

Слайд-лекция №9

1. Снотворные средства
2. Противозепилептические средства
3. Противопаркинсонические средства

Сон - определение

- Сон - процесс физиологического угнетения сознания, когда повышается активность гипногенных (ответственных за сон) структур (передний гипоталамус, ретикулярная формация нижнего отдела ствола мозга) и снижается пробуждающее действие активирующей восходящей ретикулярной формации.

Фазы сна

- Медленный сон
- Быстрый сон

Медленный сон (передне мозговой, синхронизированный медленноволновой тип)

- Во время медленного сна наблюдается:
 - медленное движение глазных яблок
 - АД не меняется либо снижено
 - мышцы умеренно расслаблены
 - возрастает тонус парасимпатических центров
 - повышается уровень эндогенных веществ, обладающих гипногенной активностью («дельта» пептид сна, серотонин)
 - продолжительность 90 минут

Быстрый сон (парадоксальный, десинхронизированный быстроволновой)

- Быстрый сон сопровождается:
 - быстрым движением глазных яблок
 - богат сноведениями
 - повышается мозговой кровоток
 - увеличивается ЧСС
 - АД и дыхание нестабильны
 - повышается симпатический тонус
 - продолжительность фазы 20 мин

Классификация

Таблица 1

Разрешенные к применению в России снотворные средства

Химическая группа	Международное название	Торговое название
Бензодиазепины	Бротизолам	Лендормин
	Флюнитразепам	Рогипнол
	Флуразепам	Апо-флуразепам
	Мидазолам	Дормикум (2), Сомнубене
	Нитразепам	Берлидорм, Эуноктин, Нитросан, Нитрам, Нитразепам (5), Радедорм
	Оксазепам	Апо-оксазепам, Оксазепам (3), Нозепам,
	Триазолам	Хальцтон
Феназепам	Феназепам (4)	
Имидазопиридины	Золпидем	Ивадал
Циклопирролоны	Зопиклон	Имован
Бромoureиды	Бромизовал	Бромизовал (2)
Антигистамины	Доксиламин	Донормил
Барбитураты	Фенобарбитал	Фенобарбитал (4) Реладорм
	Метаквалон	Метаквалон

Критерии «идеального» снотворного

- Способность быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его архитектуры и ночных пробуждений, сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня;
- быстрое достижение концентрации препарата в крови и быстрое его выведение;
- селективное связывание с рецепторными структурами, обеспечивающее избирательность снотворного действия при отсутствии других эффектов;
- отсутствие токсичности и клинических взаимодействий с другими препаратами;
- быстронасыщаемый профиль доза-эффект с минимальным развитием привыкания, зависимости и передозировки;
- отсутствие влияния на двигательную активность, память и соматические функции.

«идеальное снотворное» не должно:

- 1. Отрицательно влиять на память, дыхание и другие жизненные функции.
- 2. Вызывать привыкание, психическую и/или физическую зависимость и синдром отмены.
- 3. Приводить к возвратной инсомнии.
- 4. Быть способным вызывать передозировку.

Локализация и функция основных подтипов бензодиазепиновых рецепторов

- **Омега-1**
- гипноселективное действие
- расположены в кортикальной и субкортикальной области
- **золпидем**
- **Омега-2 и 5**
- проявление миорелаксирующего седативного действия
- **бензодиазепиновые транквилизаторы**

Классификация нарушений сна

- 1) Трудности только с засыпанием: для индукции сна выбирают препарат с коротким периодом полувыведения (TS 5 ч) из организма - ивадал, имован, триазолам, мидазолам.
- 2) Дневная активность требует повышенной сосредоточенности и быстроты реакции: те же препараты, что и при первой ситуации.
- 3) Частые пробуждения и/или преждевременное окончание сна: подходят препараты со средней продолжительностью действия (TS 5-10 ч) - нитразепам, оксазепам, темазепам.

Бромуреиды.

- Из-за отщепления брома и его медленного выведения из организма (TS 12 дней) препараты этой группы способны вызывать так называемый «бромизм» - синдром, характеризующийся апатией, атаксией и депрессией, а также, довольно часто - делирий и пурпуру.
- Бромизовал не рекомендован к применению в Великобритании, США и ряде других развитых стран. Данных о механизме его действия и влиянии на структуру сна не обнаружено

Барбитураты.

