

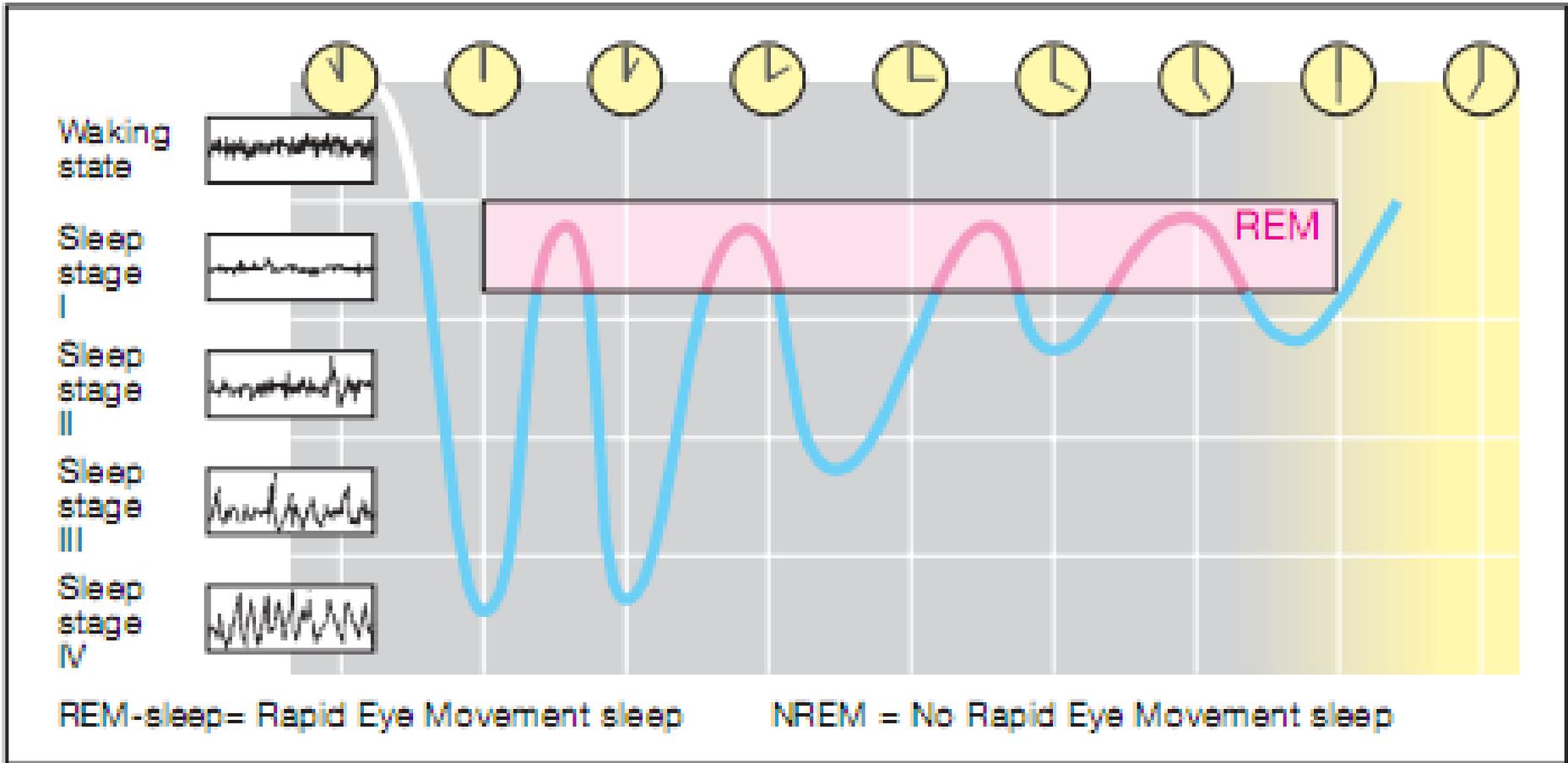


**Снотворные,
противосудорожные,
противоэпилептические,
противопаркинсонические
препараты
Этиловый спирт.**

СНОТВОРНЫЕ

Препараты с селективным или неселективным угнетающим действием на ЦНС, которые в терапевтических дозах вызывают или усиливают сон близкий к физиологическому

Структура сна



Succession of different sleep phases during night rest

Классификация снотворных

1. Бензодиазепины :

- *flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, midazolam, triazolam, brotizolam,*

2. Небензодиазепины:

- *zolpidem, zaleplon, zopiclona, eszopiclona*

3. Барбитураты:

- *fenobarbital, barbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital;*

4. Агонисты рецепторов мелатонина:

- *melatonină, ramelteon, tasimelteon;*

5. Антагонисты орексина:

- *suvorexant, almorexant*

Классификация снотворных

6. H1-антигистаминные препараты:

- *difenhidramina, prometazina, doxilamina, cloropiramina;*

7. Препараты других групп:

- Антидепрессанты : *amitriptilină, trazodonă, doxepină, mirtazapină etc.*
- Анксиолитики (транквилизаторы): *fenazepam, clordiazepoxid, diazepam etc.*
- Антипсихотики (нейролептики): *olanzapină, clorpromazină, levomepromazină, droperidol*
- Пр.ГАМК: *oxibat de sodiu, fenibut;*
- Растительные препараты: *valeriană, pasifloră, novo-pasit etc.*
- Алифатические препараты: *Cloralhidrat, bromizoval, carbromal*

8. Комбинированные препараты

- *diazepam+ciclobarbital (reladorm) etc.*
- *fenovbarbital+sedative (corvalol, extraveral, valocordin, barboval);*
- *doxilamină+sedative (bioson, corvaltab extra)*

Классификация снотворных средств по длительности действия

I. короткого (начало 10-15 min, длит. 2-5 ч, T_½ 2-10ч)

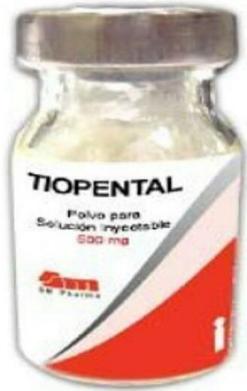
- brotizolam, triazolam, temazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbital, secobarbital, pentobarbital, zolpidem, zopiclonă, melatonină,

II. средней (начало 20-40 min, длит. 4-7 ч, T_½ 10-40ч)

- nitrazepam, flunitrazepam, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, butabarbital, ramelteon, suvorexant

III. длительного (начало 40-60min, длит.8-12ч, T_½ 30-90ч)

- Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.



БАРБИТУРАТЫ КАК СНОТВОРНЫЕ



Фармакодинамика барбитуратов

А. Механизм действия

I. Влияние на ГАМК-эргическую систему:

- Алостерический механизм: связывание с участком на ГАМК рец. и ↑ аффинности к своему медиатору.
- миметический: при больших концентрациях они могут проявлять прямое действие на ГАМК рец.,
- Усиление и увеличение продолжительности действия ГАМК.
- Освобождение и уменьшение обратного захвата ГАМК.

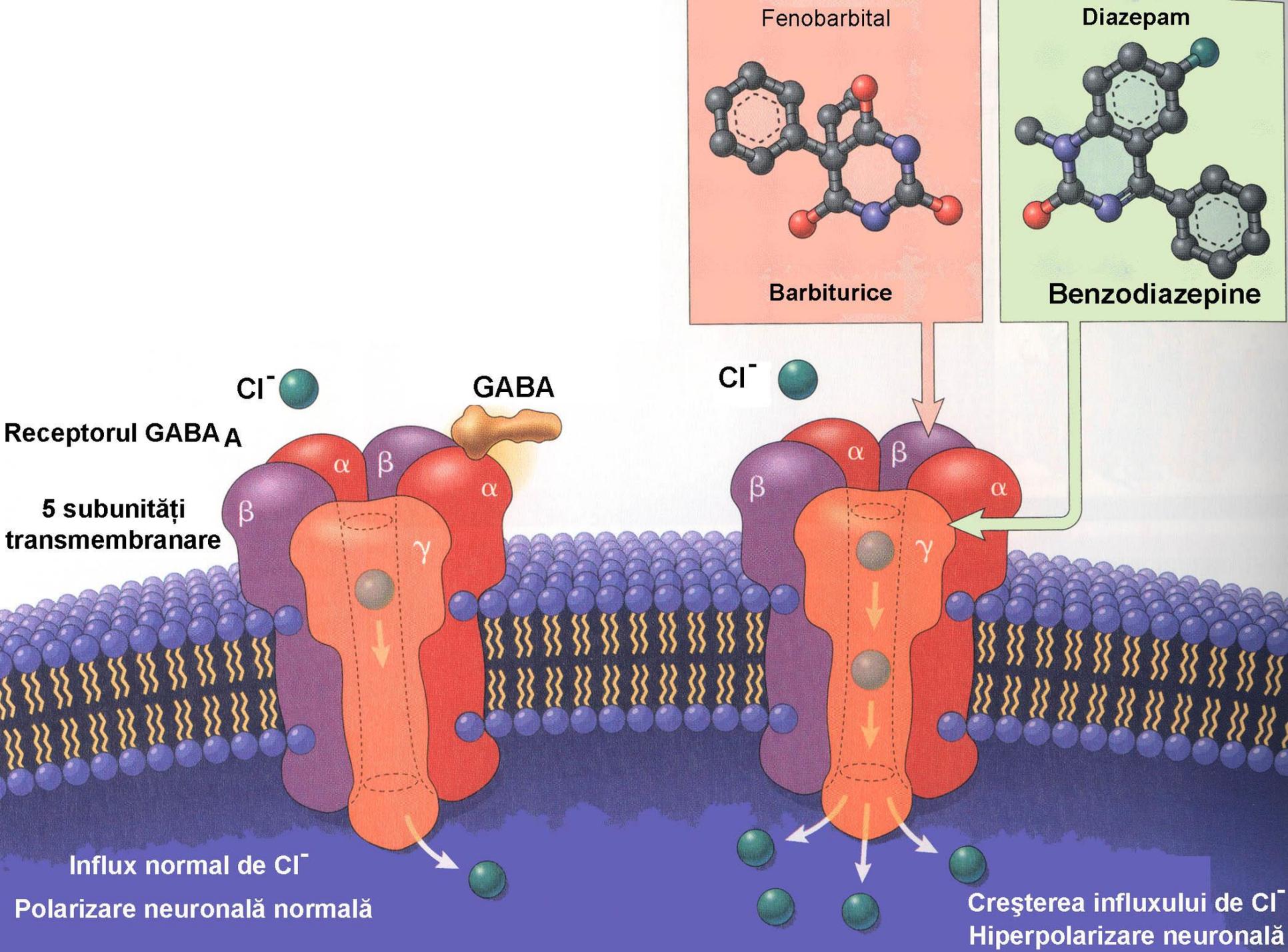
Все эти механизмы приводят к открытию каналов ионов Cl⁻, их входа в клетку и гиперполяризации мембраны

