

Раздел:

**«Лекарственные средства,
влияющие на ЦНС»**

Тема:

**«Наркозные средства.
Алкоголи: спирт этиловый.
Снотворные средства»**

Лектор: доцент, каф. фармакологии и фармации
Малоголова И.Ш.

ПЛАН:

1. Введение. Классификация средств, влияющих на центральную нервную систему.
2. Наркозные средства:
 - ингаляционные наркозные средства;
 - неингаляционные наркозные средства.
3. Алкоголи: спирт этиловый.
4. Снотворные средства.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС

Угнетающие ЦНС



1. Общего действия

- Наркозные средства
- Спирт этиловый
- Снотворные средства

2. Избирательного действия

- Анальгетики
- Противозепилептические
- Противопаркинсонические
- Нейролептики
- Антидепрессанты
- Транквилизаторы
- Седативные

Стимулирующие ЦНС



1. Общего действия

- Аналептики

2. Избирательного действия

- Психостимуляторы
- Ноотропные средства

Наркозные средства

- **Наркоз** – обратимое угнетение ЦНС, вызванное лекарственным средством и проявляющееся выключением сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь, болевой), утратой рефлексов, снижением тонуса скелетных мышц. При этом функции дыхательного, сосудодвигательного центров и работа сердца остаются на уровне, достаточном для поддержания жизни
- **Мононаркоз**
- **Комбинированный наркоз**

НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Ингаляционные

- Летучие жидкости:

Эфир для наркоза

Фторотан

Энфлуран

Изофлуран

- Газы:

Азота закись

Неингаляционные

- Короткого действия

(до 15 мин):

Пропанидид

Пропофол

Кетамин

- Среднего действия

(20-30 мин)

Тиопентал-натрий

Гексенал

- Длительного действия

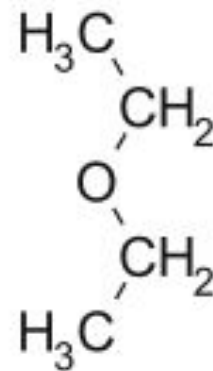
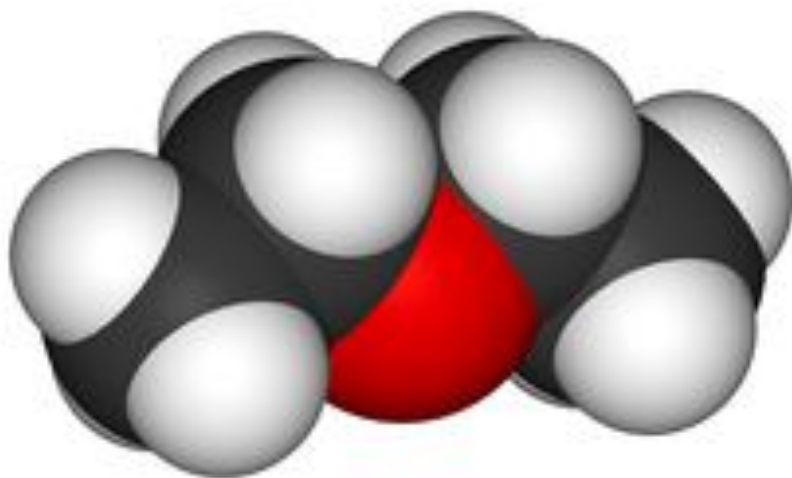
(60 мин и более)

Натрия оксибутират

Ингаляционные наркотические средства

Историческая справка:

XIII век – испанец **Луллий** открыл диэтиловый эфир.





1540 г. – Парацельс
дал описание
обезболивающих
свойств эфира.

16 октября 1846г.,

США – Уильям

Мортон провел

публичную

демонстрацию

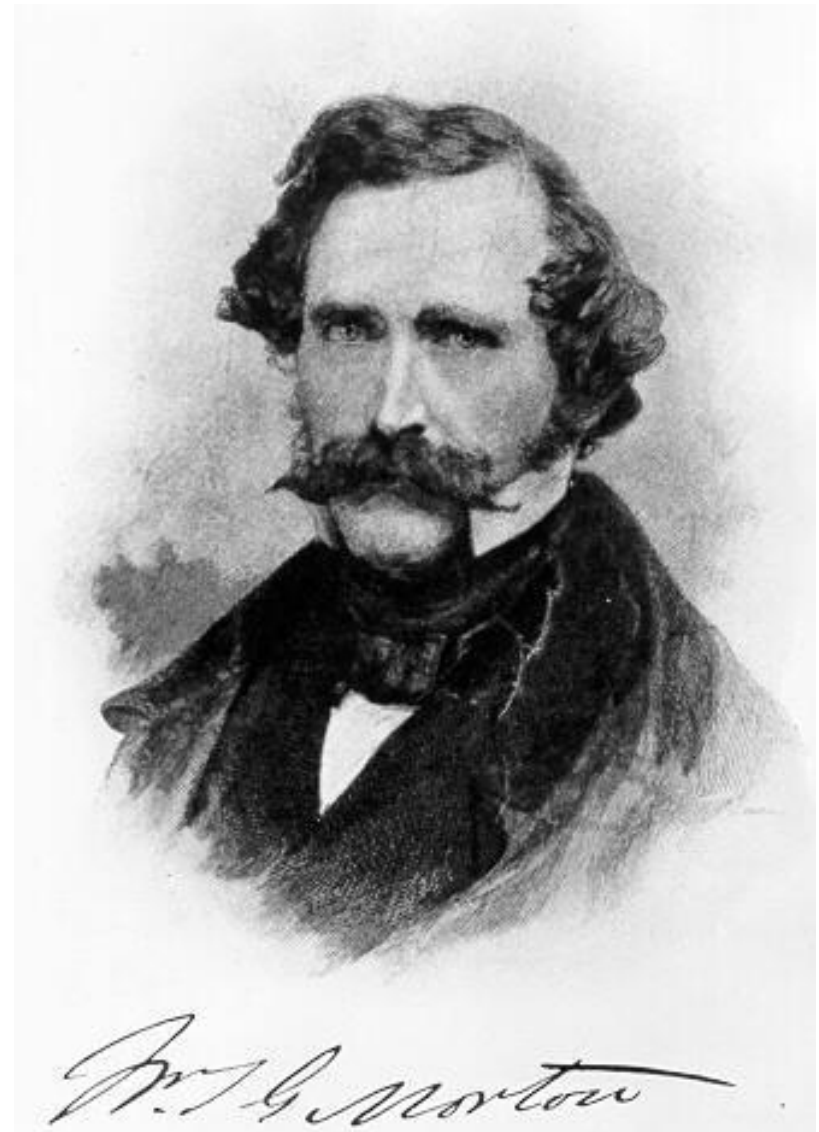
эфирного наркоза

в хирургической

клинике.

