

Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский университет)

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

**Тема: «Седативно-снотворные и анксиолитические средства.
Противоэпилептические и противопаркинсонические средства.
Этанол»**

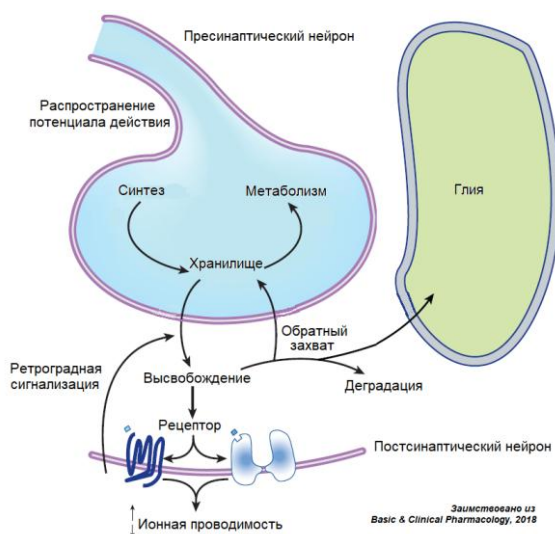
Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет), к.м.н. Д.Е. Юров
профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет), к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва 2025

Ведение

Центральная нервная система (ЦНС) регулирует психическую деятельность человека и активно участвует в поддержании гомеостаза, координируя и контролируя работу других органов и систем. Эти процессы обеспечиваются миллиардами нейронов, соединенных между собой синапсами. Через них передаются химические или электрические сигналы, что позволяет проводить нервные импульсы как в различные области головного и спинного мозга, так и на периферию, изменяя уровень активности управляемых ими структур. Электрический способ передачи сигналов в ЦНС встречается редко, основную роль играет **химический путь распространения нервного импульса**. Он осуществляется с помощью специальных веществ – **нейротрансмиттеров (или медиаторов)**, которые выделяются нейронами в синаптическую щель. На сегодняшний день известно несколько десятков таких веществ. Обычно нейрон выделяет один специфический тип нейротрансмиттера, который связывается с рецептором на дендритах соседнего нейрона. **Медиатор может быть возбуждающим (глутамат, ацетилхолин) или тормозным (ГАМК, глицин)**. Активация рецептора приводит к генерации потенциалов действия, которые



распространяются вдоль аксона нейрона и стимулируют высвобождение нейротрансмиттера из его нервных окончаний. Тормозные нейротрансмиттеры подавляют активность соседних нейронов, препятствуя генерации потенциалов действия. Таким образом, медиаторы либо способствуют возникновению нервных импульсов и повышают активность нервной системы, либо, наоборот, подавляют их образование и снижают ее активность. **После выполнения своей функции** нейротрансмиттеры, выделенные в синаптическую щель, или **метаболизируются и инактивируются**, или **возвращаются в нервные окончания** с помощью систем обратного захвата (транспортеров), расположенных на пресинаптической мембране, или **поглощаются глияй**.

Большинство заболеваний нервной системы и психических расстройств связано с изменениями в количестве конкретных нейротрансмиттеров, в определенных отделах головного мозга. Лекарственные средства, влияющие на функции ЦНС, устраняют этот дисбаланс. Особое место среди них занимают **психотропные средства** (от греч. psyche – душа, дух и tropos – поворот, направление), к которым относят **антипсихотические средства (антипсихотики), антидепрессанты, анксиолитики, снотворные и стабилизаторы настроения**.