II. Влияние на другие медиаторные системы:

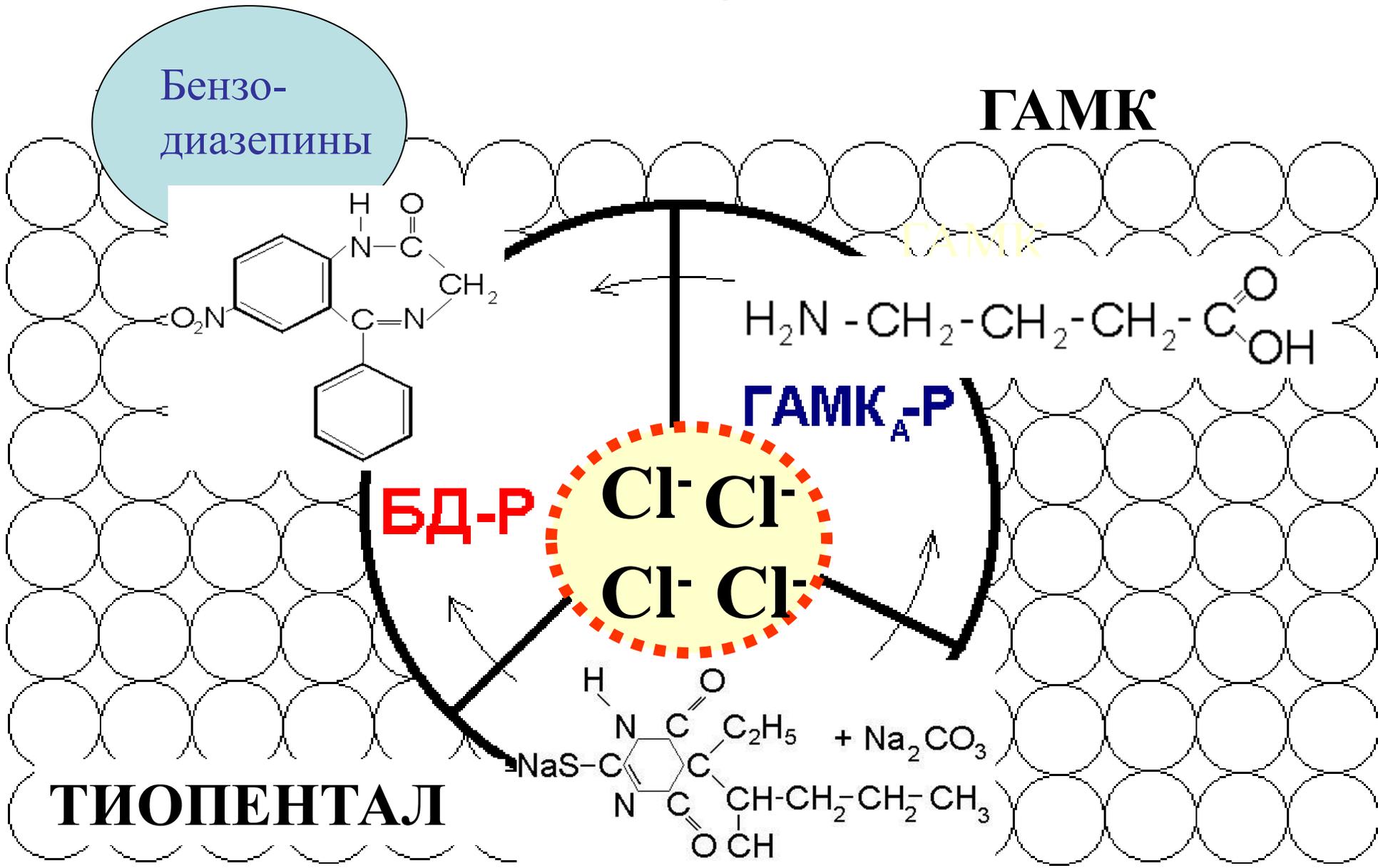
- ↓ деполяризующего действия глутамата и других стимулирующих медиаторов;
- ↓ адренергических и холинергических влияний со ↓ высвобождения медиаторов (анестезирующие дозы);
- Мембраностабилизирующее действие с усилением угнетающего действия на ЦНС.

III. На клеточном уровне:

- Угнетают окисление глюкозы и пирувата,
- Разобщает фосфорилирование от процессов окисления,
- ↓ потребление кислорода на 50%, особенно когда используются как средства для наркоза и только на 10% во время сна.



Механизм взаимного потенцирования действия средств, угнетающих ЦНС



В. Эффекты барбитуратов.

- 1. Снотворный.
 - a) ↑ продолжительность сна;
 - b) Изменяют соотношение фаз сна с ↑ фазы медленного сна и ↓ фазы быстрого сна;
 - c) Ускоряют процесс засыпания;
 - d) ↑ II стадии и ↓ III и особенно IV стадии медленного сна;
 - e) ↓ количества ночных пробуждений;
- 2. Седативный при дозах 1/5 - 1/10 снотворного
- 3. Противосудорожный - для купирования и предупреждения судорог неясной этиологии.
- 4. Общеанестезирующий - при больших дозах особенно для барбитуратов ультракороткого действия .
- 5. Индукция микросомальных ферментов печени

Показания барбитуратов

- **Нарушения сна (гипосомнии);**
- **Психо-вегетативный синдром при спазмах кишечника, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, бронхиальной астме;**
- **Состояния психомоторного возбуждения при интоксикациях или передозировке стимуляторов ЦНС, симпатомиметиков и др.;**
- **При эпилепсии;**
- **Симптоматических судорогах;**
- **Холециститы с холестаазом;**
- **Врожденные гипербилирубинемии (↑ неконъюгированного билирубина) – синдром Jilber и Crigler-Naiara;**
- **Желтуха новорожденных.**

Противопоказания барбитуратов

- **Тяжелая печеночная и почечная недостаточность;**
- **Тяжелая дыхательная недостаточность**
- **беременность;**
- **Артериальная гипотензия;**
- **Поражения миокарда;**
- **Выраженный атеросклероз**
- **кахексия;**
- **Печеночные порфирии;**
- **С осторожностью пожилым из-за опасности судорог.**

Побочные эффекты

- **Эффект последствия:** слабость, сонливость, снижение работоспособности и настроения, реже симптомы возбуждения (у пожилых, при болевом синдроме), двигательное напряжение (la bătrâni), головокружение, головные боли;
- **Феномен отдачи:**
 - a) Возобновление нарушений сна до лечения или они более выражены;
 - b) ↑ числа и длительности фазы быстрого сна;
 - c) Медленное восстановление нормального сна (частые ночные пробуждения, поверхностный сон (II-III stadiu) со сновидениями);
 - d) возбуждение, страх, усталость, снижение работоспособности.
- **Лекарственная зависимость:** психологическая, психическая, физическая (пристрастие, толерантность, абстинентный синдром).
- Депрессии, соматические и неврологические нарушения.
- Аллергические реакции.

Фармакокинетика барбитуратов

- **всасывание**
- Хорошее при пероральном, ректальном и В/м введении.
- Всасывание лучше при приеме на пустой желудок, особенно для натриевых солей
- **Распределение.**
- Связывание с белками плазмы 45-70% для препаратов короткого и среднего действия, а для длительного действия - от 5% до 40-60%.
- Распределение неравномерное и зависит от интенсивности кровотока, липофильности и сродства к тканям.
- Высокие концентрации: в печени и почках → в мышцах и легких.
- В мозге концентрации не больше чем в других тканях.
- Распределение более быстрое для барбитуратов короткого и среднего действия и медленнее для длительного действия.
- При кислом рН-крови распределение увеличивается.
- Проникает через плаценту и создает концентрации равные в плазме матери.
- В меньших концентрациях находится в молоко матери.
- Для липофильных препаратов (pento, - ciclo-, seco- și amobarbital) характерен эффект перераспределения

Фармакокинетика барбитуратов

метаболизм :

- Окисление с образованием полярных, неактивных метаболитов.
- Вторично н-деалкилирование и гидролиз.
- Фенобарбитал – конъюгирование с глюкуроновой кислотой
- при длительном приенении индукция ферментов с усилением собственного метаболизма и других веществ

выведение :

- С мочой в виде метаболитов и в неизменной форме (фильтрация и реабсорбция) в зависимости от кровотока и рН мочи.
- Препараты короткого и среднего действия в форме метаболитов,
- Фенобарбитал и особенно барбитал в не измененной форме.
- выведение барбитуратов, особенно длительного действия, усиливается при подщелачивание мочи
- $T_{0.5}$ - 8-50 ч для препаратов короткого и среднего действия, 60-120 ч для длительного действия.

Острое отравление барбитуратами

- Чаще с суицидальной целью.
- Летальная доза: 1-3 г – препаратов короткого и среднего действия и 5-10 г – для длительного действия

Симптомы через 10-60 min

- А. Прекоматозное состояние – состояние «барбитурового опьянения» замедление речи, спутанность мышления, головные боли, тошнота, рвота.**
- В. Кома устанавливается быстро, спокойная и глубокая.**
- Расслабление мышц, отсутствие рефлексов,
 - брадикардия, ↓ АД до коллапса, расширение зрачков (реже миоз), гипотермия, олигурия, потливость, угнетение дыхания.
- Стадии отравления:
- I – легкая – сонливость без симптомов нарушения дыхания и ССС.
 - II – средняя - с симптомами нарушения дыхания и ССС (но без коллапса и дыхания Чейн-Стокса).
 - III – тяжелая – все симптомы + осложнения.

