# СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

**1. Бензодиазепины**

(препараты, применяемые в России)

бротизолам

флюнитразепам

флуразепам

мидазолам

триазолам

нитразепам

оксазепам обладают максимальным снотворным эффектом

феназепам

**2. Имидазопиридины**

золпидем

**3. Циклопирролоны**

зопиклон

**4. Бромоуреиды**

бромизовал

**5. Антигистаминные**

доксиламин

**6. Барбитураты**

фенобарбитал

**7. Хиназолины**

метаквалон

## БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

### **Короткого действия**

Мидазолам

Триазолам

Бротизолам

### **Среднего действия**

Темазепам

Лоразепам

Эстазолан

### **Длительного действия**

Флунитразепам

Флуразепам

Нитразепам

## ПО СПЕЦИАЛЬНЫМ ПОКАЗАНИЯМ

### **Производные барбитуровой кислоты**

Барбитал натрия, Барбамил, Фенобарбитал, Этаминал натрия

### **Антигистаминные препараты**

Димедрол, Дипразин

**Седативные**У астеничных женщин

### **Нейролептики** В малых дозах

### **Производные ГАМК**

Не для амбулаторных больных: Оксибутират натрия, Фенибут.

**Снотворные средства**  - лекарственные препараты, способствующие засыпанию и/или

нормализующие длительность и глубину сна при его нарушении.

# История

1850 г – хлориды, хлоралгидрат

1903 г – барбитал

1950 г – барбитал-натрий, фенобарбитал, циклобарбитал, этаминал-натрий, барбамил.

1960 г – бензодиазепины, зопиклон (имован), золпидем (ивадал)

**Сон** – активное физиологическое угнетение сознания, регулируемое биологическими часами (циркадное).

***В структуре сна выделяют 2 фазы****:*

1. Медленноволновой сон

синхронизированный = ортодоксальный = обычный = переднемозговой = диэнцефальный

2. Быстроволновой сон

= десинхронизированный = парадоксальный = заднемозговой = ромбэнцефалический

***Медленноволновая фаза*** Занимает 75% общего времени сна.

Синхронная работа нейронов коры.

Медленная высоковольтная волновая активность на ЭЭГ.

Глазные яблоки неподвижны.

Мышечный тонус сохранен.

Замедлена частота дыхания и сердцебиения.

Снижена температура тела.

Артериальное давление понижено.

Секреция и перистальтика ЖКТ угнетена.

Снижена секреция эндокринных желез.

Повышена секреция гормона роста, тестостерона (у мужчин), прогестерона (у женщин).

Преобладает тонус блуждающего нерва.

# *Быстороволновая фаза* Занимает 25% общего времени сна.

Быстрая, неправильная, низковольтная активность на ЭЭГ.

Быстрое движение глазных яблок.

Возникновение снов.

Расслабление мышц.

Частота дыхания увеличена.

Тахикардия.

Артериальное давление повышено или нестабильно.

Увеличена секреция глюкоортикоидов.

Повышение тонуса симпатической иннервации, обмена веществ,

секреции катехоламинов и кортикостероидов

***Нормальный ночной сон*** – чередование циклов медленного (90 минут) и

быстрого (20 минут) сна.

Дефицит быстроволнового сна может стать причиной снижения краткосрочной

памяти, повышения возбудимости, неврозов, даже психозов.

Продолжительность 6-10 часов (зависит от возраста и генетических особенностей).

Циклы: 4-6 за один сон (медленный 75%, быстрый 25%).

**Причины нарушений сна.**

### Физиологические

Из-за изменений нормального биоритма (ночные дежурства, смена часовых поясов).

### Психологические

Из-за повышенного беспокойства, эмоций, умственной деятельности вечером).

### Психиатрические

Из-за страха, депрессии, бреда, галлюцинаций.

### Фармакологические

Из-за употребления лекарственных средств, повышающих возбудимость ЦНС.

# Виды нарушений сна

### Нарушение процесса засыпания.

Связано с ослаблением функций восходящей тормозной системы ствола мозга и относительным преобладанием активирующей системы.

Рекомендуются препараты короткой или средней продолжительности действия.

### Частые пробуждения., поверхностный сон.

Преобладает «быстрый» сон.

Рекомендуются снотворные длительного действия, угнетающие фазу «быстрого» сна.

Раннее пробуждение, кратковременный сон.

