

# СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА



Лекция для студентов  
специальности МБХ

# ЗАПРЕЩАЕТСЯ ВЫПИСЫВАТЬ РЕЦЕПТЫ:

---

на лекарственные препараты,  
используемые только в медицинских  
организациях (эфир наркотный,  
хлорэтил, фентанил (кроме  
трансдермальной лекарственной  
формы), сомбревин, калипсол,  
фторотан, кетамин и др.);

(в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от  
20.01.2011 N 13н)

# История становления анестезиологии

С древнейших времен человечество мечтало избавиться от боли.

На Востоке врачи издавна использовали для этих целей опиум, мандрагору, болиголов, белену, индийскую коноплю и цикуту.

Авиценна рекомендовал замораживание

Церковный надзор распространялся и на тех, кто занимался химией, этой безбожной и запрещенной наукой

Хороший хирург отличался от плохого быстротой оперирования.

- Н.И. Пирогов производил ампутацию бедра за 3 минуты, мастэктомию – за 1,5 минуты.
- Ларрей в ночь после Бородинского сражения произвел 200 ампутаций

# История становления анестезиологии

- XIII век: испанец Р. Луллий открыл эфир.
- 1540 г Парацельс описал обезболивающие свойства «сладкого купороса» — серного эфира
- 1800 г Хэмфри Дэви опубликовал результаты свойств закиси азота (N<sub>2</sub>O), его эйфоризирующем («веселящий газ») и обезболивающим действиях на организм.
- 1828 г Хикмен подтвердил наркотический эффект закиси азота, серного эфира.
- **1842 г Уильям Кларк**, студент Беркширского медицинского колледжа (штат Массачусетс), **ПРИМЕНИЛ эфир** при удалении дантистом Elijah Pore зуба у молодой девушки.

Однако этот случай не был опубликован своевременно.



# История становления анестезиологии

- **30 марта 1842 г.** в Джефферсоне (штат Джорджия, США) **Кроуфорд В. Лонг** (Crawford W. Long, 1815-1878) удалил под эфирным наркозом опухоль затылка Джэймсу Вэнейблу.

Эфир в то время считали очень токсичным, и его применение было запрещено.

Лонг не опубликовал свои результаты.

- **11 декабря 1844 г** «зубной врач» из г.Хартфорда **Хорас (Гораций) Уэллс** применил закись азота для безболезненного удаления зуба (Кольтон делал ингаляцию, а дантист Джон Риггс удалил у коллеги один из здоровых моляров).

- **Январь 1845 г** демонстрация данного наркоза в Гарвардском университете Бостона (США) **прошла неудачно** → больной чувствовал боль

- В 1847 году увидела свет его книга "История открытия применения закиси азота, эфира и других жидкостей при хирургических операциях".





# История становления анестезиологии

Уильям Томас Грин Мортон (студент 2-го курса) из американского штата Массачусетс по совету профессора химии Чарльза Томаса Джексона из Бостона исследовал эффекты хорошо очищенного серного эфира.

16 октября 1846 г состоялась публичная демонстрация эфирного наркоза. Оперировал главный хирург Массачузетской общей больницы Джон Коллинз Уоррен (20-летнего художника Эдварда Джилберта Эббота по поводу врожденной сосудистой опухоли на левой стороне шеи, распространявшейся вдоль челюсти к подчелюстной железе и в рот, захватывая край).

Наркоз проводил Уильям Мортон с помощью аппарата с клапанами (схему которого начертил бостонский натуралист доктор Огастес Эддисон Гулд).

Обезболивание оказалось эффективным.

Он первым запатентовал использование газового наркоза в хирургических операциях



# История становления анестезиологии

- 1831 г. получен хлороформ в качестве растворителя каучука **Самуэлем Гутри**, затем независимо от него **Лиbihом и Суберейном**.
- 1834 г. французский химик **Дюма** установил формулу и придумал название хлороформу.
- В 1847 г. в **Джеймс Янг Симпсон** — шотландский акушер, гинеколог и хирург, профессор акушерства в Эдинбурге использовал хлороформ для общего наркоза

# Спор о том, кого считать первым, не решен до сих пор



«Монумент эфиру»  
1868 году в парке  
Public Garden



Джефферсоне Лонгу поставлен  
памятник с надписью: «Первый  
изобретатель обезболивания».

# В России эфирный наркоз



## Применяли:

- 7 февраля 1847 г Фёдор Иванович Иноземцев, российский врач, доктор медицины, хирург в Риге, столице Лифляндской губернии, на территории Первой городской больницы.
- 14 февраля 1847 г русский учёный и медик Николай Иванович Пирогов в Медико-хирургической Академии Санкт-Петербурга, затем в полевых условиях на Кавказе.

Однако слава первого анестезиолога России, досталась Пирогову, к ноябрю того же года он провел **более 50-ти операций** с применением эфирного наркоза (а Иноземцев с февраля по ноябрь стал "автором" 19-ти подобных операций).

Выходит, что Пирогов победил своего соперника не столько уменьшением, сколько числом...

- 1848 г Пирогов вводит **наркозные смеси**, смесь *хлороформа с эфиром*





- **Николай Павлович Кравков** предложил использовать при хирургических вмешательствах комбинированный гедонал - хлороформный наркоз (1903),
- 1909 г. Неингаляционный наркоз гедоналом (без комбинации с другими наркотическими средствами) проведен в Военно-медицинской академии С-Пб которой руководил **проф. Сергей Петрович Федоров**.

