

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Снотворные средства –

ЛС:

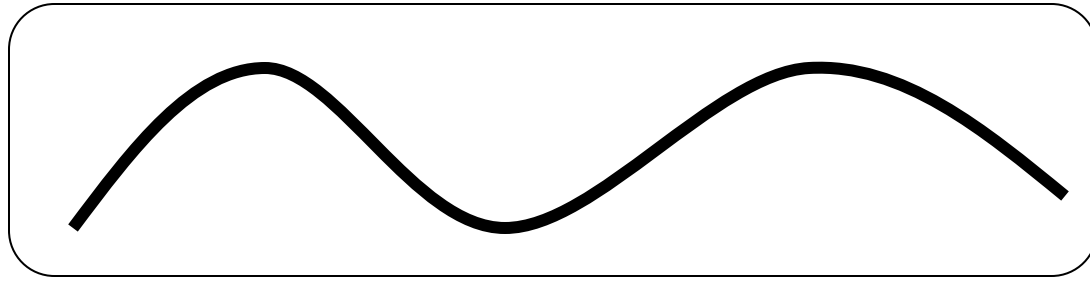
облегчающие наступление сна;

нормализующие его глубину, фазность, длительность;

предупреждающие ночные

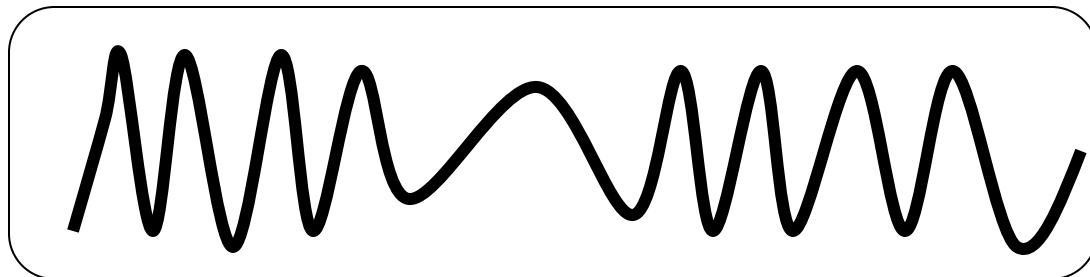
Фазы сна (структура ЭЭГ)

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



«Засыпание»

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



«Сновидения»

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства - лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному сну.

Применяются при бессоннице с целью облегчения засыпания и обеспечения нормальной продолжительности сна.

Выделяют две основные составляющие (фазы) сна: медленноволновый сон и быстроволновый сон.

Медленноволновый сон (медленный, ортодоксальный, синхронизированный, поп-REM-sleep), продолжительность которого составляет 75—80% от общего времени сна и имеет 4 последовательно развивающиеся фазы.

Быстроволновый сон (быстрый, парадоксальный, десинхронизированный), повторяющийся через каждые 80—90 мин, сопровождается сновидениями и быстрыми движениями глаз (Rapid Eye Movement, REM-sleep). 20—25% от общего времени сна.

Соотношения фаз сна и их ритмическую смену регулируют

серотонин (является основным фактором, индуцирующим сон),

мелатонин (фактор, обеспечивающий синхронизацию фаз сна),

ГАМК, энкефалины и эндорфины, пептид сна, ацетилхолин, дофамин, адреналин, гистамин.

Чередования фаз медленноволнового и быстроволнового сна характерны для нормального сна, при этом человек чувствует себя бодрым и выспавшимся.

Эндогенные регуляторы сна

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

Структуры - «мишени»

1. **Гипногенные синхронизирующие структуры**
каудальные отделы ретикулярной формации, таламус, гипоталамус - индуцируют сон,
2. **Десинхронизирующие центры бодрствования**
ростральная часть ретикулярной формации - индуцируют пробуждение.

Расстройства сна (ВОЗ, 1995 г., МКБ-10) - G47

- 1. Нарушения засыпания.**
- 2. Нарушения глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения).**
- 3. Нарушения продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение).**
- 4. Нарушения структуры сна (соотношений фаз).**
- 5. Десинхронизация сна при авиаперелетах, длительном отсутствии естественного освещения, при вынужденном продолжительном бодрствовании.**

Расстройства сна связаны:

- с нарушением засыпания,
- глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения),
- продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение),
- с нарушением структуры сна (изменением соотношения медленного и быстрого сна).

Основное действие снотворных средств направлено на облегчение процесса засыпания, и/или на удлинение продолжительности сна.

В зависимости от этого используются снотворные средства разной продолжительности действия.

Снотворные с. оказывают угнетающее действие на синаптическую передачу в ЦНС, одни из них относительно **избирательно угнетают отдельные структуры** и функции мозга (снотворные с ненаркотическим типом действия), а другие оказывают **общее угнетающее действие на ЦНС**, т.е. действуют **неизбирательно** (средства наркотического типа действия).

Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

а) Производные бензодиазепина

Нитразепам (Радедорм, Эуноктин), флунитразепам (Рогипнол), триазолам (Хальцион), мидазолам (Дормикум);

б) Препараты другой химической структуры (небензодиазепины)

Зопиклон (Имован, Пиклодорм), золпидем (Ивадал, Санвал).

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов Доксиламин (Донормил).

Снотворные средства с наркотическим типом действия

а) Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Фенобарбитал (Люминал);

б) Алифатические соединения

Хлоралгидрат.

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

1. Агонисты BZ (ω , омега) рецепторов на γ -субъединицах ГАМК_A-рецепторов

1.1. Агонисты ω_1 - рецепторов:

- *1,4-бензодиазепины*

Короткого действия - Триазолам, Мидазолам

Среднего (6-8 часов) - Нитразепам* (5 и 10 мг)

Длительного - Флунитразепам (Рогипнол)

- *имидазопиридины*

Средней продолжительности - **Золпидем**

1.2. Агонисты ω_1, ω_2 - рецепторов:

- *циклопирролины*

Средней продол-ти - Зопиклон* (7,5 мг)

2. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин (Димедрол),
Производные этаноламина -
Доксиламин (Донормил)

3. Мелатонин

II. Гипнотические (наркотические) средства

1. Барбитураты -

длительные - Фенобарбитал,
среднего действия - Циклобарбитал, Этаминал

2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат

Таблица 1. Классификация снотворных средств с учетом длительности их действия

Химическая группа или класс препаратов	Лекарственные средства		
	короткого действия (1-5 ч)	среднего действия (5-8 ч)	длительного действия (более 8 ч)
Барбитураты	Гексобарбитал, циклопентобарбитал, тиопентал натрия	Винилбитал, бутобарбитал, секобарбитал	Фенобарбитал, пентобарбитал, амобарбитал, циклобарбитал, барбитал
Бензодиазепины	Триазолам, милазолам, бротизолам	Темазепам, лорметазепам, лопразолам	Флунитразепам, флуразепам, эстазолам, нитразепам, диазепам
Циклопирролоны	Зопиклон	–	–
Имидазопиридины	Золпидем	–	–
Киназолон Производные глицерода	–	–	Метаквалон, меклоквалон, мепробамат, тибамат
Антигистаминные препараты (блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов)	–	–	Дифенилгидрамин, гидроксизин, доксиламин (Донормил), прометазин

Таблица 2. Сравнительное влияние снотворных лекарственных средств на стадии сна

Стадии сна	Барбитураты	Бензодиазепины	Зопиклон	Золпидем	Доксиламин
Период засыпания	↓	↓	↓	↓	↓
1-я стадия сна	↓	↓	↓	↓	↓
2-я стадия сна	↑	↑	⇒↑	⇒↑	↑
3-я и 4-я стадии сна	↓	↓	↑	⇒↑	⇒
Парадоксальный сон	↓	⇒↓	↓	⇒↑	⇒

Примечание. ↓ – укорочение; ↑ – удлинение; ⇒ – не оказывает влияния.

К снотворным средствам предъявляются следующие основные требования:

- должны быстро вызывать сон и поддерживать его оптимальную продолжительность,
- не нарушать естественного соотношения между фазами сна (не нарушать структуру сна),
- не вызывать угнетения дыхания, нарушения памяти, привыкания, физической и психической зависимости.

Сон, который возникает при применении снотворных средств, несколько отличается от естественного (физиологического) сна.

Изменение продолжительности быстрого сна: увеличивается латентный период в развитии этой фазы и уменьшается ее общая продолжительность. При отмене снотворных средств могут происходить обратные явления - латентный период фазы быстрого сна укорачивается, а сама фаза на какое-то время удлиняется. При этом возникает обилие сновидений, кошмарные сны, частые пробуждения. Эти явления, связанные с прекращением применения снотворного препарата, называют феноменом «отдачи».

Снотворные средства в неодинаковой мере **нарушают соотношение между быстрой и медленной фазами сна (нарушают структуру сна).**

В большей степени это характерно для **производных барбитуровой кислоты** и в меньшей степени для бензодиазепинов.

Мало изменяют структуру сна золпидем и зопиклон и практически не влияет хлоралгидрат.

I. Производные 1,4-бензодиазепина

Нитразепам (Радедорм), Триазолам, Флунитразепам
(Рогипнол)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - связывание с γ -субъединицей ГАМК_A-VZ-Б-комплекса → повышение чувствительности к ГАМК 2α и 2β -субъединиц → **увеличение частоты открытия хлорных каналов** → гиперполяризация и ↑ тормозного потенциала постсинаптических мембран нейронов ретикулярной активирующей системы ствола мозга.