Чаще у пожилых пациентов со склерозом сосудов головного мозга.

Рекомендуются снотворные короткого действия в момент пробуждения или

снотворные длительного действия перед сном.

###### Производные бензодиазепина

# Механизм действия

Бензодиазепины усиливают действие ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты),

основного тормозного медиатора, на ГАМКА–рецепторы в ЦНС (есть ГАМКВ-рецепторы)

Г А М К А  – р е ц е п т о р.

В центре ГАМКА-рецептора находится хлорный канал.

ГАМКА – рецептор состоит из 5 субъединиц.

В состав одной из субъединиц входит бензодиазепиновый рецептор,

повышающий чувствительность ГАМКА-рецептора к своему медиатору.

Бензодиазепины связываются с ГАМКА-рецептором.

При активации ГАМКА-рецепторов открывается хлорный канал,

усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает повышение потенциала (гиперполяризацию) мембраны.

При этом снижается активность нейронов во многих отделах мозга.

Бенозодиазепины облегчают связывание ГАМК с ее рецептором.

Это приводит к раскрытию хлорных каналов и торможению нейронов.

**Терапевтические эффекты**

Снотворный

*Препараты укорачивают период засыпания,*

*уменьшают число ночных пробуждений,*

*увеличивают общую продолжительность сна.*

*«Медленный» сон характеризуется преобладанием неглубокой стадии.*

*На фазу «быстрого» сна существенно не влияют.*

Меньше влияют на структуру сна, чем барбитураты

Противотревожный

Противосудорожный

# Побочные эффекты

###### ЦНС

Бензодиазепины влияют на активность всех отделов ЦНС, но в разной степени.

Синдром последействия.

Вялость, мышечная слабость, нарушение координации, затруднение

концентрации внимания, сонливость.

*Вследствие кумуляции у препаратов с длительным Т1/2*

### Синдром отмены.

Бессонница, тревога, ночные кошмары у препаратов с коротким Т1/2

Толерантность и лекарственная зависимость. При длительном применении.

### Потенцируют деперессивный эффект алкоголя.

Прием бензодиазепинов на фоне алкоголя может приводить к глубокому

угнетению ЦНС, дыхательной недостаточности и даже остановке дыхания.

***Конкурентный антагонист бензодиазепинов*** – флумазенил.

Применяется в клинике при депрессиях ЦНС, вызванных передозировкой бензодиазепинов.

***Периоды полувыведения различных бензодиазепинов.***

### Короткого действия Т1/2 ч

Мидазолам 1,5-3,5

Триазолам 1,5 – 5,0

Бротизолам 5,0

### Среднего действия

Темазепам 8-12

Лоразепам 10-20

Эстазолам 15-18

### Длительного действия

Флунитрозепам 20-30

Флуразепам 72-150

Нитразепам 18-34

###### Высокая безопасность бензодиазепинов

объясняется зависимостью их эффектов от наличия ГАМК в синаптической щели.

**Производные циклопирролонов** **и имидазопиридины.**

Основной проблемой лечения бессонницы является не столько недостаточная эффективность применяемых лекарственных средств, сколько недостаточная безопасность Основным отличием новых лекарственных средств является

селективное взаимодействие с омега-1 бензодиазепиновыми рецепторами, что обеспечивает ограничение спектра побочных эффектов.

***Золпидем***

# Эффекты

Снотворный эффект (ω1-рецепторы)

Новый класс селективных снотворных.

**Механизм действия:**

Высокое сродство к омега-1 подтипу ГАМК-А рецепторного комплекса (бензодиазепиновые снотворные стимулируют все 3 подтипа омега рецепторов).

По всей видимости, именно омега-1 рецепторы опосредуют снотворный эффект всех гипнотических средств.

*Возбуждает омега1 рецепторы в альфа-субъединице ГАМК-рецепторных комплексов, локализованных в области IV пластинки сенсорно-моторных зон коры головного мозга, ретикулярных отделов черной субстанции, зрительных бугров вентрального таламического комплекса, моста, бледного шара и др.*

Взаимодействие с омега-рецепторами приводит к открытию нейрональных ионоформных каналов для хлора.

Не обладает способностью к кумуляции.

# Эффекты

Снотворный эффект проявляется в

-облегчении засыпания

-уменьшении частоты ночных пробуждений

-удлинении продолжительности сна.

Не нарушает структуру сна.