Наиболее значительный **успех в развитии неингаляционной общей анестезии** связан с появлением **производных барбитуровой кислоты - натрия эвипана (1932) и тиопентал-натрия (1934)**

# НАРКОЗ

- искусственно вызванное обратимое угнетение функций ЦНС (кора больших полушарий, таламус, ретикулярная формация, спинной мозг), сопровождающееся
  - утратой сознания,
  - ↓ чувствительности,
  - ↓ рефлекторных реакций,
  - ↓ тонуса скелетных мышц,
  - но при этом функции ДЦ, СДЦ и работа сердца остаются на достаточном уровне для продления жизни.

# Виды наркоза



## ПО СПОСОБАМ И КОЛИЧЕСТВУ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Мононаркоз** — использование 1 средства для наркоза.
- **Смешанный наркоз** — одновременное использование 2 и более препаратов.
- **Комбинированный наркоз** — использование на протяжении 1 операции различных средств для наркоза или их сочетание с веществами, потенцирующими наркоз (миорелаксанты, анальгетики, нейролептики, ганглиоблокаторы и др.).

# Виды наркоза

По применению на различных этапах операции

- **ВВОДНЫЙ НАРКОЗ** — кратковременный, быстро наступающий. Используют для быстрого усыпления больного, осуществляется чаще всего в/в
- **БАЗИСНЫЙ НАРКОЗ (базис-наркоз)** — внутримышечное введение перед операцией наркотического вещества, которое является **основанием для главного и дополнительного** компонентов наркоз
- **ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ (ГЛАВНЫЙ, ОСНОВНОЙ) НАРКОЗ** — обеспечивает **поддержание наркоза на хирургической стадии;**
- при недостаточности главного наркотического вещества или необходимости **углубления наркоза**, кратковременно добавляется сильное наркотическое средство - **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ компонент** .

# Премедикация

- предварительная медикаментозная подготовка больного к общей анестезии и хирургическому вмешательству.

**Цель данной подготовки** — ↓ уровня тревоги пациента, ↓ секреции желез, ↑ действия препаратов для анестезии.

**Состоит из двух этапов:**

- **Вечером**, накануне операции, назначают **внутрь транквилизаторы и антигистаминные препараты**;
- **За 30—40 мин** до операции вводят **антихолинергические средства (атропин, метацин) для ↓ вагальных рефлексов и анальгетики.**

**Средства премедикации** при плановых операциях **вводят в/м, перорально или ректально.**

**В/в путь введения НЕЦЕЛЕСООБРАЗЕН**, так как при этом продолжительность действия препаратов меньше, а побочные эффекты более выражены.

# Классификация средств для наркоза: ингаляционные и неингаляционные

## 1. Ингаляционные

### *Летучие жидкости*

- Диэтиловый эфир (эфир для наркоза стабилизированный, Aether pro narcosi)
- Галотан (фторотан), севофлуран, энфлуран, изофлуран, метоксифлуран, трихлорэтилен

### *Газообразные вещества*

- Динитрогена оксид (Dinitrogeni oxidum, азота закись)
  - Ксенон (Xenon)

# Механизм действия средств ингаляционного наркоза (теории)

- изменяют физико-химические свойства фосфолипидов → нарушают взаимодействие липидов с белками ионных каналов и молекулами воды, покрывающими мембраны → ↓ транспорт в нейроны  $\text{Na}^+$ , сохраняется выход менее гидратированных  $\text{K}^+$ , ↑ проницаемость хлорных каналов.
- ↓ Са-зависимое выделение возбуждающих нейромедиаторов.
- ↓ НМДА (N-metil D-aspartat) рецепторы и ↑ на ГАМК рецепторы

ОБРАТИМО НАРУШАЮТ ПРОЦЕСС ПЕРЕДАЧИ  
НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

# Диэтиловый эфир

## Преимущества:

- Хорошая наркотическая активность
- ↑ Наркотическая широта
- Легко управляемый наркоз
- Миорелаксирующее действие
- В наркотических дозах не угнетает функцию органов кровообращения;
- Не повышает чувствительность миокарда к катехоламинам;
- Функция печени не страдает

## Недостатки

- Воспламеняемость, взрывоопасность;
- Раздражение слизистых оболочек дыхательных путей
- Частые тошнота и рвота
- Неприятный и продолжительный период введения в наркоз с выраженным периодом возбуждения (12-20 мин);
- Длительный период пробуждения (20-40 мин) и восстановления функций ЦНС



# Галотан (Фторотан)

## Преимущества:

- Отсутствие раздражения верхних дыхательных путей;
- Умеренная миорелаксация
- Спазмолитическое действие на гортань и бронхи, матку;
- Быстрое введение (3-5 мин) и выведение из наркоза (5-10 мин)
- Стадия возбуждения выражена слабо
- Высокая наркотическая активность
- Не горит

