

«Я провожу во сне треть
жизни
и при этом, - не самую худшую»



**"СНОТВОРНЫЕ
ПРОТИВОСУДОРОЖН
ЫЕ И
ПРОТИВОПАРКИНСОН
ИЧЕСКИЕ**



С О Н - функциональное состояние
организма,

которое характеризуется

отсутствием

активного взаимодействия организма

с окружающей средой и частичным

или полным

*“С О Н - состояние
спящего; отдых тела,
в забвении чувств”*

Владимир Даль

Бессоница (инсомния - лат. *somnus* - сон) –
состояние неудовлетворенности
качеством сна с жалобами на трудности
с засыпанием, частыми ночными
пробуждениями (прерывистый сон), раннее
утреннее пробуждение и дневную
сонливость

**“Бессонница – это
издевательство ночи над
человеком”**

Виктор Гюго

Нарушениями сна страдают почти 40% взрослых лиц. Основными причинами повышения распространённости бессоницы с возрастом считаются изменения циркадного ритма (а), психологические факторы (б), изменения стиля жизни (в).

Факторы риска:

- перевозбуждение,
- хронический стресс,
- дневной сон

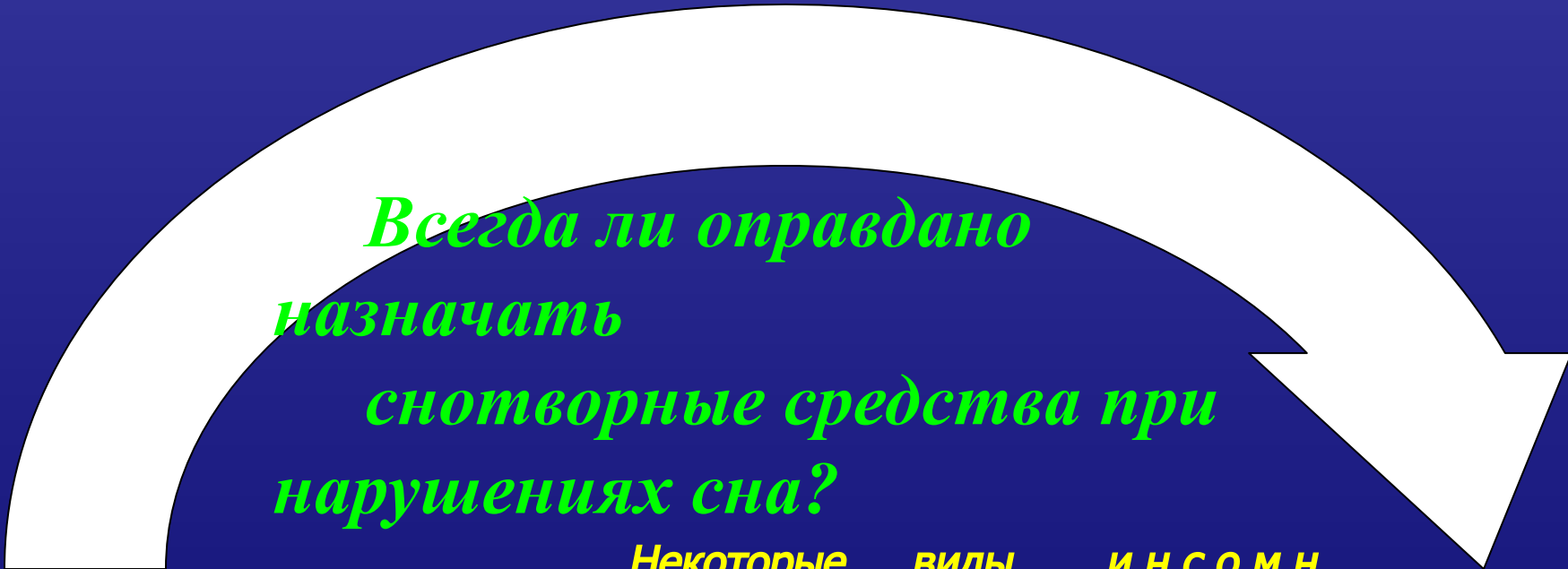


Снотворные средства

(гипнотики) —

*это нейротропные препараты,
обладающие способностью*

восстанавливать засыпание,

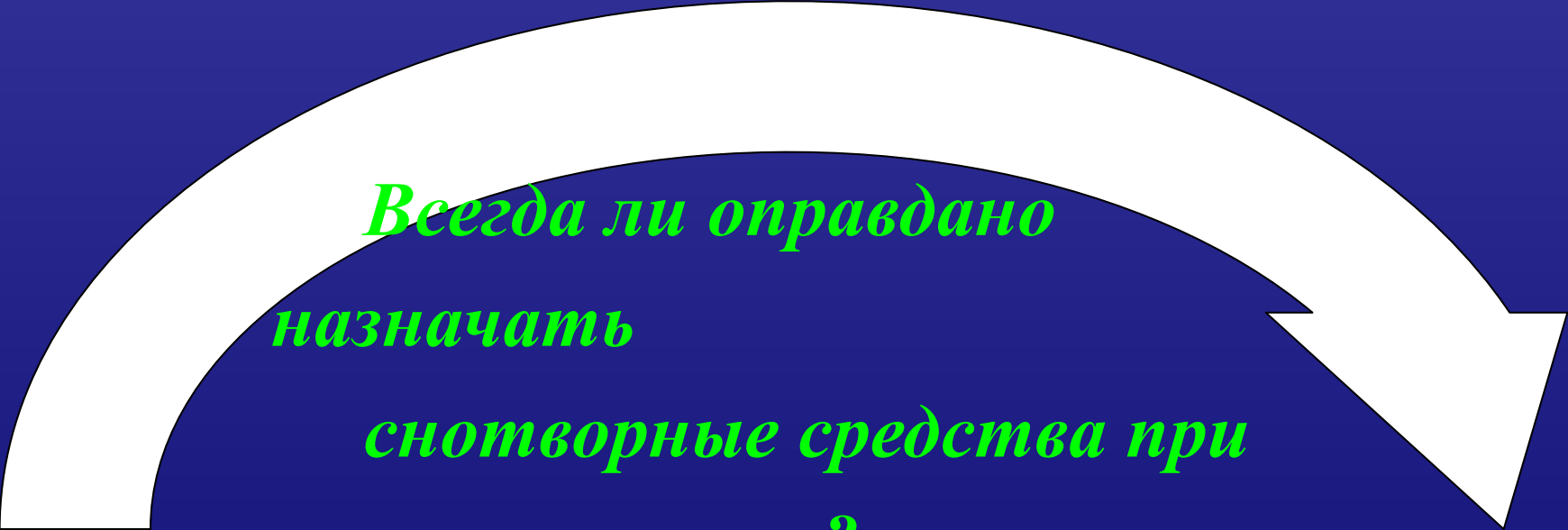


*Всегда ли оправдано
назначать
снотворные средства при
нарушениях сна?*

Некоторые виды И Н С О М Н

и й:

