



Снотворные средства, Противосудорожные средства

Курс «Фармакология»

Лекция 7

Снотворные средства

фармакологические средства уменьшающие возбудимость ЦНС, способствующие засыпанию и/или нормализующие длительность и глубину сна при его нарушениях.

Сон – физиологическое состояние организма, периодически проявляющееся в блокаде его сенсорных связей с окружающим миром.

Сон является необходимой составной частью жизнедеятельности человека. Во время сна происходит восстановление утраченной за день энергии, отдых нервных клеток

Норма сна индивидуальна в пределах **12–16 ч** у младенцев, **6–8 ч** у взрослых и **4–6 ч** у пожилых людей



Сон

Сон является необходимой составной частью жизнедеятельности человека. Во время сна происходит восстановление утраченной за день энергии, отдых нервных клеток.

Ко сну относятся **два основных ритма**:

Циркадианный ритм – цикл сна и бодрствования, который длится около суток

Ультрадианный ритм – цикл различных фаз сна. Этот ритм меняется на протяжении ночи и длится в среднем около часа у младенцев и около полутора часов у детей и взрослых.

Нормальный физиологический сон состоит из двух фаз: медленного и быстрого, которые, чередуясь, образуют цикл сна длительностью 90-110 минут, повторяющийся у разных людей 3-5 раз за ночь.



СОН

Фаза медленного сна (медленноволновой, ортодоксальный, переднемозговой, диэнцефальный) – на ЭЭГ медленные волны, глазные яблоки неподвижны, частота дыхания и сердцебиения замедлены; АД – ↓, секреция и перистальтика ЖКТ угнетены), ↑ секреция ГР, Т (муж.) и ПГ (жен.), мышечный тонус сохранен. ≈ 90 мин

Дефицит → хроническая усталость, тревога, ↓ умственной работоспособности;

Фаза быстрого сна (парадоксальный, десинхронизированный, заднемозговой) – на ЭЭГ, несмотря на глубокий сон, картина бодрствования, быстрое движение глазных яблок, мышцы расслаблены, частота дыхания и сердцебиения ↑, АД – ↑ или нестабильное. ≈ 20 мин.

Дефицит → повышенная возбудимость, неврозы, психозы.

В норме человек засыпает и просыпается в фазе медленного сна, который составляет примерно 75-80% от длительности всего сна. В период быстрого сна происходят сновидения, которые в норме забываются, если человек просыпается в период медленного сна.

Он включает в себя 4 функциональные состояния: дремоту, фазу легкого медленного сна, фазу глубокого медленного сна и фазу быстрого сна.

Диссомния – расстройства сна

Бессонница - это серьезный симптом, который требует внимательного изучения возможной ее причины.

Во многих случаях бессонница может быть легко излечена нелекарственными воздействиями, например правильной диетой, режимом дня, определенной физической активностью, обеспечением комфортных условий сна, исключением приема стимулирующих или раздражающих веществ перед сном.

Причины диссомний:

- **Физиологические – изменение биоритма (ночные дежурства, перелеты);**
- **Психологические – положительные или отрицательные эмоции, напряженная умственная деятельность;**
- **Патологические – боль, зуд, кашель;**
- **Психиатрические – страх, депрессии, бред, галлюцинации;**
- **Фармакологические ;**
- **При специальных синдромах – ночное апное, храп, насильственное движение конечностей);**
- **Идеопатические – без видимых причин.**



Виды диссомний

- **Пресомнические** – нарушение процесса засыпания;
- **Интрасомнические** – поверхностный сон, частые пробуждения, кошмарные сны, чувство непрекращающейся умственной деятельности;
- **Постсомнические** – раннее пробуждение с возможной последующей сонливостью.

Идеальное снотворное средство :

- должно вызывать сон, близкий по структуре и длительности к физиологическому,
- иметь малый латентный период (то есть время от приема препарата до засыпания),
- не иметь побочных и токсических явлений,
- не вызывать пристрастия и привыкания,
- не оказывать последствий (то есть головная боль, головокружение, чувство разбитости, депрессия на следующий день).

Ни одно из снотворных не удовлетворяет полностью этим критериям

Практически все снотворные средства обладают общим отрицательным свойством - **синдромом отдачи** (при отмене препарата бессонница не только появляется вновь, но и становится более выраженной).

Длительное лечение бессонницы снотворными средствами (более недели) является врачебной ошибкой.

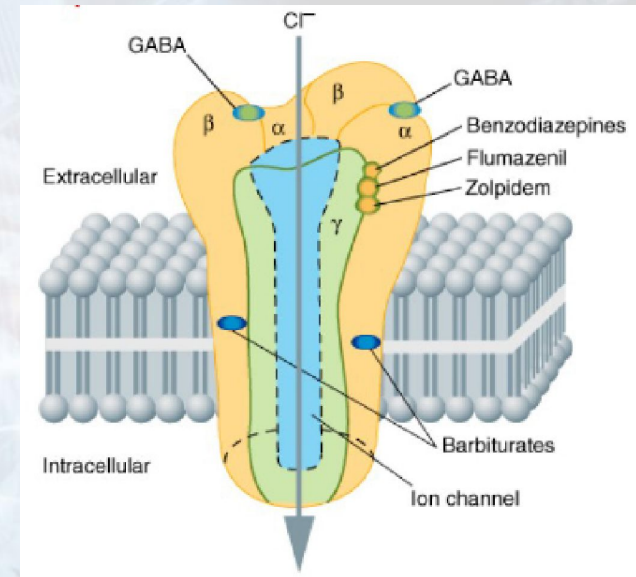
Нарушения сна

Для лечения бессонницы необходимо соблюдать следующие меры:

1. Избегать употребления продуктов, содержащих кофеин и стимуляторы: кофе, большинства сортов чая, колы, тонизирующих напитков, шоколада и других;
2. Ужинать не позже, чем за три часа до сна;
3. Принимать в пищу на ужин молочные и овощные блюда без острых приправ;
4. Не принимать перед сном лекарства, за исключением успокоительных;
5. Устраивать прогулки перед сном при недостатке двигательной активности;
6. Спать на удобной, в меру мягкой, большой и ровной кровати;
7. Избегать в постели чтения, компьютерных видеоигр, просмотра телевизора и т. д.;
8. Всегда спать в темноте и тишине при закрытых жалюзи и шторах, поскольку в темноте активнее вырабатывается мелатонин — специальное вещество, представляющее собой естественное снотворное и вызывающее быструю релаксацию организма;
9. Ложиться спать и вставать по утрам в одно и то же время;
10. Избегать дневного сна.

