**Снотворные средства** Это вещества, способствующие наступлению сна, нормализации его глубины, фазности, длительности, предупреждающие ночные пробуждения.

Различают следующие группы:

1) производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал и др.);

2) препараты бензодиазепинового ряда (нитразепам и др.);

3) препараты пиридинового ряда (ивадал);

4) препараты пирролонового ряда (имован);

5) производные этаноламина (донормил).

Требования, предъявляемые к снотворным средствам:

1. Должны действовать быстро, вызывать глубокий и продолжительный (6-8 ч) сон.

2. Вызывать сон, максимально сходный с нормальным физиологическим сном (не нарушать структуру).

3. Должны обладать достаточной широтой терапевтического действия, не должны вызывать побочных эффектов, кумуляции, привыкания, психической и физической зависимости.

**Классификация снотворных средств, исходя из принципа их действия и химического строения**

Снотворные средства – агонисты бензадиазепиновых рецепторов

**1 Производные бензодиазепина**

Нитразепам

Лоразепам

Диазепам

Феназепам

Нозепам

Темазепам

Флуразепам

**2. Препараты разного химического строения**

Золпидем

Зопиклон

**Снотворные средства с наркотическим типом действия**

1. Гетероцтклические соединения

Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Этаминал – натрий

2. Алифатические соединения

Хлоралгидрат

**Снотворные средства – агонисты бензадиазепиновых рецепторов**

Бензодиазепины - большая группа веществ, препараты которой используют в качестве снотворных, анксиолитических, противоэпи-лептических, миорелаксирующих средств.

Эти соединения стимулируют в мембранах нейронов ЦНС бензодиазепиновые рецепторы, которые аллостерически связаны с ГАМКА-рецепторами. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов повышается чувствительность ГАМКА-рецепторов к ГАМК (тормозный медиатор).

При возбуждении ГАМКА-рецепторов открываются С1-каналы; ионы С1~ входят в нервные клетки, это ведет к гиперполяризации клеточной мембраны. При действии бензодиазепинов увеличивается частота открытия С1-каналов. Таким образом, бензодиазепины усиливают процессы торможения в ЦНС.

**Бензодиазепины** (БД) стимулируют бензодиазепиновые рецепторы и таким образом повышают чувствительность ГАМКa-рецепторов к ГАМК. При действии ГАМК открыва­ются Cl- каналы и развивается гиперполяризация мембраны нейрона.
**Фармакологические эффекты бензодиазепинов:**1) анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, на­пряжения);
2) седативный;
3) снотворный;
4) миорелаксирующий;
5) противосудорожный;
6) амнестический (в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию примерно на 6 ч, что может быть исполь­зовано для премедикации перед хирургическими операциями).

При бессоннице бензодиазепины способствуют наступлению сна, увеличивают его продолжительность. Однако при этом несколько изменяется структура сна: уменьшается длительность REM-фаз сна (быстрый сон, парадоксальный сон: периоды по 20—25 мин, кото­рые повторяются в течение сна несколько раз, сопровождаются сно­видениями и быстрыми движениями глазных яблок - Rapid Eye Movements).

Эффективности бензодиазепинов в качестве снотворных средств, несомненно, способствуют их анксиолитические свойства: умень­шаются тревога, напряженность, чрезмерная реакция на окружаю­щие раздражители.

**Нитразепам** (радедорм, эуноктин) назначают внутрь за 30—40 мин до сна. Препарат уменьшает чрезмерные реакции на посторонние раздражители, способствует наступлению сна и обеспечивает сон в течение 6—8 ч.

При систематическом применении нитразепама могут проявиться его побочные эффекты: вялость, сонливость, снижение внимания, за­медленные реакции; возможны диплопия, нистагм, кожный зуд, сыпь.
Из других бензодиазепинов при нарушениях сна применяют флунитразепам (рогипнол), диазепам (седуксен), мидазолам (дормикум),эстазолам, флуразепам, темазепам, триазолам.

При систематическом применении бензодиазепинов к ним развивается психическая и физическая лекарственная зависимость. Характерен выраженный синдром отмены: тревога, бессонница, ночные кошмары, спутанность сознания, тремор. В связи с мышечно-расслабляющим действием бензодиазепины противопоказаны при миастении.