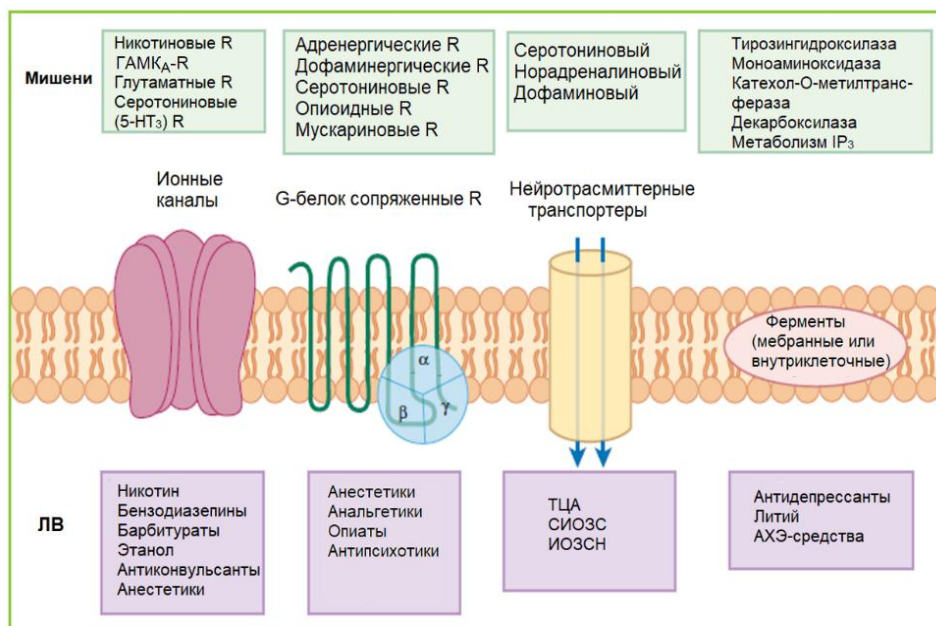


Рисунок. Лекарственные средства и молекулярные мишени в центральной нервной системе.

Таблица. Некоторые трансммиттеры ЦНС, их рецепторы, локализация, физиологическая роль и клиническое значение

Нейротрансмиттеры	Рецепторы и основная локализация в ЦНС	Физиологическая роль/клиническое значение
Амины		
Ацетилхолин (ACh)	M ₁ : неокортекс, гиппокамп, неостриатум; M ₂ : все отделы; M ₄ : неостриатум, кора, гиппокамп; M ₅ : черная субстанция, гиппокамп; M ₃ : представлены мало. N: вставочные нейроны (клетки Реншоу)	Обучение и память (↓)* Болезнь Альцгеймера
Норадреналин (NA)	α ₁ , α ₂ , β ₁ , β ₂ Гипоталамус, лимбическая система, ретикулярная формация ствола мозга	Стрессовые реакции, пробуждение, память (↓) Депрессия, панические атаки
Дофамин (DA)	D ₁ , D ₂ семейства Лимбическая система, базальные ганглии, гипоталамус	Эмоции, настроение, мотивация, внимание, ощущение «удовольствия», двигательный контроль (↑)** Болезнь Паркинсона, психозы
5-Гидрокситриптамин (5-НТ, серотонин)	5-НТ _{1А} , 5-НТ _{2А} , 5-НТ ₃ Ствол мозга, лимбическая система, варолиев мост	Регуляция сна, температуры, настроения (↓) Тревога, биполярные расстройства, депрессия
Гистамин (H)	H ₁ , H ₃ Распределение похоже на НА и 5-НТ Вентральная задняя часть гипоталамуса	Пробуждение и бодрствование, температура тела, тошнота и рвота, укачивание
Аминокислоты		
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин (тормозные аминокислоты)	ГАМК _A , ГАМК _B ГАМК – головной и спинной мозг; Глицин – спинной мозг и ствол головного мозга	Противотревожная и противосудорожная активность, снижение мышечного тонуса (↓) Бессонница, судороги, повышенная мышечная спастичность
Глутамат, аспартат (возбуждающие аминокислоты)	- N-метил-D-аспартат (NMDA) - α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA) Практически все отделы ЦНС.	Обучение, долговременная память (↑) судороги, токсическое действие на нейроны
Пептиды		
Эндорфины и энкефалины	μ, κ, δ Гипоталамус, гипофиз, лимбическая система, спинной мозг	Регуляция боли (ингибирование передачи болевого сигнала, уменьшение болевых ощущений)
Субстанция Р	Гипоталамус, таламус, базальные ганглии, спинной мозг	Участие в передаче болевых сигналов с периферии ЦНС
Орексин	OX ₁ , OX ₂ Гипоталамус	Стимуляция бодрствования
Другие		
Мелатонин	MT ₁ , MT ₂ Эпифиз	Облегчение засыпания, регуляция циркадного ритма

* (↑) – увеличение концентрации нейротрансмиттера; ** (↓) – уменьшение концентрации (дефицит) нейротрансмиттера

Глава 1. Седативно-снотворные и анксиолитические средства

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

Анксиолитический эффект (от лат. *anxietas* тревожное состояние, страх и греч. *lytikos* способный растворять) – ослабление страха, тревоги и эмоционального напряжения.