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

АНТАГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ – флумазенил (*им니다зобензодиазепин*), бемеград.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НЕЕНАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

а) Производные бензодиазепина

- обладают анксиолитической активностью (устраняют чувство тревоги, беспокойство, напряженность),
- оказывают снотворное,
- в небольших дозах успокаивающее (седативное) действие.
- снижают тонус скелетных мышц (эффект связан с подавлением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга),
- проявляют противосудорожную активность,
- потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя и средств для наркоза,
- оказывают амнестическое действие (вызывают антероградную амнезию).

Устранение психического напряжения способствует успокоению и развитию сна.

Производные бензодиазепина

Анксиолитическое и снотворное действие обусловлено их угнетающим действием на лимбическую систему и активирующую ретикулярную формацию ствола мозга.

Механизм этих эффектов связывают со **стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов**, агонистами которых они являются.

Бензодиазепиновые рецепторы образуют единый комплекс с ГАМКА-рецепторами, непосредственно связанными с хлорными каналами.

ГАМКА-рецептор-гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц (2α , 2β , и γ), непосредственно контактирующих с хлорным каналом.

Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на α -субъединице ГАМКА-рецептора, сопровождается повышением чувствительности ГАМКА-рецепторов к ГАМК.

При повышении чувствительности ГАМКА-рецепторов к ГАМК **увеличивается частота открытия хлорных каналов**, в результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступают внутрь нейрона, что приводит к **гиперполяризации нейрональной мембраны и развитию тормозных процессов.**

Бензодиазепины используются при

- бессоннице, связанной с тревогой,
- стрессовой ситуацией,
- резкой сменой часовых поясов
- и характеризующейся трудностью засыпания,
- частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями.
- применяют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями.

Бензодиазепины различаются по продолжительности действия:

- препараты длительного действия:
флунитразепам;
- препараты средней продолжительности действия: **нитразепам;**
- препараты короткого действия: **триазолам, мидазолам.**

Препараты длительного действия и препараты средней продолжительности действия вызывают сон, который длится 6-8 ч.

Продолжительность действия некоторых препаратов (флуразепам, диазепам) связана с образованием активных метаболитов.

При применении бензодиазепинов, в особенности длительно действующих препаратов, возможны явления последействия в течение дня, которые проявляются в виде сонливости, вялости, замедления реакций.

Поэтому бензодиазепины не следует назначать пациентам, профессиональная деятельность которых требует быстроты реакции и повышенного внимания.

При повторных применениях происходит **кумуляция** вещества.

Явления **последствия** менее характерны для **препаратов короткого действия**.

Однако **при резкой отмене** кратковременно действующих препаратов чаще возникает **феномен «отдачи»**.

Для уменьшения этого эффекта бензодиазепины следует **отменять постепенно**.

При повторном применении **бензодиазепинов** развивается **привыкание**, необходимо увеличить дозу препарата.

Возможно развитие **лекарственной зависимости** (как психической, так и физической).

По выраженности снотворного эффекта бензодиазепины уступают барбитуратам, но они обладают рядом преимуществ:

- **в меньшей степени нарушают структуру сна,**
- **обладают большей широтой терапевтического действия** (меньше опасность острого отравления),
- **вызывают меньше побочных эффектов,**
- **менее выраженную индукцию микросомальных ферментов печени.**

К ним медленнее развивается толерантность и лекарственная зависимость.

Нитразепам (5 и 10 мг) – снотворное, анксиолитическое, противосудорожное ЛС+ центральный миорелаксант.

ПОКАЗАНИЯ - бессонница и лечение некоторых форм судорог (у детей до 2-х лет). $T_{1/2}$ – 24-36 час.

Побочные действия – последствие: сонливость, замедление реакции, эмоциональное безразличие, нарушения походки. С алкоголем - агрессивность, возбуждение со страхом. Нарушает тонус перстневидных мышц (нарушения глотания).

Противопоказания - гиперчувствительность, лекарственная зависимость, наркомания, острые отравления средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголь), беременность и лактация.

Нитразепам применяется при бессоннице наиболее широко.

Выпускают в виде таблеток.

Назначают на ночь за 30-40 мин до сна.

Действие после введения внутрь наступает через 30-60 мин и продолжается 6—8 ч ($t_{1/2}$ -24-36 ч).

+ применяют для премедикации перед хирургическими операциями и при некоторых формах судорожных припадков (особенно у детей).

Для нитразепама в связи с его значительной продолжительностью действия характерны явления последействия: см.выше

Вызывает снижение артериального давления, возможно угнетение дыхания.

Противопоказания: гиперчувствительность к бензодиазепинам, миастения, закрытоугольная глаукома, лекарственная зависимость, острые отравления средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголем), беременность и лактация.

Флунитразепам - препарат длительного действия. Снотворный эффект развивается через 20-45 мин и продолжается 6—8 ч (при этом увеличивается глубина сна).

Триазолам — препарат короткого действия (t составляет 1—5 ч), при повторном применении кумулирует незначительно, последствие выражено в меньшей степени, чем у длительно действующих бензодиазепинов.