Механизмы действия

- Большинство препаратов действует в области рецепторов ГАМК, облегчают связывание ГАМК с ее рецепторами, способствуют раскрытию каналов для Cl^- с последующей гиперполяризацией мембран нейронов и развитием тормозных процессов.
- Барбитураты угнетают высвобождение ацетилхолина из нейронов.
- Фенибут и оксibuтират натрия имитируют действие ГАМК → угнетается ретикулярная формация ствола головного мозга → подавляется активирующее влияние ретикулярной формации на кору → гипноседативный эффект.



снотворные средства близки к средствам для наркоза

В зависимости от дозы они могут вызывать сон, наркоз или паралич.

В малых дозах большинство снотворных обладает седативным (успокаивающим) действием.

Классификации снотворных средств

Историческая:

- производные барбитуровой кислоты (барбитураты),
- производные бензодиазепа;на;
- снотворные разного химического строения.

По Р.Н.Аляутдину:

- с ненаркотическим типом действия (избирательное угнетение отдельных структур и функций мозга): производные бензодиазепа;на; небензодиазепиновые препараты; блокаторы H_1 - рецепторов; агонисты мелатониновых рецепторов.
- с наркотическим типом действия (неизбирательное угнетение ЦНС): барбитураты; алифатические соединения.

Химическая:

Препараты I поколения (применяются редко)

Препараты II поколения (современные СС)

Снотворные средства

Барбитураты (I):

Барбитал (Barbitalum, 5, 5-Диэтилбарбитуровая кислота, веронал).

Форма выпуска: порошок. Первый барбитурат, предложенный для применения в медицинской практике в качестве снотворного средства (в 1903 г.). Оказывает успокаивающее и снотворное действие, вызывает глубокий сон.

Продолжительность действия – 6-8 ч.

Выпускавшиеся ранее готовые лекарственные формы таблетки по 0,25 и 0,5 г - исключены из номенклатуры ЛС.

- Связываются с ГАМК рецептором
- Увеличивают связывание бензодиазепинов
- Подавляют дыхательный центр
- Немного понижают АД и ЧСС
- Расслабляют гладкую мускулатуру
- Уменьшают почечный кровоток

Этаминал-натрий (пентобарбитал, нембутал)

Форма выпуска – порошок

Продолжительность действия – 6-8 ч.

Фенобарбитал - (люминал) *Phenobarbitalum*

5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота)

Компания Bayer выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 г. под торговым названием Luminal.

Новый барбитурат был синтезирован германским химиком Эмилем Фишером в 1904 г.

Люминал оставался общепринятым седативным и снотворным средством вплоть до появления бензодиазепинов в 1950-х годах.

Формы выпуска: п., табл. 5, 50, 100 мг; ВРД – 0,2, сут. – 0,5 г.

Входит в состав корвалол, беллатаминал, тепафиллин, глюферал, паглюферал (противосудорожные средства).

Механизм – взаимодействие со специфическими участками связывания на комплексе ГАМК_A-рецептор - Cl⁻-канал → повышение чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК → увеличение времени открытия Cl⁻-каналов → увеличение поступления ионов Cl⁻ в нейроны → гиперполяризация мембраны → усиление тормозного действия ГАМК. Возможна непосредственная стимуляция ГАМК_A-рецепторов.

Как снотворное средство фенобарбитал назначают взрослым в дозе 0,1—0,2 г на прием обычно за 1/2—1 ч до сна. Длительность снотворного действия составляет 6—8 ч. Детям в зависимости от возраста от 0,005 до 0,0075 г.

Нежелательные свойства – при применении может наблюдаться выраженное последствие: общее угнетение, продолжающаяся сонливость, нистагм, атаксия и др.

При повторном применении – толерантность, лекарственная зависимость.

Острое отравление (передозировка) – угнетение ЦНС, кома, падение АД, угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, остановка дыхания.

II. Алифатические соединения (I):

Bromisovalum (Бромурал. Изобромил. Альброман. Аллювал. Бромодорм. Изовал): табл. по 0,3 г

Легкое снотворное средство, оказывает успокаивающее действие;

Показания: нарушения сна (бессонница), нервное возбуждение, расстройства нервной системы, в сочетании с папаверина гидрохлоридом — при гипертонии; детям — при бессоннице, хоре, коклюше (в сочетании с кодеином), при недержании мочи.

Как успокаивающее средство — по 0,30–0,50 г 1–2 раза в день.

Как снотворное — по 0,30–0,75 г на прием за 30–40 мин до сна.

При хоре, коклюше и бессоннице у детей — по 0,03–0,30 г в зависимости от возраста.

Действие наступает в среднем через 30 мин после приема препарата.

ВРД для взрослых внутрь — 1,0 г, ВСД — 2,0 г.

Хлоралгидрат (Chlorali hydras). 2,2,2-Трихлорэтандиол-1,1

Лек. Форма — порошок.

Из-за раздражающего действия — прим. в клизмах со слизями при психомоторном возбуждении.

III. Гетероциклические соединения.

Клометиазол (Clometiazole): этандисульфонат хлорметиазола, т.е. 5-(2-хлорэтил)-4-метилтиазола этандисульфонат.

Синонимы: Геминеврин, Хеминеврин, Геминейрин и др.

Формы выпуска: капс. по 192 мг хлорметиазола основания в арахисовом масле, 0,8 % р-р во фл. по 100 и 500 мл.

Применение: нарушения сна,
эпилептический статус,
эклампсия и предэклампсические состояния,
состояния острого возбуждения,
для обезболивания родов,
абстинентный синдром при алкоголизме.

Внутривенное введение может вызвать местный флебит. Препарат в/в вводят медленно. Следует учитывать возможность угнетения дыхания, развития гипотензии и коллапса. При приеме внутрь возможны диспепсические явления.

У больных алкоголизмом может вызвать явления психической зависимости. Поэтому препарат применяют не более 6-7 дней, назначают в минимальных дозах, дающих терапевтический эффект.

Метаквалон (methaqualonum) - 2-метил-3-(2-толил)-4-хиназолинон.

Синонимы: кваалюд (quaalude), сопор (sopor), дормиген (dormigen) и др.

Форма Выпуска: таблетки по 0, 2 г в упаковке по 10 штук.

Синтезирован в 1965 г., как безопасный заменитель барбитурата. Но в больших дозах весьма токсичен, особенно в комбинации с алкоголем. Зависимость от метаквалона быстро развивается при симптомах абстиненции, которые вызываются алкоголем и барбитуратами.

Под названием "дискотечный бисквит" или "Люде" широко распространился на улице в 1970-х годах, благодаря состоянию опьянения и репутации наркотика, улучшающего половые функции. В 70-х годах приём метаквалона вместе с вином был популярным времяпровождением в университетах США. В США торговля фармацевтическими продуктами метаквалона прекратилось в 1984 г.