Оперировал хирург

Уоррен.



**Демонстрация эфирного наркоза:
операция по удалению опухоли
подчелюстной области**

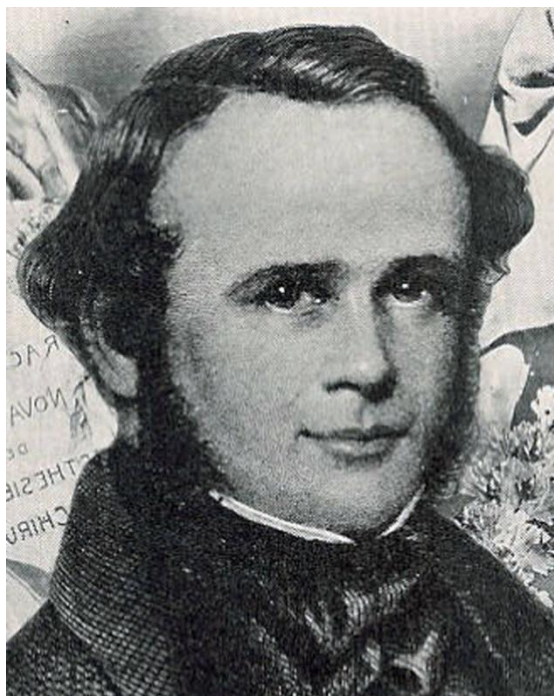


**Мортон дает эфирный наркоз.
Массачусетский общий госпиталь,
Бостон, 16 октября 1846 г.**

*«Уильям Мортон,
изобретатель и создатель
анестезии, кем боль в
хирургии была
предупреждена и
уничтожена, до которого
хирургия во все времена была
ужасом, после которого наука
получила управление
над болью»*

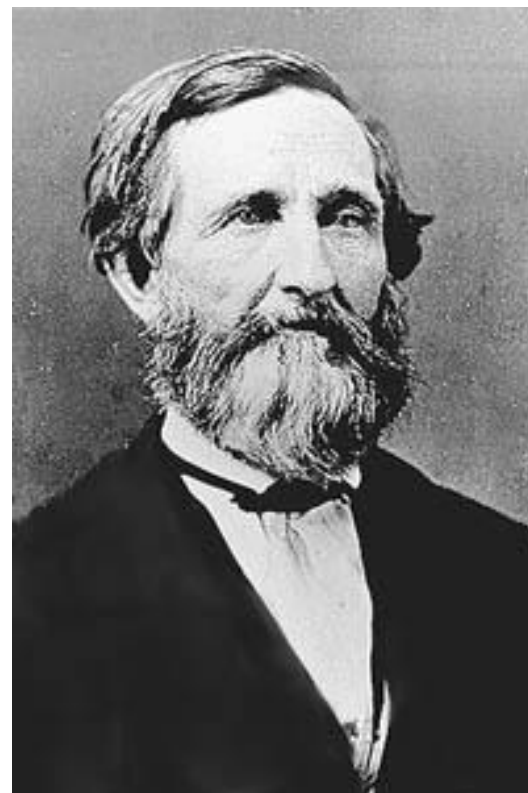
(надпись на памятнике
Мортону перед Гарвардским
университетом в Бостоне)





Хорас Уэллс
впервые применил
динитрогена оксид
(азота закись)
для наркоза
(США, 1844-1845)

Кроуфорд Лонг
провел первую в мире
операцию под эфирным
наркозом **(США, 1842)**





- **19 января 1847 г.** – шотландский акушер **Джеймс Янг Симпсон** (основатель акушерской анестезиологии) впервые использовал эфир для наркоза для обезболивания родов (г. Бостон)
- **8 ноября 1847 г.** – впервые использовал **хлороформ** для обезболивания родов.

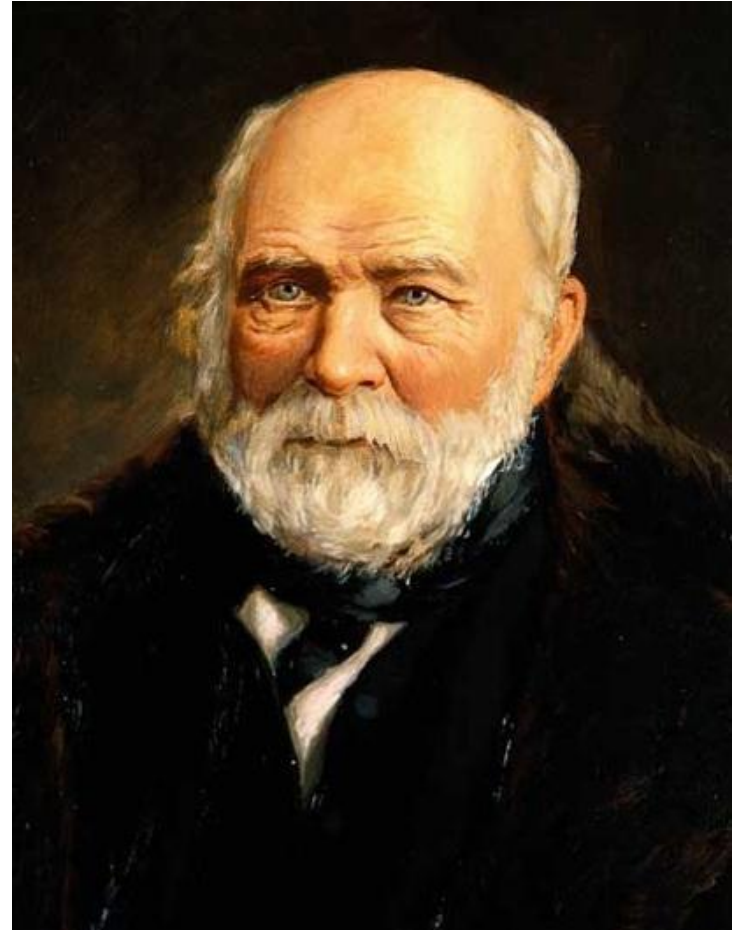


**Федор Иванович
Иноземцев**

7 февраля 1847 г.