Мидазолам - препарат короткого действия (t составляет 1-5 ч). Как снотворное средство назначают внутрь для облегчения засыпания.

В основном используют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями (вводят внутрь и внутримышечно) и введения в наркоз (вводят внутривенно).

При внутривенном введении мидазолама **возможно угнетение дыхания вплоть до его остановки** (особенности при быстром введении).

Антагонистом бензодиазепинов является флумазенил.

Флумазенил - конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет эффекты бензодиазепинов, в том числе снотворное и седативное действие (например, при выведении из наркоза).

Восстанавливает дыхание и сознание при передозировке бензодиазепинов.

Вводят внутривенно.

б) Препараты другой химической структуры

эффект которых также связан со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов. (далее механизм тот же) - **небензодиазепиновый лиганд ГАМК хлор-ионного рецепторного комплекса**

ЗОПИКЛОН И ЗОЛПИДЕМ

Отличительной особенностью этих препаратов является то, что они в **меньшей степени, чем бензодиазепины нарушают структуру сна.**

Зопиклон - средней продолжительности действия. Эффект развивается через 20-30 мин и продолжается 6-8 ч.

Не влияет на общую продолжительность «быстрого» сна.

Побочные действия: ощущение горького и металлического вкуса во рту, тошнота, раздражительность, подавленное настроение, аллергические реакции, при пробуждении — возможны головокружение и нарушение координации движений.

Феномен «отдачи» **выражен в незначительной** степени.

При длительном применении **возникает привыкание и лекарственная зависимость**, в связи с чем курс применения зопиклона не должен превышать 4 нед.

б) Препараты другой химической структуры

Золпидем - средство средней продолжительности действия.

Является агонистом бензодиазепиновых рецепторов.

Мало влияет на структуру сна.

Не оказывает выраженного анксиолитического, противосудорожного и миорелаксирующего действия.

Побочных эффектов отмечают головную боль, сонливость в дневное время, кошмарные сновидения, галлюцинации, атаксию.

Феномен «отдачи» выражен в незначительной степени.

При длительном применении препарата развиваются **привыкание и лекарственная зависимость**, в связи с чем курс применения золпидема не должен превышать 4 нед.

Антагонистами золпидема и зопиклона является флумазенил.

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов

Блокаторы H1-рецепторов, проникающие в ЦНС, обладают снотворными свойствами.

Препарат **дифенгидрамин (Димедрол)**, блокирующий H1-рецепторы, оказывает выраженное снотворное действие.

Из этой группы препаратов в качестве только снотворного средства используют **доксиламин**.

К положительным качествам этого препарата относится **отсутствие влияния на структуру сна, низкая токсичность**.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Доксиламин (Донормил)

Блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, оказывает м-холинолитическое действие.

Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна.

Не нарушает физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы.

Эффективность доксиламина сравнима с золпидемом

II. Производные барбитуровой кислоты

Сфера применения - в составе комбинированных снотворных препаратов + протективные средства при гипоксии и токсическом повреждении мозга + средства для лечения эпилепсии (фенобарбитал)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - аллостерическая активация ГАМК_A-рецепторов, и **увеличение длительности** периода открытия хлорных каналов.

Отличия от ВЗ - не ↑ частоту открытия хлорных каналов, сокращают быстроволновой сон, индуцируют микросомы печени, более опасны в плане развития зависимости и риска отравления.

Антагонист барбитуратов - бемеGRID

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС.

В небольших дозах они вызывают

- седативный эффект,
- при увеличении дозы проявляют снотворное действие,
- в больших дозах могут вызвать наркоз.

Снотворные средства наркотического типа действия в основном представлены производными барбитуровой кислоты.

а) Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Барбитураты обладают **седативным, снотворным и противосудорожным** свойствами. В больших дозах они вызывают состояние **наркоза**, поэтому некоторые барбитураты короткого действия (тиопентал-натрий) применяют для неингаляционного наркоза. В меньших дозах барбитураты оказывают выраженное **снотворное действие**, способствуют засыпанию и увеличивают общую продолжительность сна.

Седативный эффект (без снотворного) барбитураты оказывают еще в меньших дозах.

Снотворный эффект барбитуратов опосредован их взаимодействием со специфическими участками связывания (барбитуратными рецепторами), расположенными на **комплексе ГАМКА-рецептор — хлорный канал.**

Участки связывания барбитуратов на этом комплексе отличаются от мест связывания бензодиазепинов.

При воздействии барбитуратов на этот рецепторный комплекс происходит **повышение чувствительности ГАМКА-рецептора к ГАМК.** При этом **увеличивается открытие хлорных каналов** — в результате больше ионов хлора поступает через мембрану нейрона в клетку, развивается **гиперполяризация мембраны и происходит усиление тормозного эффекта ГАМК.**

Барбитураты в значительной степени изменяют структуру сна — уменьшают продолжительность быстрого (парадоксального) сна.