Острое отравление барбитуратами

Лечение:

- **Большие объемы жидкости и противорвотные (если больной в сознании);**
- **Аспирация из трахеи, интубация и искусственное дыхание;**
- **При ↓ АД – норадреналин, гидрокортизон;**
- **Подщелачивание мочи для ускорения выведения барбитуратов pentru accelerarea eliminării lor (гидрокарбонат натрия, manitol);**
- **Гемодиализ или гемоперфузию;**
- **Дыхательные analeптики (bemegrid, lobelină, cafeină) не оправданы;**
- **Антибиотикотерапия для предупреждения осложнений.**



БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ КАК СНОТВОРНЫЕ

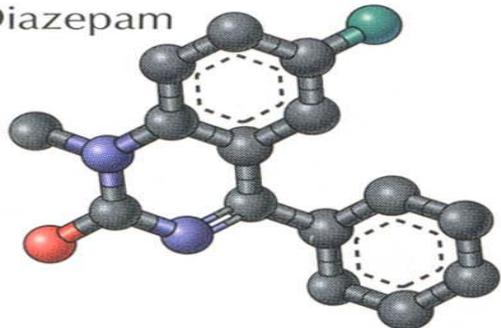


Механизм действия БД

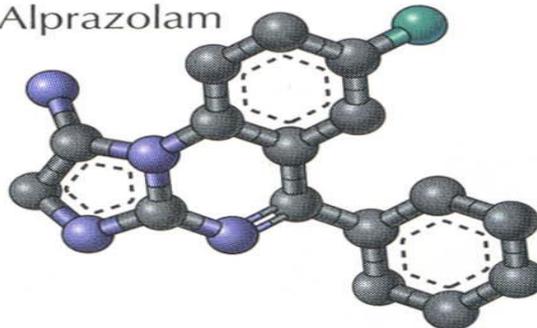
- **Аллостерический:** БД + рец.бензодиазепинов γ -сайта ГАМК-А рец. → вызывают конформационные изменения в ГАМК-А и ↑ сродство к ГАМК → к открытию каналов ионов Cl^- , их входа в клетку и гиперполяризации мембраны .
- БД потенцируют ГАМК-эргические процессы на уровне коры, гипокампа, лимбической системы, черной субстанции, мозжечка и спинного мозга.

Механизм действия БД

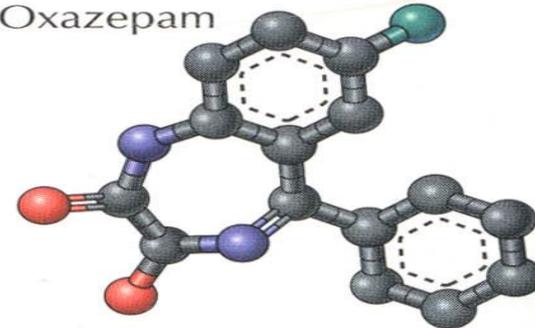
Diazepam



Alprazolam



Oxazepam

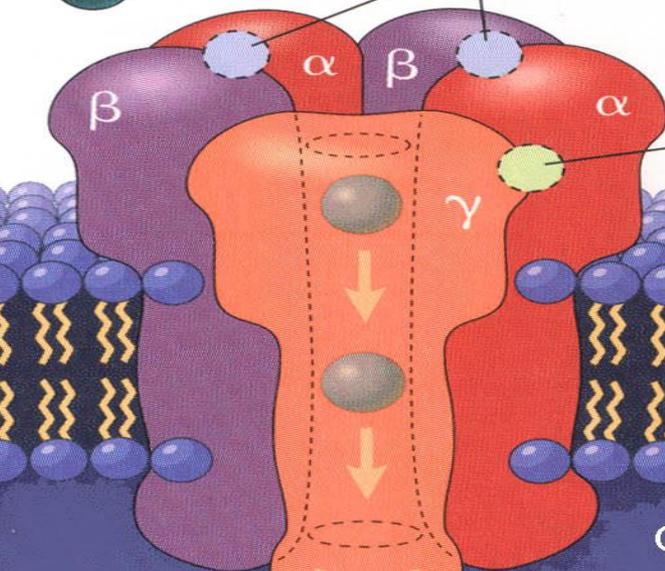


Receptor GABA_A



Situri de legare pentru GABA

Situri de legare pentru benzodiazepine



Creșterea influxului de Cl⁻

Hiperpolarizare neuronală

Reducerea numărului de potențiale de acțiune

Снотворный эффект бензодиазепинов

- **Вызывают чувство удовлетворения от сна;**
- **Ускоряют процесс засыпания;**
- **↑ продолжительность сна;**
- **↓ количество ночных пробуждений;**
- **↑ продолжительность 2ст медленного сна;**
- **↓ 3 особенно 4 ст.;**
- **↓ продолжительность фазы быстрого сна при больших дозах, а у психических больных могут нормализовать соотношение фаз.;**
- **Не изменяют секрецию гормонов во время сна (гормона роста, пролактина и др.);**

Показания к применению БД

- **Лечение нарушений сна (гипосомний);**
- **Лечение соматических заболеваний, предменструального синдрома, и др. (седативный и анксиолитический эффект);**
- **Лечение эпилепсии**
- **Лечение симптоматических судорог;**
- **Для премедикации (предоперационная и преданестезирующее, послеоперационный уход);**
- **неврозы;**
- **Индукция, поддержание или дополнение наркоза;**
- **Абстинентный синдром, delirium tremens, у алкоголиков.**

Побочные эффекты БД

- **Эффект последствия** – слабее проявляется чем у барбитуратов;
- **Феномен отдачи** – слабее проявляется чем у барбитуратов;
- **Лекарственная зависимость** – слабее проявляется чем у барбитуратов (чаще отмечается толерантность и психическая зависимость, абстинентный синдром редкий и слабый);
- **Часто отмечают:** слабость, атаксия, головные боли, нарушения зрения, головокружения, тошнота, рвота, понос, нарушения вкуса;
- **редко:** повышение веса, снижение либидо и нарушения менструального цикла *tulburări menstruale*;
- **Когнитивные нарушения**
- **Парадоксальные реакции у пожилых** (возбуждение, раздражительность.).

Фармакокинетика БД

Всасывание

- Хорошее но скорость *неодинаковое*: diazepam = medazepam = tiazolam > oxazepam, lorazepam > clordiazepoxid (4 ч).
- При ректальном применении хорошо всасывается, особенно у детей в виде раствора,
- Всасывание после в/м – медленное и неравномерное.
- При в/в создаются высокие концентрации.

Распределение

- Связывание с белками плазмы 85-99%,
- Проникает хорошо в мозг, чрез плаценту и в молоко матери.
- V_d - 1-3 l/kg
- Отмечается феномен перераспределения, особенно для липофильных средств

Фармакокинетика БД

Метаболизм

- **Интенсивный в печени путем окисления и глюкуронизации.**
- **Большинство бензодиазепинов образуют активные метаболиты.**
- **Связывание с глюкуроновой кислотой характерно для метаболитов и активных препаратов (короткого действия)**

Выведение

- **Преимущественно почками в виде метаболитов и конъюгатов.**
- **Частично могут выводиться с желчью участвуя в энтеро-гепатической циркуляции и создавая второй пик концентрации в крови.**

Небензодиазепины

- Производные пиразолопиримидинов – залеплон;
- Производное циклопирролона – зопиклон;
- Производное имидазопиридинов - золпидем





Золпидем, залеплон



механизм действия

- Селективный агонист омега1-подтипа бензодиазепиновых рецепторов ГАМК_A-рецепторного комплекса → ↑ чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), → ↑ частоты открытия каналов для ионов хлора → гиперполяризации мембраны, усилению тормозного влияния ГАМК и угнетению нейрональной активности в различных отделах ЦНС.

Влияние на структуру сна

- Ускоряют процесс засыпания
- Не нарушает фаз сна.
- Не оказывал существенного влияния на время глубокого сна (стадии 3 и 4)
- Не оказывал существенного влияния на стадию REM-сна (парадоксальный сон)



Фармакокинетика



Золпидем

- Биодоступность—около 70% (подвергается пресистемному метаболизму).
- T_{max} — 0,5–2 ч (в среднем - 1,6 ч)
- Связывание с белками плазмы— 92,5%
- $T_{1/2}$ — 1,4–4,5 ч

Залеплон

- биодоступность - 30%.
- T_{max} - 1 ч
- Связывание с белками плазмы— $60 \pm 15\%$.
- Все метаболиты залеплона фармакологически неактивны
- После перорального или в/в введения залеплон быстро элиминируется с
- $T_{1/2}$ - 1 ч
- Выводится преимущественно с мочой (70% в течение 48 ч)



Зопиклон



Механизм действия

- Агонист бензодиазепиновых рецепторов (подтипы омега1 и омега2) ГАМК_A-рецепторного комплекса → ↑ чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), → ↑ частоты открытия каналов для ионов хлора → гиперполяризации мембраны, усилению тормозного влияния ГАМК и угнетению нейрональной активности в различных отделах ЦНС.

Фармакокинетика

- Стах достигается через 1–1,5 ч
- Связывание с белками плазмы крови—около 45%
- T_{1/2} — 3,5–6 ч



Агонисты рецепторов мелатонина melatonina, ramelteon, tasimelteon

Фармакодинамика

- Селективность к MT1 и MT2 –рецепторам контролирующее состояние сна-бодрствования;

Mecanismul de acțiune

- Взаимодействуют с MT1 , MT2 –рецепторами мембраныб связанные с G-белками → активируют сигнальные системы и синтез вторичных медиаторов— цАМФ, с изменением концентрации ионов кальция.
- Мелатонин может связываться с кальмодулином и изменять эффекты кальция при взаимодействии с ферментами (adenilatciclaza, fosfodiesteraza), а также со структурными белками
- Мелатонин может связываться с рецепторами ядра с изменением экспрессии генов факторов транскрипции и эффекторных белков, определяющие циркадные ритмы



Агонисты рецепторов мелатонина

Снотворный эффект:

- Восстанавливает и поддерживает физиологический сон
- ↓ латентность наступления сна (процесс засыпания);
- Не влияет на 3 и 4 стадии медленного сна;
- Улучшает процессы адаптации к часовому поясу;
- Улучшает утреннее настроение;
- Вызывает приятные сны;

Плейотропные эффекты:

- ❖ Регулирует биологические ритмы
- ❖ терморегулирующий;
- ❖ анксиолитический
- ❖ антидепрессивный
- ❖ антиоксидантный
- ❖ иммуномодулирующий
- ❖ Регулирует половое развитие.
- ❖ Регулирует ночное АД;
- ❖ эугликемический (снижает уровень глюкозы натощак)



Агонисты рецепторов мелатонина

Показания:

А. Нарушения сна

- ✓ Для усиления наступления сна (начальной гипосомнии)
- ✓ Нарушения сна при: стрессе, неврозах, работе в сменах, смене часового пояса, психосоматической и сосудистой патологии головного мозга;
- ✓ Не рекомендуют для поддержания сна при хронической гипосомнии

В. Для адаптации к биологическим ритмам

Побочные эффекты:

- Головные боли, сонливость
- назофарингит
- Маловыраженный эффект последствия и отдачи