- 1. Лица, находящиеся в состоянии
напряжения, лежащие
в постели, бодрствуют часами; они не
могут расслабиться
и уснуть. Если нельзя изменить ритм жизни,
можно подумать об использовании
общеуспокаивающих средств и даже
транквилизаторов.*



*Всегда ли оправдано
назначать
снотворные средства при
нарушениях сна?*

Некоторые виды инс

омний:

**5. Депрессия с уменьшением
продолжительности сна**

**(раннее пробуждение). Больные с симптомами
депрессии**

нуждаются в лечении, направленном на устранении
депрессии, а не в

Классификация нарушений сна (Kales, 1971), требующих назначения лекарств

Затруднённое засыпание в течение 45 мин и более

ил

Недостаточная продолжительность ночного сна (шесть пробуждений в течение ночи или менее 6 часов сна)

«Раннее просыпание - трём благодетелям равно»

Японская пословица

Если повторяются НЕ МЕНЕЕ 4-х ночей в

Классификация

снотворных средств

Бензодиазепины:

- Nitrazepam (эуноктин, нитросан, радедорм);
- Мидазолам (фульсед);
- Темазепам (сигнопам);
- Эстазолам.

Циклопирролоны:

- Zopiclon (Имован, релаксон)

Имидазопиридины:

- Zolpidem (Ивадал, гипноген, санвал)

Препараты других

химических групп

Этаноламины:

- Доксиламин (Донормил)

Барбитураты:

- Фенобарбитал;
- Циклобарбитал (+ диазепам=реладорм)

Снотворные средства (гипнотики)

Виды действия на организм

**СНОТВОРНО
Е**

- седативное;
- анксиолитическое;
- миорелаксирующее;
- потенцирование др. ЛС нейротропного действия.

«Идеальное снотворное»

должно

не должно

Хорошо всасываться - поступать в мозг и вызывать быстрое наступление эффекта (15 - 25 мин)

Селективно связываться с гипногенным рецептором и вызывать только снотворное действие

Вызывать сон близкий к физиологическому

Достаточно быстро инактивироваться в организме, не образуя активных и/или токсичных метаболитов

Не взаимодействовать с другими препаратами или их метаболитами

Иметь быстро насыщающий профиль доза-эффект, что снижает вероятность привыкания, передозировки и лекарственной зависимости

Выводиться из организма в течение 6-8 часов

Иметь неприятный вкус, запах и раздражающих свойств

Угнетать дыхательный и сосудисто-двигательный центры

Отрицательно влиять на отдельные органы и системы

Обладать эмбриотоксическим и тератогенным эффектами в случае приёма их беременными

Проникать в материнское молоко в случае приёма их кормящими женщинами

Обладать кумуляцией, толерантностью, привыканием и пристрастием, вызывать синдром отмены

Обладать после пробуждения сонливостью, общей слабостью, разбитостью и недомоганием

Приводить к возвратной инсомнии. Быть способным вызывать передозировку.

МЕХАНИЗМ СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

(Nitrazepam, Мидазолам, Темазепам, Эстазолам и др.)

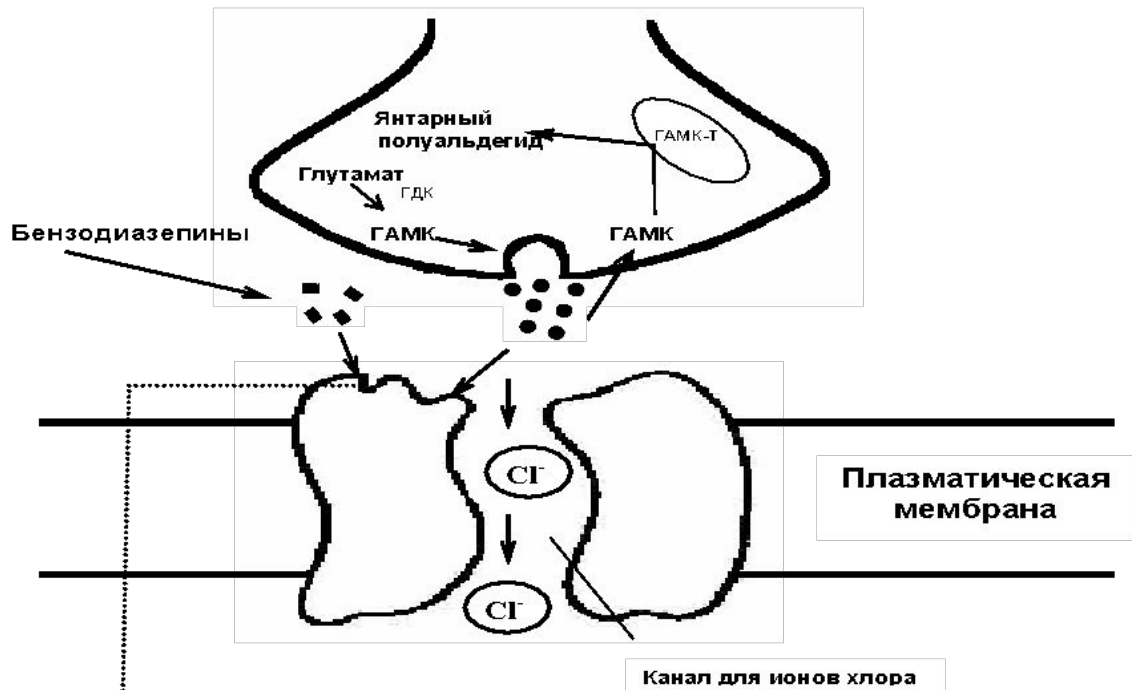
Снотворные средства бензодиазепинового ряда снижают активность нейронов в структурах большого лимбического круга (ослабляют состояние внутреннего психо-эмоционального напряжения, беспокойства и страха, что способствует реализации механизмов наступления естественного сна),

а также, в меньшей степени, тормозят активирующую систему ретикулярной формации ствола мозга (ослабляется афферентная неспецифическая стимуляция неокортекса, что сопровождается пассивным торможением коры, понижением или полным прекращением ее отражательной функции, утратой сознания и, при отсутствии сильных внешних раздражителей, наступлением сна).

МЕХАНИЗМ СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

(Nitrazepam, Мидазолам, Темазепам, Эстазолам и др.)