- Запрещены в развитых странах, исключены из списка основных лекарств ВОЗ.
- Характеризуются высокой вероятностью психической и физической зависимости по алкогольному типу и наличием опасных побочных эффектов.
- Ускоряют микросомальный метаболизм самих себя и сопутствующих лекарств, что приводит к непредсказуемым взаимодействиям.
- Противопоказаны при заболеваниях печени и почек. Медленное выведение (T_{1/2} 20-40 ч) является причиной выраженного дневного последствия барбитуратов.

Хиназолины

- Достаточно известен метаквалон, который не нарушает структуру сна, но в остальном похож на барбитураты (TS 20-40 ч).

Бензодиазепины.

Препараты этого класса взаимодействуют с ГАМК-рецепторами ЦНС. В качестве снотворных средств назначают бензодиазепины с наиболее выраженным снотворным компонентом:

- бротизолам, мидазолам, триазолам (TS 1-8 ч);
- нитразепам, оксазепам, темазепам (TS 5-15 ч);
- флунитразепам, флуразепам (TS 20-50 часов).
- Бензодиазепины - препараты избирательного рецепторного действия с широким терапевтическим интервалом и низкой токсичностью.
- Наиболее опасными побочными эффектами бензодиазепинов являются антероградная амнезия, привыкание и связанные с ним зависимость и синдром отмены по окончании терапии, дневная сонливость (за исключением препаратов короткого действия).

Этаноламины.

- К этой группе относится **доксиламин**, являющийся антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов.
- Под торговым наименованием Донормил выпускается в виде шипучих, растворимых таблеток, содержащих 15 мг субстанции.
- T_{1/2} доксиламина составляет 11-12 ч; он обладает дневным последствием. По эффективности доксиламин сравним с бензодиазепинами.

Циклопирролоны.

- Единственный представитель – **зопиклон** (TS 5-6 часов).
- Взаимодействует с ГАМК-комплексом, связывается только с рецепторами ЦНС.
- Оптимальная терапевтическая доза - 7,5 мг, передозировка зопиклона относительно безопасна [20].

Имидазопиридины.

- К этой группе относится **золпидем**, который является селективным блокатором $\omega 1$ -рецепторов ГАМК-комплекса. Не вызывает привыкания, антероградной амнезии и дневного последствия.

Главное из темы снотворные

- Снотворные препараты рецепторного действия, разработанные за последние годы, близки по терапевтической активности и различаются только по стоимости, частоте и спектру побочных эффектов.
- В настоящее время наиболее полно требованиям, предъявляемым к «идеальному снотворному» отвечают представители двух новых классов – **циклопирролонов** и **имидазопиридинов**.

Противосудорожные (противоэпилептические средства)

- Производные барбитурвой кислоты
 - фенобарбитал, бензонал, бензобамил, гексамидин
- Производные гидантоина дифенин
- Производные оксазолидиндиона триметин
- Сукцинимиды этосукцимид
- Производные иминостильбена карбамазепин
- Производные бензодиазепина клоназепам
- Вальпроевая кислота ацедипрол

Преимущество применения при разных формах эпилепсии

- При больших судорожных припадках, потеря сознания, генерализованные тонико- клонические судороги (grand mal)
 - фенобарбитал, дифенин, гексамидин, карбамазепин, вальпроевая кислота
- При малых кратковременная потеря сознания (2-5 с) без судорог (petit mal)
 - триметим, сукцинамиды, бензодиазепины, вальпроевая кислота
- При психомоторных эквивалентах, нарушение сознания с двигательным и психическим беспокойством
 - карбамазепин, дифенин, гексамидин, клоназепам
- При кратковременных клонических сокращениях мышц без утраты сознания (миоклонусэпилепсия)
 - диазепам, клоназепам

Механизм действия противоэпилептических средств

- Снижение возбудимости нейронов эпилептического очага
- Накопление ГАМК

Побочное действие противоэпилептических средств

- Аллергические
 - крапивница, учащение припадков
- Токсические
 - психопатологические, неврологические
 - лейкопения, гематологические расстройства
- Метаболические
 - эндокринные расстройства

Замена препаратов

- Должна проводится постепенно
- Эквивалентность доз по силе действия (фенобарбитал - 1)
 - дифенин 1.4:1
 - гексамидин 3:1
 - бензонал 2:1
 - хлоракон 15:1