Применяют при нарушениях сна различной этиологии, в том числе при бессоннице, связанной с острыми и хроническими болями, оказывает умеренное противосудорожное действие. Усиливает действие барбитуратов, анальгетиков, нейролептиков. Обладает противокашлевой активностью, усиливает действие кодеина. По снотворному эффекту не уступает барбитуратам. Сон наступает через 15-30 мин после приема внутрь и продолжается 6-8 ч.

Назначают внутрь за полчаса до сна. При раннем пробуждении принимают (ночью) по 0,5 таблетки.

Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях наблюдаются рвота и другие диспепсические явления. Передозировка гораздо сложнее лечится, чем передозировка от барбитурата, и, кроме того, часто приводит к летальному исходу.

IV. Производные бензодиазепина.

Механизм: стимуляция бензодиазепиновых рецепторов : ω_1 , ω_2 , ω_3 . (в основном ω_1), расположенных на γ -субъединице ГАМК_A-рецепторов в лимбической системе мозга, восходящей активирующей ретикулярной формации, гиппокампе, вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга → повышение чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК → повышение эффективности ГАМК → увеличение частоты открытия Cl⁻-каналов → гиперполяризация мембраны нейронов → усиление тормозных процессов.

1. Препараты продолжительного действия (6-8 ч).

Нитразепам (Nitrazepam)

Форма выпуска: таблетки

Флуразепам (Flurazepam)

Темазепам* (Temazepam)

Флунитразепам (Flunitrazepam)

метил-7-нитро-2Н-1,4-бензодиазепин

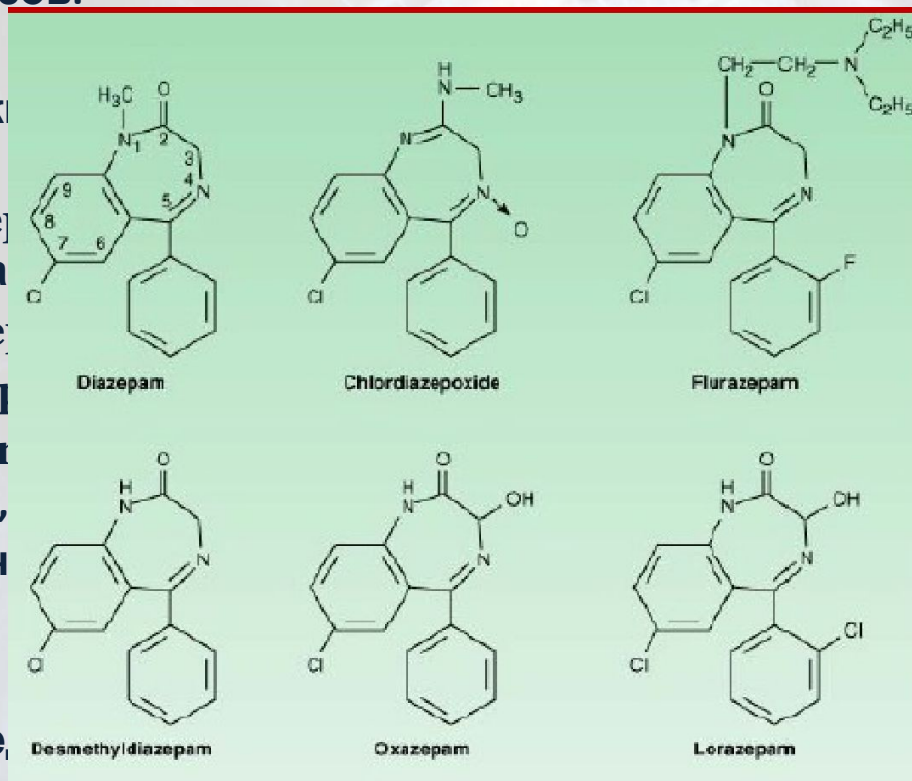
Нарушения сна различного происхождения, нарушения наркоза.

Лоразепам: драже

Анксиолитическое средство

анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

Флунитразепам и лоразепам – сильные снотворные средства (вызывают более глубокий сон), нитразепам, флуразепам и темазепам – снотворные умеренной силы).



рез 20-40 мин и длится

орида

рфенил)-1,3-дигидро-1-

коз, поддержание

о ряда. Оказывает

2. Препараты короткого действия: эффект начинается через 0-20 мин и длится 2-3 ч.

Триазолам: табл. 0,25 мг и 0,5 мг.

Мидазолам (Midazolam*)

Применение: инсомния (нарушение засыпания и/или раннее пробуждение) — внутрь, премедикация перед диагностическими и хирургическими процедурами (внутри, в/м), длительная

седация при интенсивной терапии (в/м), вводный наркоз при ингаляционной анестезии или как

снотворное в комбинированном наркозе (в/в), атаралгезия у детей (в/м в сочетании с кетамином).

Снотворный и седативный эффект в основном обусловлены угнетением активности клеток ретикулярной активирующей системы ствола головного мозга.

- Укорачивает период засыпания,
- Уменьшает число ночных пробуждений,
- Увеличивает продолжительность сна.
- Не оказывает существенного влияния на 3 и 4 стадии сна и фазу быстрого движения глазных яблок, т.е. мало влияет на структуру сна, вызывая сон, близкий к естественному.
- Сон наступает через 10–30 мин и продолжается до 7 ч.
- Эффективен при лечении временной бессонницы, связанной с внезапными изменениями режима сна.
- Малоэффективен при ранних пробуждениях, утренней и дневной тревоге.

V. Производные циклопирролона

Механизм – возбуждение ω_1 - и ω_2 – бензодиазепиновых рецепторов , участвующих в ГАМК-ергических механизмах синаптической передачи в головном мозге.

Зопиклон (имован) Zopiclone: табл. об. 7.5 мг (блистеры)

Сон наступает в течение 20–30 мин после приема и продолжается 6–



VI. Производные пиразолопиримидина

Залеплон* (Zaleplon*): капс. 0,005 и 0,01

Оказывает также седативное, анксиолитическое, миорелаксирующее, противосудорожное действие.

Показания: тяжелые нарушения сна с затруднением засыпания. Обеспечивает 8 ч сон.

VII. Производные имидазопиридина:

Механизм – возбуждение ω_1 - бензодиазепиновых рецепторов .

Золпидем* (Zolpidem*),

гипноген, золпидема тартрат, зольсана, ивадал, нитрест, санвал, сновител:

Табл. об. 0,005 и 0,01.