впервые в России
применил эфирный
наркоз во время
операции по удалению
опухоли молочной
железы.

**Николай Иванович
Пирогов с 1847 г.**
провел более 300
операций под
эфирным наркозом в
военно-полевых
условиях.





**Алексей Матвеевич
Филомафитский**

Н.И. Пирогов совместно
с физиологом
А.М. Филомафитским
установил, что эфир
угнетает головной мозг,
показал целесообразность
ингаляции эфира в
комбинации с кислородом.

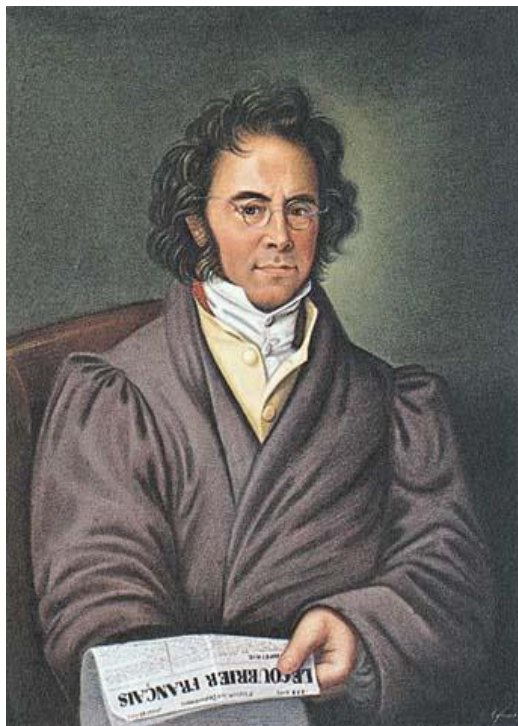
- **1956 г.** – впервые применен **фторотан**
(галотан)
- **1973 г.** – энфлуран
- **1981 г.** – изофлуран

Теории ингаляционного наркоза

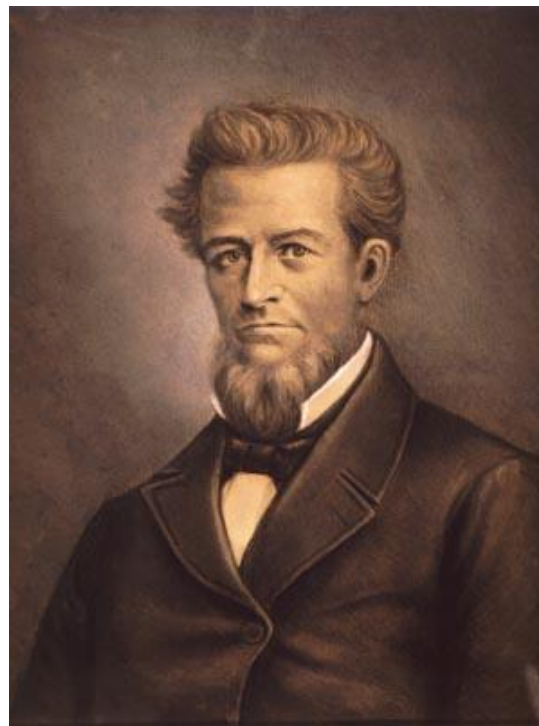
ТЕОРИЯ ЛИПИДОРАСТВОРИМОСТИ

(1899-1901)

Анестезирующая активность коррелирует с растворимостью в липидах мембран нейронов



Г. Мейер



Э. Овертон

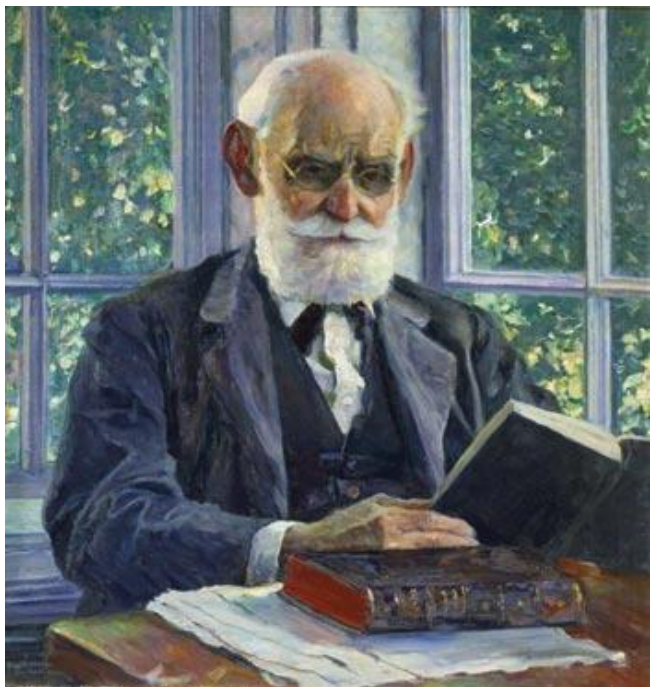
Теории ингаляционного наркоза



Наркозные средства действуют на нервную систему как сильные раздражители, вызывают фазы парабриоза, уменьшают лабильность нейронов и ЦНС