Нейрохимический механизм действия этих препаратов связан со взаимодействием их с ГАМК-а-БД-Сf-рецепторно-ионоформным комплексом мембраны нейронов и сенсбилизацией рецепторов ГАМК к эндогенной ГАМК, вызывая тем самым гиперполяризацию мембраны и торможение функциональной активности нервных клеток.

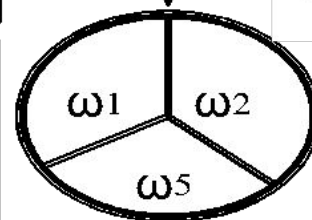


Рецептор на постсинаптической мембране =
ГАМК-Сl⁻ - ионофорный комплекс

Гипногенное действие

- Точка приложения действия:
- ✓ Барбитуратов (*наркотические, снотворные*);
 - ✓ Бензодиазепинов (*наркотические, транквилизаторы, противосудорожные, снотворные*);
 - ✓ ГАМК-тропных (*наркотические, транквилизаторы, снотворные, ноотропы*);
 - ✓ Производных циклопиррона и имидазопиридина (*снотворные*: зопиклон = имован; золпидем = ивадал, амбиен)

Подтипы БД - сайта



**Миорелаксирующее,
 противосудорожное,
 седативное**

МЕХАНИЗМ СПОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Гипногенное действие циклопирролонов (**Zopiclon**) и имидазопиридинов (**Zolpidem**) связано с высоким сродством к ГАМК_A-рецепторам в ЦНС.
2. Производные этанолamina (**Доксиламин**) действуют одновременно на М-холинергические (чем напоминают центральные холинолитики) и Н₁-гистаминовые (чем напоминают антигистаминные препараты) рецепторы в ЦНС.

МЕХАНИЗМ СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Действие барбитуратов (фенобарбитал, циклобарбитал) обусловлено их первичным активным торможением активирующей системы ретикулярной формации ствола мозга, а также способностью увеличивать уровень тормозного медиатора ГАМК.
2. Бромиды влияют преимущественно на кору больших полушарий, усиливая явления торможения и нисходящий тормозный контроль за деятельностью высших эмоциогенных и высших вегетативных центров мозга.

Типовые ситуации назначения снотворных средств

1. Трудности только с засыпанием:

- золпидем (ивадал) [10 мг]
- зопиклон (имован) [7,5 мг]
- триазолам (хальцион, сомнетон) [0.125 или 0.25 мг]

2. Дневная активность требует

повышенной

сосредоточенности и быстрой

реакции

3. Частые пробуждения и/или

преждевременное окончание сна:
ситуации

- те же препараты, что и в первой ситуации
- нитразепам (нитросан, радедорм, эуноктин, неозепам) [5 - 10 мг]
- оксазепам (тазепам, нозепам) [10 мг]

$T_{1/2} = 5-10$ часов

препараты
с коротким
периодом
полувыведения
($T_{1/2} = 1-5$
часов)

Принципы назначения снотворных препаратов

1. Следует помнить всегда: нарушение сна (инсомнии) - не отдельное заболевание, это симптом, синдром другого неблагополучия, связанного со здоровьем!
2. Начинать медикаментозное лечение расстройств сна следует с препаратов растительного происхождения (Sedativa) и мелатонина, анксиолитиков.
3. Помнить о достаточно «спокойных», коротко-живущих снотворных нового поколения, например, - золпидеме, зопиклоне.
4. Длительность назначения - не более 3-х недель (optimum - 10-14 дней). Если не помогает - углубленно изучить причины инсомнии.
5. Пожилым – $\frac{1}{2}$ дозы.
6. Наличие «апноэ во сне» - вообще нельзя назначать снотворные (инвадал - можно, но осторожно).
7. Если сон **6** и более часов - не снотворные, а психотерапию.
8. Медикаментозные «снотворные» каникулы.
9. Помнить о «бензодиазепиновых» проблемах.



В заключение хотелось бы подчеркнуть, что лекарственное лечение расстройств сна должно быть причиннообусловленным.

Важно не позволить больному превратить приём снотворных и седативных средств в способ решения жизненных проблем.

К сожалению, нередко эти препараты используют для поддержки в борьбе с трудностями повседневной жизни, и даже многоопытные, лучшие врачи иногда уступают требованиям, пациента.

Следует помнить, что при внимательной беспристрастной или стойком

Противосудорожные средства

(антиконвульсанты) - лекарственные

препараты, используемые для

предупреждения и купирования


судорог различного происхождения

Судороги (конвульсии)

непроизвольные мышечные
сокращения, вызванные
гиперреактивностью (раздражением)
нейронов различных структур,
относящихся к системе

двигательные. **Эпилептические.**

Неэпилептические



Эпилепсия - хроническое заболевание головного мозга, основным проявлением которого являются эпилептические припадки.

Эпилептический припадок - острое преходящее патологическое состояние, связанное с дисфункцией

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- лекарственные препараты, которые избирательно угнетают активность нейронов эпилептогенного очага и/или ослабляют распространение (генерализацию) возбуждения в мозге.

Это позволяет применять их для предупреждения или уменьшения (по интенсивности и частоте) судорог или соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства и др.), наблюдаемых при периодически возникающих приступах **различных форм эпилепсии.**

Классификация противоэпилептических средств

(по химической структуре)

I. Барбитураты и их производные:

- фенобарбитал (люминал, фенобарбитон);
- примидон (гексамидин);
- бензобарбитал (бензонал).

II. Производные гидантоина:

- фенитоин (дифенин).

III. Производные дибензодиазепина (карбоксамиды):

- карбамазепин (тегретол, финлепсин, тимонил, стазепин, зептол, карбапин, финлепсол).

IV. Производные бензодиазепина:

- феназепам;
- клоназепам (антелепсин);
- диазепам (седуксен, сибазон, реланиум, валиум);
- лобазам (фризиум);
- нитразепам (эуноктин);
- мидазолам (дормикум).

Классификация противоэпилептических средств (по химической структуре)

V. Вальпроаты:

- *Valproic acid* (конвульсовин, эвериден, энкорат, энкорат-хроно, конвулекс);
- *натрия вальпроат* (депакин, депакин-энтерик, орфирил);
- *кислота вальпроевая + натрия вальпроат* =
депакин-хроно.

VI. Производные сукцинимидов:

- *этосуксимид* (суксилеп).

VII. Разные противосудорожные и антиспастические препараты:

- *фелбамат* (талокса);
- *ламотриджин* (ламиктал);
- *топирамат* (топамакс);
- *габапептин* (нейралгин);
- *вигабатрин* (сабрал).