## Недостатки:

- Опасность передозировки;
- Выраженная гипотония
  - ↓НА из мозгового в-а надпочечников, блокада  $\alpha_1$ -АР, и
  - ↑ продукции ЭРФ – (NO) → ↓АД;
- Кардиотоксичность:
  - ↓ силу и ↓↓ЧСС (стимулирует n. Vagus)
  - ↑чувств-ть сердца к КХ → аритмия
- Возможность повреждения печени;
- Повышенная кровоточивость
- Алгезирующее действие
- Обладает N-х/бл действием:
  - *блокирует N-ХР скел. мышцы* → ↓↓тонуса скел. мускулатуры (дых.мышц) → нарушение вентиляции легких → вспомогательное дыхание после интубации трахеи;



# Динитрогена оксид (закись азота)



## Недостатки:

- Поддерживает горение,
- Наличие периода возбуждения
- Слабая наркотическая активность (вызывает наркоз при концентрации 95%) → необходимость применения  $O_2$
- Нет миорелаксации
- ↓ сердечных сокращений;
- Нарушение кроветворения → вызывает анемию
- Тератогенное и эмбриотоксическое действие
- Диффузная гипоксия

## Преимущества:

- Малая токсичность;
- Выраженные анальгезирующие свойства;
- Отсутствие раздражения дыхательных путей

# КСЕНОН

## Преимущества:

- не взрывоопасен, не токсичен,
- мощный наркотический потенциал
- легко управляем
- выход из наркоза быстрый, 2-3 мин
- послеоперационная аналгезия
- умеренное иммуностимулирующее действие
- лишен аллергенности и канцерогенности
- не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным эффектами

## Недостатки:

- Высокая стоимость

# Средства для неингаляционного наркоза

новый способ введения анестезирующего вещества  
- непосредственно в кровяное русло - «русский  
метод»

# В отличие от ингаляционного, неингаляционный наркоз

---

Недостаток: **Труднее управляем**

Преимущество:

- отсутствие стадии возбуждения,
- возможность начинать наркотизацию прямо в палате.

Средства для неингаляционного наркоза по продолжительности действия разделяют на 3 группы:

# Средства для неингаляционной анестезии

## *Препараты короткого действия (3-10 мин)*

- пропанидид (сомбревин)
- пропофол (диприван, рекофол)

## *Препараты средней продолжительности действия (10-30 мин)*

- кетамин (калипсол), в/в 10-15 мин, в/м 15-20 мин
- гидроксидион натрия (предион, виадрил) – стероид
- мидазолам (дормикум, флормидал)

## *производные барбитуровой кислоты:*

- гексобарбитал (гексенал), 15-20 мин
- тиопентал-натрий (пентотал), 20-25 мин

## *Препараты длительного действия (1,5-3 часа)*

- Натрия оксибутират

# Кетамин



## Механизм действия:

- неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов ( $Na^+$  и  $Ca^{++}$ ,  $K^+$  - каналы),
- связывается с опиоидными рецепторами ( $\mu$ - (мю), - и сигма-) в головном и задних рогах спинного мозга.
  - ↓ функцию нейронов ассоциативной зоны коры головного мозга и таламуса
  - прерывает таламо-кортикальные связи (↓ сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий)
  - ↑ лимбической системы, включая гиппокамп →
  - функциональная дезорганизация неспецифических связей в среднем мозге и таламусе

такое состояние называют ДИССОЦИАТИВНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

# Кетамин

## Преимущества

- Быстрое введение в наркоз (1-2 мин при в/в и 6-8 мин при в/м);
- Отсутствие ларинго- и бронхоспазма;
- Отсутствие угнетения дыхания и сердечной д-ти;
- Отсутствие тошноты и рвоты;
- Выражена анальгезия, 6-8 ч
- Большая широта наркотического действия.
- Нейропротективное действие, устраняет перегрузку нейронов ионами  $Ca^{2+}$

## Недостатки

- Недостаточная глубина наркоза - не вызывает хирургического наркоза;
- Отсутствие миорелаксации → произвольные движения, гипертонус;
- Не снимает глоточные, гортанные и кашлевые рефлексы
- ↑ АД и ЧСС
- Раздражение сосудистой стенки, боль по ходу вены;
- Галлюцинаторные явления;
- При пробуждении психомоторное возбуждение и дезориентация (в/в сибазона)

# Пропанидид (сомбревин)

---

– сложный эфир, близок к новокаину

**Механизм действия** - блокирует натриевые каналы нейронов, нарушает деполяризацию мембран.

**Фармакокинетика:** быстрое проникновение через ГЭБ, гидролиз ХЭ плазмы крови

Применяется для в/в кратковременного вводного наркоза (3—12 мг/кг).

**Основные противопоказания:** шок; тяжелые заболевания почек, печени и сердца; артериальная гипотензия; гемолитическая анемия.

# Пропанидид (сомбревин)

## Преимущества

- Быстрое введение в наркоз (30-40 сек при в/в);
- Достаточная анальгезия;
- Быстрое пробуждение (2-3 мин) и восстановление психического и мышечного тонуса (20-30 мин);
- Малая токсичность

## Недостатки

- гипервентиляция, затем апноэ на 20-40 сек;
- ↓ АД;
- нарушение сердечного ритма,
- раздражающее влияние на вены → возможность возникновения флебитов;
- Недостаточная мышечная релаксация – стимулирует двигательные зоны коры → мышечные подергивания, усиление спинальных рефлексов;
- ↑ выброс гистамина из ТК → бронхоспазм, анафилактический шок
- тошнота, икота;
- потливость.