**Николай Евгеньевич Введенский
(1898)**

Теории ингаляционного наркоза



**Иван Петрович Павлов
(1921)**

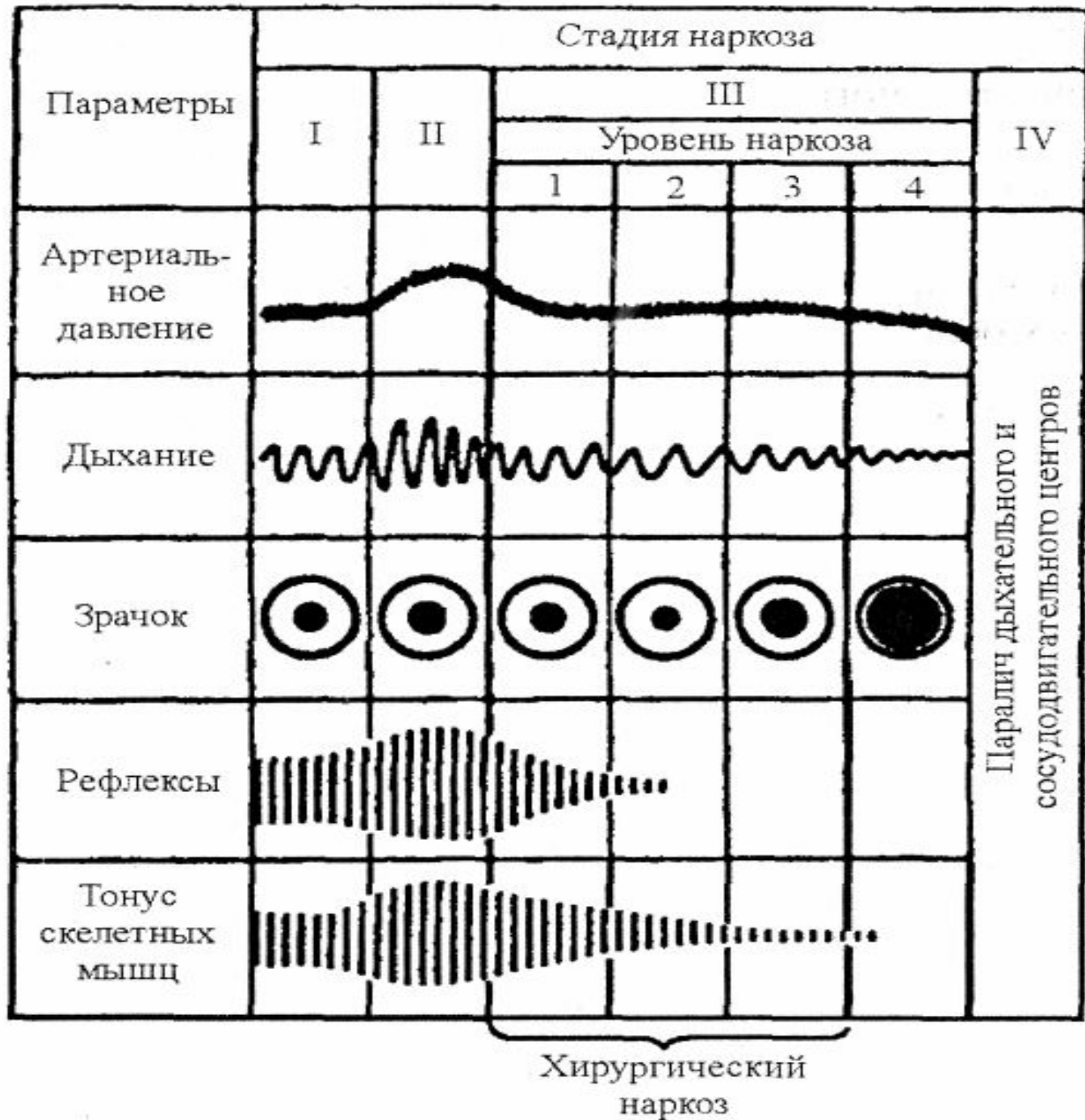
**Наркозные средства больше подавляют синаптическую передачу, чем проведение потенциалов действия по аксонам.
Наркоз – функциональная асинапсия**



Механизм действия средств для наркоза:

- Наркозные средства угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС.
- Изменяют физико-химические свойства липидов мембран нейронов и нарушают их взаимодействие с белками ионных каналов.
- Уменьшают транспорт в нейроны ионов натрия, кальция и повышают проницаемость хлорных каналов (управляемых ГАМК-рецепторами) → гиперполяризация с усилением процессов торможения.

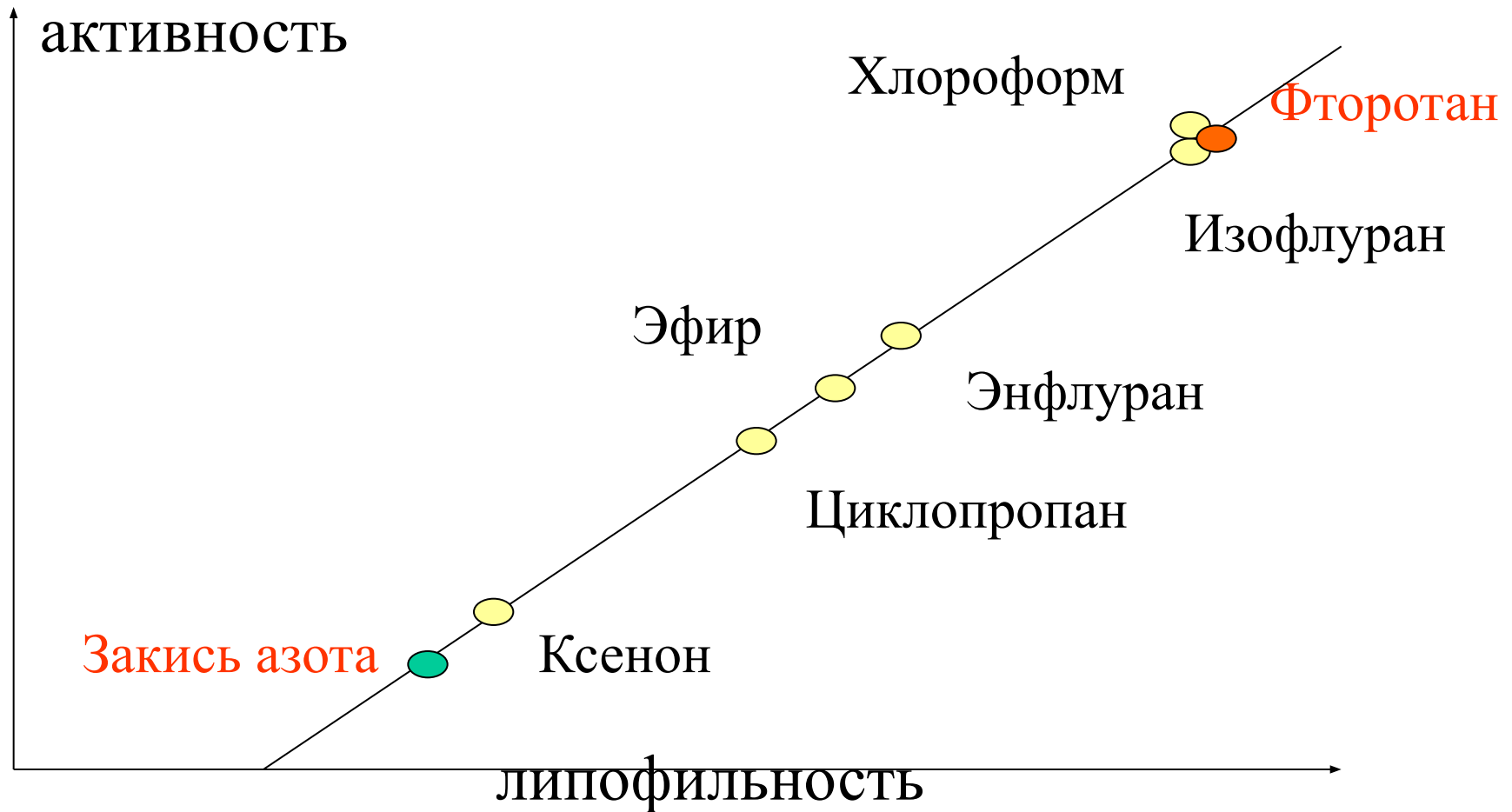
Стадии наркоза:



Характеристика ЛС

- Ингаляционные наркотические средства → для поддержания наркоза
- Нарушение межсинаптической нейронной передачи возбуждения
- Наркотическое действие зависит от липофильности ЛС
- Стадия возбуждения

Зависимость наркотического действия от липофильности ЛС



Галогенсодержащие наркозные средства: фторотан, энфлуран, изофлуран

ДОСТОИНСТВА:

- Наркоз в 4–5 раз более глубокий, чем эфирный наркоз
- Анальгезия выражена слабо, отсутствует стадия возбуждения
- Быстрое развитие хирургической стадии наркоза (через 3-7 мин после начала ингаляции)
- Выраженная миорелаксация (угнетение двигательных центров ЦНС + блокада N-холинорецепторов скелетных мышц)
- Быстрое пробуждение

Галогенсодержащие наркозные средства:

НЕДОСТАТКИ:

- Угнетение дыхания, гипоксия
- Артериальная гипотензия
- Повышение внутричерепного давления
(кроме изофлурана)

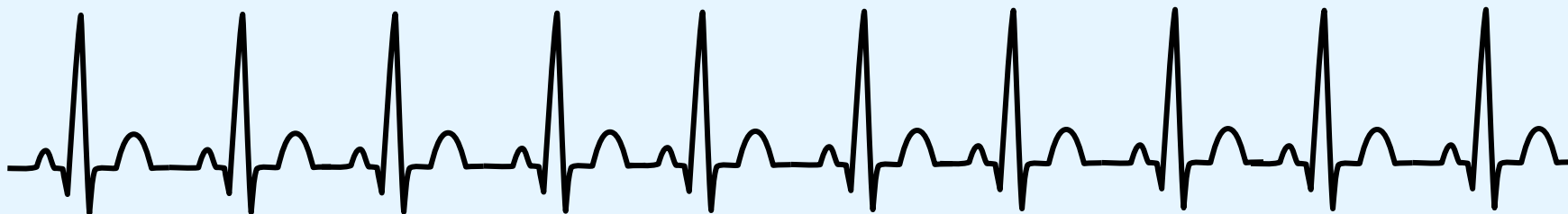
Характеристика ЛС

Фторотан = галотан

- Сознание выключается через 1-2 мин.; стадия хирургического наркоза через 3-5 мин.; пробуждение через 3-5 мин. после прекращения подачи наркоза.
- Образуются токсичные метаболиты → обратимые нарушения функции печени: гепатит, некроз печени (1 случай на 10 000 наркозов у взрослых больных).
- ↓ АД (расширение сосудов, «-» инотропный эффект)
- Сенсбилизация миокарда к катехоламинам.
- Нарушение течения беременности вследствие расслабления матки.

АРИТМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФТОРОТАНА

ЭКГ до введения эpineфрина



ЭКГ после введения эpineфрина



Энфлуран

- Наркотизирующее, анальгетическое, выраженное миорелаксирующее действие;
- *in vivo* биотрансформация, метаболиты не оказывают влияние на организм;
- *in vivo* влияние на кровообращение;
- стимулирует секрецию слюны и трахеобронхиальной слизи;
- вызывает подергивания мышц, кратковременные клонико-тонические судороги;
- применяется в акушерстве, в педиатрии.

Изофлуран

- Метаболиты не оказывают влияние на организм;
- миорелаксантное действие;
- обладает неприятным едким запахом;
- стимулирует секрецию слюны и трахеобронхиальной слизи;
- не вызывает судороги;
- повышает минутный объем крови за счет тахикардии;
- расширяет коронарные сосуды, создает опасность «синдрома коронарного обкрадывания»;
- снижает внутричерепное давление.

Севофлуран

- Приятный запах, отсутствие раздражающего действия;
- увеличивает мозговой кровоток, снижает потребление кислорода головным мозгом;
- оказывает кардиопротективное действие (активирует рецепторы аденозина и ↑ проницаемость каналов ионов К, регулируемых АТФ)

Дисфлуран

- Min биотрансформация;
- менее липофилен → вход и выход из наркоза быстрее, управляемость хорошая.

Ксенон

- Блокирует Н-холинорецепторы, NMDA-рецепторы глутаминовой кислоты, активирует рецепторы глицина;
- выступает как протонсвязывающий кластер и образует комплексы с катионами HCO^+ , NH_2^+ , HNCH^+ ;
- проявляет свойства антиоксиданта и иммуностимулятора, снижает выделение гидрокортизона и адреналина.