Виды действия противоэпилептических средств на организм (фармакологические эффекты)

- **противосудорожный**, а также :
- **седативный** (фенобарбитал, клобазам, магния сульфат);
- **снотворный** (фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, диазепам);
- **транквилизирующий** (производные вальпроевой кислоты, диазепам, клобазам);
- **миорелаксирующий** (фенитоин, клоназепам, диазепам);
- **обезболивающий**

Классификация противоэпилептических средств (по виду судорог при эпилепсии)

1. Средства, использующиеся при парциальных судорогах (психомоторные приступы):

- карбамазепин;
- натрия вальпроат;
- ламотриджин;
- вигабатрин;
- габапентин;
- фенобарбитал;
- клоназепам;
- хлоракон;
- гексамидин;
- дифенин.

Классификация противоэпилептических средств

(по виду судорог при эпилепсии)

2. Средства, используемые при **генерализованных судорогах**:

А) большие судорожные припадки (grand mal):

- • натрия вальпроат;
- • карбамазепин;
- • фенобарбитал;
- • дифенин;
- • ламотриджин;
- • гексамин.

Б) малые приступы эпилепсии – абсанс (petit mal):

- • этосуксимид;
- • натрия вальпроат;
- • ламотриджин;
- • клоназепам;
- • клобазам.

Классификация противоэпилептических средств

(по виду судорог при эпилепсии)

3. Средства, использующиеся при эпилептическом статусе:

- диазепам;
- лоразепам;
- клоназепам;
- фенобарбитал-натрий;
- дифенин-натрий;
- средства для наркоза (оксибутират натрия, тиопентал натрия).

Противоэпилептические средства

(в зависимости от клинических проявлений эпилепсии)

Эпилептический статус

Большие эпилептические припадки

Малые эпилептические припадки

Миоклонические судороги

препараты первого ряда

диазепам

натрия вальпроат;
дифенин

этосуксемид

натрия вальпроат

препараты второго ряда

клоназепам;
дифенин;
фенобарбитал

карбамазепин;
фенобарбитал

вальпроат

клоназепам;
натрия вальпроат

Алгоритм нейрофизиологического механизма действия противоэпилептических средств

- угнетение патологической гиперактивности нервных клеток в эпилептогенном очаге;
- торможение распространения гиперактивности из эпилептогенного очага на другие нейроны, что предупреждает развитие генерализации возбуждения и возникновение приступов.

механизма действия
противоэпилептических
средств :

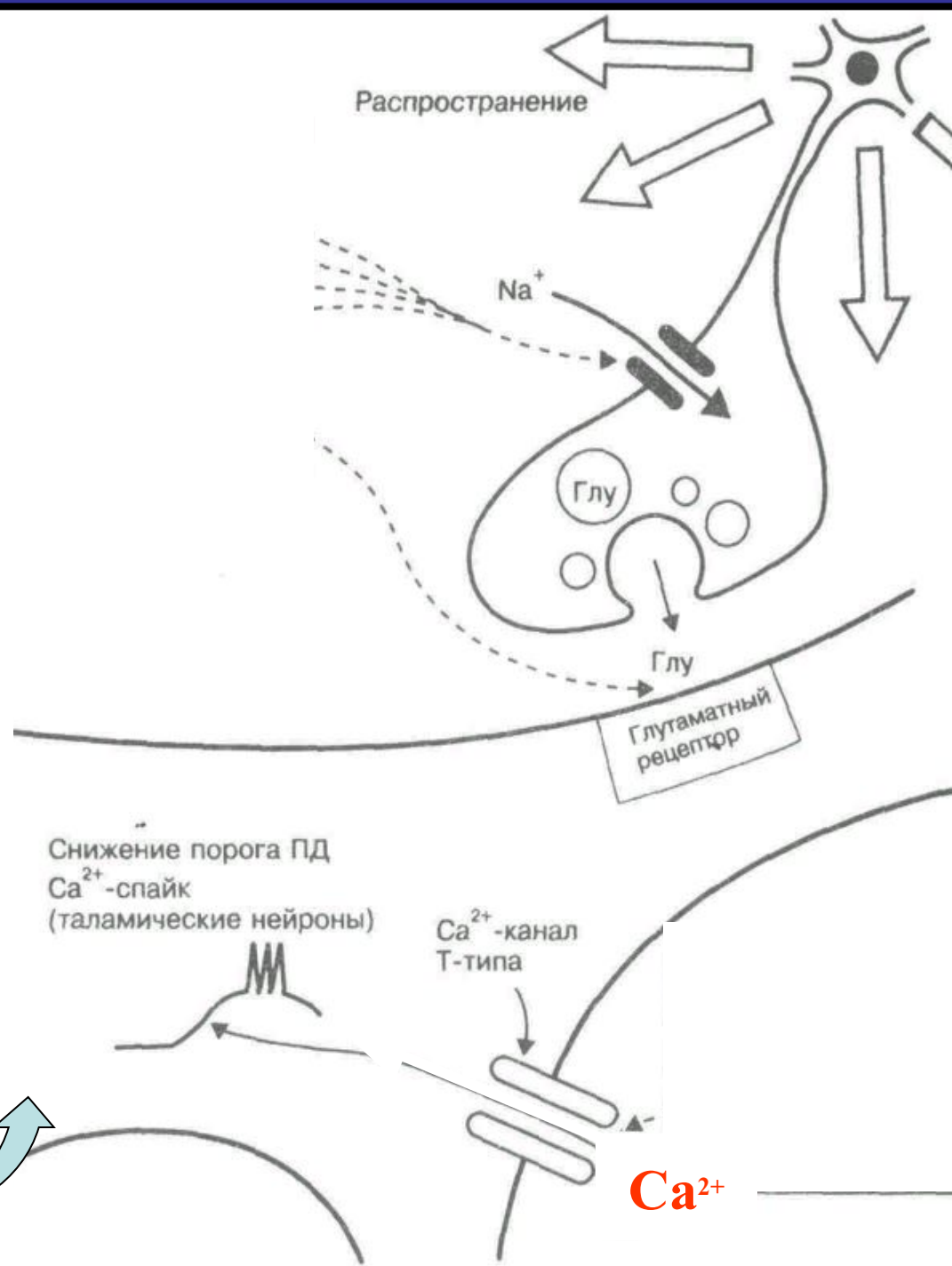
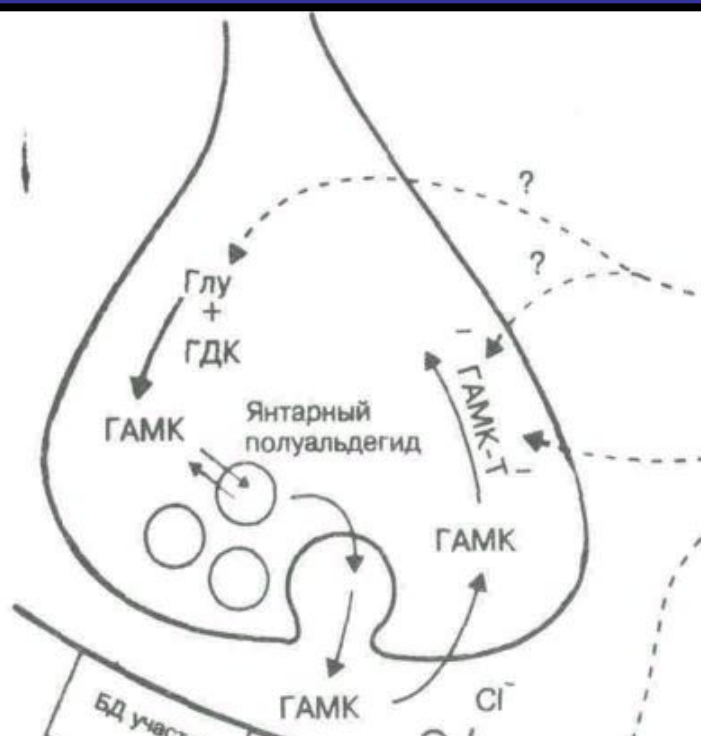
- 1) модификация ионных потоков;
- 2) угнетение **возбуждающей** глутаматергической и **аспартатергической** передачи нервных импульсов;
- 3) облегчение ГАМК-зависимой и глицин-зависимой (**ингибирующей**) передачи.