- *Основные противоэпилептические препараты*

- ВОЗ определяет как необходимые (которые всегда должны быть доступны) следующие препараты:

- • вальпроат натрия,

- • карбамазепин,

- • фенитоин,

- • фенобарбитал

- *Эффективным при всех формах эпилепсий и припадков является вальпроат.* Благодаря этому в настоящее время он занял место препарата первого выбора практически при всех формах эпилепсии. Если врач не уверен в точности определения формы припадков и не имеет желания или возможности направить больного к

- Хотя фенобарбитал и является одним из наиболее эффективных противосудорожных препаратов, однако очень существенные побочные действия в отношении психических функций, особенно памяти, необратимого снижения интеллекта, возможности психозов делают его применение нежелательным, особенно у детей.

- **Выбор терапии в зависимости от формы эпилепсии и припадков**
- При любых, связанных с локализацией, симптоматических эпилепсиях (с простыми парциальными, комплексными или вторично-генерализованными припадками), препаратом первого выбора являются **вальпроат** и **карбамазепин**

- Парциальные симптоматические формы эпилепсии наиболее часто бывают резистентными к терапии. Поэтому, если вальпроат и карбамазепин в моно- или дуотерапии оказались неуспешными, это повод к применению препаратов новейшего поколения – *ламотриджина, габапентина, фелбамата*. В таких случаях обычно

- Некоторые формы связанных с локализацией эпилепсий детского возраста требуют в качестве препарата первого выбора *вальпроата* (желательно Хроноформу). К ним относятся эпилептическая афазия Ландау–Клеффнера.

- **Абсансы**

- При эпилепсиях с абсансами препаратами *первого выбора* являются *сукцинимиды (этосуксимид)*. При эпилепсии с простыми абсансами сукцинимиды практически во всех случаях дают хороший эффект.

- **Эпилепсии с первично-генерализованными припадками с моторными симптомами**
- При всех генерализованных припадках с моторными симптомами, *препаратами первого выбора являются вальпроаты* (лучше в виде Хроно формы). Если вальпроат оказался неэффективным, то дальнейший выбор лекарства

- **Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками (grand mal)**
- *Препарат первого выбора - вальпроат.* При неэффективности лечения *вальпроатом* препаратом второго выбора является *карбамазепин* как монотерапия или при невозможности применения монотерапии в комбинации с

- **Эпилепсия с генерализованными атоническими припадками**
- При атонических припадках *препарат первого выбора - вальпроат*.
Препаратами второго выбора после *вальпроата* являются *бензодиазепины, в комбинации с вальпроатом*. Если эта комбинация неэффективна, бензодиазепин заменяется на карбамазепин

- **Эпилепсия с генерализованными миоклоническими припадками**
- Успешность лечения этого типа припадков зависит от формы эпилепсии. В случаях идиопатических эпилепсий с относительно благоприятным течением (доброкачественная миоклоническая эпилепсия в младенчестве, юношеская миоклоническая

- *Процесс лечения*
- *Начинать следует с постепенного наращивания доз, исходя из минимальной в расчете на массу тела. Темп наращивания оптимально составляет 1/2 разовой дозы каждые 3 дня.*

Продолжительность лечения

- Наиболее вероятно практическое выздоровление при идиопатических формах эпилепсии.
Доброкачественная детская эпилепсия с центротемпоральными спайками имеет риск рецидива около 2%. Сравнимо низкий риск рецидива дают генерализованные идиопатические эпилепсии с абсансами детского и юношеского

-
- Условия отмены противоэпилептических лекарств являются:
 - срок ремиссии, соответствующий форме эпилепсии;
 - отсутствие в ЭЭГ выраженной патологической активности, не обязательно эпилептиформной.
 - Отмена проводится постепенным

- *Принципы выбора препаратов*
- Противоэпилептические препараты выбирают в зависимости от формы эпилепсии и типа эпилептических припадков. В соответствии с вероятностью благоприятного эффекта их делят на препараты первого (предположительно наиболее эффективного для данной формы) второго и третьего или

- Наиболее распространенные препараты и противопоказания к их приему следующие:
- Вальпроаты – семейные гепатопатии, нарушения свертываемости крови; возраст меньше 2 лет.
- Бензодиазепины – угловая глаукома, миастения, гепатическая порфирия.
- Карбамазепин –

