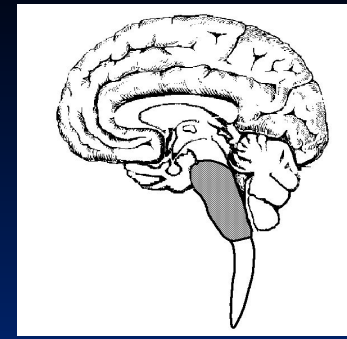


Тема лекции:



**ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ДЕПРИМИРУЮЩИХ ЦНС**

ЛС- деприваторы ЦНС:

1. Снотворные
2. Противосудорожные
(противоэпилептические)
3. Нейролептики (антипсихотики)
4. Транквилизаторы
5. Седативные ЛС

1. СНОТВОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Снотворные средства – ЛС:
облегчающие наступление сна;
нормализующие его глубину, фазность, длительность;
предупреждающие ночные пробуждения.

Сон – это замедление физиологических процессов для переработки информации и восстановления работоспособности.

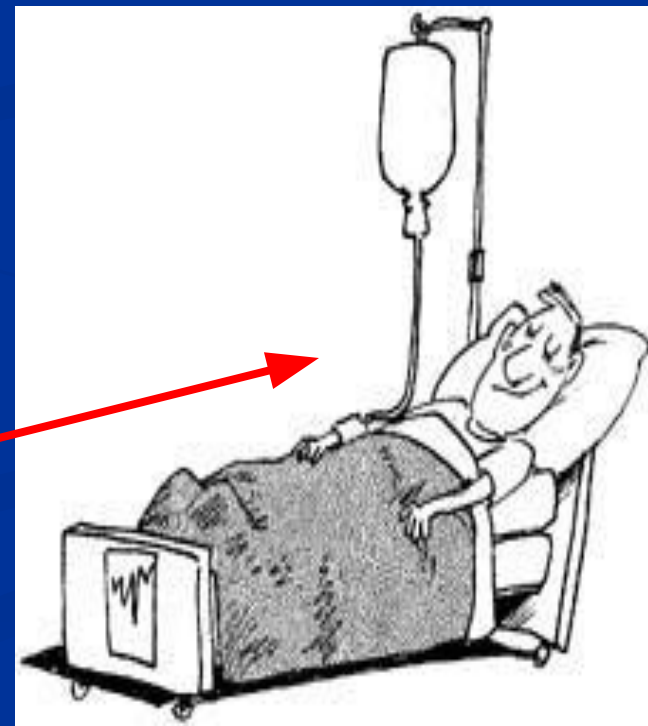
ВИДЫ СНА

1. Естественный - ритмический (ночной), восстановительный.

НОРМАЛЬНЫЙ СОН - быстрое засыпание, несколько чередований фаз медленного и быстрого сна за 6-10 часов, легкое пробуждение. Человек чувствует себя бодрым и выспавшимся.

2. Лечебный - медикаментозный, гипнотический, электросон и др.

3. Патологический - количественные и качественные нарушения сна.



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.

Эндогенные регуляторы сна

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

Структуры - «мишени»

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

Классификация снотворных ЛС

I Снотворные ЛС-агонисты бензодиазепиновых рецепторов (BzR)

1.1. Производные безодиазеина:

Нитразепам, лоразепам, нозепам, темазепам, диазепам, феназепам, флуразепам

1.2 Селективные модуляторы 1 подтипа BzR: (производные имидазопиридина)

Золпидем, зопиклон (имован)