Средства, влияющие

на **натриевые каналы**:

- фенитоин;
- карбамазепин;
- кислота вальпроевая;
- натрия вальпроат;
- топирамат;
- ламотриджин.



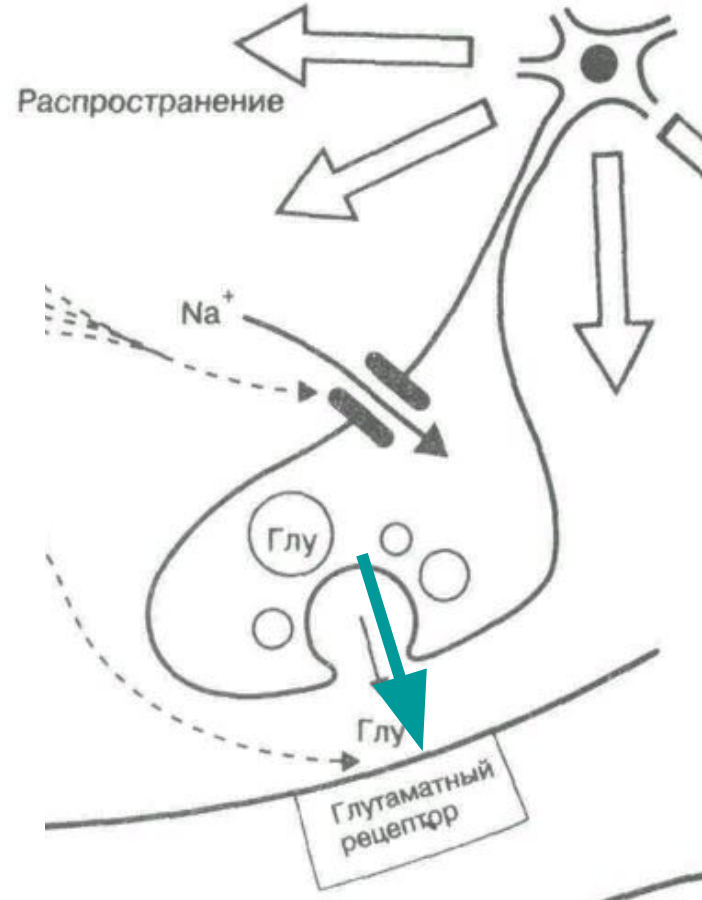


Средства, угнетающие кальцевые каналы (Т- и L типа):

- этасуксимид;
- триметин;
- натрия вальпроат;
- габапентин



Средства, применяемые при больших и психомоторных эпилептических припадках



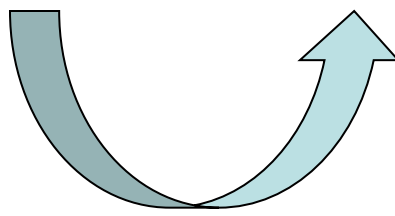
Средства, угнетающие глутаматергическую систему:

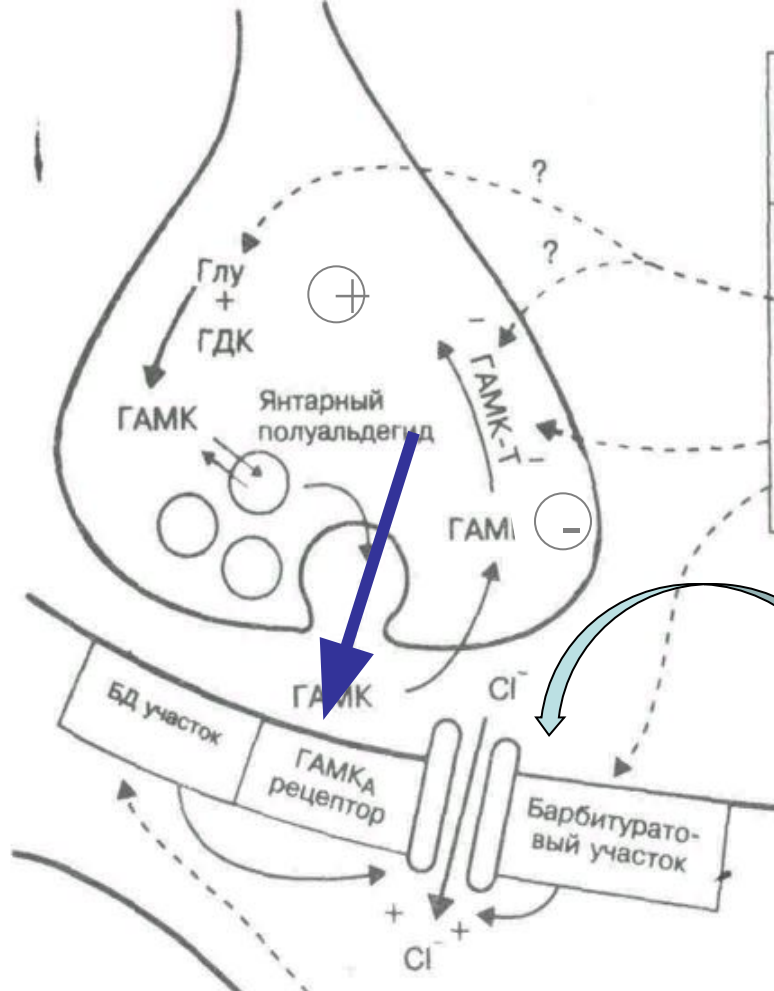
а) *постсинаптического действия:*

- барбитураты;
- топирамат.