Закись азота (N_2O) = веселящий газ

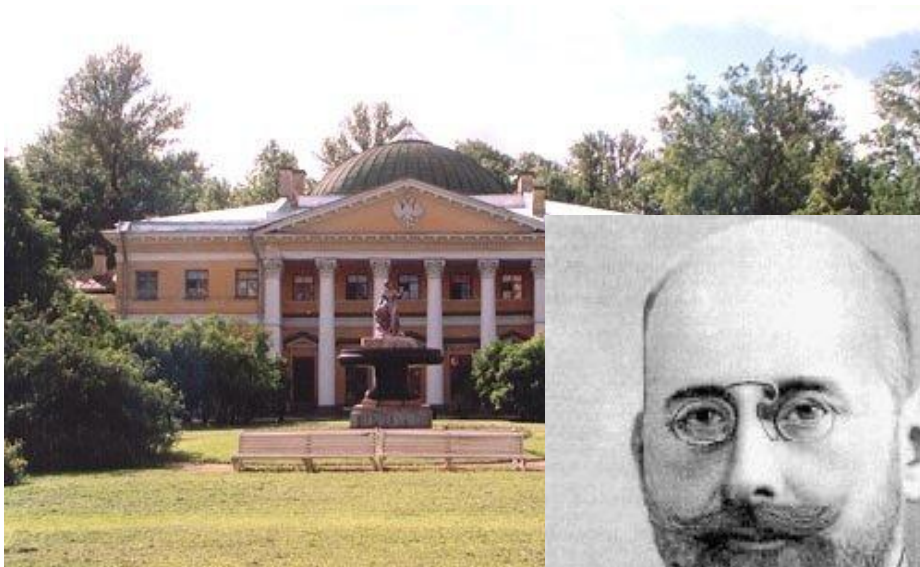
- В субнаркотических концентрациях (20–30%) вызывает эйфорию;
- сильное анальгетическое действие (=15 мг морфина);
- не создает наркоз достаточной глубины;
- выведение: через легкие в неизменном виде;
- повышается давление в полостях тела, содержащих воздух → опасность воздушной эмболии, повреждения барабанной перепонки, сдавления легких и почек;
- 20–30% – обезболивание травм, инфаркта миокарда, панкреатита, родов;
- 80% + 20% кислорода – вводный наркоз;
- 60–65% + 35–40% кислорода – комбинированный и потенцированный наркоз.

Неингаляционные наркотические средства

Историческая справка:



Николай Павлович Кравков



Сергей Петрович Федоров



Механизм действия:

Блокируют рецепторы возбуждающих нейромедиаторов / усиливают действие ГАМК.

Характеристика ЛС

Пропанидид = сомбревин

Форма выпуска: 5% раствор в ампулах по 10 мл.

- Ультракороткого действия: при в/в введении эффект через 30-40 мин. без стадии возбуждения, продолжительность 3-5 мин.;
- не вызывает последствий; может быть гипервентиляция с коротким апноэ, мышечные подергивания, ослабление сердечных сокращений, гипотензия, аллергические реакции, раздражающее действие.

Пропофол = диприван

Форма выпуска: 1% эмульсия в ампулах по 20 мл., флаконах по 20, 50, 100 мл.

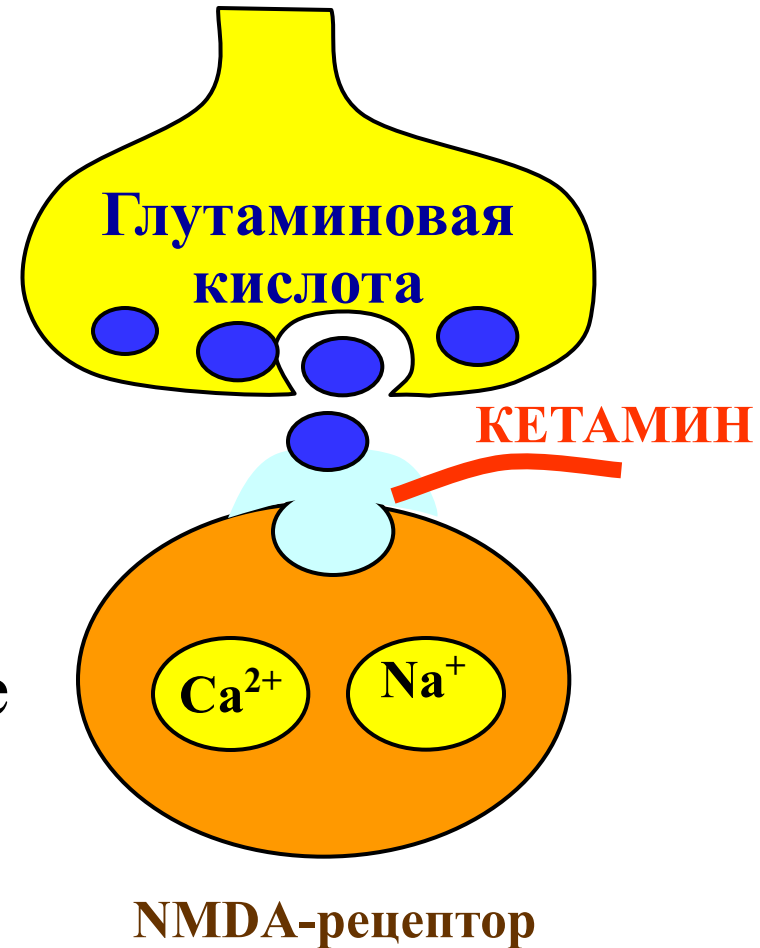
- Короткое действие, наркоз хорошо управляем, через 20-45 сек., продолжается после однократного введения 30-60 сек.;
- анальгетического действия не оказывает;
- применяется для вводного наркоза, поддержания общей анестезии, кратковременных хирургических и диагностических вмешательствах.

Кетамин = калипсол, кеталар, кетанест

Форма выпуска: 1%, 5%, 10% растворы в амп. и во флак.

- При в/в введении наркоз через 30-60 сек. в течение 5-10 мин.; при в/м – через 2-6 мин. в течение 30 мин.;
- ↓ NMDA-рецепторы
- сильное анальгетическое действие;
- «диссоциативный наркоз»;
- «мучительные» сновидения, бред, галлюцинации при выходе из наркоза;
- высвобождение катехоламинов → ЧСС и АД.

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЕ
НЕРВНОЕ ОКОНЧАНИЕ



Тиопентал-натрия

Форма выпуска: порошок 1,0 во флаконах.

Гексенал

Форма выпуска: порошок 0,5 и 1,0 во флаконах.

- Производные барбитуровой кислоты;
- Начало действия «на конце иглы», продолжительность 20-25 мин.;
- барбитуровые рецепторы → чувствительность ГАМК к ГАМК-рецепторам, глициновых рецепторов;
- угнетают дыхательный центр.

Натрия оксибутират

Форма выпуска: 20% в ампулах по 5 и 10 мл; 5% сироп во флаконах по 400 мл.