# Пропофол

## Преимущества

- Наркоз через 30-40 сек.
- Продолжительность 3-10 мин.
- Сознание восстанавливается через 4 минуты
- Стадия возбуждения короткая.

## Используется

- для вводного наркоза или в комбинации с другими средствами для наркоза.
- Малые дозы препарата - для седативного и снотворного эффекта.



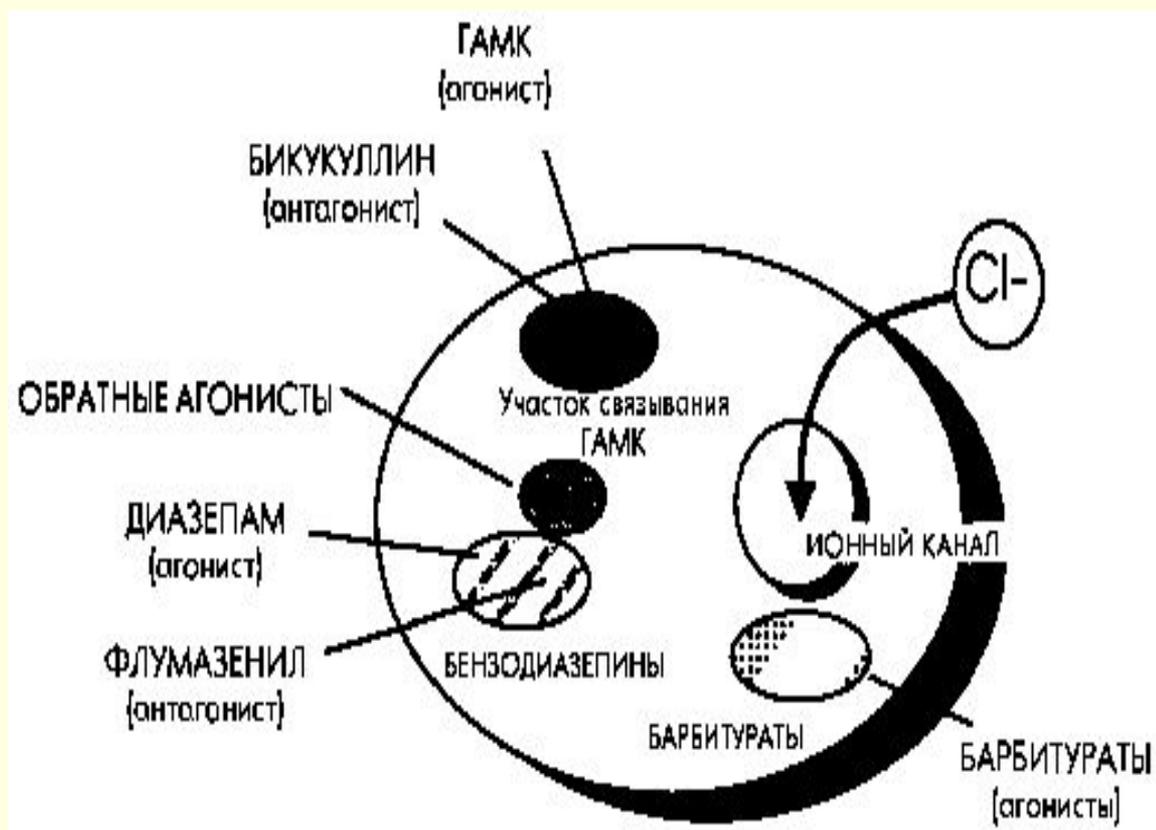
## Недостатки

- Анальгезия отсутствует → необходима комбинация с анальгетиками.

# Барбитураты

## Механизм:

Активируют  
ГАМК-ергический  
комплекс →  
регулирует  
проницаемость  
каналов для ионов  
хлора



# ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ гексобарбитал (гексенал)



## Преимущества

- Быстрое введение в наркоз (1-1,5 мин при в/в), длительность 20-30 мин;
- Отсутствие раздражения дыхательных путей;
- Быстрое пробуждение без тошноты и рвоты;
- Угнетение секреции слюны и бронхиальной слизи
- сильное мышечное расслабление

## Недостатки

- Трудная управляемость наркоза;
- При введении возможны судорожные подёргивания мышц;
- Угнетают ДЦ, СДЦ и работу сердца;
- возбуждающее действие на блуждающий нерв → может вызывать ларингоспазм, обильную секрецию слизи
- Инактивируются в печени.
- накапливается в жировой ткани → опасностью кумулятивного эффекта → доза тиопентала натрия не должна превышать 1 г.
- Отсутствие остаточного анальгезирующего эффекта;

# Гидроксидион натрия (Предион)

## Преимущества:

- Быстрое введение в наркоз (3-5 мин);
- Продолжается 30-40 мин.
- Оказывает снотворное, общеанестезирующее действие
- Малая токсичность;
- Не оказывает существенного влияния на дыхание и ССС
- Гормональными свойствами не обладает;
- Хорошо расслабляет мускулатуру,
- В связи с маловыраженным влиянием на углеводный обмен может применяться при сахарном диабете.

