *hypnos* - сон), синхронизирующих структур головного мозга
- ↓ функция активирующей восходящей ретикулярной формации (вызывающей десинхронизацию ЭЭГ)
- **Снотворных средства**
 1. ↑ активность гипногенной системы (таламус, гипоталамус и каудальные отделы ретикулярной формации — пептид δ-сна).
 2. ↓ межнейронную (синаптическую) передачу в:
 - коре большого мозга,
 - активирующей ретикулярной формации,
 - афферентных путях,
 - лимбической системе.

Для каждой группы снотворных средств
характерна определенная локализация
действия!

- **барбитураты**, оказывают ↓ влияние на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга,
- **анксиолитики** бензодиазепинового ряда – на лимбическую систему и ее связи с другими отделами головного мозга, обеспечивающими циклическую смену бодрствования и сна.

Бензодиазепины

1. Препараты короткого действия

Триазолам, Мидазолам

2. Препараты средней продолжительности действия

**лоразепам нозепам нитразепам
темазепам**

3. Препараты длительного действия

феназепам флурозепам диазепам

Фармакологические эффекты бензодиазепинов:

- **Анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения)**
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Миорелаксирующий**
- **Противосудорожный**
- **Амнестический (в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию, примерно на 6 часов, что может использоваться для премедикации перед хирургическими операциями)**

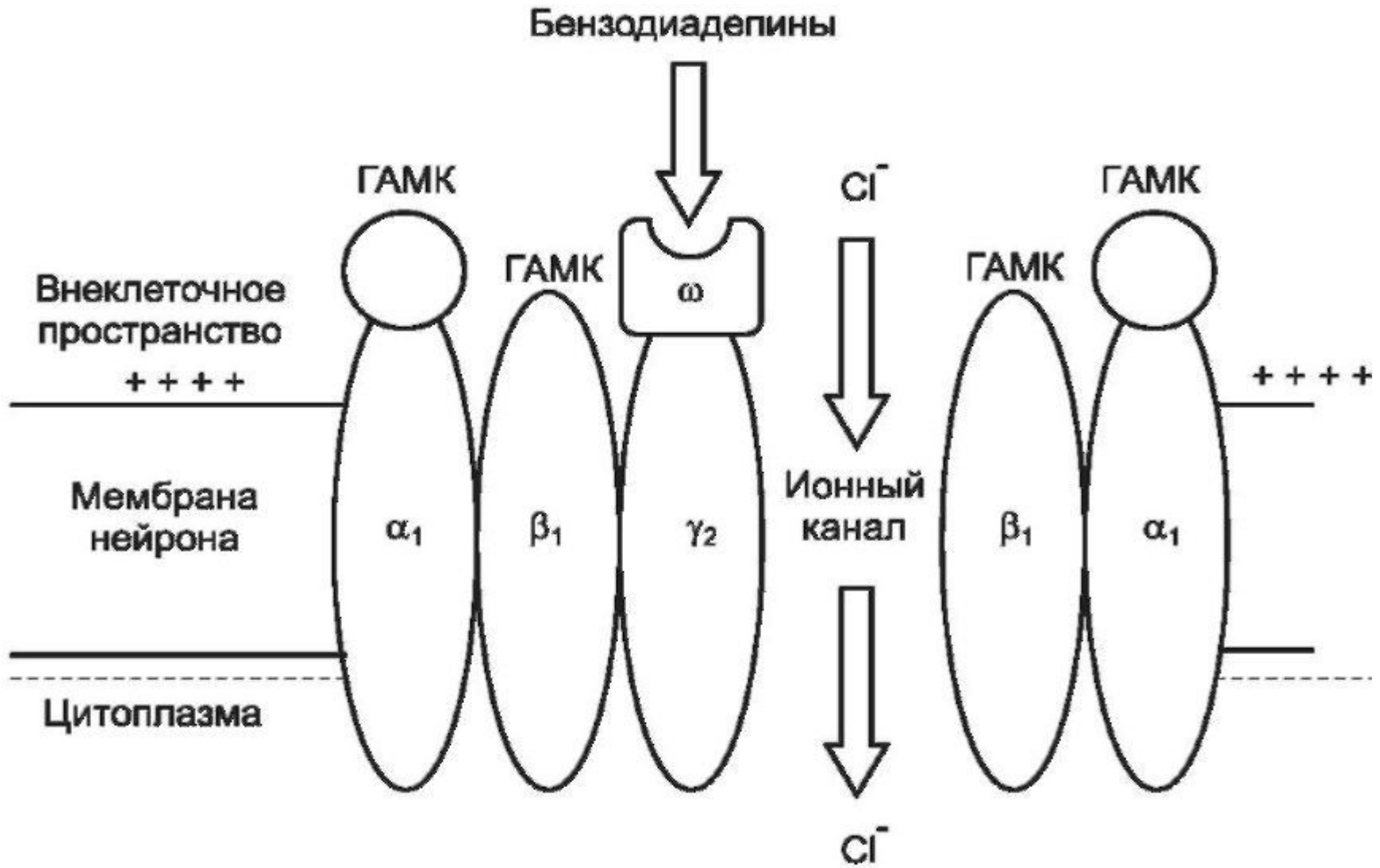
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- стимулируют в мембранах нейронов ЦНС **VZ рецепторы** → аллостерически связаны с γ -субъединицей **ГАМК-A-рецептора** → ↑ чувствительности к ГАМК (тормозному медиатору) α и β -субъединиц ГАМК-A-рецептора → **увеличение частоты открытия хлорных каналов** → гиперполяризация и ↑ тормозного потенциала постсинаптических мембран нейронов → процесс торможения.