-
- Эпилепсия – самое частое серьезное нарушение деятельности мозга и одно из самых распространенных приступообразных расстройств. К сожалению, из-за незнания основ современной противоэпилептической терапии эффективность ее даже в развитых странах во многих случаях недостаточна. *Основными причинами неэффективности лечения являются:*

- Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит постепенная гибель (апоптоз) nigrostriарных нейронов. В течение последних лет интенсивно исследуются следующие метаболические нарушения при БП: 1) окислительный стресс меланинсодержащих нейронов, обусловленный деградацией дофамина при участии ионов железа, который ведет к продукции свободных радикалов, снижению активности защитных протеаз, повышению образования супероксидов; 2) торможение ферментов дыхательных цепей с утратой митохондриальной ДНК, вызывающее торможение электронного потока и окислительного фосфорилирования; 3) активация K^+ -АТФ-каналов; 4) нарушение гомеостаза кальция; 5) активация фосфорилирования цитоскелетных элементов с образованием телец Леви. Эти факторы обуславливают утрату защитных клеточных механизмов против эндогенных и экзогенных вредных воздействий, что ведет к нейрональной дисфункции.

- - Биохимическим субстратом патогенеза БП является нарушение баланса основных нейромедиаторов, обеспечивающих функции базальных ганглиев – дофаминергической и ацетилхолинергической систем. В связи с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических nigrostriарных нейронов наступает дефицит дофамина. Снижение тормозной функции дофаминергических нейронов влечет за собой растормаживание и повышение функциональной активности холинергических систем. Этот дисбаланс усиливается в связи с повышением активирующего влияния возбуждающего нейротрансмиттера – глутамата – на холинергические нейроны через N-метил-D-аспартат-рецепторы холинергических нейронов.

Основными направлениями лечения БП являются:

1. Фармакотерапия:

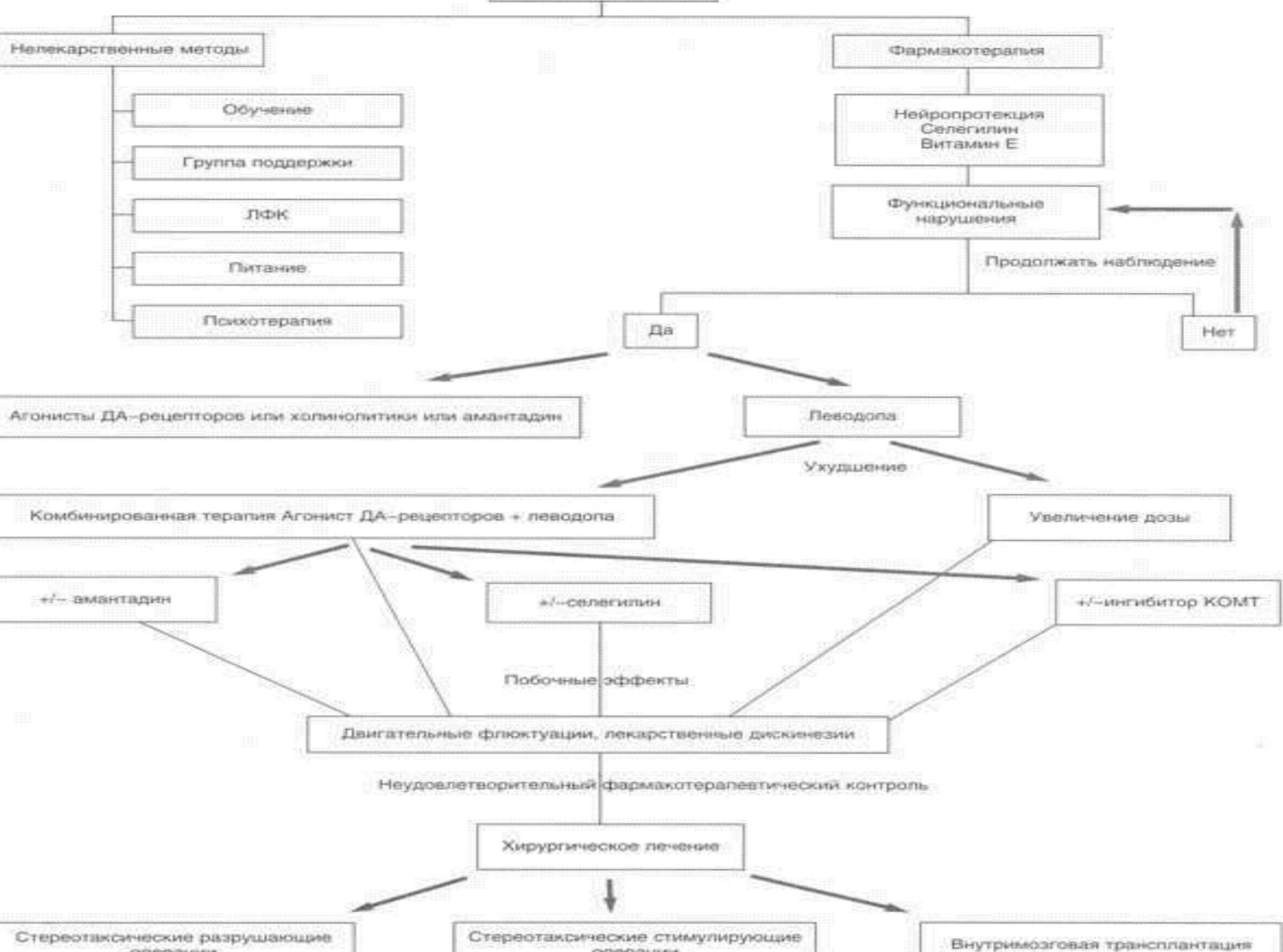
- нейропротекторная терапия;
- симптоматическая терапия.