- При в/в введении эффект через 30-40 мин., продолжительность 1,5-3 ч. При пероральном – через 40-60 мин., продолжительность 1,5-2,5 ч.
- Превращается в ГАМК – тормозящий медиатор в КБП, мозжечке, стриатуме, спинном мозге;
- ГОМК и ГАМК уменьшают высвобождение возбуждающих медиаторов и усиливают постсинаптическое торможение, влияя на ГАМК_A-рецепторы;
- Сильная миорелаксация за счет активации ГАМК_A-рецепторов в спинном мозге;
- Не угнетает ДЦ, СДЦ, сердце, умеренно повышает АД, сенсibiliзирует α -АР сосудов к действию КХ;
- Является сильным антигипоксантом.

АЛКОГОЛИ

- «тотально» угнетают ЦНС
- *моногидроксильные*
(этиловый, метиловый)
- *дигидроксильные*, гликоли
(этиленгликоль, пропиленгликоль)
- *тригидроксильные* (глицерин)
- *полигидроксильные* (маннитол, сорбитол)

Этиловый спирт



Спирт этиловый

95%, 96% - для профилактики пролежней, образования пузырей при ожогах, стерилизации хирургических инструментов;

70% - для обработки рук хирурга, операционного поля;

20-40% - для согревающих компрессов, растирания при обморожениях;

33% - при отеке легких в качестве пеногасителя.

Для лечения хронического алкоголизма

Тетурам (дисульфирам, эспераль)

Формы выпуска: таб. по 0,15 и 0,25.

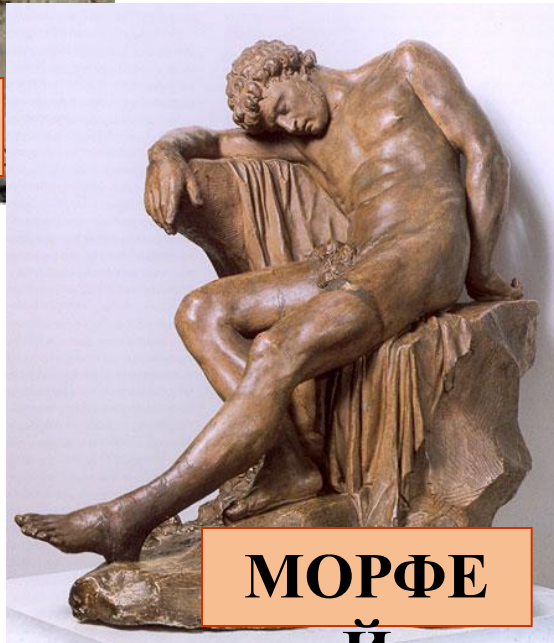
- **Механизм действия:** нарушает окисление этилового спирта на уровне образования ацетальдегида.
- Нельзя употреблять алкоголь на фоне лечения!

Снотворные средства



ГИШНО

Є



МОРФЕ

Й

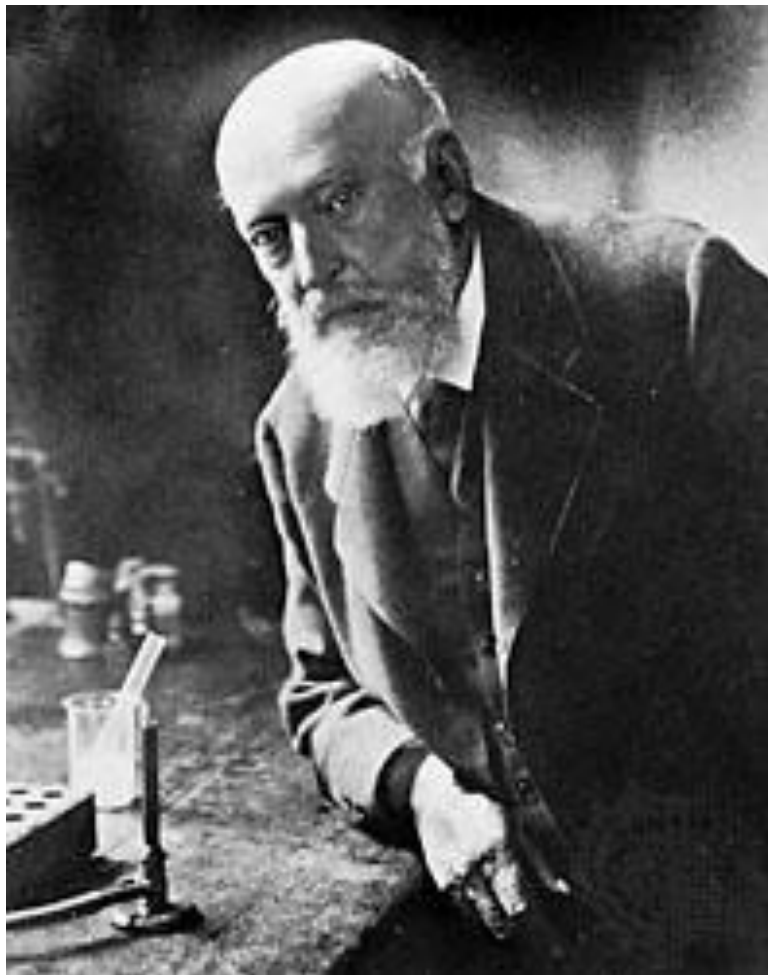
- **90%** людей хотя бы один раз в жизни страдали бессонницей (инсомния);
- **38-45%** - недовольны своим сном;
- **1/3** → расстройства сна, требующие лечения;
- невротические и психотические расстройства → частота бессонницы → **80%**.