Антагонисты рецепторов орексина

Фармакодинамика

- Suvorexant обратимый антагонист рецепторов орексина тип А и В и предотвращает активацию возбуждающей системы с индукцией и поддержанием сна;

При нарушениях сна :

- Уменьшали латентность сна ;
- Увеличивали общую продолжительность сна (↑ REM) без уменьшения числа ночных пробуждений;
- Не отмечены феномен последствия и отдачи;

Принципы лечения нарушений сна

А. В зависимости от момента проявления:

- **Начальные инсомнии** – нарушение процесса засыпания (препараты короткого действия)
- **Интермитентные инсомнии** - прерывистый сон (препараты средней или длительного действия)
- **Терминальные инсомнии** - раннее просыпание (препараты средней или длительного действия или в момент просыпания короткого действия)

Противосудорожные препараты

Preparatele din diverse grupe farmacologice capabile să înlătore sau să diminueze hipertonusul și contracțiile

musculaturii striate de diferită geneză

1. Симптоматические противосудорожные препараты
2. Противэпелептические
3. Протвопаркинсонические
4. Препараты расслабляющие поперечно-полосатую мускулатуру (центральные миорелаксанты)

Симптоматические противосудорожные препараты

- I. По групповой принадлежности:
- 1. Бензодиазепины: *diazepam, fenazepam, clonazepam, lorazepam, midazolam, etc*
- 2. Барбитураты: *tiopental, metohexital, fenobarbital, barbital, etc.*
- 3. Производные ГАМК: *oxibat de natriu*
- 4. Местные анестетики: *lidocaină*
- 5. Алифатические: *cloralhidrat*
- 6. препараты магния: *magneziu sulfat*
- 7. Нейролептики: *droperidol, clorpromazină, talamonal*
- 8. периферические миорелаксанты: *tubocurarină, pancuroniu, etc.*

Симптоматические противосудорожные препараты

II. По влиянию на центр дыхания:

1. Слабо угнетающие:

- *benzodiazepinele, derivații GABA, anestezicele locale, neurolepticele;*

2. Выраженно угнетающие:

- *barbituricele, derivații alifatici, magneziu sulfat, miorelaxantele periferice.*

Противоэпилептические препараты классификация



А. генерализованные формы эпилепсии

- **Большие припадки**
 - fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, valproatul de sodiu
- **Малые припадки**
 - etosuximida, acidul valproic, valproatul de sodiu, clonazepam, trimetadionă
- **Миоклонические кризы**
 - fenobarbital, acidul valproic, valproat de sodiu, clonazepam
- **Акинетические кризы**
 - clonazepam, nitrazepam
- **Эпилептический статус** (status epileptic)
 - diazepam, clonazepam, lorazepam, fenobarbital sodic, fenitoină sodică



Противоэпилептические препараты

классификация

В. Парциальные формы эпилепсии (простые и сложные)

– *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină. clonazepam, acidul valproic, valproatul de sodiu, vigabatrină, gabapentină, lamotrigin, sultiam*

По клиническому применению

- первой линии (базисные) – *fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, diazepam, etosuximidă.*
- Второй линии (резервные) – *acetazolamida, lamotrigin, vigabatrină, gabapentină, trimetadionă, sultiam etc.*



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

• Мембраностабилизирующее действие

– блокада натриевых каналов с нарушением деполяризации мембран – *fenitoină, carbamazepină, acidul valproic, fenobarbital în doze mari;*

– блокада кальциевых каналов тип Т с нарушением деполяризации мембран – *etosuximidă, trimetadionă, fenobarbital în doze mari;*

– открытие каналов для хлора с входом в клетку и гиперполяризацией мембран – *benzodiazepinele, barbituricele*

• Накопление ГАМК путем блокады обратного возврата или метаболизма и потенцированием его действия

Acidul valproic, valproatul de sodiu, fenitoină, vigabatrină, gabapentină.

• Антагонизм в аденозином в мозге – *carbamazepină.*

• Нарушение освобождения стимулирующих медиаторов (глутамата etc.) – *lamotrigina, fenitoina, acidul valproic, carbamazepina.*

• Ингибирование карбоангидразы в эпилептогенном очаге

Acetazolamida, sultiam.

Фармакокинетика противоэпилептических средств

- хорошо всасываются с некоторыми исключениями (fenitoiñă, fenobarbital);
- биодоступность 90%;
- Смах после однократного применения через 3-8 ч, а стабильная концентрация - через 10-15 дней;
- связывание с белками значительна для fenitoiñă, diazepam, acidul valproic, acetazolamida и незначительна для др.препаратов.

-

Фармакокинетика

противоэпилептических средств

- **Метаболизм интенсивен в печени;**
- **gabapentina, felbamat, acetazolamida не подвергаются метаболизму;**
- **в процессе метаболизма образуются активные метаболиты (primidona, diazepam, carbamazepina, trimetadiona);**
- **некоторые препараты (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, diazepam) являются индукторами ферментов печени;**
- **выведение в форме метаболитов, а для некоторых в неизменной форме (gabapentina, acetazolamida, felbamat);**
- **$T_{0,5}$ - от 2 до 90 ч (15-50 ч.)**

Классификация противопаркинсонических средств

А. Препараты, влияющие на дофаминовую систему

- 1. препараты восстанавливающие запас дофамина
 - Levodopa, droxidopa
 - Комбинированные препараты: levodopa+benserazida (madopar) , levodopa+carbidopa (sinemet, zimox, nakom)
- 2. Агонисты дофамина или дофаминомиметики
 - а) Прямое действия – bromocriptina, pergolid, lisurid, tergurid, delergopril, ropinirol, pramipexol
 - б) Непрямого действия :
 - Селективные ингибиторы MAO-B - selegilina
 - Ингибиторы КОМТ – tolcaron, entacaron
 - Препараты увеличивающие освобождение дофамина из пресинаптической мембраны – amantadina, memantina, carmantadina, bemantan.



Классификация противопаркинсонических средств

В. Препараты уменьшающие тонус парасимпатической системы (центральные холиноблокаторы):

- Trihexifenidil, biperiden, prociclidina, pridinol, benactizina, dietazina, orfenadrina

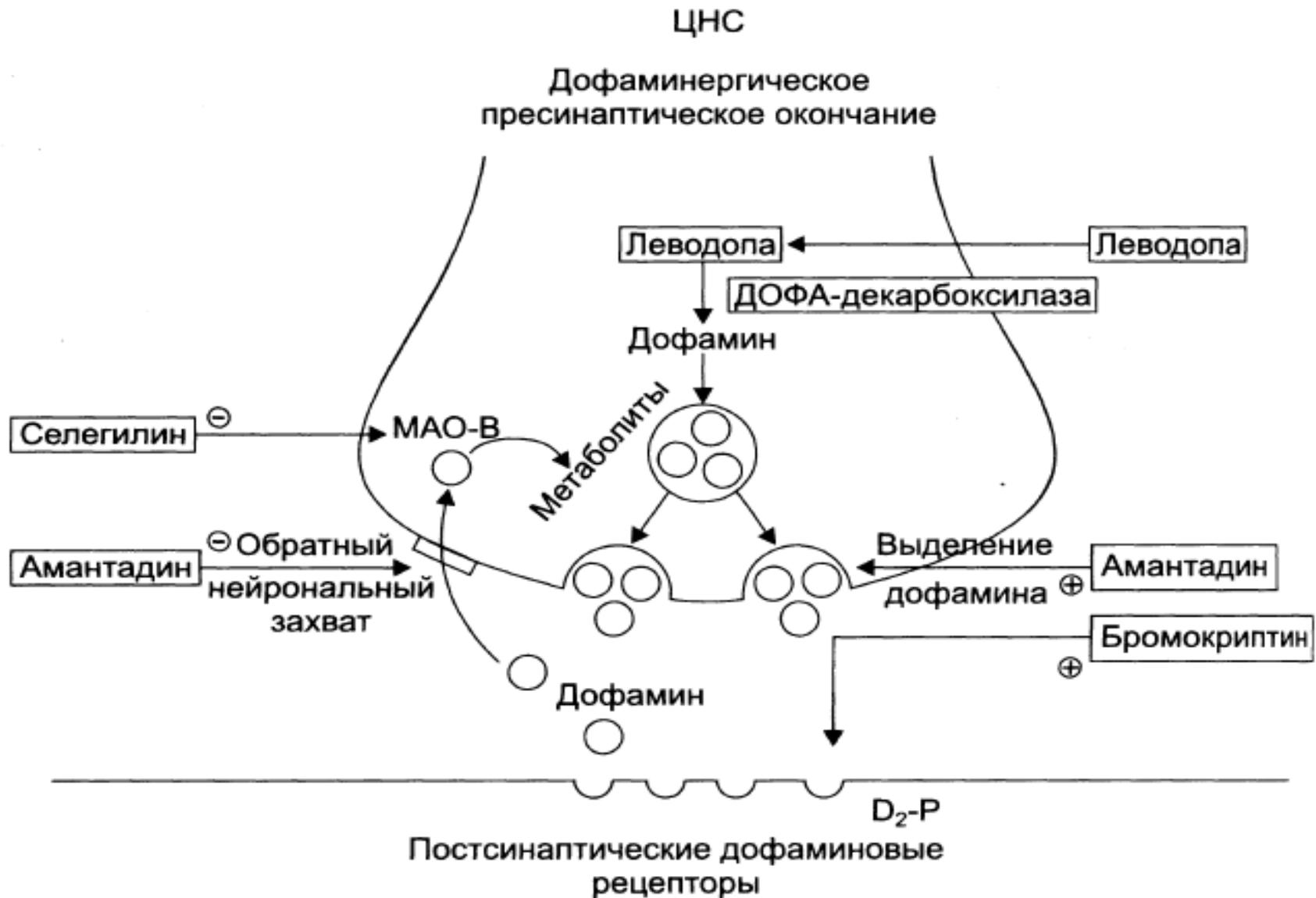
С. Препараты ингибирующие NMDA-глутаматэргические рецепторы

- amantadina, bemantan etc.

Д. Вспомогательные препараты

- Н1- антигистаминные,
- анксиолитики,
- Центральные миорелаксанты,
- антидепрессанты,
- Нестероидные протвовоспалительные препараты,
- Периферические холиноблокаторы,
- β-адреноблокаторы,
- Антагонисты кальция.