В то же время он может удлинять 3 и 4 стадии глубокого сна в ранние ночные часы.

Во второй половине ночи наблюдается тенденция к компенсаторному увеличению быстрой фазы сна.

Замедляет циклическую смену фаз сна (медленный-быстрый),

что связывают с чувством субъективного удовлетворения качеством сна.

# Побочные эффекты

Очень слабая анксиолитическая, противосудорожная и миорелаксирующая активность.

Практическое отсутствие миорелаксирующего эффекта является важным достоинством препарата, так как дает возможность назначать золпидем физически ослабленным пациентам.

Синдром «отмены» выражен только у пожилых пациентов при применении доз, превышающих рекомендуемые.

Не оказывает значимого влияния на функцию дыхания.

Отсутствие развития привыкания к снотворному эффекту препарата в течение длительного времени является важной особенностью и достоинством

(3-6 месяцев, а, по некоторым данным, и в течение 1 года).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано при беременности.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Каждый курс не должен превышать 4 недель.

***Зопиклон***

# Эффекты

Снотворный эффект (ω1-рецепторы)

Противосудорожный,

Миорелаксирующий

Противотревожный эффекты (ω2-рецепторы)

Средней продолжительности действия.

Хорошая переносимость (не нарушает структуру сна).

# Применение

при затруднении засыпания,

ночном пробуждении,

нарушениях сна невротического характера.

Эффект через 30 минут и до 6-8 часов.

**Побочные эффекты:**

миорелаксирующий эффект

последействие, синдром отдачи – слабо выражены

нарушение координации движений

**Противопоказания**:

повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, выраженная недостаточность дыхания, беременность, лактация.

*При применении зопиклона в III триместре беременности у новорожденного возможны нарушения со стороны нервной системы, возникновение синдрома отмены.*

*На время лечения прекратить грудное вскармливание ( проникает в грудное молоко).*

# Производные ГАМК

# Механизм действия

Прямые активаторы ГАМК-рецепторов.

Ретикулярная формация ствола головного мозга угнетается раньше других структур.

Подавляется ее активирующее влияние на кору головного мозга.

Препараты вызывают угнетение ЦНС разной глубины в зависимости от дозы:

от легкого седативного действия, снотворного действия до противосудорожного и

даже до состояния наркоза.

***Натрия оксибутират***

Препарат назначают внутрь в виде 5% сиропа по 2-3 столовых ложки.

Эффект через 30-40 минут.

Длительность действия очень индивидуальна (от 2-3 часов до 6-8 часов).

###### Терапевтические эффекты

### Снотворный эффект

Преимущественно удлиняет глубокие стадии «медленного» сна

(барбитураты и бензодиазепины их сокращают).

На фазу «быстрого» сна не влияет.

Увеличивает скорость засыпания, сокращает число и длительность пробуждений.

###### Побочные эффекты

Симптомы «отдачи» выражены слабо.

Последействие выражено слабо.

### ***Фенибут***

В основном применяется в качестве дневного седативного средства.

## Производные алифатического ряда

### ***Хлорал гидрат***

В настоящее время применяют редко.

Оказывает местное раздражающее действие на слизистую желудка и кишечника (противопоказан при гастритах, язвенной болезни).

Эффект через 30-60 минут и до 6-8 часов.

### **Механизм действия**

Образует метаболит, который действует на ГАМКА-рецепторы.

### **Побочные эффекты**

### Последействие.

Токсическое действие на печень, почки, миокард.

### ***Бромизовал***

Очень слабое и ненадежное снотворное действие.

## Производные барбитуровой кислоты

# Механизм действия

Обратимо подавляют возбудимость всех возбудимых тканей.

Наиболее чувствительна ЦНС,

(но при остром отравлении возникают тяжелые сердечно-сосудистые и др. отравления).

Имеют много точек приложения в ЦНС.

Тормозят межнейронную передачу импульсов.

Барбитураты в низких дозах усиливают действие ГАМК,

Взаимодействуют со специфическим барбитуратовым рецептором

бензодиазепинового комплекса.

Облегчают связывание ГАМК с ее рецептором.

Это приводит к раскрытию хлорных каналов и торможению нейронов.

В высоких – напрямую активируют ГАМК рецепторы, вызывая глубокое угнетение ЦНС.

Блокируют действие активирующих аминокислотных медиаторов (глутамата, аспартата).

