

Тема лекции:

**«Снотворные, противоэпилептические и
противопаркинсонические средства»**

Физиология сна

Сон – состояние организма, характеризующееся прекращением двигательной активности, снижением функции анализаторов, отключением сознания.

Сон является активным процессом, при котором функция способствующих наступлению сна (гипногенных) структур мозга (отделы таламуса, гипоталамуса, ядер шва) повышена, а функция активирующих структур (восходящая ретикулярная формация) снижена.

В структуре сна выделяют медленную и быструю фазы, объединенные в циклы по 1,5-2 ч. В течение ночного сна сменяется 4-5 циклов. В вечерних циклах быстрый сон представлен очень мало, в утренних – его доля увеличивается. Медленный сон занимает 75-80 %, быстрый 20-25 % продолжительности сна.

Физиология сна

В фазе медленного сна умеренно снижаются тонус скелетных мышц, температура тела, АД, частота дыхания и пульса; возрастает синтез АТФ и секреция гормона роста. В этой фазе преобладает тонус парасимпатической нервной системы, поэтому у больных людей возможны бронхоспазм, остановка дыхания и сердца. В зависимости от глубины выделяют 4 стадии медленного сна:

- I. Поверхностный сон или дремота (α -, β -, θ -ритмы на ЭЭГ);
- II. Сон с сонными веретенами (сонные веретена, θ -ритм);
- III-IV. Глубокий сон с δ -волнами.

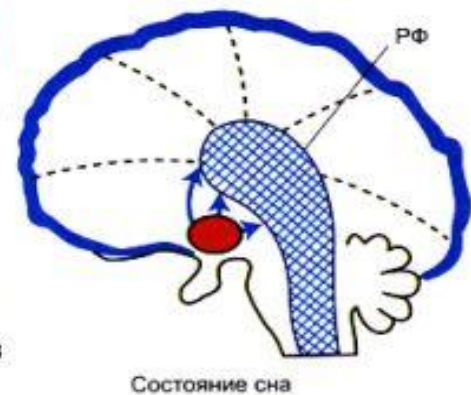
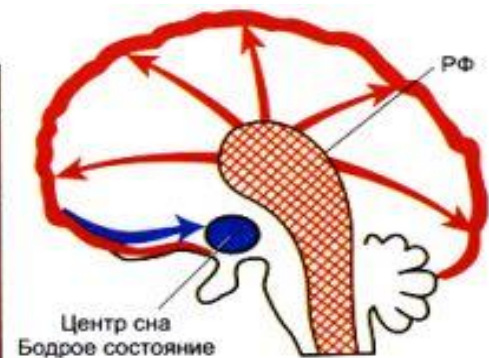
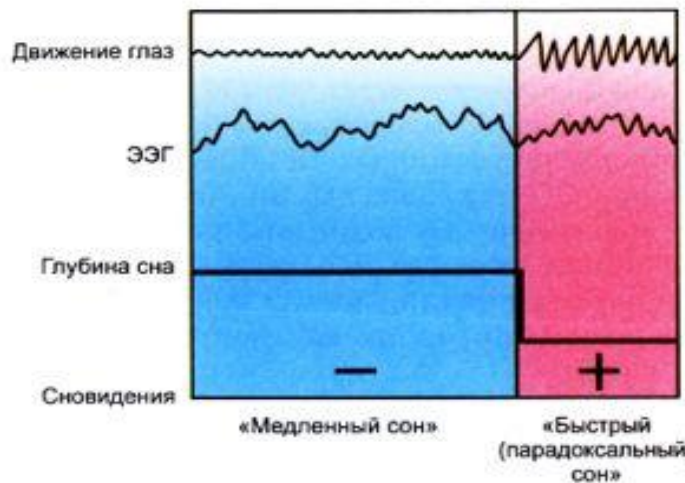
Физиология сна

В фазе быстрого сна наблюдаются полное расслабление скелетных мышц, быстрые движения глазных яблок, учащение дыхания, пульса, небольшой подъем АД; спящий видит сновидения; ЭЭГ десинхронизирована; повышается симпатический тонус, поэтому в этой фазе появляется риск инфаркта миокарда, аритмии, боли при язвенной болезни. Быстрый сон необходим для эмоциональной разрядки, отбора информации и консолидации долгосрочной памяти, забывания ненужной информации и формирования программ будущей деятельности мозга.

