

Лекарства, влияющие на ЦНС

Средства для наркоза **Спирт этиловый** **Снотворные средства**

Кафедра фармакологии ДГМА

Профессор Ш.М. Омаров
2013 г.

Синапсотропность действия нейротропных веществ

- Нейротропные вещества в основном изменяют процессы межнейронной (синаптической) передачи возбуждения.
- Различают вещества угнетающего и стимулирующего типа.
- Каждая из этих групп подразделяется на вещества общего (влияющие на все функции ЦНС) и избирательного действия (на определенные центры ЦНС).

Вещества, влияющие на ЦНС

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства	Аналептики
Избирательного действия	Антидепрессанты Анальгетики Противоэпилептические средства Нейролептики Анксиолитики Седативные средства	Антидепрессанты Психостимуляторы

Влияние на этапы синатической передачи

1. Синтез медиатора
2. Депонирование медиатора
3. Высвобождение медиатора из пресинаптической мембраны
4. Взаимодействие медиатора с рецептором
5. Нейрональный захват медиатора
6. Экстранейрональный захват медиатора
7. Энзиматические превращения медиатора

Средства для наркоза (общие анестетики)

- Средства для ингаляционного наркоза
 - Жидкие летучие вещества: фторотан, энфлуран, изофлуран, эфир для наркоза;
 - Газообразные вещества: закись азота.
- Средства для неингаляционного наркоза: пропанидид, пропофол, тиопентал-натрий, гексенал, натрия оксибутират, кетамин.

Наркоз (греч. narcoo – усыплять)

- Наркоз - бесчувственное, бессознательное состояние с утратой рефлексов, снижением тонуса скелетных мышц, но при этом функции дыхательного и сосудодвигательного центров сохраняются.
- В 1846 г. стоматолог У. Мортон впервые продемонстрировал действие эфира.
- В 1847 г. Н.И. Пирогов широко применял эфирный наркоз в хирургической практике на юге Дагестана в Салтах.
- Н.П. Кравков исследовал и внедрял в практику гедонал, уретан.

Стадии наркоза

- I. Стадия анальгезии (3-8 мин);
- II. Стадия возбуждения (1-3 мин);
- III. Стадия хирургического наркоза:
 - 1-й уровень – поверхностный наркоз;
 - 2-й уровень – легкий наркоз;
 - 3-й уровень – глубокий наркоз;
 - 4-й уровень – сверхглубокий наркоз;
- IV. Агональная стадия.

Симптомы стадий наркоза

- В **стадии анальгезии** нарушается ориентация, речь, утрачивается болевая, тактильная и температурная чувствительность, амнезия и потеря сознания. При этом угнетаются кора, таламус и ретикулярная формация.
- В **стадии возбуждения** наблюдается бессвязанная речь, двигательное беспокойство, повышение рефлексов, тонус скелетных мышц, рвота, гипервентиляция, артериальная гипертензия. При этом происходит торможение коры головного мозга.
- В **агнональной стадии** дыхание становится поверхностной, прогрессирует гипоксия, кровь приобретает темный цвет, зрачки максимально расширяются, на свет не реагируют, артериальное давление быстро падает, венозное возрастает, развивается тахикардия, ослабляются сердечные сокращения. Если срочно не прекратить наркоз наступает смерть от паралича дыхательного центра.

Симптомы хирургического наркоза

- **Легкий наркоз** (уровень движения глазных яблок) сопровождается кругообразными движениями глазных яблок, сужением зрачков с сохранением реакции на свет, угасанием поверхностных кожных рефлексов, сохранением дыхания.
- **Выраженный наркоз** (уровень роговичного рефлекса) характеризуется фиксированностью глазных яблок, сужением зрачков, утратой роговичного, глоточного и гортанного рефлексов, снижением тонуса скелетных мышц.
- **Глубокий наркоз** (уровень расширения зрачков) протекает с расширением зрачков, вялым реагированием на свет, утратой рефлексов, снижением тонуса скелетных мышц, поверхностным частым дыханием.
- В анестезиологии используют выраженный наркоз. Для полного расслабления скелетных мышц используются миорелаксанты.
- **Пробуждение** происходит в обратной последовательности.