Современные лекарственные методы лечения БП: мишени и препараты

Препараты расслабляющие поперечно-полосатую мускулатуру (центральные миорелаксанты)

- 1). Бензодиазепины – *diazepam, fenazepam, tetrazepam.*
- 2). Агонисты ГАМК – *fenibut, baclofen.*
- 3). Пр.бензоксазона – *clorzoazona, miolgina*
- 4). карбаматы – *meprobamat*
- 5). Разных групп – *mefenezina, tolperison (midocalm), tizatidină (sirdalud)*



Бензодиазепины как центральные миорелаксанты

- Блокируют моно- или полисинаптические спинальные пути;
- *Действуют на уровне ретикулярной формации и спинного мозга;*
- Потенцируют ГАМК-эргические процессы;
- *Возможно стимулируют освобождение ГАМК;*
- Миорелаксирующий эффект коррелирует с анксиолитическим;
- *Расслабление скелетных мышц проявляется при более высоких дозах, которые оказывают выраженный угнетающий эффект на ЦНС;*
- При больших дозах могут вызвать нервно-мышечный блок;





Показания к применению

- Психическая напряженность с повышенным тонусом мышц;
- Спастические состояния неврологического или реактивного, особенно ревматического генеза;
- Спастические состояния при поражениях спинного мозга;
- Болевой синдром при спазмах разгибательных мышц;
- Иногда при гемиплегии;
- У детей с церебральной мышечной гипотонией



Препараты из разных групп.

- **Tizanidina** блокирует полисинаптические пути, особенно на уровне спинного мозга и обусловленной блокадой действия стимулирующим аминокислот на уровне вставочных нейронов, а также обладает центральным альфа₂-адреномиметическим действием
- показания :
- Болевые спазмы мышц при спондилозе;
- После хирургических вмешательств по поводу грыж позвоночника или остеоартрита тазобедренного сустава;
- Спастические состояние неврологического генеза (боковой амниотической склероз, инсульты хроническая миелопатия).



ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРТА ЭТИЛОВОГО

- **Вяжущее действие** — результат дегидратации белков эпителия кожи
- **Раздражающее действие** — возбуждение чувствительных нервных окончаний липофильными молекулами спирта, способными быстро проникать в глубокие слои кожи, проявляется жжением, гиперемией
- **Местное анестезирующее действие** — потеря чувствительности после раздражения
- **Бактерицидное действие** — следствие дегидратации и денатурации белков бактерий.
- в водной среде максимальным бактерицидным эффектом обладает 96 % спирт этиловый, а в белковой среде - 70 % спирт, у которого слабее вяжущие свойства и выше способность проникать в глубокие слои кожи, потовые и сальные железы..

РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРТА ЭТИЛОВОГО

- Спирт этиловый, раздражая чувствительные окончания кожи, вызывает сегментарные трофические рефлексy и оказывает отвлекающее-обезболивающее действие.
- При приеме внутрь этилового спирта:
 - в слабых концентрациях возникают учащение дыхания, тахикардия, колебания АД.
 - в высоких концентрациях вызывает брадикардию, артериальную гипотензию, рвоту, пилороспазм, угнетение дыхания.

Применение этилового спирта в медицине

- применяют для профилактики пролежней и предупреждения образования пузырей при ожогах (96 % спирт этиловый).
- при обморожениях для согревающих компрессов, растирания (20 — 40 % спирт этиловый).
- Обезболивание при ожогах;
- Обезболивание при невралгии тройничного нерва, иноперабельных опухолях (96 % спирт этиловый вводят в нервные стволы и симпатические ганглии).
- для стерилизации хирургических инструментов (96 % спирт этиловый);
- для обработки рук хирурга и операционного поля (70 % этиловый спирт);
- В качестве экстрагента и консерванта действующих веществ растительного происхождения
- при бронхите, радикулите (компрессы), при отите (капли ушные) (20 —40%)
- для повышения аппетита и восстановления функций пищеварительного тракта больным в период реконвалесценции(слабые растворы спирта в виде столовых вин, пива, кумыса кратковременно и в ограниченном объеме).
- для парентерального питания в критических случаях (50 — 70 г в сутки - 100г этанола освобождается примерно 700 ккал).
- Для профилактики простуды (после свершившегося переохлаждения и возвращения пострадавшего в тепло. – в небольших количествах)

Влияние спирта этилового на ЦНС

- Спирт этиловый угнетает ЦНС подобно средствам для наркоза
- характерны длительная стадия возбуждения и малая широта терапевтического действия.
- Употребление алкогольных напитков перед сном облегчает засыпание, но уже в первую ночь укорачивается быстрый сон, становятся более частыми и продолжительными пробуждения, возникают частые эпизоды остановки дыхания во сне (обструктивное апноэ).

Влияние спирта этилового на ЦНС

Установлена корреляция между концентрацией спирта этилового в крови и степенью опьянения.

1. Легкое опьянение (1 — 1,5 г/л)

- Состояние расслабления и успокоения, быстро сменяемое эйфорией, самонадеянностью, болтливостью, чрезмерным оживлением, ростом двигательной активности, расстройством координации движений.
- Снижаются интуиция, самоконтроль, критическое отношение к себе и окружающим, возникает переоценка собственных возможностей, ухудшаются умственная и физическая работоспособность, цветоощущение, пространственное видение и способность оценивать расстояние до предметов, падает острота зрения.
- По мере усиления опьянения нарушается эмоциональное восприятие: у одних людей возникает беспричинная веселость, у других — появляются агрессия, гнев, подозрительность.
- Усиливается торможение коры больших полушарий, из-под ее влияния освобождаются подкорковые центры.

2. Средняя степень опьянения (1,5 — 3 г/л)

- Бессвязная речь, шаткая походка, диплопия, нистагм, так как нарушаются функции коры больших полушарий, базальных ганглиев, мозжечка, центра глазодвигательного нерва в среднем мозге, спинного мозга.

3. Тяжелое опьянение (3 — 5 г/л)

- Сопорозное состояние, затем кома с нарушением функции теплового центра гипоталамуса и жизненно важных центров продолговатого мозга: появляются судороги, гипотермия, холодный липкий пот, угнетение дыхания, сердечной деятельности, падение АД, гиповолемия, отек мозга и легких. Вначале нарушается внешнее дыхание из-за обтурационно-аспирационных осложнений, при глубокой коме происходит угнетение дыхательного центра.

Влияние спирта этилового на сердечно-сосудистую систему

- Спирт этиловый даже при одно кратном приеме оказывает капилляротоксическое действие.
- При повторном употреблении он вызывает микроангиопатию, артериосклероз, периваскулярные кровоизлияния и фиброз, повышает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Эти нарушения наиболее выражены в головном мозге, сердце, легких, почках.
- В головном мозге возникают набухание и дистрофия астроцитов гематоэнцефалического барьера с утратой их способности препятствовать поступлению спирта этилового к нейронам , появляются кровоизлияния, микроочаги некрозов. При тяжелой интоксикации развиваются алкогольная энцефалопатия , тромботический инсульт, геморрагии в субарахноидальное пространство и желудочки мозга.

Влияние спирта этилового на сердечно-сосудистую систему

- В малых дозах спирт этиловый вызывает тахикардию и угнетает сосудодвигательный центр с расширением сосудов кожи и субъективным ощущением тепла.
- Прием большого количества спирта → нарушению сердечной деятельности и сильному угнетению сосудодвигательного центра.
- при хроническом алкоголизме → фибрилляция предсердий, суправентрикулярные тахикардии, ишемическая болезнь сердца вплоть до инфаркта миокарда, дилатационная кардиомиопатия, миокардит.
- В кардиомиоцитах нарушается депонирование ионов кальция, подвергаются деструкции митохондрии и миофибриллы, накапливаются триглицериды, усиливаются перекисное окисление липидов и образование провоспалительных цитокинов.
- развитие артериальной гипертензии → освобождением катехоламинов, ростом содержания ангиотензина II в головном мозге, сердце и крови, гипокалиемией и гипомagneмией, патологией почек

Влияние спирта этилового на органы пищеварения

- 3-12% - повышает секрецию желудочного сока (особенно соляной кислоты),
- 15-20% - повышает секрецию желудочного сока, но из-за раздражения слизистую оболочку желудка, вызывает гиперпродукцию слизи.
- 25-50% - ↓ секрецию желудочного сока , гиперпродукцию слизи.
- 60-96% - оказывает прижигающее влияние с компенсаторным ростом секреции слизи, вызывает пилороспазм. При хроническом алкоголизме сначала развивается гиперацидный эрозивный гастрит, затем возникает хронический атрофический гастрит и рак желудка.

Поджелудочная железа

- Поражается эндокринная часть, а при длительном применении развивается хронический панкреатит и атрофия.