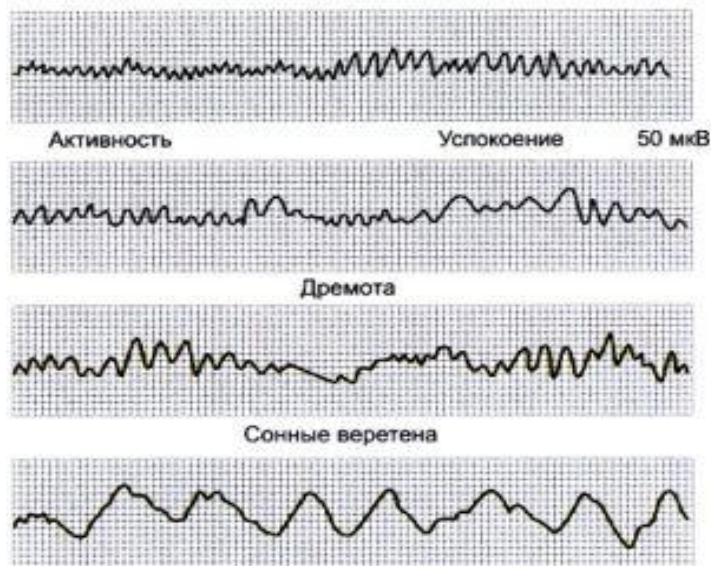
Физиология сна

Дефицит медленного сна сопровождается усталостью, тревогой, раздражительностью, двигательной неуравновешенностью.

Дефицит быстрого сна приводит к возбуждению, галлюцинациям, трудностям в решении межличностных проблем



RF — ретикулярная формация.



Снотворные препараты

Снотворные препараты – это лекарственные препараты, увеличивающие продолжительность сна и/или ускоряющие засыпание. Их назначают только при хронической бессоннице (нарушение сна в течение 3-4 недель).

Основные принципы назначения:

1. Учет профессиональной деятельности пациента;
2. Длительность приема не более 4 недель из-за риска развития лекарственной зависимости;
3. При использовании препаратов более 4 недель необходим интервал между приемами в 2-3 дня.

Основные побочные эффекты снотворных препаратов

1. Нарушение структуры сна (увеличение доли медленного сна);
2. Эффект последействия (вялость, сонливость некоторое время после пробуждения);
3. Синдром «отдачи» при внезапной отмене препарата (увеличение быстрого сна в ущерб медленному, что сопровождается кошмарами, частыми просыпаниями);
4. Толерантность;
5. Лекарственная зависимость;
6. Кумуляция и возможность передозировки;
7. Синдром «сонного ребенка» и нарушение психического развития детей при приеме препаратов беременности и кормящими.

В полном объеме побочные эффекты выражены у барбитуратов, однако в той или иной мере проявляются у всех снотворных.