Укорачивает время засыпания, уменьшает число ночных пробуждений, увеличивает продолжительность сна и улучшает его качество. Удлиняет фазу II сна, фазы глубокого сна (III и IV),

не влияет на продолжительность фазы быстрого сна.

Характерны также центральный миорелаксирующий и противосудорожный эффекты.



Нежелательные эффекты:

- 1. Постсомнические расстройства: вялость, сонливость, головная боль, мышечная слабость, нарушения менструального цикла, иногда возбуждение, ярость, агрессия.**
- 2. Раздражительность, неврозы, психозы.**
- 3. Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, геморрагии (ускорение метаболизма В_с, Д, К в печени под влиянием барбитуратов).**
- 4. Психическая и физическая зависимость (наркомания).**
- 5. Толерантность (при длительном назначении).**
- 6. Симптомы абстиненции (пот, страх, нервозность, расстройства зрения, судороги) – результат быстрой отмены после длительного применения.**
- 7. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, металлический вкус).**
- 8. Аллергические реакции.**
- 9. Явления бромизма (бромизовал).**

Рамелтеон (Розерем)

Прием не сопряжен с такими побочными эффектами, как возникновение зависимости, сниженное внимание, синдром отмены, парадоксальная бессоница.

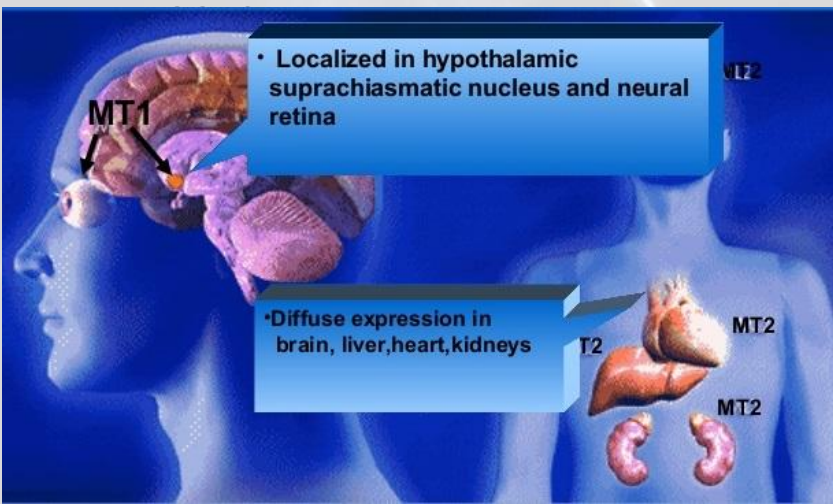
Используется для лечения бессонницы, в частности задержки наступления сна (укорачивает латентный период сна).

Не приводит к зависимости и не показал потенциал для злоупотребления;

Нет синдрома «отдачи».

В настоящее время единственный безрецепторный препарат в США для лечения бессонницы.

Механизм – возбуждение MT_1 и MT_2 рецепторов мелатонина в головном



Отравления снотворными средствами

Флумазенил:

Антагонист производных бензодиазепа, зопиклона, золпидема и залеплона = (Flumazenil) - этил-8-фтор-5,6-дигидро-5-метил-6-оксо-4Н-имидазо[1,5- а][1,4] бензодиазепин-3-карбоксилат.

Синоним: Анексат (anexate)

- устраняет центральные психомоторные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов
- нейтрализует снотворно-седативное действие, с
- способствует восстановлению дыхания и сознания при их передозировке.

Обладает по отношению к бензодиазепиновым рецепторам внутренней агонистической активностью и оказывает противосудорожное действие).

Форма выпуска: 0,01% р-р для инъекций в амп. по 5 и 10 мл.



Противосудорожные средства

Судороги – непроизвольное сокращение мышц

Тонические судороги – более или менее длительное сокращение мышц-сгибателей и разгибателей → конечности застывают в положении сгибания или разгибания, тело вытягивается, голова откидывается назад или приводится к груди;

Клонические судороги – попеременное сокращение сгибательных и разгибательных мышц, проявляется быстрыми непроизвольными движениями конечностей и туловища.

Тонико-клонические судороги – приступы из 2-х фаз: вначале тонические, затем клонические.

Судороги :

- местные (локальные): лица, ног, рук (у спортсменов, ночные, у детей);
- общие (генерализованные).

Противосудорожные средства

1) противозэпилептические

2) противопаркинсонические

Противоэпилептические средства

Эпилепсия – заболевание головного мозга с периодическими судорожными припадками и потерей сознания:

grand mal – генерализованные тонико-клонические судороги продолжительностью до 5 мин);

petit mal, или абсансы – кратковременные эпизоды потери сознания продолжительностью 5-10 сек).

Миоклонус-эпилепсия – кратковременные произвольные подергивания отдельных групп мышц без потери сознания.

Эпилептический приступ: врачебная тактика – покой

Эпилептический статус: тактика – срочные меры (снотворные, противосудорожные, транквилизаторы, миорелаксанты, неингаляционные наркотики)

Лечение: длительное, комбинированное

Правила замены: в течение 2-3 недель снижение дозы одного препарата и увеличение дозы другого препарата.

Механизмы действия

Возникновение эпилептогенного очага – нарушение баланса между медиаторами возбуждения (глутамат, аспартат) и торможения (ГАМК, глицин).

Рецепторы глутамата и аспартата:

- **AMPA-рецепторы (чувствительные к аминокислоте 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой);**
- **Каинатные рецепторы (чувствительные к каиновой);**
- **NMDA-рецепторы (чувствительные к N-метил-D-аспартату).**

Стимуляция AMPA- и каинатных рецепторов вызывает быструю деполяризацию мембран нейронов глутаматергических синапсов за счет открытия Na^+ -каналов → возникновение возбуждающего эффекта.

ПЭ средства препятствуют возникновению эпилептогенного очага и тормозят иррадиацию избыточного возбуждения по головному мозгу

Молекулярные механизмы действия противосудорожных средств:

- **повышение ГАМК-ергической активности (усиление тормозных эффектов в ЦНС);**
- **подавление действия возбуждающих аминокислот (блокирование Na^+ -каналов → угнетение возбуждающих эффектов в ЦНС);**
- **ингибирование нейрональных низкопороговых Ca^{2+} -каналов Т-типа.**

Лекарственные средства при grand mal

1. ЛС, усиливающие эффект ГАМК:

Барбитураты:

Фенобарбитал (люминал) взаимодействует с барбитуратными рецепторами на ГАМК_A-рецепторном комплексе, вызывает аллостерические изменения ГАМК_A-рецептора, повышая чувствительность ГАМК_A-рецептора к ГАМК.