б) *пресинаптического действия:*

- ламотриджин;
- фелбамат.





Средства, активирующие ГАМКергическую систему:

а) *постсинаптического*

действия:

- бензодиазепины;
- барбитураты;
- габапентин.

б) *пресинаптического*

действия:

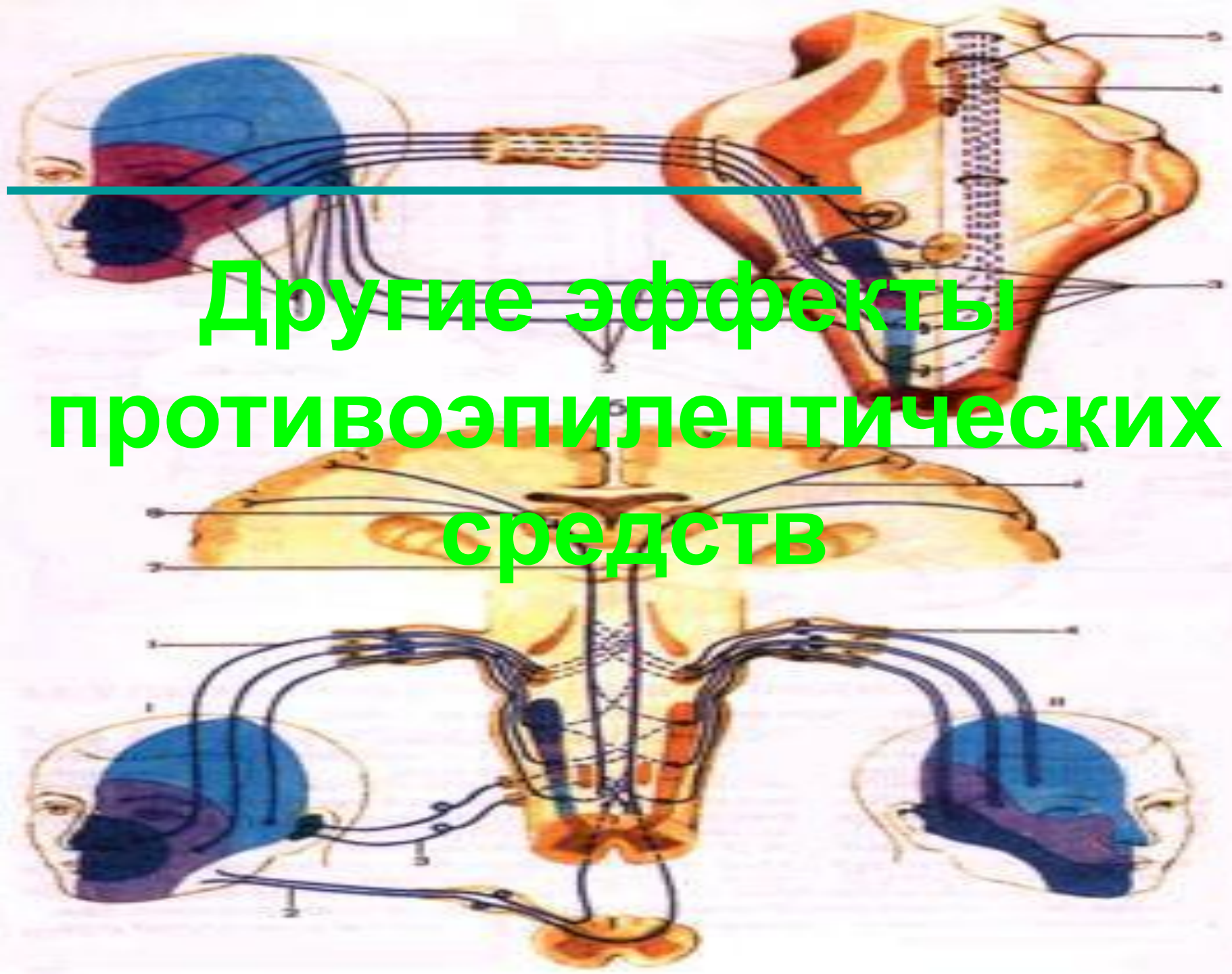
- тиагабин, вальпроат:

↑ *уровень ГАМК*

- *вигабатрин:*

ингибитор ГАМК-трансферазы
которые содержат в структуре ГАМК:

- *прогабид.*



**Другие эффекты
противосудорожных
средств**

Обезболивающий эффект противоэпилептических средств

Модуляция глутаматергической и/или
ГАМКергической систем

Стабилизация ионных каналов мембран для Na^+ и
 Ca^{2+}

Уменьшение возбудимости и реактивности ионных
каналов

Нарушение передачи ноцицептивного сигнала

Ослабление застойных явлений возбуждения в
мозге

Побочные эффекты

антиконвульсантов можно разделить на 3 большие группы:

1. со стороны **центральной нервной системы** (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, бензодиазепины, топирамат, ГАМК-миетики);
Головокружение, сонливость, диплопия, тремор
2. **гематологические** (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон);
3. которые приводят к нарушению **репродуктивного** здоровья (вальпроаты)

Показания к применению противоэпилептических средств

- Эпилепсия: большие, фокальные, смешанные (которые включают большие и фокальные) эпилептические приступы.
- Болевой синдром преимущественно нейрогенного генеза в т.ч. эссенциальная невралгия тройничного нерва, невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе, эссенциальная глоссофарингеальная невралгия.
- Диабетическая невропатия с болевым синдромом.
- Профилактика приступов при синдроме алкогольной абстиненции.
- Аффективные и шизоаффективные психозы (в качестве средства профилактики).
- Несахарный диабет центрального генеза, полиурия и полидипсия нейрогормональной природы.
- Эпилептический статус, сомнамбулизм, разнообразные формы мышечного гипертонуса, нарушения сна, психомоторное возбуждение
- Судорожный синдром при столбняке, эклампсии, отравление судорожными ядами.
- Для неотложной терапии острых приступов судорог; при столбняке.
- В качестве седативного средства для уменьшения волнения, напряжения, страха.
- Гипербилирубинемия.
- Нарушения поведения, связанные с эпилепсией.
- Фебрильные судороги у детей, детский тик.