Основные противопоказания снотворных препаратов

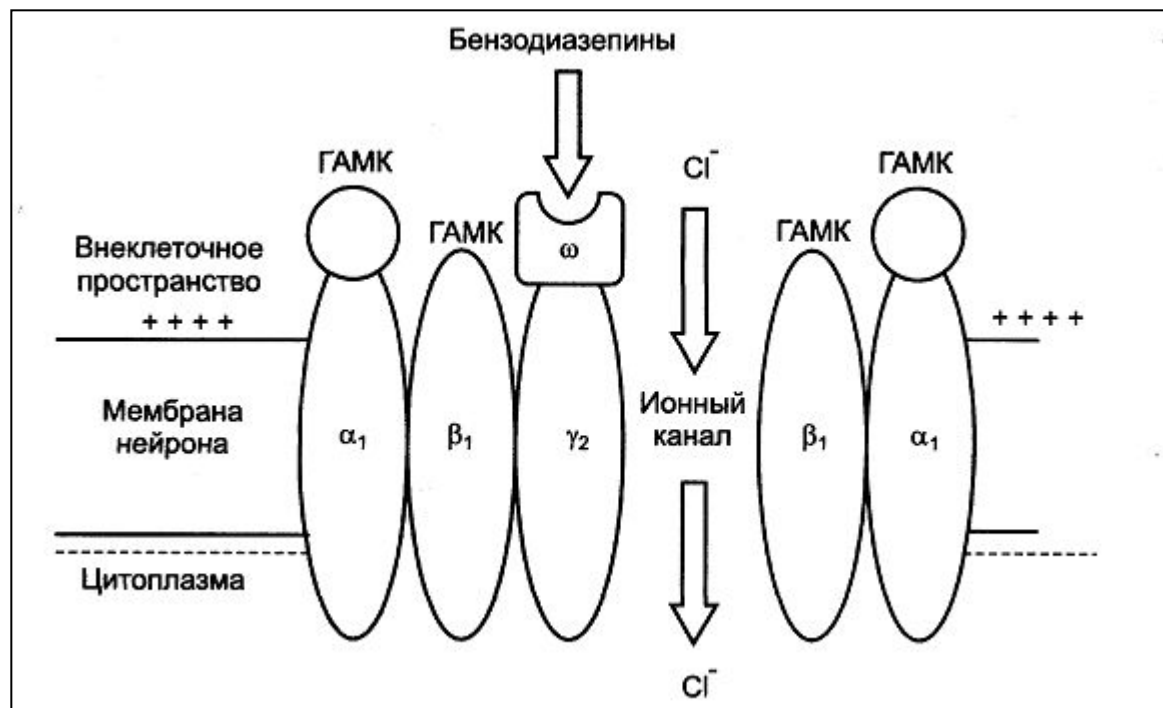
1. Хроническая бессонница вследствие органических и психических заболеваний ЦНС;
2. Интенсивный храп (храп способствует снижению концентрации углекислого газа в крови, что приводит к снижению рефлекторной активации дыхательного центра и вызывает кратковременное апноэ; снотворные средства могут пролонгировать апноэ)

Классификация снотворных препаратов

1. Средства с ненаркотическим типом действия:
 - Агонисты бензодиазепиновых рецепторов:
 - а) производные бензодиазепина (нитразепам, флунитразпам, мидазолам)
 - б) препараты другой химической структуры, т.е. небензодиазепины (золпидем, зопиклон, эсзопиклон, залеплон)
 - Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов (доксиламин)
 - Агонисты мелатониновых рецепторов (мелатонин, рамельтеон)
 - Препараты растительного происхождения (персен, саносан)
2. Средства с наркотическим типом действия:
 - производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал)
 - алифатические соединения (хлоралгидрат, натрия оксибутират)

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Эти препараты возбуждают бензодиазепиновые (ω) рецепторы, образующие единый комплекс с ГАМК_A-рецепторами, что вызывает открытие хлорного канала, и, как следствие, увеличивается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК:



Следствием является увеличение частоты открытия хлорных каналов, что приводит к гиперполяризации мембраны нейронов и развитию тормозных процессов.

Производные бензодиазепина

В зависимости от дозы обладают седативным, транквилизирующим, миорелаксирующим и снотворным действием.

В качестве снотворных средств облегчают засыпание, снижают число ночных пробуждений и двигательную активность во сне, удлиняют сон.

По продолжительности действия делятся на:

1. Препараты длительного действия (8 ч и более): флунитразепам;
2. Препараты средней продолжительности действия (4-6 ч): нитразепам, темазепам;
3. Препараты короткого действия (до 4 ч): оксазепам, триазолам, мидазолам.

Бензодиазепины противопоказаны при наркомании, дыхательной недостаточности, миастении.

Производные бензодиазепина

Препараты длительного и средней продолжительности действия вызывают преобладание II фазы медленного сна в структуре сна.

Для них характерно последствие, проявляющееся вялостью, сонливостью, мышечной слабостью, антероградной амнезией (потеря памяти на текущие события), утратой полового влечения, усилением бронхиальной секреции. Как центральные миорелаксанты бензодиазепины могут ухудшать течение расстройств дыхания во сне.

Препараты: Nitrazepamum – табл. по 5 мг, 10 мг;
Flunitrazepamum – табл. по 1 мг и 2 мг.

Производные бензодиазепина

Средства короткого действия не нарушают структуру сна. Пробуждение после приема оксазепамом не сопровождается последствием. Триазолам вызывает серьезные нарушения координации движений, расстройства памяти, внимания, дизартрию (нарушение произношения).

Препараты: Oxazepam – табл. по 5 мг, 10 мг;
Triazolam – табл. по 0,25 мг.