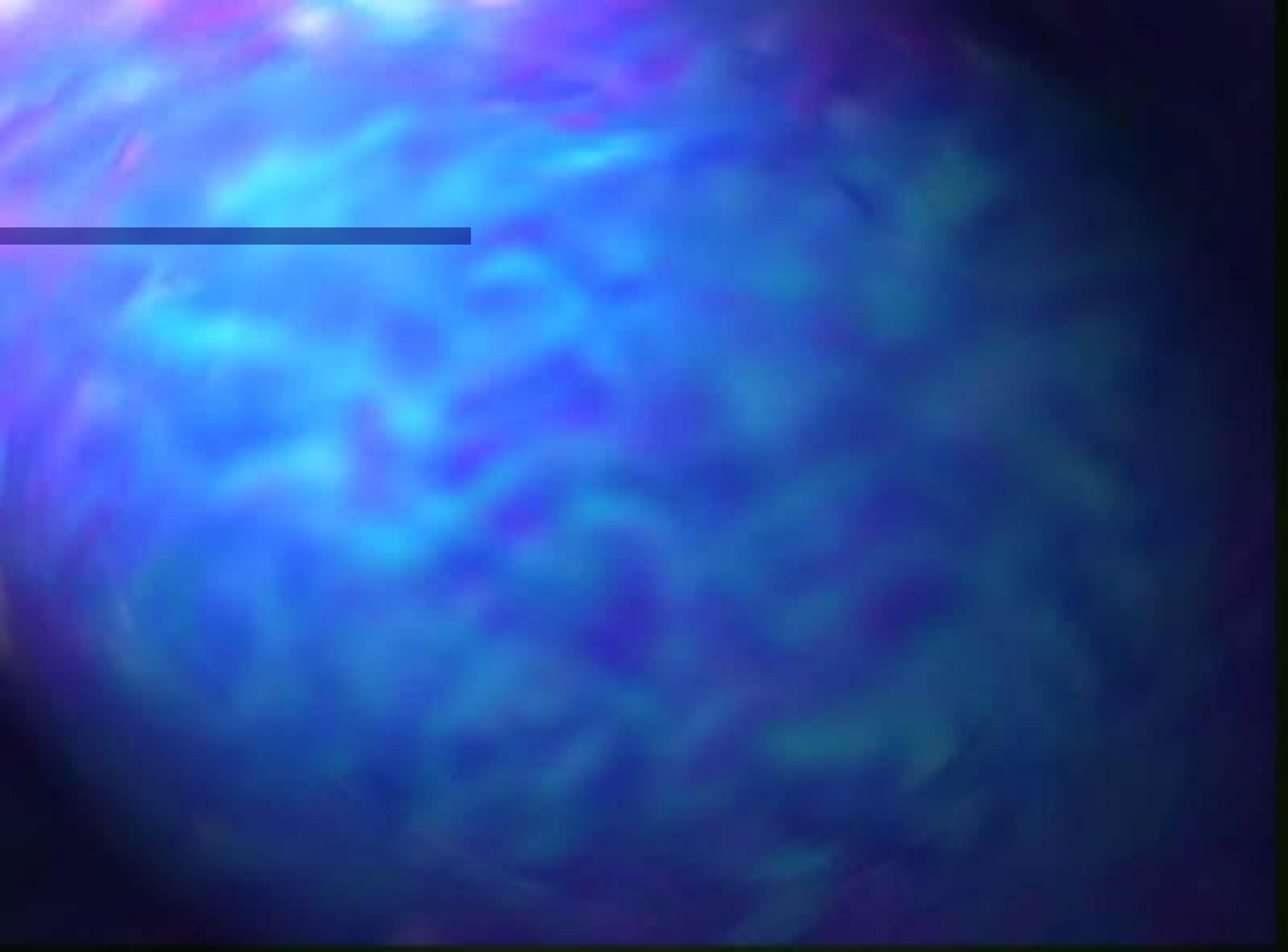
2. Медико-социальная реабилитация.