Механизм действия

- Средства для наркоза угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС за счет гиперполяризации с усилением процессов торможения.
- Доказано, что средства для наркоза действуют на ГАМК-бензидиазепин-барбитуратовый рецепторный комплекс, открывающий вход хлора в нейроны, и потенцируют действие ГАМК. При этом блокируются натриевые и кальциевые каналы.
- Кетамин является антагонистом глутаматных рецепторов NMDA.

Широта наркотического действия

- Наркотическая широта – диапазон между концентрацией, вызывающей наркоз, и его минимальной токсической концентрацией с угнетением жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательный, сосудодвигательный центры).
- О наркотической широте ингаляционных средств судят по их концентрации во вдыхаемом воздухе, а средств неингаляционного наркоза – по вводимым дозам.
- Чем больше наркотическая широта, тем безопаснее препарат.

Характеристика средств для ингаляционного наркоза

Препарат	Активность	Скорость индукции и выхода из наркоза	Миорелаксация	Влияние на антидеполяризующих миорелаксантов
Фторотан	Высокая	Средняя	Хорошая	Усиливает
Энфлуран	Высокая	Высокая	Очень хорошая	Усиливает
Изофлуран	Высокая	Высокая	Хорошая	Усиливает
Севофлуран	Высокая	Высокая	Хорошая	Усиливает
Десфлуран	Средняя	Очень высокая	Хорошая	Усиливает
Закись азота	Низкая	Очень высокая	Не вызывает	Не влияет
Эфир для наркоза	Средняя	Низкая	Хорошая	Усиливает

Достоинства и недостатки ингаляционного наркоза

Препарат	Достоинства	Недостатки
Фторотан	Глубокий наркоз Быстрое развитие наркоза и пробуждения Выраженная миорелаксация Управляемая гипотензия Расслабление матки	Угнетение дыхания, гипоксия Брадикардия, аритмия Артериальная гипотензия Внутричерепная гипертензия Гепатит
Энфлуран	Глубокий наркоз Выраженная миорелаксация Быстрое пробуждение	Умеренное раздражающее действие Судороги Угнетение дыхания, гипоксия
Изофлуран	Глубокий и быстро наступающий наркоз Выраженная миорелаксация	Едкий запах, раздражающее действие Угнетение дыхания, гипоксия Артериальная гипотензия
Десфлуран	Глубокий и быстро наступающий наркоз Миорелаксация Быстрое пробуждение	Едкий запах, раздражающее действие Угнетение дыхания, гипоксия Артериальная гипотензия, тахикардия Внутричерепная гипертензия
Закись азота	Быстрое наступление наркоза и пробуждение Выраженная анальгезия	Недостаточные глубина наркоза и миорелаксации Ослабление сердечных сокращений Диффузионная гипоксия
Ксенон	Глубокий наркоз Быстрое наступление наркоза и пробуждение Низкая токсичность	Диффузионная гипоксия

Средства для неингаляционного наркоза

- **Короткого** действия (3-5 мин): пропанидид (сомбревин), пропофол (дипириван)
- **Средней** продолжительности действия (20-30 мин): кетамин(калипсол), мидазолам (дормикум), гексенал (гексобарбитал-натрий), тиопентал-натрий (пентотал)
- **Длительного** действия (0,5-2 часа): натрия оксибутират (ГОМК)

Применение неингаляционных средств

Нежелательные эффекты	Противопоказания
Рвота, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, аллергические реакции (анафилаксия, бронхоспазм), аритмия сердца, брадикардия, судороги, бронхорея	Заболевания печени, почечная и сердечная недостаточность, аллергия, расстройство мозгового кровообращения, беременность

Эффекты этилового спирта

- Местное действие: вяжущий эффект 96% спирта предупреждает пролежни; раздражающий эффект 20-40% спирт в виде согревающих компрессов и растираний при обморожениях; местный анестезирующий эффект оказывает 96% спирт при проводниковой анестезии при опухолях, невралгии; бактерицидный эффект 96% спирта используется для стерилизации хирургических инструментов, 70% спирт для обработки рук хирурга и операционного поля.
- Рефлекторное действие: 20-40% спирт в виде капель в ухо при отите, согревающих компрессов при бронхите и радикулите.