Возможна парадоксальная реакция на прием бензодиазепинов в виде эйфории, отсутствия отдыха, галлюцинаций. При быстром прекращении приема возникает синдром отдачи с жалобами на бессонницу, ночные кошмары, раздражительность, тремор, отсутствие аппетита, головокружение.

Специфическим антидотом при отравлении бензодиазепинами является антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флумазенил.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов – небензодиазепины

Избирательно связываются с одним подтипом бензодиазепиновых рецепторов (ω_1), не нарушают структуру сна, проявления синдрома отмены и последствия минимальны. Редко вызывают побочные эффекты (головокружение, сонливость, депрессия, раздражительность, спутанность сознания, зависимость).

Препараты: Zolpidemum (Ивадал) – табл. по 10 мг;
Zopiclonum (Имован) – табл. по 7,5 мг.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Укорачивают период засыпания, повышают длительность и качество сна, мало влияют на фазы сна, обладают М-холинолитическим действием. Побочные эффекты: дневное последствие, сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, дизурию, у пожилых людей может вызвать делирий.

Препараты: Doxylaminum (Донормил) – табл. по 15 мг;
Diphenhydraminum (Димедрол) – табл. по 50 мг.

Агонисты мелатониновых рецепторов

Активация мелатониновых рецепторов в гипоталамусе приводит к увеличению концентрации ГАМК и серотонина, вследствие чего развиваются процессы торможения. Агонисты мелатониновых рецепторов более эффективны при ситуационной бессоннице, т.к. в большей степени способствуют процессу засыпания; не нарушают структуру сна, не вызывают последствия, толерантности и зависимости.

Препараты: Melatoninum (Мелаксен) – табл. по 3 мг;
Ramelteonum (Розерем) – табл. по 8 мг.

Растительные препараты

Обладают с большей степени седативным, чем снотворным эффектом. Более эффективны при нарушениях засыпания. Побочные эффекты препаратов минимальны.

Препараты: Ново-пассит, Персен и др.

Средства с наркотическим типом действия

Оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС. В небольших дозах проявляют седативное, при увеличении дозы — снотворное действие, в больших дозах могут вызвать наркоз.

К препаратам алифатического ряда относится хлоралгидрат. В процессе метаболизма в организме из него образуется трихлорэтанол, вызывающий снотворный эффект. Мало влияет на структуру сна, но обладает раздражающим действием, поэтому его применяют в виде лекарственных клизм. В качестве снотворного назначают редко.

Барбитураты

Взаимодействуют с аллостерическими участками (барбитуратными рецепторами) ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса, повышая аффинитет ГАМК к ГАМК_A-рецепторам, что приводит к более длительному открытию хлорных каналов и угнетению восходящей ретикулярной формации. В настоящее время как снотворные препараты их используют ограниченно из-за выраженных побочных эффектов и малой терапевтической широты.

Препараты: Phenobarbitalum (длительного действия – до 8 ч, более выражен противосудорожный эффект) – табл. по 50 мг, 100 мг;

Aethaminalum-natrium (средней продолжительности действия) – табл. по 100 мг, 200 мг.

Противоэпилептические препараты

Предупреждают или уменьшают по частоте и интенсивности судорожные припадки и соответствующие им эквиваленты эпилепсии.

Эпилепсия – это хроническое заболевание, характеризующееся не спровоцированными определенной причиной, повторяющимися (два и более) приступами судорог или прогрессирующими неврологическими нарушениями, которые сопровождаются стойкой эпилептической активностью на ЭЭГ. Патогенез эпилепсии обусловлен функционированием в головном мозге эпилептогенного очага, состоящего из нейронов с патологически измененными мембранами, имеющими повышенную проницаемость для Na^+ и Ca^{2+} . Они спонтанно генерируют высокочастотные потенциалы действия, образуя гиперсинхронный разряд.

Формы эпилепсии

Генерализованные припадки:

1. Тонико-клонические (большие) припадки характеризуются потерей сознания, аурой (ощущения, предшествующие эпилептическому приступу) тоническими судорогами с остановкой дыхания и клоническими судорогами; продолжительность 1-2 мин. Препараты: вальпроаты, дифенин, фенобарбитал, ламотриджин, карбамазепин, гексамидин, бензонал.
2. Абсансы или малые припадки – внезапная потеря сознания, иногда с кратковременными судорогами (кивки); продолжительность около 30 с. Препараты: этосуксимид, клоназепам, вальпроаты, ламотриджин.
3. Миоклонус-эпилепсия – кратковременные (иногда в течение 1 с) внезапные сокращения мышц одной конечности или генерализованные сокращения мышц без потери сознания. Препараты: вальпроаты, клоназепам, нитразепам, пирацетам.