Бензонал (Benzobarbital*, бензобарбитал): табл. 0,1 и 0,05 (детские)

Производные пириимидина:

Гексамидин (примидон, Primidone) табл. 0,25 (структура, схожая с химической структурой фенобарбитала, но менее токсичен)

Бензодиазепины – стимуляция бензодиазепиновых рецепторов на ГАМК_A-рецепторном комплексе → повышение чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК

Клоназепам (Clonazepam, антелепсин): табл. 0,5 и 2 мг (эффективен также при petit mal и миоклонус-эпилепсии).

Диазепам (Diazepam): табл. 2 и 5 мг – транквилизатор (купирование эпилептического статуса, в/в, ректально),

Лоразепам (Lorazepam) - транквилизатор (купирование эпилептического статуса, в/в)

Лекарственные средства при grand mal

2. ЛС, повышающие содержание ГАМК в мозгу:

Вигабатрин (Vigabatrin, сабрил): гранулы в пакетиках-саше по 500мг.

Структурный аналог ГАМК, ингибирует ГАМК-трансаминазу.

Применение:

в качестве препарата 2-го ряда при парциальных приступах с локализацией очага в субдоминантном полушарии, генерализованных фотосенситивных приступах; осложненные фебрильные судороги (с синдромом вальпровоевой кислоты).



3. Блокаторы Na⁺-каналов:

Карбамазепин (Carbamazepine, финлепсин): табл. 0,2

Производное трициклического иминостильбена, содержащим в положении 6 карбамоильную группу, что определяет наличие противосудорожную активность

- блокада Na⁺-каналов мембран нейронов → подавление высокочастотной импульсации нейронов эпилептогенного очага
- За счет блокады пресинаптических Na⁺-каналов блокирует высвобождение медиатора.

Эффекты: нормотимический (улучшение настроения), антидепрессивный, анальгетический (невралгия тройничного нерва).

Фенитоин (Дифенин, Dipheninum)

Смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия (в соотношении 85:15): табл. 0,117 дифенилгидантоина и 0,032 гидрокарбоната натрия.

Производное гидантоина, близкого по химической структуре к барбитуровой кислоте. Оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Способен купировать эпилептический статуса (в/в).

Фенитоин изменяет кальций-фосфолипидное взаимодействие в клеточной мембране и уменьшает активный внутриклеточный транспорт кальция, тормозит выброс нейромедиаторных аминокислот (глутамата, аспартата) из нервных окончаний, чем обеспечивает противосудорожный эффект.

Обладает способностью подавлять глутаматные рецепторы.

Ламотриджин* (Lamotrigine* конвульсан памептип памиктап): табл 0 05

Лекарственные средства при малых судорожных припадках

4. Блокаторы Ca^{2+} -каналов Т-типа

Этосуксимид (Ethosuximidum): табл. , капс. 0,25

Относится к группе сукцинимидов, которые являются производными янтарной кислоты, оказывает выраженное противосудорожное и анальгезирующее действие.

Вызывает гиперполяризацию мембран и уменьшает ток кальция в клетку.

Имея сходство с янтарной кислотой, способен увеличивать ее превращение в ГАМК и тем самым повышать уровень ГАМК.

Показания: генерализованная эпилепсия с припадками в виде абсансов,
клонические приступы в детском и юношеском возрасте;
невралгия тройничного нерва.

ЛС, эффективные при всех формах эпилепсии (малые и большие судорожные припадки, миоклонус-эпилепсия, парциальные судороги)

5. Препараты с комбинированным механизмом действия

Вальпроевая кислота (Ac. valproicum, Вальпроат натрия, Natrium valproicum, Ацедипрол, Апилепсин, Депакин, Депакин-хроно, Конвулекс, Конвульсофин): табл. обол. по 0,15, 0,2, 0,3 и 0,5, капс. по 0,15 и 0,3, сиропы (микстуры) по 50 мг или 300 мг вальпроата натрия в 1 мл. Конвульсофин и нек. др. препараты являются кальциевыми солями вальпроевой кислоты.

Механизм:

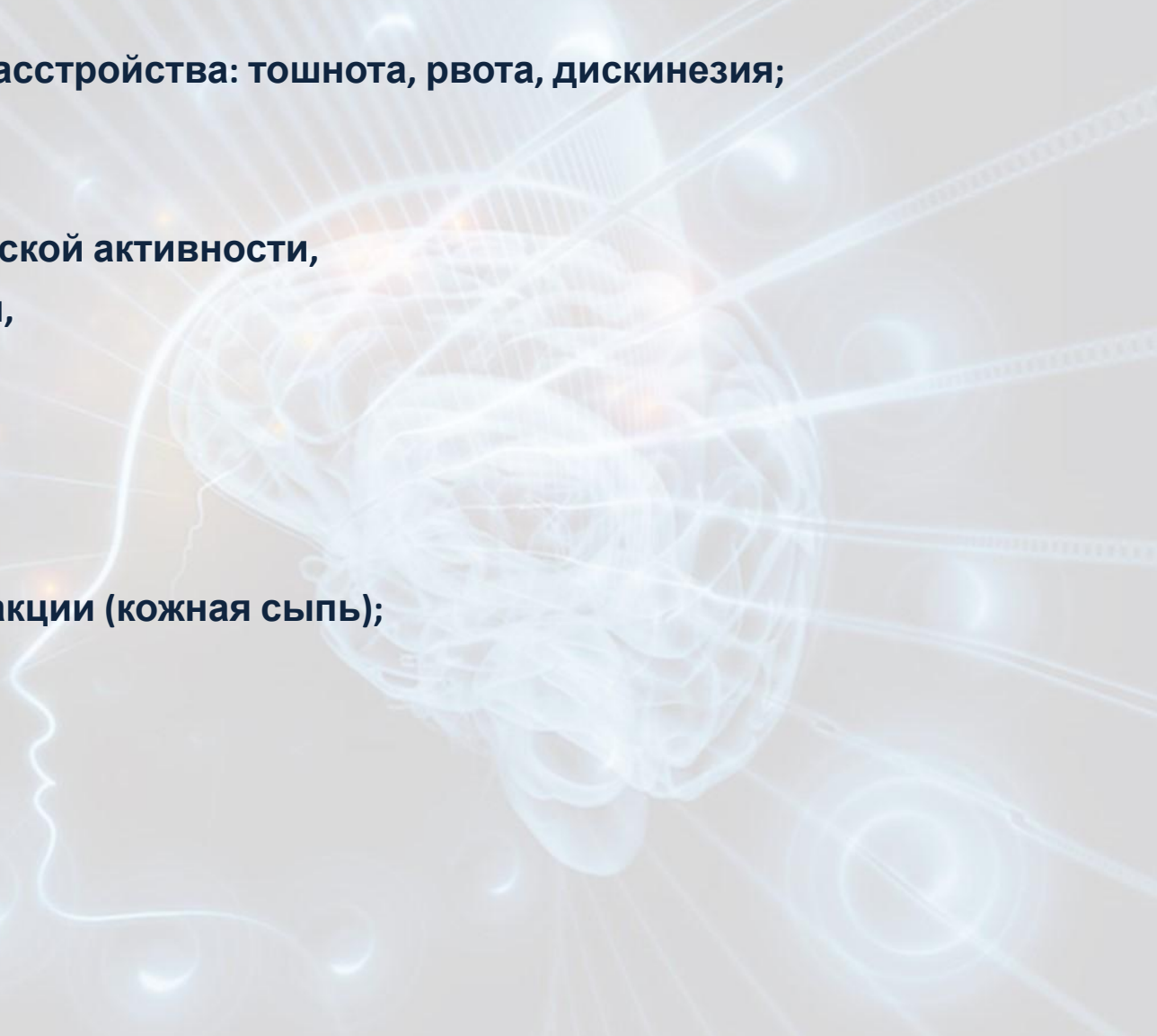
- Ингибирует трансаминазу ГАМК → повышение уровня ГАМК
- Стимулирует синтез ГАМК, активируя глутаматдекарбоксилазу → повышение уровня ГАМК
- Блокирует Na^+ -каналы → снижение возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге
- Блокирует Ca^{2+} -каналы (?)