Печень

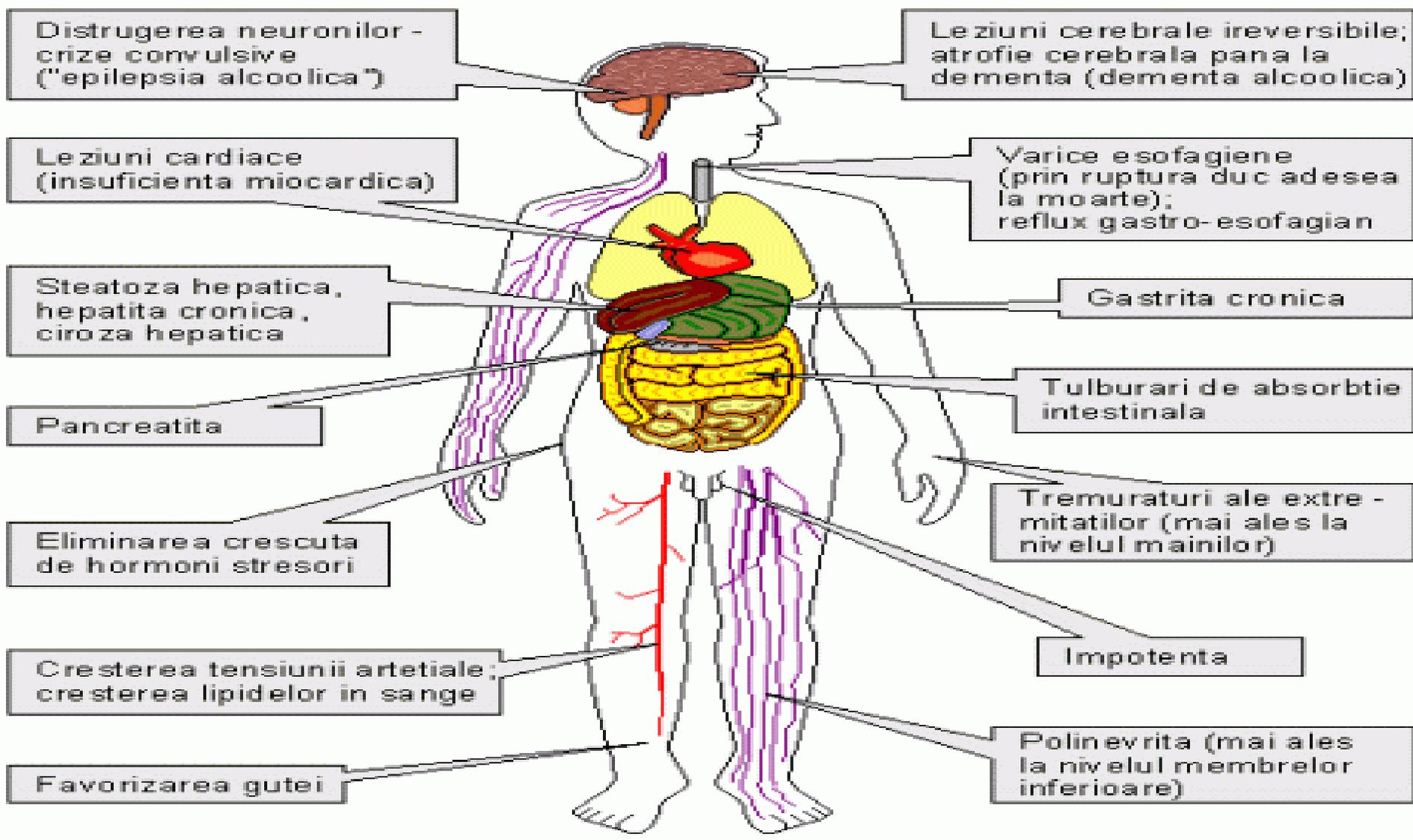
Гепатотоксичность

- усиливаются синтез жирных кислот и их эстерификация с образованием триглицеридов;
- повышается захват жирных кислот из плазмы за счет новообразования транспортного связывающего белка;
- возрастает продукция холестерина и его эфиров;
- снижается активность лизосомальных липаз, катализирующих расщепление нейтрального жира;
- тормозится β -окисление жирных кислот в митохондриях;
- нарушаются включение жиров в липопротеины очень низкой плотности и элиминация липопротеинов в кровь



Рис. 5. Механизм развития алкогольной жировой дистрофии печени

Хронический алкоголизм



Всасывание этилового спирта

- **небольшое количество всасывается через слизистую ротовой полости и пищевода;**
 - **около 20% в желудке и 80% в тонком кишечнике**
 - **при нерегулярном применении возникает спазм привратника с задержкой эвакуации из желудка. Из-за раздражающего действия на слизистую возникает рвота;**
 - **при постоянном использовании эвакуация из желудка не изменяется, рвоты не возникает, абсорбция максимальна;**
 - **всасывание зависит от концентрации алкоголя.**
 - **а) алкоголь, используемый в низких концентрациях, в горячем состоянии и содержащий CO₂, абсорбируется более интенсивно;**
 - **б) в высоких концентрациях медленнее всасывается из-за вяжущего, сосудосуживающего действия и нарушения эвакуации из желудка;**
- **натощак всасывается за 30-80 минут,**
 - **после еды - через 90-180 минут.**

Распределение этилового спирта

- Этиловый спирт очень хорошо растворяется в воде и умеренно в липидах;
- Проникновение зависит от степени гидратации тканей и концентрации жира.
- распределение происходит за 1-1,5 часа, когда концентрация в крови выше, чем в тканях;
- имеет высокий тропизм к мозгу из-за высокой гидратации, богатой васкуляризации и специфического сродства липидов
- концентрация в головном мозге увеличивается даже во время выведения, что объясняет длительное действие на ЦНС по сравнению с его динамикой в крови;
- алкоголь создает более высокие концентрации в простате, яичках и сперме;
- хорошо проникает через плацентарный барьер;
- степень концентрации при отравлении;

I - легкая	- 0,5-1,5 mg% (0,006-0,015g/l)
II - средняя	- 1,5-2,5 mg% (0,015-0,025g/l)
III - тяжелая	- 2,5-3,5 mg% (0,025-0,035g/l)
IV - щяунь тяжелая	- 3,5-6,0 mg% (0,035-0,06g/l)
V - смертельная	- 6,0 mg% (> 0,06g/l)

Метаболизм этилового спирта

Первый этап — окисление спирта этилового в уксусный альдегид (ацетальдегид) с участием трех ферментных систем.

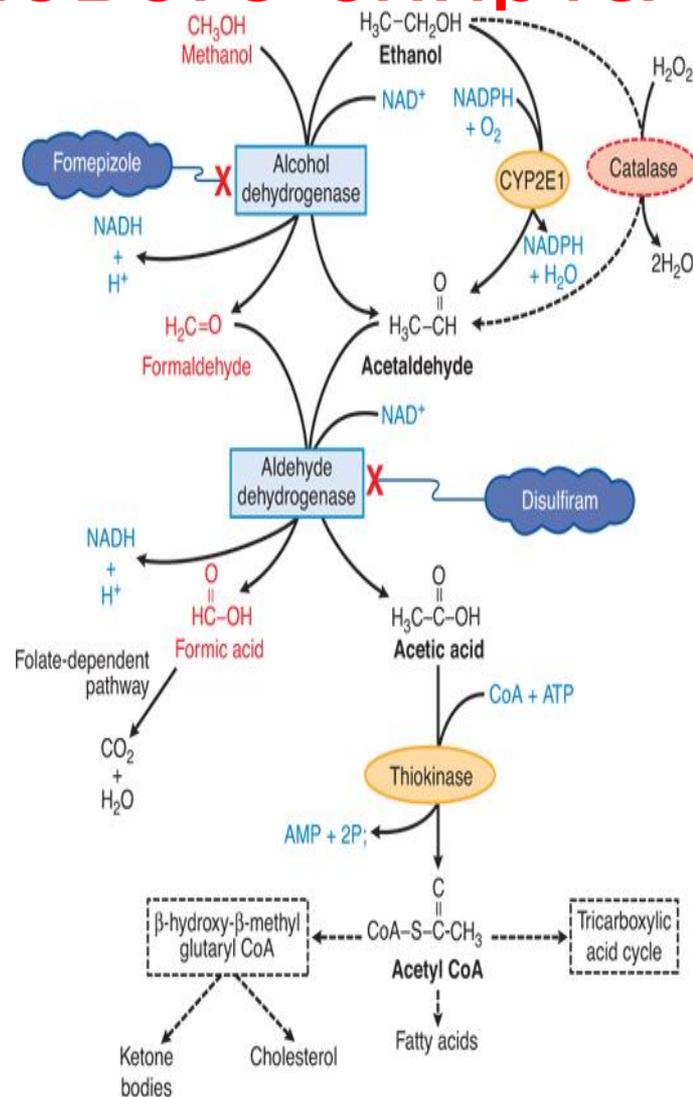
1. **Окисление алкогольдегидрогеназой (70 — 80% спирта этилового)** Интенсивность алкогольдегидрогеназной реакции лимитирована реокислением НАД•Н в НАД+. Известны три изофермента алкогольдегидрогеназы.

2. **Окисление микросомальной этанолюкисляющей системой с участием цитохрома P-450 (10 — 20% спирта этилового):**

- Этанолокисляющая система микросом включается при высокой концентрации спирта этилового в крови, когда недостаточно окисления только алкогольдегидрогеназным механизмом. Цитохром P-450 легко подвергается индукции при злоупотреблении алкогольными напитками. Это сопровождается ускорением биотрансформации лекарственных средств и развитием фармакокинетической несовместимости.

3. **Окисление пероксид-каталазной системой (10 — 15% спирта этилового):** каталаза, оксидаз и пероксидаза

- Каталаза, локализованная в пероксисомах и митохондриях, в 4 — 5 раз активнее алкогольдегидрогеназы,



Острое отравление алкоголем - лечение

- удаления спирта этилового из желудка. - при сохраненном сознании назначают рвотные средства (апоморфин).
- **При отсутствии сознания и у детей раннего возраста желудок промывают 2 % раствором натрия гидрокарбоната.**
- Уголь активированный плохо сорбирует спирт.
- при ацидозе - натрий гидрокарбонат,
- при гипогликемии - глюкозу или кальция фруктозо-1,6-дифосфат (эти углеводы также ускоряют инактивацию спирта этилового алкогольдегидрогеназой,
- при электролитных нарушениях - кальция хлорида и панангин (аспарагинаты калия и магния).
- При нарушении дыхания - искусственная вентиляция легких –
- В вену вводят антагонист опиоидных рецепторов налоксон.
- Назначение аналептиков (бемегрид, никетамид) не рекомендуется вследствие опасности судорог и неадекватного повышения потребности головного мозга в кислороде.
- Для поддержания функций ССС - плазмозаменители и преднизолон.
- щелочной форсированный диурез (натрия гидрокарбонат, фуросемид, маннит).
- улучшение антитоксической функции печени (силимарин, эссенциале)
витамины группы *B, C и E*.