## Недостатки:

- Раздражение сосудистой стенки, боль по ходу вены, развитие флебитов;
- Неуправляемость;
- Отсутствие остаточного анальгезирующего эффекта

# Натрия оксибутират натриевая соль ГОМК

препарат получен на основе ГАМК

## Механизм действия:

- ГОМК превращается в ГАМК влияя на ГАМК-рецепторы
- ↓ высвобождение возбуждающих медиаторов
- ↑ постсинаптическое торможение



# натрия оксибутират

## Преимущества

- Седативное, снотворное, наркотическое
- Малая токсичность;
- Приятное и незаметное введение в наркоз → наступает через 30-40 мин. (!) при в/в введении. Возможно назначение *per os*
- Длительность 1,5-3 часа;
- Достаточная миорелаксация
- Стабильность гемодинамики, умеренно ↑ АД, сенсibiliзирую α-АР;
- улучшение клеточного метаболизма → сильный антигипоксанта, ↑ синтез макроэргов;

## Недостатки

- Неуправляемость;
- медленное введение в наркоз (30-40 мин);
- При выходе из наркоза возможно двигательное и речевое возбуждение;
- Слабая анальгезия
- Гипокалемия;

# СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворными средствами называют лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному (физиологическому) сну, облегчающие наступление сна, нормализующие его глубину, длительность, предупреждающие ночные пробуждения

- Сон неоднороден по структуре. Выделяют две основные составляющие (фазы) сна, различающиеся характером волновых колебаний электрической активности клеток мозга на электроэнцефалограмме (отражение электрической активности мозга): медленноволновый сон и быстроволновый сон. Медленноволновый сон (медленный, ортодоксальный, синхронизированный, поREMsleep), продолжительность которого составляет 75—80% от общего времени сна и имеет 4 последовательно развивающиеся фазы, от дремоты (1я фаза) до фазы дельтасна (4я фаза), характеризующегося возникновением на ЭЭГ медленных высокоамплитудных дельтаволн.
- Быстроволновый сон (быстрый, парадоксальный, десинхронизированный), повторяющийся через каждые 80—90 мин, сопровождается сновидениями и быстрыми движениями глаз (Rapid Eye Movement, REMsleep). Длительность быстроволнового сна составляет 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), а также ГАМК, энкефалины и эндорфины, пептид 5сна, ацетилхолин, дофамин, адреналин, гистамин.
- Чередования фаз медленноволнового и быстроволнового сна характерны для нормального сна, при этом человек чувствует себя бодрым и выспавшимся.
- Расстройства естественного сна могут быть 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).

# Фазы сна, различающиеся характером волновых колебаний электрической активности клеток мозга (ЭЭГ)

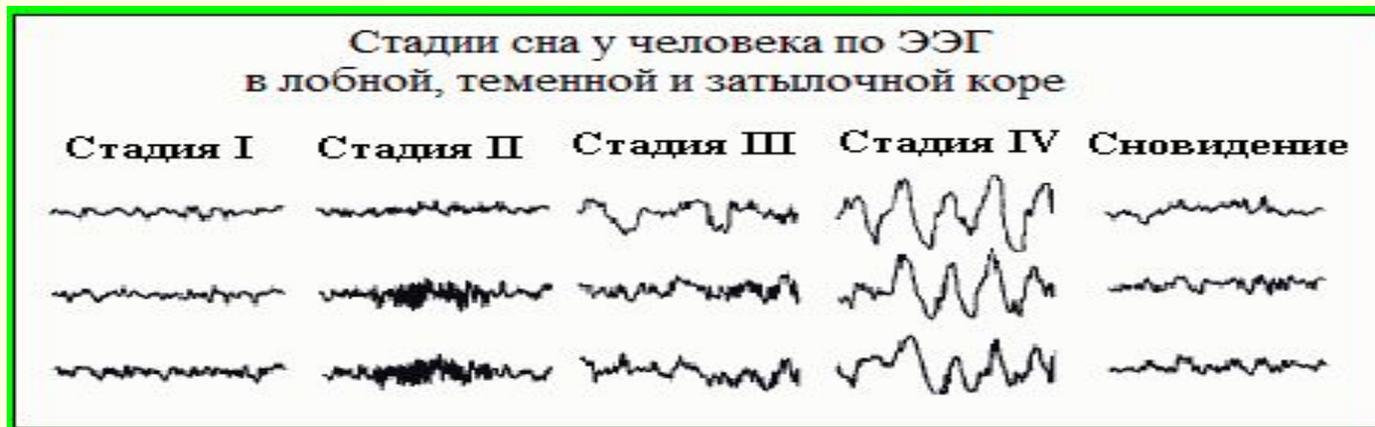
## Медленноволновой сон

(*non-REM-sleep*, ортодоксальный, спокойный, переднемозговой, синхронизированный). Продолжительность - 75-80 % от общего времени сна.

имеет 4 последовательно развивающиеся фазы, от дремоты (1я фаза) до фазы дельтасна (4я фаза),

## Быстроволновой сон (*REM-sleep*)

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



**Инсомния** — «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности и ритма сна», необходимых для нормальной дневной деятельности (ВОЗ, 1995 г., МКБ-10).

1. **Пресомния** - нарушения засыпания (**Серотонин** - основной фактор, индуцирующим сон).

2. **Интрасомнические расстройства** –

- нарушения глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения).
- нарушения продолжительности сна (частые ночные пробуждения - ГАМК, энкефалины, эндорфины,  $\Delta$ -пептид сна, гистамин, ацетилхолин, дофамин, адреналин).
- нарушения структуры сна (соотношений фаз), десинхронизация сна (**Мелатонин** синхронизирует фазы сна) при авиаперелетах, длительном отсутствии естественного освещения, при вынужденном продолжительном бодрствовании.