Топирамат (Topiramate*): табл. об. 0,025 и 0,1

Уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия топирамата на Na^+ -каналы от состояния нейрона.

Повышает активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМК а-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК а-рецепторов; препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов (альфа-амино-3-гидрокси-5 метилизоксазол-4-пропионовая кислота) к глутамату, не влияет на активность М-метил-D-аспартата в отношении NMDA-рецепторов.

Побочные эффекты противоэпилептических средств

- диспепсические расстройства: тошнота, рвота, дискинезия;
 - головная боль,
 - нарушения сна,
 - снижение психической активности,
 - состояние тревоги,
 - головная боль,
 - сонливость;
 - атаксия,
 - тремор,
 - аллергические реакции (кожная сыпь);
 - лейкопения,
 - анемия,
 - агранулоцитоз,
 - тромбоцитопения;
 - альбуминурия,
 - диплопия,
 - нистагм.
- 

Противопаркинсонические средства – ЛС для лечения болезни Паркинсона (1817) и синдрома паркинсонизма

Болезнь Паркинсона - дрожательный паралич - хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга; непроизвольное дрожание конечностей (тремор), мышечная ригидность, нарушения координации и речи, трудности с передвижением.

Тремор часто сопровождается неравномерным движением большого и среднего пальцев, напоминающим перекачивание невидимых пилюль (т.н. «синдром катания пилюль»).

Замедленность движения (брадикинезия). Со временем неловкость движений, нарушение координации, нарушается походка.

Ригидность мышц: часто жесткость мышц (ригидность) шеи и конечностей; ригидность сковывает движения и причиняет боль.

Потеря равновесия. Потеря автоматизма движений. Моргание, улыбка, размахивание руками при ходьбе - автоматические действия нормального организма, которые выполняются на подсознательном уровне, у больных часто исчезают. На лице закрепляется выражение пристального и напряженного внимания, немигающий взгляд.

Нарушение артикуляции (речи): речь слабо модулированная, неразборчивая. Голос теряет интонации и становится монотонным и тихим.

Нарушение глотания и слюноотделения. Незначительный процент больных страдает от слабоумия - неспособности мыслить, понимать и запоминать.

Механизмы болезни Паркинсона

- Поражение дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга.
- Дофамин стимулирует D_2 -рецепторы холинергических нейронов неостриатума, подавляя их активность;
- Глутаматергические нейроны, оканчивающиеся в неостриатуме, выделяют глутамат, который возбуждает NMDA-рецепторы холинергических нейронов → повышение активности нейронов → повышение уровня ацетилхолина в неостриатуме;
- Болезнь проявляется при гибели 70-80% дофаминергических нейронов → усиление холинергических влияний в неостриатуме → чрезмерная активация таламуса → нарушение деятельности моторных зон коры → двигательные нарушения.

Лечение (восстановление нарушенного баланса медиаторов в неостриатуме):

- повышение уровня дофамина;
- подавление активности холинергических нейронов;
- подавление активности глутаматергических нейронов.

1. ЛС, повышающие уровень дофамина в мозге

Леводопа (Levodopum): табл., капс. 0,25 и 0,5

L-ДОФА → ЦНС → дофаминергические нероины → действие ДОФА-декарбоксилазы → синтез ДА

В кишечнике и печени L-ДОФА подвергается действию ДОФА-декарбоксилазы периферических аминокислот → синтез ДА (не проникает в ЦНС и вызывает побочные периферические эффекты). синтез ДА.

Часть L-ДОФА подвергается действию MAO и КОМТ.

Суммарно в ЦНС по...



Ингибиторы периферических ДОФА-декарбоксилаз: карбидопа и бенсеразид → увеличение поступления ДОФА в ЦНС до 10%.

Наком (Наком): в 1 табл. 250 мг L-ДОФА + 25 мг карбидопа

Синемет : в 1 табл. 250 мг L-ДОФА + 25 мг карбидопа

Синемет СР: в 1 табл. 200 мг L-ДОФА + 50 мг карбидопа

Дуэллин: в 1 табл. 100 мг L-ДОФА + 10 мг карбидопа

Дуэллин мите: в 1 табл. 100 мг L-ДОФА + 25 мг карбидопа

Дуэллин форте: в 1 табл. 250 мг L-ДОФА + 25 мг карбидопа

Мадопар - 125 в 1 табл. 100 мг L-ДОФА + 25 мг бенсеразид

Мадопар - 250 в 1 табл. 200 мг L-ДОФА + 50 мг бенсеразид

ЛС, ингибиторы КОМТ:

Энтакапон (комтан): ингибируя периферическую КОМТ, подавляет метаболическое разрушение леводопы и превращение его в 3-О-метилдопу. Это ведет к повышению биодоступности леводопы и увеличению количества леводопы, достигающего головного мозга. Назначается с препаратами леводопы.

Толкапон* (Tolcapone*): ингибирует КОМТ и проникает в ЦНС, снижая метаболизм дофамина в ЦНС.

Назначение совместно с препаратами леводопы/бенсеразида и леводопы/карбидопы

ЛС, ингибиторы МАО – В:

Селегилин (Selegiline, когнетив, сеган): табл. 0,005 селегилина гидрохлорида. Снижает метаболизм дофамина в черной субстанции, потенцирует действие L-ДОФА. Назначают с препаратами L-ДОФА (на ранних стадиях возможна монотерапия).