II. Снотворные ЛС с наркотическим типом действия

2.1. Производные барбитуровой кислоты

Этаминал-натрий, тиопентал-натрий

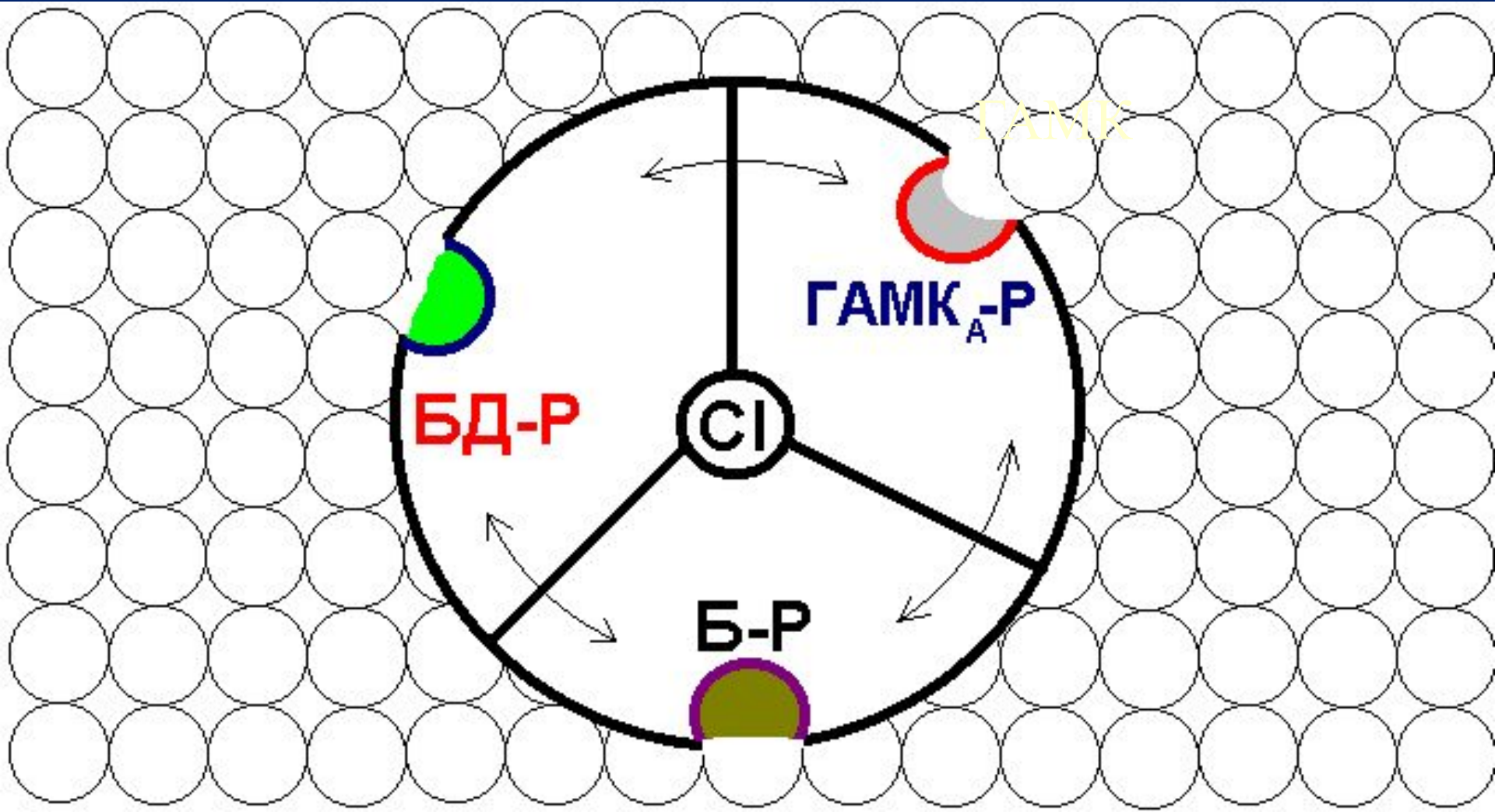
2.2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ - связывание со специальными бензодиазепиновыми, барбитуратным рецепторами
→ повышается аффинитет ГАМК → чувствительности к ГАМК и **увеличение частоты открытия хлорных каналов** → гиперполяризация и ↑ тормозного потенциала постсинаптических мембран нейронов ретикулярной активирующей системы ствола мозга.

Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

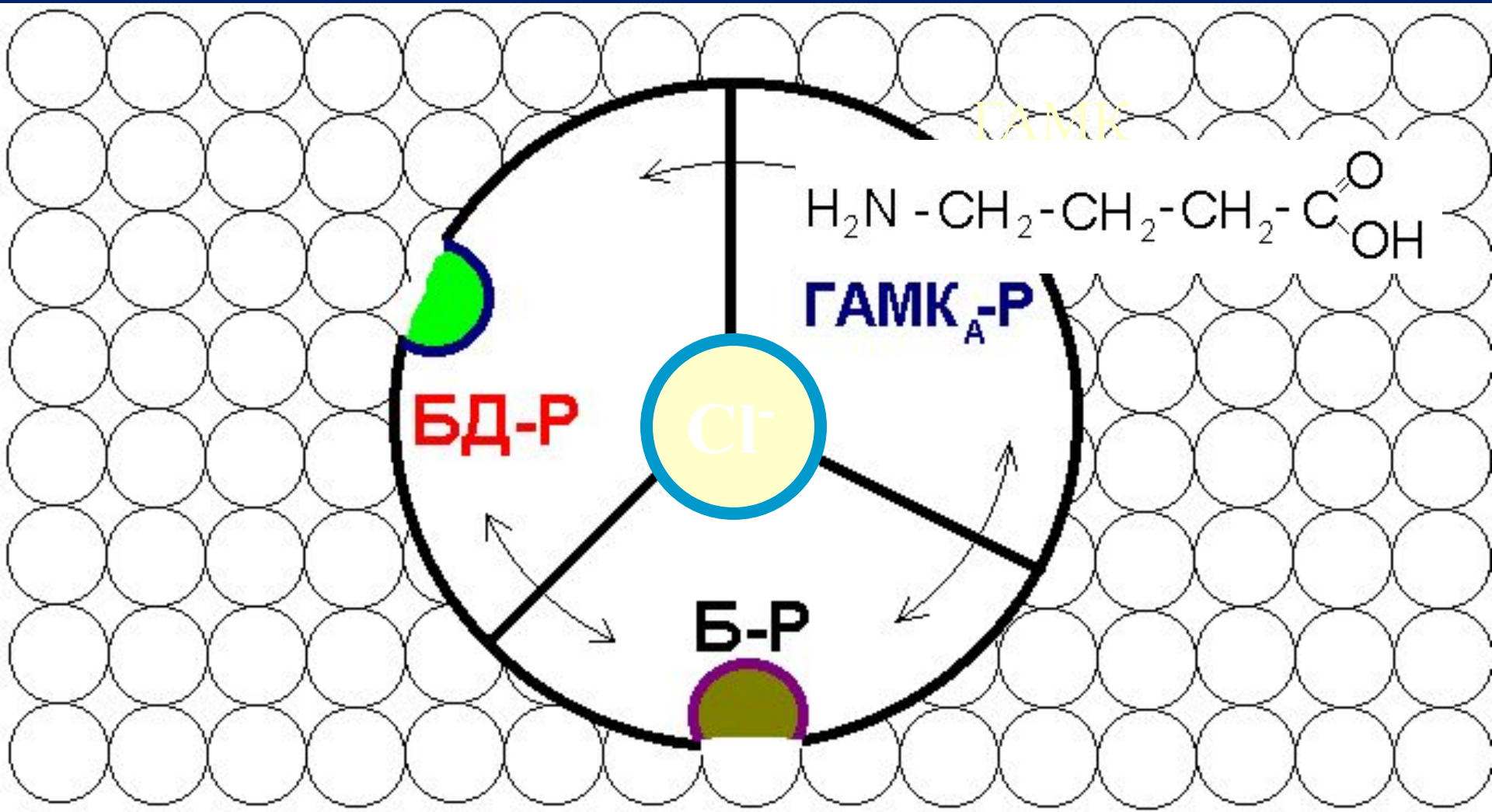
Хлорный ионофор (канал) в состоянии покоя (закрыт)



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

Физиологическое открытие канала

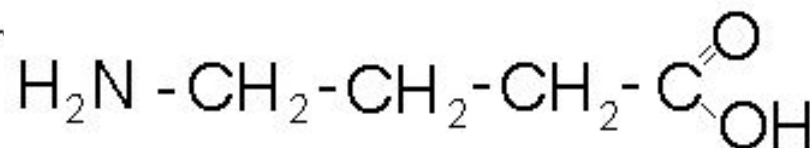
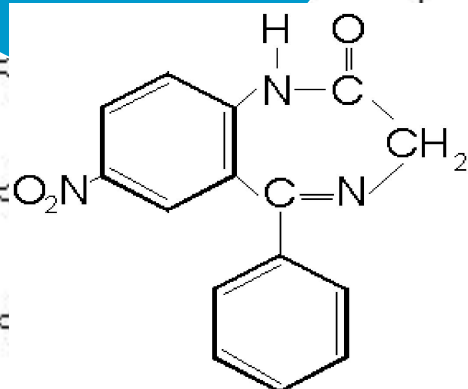
ГАМК