1. **Постсомнические расстройства**

- чувство «разбитости», вялости, усталости
- дневная сонливость

# Требования к снотворному ЛС

- Способствует быстрому наступлению сна;
- Препятствует частым пробуждениям 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
- После утреннего пробуждения не вызывает ощущений «вялости», «разбитости», усталости или способствует их устранению;
- Имеющиеся ПЭ не ухудшали социальную адаптацию пациента;
- Может применяться по потребности.

В настоящее время нет снотворных средств, которые бы в полной мере удовлетворяли всем этим требованиям



- Снотворные средства оказывают угнетающее действие на синаптическую передачу в ЦНС, причем 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).
- В соответствии с такими различиями в действии, а также исходя из различий в химической структуре выделяют следующие основные группы снотворных средств.  
Снотворные средства с ненаркотическим типом действия  
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов  
а) Производные бензодиазепа  
Нитразепам (Радедорм, Эуноктин), флунитразепам (Рогипнол), триазолам (Хальцион), мидазолам (Дормикум);  
б) Препараты другой химической структуры (небензодиазепины)  
Зопиклон (Имован, Пиклодорм), золпидем (Ивадал, Санвал).  
Блокаторы H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов Доксиламин (Донормил).  
Снотворные средства с наркотическим типом действия  
а) Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)  
Фенобарбитал (Люминал);  
б) Алифатические соединения  
Хлоралгидрат.  
Сон, который возникает при применении снотворных средств, несколько отличается от естественного (физиологического) сна. В первую очередь это касается изменения 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.

# Классификация

МНН	Хим. группа	Механизм	РД, мг	T 1/2 ч
барбитал (веронал)	5-замещенные		250-500	6-8
барбитал-натрий (мединал)	производные	ГАМК- опосредованной	300-750	6-8
фенобарбитал (люминал)	барбитуровой	ингибцией в ЦНС	50-100	6-8
Амобарбитал <u>(барбамил)</u>	кислоты		100-200	6-8
пентобарбитал (этаминал-натрий, нембутал)			100	6-8
хлоральгидрат	вещества	понижением возбудимости нервных клеток	500-1000	6-8
хлорбутанолгидрат (хлорэтон)	алифатического	усиливает процессы	600-750	6-8
бромизовал (бромурал)	ряда	торможения	600-750	6-8

# Классификация

МНН	Хим. группа	Механизм	РД, мг	T ½ ч
мидазолам	бензодиазепины	ГАМК-	15	1-2 ч
триазолам		опосредованной	0,25	1,5 -5
бротизолам		ингибцией в ЦНС	0,125	3-8
лоразепам		с $\gamma$ -субъединицей	2,5	8-15
нитразепам		ГАМК $\alpha$ -BZ-Б-	10	26
флунитрозепам		комплекса	2	19-34
Зопиклон (релаксон)	циклопирролон	<u>АГОНИСТЫ <math>\omega</math>1, <math>\omega</math>2-</u>	7,5	5-6
золпидем	имидазопиридин		10	2-4
доксиламин	этаноламин	Блокирует H <sub>1</sub> и M-ХР	10-15	11-12
метаквалон	хиназолинона		200	6-8
Мелатонин (Мелаксен)			3	

- Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

- а) Производные бензодиазепа

Производные бензодиазепа обладают анксиолитической активностью (устраняют чувство тревоги, беспокойство, напряженность) и оказывают снотворное, а в небольших дозах успокаивающее (седативное) действие. Устранение психического напряжения способствует успокоению и развитию сна. Кроме того, бензодиазепины снижают тонус скелетных мышц (эффект связан с подавлением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга) и проявляют противосудорожную активность, потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя и средств для наркоза и оказывают амнестическое действие (вызывают антероградную амнезию).

Анксиолитическое и снотворное действие бензодиазепинов обусловлено их угнетающим действием на лимбическую систему и активирующую ретикулярную формацию ствола мозга. Механизм этих эффектов связывают со стимуляцией бензодиазепиновых (сокращенно BZ, или со, омега) рецепторов, агонистами которых они являются. Выделяют 3 подтипа рецепторов (со<sub>1</sub>, со<sub>2</sub>, со<sub>3</sub>) Полагают, что снотворное действие бензодиазепинов обусловлено преимущественным связыванием с со<sub>1</sub> рецепторами.

Бензодиазепиновые рецепторы образуют единый комплекс с ГАМКА рецепторами, непосредственно связанными с хлорными каналами. ГАМКА рецептор гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц (2α, 2(β, и γ), непосредственно контактирующих с хлорным каналом. ГАМК связывается с α и β субъединицами рецептора и вызывает открытие хлорного канала. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на γ 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. Их также применяют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями.

Бензодиазепины различаются по продолжительности действия на:

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 последействия 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, при этом для получения такого же снотворного эффекта необходимо увеличить дозу препарата. Возможно развитие лекарственной зависимости (как психической, так и физической). В случае развития физической зависимости синдром отмены протекает менее тяжело, чем при зависимости от барбитуратов.

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.