Этанол – синдром отмены

- 1 линия - бензодиазепины короткого действия
 - Лоразепам или оксазепам для пациентов с болезнями печени (требуется более частое наблюдение)
- Резервные: бензодиазепины длительного действия (например, хлордиазепоксид)
- вспомогательные препараты: бета-адреноблокаторы,
- клонидин, фенотиазины и противосудорожные средства

Препараты для лечения адкоголизма

A. апробированные FDA și EC:

Антагонист опиоидных рецепторов - naltrexona,

Антагонист NMDA рецепторов - acamprosate,

Ингибиторы ацетальдегида - disulfiram;

B. неапробированные FDA (частично EC):

•Противоэпилептические: topiramate, gabapentina, pregabalina;

•Агонисты ГАМК: baclofen

C. В перспективе:

•Антипсихотики (нейролептики)- aripiprazole, cleviprazole, обладающие множественными фармакологическими свойствами (главное влияние на дофаминовые и серотониновые рецепторы)

•Антидепрессанты:

a)Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: fluoxetine, sertraline;

b)Неселективные ингибиторы обратного захвата медиаторов: duloxetine, venlafaxine;

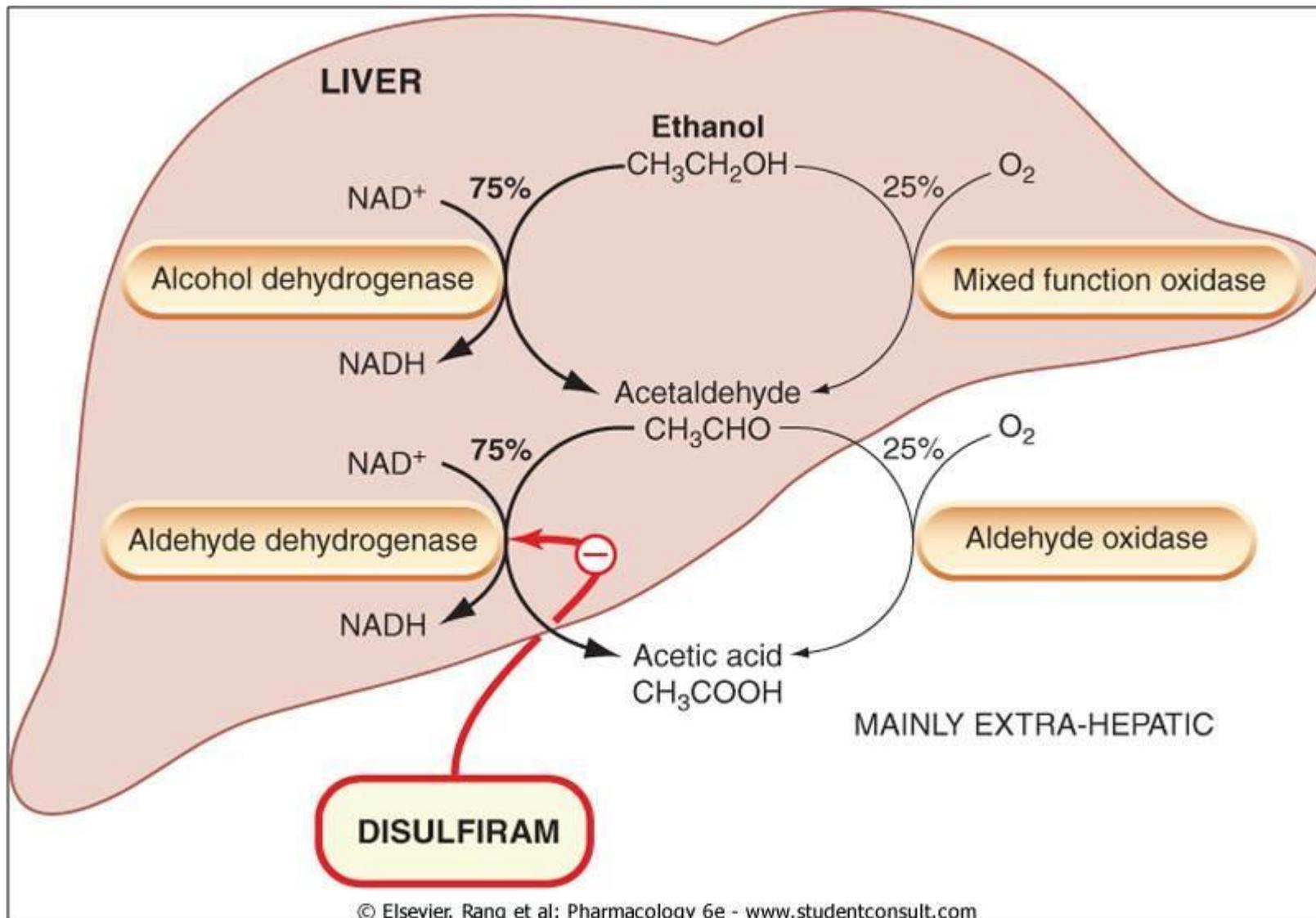
•Антагонисты опиоидных рецепторов: nalmefene;

•Антагонисты серотонина: ondansetron;

•Альфа-1-адреноблокаторы: prazosin, doxazosin,

•Антагонисты NMDA рецепторов: memantine;

Механизм действия дисульфирама





Дисульфирам



- Дисульфирам, при сочетании с алкоголем, вызывает следующие эффекты:
 - со стороны дыхания (одышка, кашель),
 - со стороны ЖКТ (тошнота, рвота),
 - со стороны ССС (гиперемия кожи, приливы тепла, тахикардия, повышение АД,
 - неврологические (пульсирующая головная боль, тревога, страх).
- При больших дозах алкоголя: ↓ АД, бледность, кардиалгии, спутанность сознания, судороги
- Повторное применение (2 - 4 дня) создает негативный синдром.

Disulfiram:

- Всасывается быстро и полностью,
- Медленно метаболизируется и выводится,
- Эффект через 3-4 ч и достигает максимума через 12 ч,
- Симптомы интоксикации ацетальдегидом после приема алкоголя достигаются через 4-5 дней от применения дисульфирама.

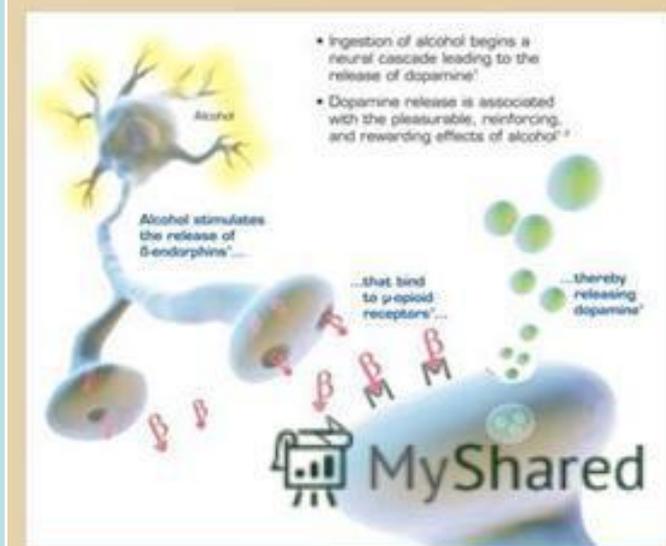
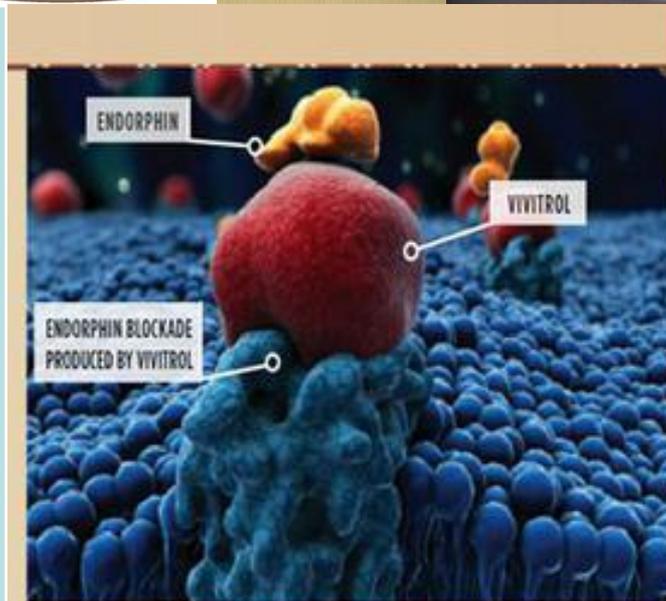
Лекарства вызывающие дисульфирамовые реакции

- Противовирусные - abacavir
- Противомикробные:
 - ✓ Цефалоспорины - cefamandol, cefmetazol, cefonicid, cefoperazonă, cefotetan, ceftriaxon, cefuroxim, moxalactam
 - ✓ Амфениколы – Cloramfenicol;
 - ✓ Комбинированные сульфаниламиды- Cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)
 - ✓ Противогрибковые – griseofulvina, ketoconazol,
 - ✓ Противотуберкулезные - hidrazine (izoniazida);
 - ✓ Пр.нитрофурана- furazolidona, nitrofurantoina;
 - ✓ Пр.нит роимдазола - metronidazol, ornidazol, tinidazol, benznidazol;
 - ✓ Противопротозойные – mepracrina;
- Нитраты – nitroglicerina;
- Диуретики: acid etacrinic;
- Иммуносупрессоры– pimecrolimus, tacrolimus;
- Антиандрогенный - nilutamida;
- Анальгетики-антипиретики – fenacetina;
- НПВС – fenilbutazona;
- Альфа-адреноблокаторы – fentolamina, tolazolina;
- Бета-адреноблокаторы – propranolol;
- Противодиабетические - clorpropamida, glibenclamida, gliburida, tolbutamida;

Механизм действия налтрексона



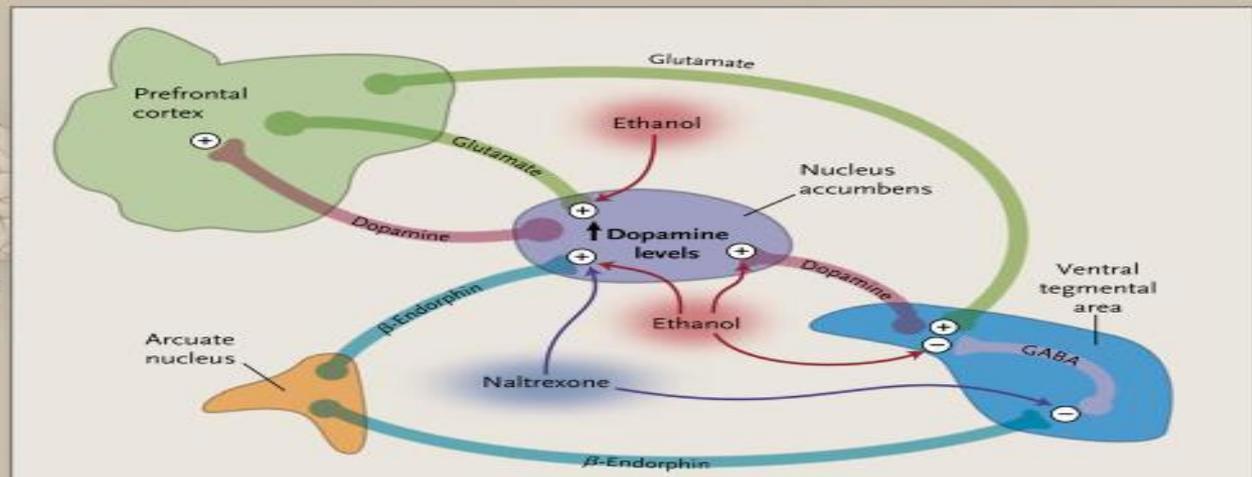
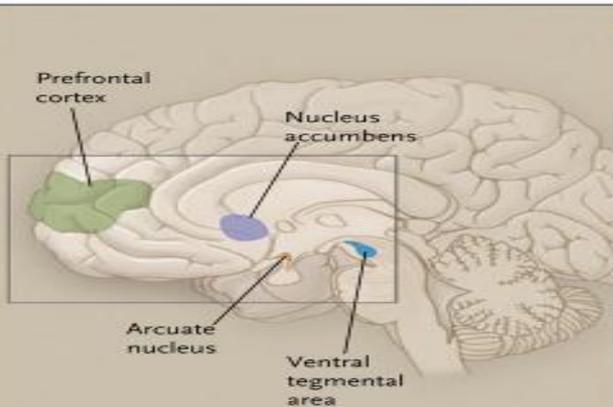
Налтрексон блокирует μ -рецепторы в дофаминергических нейронах лимбической системы (модулирует эмоции, желание) \Rightarrow алкоголь и опиоиды не действуют на эти рецепторы \Rightarrow не высвобождается дофамин, ответственный за повторное потребление и патологическое влечение \Rightarrow постепенно уменьшает желание потреблять алкоголь или опиоиды