Формы эпилепсии

Парциальные припадки:

1. Простые припадки характеризуются разными симптомами в зависимости от локализации эпилептогенного очага (например, при судорожной активности в моторной коре – клонические подергивания мышц); сознание сохранено, продолжительность – 20-60 с. Препараты: карбамазепин, вальпроаты, дифенин, фенобарбитал, гексамидин, ламотриджин.
2. Психомоторные припадки характеризуются сумеречным сознанием с автоматизмами и неосознанными, немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Препараты: карбамазепин, дифенин, вальпроаты, фенобарбитал, гексамидин, клоназепам, габапентин, ламотриджин.

Формы эпилепсии

Эпилептический статус – однократный клинический припадок продолжительностью до 30 мин или повторяющиеся в течение 30 и более мин припадки, когда между приступами сознание восстанавливается не полностью и сохраняются неврологические нарушения. В 6-20 % случаев заканчивается смертью. Для купирования эпилептического статуса лекарственные препараты вливают в вену.

Противоэпилептические препараты

Классификация по механизму действия:

1. Средства, повышающие ГАМК-ергическую активность (барбитураты, габапентин, вигабатрин, ламотриджин);
2. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин);
3. Блокаторы потенциалозависимых (Т-типа) кальциевых каналов (этосуксимид, вальпроаты, топирамат).

Характеристика препаратов

Карбамазепин (Carbamazepinum, табл. по 200 мг, 400 мг) блокирует натриевые каналы и тормозит выделение глутаминовой кислоты. Обладает дополнительными свойствами – антидепрессантной и анальгетической активностью. Является основным анальгетиком при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов. Является индуктором цитохрома P450, превращается в печени в токсический метаболит. Побочное действие: сонливость, головокружение, нарушение функции печени, диспепсия, лейкопения, тромбоцитопения, аллергии, при длительном приеме – брадикардия, аритмия, отеки, у женщин – риск поликистоза яичников.

Окскарбамазепин является производным карбамазепина, но не является индуктором цитохрома P450 и не превращается в токсический метаболит. Применяется по тем же показаниям, что и карбамазепин.

Характеристика препаратов

Дифенин или фенитоин (Dipheninum, табл. по 117 мг) оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного действия, обладает антиаритмической активностью, оказывает анальгетическое действие. Фенитоин-натрий вводят для купирования эпилептического статуса внутривенно. Является индуктором цитохрома Р-450. Обладает выраженными побочными эффектами: нейротоксичностью, гепатотоксичностью, тератогенным действием, аллергическим действием, при приеме в токсической дозе нарушает функции мозжечка и вестибулярной системы; при длительной терапии возникает опасность кровотечений, рахитоподобного синдрома, макроцитарной анемии.

Характеристика препаратов

Этосуксимид (Ethosuximidum, табл. по 250 мг) блокирует кальциевые каналы Т-типа в эпилептогенных очагах таламуса, обладает избирательным действием при абсансах. Побочные эффекты: тошнота, рвота, аллергия, нарушения сна, тревога. При длительной терапии снижает порог развития тонико-клонических и миоклонических припадков, поэтому для профилактики их развития этосуксимид принимают совместно с карбамазепином или дифенином.

Характеристика препаратов

Вальпроат натрия (Natrii valproas, табл. по 300 мг, 500 мг) блокирует натриевые, кальциевые каналы и активирует калиевые каналы, способствует накоплению ГАМК в синапсах головного мозга. Применяется при всех формах эпилепсии, редко вызывает парадоксальное учащение припадков. Побочные эффекты: нарушения функции печени и поджелудочной железы, диспепсии, сонливость, аллергия, тремор, атаксия, повышение аппетита, поликистоз яичников.

Клоназепам (Clonazepamum, табл. по 1 мг и 2, 5 мг) – производное бензодиазепина, оказывающее наряду с противосудорожным противотревожное и антидепрессивное влияние. Его назначают кратковременно (10-30 дней) в периоды нарастания частоты припадков. Проявляет характерные побочные эффекты бензодиазепинов.