нотворные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Нитразепам Флунитразепам	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
	Курареподобные средства Карбамазепин, рифампицин	Потенцирование миорелаксации Уменьшение сывороточной концентрации и эффективности нитразепа-ма и флунитразепама
	Вещества, угнетающие микросо-мальные ферменты печени (эстро-генсодержащие контрацептивы, ранитидин, дилтиазем, верапамил, эритромицин, кетоконазол)	Повышение концентрации флунитразепама, нитразепама в крови, усиление эффективности, повышение риска токсических эффектов
Фенобарбитал	Трициклические антидепрессанты, антикоагулянты непрямого действия, кортикостероиды, доксицик-лин, нифедипин, лизма верапамил, тео-филлин, эстрогенсодержащие контрацептивы	Фенобарбитал усиливает активность микросомальных ферментов печени, что приводит к ускорению метаболизма взаимодействующих веществ и ослаблению их эффектов
	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, анксиолитики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего ЦНС действия
Зопиклон	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
	Хлорпромазин	Замедление элиминации и повышение токсичности хлорпромазина

<b>Международное непатентованное название</b>	<b>Патентованные (торговые) названия</b>	<b>Формы выпуска</b>	<b>Информация для пациента</b>
1	2	3	4
Нитразепам (Nitrazepamum)	Берлидорм, Нитразодон, Нитрам, Радедорм, Эуноктин	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Принимают внутрь за 30 мин до сна. Максимальная разовая доза — 0,02г.  30-35 дней. Не следует принимать лицам, профессия которых требует повышенного внимания и быстрой реакции. Во время лечения недопустим прием алкоголя
Флунитразепам (Flunitrazepamum)	Рогипнол	Таблетки по 0,001 и 0,002 г	Принимают внутрь по 0,5-2 мг (пожилым больным 0,5—1 мг) за 20 мин до сна. Курс лечения не более 4 нед, включая период постепенной отмены. Не следует принимать лицам, профессия которых требует повышенного внимания. Во время лечения недопустим прием алкоголя
Фенобарбитал (Phenobarbita-lum)	Люминал	Таблетки по 0,05 и 0,1 г. Таблетки для детей по 0,005 г	В качестве снотворного принимают внутрь — по 0,1—0,2 г за 30— 60 мин до сна. Длительность снотворного эффекта - 6-8 ч
Зопиклон (Zopiclonum)	Имован	Таблетки по 0,0075 г	Принимают внутрь, перед сном по 1 таблетке в течение не более 4 нед. При неэффективности доза может быть увеличена до 2 таблеток. У больных с выраженными нарушениями функции печени рекомендуемая доза составляет 0,5 таблетки. На следующий день после приема препарата следует соблюдать повышенную осторожность при вождении автотранспорта и других видах деятельности, требующей повышенного внимания. Не рекомендуется длительное применение препарата, а также одновременный прием алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС

# Механизм действия бензодиазепинов

- стимулируют в мембранах нейронов ЦНС бензодиазепиновые рецепторы, которые аллостерически связаны с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами.
- При стимуляции БД-рецепторов ↑ чувствительность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к ГАМК (тормозный медиатор).
- открываются Cl<sup>-</sup>-каналы (При действии бензодиазепинов ↑ частота открытия Cl<sup>-</sup>-каналов)
- ионы Cl<sup>-</sup> входят в нервные клетки, это ведет к гиперполяризации клеточной мембраны → ↑ процессы торможения в ЦНС.

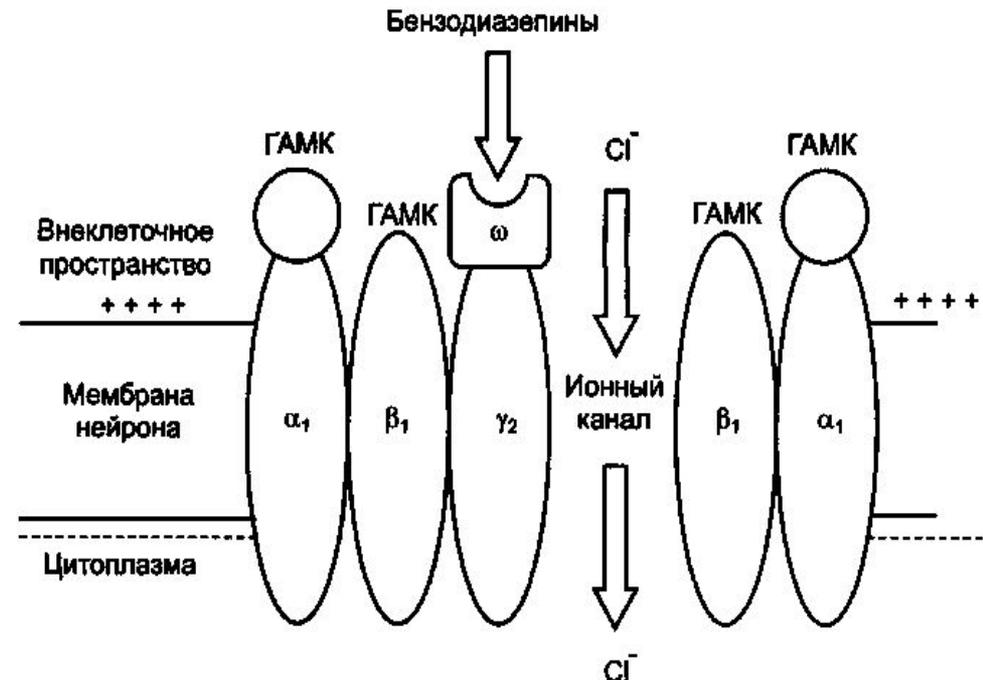


Рис. 11.1. Механизм действия бензодиазепинов.