Депренил (Deprenyl): табл. 0,005 г и 0,01 г.

В мозге преобладает содержание МАО типа В и ингибирование этого фермента приводит к повышению концентрации в тканях мозга медиаторных моноаминов, в том числе содержания в полосатом теле дофамина.

Депренил сокращает время наступления эффекта леводопы и удлиняет его действие. В связи с этим депренил при паркинсонизме применяют в сочетании с леводопой.



ЛС, стимулирующие выход дофамина из синаптических везикул

Амантадин (Amantadine, Мидантан): табл. об. 0,1

Глудантан (глюкуронид 1-аминоадаматана (мидантана)); введение в молекулу препарата глюкуронидного радикала уменьшает токсичность по сравнению с мидантаном и улучшает прохождение через гематоэнцефалический барьер.

ЛС, возбуждающие рецепторы дофамина в ЦНС

Бромокриптин: табл. 0,0025 (стимулятор центральных и периферических D_2 -дофаминовых рецепторов); применение - все стадии идиопатической болезни Паркинсона и постэнцефалитического паркинсонизма (в виде монотерапии либо в комбинации с др. противопаркинсоническими ЛС).

Перголид* (Pergolide*) : применение: болезнь Паркинсона (как дополнение к лечению леводопа/карбидопа).

Прамипексол (Pramipexole*, Мирапекс).

Побочные эффекты: аритмии, тахикардия, ортостатическая гипотензия (действие дофамина);

Тошнота, рвота (стимуляция D_2 -рецепторов рвотного центра дофамином);

Нарушения сна, галлюцинации, психозы, депрессии, тревожность (действие ДА на ЦНС)

Не рекомендуются для устранения экстрапирамидных реакций, вызванных

**ЛС, подавляющие активность холинергических нейронов
центральные М-холиноблокаторы:**

Тригексифенидил (Циклодол – М-, Н-холиноблокатор): табл. 0,002

- блокирует М₁-холинорецепторы неостриатума, ослабляет явления паркинсонизма

Норакин: табл. 0,002

Дифенилтропин (Тропацин, Trospium): табл. 0,001; 0,003; 0,005; 0,01; 0,015 г

Бипериден* (Biperiden*)

Применение: паркинсонизм различной этиологии;

экстрапирамидные нарушения,

**дискинезии, **

акинезии, вызванные нейролептиками (лекарственный паркинсонизм).

Комбинированные лекарственные средства

Дидепил (Didepil): табл. , содержащие проциклидин (центр. Холиноблокатор) и фенобарбитал

Оказывает противопаркинсоническое действие. В сочетании с фенобарбиталом обладает седативной и общей противосудорожной активностью.

Применяется как при паркинсонизме, так и при эпилепсии и других заболеваниях, сопровождающихся судорожными реакциями (эклампсия и др.).



o fim

Разное

В редких случаях, при неэффективности других средств, барбитал может быть использован в виде порошка.

При назначении барбитала нужно учитывать медленное его расщепление и выведение из организма; не следует назначать препарат длительное время. После 3 - 4 дней приема рекомендуется делать перерыв на 1 - 2 дня. Побочные явления выражаются в общей слабости, разбитости, тошноте, рвоте, головной боли (<веронализм>) - от одного из основных синонимов препарата - веронал).

В качестве снотворного средства назначают взрослым внутрь 0, 25 - 0, 5 г за 1/2 - 1 ч до сна; для лучшего всасывания рекомендуется запивать 1/2 - 1 стаканом теплого чая. Детям в зависимости от возраста назначают по 0, 025 - 0, 25 г. Как успокаивающее средство назначают взрослым по 0, 05 - 0, 1 г 1- 2 раза в день.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0, 5 г, суточная 1 г.

Компания [Bayer](#) Компания Bayer выпустила фенобарбитал в продажу в [1912 году](#) Компания Bayer выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 году под торговым названием Luminal. Новый барбитурат был синтезирован германским химиком [Эмилем Фишером](#) Компания Bayer выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 году под торговым названием Luminal. Новый барбитурат был синтезирован германским химиком Эмилем Фишером в 1904 году, спустя 2 года после синтеза первого барбитурата — [барбитала](#) Компания Bayer выпустила фенобарбитал в продажу в 1912 году под торговым названием Luminal. Новый барбитурат был синтезирован германским химиком Эмилем Фишером в 1904 году, спустя 2 года после синтеза первого барбитурата — барбитала. Люминал оставался общепринятым седативным и снотворным средством вплоть до появления [бензодиазепинов](#) в 1950-х годах.

- Для лечения больных эпилепсией фенобарбитал был впервые применен в 1912 г. и до сих пор считается одним из наиболее эффективных противоэпилептических средств. Его широко применяют при генерализованных тонико-клонических припадках (grand mal), а также при фокальных приступах у взрослых и детей.
- Взрослым его назначают, начиная с дозы 0,05 г 2 раза в день и постепенно повышая дозу до тех пор, пока не прекратятся припадки, но не более 0,6 г в сутки. Детям препарат назначают в меньших дозах в соответствии с возрастом (не превышая высших разовых и суточных доз). Лечение проводят длительно. Прекращать прием фенобарбитала при эпилепсии надо постепенно, так как внезапная отмена препарата может вызвать развитие припадка и даже эпилептического статуса.

Самый характерный признак эклампсии — [судороги](#) Самый характерный признак эклампсии — судороги с потерей сознания, не связанные с какой-либо другой церебральной патологией (например, эпилепсией или кровоизлиянием в головной мозг). Обычно судорожному припадку предшествуют следующие симптомы: головная боль, боль в подложечной области, а также [нефропатия](#). Судорожный припадок развивается в определенной последовательности:

Возникают мелкие фибриллярные сокращения мышц лица, переходящие на верхние конечности (15-25 с).

Развиваются тонические судороги мышц всей скелетной мускулатуры, нарушается или полностью отсутствует дыхание, больная теряет сознание, зрачки расширены, отмечается прогрессирующий цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек. (10-20 с)

Развиваются клонические судороги мышц туловища, верхних и нижних конечностей. В эту стадию у больной появляется нерегулярное, хриплое дыхание, изо рта выделяется пена, нередко окрашенная кровью из-за прикусывания языка. (1-1,5 мин)

После сокращения клонических судорог больная впадает в эклампсическую кому.