Бензодиазепины в целом малотоксичны, но в больших дозах могут вызывать угнетение ЦНС с нарушением дыхания. В этих случаях внутривенно вводят специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил.

Небензодиазепиновые стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов

золпидем (ивадал) и зопиклон (имован) мало влияют на структуру сна, не оказывают выраженного миорелаксирующего и противосудорожного действия, не вызывают синдрома отмены и в связи с этим лучше переносятся больными.
**Снотворные средства с наркотическим типом действия**

К этой группе относятся производные барбитуровой кислоты — пентобарбитал, циклобарбитал, фенобарбитал, а также хлоралгид­рат. В больших дозах эти вещества способны оказывать наркотическое действие.

**Барбитураты** — высокоэффективные снотворные средства; спо­собствуют наступлению сна, предупреждают частые пробуждения, увеличивают общую продолжительность сна. Механизм их снотворного действия связывают с потенцированием тормозного действия ГАМК. Барбитураты повышают чувствительность ГАМКА-рецепторов и таким образом активируют С1 -каналы и вызывают гиперполяризацию мембраны нейронов. Кроме того, барбитураты оказыва­ют непосредственное угнетающее влияние на проницаемость мембраны нейронов.

Барбитураты существенно нарушают структуру сна: укорачивают периоды быстрого (парадоксального) сна (REM-фазы).

Постоянное применение барбитуратов может привести к нарушениям высшей нервной деятельности.

Резкое прекращение систематического приема барбитуратов проявляется в виде синдрома отмены (синдрома «отдачи»), при котором длительность быстрого сна чрезмерно увеличивается, что сопровождается ночными кошмарами.

При систематическом применении барбитуратов к ним развивается физическая лекарственная зависимость.

**Пентобарбитал** (этаминал-натрий, нембутал) принимают внутрь за 30 мин до сна; длительность действия 6—8 ч. После пробуждения возможна сонливость.

**Циклобарбитал** оказывает более короткое действие - около 4 ч. Последействие менее выражено. Применяется в основном при нарушениях засыпания.

**Фенобарбитал** (люминал) действует более медленно и продолжительно - около 8 ч; оказывает выраженное последействие (сонливость). В настоящее время в качестве снотворного средства применяется редко. Препарат используют для лечения эпилепсии.

Острое отравление барбитуратами проявляется коматозным состоянием, угнетением дыхания. Специфических антагонистов барбитуратов не существует. Аналептики при тяжелых отравлениях барбитуратами не восстанавливают дыхания, но повышают потребность мозга в кислороде - кислородная недостаточность усугубляется.

Основными мероприятиями при отравлениях барбитуратами считают методы ускоренного выведения барбитуратов из организма. Наилучшим методом является гемосорбция. При отравлении диализирующимися веществами применяют гемодиализ, при отравлении препаратами, которые выводятся почками хотя бы частично в неизмененном виде, - форсированный диурез.

К снотворным средствам с наркотическим типом действия относится также алифатическое соединение хлоралгидрат. Не нарушает структуру сна, но в качестве снотворного средства применяется редко, так как обладает раздражающими свойствами. Иногда хлоралгидрат применяют в лекарственных клизмах для прекращения психомоторного возбуждения.
**Наркотические анальгетики**

Боль –это неприятное субъективное ощущение, обладающее в зависимости от его локализации и силы различной эмоциональной окраской, сигнализирующее о повреждении или об угрозе существованию организма и мобилизующее системы его защиты, направленные на осознанное избегание действия вредоносного фактора и формирование неспецифических реакций, обеспечивающих это избегание.

**Анальгетические средства** (от греч. аn – отрицание, logus - боль ) – это группа ЛС, которые избирательно подавляют болевую чувствительность без выключения сознания и других видов чувствительности (тактильная, барометрическая и др.)

Наркотические анальгетики – это ЛС, которые подавляют боль и при повторных введениях вызывают физическую и психическую зависимость, т.е. наркоманию.
**Классификация наркотических анальгетиков.**1.  Агонисты:

-  морфин;

-   промедол;

-   фентанил;

- суфентанил

2.  Агонисты – антагонисты (частичные агонисты):

-   пентазоцин;

-    налбуфин

буторфано

бупренорфин

3. Антагонисты:

-    налоксон.