ПОКАЗАНИЯ - краткосрочное (7-10 дней) лечение бессонницы с трудностью засыпания, частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями.

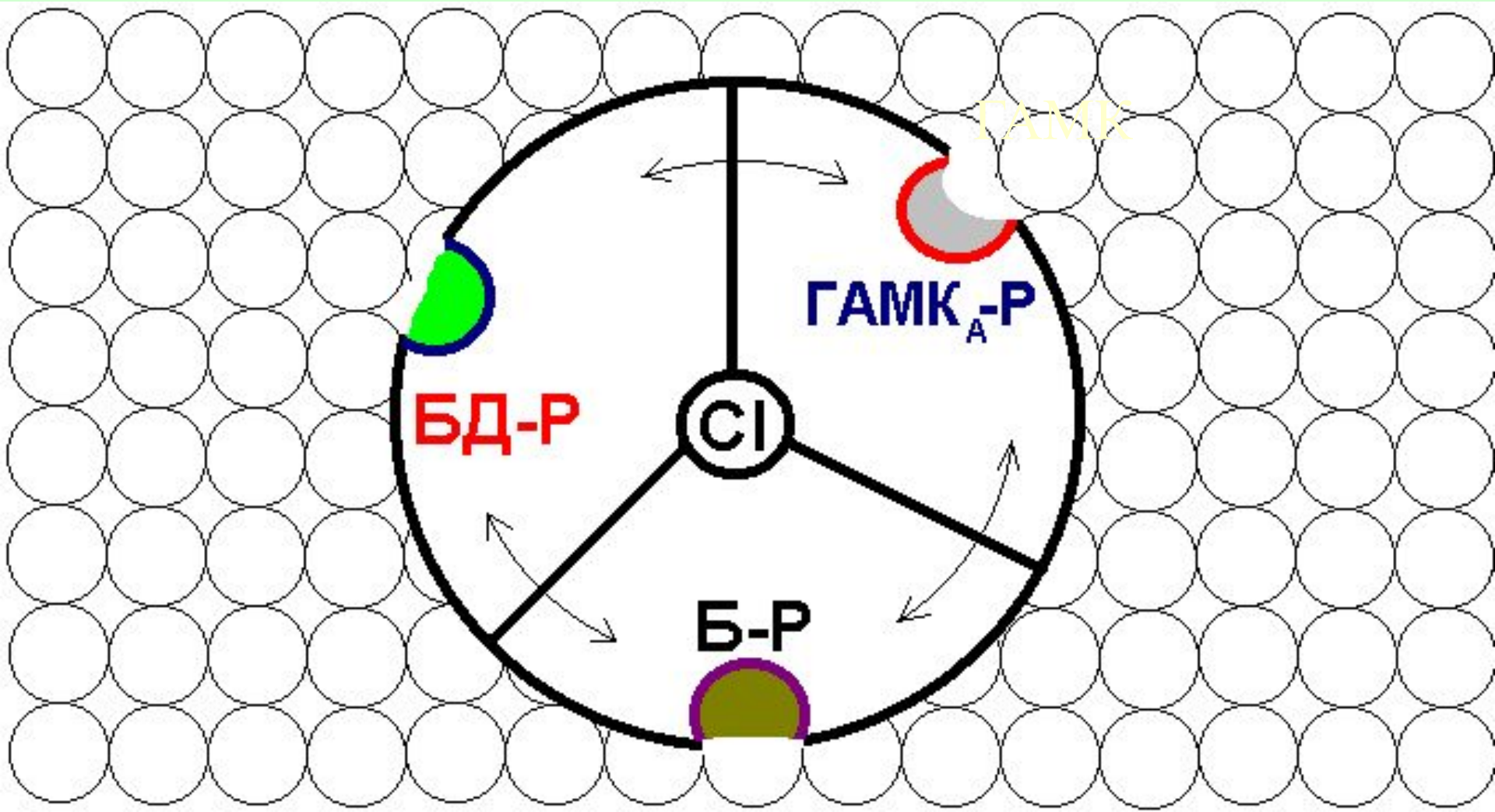
АНТАГОНИСТ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ – флумазенил (имидазобензодиазепин).