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС

Бензо-
дiazепины

ГАМК

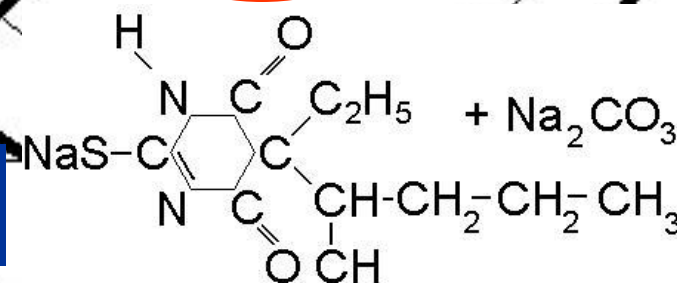


ГАМК_A-P

БД-Р

Cl⁻ Cl⁻
Cl⁻ Cl⁻

ТИОПЕНТАЛ



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Препараты средней

продолжительности действия

лоразепам, нозепам, нитразепам

2. Препараты длительного действия

феназепам, диазепам (сибазон)

NB!!!

Антагонистом бензодиазепинов

является ФЛУМАЗЕНИЛ

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.

Золпидем – оказывает выраженное снотворное и седативное действие. Избирательно взаимодействует с 1 подтипом бензодиазепиновых рецепторов. Улучшает способность к засыпанию, увеличивает продолжительность и улучшает качество сна. Мало влияет на фазы сна. При применении сон наступает быстро и длится около 6 часов.

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

NB!!! Антагонист барбитуратов - **БЕМЕГРИД**

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 (**кумулярует**); 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

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Противосудорожные (противоэпилептические) ЛС применяют для предупреждения или уменьшения (по интенсивности и частоте) судорог или соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства) наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии.

Эпилепсия (G40) - это хроническое заболевание ЦНС с судорожными припадками и специфической психопатией.

Судорожные припадки (судороги скелетных мышц):

I. Генерализованная эпилепсия (общие судороги всех мышц).

1. Большие судорожные припадки

(*grand* - большой, *mal* - болезнь) - генерализованные клонико-тонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц.

2. Малые судорожные припадки

(*petit* - небольшой, *mal* - болезнь), кратковременные (5-10 сек.) приступы потери сознания.

II. Парциальная эпилепсия (миоклонус-эпилепсия, фокальная, Кожевническая) - судороги отдельных мышц с потерей или без потери сознания.

G41 Эпилептический статус - следующие одни за другими или непрекращающиеся генерализованные судороги.

Причина развития центральных судорог -

нарушение баланса между:

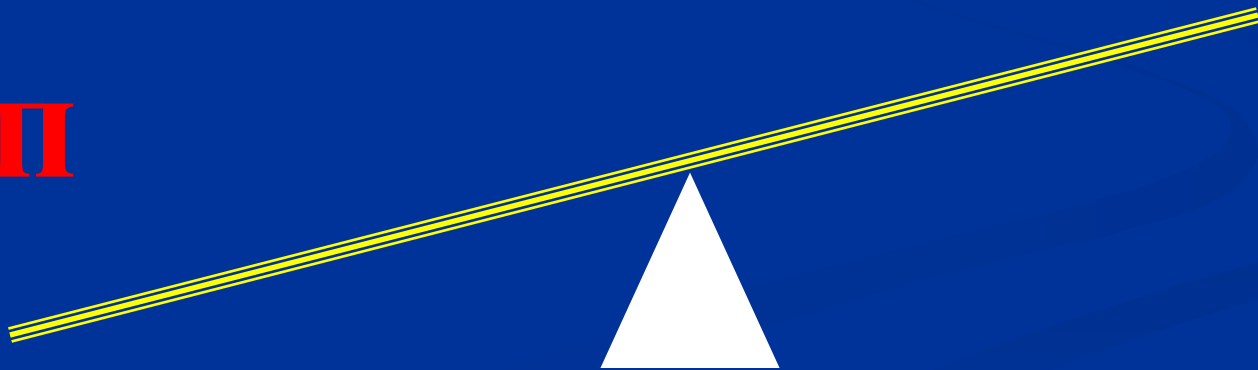
тормозными медиаторами (ГАМК, глицин), и
возбуждающими (глутамат, аспаргинат).