Антероградная амнезия – (*amnesia anterograda*; лат. *anterius* прежде, до + *gradior* идти) – потеря памяти на события, происходящие в будущем.

Антиконвульсанты (лат. *convulsio* судорога) – ЛС противосудорожного действия, применяемые для лечения эпилепсии, купирования мышечных судорог различного происхождения.

Когнитивная функция (лат. *cognitio* знание, познание) – совокупность функций головного мозга, связанных с мышлением, обучением и пониманием.

Кома (*coma*; греч. *coma* глубокий сон; син. коматозное состояние) – состояние глубокого угнетения функций ЦНС, характеризующееся полной потерей сознания, утратой реакций на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

Общая анестезия – временная потеря сознания, отсутствие болевой чувствительности, расслабление мышц и подавление рефлексов.

Тревога – эмоциональное состояние ожидания какого-либо неприятного события.

Патологическая тревога – основной компонент тревожного синдрома в составе психических и соматических заболеваний.

Седация (лат. *sedo, sedatum* успокаивать) – уменьшение ответа на стимуляцию, сопровождающееся снижением спонтанной двигательной активности и замедлением процессов мышления.

Снотворный, или гипнотический эффект (от греч. *hypnos* – сон) – облегчение засыпания и поддержания сна, который по своим параметрам близок к физиологическому и может быть легко прерван.

Синдром Стивенса – Джонсона (токсический эпидермальный некролиз) – острая тяжелая аллергическая реакция, характеризующиеся обширными поражениями кожи и слизистых оболочек, индуцированная приемом ЛС.

Страх – реакция на конкретную, четко определенную угрозу и служит важной функцией выживания.

Седативно-снотворные и анксиолитические средства

Некоторые классы лекарственных средств, влияющих на ЦНС, способны оказывать как седативно-снотворное, так и анксиолитическое действие, что обусловлено их действием на ГАМК-ергическую систему, которая играет ключевую роль в регуляции нервной активности и эмоциональных реакций. Это делает разделение таких препаратов на две отдельные группы – седативно-снотворные и анксиолитические – в определенной степени условным. Сочетание эффектов может быть особенно полезным в случаях, когда тревожные расстройства сопровождаются бессонницей, так как позволяет одновременно снизить тревогу и нормализовать сон. Однако важно учитывать, что такая комбинация свойств не всегда является необходимой, особенно если тревога протекает без нарушений сна, поскольку это может привести к избыточной седации в течение дня и негативному влиянию на когнитивные функции. Именно поэтому возникла необходимость в разработке препаратов целенаправленного действия – анксиолитиков и снотворных, что стало важным этапом в эволюции фармакологии средств, влияющих на ЦНС.

Это объясняет целесообразность раздельного рассмотрения препаратов этих групп, что не исключает возможности одновременного нахождения в них ЛС отдельных классов. Такой подход позволяет более точно подбирать терапию в зависимости от клинической картины и минимизировать риск нежелательных побочных эффектов.

1. Седативно-снотворные средства

Сон – активный физиологический процесс, регулируемый циркадным ритмом. Он необходим для физического и когнитивного благополучия человека. Выделяют две фазы сна: 1) с медленным NREM (*non-rapid eye movement*) и 2) быстрым REM (*rapid eye movement*) движением глазных яблок. Фазы сна повторяются за ночь 4-6 раз.

NREM-сон (медленный сон), занимающий 75-85% времени ночного отдыха включает 3 стадии:

- **N₁** (дремота, поверхностный сон) – переход между бодрствованием и сном. В этот период происходит расслабление мышц, замедление дыхания и сердечного ритма. Это короткая стадия, которая длится несколько минут и легко прерывается.

- N₂ (легкий сон) – снижение температуры тела, замедление сердечного ритма; генерация мозгом «сонных веретен» – коротких всплесков активности. Эта стадия занимает около 50% всего времени сна.
- N₃ (глубокий сон) – заметное снижение активности нейронов, восстановление и регенерация тканей, анаболические процессы в костях и мышцах, стимуляция иммунной системы, консолидация памяти (особенно связанной с фактами и информацией). Люди, разбуженные во время этой стадии, обычно имеют умеренное ухудшение умственных способностей в течение 30 мин. – 1 часа.