Резкая отмена барбитуратов напротив сопровождается удлинением фазы быстрого сна, при этом появляются ночные кошмары (**феномен «отдачи»**).

Барбитураты обладают **небольшой терапевтической широтой действия**, (токсические эффекты - возможно угнетение дыхательного центра).

Характерно **последствие**, которое проявляется сонливостью в течение дня, вялостью, нарушением внимания, психических и двигательных реакций. При повторных применениях **кумуляруют** и явления последствия усиливаются.

Хроническое применение барбитуратов может привести к нарушению высшей нервной деятельности.

Барбитураты (в особенности фенобарбитал) **индуцируют микро-сомальные ферменты печени**, вследствие чего ускоряют метаболизм многих лекарственных веществ.

Повышается также скорость метаболизма самих барбитуратов, с чем связывают **развитие толерантности** при их длительном применении.

Длительное применение барбитуратов может также привести к развитию **лекарственной зависимости** (в течение 1—3 мес).

При применении барбитуратов возникает как **психическая, так и физическая лекарственная зависимость**, при этом отмена препарата сопровождается такими тяжелыми нарушениями, как беспокойство, страх, рвота, судороги, нарушения зрения, ортостатическая гипотензия, в тяжелых случаях возможен смертельный исход.

В связи с неблагоприятными эффектами барбитураты в настоящее время имеют ограниченное применение.

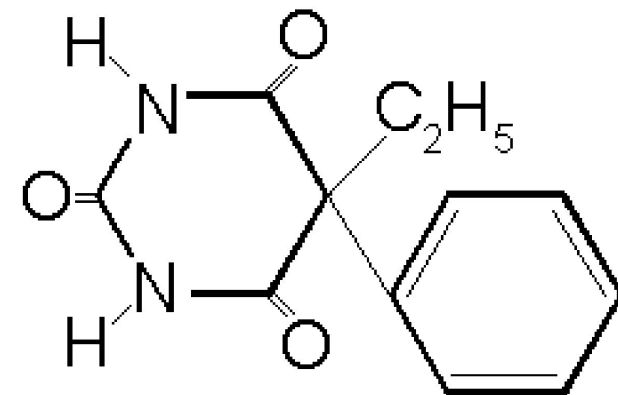
Фенобарбитал (50 - 100 мг, детские табл. по 5 мг).

Оказывает снотворное, седативное, спазмолитическое и противоэпилептическое действие за счет неизбирательного угнетения ЦНС.

Полностью всасывается в ЖКТ; C_{\max} - 1-2 часа; на 50% связывается с белками плазмы крови, медленно и равномерно распределяется в различных органах и тканях.

$T_{1/2}$ составляет у взрослых 2-4 суток, до 7 суток у новорожденных.

**ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЙ
БАРБИТУРАТ**



Медленно выделяется из организма (**кумуляирует**); метаболизируется в печени; неактивный метаболит (4-оксифенобарбитал) выделяется почками в виде глюкуронида, а около 25% - в неизмененном виде.

Показания: бессонница, эпилепсия, спазм периферических артерий, судорожный синдром при беременности (эклампсия).

Побочные действия: выраженное последствие: общее угнетение, продолжающаяся сонливость, двигательные расстройства, гипотония, кожная сыпь

Фенобарбитал — длительно действующий барбитурат, оказывающий **снотворное, седативное и противозепилептическое действие.**

В основном фенобарбитал **применяется при эпилепсии.**

В качестве **снотворного средства фенобарбитал имеет ограниченное применение.**

В небольших количествах фенобарбитал входит в состав комбинированного препарата «**Валокордин**» и оказывает седативное действие.

Кроме фенобарбитала «Валокордин» содержит этилбромизовалерианат, хмелевое и мятное масло обладает **спазмолитическим, сосудорасширяющим, седативным и слабым снотворным действием**, назначают внутрь в виде капель при неврозах, вегетососудистой дистонии, тахикардии, спазме коронарных и периферических артерий, ранних стадиях артериальной гипертензии, нарушениях засыпания.

Побочные эффекты: как у всех барб.

Этаминал-натрий (Нембутал) и циклобарбитал - средней продолжительности действия — до появления бензодиазепинов широко использовались как снотворные.

Этаминал-натрий действует 6—8 ч, $t_{1/2}$ составляет 30—40 ч.

Циклобарбитал вызывает сон меньшей продолжительности, около 4 ч.

Последствие при применении этих препаратов в сравнении с фенобарбиталом выражено незначительно.

При передозировке барбитуратов возникают явления острого отравления, связанные с общим угнетением ЦНС.

В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, подавляется рефлекторная активность, выключается сознание.

В связи с угнетением центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного) снижается объем дыхания и падает артериальное давление (что связано также с угнетающим действием барбитуратов на ганглии и с прямым миотропным действием на сосуды).