Кроме того, угнетают освобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний.

###### Терапевтические эффекты

Снотворный эффект

Влияние на структуру сна.

Препараты укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна.

Увеличивают долю «медленного» сна, укорачивая его наиболее глубокую стадию.

Избирательно подавляют фазу «быстрого» сна.

Эффект через 30-40 минут и до 24 часов.

###### Побочные эффекты

***Выраженное изменение структуры сна.***

###### Последействие

Вялость, сонливость, головная боль, мышечная слабость, нарушение координации.

У некоторых пациентов – психомоторное возбуждение, агрессия (результат кумуляции и наличия у препарата последействия).

### ***Синдром «отдачи»***

Продолжительное (до нескольких недель) нарушение сна, ухудшение общего состояния.

Возникает после приема барбитуратов (даже непродложительного – несколько дней),

реже – при приеме бензодиазепинов.

Проявляется:

-более выраженной бессонницей по сравнению с долечебной

-резким увеличением доли «быстрого» сна

-повышением частоты и длительности эпизодов пробуждения, преобладанием

поверхностного сна

-раздражительностью, тревожностью, утомляемостью, снижением работоспособности

### ***Привыкание***

При непрерывном длительном применении препаратов

снотворный эффект постепенно ослабевает, необходимо увеличение дозы.

Связано с усилением продукции ферментов, инактивирующих снотворные.

### ***Лекарственная зависимость***

При длительном употреблении снотворных (для барбитуратов – около 2 недель) возможно развитие лекарственной зависимости (психической и физической).

*В случае длительной зависимости отмена препарата может вызвать судороги и бред.*

***Малая терапевтическая широта***

Доза, превышающая снотворную в 5-10 раз, вызывает глубокий наркоз с опасным угнетением дыхания.

### ***Угнетение дыхания.***

### ***Аллергические реакции***

Кожные высыпания, лихорадка.

Реже – гепатиты, аллергия.

***Мегалобластная анемия, нейтропения, геморрагии, остеопатии.***

Результат ускоренного метаболизма витаминов Вс, D, К в печени.

### ***Назначение барбитуратов в конце беременности или вскоре после рождения ребенка***

Снижают уровень андрогенов в плазме крови мужских плодов и новорожденных мальчиков, нарушая последующее развитие гипофизарно-гипоталамо-гонадной системы, что отрицательно сказывается на половом созревании.

###### Отравление

Тяжелое отравление (летальный исход) вызывает доза в 10 раз превышающая снотворную.

При сочетании с алкоголем и др. депрессантами ЦНС доза ниже.

**Н1-гистаминоблокаторы**

Блокада Н1-гистаминовых рецепторов.

Подавляют фазу быстрого сна.

### Недостаточно мощные как снотворные

### Быстро теряют свою эффективность при длительном применении

### Могут вызвать эффекты последействия

(дневная сонливость, рассеянность и нарушение ориентации, ухудшение памяти)

Могут вызвать сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации.

### **ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ СНОТВОРНЫМИ**

**1.Нарушение сознания** (сопор, кома)

вследствие прямого угнетающего действия на ЦНС.

#### Сопор – глубокая стадия оглушения, при которой отсутствует реакция на словесное

*обращение и сохранены лишь реакции на болевое раздражение.*

*Кома – состояние глубокого угнетения функций ЦНС, характеризующееся полной*

*потерей сознания, утратой реакций на внешние раздражители и расстройством*

*регуляции жизненно важных функций организма.*

**2. Угнетение дыхательного центра,**

гиповентиляция, гипоксия, гиперкапния, дыхательный ацидоз.

**3. Угнетение функций сосудодвигательного центра,**

прямое кардиотоксическое действие, сердечно-сосудистая недостаточность.

**4. Артериальное давление понижено**

**5. Гипотермия,** усугубляющая дыхательную и сосудистую недостаточность.

**6. Нарушение функции почек,ацидоз** (результат нарушения дыхания и кровообращения)

усиление реабсорбции снотворных.

**7. Зрачки вначале узкие**, реагируют на свет, затем – паралитическое расширение

**8.Застойные явления в легких** (может развиваться пневмония и отек)

**9.Смерть – в результате паралича дыхательного центра или**

следствие острого расстройства кровообращения

### ***Неотложная помощь***

Общие мероприятия.

Выведение ускоряется при назначении щелочей.