В фазу **быстрого сна (REM-сон)** мозговая активность повышена как при бодрствовании, мышечный тонус снижен. В этой фазе происходит большая часть сновидений. Она важна для поддержания когнитивных функций и эмоционального благополучия. Большинство снотворных средств, использовавшихся ранее (в большей степени барбитураты, в меньшей – бензодиазепины), вмешиваются в структуру сна, нарушая его нормальную цикличность, и часто подавляют фазу быстрого сна. Резкая отмена таких средств закономерно приводит к увеличению ее продолжительности, возникновению обильных снов и ночных кошмаров («феномен отдачи»).

Нормальная продолжительность сна у взрослого человека составляет 7-8 часов (при этом у большинства пожилых людей снижается способность поддерживать непрерывный сон, но потребность в общей продолжительности не уменьшается), а у новорожденного – 14-17 часов.

У здоровых людей, а также у лиц, работающих по сменному графику или часто меняющих часовые пояса, могут возникать нарушения сна, которые обычно имеют временный характер. Однако бессонница (инсомния) может быть проявлением хронического соматического или психического заболевания, поэтому перед началом ее лечения требуется предварительная верификация диагноза.

Основными нарушениями сна являются трудности с засыпанием, частые и длительные пробуждения, раннее пробуждение, малая общая продолжительность сна, плохое качество сна, что сопровождается снижением когнитивных функций, нарушением поведенческого и эмоционального состояния в дневное время.

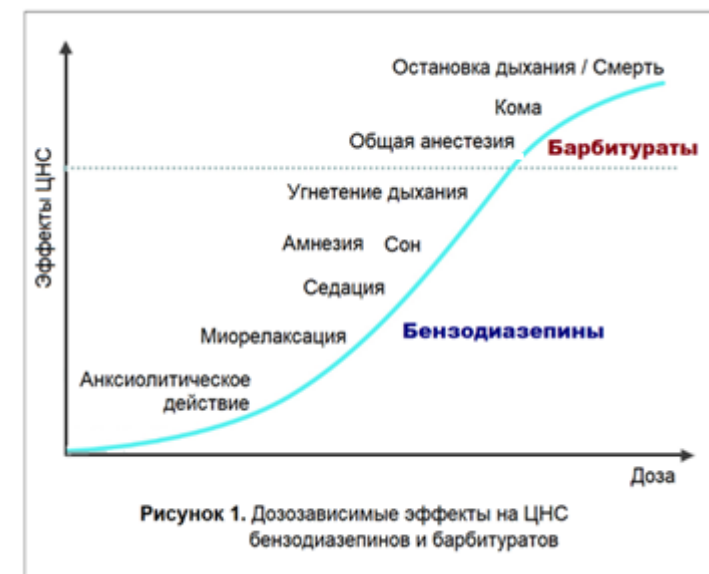
Снотворные (гипнотические) средства должны вызывать сон близкий к физиологическому, ускорять его наступление, нормализовать глубину и длительность.

Седативно-снотворные лекарственные средства применяются для лечения бессонницы,

тревожных расстройств, судорожного синдрома, а также обеспечения седации перед хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами. Они угнетают ЦНС, вызывая дозозависимые эффекты.

Барбитураты, которые с 1900-х годов несколько десятилетий назначались для лечения бессонницы, в 60-70-е годы прошлого столетия как снотворные средства были полностью вытеснены **бензодиазепинами**.

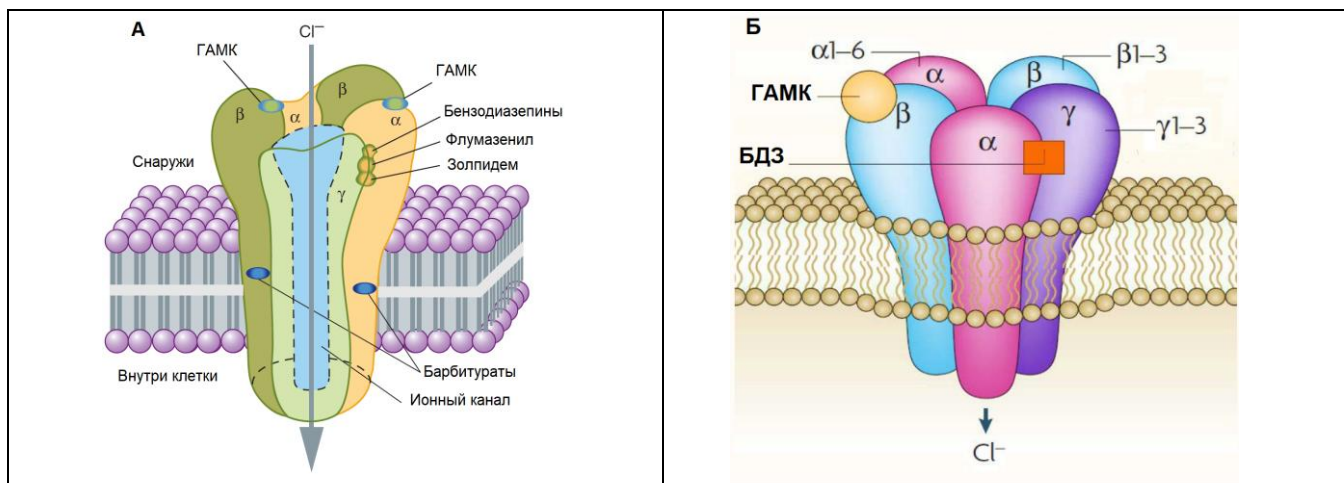
Эволюция лекарственных средств для лечения нарушений сна, преследующая цель создать вещества лишенные способности формировать зависимость, вызывать последствие и угнетать дыхание, привела к синтезу средств различного химического происхождения, получивших название «Z-препараты», или