Смерть наступает от остановки дыхания.

При лечении острых отравлений основные манипуляции направлены на выведение препарата из организма и поддержание адекватного дыхания и кровообращения. Для предупреждения всасывания вещества из желудочно-кишечного тракта делают промывание желудка, дают солевые слабительные, адсорбирующие средства. Для удаления всосавшегося препарата применяют форсированный, полезным также является назначение щелочных растворов (рН почечного фильтрата сдвигается в щелочную сторону и это препятствует ре-абсорбции барбитуратов).

При высоких концентрациях барбитуратов в крови применяют гемосорбцию, гемодиализ.

б) Алифатические соединения

Хлоралгидрат относится к снотворным наркотического типа действия.

Механизм действия связывают с образованием в процессе метаболизма **трихлорэтанола, вызывающего снотворный эффект.**

Мало влияет на структуру сна.

Так как хлоралгидрат обладает выраженным раздражающим действием, его применяют в основном в лекарственных клизмах вместе со слизями.

Как снотворное средство назначают редко. В настоящее время используется преимущественно в геронтологии. Иногда назначают для купирования психомоторного возбуждения.

ТАБЛИЦА 21-1. Фармакокинетические свойства бензодиазепинов у человека

Препарат	Период полу-выведения (границы, ч)	Метаболиты	Комментарии
Алпразолам	12–15	Активные: α -алпразолам	Быстрое всасывание перорально
Хлордiazепоксид	5–30	Активные: деметил-дериват, демоксепам, оксазепам	Низкая биодоступность при внутримышечном введении
Клоразепат	50–100 (метаболиты)	Активные: деметилдiazепам, оксазепам	Гидролиз до активной формы в желудке
Дiazепам	50–150	Активные: деметилдiazепам, темазепам, оксазепам	Низкая биодоступность при внутримышечном введении
Флунитразепам	12–24	Активные: деметилфлунитразепам	Большой объем распределения
Флуразепам	24–100 (метаболиты)	Активные: дезалкил-дериват и др.	Длинный период полувыведения активных метаболитов
Лоразепам	10–18	Неактивные: глюкурониды	Выведение не зависит от возраста и состояния печени
Нитразепам	24–36	Возможно неактивные	Большой объем распределения
Оксазепам	4–10	Неактивные: глюкурониды	Плохое всасывание при пероральном приеме может замедлить начало эффекта
Празепам	30–120	Активные: деметилдiazепам	Медленное всасывание при пероральном приеме
Темазепам	5–8	Возможно активные	Медленное всасывание при пероральном приеме
Триазолам	3–5	Активные: α -гидрокситриазолам	Быстрое всасывание при пероральном приеме

К наиболее часто применяемым в мире современным снотворным препаратам относятся:

- производные доксиламина (Донормил)
- имидазопиридинов (золпидем),
- циклопирролонов (зопиклон) и
- бензодиазепиновые производные с коротким и средним периодом полувыведения (дормикум, мидазолам, триазолам, бротизолам).

Принципы назначения:

1. Начинать лечение предпочтительнее с препаратов, обладающих наилучшим профилем безопасности. Приоритетно использование небензодиазепиновых гипнотиков (Донормил).
2. Преимущественное использование короткоживущих и препаратов со средним периодом выведения.
3. Длительность назначения снотворных препаратов не должна превышать 3-х недель (оптимально – 10-14 дней). - привыкание
4. После стрессовых ситуаций возможно проведение кратковременных курсов – назначение снотворных средств (на 1-2 ночи).
5. Необходимо оценивать эффективность назначенного гипнотика в течение недели.

Принципы назначения:

6. Пациентам старших возрастных групп следует назначать половинную (по отношению к больным среднего возраста) суточную дозировку.

7. В случае хотя бы минимальных подозрений на наличие синдрома «апноэ во сне» в качестве причины инсомнии и невозможности полисомнографической верификации лучше использовать в качестве снотворных производные доксиламина.

8. Если при субъективной неудовлетворенности длительностью сна объективно зарегистрированы 6 и более часов сна, назначение снотворных препаратов представляется нецелесообразным.

9. Больным, длительно получающим препараты, необходимо проводить «лекарственные каникулы»

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Анксиолитические средства

(транквилизаторы, от лат. *tranquillare* — спокойствие, покой) — лекарственные средства, устраняющие чувство страха, тревогу, внутреннюю эмоциональную напряженность.

или атарактики (от греч. *ataraxia* — невозмутимость) — психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Изначально отчетливые транквилизирующие свойства **были открыты у бензодиазепинов**. Однако в последствии оказалось, что подобными свойствами обладают препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам.

анксиолитические средства (от лат. *anxius* — тревожный, находящийся в страхе, и *lysis* — растворение, устранение).