Глу,

Асп

ГАМК,

Глицин



ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛС

I. ГАМК-ергические средства:

Барбитураты

Фенобарбитал

Бензодиазепины

Клоназепам

Вальпроаты (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca^{2+} каналов)

Натрия вальпроат* (300 мг)

II. Блокаторы Ca^{2+} каналов T-типа:

Сукцинимиды

Этосуксимид

III. Блокаторы натриевых каналов

Иминостильбены

Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Производные гидантоина

Фенитоин (Дифенин)

IV. Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы

Na⁺ и Ca²⁺ каналов

Ламотриджин*

V. ЛС, купирующие эпилептический статус

Диазепам, средства для наркоза.

Вальпроевая кислота (300 мг) -

предупреждает любые формы судорог.

ФАРМАКОКИНЕТИКА - легко всасывается из ЖКТ в кровь, C_{\max} - через 2 ч (зависит от лекарственной формы). Связывание с белками крови - дозозависимое: 90-95% при низкой концентрации препарата в сыворотке крови. 80-85% при увеличении его концентрации. $T_{1/2}$ от 6 до 16 ч. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой.

Побочные эффекты - панкреатит, ухудшение свертываемости крови; нарушения зрения (диплопия, нистагм), сонливость.

Карбамазепин

(Тегретол, Финлепсин - 200 мг)

Оказывает выраженное противосудорожное (противоэпилептическое), антидепрессивное (тимолептическое), нормотимическое и обезболивающее действие.

Фармакокинетика - полностью всасывается из ЖКТ в кровь. C_{\max} достигается в течение 4,5 часов. $T_{1/2}$ 5-8 часов. Объем распределения равен 0,8-2,0 л/кг.

$C_{\text{в грудном молоке}} = 60\% \text{ от } C_{\text{плазменной}}$

Белками плазмы связывается на 76%.

Метаболизируется в печени (97%). Выводится из организма с мочой (72%) и через ЖКТ (28%).

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИКИ)

Нейролептики или антипсихотики оказывают антипсихотическое действие. Антипсихотическое действие проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов (бред, галлюцинации) и задержке дальнейшего развития заболевания.

Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических D-2 рецепторов лимбической системы.

Некоторые эффекты, связанные с блокирующим действием нейролептиков на дофаминовые рецепторы головного мозга

Локализация D-2 рецепторов	Основные эффекты блокирования
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект.
Гипоталамус-гипофиз	Снижение температуры тела. Галакторея (повышается выделение пролактина)
Экстрапирамидная система	Явления паркинсонизма
Пусковая (триггер) зона рвотного центра	Противорвотный эффект

КЛАССИФИКАЦИЯ

**А. «Типичные» антипсихотические ЛС
(вызывают экстрапирамидальные
нарушения):**

аминазин, трифтазин, хлорпротиксен,
галоперидол

**Б. «Атипичные» антипсихотические ЛС
(не вызывают экстрапирамидальные
нарушения):**

сульпирид, клозапин

Влияние на вегетативные функции

Гипотермическое действие

- Нейролептики в сочетании с физическим охлаждением снижают температуру тела при лихорадке и вызывают гипотермию у здоровых людей. Они угнетают тепловой центр гипоталамуса, блокируя его α -адренорецепторы и рецепторы серотонина. Управляемую гипотермию, вызываемую нейролептиками, используют в анестезиологии для повышения устойчивости тканей к гипоксии. Нейролептики показаны для лечения лихорадки при неэффективности жаропонижающих средств.

Противорвотное действие

Нейролептики, блокируя D_2 -рецепторы дофамина в триггерной зоне рвотного центра, устраняют рвоту при острых отравлениях, перитоните, лучевой болезни, злокачественных опухолях, их лучевой терапии и химиотерапии. Являются антагонистами дофаминомиметика апоморфина. Антипсихотические нейролептики — производные фенотиазина и бутирофенона — купируют также рвоту вестибулярного происхождения.

Ортостатическая гипотензия

Психоседативные нейролептики, блокируя α -адренорецепторы сосудов, снижают АД по ортостатическому типу.