Во время припадков могут возникать асфиксия, прикусывание языка, ушибы и переломы. После окончания судорог возможно развитие аспирационной пневмонии и печеночно-почечной недостаточности. Больная может умереть во время судорожного припадков или после его окончания от кровоизлияния в мозг, асфиксии, отека легких. Плод нередко погибает от острой гипоксии.

Лечение

Так как этиология заболевания неясна, единственным этиопатогенетическим методом лечения остается: досрочное родоразрешение. До и после родоразрешения также применяются следующие методы лечения:

Обеспечение строжайшего покоя, устранение зрительных, слуховых, тактильных и болевых ощущений.

Устранение сосудистого спазма, ведущего к артериальной гипертензии.

Дегидратационная терапия, способствующая усилению диуреза и предупреждающая отек мозга.

Оксигенотерапия — вдыхание кислорода.

Атаралгезия — разновидность нейрорептаналгезии, в основе которой лежит достижение состояния атараксии и выраженной аналгезии с помощью седативных препаратов и анальгетиков.

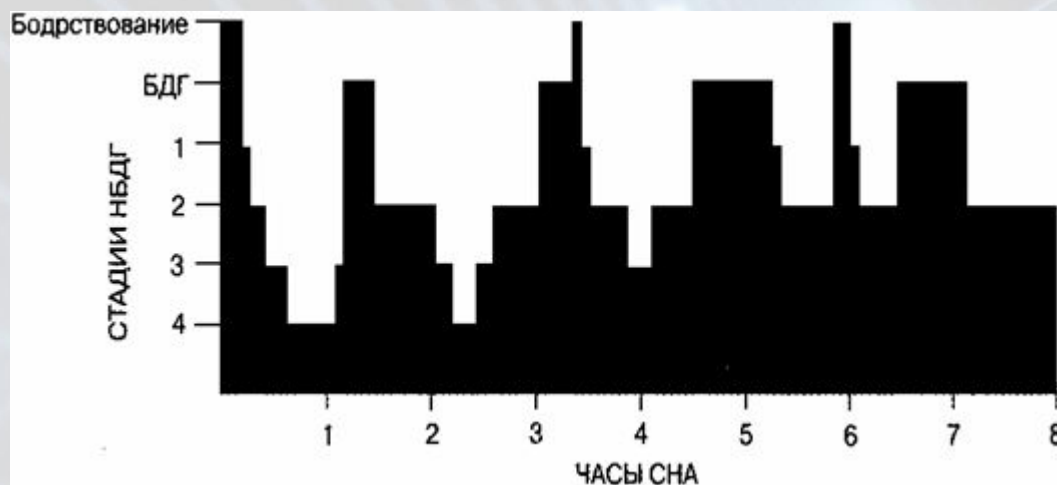


Рис. Последовательность стадий сна. На гистограмме показан пример последовательности и длительности стадий сна в течение типичной ночи. В течение первого часа сна испытуемый успешно прошел через стадии с 1-й по 4-ю. Затем он через стадию 3 вернулся ко сну БДГ. Далее испытуемый чередовал периоды НБДГ и БДГ с двумя краткими пробуждениями примерно через 3,5 и 6 часов сна.

Картина циклов сна меняется с возрастом: новорожденные младенцы, например, примерно половину своего времени сна проводят в сне БДГ. К 5 годам эта доля уменьшается до 20-25% общего времени сна, после чего она остается относительно постоянной до пожилого возраста, снижаясь до 18% и менее. У пожилых людей стадии 3 и 4 возникают реже (иногда вообще исчезая), а ночные пробуждения у них чаще и продолжительнее. Видимо, при старении устанавливается естественный тип бессонницы (Gillin, 1985).

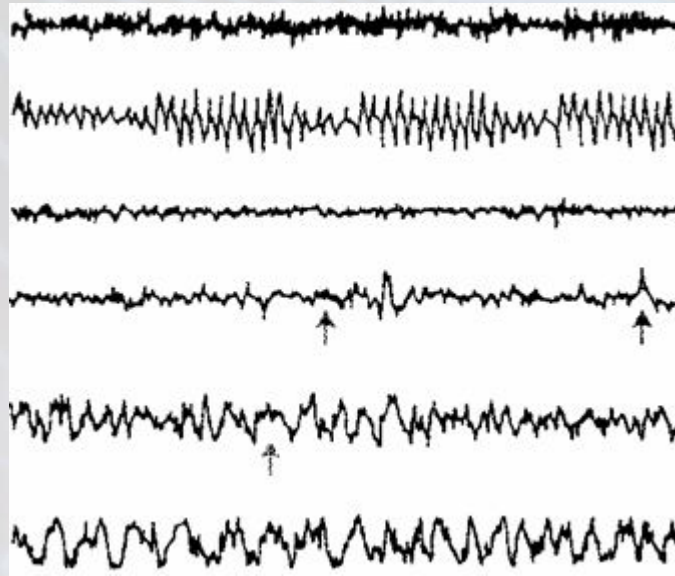


Рис. 6.2. Электрофизиологическая активность во время сна. Показаны записи ЭЭГ во время бодрствования и различных стадий сна. Стадия бодрствования (расслабление с закрытыми глазами) характеризуется наличием альфа-ритма (8-12 герц). Стадия 1 — это, в сущности, переход от бодрствования к более глубоким стадиям сна. Стадию 2 отличает присутствие «сонных веретен» (коротких всплесков волн 12-16 герц) и К-комплексов (резких подъемов и падений в паттерне мозговой волны). На стадиях 3 и 4 отмечается присутствие дельта-волн (1-2 герца), и единственное, чем они отличаются, — это количество обнаруженных дельта-волн. Когда от 20 до 50% записи содержит дельта-волны, считается, что это стадия 3; когда более 50% — стадия 4.

Из анализа паттернов мозговых волн следует, что сон включает пять стадий: четыре с разной глубиной сна и пятая стадия, известная как сон с быстрыми движениями глаз (БДГ). Когда человек закрывает глаза и расслабляется, на мозговых волнах проявляется характерный регулярный паттерн с частотой от 8 до 12 герц (колебаний в секунду); эти колебания называют альфа-волнами. Когда индивид переходит ко сну стадии 1, мозговые волны становятся менее регулярны и их амплитуда уменьшается. Стадия 2 характеризуется появлением «веретен» — коротких всплесков ритмических реакций с частотой от 12 до 16 герц — и происходящими время от времени резкими подъемами и падениями амплитуды всей ЭЭГ. Еще более глубокие стадии 3 и 4 характеризуются медленными волнами (1-2 герца), известными как дельта-волны. Вообще, во время стадий 3 и 4 спящего разбудить трудно, хотя его можно поднять чем-то личным — знакомым именем или плачем ребенка. Более безличное вмешательство, например громкий звук, может игнорироваться.