**Механизм действия наркотических анальгетиков**

Он обусловлен взаимодействием НА с опиатными рецептороми, расположенными приимущественно в пресинаптических мембранах и играющих тормозную роль. Степень сродства НА к опиатному рецептору пропорциональна анальгетической активности.

Под воздействием НА происходит нарушение межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях ЦНС. Это достигается следующим образом:

-   НА имитируют физиологическое действие эндоопиоидов;

-   нарушается выброс «медиаторов» боли в синаптическую щель и их взаимодействие с постсинаптически расположенными ноцицепторами. В результате этого нарушается проведение болевого импульса и его восприятие в ЦНС. В конечном итоге проявляется анальгезия.

Показания к применению наркотических анальгетиков
1. Для устранения боли у онкологических больных.

2. В послеоперационный период для устранения болевого синдрома, предупреждения шока.

3.При инфаркте миокарда (в предынфарктном состоянии) и при травматическом шоке.

4. При кашле рефлекторного характера, если у больного травма грудной клетки.

5. Для обезболивания родов.

6. При коликах - почечной - промедол (так как он не влияет на тонус мочевыводящих путей), при желчной колике - ликсир. Кодеин можно использовать как противокашлевое средство, если имеет место сухой изнурительный кашель при коклюше, при тяжелой форме бронхита или пневмонии.

**Противопоказания к назначению наркотических анальгетиков:**1.расстройства дыхания, угнетение дыхания.

2.Повышение внутричерепного давления, потому что морфин повышает внутричерепное давление, может спровоцировать эпилепсию.

3. Противопоказано назначение наркотиков детям до 2 лет. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года, и возможно при использовании наркотиков получить паралич дыхательного центра и смерть, так как его действие на дыхательный центр практически отсутствует.

**Клиника острого отравления наркотическими анальгетиками**

-          Эйфория;

-          беспокойство;

-          сухость во рту;

-          ощущение жара;

-          головокружение, головная боль;

-          сонливость;

-          позывы к мочеиспусканию;

-          коматозное состояние;

-          миоз, сменяющийся мидриазом;

-          редкое (до пяти дыхательных движений в минуту), поверхностное дыхание;

-          АД снижено.

Оказание помощи при отравлении наркотическими анальгетиками

-          Устранение дыхательных расстройств с помощью аппарата ИВЛ с интубацией трахеи;

-          введение антидотов (налорфин, налоксон);

-          промывание желудка.

**Морфин**

Фармакодинамика.

1.      Эффекты со стороны ЦНС:

-          анальгезия;

-          седативный (снотворный) эффект;

-          угнетение дыхания;

-          снижение температуры тела;

-          противорвотный (рвотный) эффект;

-          противокашлевой эффект;

-          эйфория (дисфория);

-          снижение агрессивности;

-          анксиолитический эффект;

-          повышение внутричерепного давления;

-          снижение полового влечения;

-          привыкание;

-          угнетение центра голода;

-          гиперпроявления коленного, локтевого рефлексов.

**2.      Эффекты со стороны ЖКТ:**

-          повышение тонуса сфинктеров (Одди, желчных протоков, мочевого пузыря);

-          повышение тонуса полых органов;.

-          угнетение желчевыделения;

-          снижение секреции поджелудочной железы;

-          снижение аппетита.

3.      Эффекты со стороны других органов и систем:

-          тахикардия, переходящая в брадикардию;

-          миоз;

-          гипергликемия.

Фармакокинетика морфина.

При всех путях поступления в организм НА хорошо всасываются в кровь и быстро проникают в мозг, через плаценту, в грудное молоко. Биодоступность при пероральном введении – 60%, при внутримышечном и подкожном введении – 100%. Период полувыведения – 3-5ч. Смах при внутримышечном и подкожном введении через 20 мин. В процессе биотрансформации 35% препарата обратимо взаимодействует с сывороточными альбуминами. В I фазе биотрансформации НА подвергаются диметилированию и диацетилированию. Во II фазе образуются парные соединения с глюкуроновой кислотой. Экскреция – 75% с мочой, 10% с желчью.

**Показания к применению морфина**

1.      Предупреждение болевого шока при:

-          ИМ;

-          остром панкреатите;

-          перитоните;

-          ожогах, тяжелых механических травмах.