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное

заболевание среднего и пожилого возраста (обычно),

которое клинически проявляется

■ **ригидностью** (от лат. *rigidus* – жёсткий, твердый)

скелетной мускулатуры,

■ **скованностью движений** и

■ **непроизвольными дрожаниями** (дрожательный

паралич, тремор покоя или тремор, возникающий при

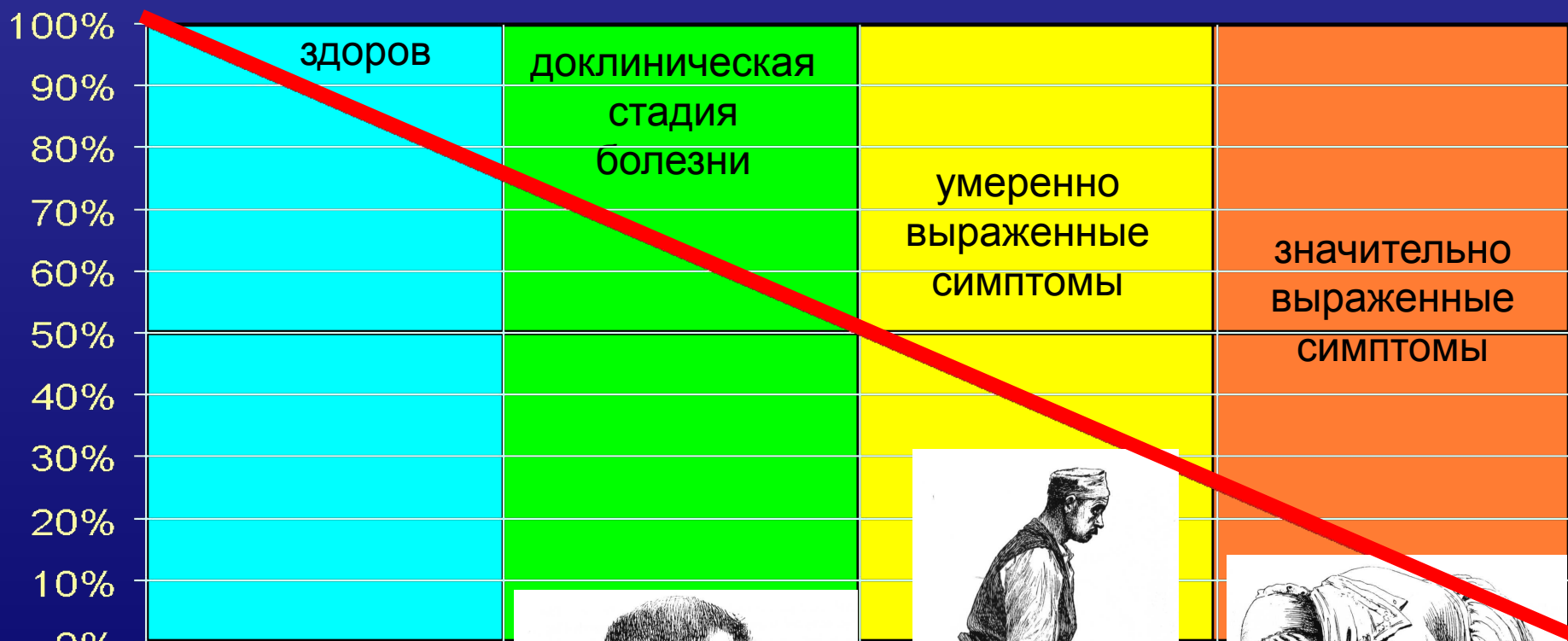
длительном пребывании в определенном положении).

Болезнь Паркинсона

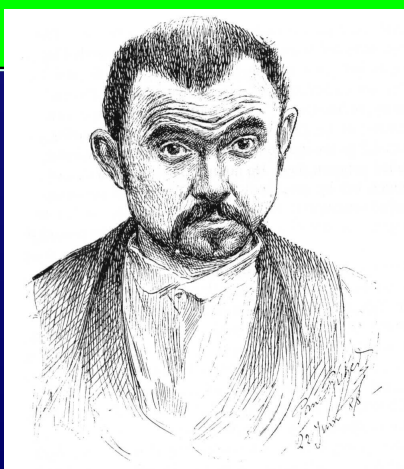
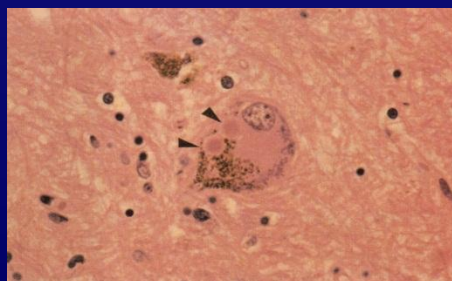
В основе патогенеза паркинсонизма лежит:

- прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов (ДА-нейронов) черного вещества (*substantia nigra*) ствола мозга и обусловленное этим
- расстормаживание нейронов ядер экстрапирамидной системы мозга (неостриатума – хвостатое ядро или *putamen* и бледный шар или *globus pallidus* и палеостриатума - бледный шар или *globus pallidus externus*), АХ-ергических по своей нейромедиаторной природе.