Механизм действия бензодиазепинов



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

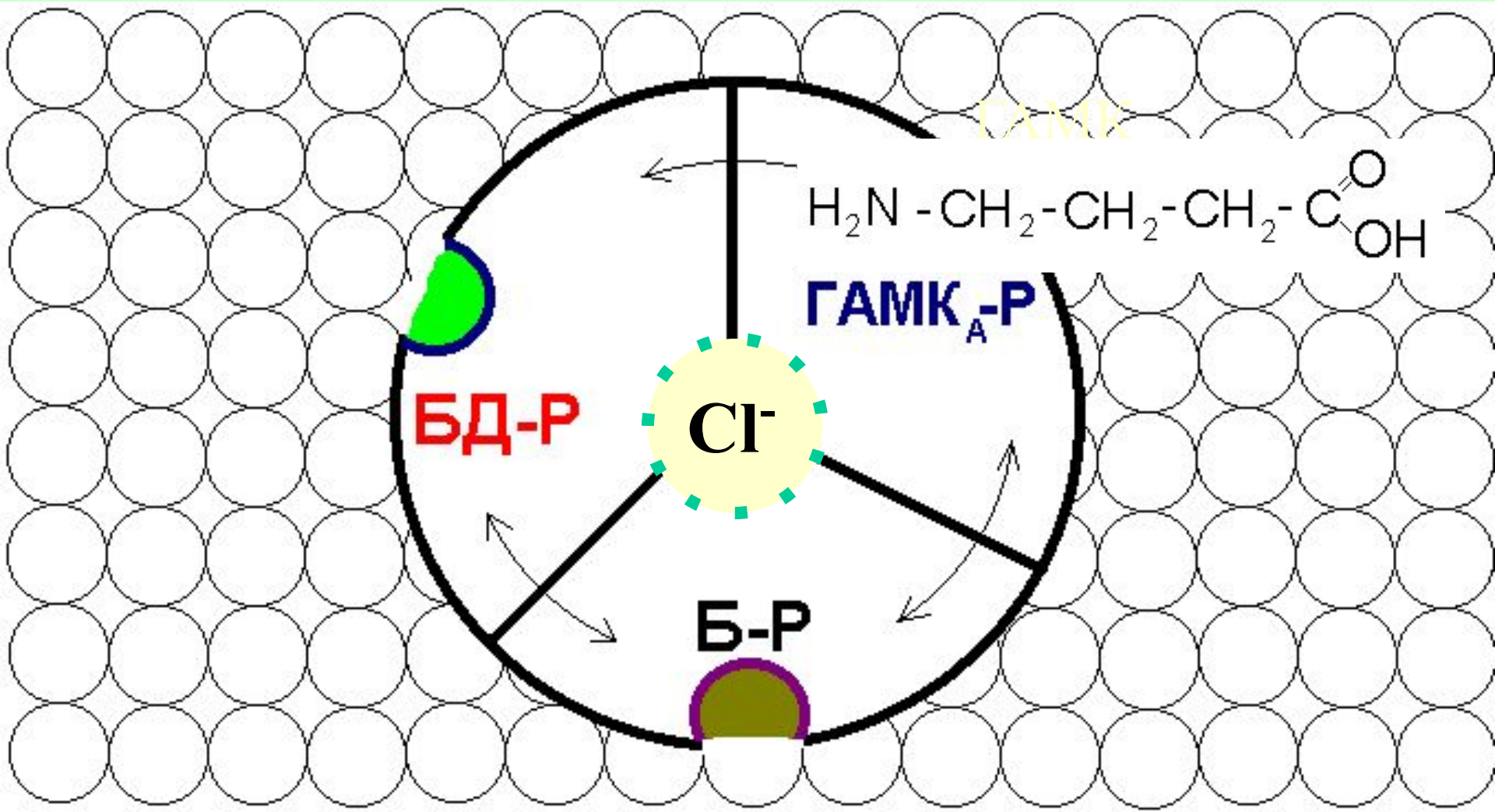
Хлорный ионофор (канал) в состоянии покоя (закрыт)