# Фармакологические эффекты бензодиазепинов

- 1) анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения);
- 2) седативный;
- 3) снотворный;
- 4) миорелаксирующий;
- 5) противосудорожный;
- 6) амнестический (в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию примерно на 6 ч, что может быть использовано для премедикации перед хирургическими операциями).

,При бессоннице бензодиазепины способствуют наступлению сна, увеличивают его продолжительность. Однако при этом несколько изменяется структура сна: уменьшается длительность REM-фаз сна (быстрый сон, парадоксальный сон: периоды по 20—25 мин, которые повторяются в течение сна несколько раз, сопровождаются сновидениями и быстрыми движениями глазных яблок - Rapid Eye Movements).

■ Бензодиазепины в целом малотоксичны, но в больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания. В этих случаях внутривенно вводят специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов **флумазенил**.

# Механизм действия барбитуратов

---

- проникают в клетку, растворяя её мембрану → не проводится возбуждение;
- нарушения в цитохромной системе, ведет к ↓ образования АХ → нарушению передачи нервных импульсов в ЦНС;
- стимуляция ГАМК – основного тормозного вещества → угнетению синаптической передачи нервных импульсов в ЦНС вследствие:
  - пресинаптических эффектов (↓ выделения медиаторов - 5-ГТ, НА, ДА)
  - постсинаптического торможения (влияние на метаболические процессы нервных клеток в мозге через ↓ потребления ими кислорода).

# *Отравление барбитуратами*

---

**При отравлении барбитуратами характерны следующие нарушения:**

1. Коматозные состояния и другие неврологические расстройства
2. Нарушение внешнего дыхания
3. Нарушения функций ССС
4. Трофические расстройства и нарушения функции почек

## *Выделяют 4 клинические стадии интоксикации:*

---

**Стадия 1 - "засыпания"**: сонливость, апатия, ↓ реакций на внешние раздражители, однако контакт с больным может быть установлен.

**Стадия 2 - "поверхностной комы"**: потеря сознания. На болевое раздражение больные могут отвечать слабой двигательной реакцией, кратковременным расширением зрачков. Затрудняется глотание и ↓ кашлевой рефлекс, присоединяются нарушения дыхания из-за западения языка. Характерно ↑ температуры тела до 39-40°C.

**Стадия 3 - "глубокой комы"**: отсутствие всех рефлексов, нарушения дыхания от поверхностного, аритмичного до полного его паралича, связанного с угнетением деятельности ЦНС, ↑ теплоотдачи, ↓ температуры тела, диуреза (олигоурия способствует ↑ уровня остаточного азота в крови); ваготонии, что проявляется выраженной гиперсаливацией бронхореей различной степени.

**В стадии 4 - "посткоматозном состоянии"**: постепенно восстанавливается сознание. В первые сутки после пробуждения наблюдаются плаксивость, иногда умеренное психомоторное возбуждение, нарушение сна.



# Неотложная помощь:

- удалить яд из желудка (10-13 л воды, активированный уголь 20-50 г, слабительные).
- ↓ содержание в крови (форсированный диурез в сочетании с ощелачиванием плазмы 4% раствором бикарбоната натрия)
- поддержать дыхание (аналептики), перевод больного на ИВЛ
- ССС → сосудосуживающие средства (допамин и др.), гликозиды быстрого действия
- Для лечения гипоксического состояния ЦНС рекомендуются большие дозы витаминов: В<sub>1</sub> (2—4 мл 2,5% р-ра), В<sub>6</sub> (8—10 мл 5% р-ра), В<sub>12</sub> (до 800 мкг), С (до 10 мл 5% р-ра), никотинамид (на 5% р-ре глюкозы до 15 мг/кг м.т./ сутки).

**Контроль проводимой терапии** осуществляется путем определения ЦВД (центральное венозное давление— давление крови в правом предсердии), гематокрита, электролитов плазмы, диуреза, концентрации барбитуратов в крови и моче

- Блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов. Снотворными свойствами обладают блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, проникающие в ЦНС. Выраженное снотворное действие оказывает, например, **дифенгидра-мин** (димедрол), который, однако, чаще применяют как противоаллергическое средство.

Из блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов только в качестве снотворного средства используют **доксиламин** (донормил) — препарат, практически не влияющий на структуру сна.

**Мелатонин** - синтетический аналог гормона эпифиза, участвующего в обеспечении циркадианных ритмов смены бодрствования и сна. Лекарственный препарат применяют в качестве снотворного средства, особенно при расстройствах циркадианных ритмов сна, связанных с переездом в другой часовой пояс.

# недостатки снотворных средств

---

- ↑ время сна ухудшают качество сна (↑ период поверхностного сна и ↓ время глубокого сна).
- уменьшение периода медленного сна и развитие синдрома отмены, который характеризуется возобновлением бессонницы и длительным периодом беспокойства и волнения
- развитие толерантности к их эффектам, возобновление бессонницы
- обладают остаточными явлениями, которые могут сохраняться на следующий день