Характеристика препаратов

Ламотриджин (Lamotriginum, табл. по 25 мг, 100 мг) блокирует натриевые каналы, тормозит выделение глутаминовой кислоты и устраняет ее нейротоксические свойства. Применяется при лечении тонико-клонических припадков, абсансов и парциальной эпилепсии. При миоклонус-эпилепсии может вызывать парадоксальное учащение припадков. Является безопасным средством, в единичных случаях вызывая головокружение, атаксию, кожную сыпь.

Противопаркинсонические средства

Применяют для лечения болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме.

Патогенез заболевания обусловлен гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга. Дефицит дофамина в полосатом теле сопровождается повышенным выделением ацетилхолина. В итоге ослабляется регулирующее влияние полосатого тела на двигательные центры коры больших полушарий.



Симптомы болезни Паркинсона:

- ригидность – повышение тонуса скелетных мышц;
- олигокинезия – обеднение, заторможенность движений;
- тремор покоя – стереотипное, ритмическое дрожание головы и рук в покое, исчезающее во время сна;
- постуральная нестабильность – неустойчивость позы и падения в тяжелой стадии болезни.

Принципы терапии болезни Паркинсона

Лечение направлено на приостановление нейродегенеративных процессов (нейропротекторная терапия) и нормализацию дисбаланса медиаторов (симптоматическая терапия).

Классификация противопаркинсонических средств:

1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу:
 - предшественник дофамина – леводопа;
 - агонисты дофаминовых рецепторов – бромокриптин, пирибедил, прамипексол, ропинирол;
 - ингибиторы моноаминоксидазы В – селегелин;
2. Средства, угнетающие холинергическую передачу:
 - центральные холиноблокаторы – циклодол;
3. Блокаторы NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты – уменьшают освобождение ацетилхолина в полосатом теле и повышают освобождение дофамина и тормозят его нейрональный захват, оказывают прямое нейропротекторное действие.