2.      Для премедикации, в предоперационном периоде.

3.      Для обезболивания в послеоперационном периоде (при неэффективности ненаркотических анальгетиков).

4.      Купирование боли у онкологических больных.

5.      Приступы почечной и печеночной колик.

6.      Для обезболивания родов.

7.      Для проведения нейролептаналгезии и транквилоаналгезия (разновидность общего обезболивания с сохранением сознания).

**Противопоказания**

1.      Детям до трех лет и людям пожилого возраста (по причине угнетения дыхания);

2.      черепно-мозговые травмы (за счет угнетения дыхания и повышения внутричерепного давления);

3.      при ”остром” животе.

Побочные эффекты морфина

1.      Тошнота, рвота;

2.      брадикардия;

3.      головокружение.

**Промедол**

Фармакологическое действие:

Агонист опиоидных рецепторов (преимущественно мю-рецепторов), оказывает анальгезирующее (более слабое и короткое, чем морфин), противошоковое, спазмолитическое, утеротонизирующее и легкое снотворное действие.

Активирует эндогенную антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, а также изменяет эмоциональную окраску боли.

 В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр, а также возбуждает центры n.vagus и рвотный центр.

Оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов (по спазмогенному эффекту уступает морфину), способствует раскрытию шейки матки во время родов, повышает тонус и усиливает сокращения миометрия.

При парентеральном введении анальгезирующее действие развивается через 10-20 мин, достигает максимума через 40 мин и продолжается 2-4 ч и более (при эпидуральной анестезии - более 8 ч)

 При приеме внутрь анальгезирующий эффект в 1.5-2 раза слабее, чем при парентеральном введении.

**Показания:**

Болевой синдром (сильной и средней интенсивности): послеоперационная боль, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, тромбоз почечной артерии, тромбоэмболия артерий конечностей и легочной артерии, острый перикардит, воздушная эмболия, инфаркт легкого, острый плеврит, спонтанный пневмоторакс, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, перфорация пищевода, хронический панкреатит, печеночная и почечная колика, паранефрит, острая дизурия, инородные тела мочевого пузыря, прямой кишки, мочеиспускательного канала, острый простатит, острый приступ глаукомы, острые невриты, пояснично-крестцовый радикулит, острый везикулит, таламический синдром, ожоги, боль у онкологических больных, травмы, протрузия межпозвоночного диска, послеоперационный период.

Роды (обезболивание у рожениц и стимуляция).

Острая левожелудочковая недостаточность, отек легких, кардиогенный шок.

Подготовка к операции (премедикация), при необходимости - как анальгетический компонент общей анестезии.

Нейролептанальгезия (в комбинации с нейролептиками).

Противопоказания

Дыхательная недостаточность.

Побочные действия

Тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости.

Способ применения и дозы

П/к или в/м, по 1 мл; максимальные дозы для взрослых: разовая — 0,04 г, суточная — 0,16 г.

**Фентанил**

Побочные действия вещества Фентанил

Гиповентиляция, угнетение дыхания, вплоть до остановки (в больших дозах), бронхоспазм, парадоксальная стимуляция ЦНС, спутанность сознания, галлюцинации, кратковременная ригидность мышц (в т.ч. грудных), брадикардия, тошнота, рвота, запор, печеночная колика, задержка мочи, амблиопия; пластырь: местные кожные реакции — высыпания, эритема, зуд (исчезают в течение 24 ч после удаления пластыря).

Взаимодействие

Эффект снижает бупренорфин. Опиаты, седативные средства, снотворные, фенотиазины, транквилизаторы, средства для наркоза, миорелаксанты, антигистаминные препараты, вызывающие седацию, алкоголь и другие депримирующие средства повышают вероятность побочных проявлений (угнетение ЦНС, гиповентиляция, гипотония и др.). Бензодиазепины удлиняют выход из нейролептанальгезии. Динитрогена оксид увеличивает мышечную ригидность, антигипертензивные средства — гипотензию, ингибиторы МАО — риск тяжелых осложнений.

Передозировка

Симптомы: угнетение дыхания.

Лечение: введение налоксона, ингаляция кислорода, ИВЛ, в случае использования пластыря — немедленное его удаление.