3. Лечебная физическая культура (ЛФК), физиотерапия.

4. Нейрохирургическое лечение.

5. Вспомогательная терапия (коррекция побочных эффектов фармакотерапии, вегетативных, когнитивных нарушений и др.).





- Фармакотерапия

Нейропротекторная терапия является перспективной для уменьшения темпа прогрессирования БП. К средствам с предполагаемым нейропротекторным действием при БП относятся:

- средства с антиоксидантным эффектом (ингибиторы МАО типа В, токоферол, тиоктовая кислота, десфероксамин);
- агонисты дофаминовых (ДА)

- .
Симптоматическая терапия БП направлена на нормализацию дисбаланса нейротрансмиттеров. Для этого применяют антихолинергические препараты; блокаторы возбуждающего влияния глутамата на NMDA-рецепторы – амантадины; предшественники дофамина – леводопасодержащие

- Таблица 1.

Антиацетилхолинергические средства
(холинолитики)

- Международное непатентованное название Содержание активного вещества в одной таблетке, мг Средняя суточная доза, мг
 - Тригексифенидил 1, 2 или 5 6-8
 - Бипериден То же Та же

- Таблица 2. Препараты амантадина
- Международное непатентованное название Содержание активного вещества в одной таблетке, мг Средняя суточная доза, мг
- Амантадина гидрохлорид 100 300-500
- Амантадина сульфат 100 300-500
- Мидантана глюкуронид 200 600

- **Таблица 3. ДОФА-содержащие препараты**
- **Препараты, содержащие леводопу в комбинации с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК)**
- **Препарат** **Содержание леводопы, мг**
 Содержание ингибитора, мг
 Отношение леводопа: ингибитор ДДК

- **Таблица 4. Агонисты дофаминовых рецепторов**

- Международное непатентованное название Содержание активного вещества в 1 таблетке/капсуле, мг
Суточная доза, мг

- **Эрголиновые агонисты**

- Бромокриптин 2,5 15-25

- 2,5

- **Таблица 5. Ингибиторы КОМТ**
- Международное непатентованное название Содержание активного вещества в одной таблетке, мг Разовая доза, мг Суточная доза, мг
- Tolcaron 100, 200 100-200 200-600
- Entacaron 200 200 600-1400

- **Таблица 6. Ингибиторы МАО типа В (селегилин)**
 - **Международное непатентованное название** **Содержание активного вещества в одной таблетке, мг** **Средняя суточная доза, мг** **Максимальная суточная доза, мг**
 - **Селегилин 5 1040**

- В принципе, препараты любой из перечисленных групп могут быть назначены как средства первого ряда для лечения начальной стадии БП, однако на выбор начальной терапии влияет ряд факторов: возраст, степень двигательных расстройств, клиническая форма заболевания, индивидуальная эффективность препарата, наличие побочных эффектов терапии,

- Антихолинергические препараты
Холинолитики снижают повышенную активность ацетилхолинергических структур базальных ганглиев. К этой группе относятся тригексифенидил, бипериден, трипериден, бензтропин (табл. 1 на с. 239). Холинолитики назначают по 1 таблетке 2–3 раза в день. Противопоказаниями для назначения холинолитиков являются