- Появление первых транквилизаторов относится к 50-м годам XX в. До этого для коррекции тревожных состояний использовались алкоголь, опиум, бромиды (с начала XIX в.), барбитураты (с начала XX в.) и др. средства.
- Широкое применение в медицинской практике лекарственные средства группы анксиолитиков получили начиная с 60-х годов XX в., когда появились первые транквилизаторы — производные бензодиазепина: хлордиазепоксид (Либриум, 1960 г.) и диазепам (Валиум, 1962 г.).

- Существует несколько классификаций лекарственных средств, относящихся к группе анксиолитиков: по химической структуре, механизму действия, фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям и др.

Исторически можно выделить 3 поколения анксиолитиков:

- - анксиолитики первого поколения (мепробамат, бенактизин и др.);
- - анксиолитики второго поколения (препараты бензодиазепинового ряда);
- - анксиолитики третьего поколения (буспирон и др.).

Производные бензодиазепина

Д и а з е п а м (Сибазон, Седуксен, Валиум, Реланиум), феназепам, хлордиазепоксид (Элениум), медазепам (Мазепам, Рудотель).

Анксиолитическое (транквилизирующее), седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действие.

Механизм анксиолитического действия бензодиазепинов связан с усилением ГАМК-ергического торможения в центральной нервной системе (см. выше)

Бензодиазепины в небольших дозах оказывают **седативное,**

при увеличении доз — **снотворное действие,**
потенцируют угнетающее действие на ЦНС средств для наркоза, наркотических анальгетиков, алкоголя, в больших дозах могут вызвать **антероградную амнезию.**

Применяют при невротических и невротоподобных состояниях, которые сопровождаются страхом, тревогой, а также как седативные (успокаивающие) и снотворные средства при бессоннице. Для премедикации перед хирургическими операциями и введения в наркоз, в качестве противоэпилептических средств и при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом.

Бензодиазепины вызывают эйфорию - злоупотребляя препаратами этой группы. При систематическом применении бензодиазепинов формируется **лекарственная зависимость**.

Поэтому при неврозах и бессоннице принимать не более 3—4 нед. Кроме того, применение бензодиазепинов вызывает **привыкание**, вследствие чего для достижения того же терапевтического эффекта дозу препарата приходится постоянно увеличивать.

После прекращения приема препарата может возникнуть **синдром отмены**.

Для предупреждения синдрома отмены дозы препарата следует снижать постепенно.

Бензодиазепины кинетика – таблица.

Различают по продолжительности действия:

препараты длительного действия ($t_{1/2}$ - 24—48 ч — диазепам, феназепам, хлордиазепоксид),
средней ($t_{1/2}$ - 6-24 ч - алпразолам, оксазепам),
короткой продолжительности ($t_{1/2}$ менее 6ч-мидазолам).

Продолжительность действия длительно действующих препаратов (диазепама, хлордиазепоксида) связана с образованием активных метаболитов.

Диазепам и феназепам оказывают наиболее сильное анксиолитическое и снотворное действие, причем феназепам превосходит в этом отношении диазепам.

Хлордиазепоксид по сравнению с этими препаратами обладает менее выраженным анксиолитическим действием.

Медазепам является «дневным» транквилизатором (седативный и снотворный эффекты, а также миорелаксирующее действие выражены в минимальной степени).

Побочные эффекты при приеме бензодиазепинов проявляются в виде сонливости, головной боли, нарушении памяти, внимания, координации движений, особенно у пожилых людей.

При употреблении бензодиазепинов не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания (например, вождением автомобиля).

Бензодиазепины вызывают угнетение ЦНС у новорожденных, проникают в грудное молоко и вызывают седативный эффект. Следствием этого являются трудности с кормлением и потеря массы ребенком.

Специфическим конкурентным антагонистом бензодиазепинов является препарат флумазенил.

По особенностям клинического действия бензодиазепиновые анксиолитики можно разделить на 3 группы:

- 1). Бензодиазепины с преобладанием анксиолитического действия.
- 2). Бензодиазепины с преобладанием снотворного действия.
- 3). Бензодиазепины с преобладанием противосудорожного действия.
- Выраженным анксиолитическим действием обладают феназепам (по анксиолитической активности превосходит многие бензодиазепины, в т.ч. диазепам), **диазепам, лоразепам, алпразолам** и др.

Умеренно выражено анксиолитическое действие у **хлордиазепоксида, бромазепама, гидазепама, клобазама, оксазепама** и др.