Влияние препаратов на дофаминергический синапс

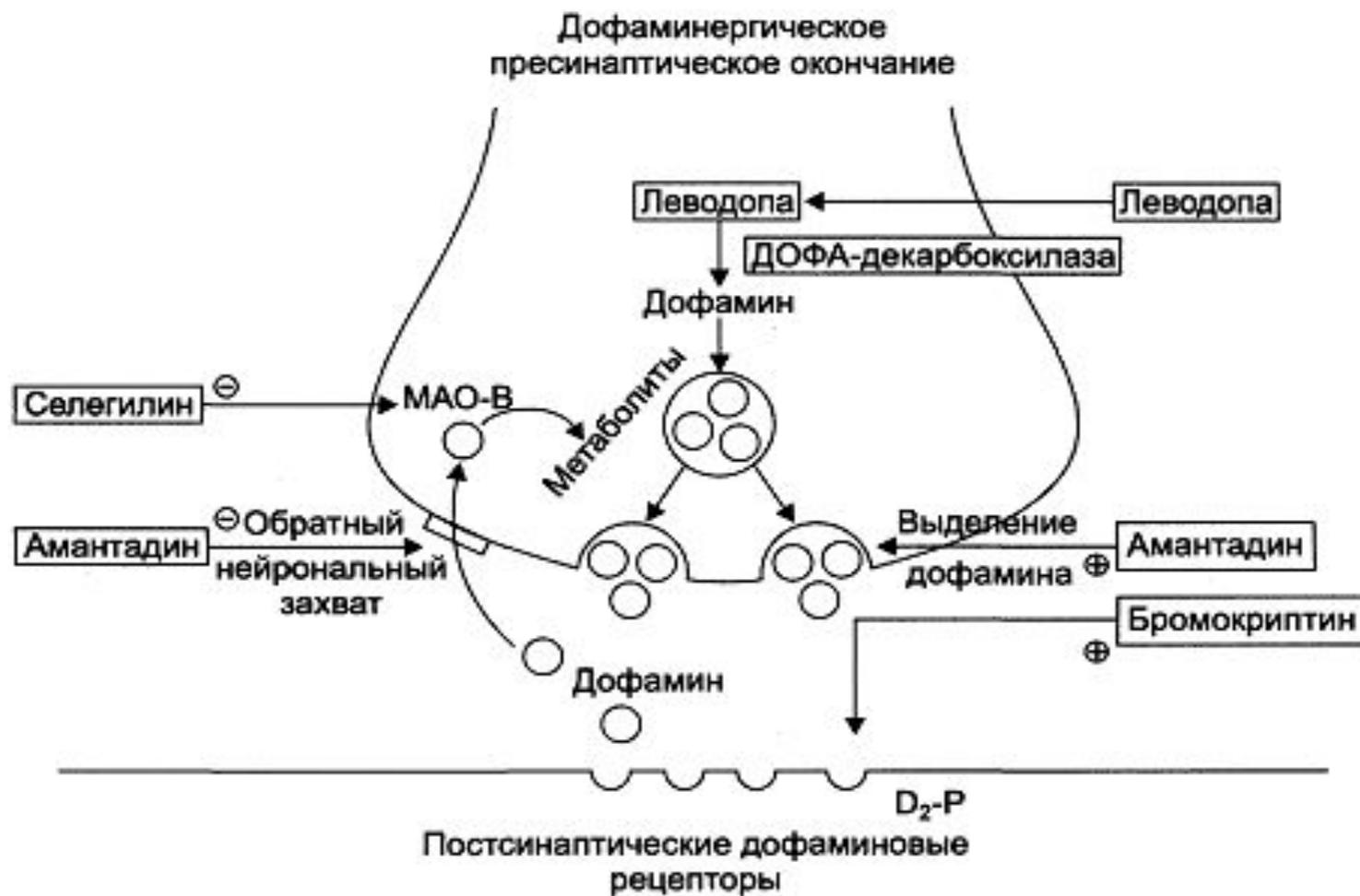


Рис. 13.1. Локализация действия противопаркинсонических средств. МАО-В – моноаминоксидаза В; D₂-P – дофаминовые D₂-рецепторы.

Противопаркинсонические препараты

Леводопа (Levodopa, капсулы по 500 мг) снижает мышечную ригидность и олигокинезию. Под воздействием периферической ДОФА-декарбоксилазы до 95 % леводопы декарбоксилируется в ЖКТ и крови и только 5 % трансформируется в дофамин в головном мозге (1 % - в полосатом теле). Для повышения транспорта леводопы через гематоэнцефалический барьер используют комбинированные препараты с ингибиторами периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот – карбидопой и бенсеразидом. Показана для терапии ранней стадии болезни у пациентов старше 70 лет и поздней стадии во всех возрастных группах.

Побочные эффекты: возбуждение, анорексия, боль в эпигастрии, тахикардия, аритмия, гипотензия, полиурия появляются в первые дни-недели терапии, устраняются приемом блокатора дофаминергических рецепторов домперидоном. Через 3-9 лет терапии – тремор, бессонница, ночные кошмары, бред, дискинезии.

Противопаркинсонические препараты

Агонисты дофаминовых рецепторов возбуждают D_2 -рецепторы nigростриарных нейронов. Непрерывно активируя рецепторы, препятствуют развитию осложнений в двигательной сфере.

Оказывают антиоксидантное влияние, которое лежит в основе их нейропротективного действия. Перголид, бромокриптин кроме D_2 -рецепторов активируют еще и D_1 -рецепторы гипоталамуса, оказывая за счет этого тормозящее действие на секрецию пролактина и соматотропина. Пирибедил, прамипексол, ронипирол активируют D_2 и D_3 -рецепторы дофамина, по эффективности не уступая препаратам леводопы; уменьшают ригидность, олигокинезию, тремор, улучшают настроение, когнитивные и психомоторные функции.

Препараты: Bromocriptinum, табл. по 2,5 мг.;

Ropinirolum, табл. по 0,25, 1, 2, 5 мг.;

Piribedil, табл. по 20 мг.

Противопаркинсонические препараты

Ингибиторы моноаминоксидазы В нарушают процесс деградации дофамина, что потенцирует эффект леводопы. Оказывают антиоксидантное и нейропротекторное действие и замедляют прогрессирование заболевания.

Препараты: Selegelinum, табл. по 5 мг.

Центральные холинолитики оказывают тормозное действие на холинергические структуры, регулирующие мышечный тонус. Уменьшают тремор (в большей степени) и ригидность, гиперсаливацию и потливость. Побочные эффекты: снижение тонуса гладких мышц, галлюцинации, сухость во рту, нарушения зрения.