- **Препараты амантадина**

Амантадины увеличивают синтез дофамина в пресинаптических терминалях, ускоряют высвобождение дофамина в синаптическую щель, тормозят обратный захват дофамина в пресинаптическую терминаль, обладают холинолитическим действием, блокируют NMDA-

ДОФА-содержащие препараты

ДОФА-содержащие препараты (ДСП) являются наиболее эффективными противопаркинсоническими средствами. Прогнозы назначения леводопатерапии зависят от темпа прогрессирования заболевания, рода профессиональной деятельности больного и его настроенности продолжать работу, семейно-бытового статуса. В целом назначать ДОФА-содержащие препараты необходимо тогда, когда имеются выраженные двигательные нарушения, не купирующиеся другими противопаркинсоническими средствами.

В настоящее время применяются средства, содержащие леводопу с ингибитором периферической ДОФА-карбоксылазы, при этом среди них имеются препараты пролонгированного и быстрого действия (мадопар ГСС и мадопар быстрорастворимый) (табл. 3 на с. 240). При адекватном назначении ДСП стабильная эффективность лечения поддерживается в течение 7 лет и более, улучшается качество и продолжительность жизни.

Однако при длительном течении заболевания возникают изменения типичной клинической картины БП, появляются двигательные флюктуации (застывания, феномен изнашивания однократной и суточной дозы, феномен "включения–выключения") и лекарственные дискинезии. Патогенетическими факторами этих феноменов являются прогрессирующая дегенерация нигростриарных нейронов, денервация стриатума, изменение функции ДА-рецепторов, нарушение способности нейронов к захвату леводопы, синтезу дофамина из леводопы, нарушение хранения дофамина и высвобождения его в синаптическую щель.

Для коррекции моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий применяют средства, поддерживающие уровень дофамина в сохранных дофаминергических нейронах – ингибиторы МАО типа В, ингибиторы КОМТ, а также агонисты ДА-рецепторов. Кроме того, в программе коррекции моторных флюктуаций используют следующие приемы: 1) коррекция однократной и суточной дозы; 2) коррекция кратности приема лекарственных средств в течение суток; 3) коррекция комбинации препаратов; 4) назначение пролонгированных и быстрорастворимых форм ДОФА-содержащих средств.

Побочные эффекты ДСП проявляются чаще неврологическими (дискинезии, возбуждение, галлюцинации, диссомния, депрессия), реже – гастроэнтерологическими, сердечно-сосудистыми нарушениями.

Агонисты ДА-рецепторов

- **Агонисты ДА-рецепторов**

Действие агонистов ДА-рецепторов совершается в "обход"

дегенерирующих нигростриарных нейронов и определяется их

влиянием на постсинаптические

рецепторы. Эффект агонистов ДА-

рецепторов зависит от типа ДА-

рецепторов, на которые они

воздействуют. Подтипы ДА-

- **Ингибиторы КОМТ**

Одним из перспективных направлений в терапии двигательных флюктуаций и лекарственных дискинезий при БП является назначение принципиально нового класса лекарственных средств – ингибиторов КОМТ. Снижение уровня леводопы и дофамина может быть результатом метилирования под воздействием фермента КОМТ. Процесс

- Ингибиторы МАО типа В
Препараты этой группы вызывают торможение окислительного расщепления дофамина; ингибируют обратный захват дофамина; увеличивают содержание дофамина в стриатум; повышают содержание фенилэтиламина в мозговой ткани, который стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват

Таким образом, начало лечения на ранней стадии БП проводят в виде монотерапии с последующим переходом на комбинированное лечение. В качестве монотерапии назначают ингибиторы МАО, агонисты ДА-рецепторов, амантадин или холинолитики. При недостаточной эффективности монотерапии назначают комбинацию противопаркинсонических средств, добавляют ДОФА-содержащие препараты. С выбором индивидуальной эффективной дозы нельзя спешить, ее подбирают медленно, в течение месяца. Индивидуальная доза должна быть в пределах "фармакотерапевтического окна". Не следует назначать максимально переносимую дозу, оптимальной можно считать дозу, которая обеспечивает достаточное улучшение двигательных функций и позволяет улучшить качество жизни больного. При появлении моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий корректируют однократную или суточную дозу, кратность приема препаратов, пересматривают комбинацию противопаркинсонических средств, добавляют пролонгированные ДОФА-содержащие препараты и растворимые формы. При акинетических кризах назначают внутривенную инфузионную форму амантадина