По особенностям клинического действия бензодиазепиновые анксиолитики можно разделить на 3 группы:

- Седативно-гипнотический эффект особенно выражен у **нитразепама***, **флунитразепама***, **флуразепама***, **темазепама***, **триазолама***, **мидазолама***, **эстазолама*** и др. и они используются в основном как снотворные средства (см. [СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА](#)).
- Противосудорожные свойства характерны для **клоназепама**, **диазепама**, а также (в меньшей степени) для нитразепама* и др.
- Миорелаксирующая активность характерна для **диазепама**, **хлордиазепоксиды**, **лоразепама**, **тетразепама** и др.
- Для некоторых анксиолитиков характерно выраженное анксиолитическое действие при относительно слабом миорелаксирующем и снотворном (**тофизопам**, **медазепам** и др.), в связи с чем они более удобны для применения в дневные часы (**дневные**

- По продолжительности действия (с учетом эффекта активных метаболитов) бензодиазепины можно классифицировать следующим образом:
- - длительного действия ($T_{1/2}$ — 24–48 ч): диазепам, хлордиазепоксид и др.;
- - средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 6–24 ч): алпразолам, оксазепам, лоразепам и др.;
- - короткого действия ($T_{1/2}$ — менее 6 ч): мидазолам* и др.

Производные азаспиродекандиона

Буспирон отличается от других анксиолитиков по механизму действия.

Точкой его приложения - **серотонинергическая система мозга.**

Является **частичным агонистом серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов.**

На **бензодиазепиновые рецепторы препарат не влияет** - не оказывает стимулирующего эффекта на ГАМК-ергическую систему.

Препарат является **анксиолитиком без седативной активности.**

Кроме того, он **не обладает противосудорожной и миорелаксирующей активностью.**

Недостатком препарата является то обстоятельство, что его **анксиолитический эффект проявляется только через 2 нед** от начала приема.

Препарат практически не вызывает лекарственную зависимость, развитие привыкания к препарату также выражено слабо.

- Механизм действия бупирона до конца не выяснен. Бупирон является частичным агонистом серотониновых рецепторов, обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам подтипа 5-HT_{1A}. Уменьшает синтез и высвобождение серотонина, активность серотонинергических нейронов, в т.ч. в дорсальном ядре шва. Кроме того, он селективно блокирует (антагонист) пре- и постсинаптические D₂-дофаминовые рецепторы (имеет умеренное сродство) и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Некоторые данные свидетельствуют о наличии у бупирона влияния на другие нейромедиаторные системы. Бупирон эффективен при лечении смешанных тревожно-депрессивных состояний, панических расстройств и др. Анксиолитический эффект развивается постепенно, проявляется через 7–14 дней и достигает максимума через 4 нед. В отличие от бензодиазепинов, бупирон не оказывает седативного действия, отрицательного влияния на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и симптомов отмены, не потенцирует действие алкоголя.

Производные других химических групп

Бензоклидина гидрохлорид (Оксилидин), *мебикар*

Бензоклидин в отличие от других транквилизаторов не обладает центральными миорелаксирующими свойствами.

Другой особенностью препарата является его способность умеренно блокировать ганглии и адренорецепторы и вызывать гипотензивное действие.

Может рассматриваться в качестве препарата выбора у больных гипертонической болезнью и с расстройствами мозгового кровообращения.

Особенностью мебикара является умеренная транквилизирующая активность; он не вызывает центрального миорелаксирующего действия и применяется как «дневной» транквилизатор.

Бенактизин

- От других анксиолитиков существенно отличается
- анксиолитическое действие обусловлено **обратимой блокадой центральных м-холинорецепторов**- относят к группе центральных холинолитиков.
- Его влияние на ЦНС проявляется успокаивающим действием, угнетением судорожного и токсического действия антихолинэстеразных и холиномиметических веществ, усилением действия барбитуратов и др. снотворных средств, анальгетиков и др.
- В настоящее время в связи с наличием эффективных транквилизаторов, а также в связи с нежелательными побочными эффектами, связанными с атропиноподобным действием (сухость в полости рта, тахикардия, мидриаз и др.),

Мепробамат

- в 1955 г. испытан в клинической практике первый современный транквилизатор
- влияния на бензодиазепиновые и холинергические рецепторы не оказывает.
- анксиолитическое действие связано с угнетающим влиянием на различные отделы ЦНС, включая таламус и лимбическую систему, миорелаксирующее действие обусловлено торможением передачи возбуждения в области вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга, таламуса и гипоталамуса.
- Кроме лечения тревожных расстройств, мепробамат применяют при климактерическом и предменструальном синдромах.
- Он менее эффективен, чем бензодиазепины, и в настоящее время имеет ограниченное применение.

Афобазол

Является селективным анксиолитиком, **не относящимся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов.**

Препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-рецепторе.

Обладает анксиолитическим действием с активирующим компонентом

Применение:

- не сопровождающимся гипноседативными эффектами.
- отсутствуют миорелаксантные свойства,
- негативное влияние на показатели памяти и внимания.
- не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены.

Афобазол

Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активирующего) эффекта.

- Уменьшение или устранение тревоги, напряженности, а, следовательно, соматических, вегетативных, когнитивных (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) нарушений наблюдается на 5–7 день лечения Афобазолом®. Максимальный эффект достигается к концу 4 нед лечения и сохраняется в послетерапевтическом периоде, в среднем 1–2 нед.
- Особенно показано применение препарата у пациентов с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.