Бессонница = инсомния

- перемена часовых поясов
- стресс, неврозы
- депрессия, шизофрения
- злоупотребление алкоголем
- эндокринно-обменные заболевания
- органические нарушения мозга
- боль
- патологические синдромы во сне (апноэ)

Историческая справка:



- **Иоганн Фридрих Вильгельм Адольф фон Байер (1835-1917)**, немецкий химик-органик, лауреат Нобелевской премии по химии 1905 г.
- **1864 г.** → **барбитуровая кислота**

Классификация снотворных средств:

Снотворные средства

I генерация:
БАРБИТУРАТЫ

II генерация:
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

III генерация:
НОВЫЕ АНАЛОГИ
производных бензодиазепина

Классификация снотворных средств:

I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов:

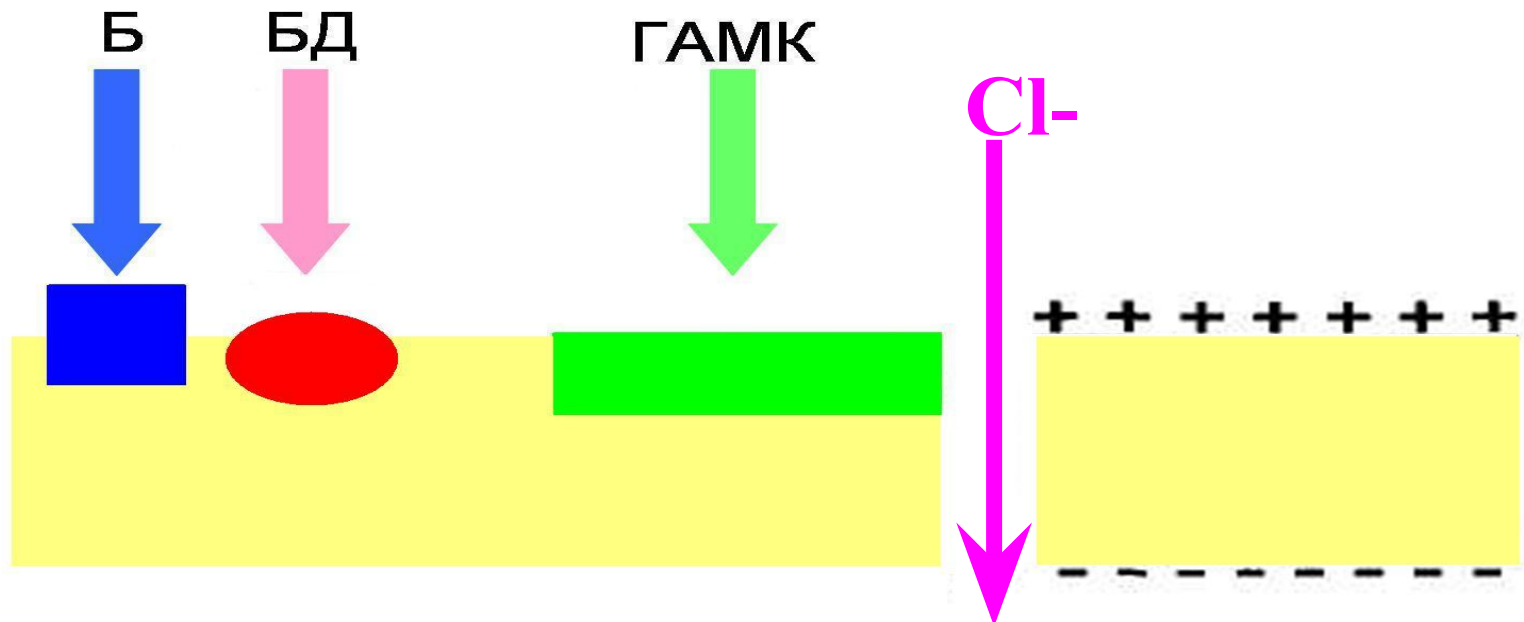
- *производные бензодиазепина*
НИТРАЗЕПАМ, ДИАЗЕПАМ, ФЕНАЗЕПАМ
- *«небензодиазепиновые» соединения*
ЗОЛПИДЕМ

II. Снотворные наркотического типа действия:

- *производные барбитуровой кислоты*
ЭТАМИНАЛ-НАТРИЙ, ФЕНОБАРБИТАЛ
- *алифатические соединения* ХЛОРАЛГИДРАТ

Снотворные средства облегчают засыпание, повышают глубину и продолжительность сна, применяются для лечения бессонницы.

Механизм действия барбитуратов и бензодиазепинов:



Характеристика ЛС

Нитразепам = радедорм, эуноктин

Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01.

Диазепам = реланиум, сибазон, седуксен

Форма выпуска: таблетки и супп. по 0,005, 0,01;
0,5% раствор в амп. по 2 мл.

Феназепам

Форма выпуска: таблетки по 0,0005 и 0,001.

- Производные бензодиазепина;
- по сравнению с барбитуратами последствие менее выражено, в меньшей степени изменяет структуру сна, меньше риск развития лекарственной зависимости;
- специфический антидот при отравлениях – **флумазенил.**

Фенобарбитал

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1.

Этаминал-натрий

Форма выпуска: таблетки по 0,1.

- Производные барбитуровой кислоты;
- седативное, противогипоксическое действие; противосудорожное, снотворное действие.
- нарушают структуру сна, подавляют фазу быстрого сна;
- синдром «отмены»;
- развитие психической и физической лекарственной зависимости;
- индукторы микросомальных ферментов печени.

НОВЫЕ АНАЛОГИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА (Z-препараты)

ЗОПИКЛОН (ИМОВАН) – 4–5 ч

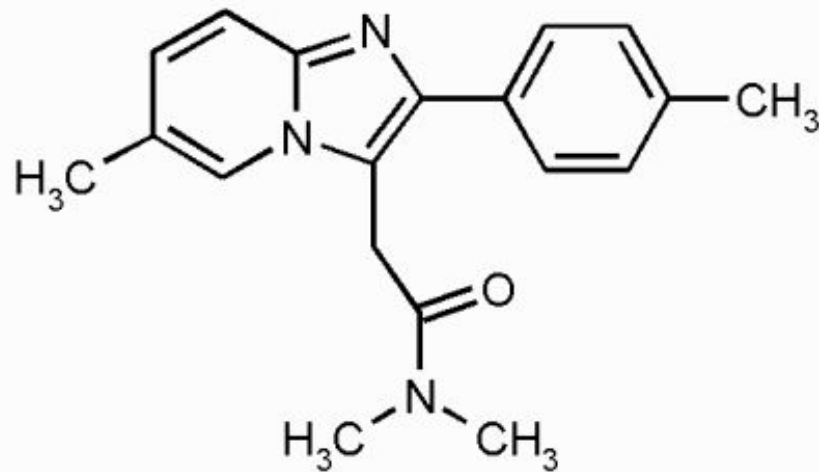
ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ) – 4–5 ч

ЗАЛЕПЛОН (АНДАНТЕ) – 3–4 ч

Золпидем

Форма выпуска:

таблетки по 0,005 и 0,01.



ВОПРОСЫ:

1. Основной возбуждающий нейромедиатор ЦНС – ...
2. Агрегатное состояние галотана –...