Эффекты этилового спирта

- **Резорбтивное действие** на ЦНС спирта проявляется 3 стадиями: возбуждения, наркоза и агональной стадии.
- Спирт расширяя сосуды усиливает теплоотдачу (переохлаждение на холоде).
- Снижение спиртом продукции антидиуретического гормона увеличивает диурез.
- 10% спирт усиливает секрецию слюнных и желудочных желез, 20-40% спирт угнетает секрецию и моторику ЖКТ, вызывает спазм привратника.

Степени опьянения

- **Легкое** опьянение (1-1,5 г/л спирта в крови):
успокоение, эйфория, оживление,
двигательная активность, гиперемия лица,
тахикардия, артериальная гипотензия;
- **Средняя** степень опьянения (1,5-3 г/л):
бессвязная речь, шаткая походка, диплопия,
нистагм.
- **Тяжелое** опьянение (3-5 г/л): сопор, кома:
судороги, гипотермия, холодный липкий пот,
угнетение дыхания, падение артериального
давления, отек мозга и легких.

Отравление этанолом

Симптомы отравления	Лечение
Выраженная интоксикация (3-4г/л)	Промывание желудка
Тошнота, рвота	Метоклопрамид
Смертельная концентрация: кома (5-8 г/л)	Контроль дыхания, ИВЛ, атропин, кислород, аналептики: кордиамин, коразол, тепло
Хроническое отравление (алкоголизм)	Прекращение приема алкоголя, выработка к алкоголю отрицательного отношения (психотерапия, тетурам, эспераль, апоморфин, налтрексон)

Снотворные средства

- Агонисты безодиазепиновых рецепторов:
 - **бензодиазепины**: нитрозепам, лоразепам, диазепам, нозепам, темазепам, феназепам, флуразепам;
 - **небензодиазепамы**: золпидем, зопиклон.
- Снотворные с наркотическим типом действия:
 - **гетероциклические** соединения:
 - Барбитураты: этаминал-натрий;
 - **алифатические** соединения: хлоралгидрат.

Фазы и стадии сна

- В фазе медленного сна преобладает парасимпатическая нервная система. Медленный (синхронизированный, переднемозговой) сон состоит из 4 стадий:
 - 1 ст. – поверхностный сон (дремота),
 - 2 ст. – сон с сонными веретенами,
 - 3-4 ст. – глубокий сон.
- В фазе быстрого сна повышается симпатический тонус. Спящий видит сновидения.

Другие снотворные средства

- Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов: димедрол.
- Средства для наркоза: натрия оксибутират.
- Гормоны эпифиза (мелатонин) при нарушениях сна, связанных с длительными перелетами.

Сон и снотворные средства

- Активный процесс, при котором функция гипногенных (синхронизирующих) структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации (десинхронизирующей ЭЭГ) понижена.
- Снотворные средства усиливают функцию гипногенных структур.
- Бензодиазепины действуют на лимбическую систему, не влияя на структуру сна.
- Барбитураты увеличивают латентный период 1 фазы быстрого сна, уменьшают общая ее продолжительность.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

- По продолжительности психоседативного действия делятся на:
 - Средней продолжительности действия:
 - А ($t_{1/2}=12-18$ ч): лоразепам, нозепам (оксазепам, тазепам), тамезепам;
 - В ($t_{1/2}=24$ ч): нитразепам (радедорм, эуноктин)
 - Длительного действия: ($t_{1/2}>30$ ч): феназепам, флуразепам, диазепам (седуксен, реланиум).
- Эти бензодиазепины вызывают сон на 6-8 ч.

Применение бензодиазепинов

Эффекты	Показания	Противопоказания
Анксиолитический	Фобия, тревожность	
Снотворный	Бессонница, инсомния	Сонливость
Седативный	Невроз, стресс	Астения, общая слабость
Угнетение дыхательного центра		Дыхание Чейн- Стокса
Миорелаксирующий		Применение миорелаксантов во время наркоза
Привыкание		
Психическая зависимость		

Отравление бензодиазепинами

- Антагонист бензодиазепинов – флумазенил.