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

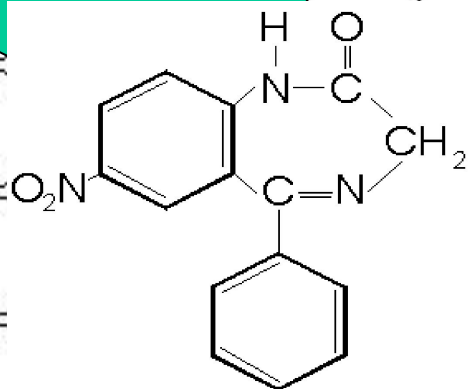
Физиологическое открытие канала

ГАМК

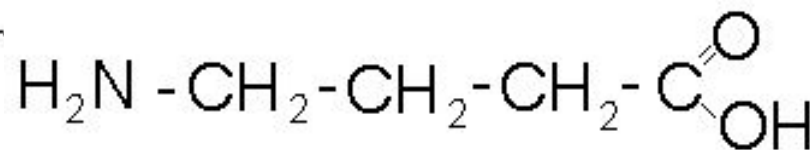


Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

Бензо-
диазепины



ГАМК

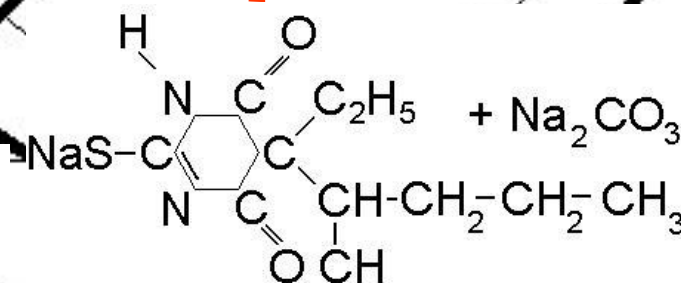


ГАМК_A-Р

БД-Р



ТИОПЕНТАЛ



Характер действия

- **Бензодиазепины способствуют:**
 - Наступлению сна
 - Увеличению его продолжительности
 - Несколько изменяют структуру сна
(уменьшают длительность REM-фазы сна
– быстрый сон, парадоксальный сон
Снотворному эффекту способствует
анксиолитическое действие препаратов

Побочные эффекты БД

- Вялость, сонливость
- Снижение внимания
- Замедленные реакции
- Возможны нистагм, диплопия
- Кожный зуд, сыпь
- При систематическом применении развивается физическая и психическая лекарственная зависимость с выраженным абстинентным синдромом
- В больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания
- Специфический антагонист - **ФЛУМАЗЕНИЛ**

Небензодиазепиновые стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов

**Золпидем (ивадал) Залеплон (аданте)
Зопиклон (имован)**

Мало влияют на структуру сна

- **Не оказывают выраженного миорелаксирующего и противосудорожного действия**
- **Не вызывают синдром отмены**
- **Лучше переносятся больными**

Сравнительная оценка **золпидема** и **зопиклона**

Характеристики / Препараты	Золпидем	Зопиклон
Всасывание в ЖКТ	Быстрое	Быстрое
Биодоступность, %	~ 70	~ 80
Время накопления максимальной концентрации в крови, ч	до 3	до 2
Период «полужизни» ($t_{1/2}$), ч	~2,5	3,5-6,5
Биотрансформация в печени, %	~ 100	75—80
Выведение	Почками, кишечником	Кишечником, почками
Влияние на структуру сна	Незначительное или отсутствие	Незначительное или отсутствие
Привыкание, лекарственная зависимость	+	+

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Дифенилгидрамин (димедрол) –
применяется как противоаллергическое
средство

Доксиламин (донормил) – применяется
только в качестве снотворного
средства, не влияет на структуру сна

Мелатонин –
применяется в качестве снотворного
средства, при бессоннице, связанной с
переездом в другой часовой пояс.

Снотворные средства с наркотическим типом действия

Барбитураты (барбитал, этаминал-натрий, циклобарбитал, фенобарбитал и др.)

- **Высокоэффективные снотворные средства**
- **Способствуют наступлению сна**
- **Предупреждают частые пробуждения**
- **Увеличивают общую продолжительность сна**
- **Механизм действия связан с потенцированием тормозного действия ГАМК и с непосредственным угнетающим влиянием на проницаемость мембраны нейронов**

- **Существенно нарушают структуру сна** (укорачивают периоды быстрого сна REM- фазы)
- Постоянное применение может привести к **нарушению высшей нервной деятельности**
- Резкое прекращение систематического приема проявляется в виде **синдрома отмены (синдрома «отдачи»):** длительность быстрого сна чрезмерно увеличивается, что сопровождается ночными кошмарами
- к ним развивается **психическая и физическая зависимость**

Острое отравление барбитуратами

- **Коматозное состояние**
- **Угнетение дыхания, кислородная недостаточность**
- **Специфических антагонистов не существует**

Основные мероприятия:

- **Методы ускоренного выведения барбитуратов из организма (гемосорбция, гемодиализ, форсированный диурез)**

См. лечение алкогольной комы

Хлоралгидрат

- **Иногда применяют для предотвращения психомоторного возбуждения в лекарственных клизмах**

Бромизовал

- **Чаще используется как седативное средство при гипертонической болезни**