Изменение секреции гормонов

Антагонисты D_2 -рецепторов повышают секрецию пролактина. Это создает опасность возникновения гинекомастии, галактореи, рака молочных желез, импотенции, бесплодия. После прекращения нейролептической терапии выделение пролактина возвращается к норме.

АМИНАЗИН

- Оказывают сильное психоседативное влияние и только умеренный антипсихотический эффект. Купируют галлюцинаторно-бредовое или маниакальное возбуждение. В первые дни лечения аминазином возникает вялость, сонливость, ощущение полного безразличия, чувство «тупости в голове», моторная заторможенность. Эти проявления нейролептического синдрома субъективно переносятся тяжело. Кроме того, аминазин вызывает депрессию. Аминазин обладает сильным гипотермическим, но слабым противорвотным эффектами.

ХЛОРПРОТИКСЕН

Нейролептик с умеренным антипсихотическим, выраженным седативным и антидепрессивным действием, обладает свойствами сильного анальгетика, практически не вызывает экстрапирамидные побочные эффекты.

ТРИФТАЗИН

ФТОРФЕНАЗИН

ЭТАПЕРАЗИН

Нейролептики этой группы оказывают сильное антипсихотическое влияние и не вызывают нейролептический синдром. Такое действие называют инцизивным («режущим»). При курсовом применении в малых дозах нейролептики повышают активность больных, восстанавливают мотивации, интерес к своему состоянию, родным, окружающему, создают стремление к деятельности, увеличивают моторную активность, ослабляют негативные симптомы — аутизм, речевую обедненность. Гипотермический эффект антипсихотических нейролептиков слабый, противорвотное действие выражено в значительной степени (трифтазин в 18 — 20 раз, этаперазин в 5 — 10 раз сильнее аминазина подавляют рвоту).

ГАЛОПЕРИДОЛ

Обладает антипсихотическим влиянием с активирующим инцизивным компонентом, купирует психомоторное возбуждение, подавляет рвоту в 50 раз сильнее аминазина, стимулирует секрецию пролактина, вызывает при длительном применении тяжелые расстройства в двигательной сфере.

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

КЛОЗАПИН

Обладает низким аффинитетом к *D2*-рецепторам дофамина в полосатом теле и гипоталамусе, блокирует *D4*-рецепторы в лимбической системе и префронтальной области коры больших полушарий, α -адренорецепторы, М-холинорецепторы, *H1*-рецепторы гистамина и рецепторы серотонина 5-*HT2A*. Проявляет антипсихотическую и психоседативную активность, не вызывает заторможенность, апатию, вялость, сглаживает негативные симптомы (интравертность, бедность речи). При терапии клозапином не повышается секреция пролактина, редко возникают экстрапирамидные расстройства.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

Основным свойством для лекарственных соединений этой группы является анксиолитический (транквилизирующий) эффект. Проявляется он в уменьшении внутреннего напряжения, устранении беспокойства, тревоги, страха.

Применяют при невротических и неврозоподобных состояниях . Анксиолитики не вызывают экстрапирамидальные нарушения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

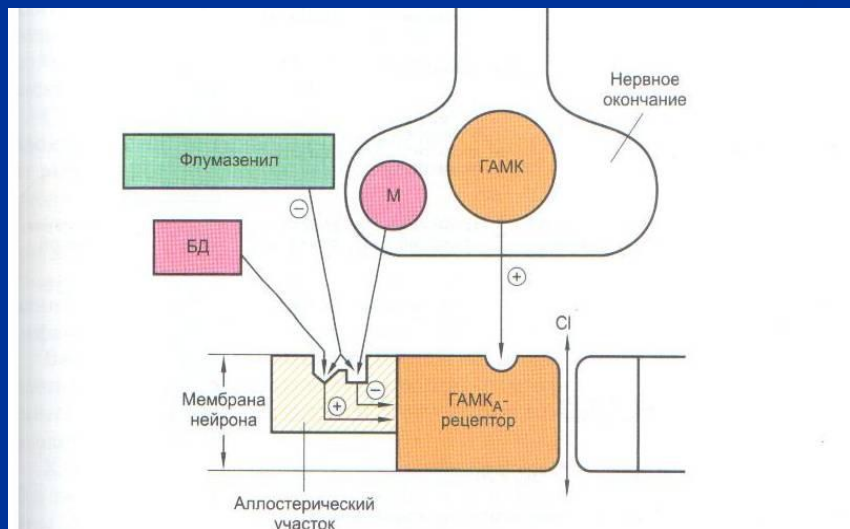
1. **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов** (диазепам, феназепам, нозепам, лоразепам, мидазолам)
2. **Агонисты серотониновых рецепторов** (буспирон)
3. **Вещества разного типа действия** (амизил)

АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

1. **Длительного действия (24-48 ч.)** феназепам, диазепам, хлосепид
2. **Средней продолжительности действия (6-24 ч.)** нозепам, лоразепам, альпразолам
3. **Короткого действия (менее 6 ч.)** мидазолам

Механизм действия бензодиазепиновых анксиолитиков

Бензодиазепины активируют V_z -рецепторы, которые связаны с ГАМК_A-рецепторами, параллельно активируя их. В связи с эти взаимодействия бензодиазепинов с V_z -рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта. При этом повышается частота открывания каналов для ионов Cl^- , что увеличивает их входящий ток, как следствие – гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности



ис. 11.3. Локализация действия модуляторов ГАМК_A-рецепторов и их антагониста флумазенила.

Д – бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М – эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor – ингибитор связывания диазепама). Плюс – стимулирующее (активирующее) действие, минус – угнетающее.

- **Седативные транквилизаторы (ХЛОЗЕПИД, СИБАЗОН, АЛПРАЗОЛАМ, ФЕНАЗЕПАМ)**

обладая быстрым и надежным эффектом, создают наибольший душевный комфорт при тяжелом невротическом состоянии, однако снижают скорость и точность психических реакций, умственную работоспособность, тонкую координацию движений. Амнестическое действие седативных транквилизаторов, обусловленное снижением выделения вазопрессина, окситоцина и АКТГ, направлено на ослабление негативных воспоминаний, вызывающих тревогу и депрессию.

- **Дневные, или анксиоселективные транквилизаторы, стресспротекторы (МЕЗАПАМ, ТОФИЗОПАМ, МЕБИКАР)**

оказывают противотревожное действие с активирующим компонентом, характеризуются слабым седативным, противосудорожным и миорелаксирующим влиянием. Они не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Название анксиоселективные транквилизаторы подчеркивает избирательное влияние на синдромы страха и тревоги

NB!!!

**Специфический антагонист
бензодиазепиновых рецепторов –
ФЛУМАЗЕНИЛ**

**Флумазенил блокирует Vz-рецепторы
и устраняет полностью или
уменьшает выраженность
большинства центральных
эффектов бензодиазепиновых
анксиолитиков**

Агонисты серотониновых рецепторов

Транквилизатор нового типа, производное азопирона **БУСПИРОН** — агонист рецепторов серотонина 5-HT_{1A}, не взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновым комплексом. При действии буспирона на серотониновые ауторецепторы снижается функциональная активность серотонинергических нейронов ядер шва и лимбической системы, что сопровождается противотревожным эффектом. Кроме того, буспирон проявляет свойства агониста-антагониста D₂-ауторецепторов дофаминергических нейронов и постсинаптических D₂-рецепторов. Такой эффект находит выражение в ускорении синтеза, освобождения и метаболического оборота дофамина в полосатом теле. Буспирон через неделю курсового применения снижает симптомы тревоги как психотического, так и невротического уровней, не оказывает седативное действие и не вызывает лекарственную зависимость.

СЕДАТИВНЫЕ ЛС

Седативные средства усиливают процессы торможения и ослабляют процессы возбуждения в коре больших полушарий, регулируют высшую нервную деятельность и другие функции ЦНС, потенцируют эффекты снотворных, анальгезирующих и других нейротропных успокаивающих средств.

По сравнению с транквилизаторами они дают менее выраженный успокаивающий и антифобический эффект

К седативным ЛС относят – препараты брома (бромиды); препараты растительного происхождения (корень валерианы, пустырника)

NB!!

Несмотря на наличие современных транквилизаторов, седативные ЛС продолжают широко применяться в медицине для лечения различных невротических состояний.

Преимущества:

- хорошая переносимость
- отсутствие серьезных ПЭ
- не представляют опасности в отношении развития привыкания, психологической и физической зависимости