«Z-гипнотики» (по первой латинской букве в MНН). Однако и они не лишены определенных недостатков. Позднее были синтезированы агонисты мелатониновых и антагонисты орексиновых рецепторов.

Физиологическое функционирование цикла «сон – бодрствование» обеспечивается сложным балансом возбуждающих и тормозящих систем ЦНС. Активирующими медиаторами являются норадреналин, серотонин, ацетилхолин, дофамин, гистамин, орексин, а самым известным ингибирующим нейротрансмиттером – ГАМК. Стимуляция ГАМК-ергических рецепторов выключает системы возбуждения головного мозга и способствует наступлению сна. Большинство лекарственных средств, используемых для лечения бессонницы, реализуют снотворный эффект усиливая действие ГАМК на ГАМК_A-рецептор.

Рисунок 1-2. Структура и функции ГАМК_A-рецептора



Ионотропные тормозные постсинаптические ГАМК_A-рецепторы присутствуют на всех уровнях центральной нервной системы: от спинного мозга до коры больших полушарий. Они имеют пентамерную структуру (**А**), включающую пять субъединиц: две α, две β и одну γ. Каждая из них представлена множеством изоформ (**Б**), что определяет разнообразие свойств рецепторов.

Наиболее значимой является α-субъединица, так как она блокирует просвет хлорного канала, расположенного внутри рецептора. Ее изоформы отвечают за реализацию определенных эффектов:

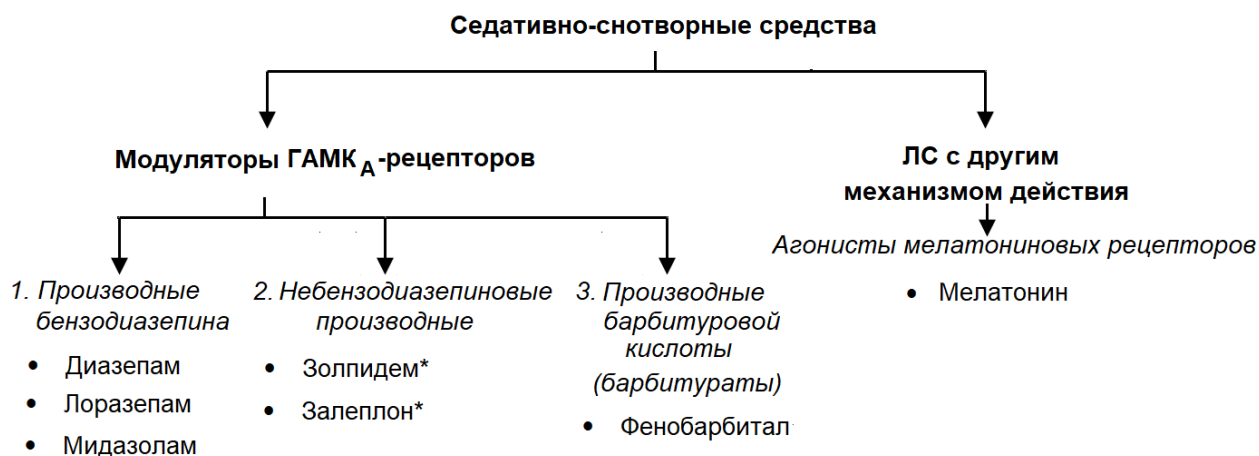
- **α₁** – седативный-снотворный, противосудорожный эффекты, зависимость (60% ГАМК_A-рецепторов);
- **α₂** – анксиолитический;
- **α₃** – миорелаксация;
- **α₁, α₅** – антероградная амнезия.