Препараты: Trihexyphenidylum (Cyclodolum), табл. по 1, 2 и 5 мг.

Противопаркинсонические препараты

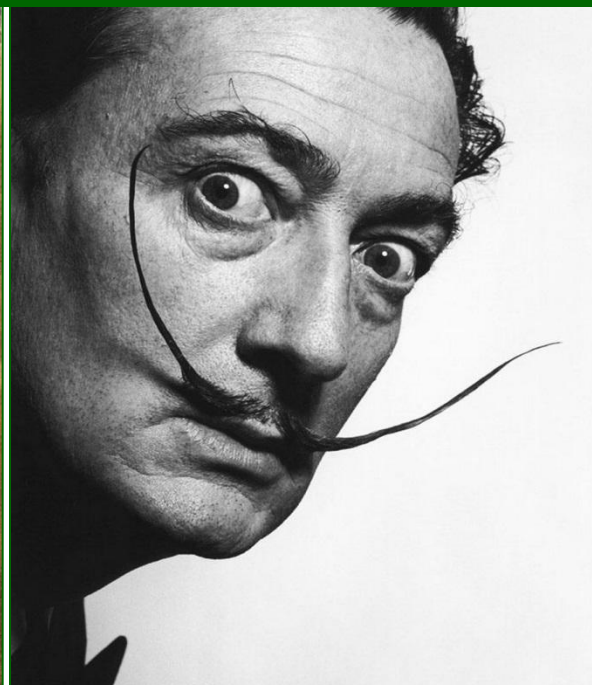
Ингибиторы глутаматных NMDA-рецепторов снижают разрушающее действие глутаматных нейронов коры и черной субстанции на неостриатум, усиливают выделение дофамина в синаптическую щель, уменьшают выделение ацетилхолина в полосатом теле. Лечебное действие амантадина слабее леводопы, препарат уменьшает преимущественно олигокинезию. Побочные эффекты: головокружение, головная боль, бессонница, слабость, депрессия, галлюцинации, отеки, диспепсия.

Препараты: Amantadinum, табл. по 100 мг.

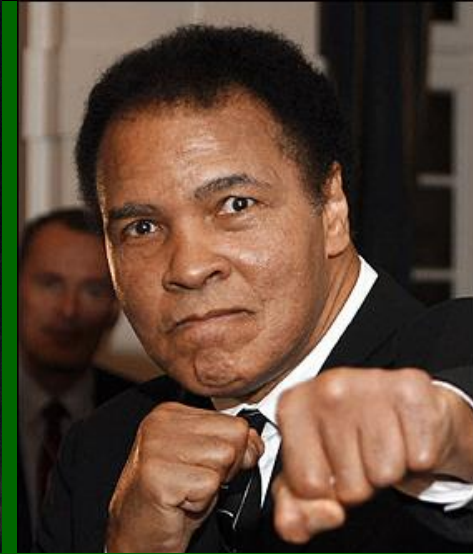
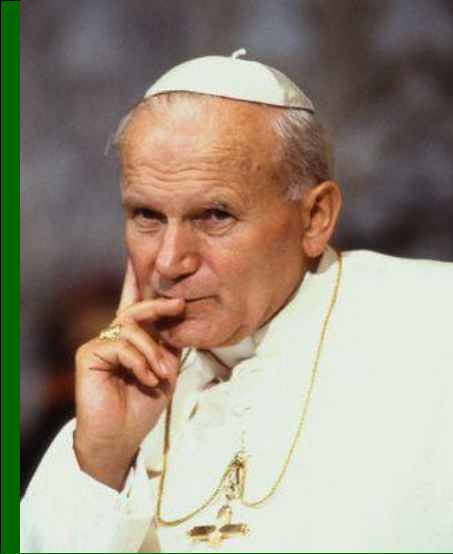
*Благодарю за внимание!
Вопросы???*

*«Взрыв головы» Сальвадор Дали **

*«Мягкие часы
в момент первого
взрыва»*



** Дали страдал болезнью Паркинсона*



Иоанн Павел II

Мао Цзэдун

Франсиско Франко

Мухаммед Али

Известные люди с болезнью

Паркинсона

А.А. Вознесенский

А.Н. Колмогоров

Дебора Керр

Фил Хилл