Налтрексон



- антагонист μ - и κ -опиоидных рецепторов;
- опиоидный антагонизм к **nucleul accumbens** и снижает количество высвобождаемого дофамина;
- блокирует действие эндогенных опиоидов, выделяемых алкоголем, и препятствует выделению дофамина \Rightarrow снижает эйфорию и аппетит;
- Предотвращает выделение дофамина, вызванного алкоголем, \Rightarrow тем самым снижает токсическое действие алкоголя.
- используется для лечения расстройств и эффективен для снижения потребления алкоголя и влечения;
- снижает частоту и интенсивность потребления алкоголя,
- снижает риск рецидива при чрезмерном потреблении алкоголя
- уменьшает количество напитков и дней чрезмерного потребления алкоголя
- увеличить показатели воздержания от потребления алкоголя;



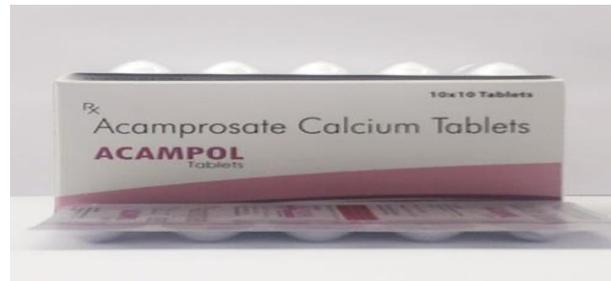
Механизмы действия акампросата

- модулирование функциональную активность нескольких нейромедиаторных систем:
 - снижение нейрональной гипервозбудимости посредством подавления активности глутаматергических медиаторных систем (опосредуемой N-метил-D-аспартатными рецепторами) и ослабление функции потенциалзависимых кальциевых каналов;
 - стимуляция тормозной ГАМК-ергической нейротрансмиссии;
 - подавление активности опиатных нейромедиаторных систем;
 - стимуляция серотонинергической активности;
 - угнетение норадренергической активности;
 - ингибирование антиацетальдегида;
 - стабилизация мембран;
 - нейтрализация свободных радикалов.



Акампросат (ацетилгомотауринат кальция)

- более длительный период воздержания от алкоголя;
- более высокие показатели полного воздержания;
- более длительное время до первой порции алкоголя;
- более эффективен в поддержании абстиненции у пациентов, которые воздерживались до начала терапии
- увеличению количества дней воздержания.



Противопоказания и побочные эффекты акампросата

- **Противопоказания:**
 - Индивидуальная чувствительность к препарату,
 - беременные и кормящие грудью,
 - больные с выраженным нарушениями функции почек и печени,
 - детям и лицам преклонного возраста
- **Побочные реакции:**
 - ❑ диаррея (у 7-20% пациентов)
 - ❑ Реже - боли в животе, тошнота, рвота, головокружение, сонливость, головная боль



Взаимодействие алкоголя и лекарств

- **психостимуляторы+ алкоголь**: tahicardie, somnolență, amețeli, convulsii;
- **противоаллергические + алкоголь** : stare de somnolență, amețeli, risc de supradozaj;
- **антидепрессанты + алкоголь** : ↑ТА, somnolență, depresie, ↓ funcției motorii;
- **антибиотики + алкоголь** : reducerea efectului medicamentului, greață, cefalee, tahicardie, agravarea infecțiilor;
- **анксиолитики + алкоголь** : efect sedativ, ↑ТА, depresie;
- **кофеин+ алкоголь** : reducerea efectului alcoolului, ↑ riscul intoxicației periculoase cu acesta;
- **протвокашлевые + алкоголь** : amețeli, somnolență, efecte negative asupra sistemului nervos, respirator și cardiac;
- **НПВС+ алкоголь** : sângerări gastrice, lezarea ficatului.
- **glipizida, metformina+ алкоголь** : hipoglicemie, greata, vomă, cefalee, tahicardie;
- **Warfarina+ алкоголь** : hemoragii interne, risc de accidente vasculare cerebrale sau de infarct miocardic.
- **Izosorbid, nitroglicerina+ алкоголь** : somnolenta, amețeli, risc crescut de supradozaj, dificultati de respiratie, tulburari motorii, comportament neobisnuit si tulburari de memorie.

Взаимодействие алкоголя и лекарств

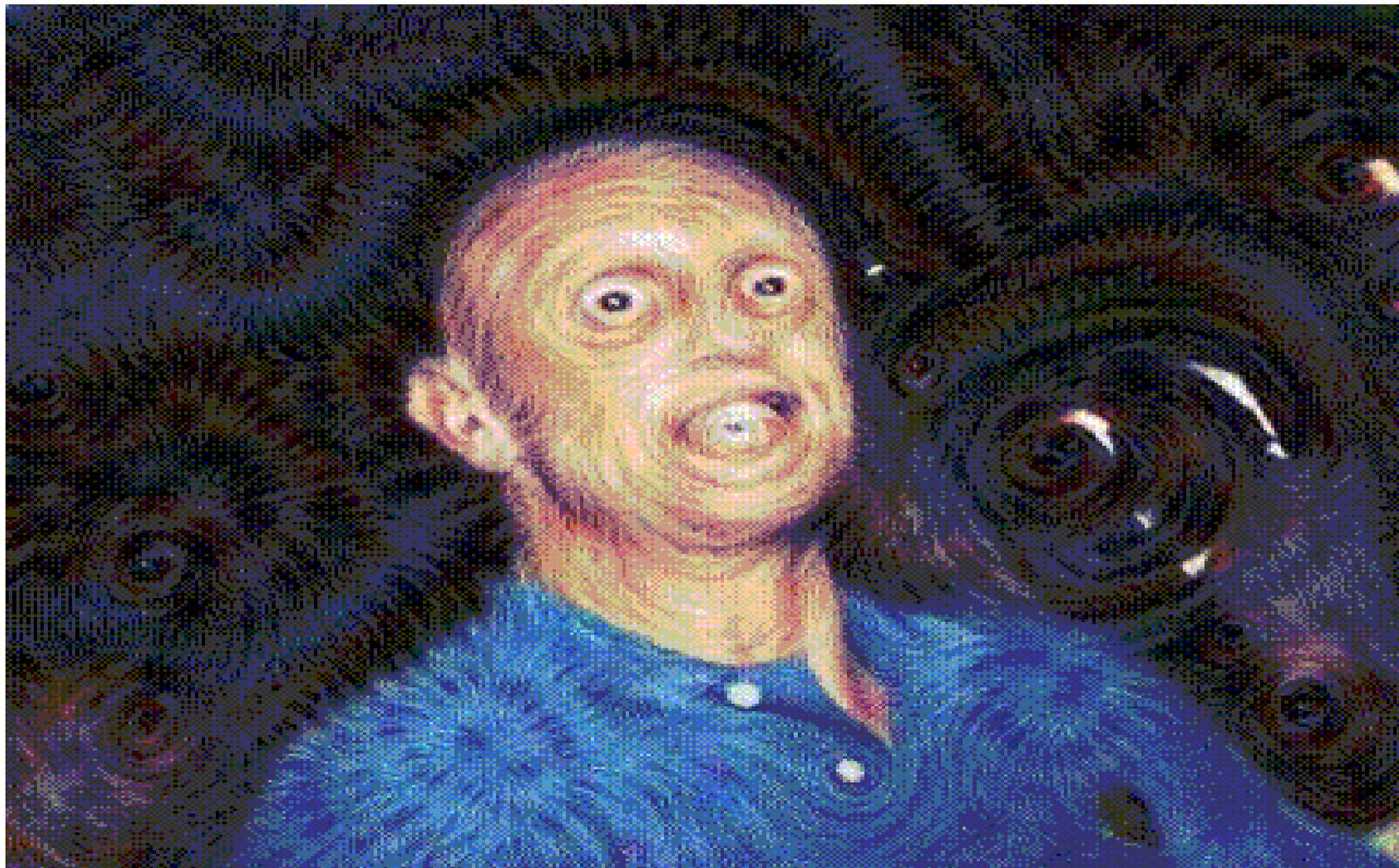
- **противоэпилептические + алкоголь** : Somnolență, amețeli; risc crescut de convulsii (levetiracetam, fenitoină); comportamente neobișnuite și schimbări în sănătatea mintală (cum ar fi gândurile de sinucidere) (topiramate);
- **снотворные+ алкоголь I**: somnolență, amețeli; încetinirea sau dificultatea respirației; dereglări motorii; comportament neobișnuit; probleme de memorie;
- **гиполипидемические+ алкоголь** : afectarea ficatului (toate medicamentele); urticarie, prurit (niacină), sângerării gastrice (pravastatină + aspirină);
- **антигипертензивные+ алкоголь**: amețeli, leșin, somnolență; aritmii
- **антисекреторные+ алкоголь** : tahicardie, modificari bruste ale TA, ↑ efectelor alcoolului

Алкоголь и Н1-антигистаминные препараты

- Дифенгидрамин усиливает развитие алкогольного опьянения при меньших дозах алкоголя (опасность не только для окружающих, но и для самого себя);
- При постоянном сочетании развивается “димедроловый алкоголизм” который прогрессирует быстрее чем классический алкоголизм с более серьезными последствиями;
- При сочетании дифенгидрамина с алкоголем эффект зависит от исходного состояния: если события до этого были приятными развивается состояние эйфории, если события были негативными развивается агрессивность с непредвиденными последствиями;
- При использовании больших доз дифенгидрамина развиваются галюцинации и наркотический сон, который может длиться часами или несколько дней



Димедроловый алкоголизм



Благодарю за внимание!