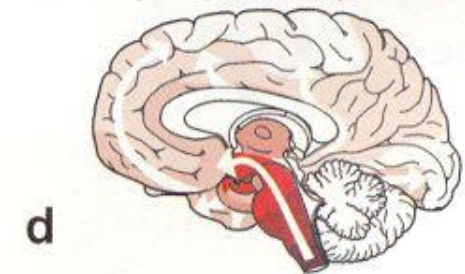
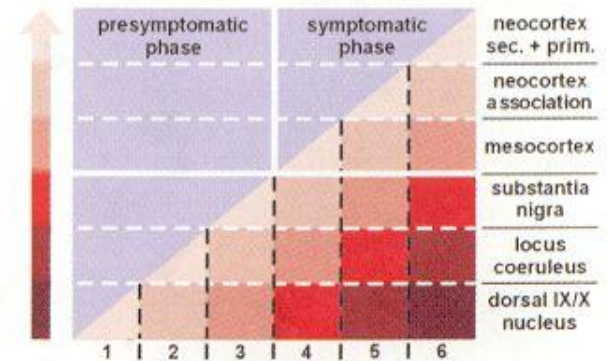
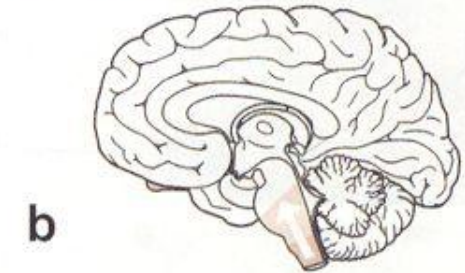
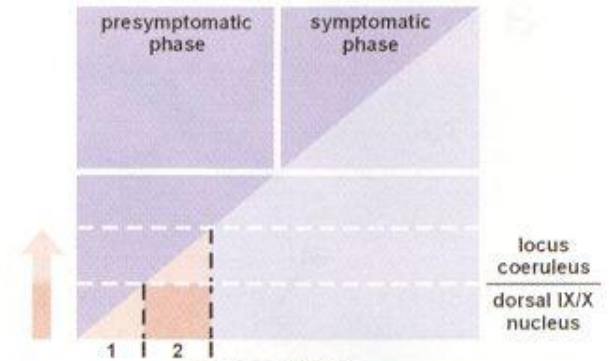
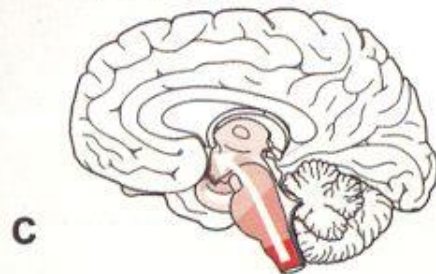
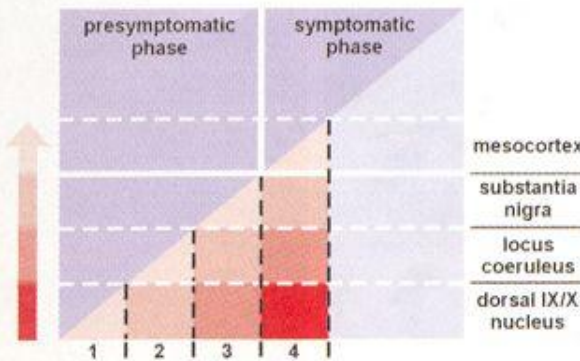
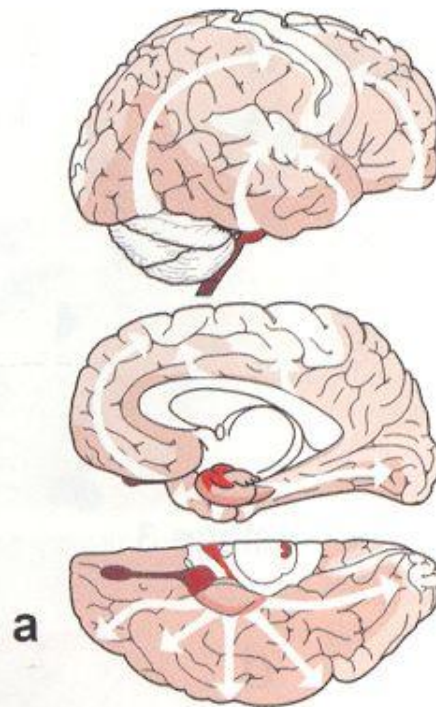
Взаимосвязь дегенеративного процесса и клинических проявлений при болезни Паркинсона



доля сохранившихся
нигро-стриарных нейронов



Стадии гибели нейронов при болезни Паркинсона



Патогенез различных проявлений болезни Паркинсона

- **дефицит дофамина**

нигростриарный путь: D_1, D_2

- гипокинезия
- ригидность
- тремор покоя

- **дефицит норадреналина**

- постуральные нарушения
- «застывания»
- вегетативные нарушения
- нарушения внимания, забывчивость, брадифрения

- **дефицит серотонина**

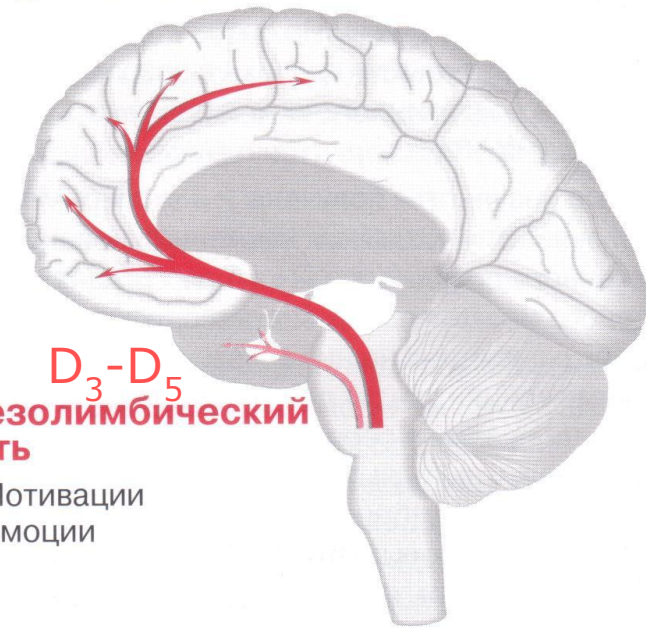
- депрессия

- **дефицит ацетилхолина** (в лобных долях и лимбической системе)

- грубые когнитивные нарушения, спутанность, галлюцинации

Мезокортикальный путь D_3-D_5

- Сосредоточение
- Внимание
- Бодрствование



D_3-D_5 Мезолимбический путь

- Мотивации
- Эмоции

Клинические особенности поздних стадий болезни Паркинсона

Моторные флуктуации

- Лекарственные
дискинезии

Акинетические кризы

- Вегетативные
расстройства
- Когнитивные
нарушения
- Депрессия



Противопаркинсонические средства

- лекарственные препараты, усиливающие дофаминергическую и/или блокирующие АХ-ергическую передачу в головном мозге, что позволяет использовать их для лечения

Дофаминомиметики = ДА «+»

(активизирующие дофаминергическую с-му):

- **ДОФА и его производные: леводопа;**
- **Леводопа + ингибитор периф. декарбоксилазы**
(карбидопа) = Мадопар, Наком;
- **Производные адамантана: амантадин;**
- **Ингибиторы MAO типа В: селегилин**
(Сеган, Юмекс, Когнитив);
- **Ингибиторы КОМТ: Энтакapon** (Комтан)

М-холиноблокаторы центральное действие:

- **Тригексифенидин** (циклодол, паркопан);
- **Бипириден** (акинетон).

Механизм противосудорожного действия противопаркинсонических средств:

- а) **усиливающие дофаминергические процессы** –
компенсируют дефицит дофамина за счет повышения его
синтеза в дофаминергических нейронах и усиления ДА-
передачи в ЦНС;
- б) **ослабляющие холинергические процессы** –
блокируют М-холинорецепторы, уменьшают активирующие
холинергические влияния, нормализуя соотношения
дофамина и ацетилхолина в мозге.