На границе разделения α- и β-субъединиц ГАМК_A-рецепторы имеют два специфических участка для связывания с ГАМК. После взаимодействия с ними ГАМК происходят конформационные изменения в α-субъединице, вызывающие смещение той ее части, которая блокирует ионный канал. В результате он открывается и внутрь клетки начинает поступать хлор, вызывая гиперполяризацию мембраны нейрона и торможение передачи импульса.

Между α и γ-субъединицами рецептора расположен аллостерический участок, с которым связываются бензодиазепины, а также «Z»-гипнотики, которые повышают чувствительность ГАМК_A-рецептора к ГАМК, что увеличивает частоту открытия хлорных каналов, там же находится место взаимодействия с их антагонистом – флумазенилом.

На участке между α и β-субъединицами происходит связывание барбитуратов, которые увеличивают продолжительность открытия хлорного канала даже в отсутствие ГАМК. Рецептор также содержит сайты связывания для общих анестетиков (пропофол) и этанола.

Схема 1-1. Классификация седативно-снотворных средств



*– «Z-препараты» («Z-гипнотики»)

Таблица 1-1. Модуляторы и антагонисты ГАМК_A-рецепторов

Модуляторы ГАМК_A-рецепторов		
Класс / ЛС	Производные бензодиазепина <i>Длительного действия</i> - Диазепам* ($t_{1/2}=40$ ч) <i>Средней продолжительности действия</i> - Лоразепам ($t_{1/2}=15$ ч) <i>Ультракороткого действия</i> - Мидазолам* ($t_{1/2}=2$ ч)	Небензодиазепиновые производные - Золпидем ($t_{1/2}=5$ ч) - Залеплон ($t_{1/2}=2,5$ ч)
Механизм действия	Неселективное взаимодействие с изоформами ГАМК _A -рецептора (α_1 -субъединицами)	Селективное взаимодействие с α_1 -субъединицей ГАМК _A -рецептора + <i>Золпидем</i> → низкое сродство к α_2 и α_3 <i>Залеплон</i> → низкое сродство к α_2
	↑ аффинность ГАМК _A -рецептора к ГАМК → ↑ частота открытия хлорных каналов → ↑ поступление хлора в клетку → гиперполяризация мембраны нейрона ⇒ реакции торможения	
Фарм. эффекты	Седативный (α_1) Снотворный (α_1) - Анксиолитический (α_2) - Миорелаксирующий (α_3) - Противосудорожный (α_1) - Антероградная амнезия (α_1, α_5)	Седативный (α_1) Снотворный (α_1) - Противосудорожный (α_1) Анксиолитический (слабый), миорелаксирующий (нет у залеплона), амнестический эффекты
Показания	- Бессонница - Тревожные расстройства - Профилактика и купирование судорог - Повышенный мышечный тонус - Премедикация и индукция анестезии	Бессонница
Побочные действия	Сонливость, спутанность сознания, угнетение сознания (высокие дозы) антероградная амнезия, снижение памяти и интеллекта, нарушенная координация движений, толерантность, зависимость, синдром отмены (тревога, бессонница, кошмарные сновидения, головная боль)	Головокружение, головная боль, антероградная амнезия (менее выражена, чем у бензодиазепинов)
Особенности	- Высокий риск синдрома отмены - Нежелательны у пожилых из-за риска падений.	- Считаются «более безопасными» при краткосрочном использовании (до 4 недель) - Меньше влияют на архитектуру сна
Антагонисты ГАМК_A-рецепторов		
Флумазенил	Блокирует α_1 -5-ГАМК _A -R Быстрое начало действия (через 5 мин), но короткая продолжительность ($t_{1/2}=1$ ч) ⇒ при необходимости возможно повторное введение. Показания: передозировка бензодиазепинов или Z-гипнотиков; прекращение бензодиазепиновой седации после медицинских процедур (например, эндоскопия)	

*— биотрансформация с образованием активных метаболитов (метаболит мидазолама очень быстро инактивируется, связываясь с глюконовой кислотой)

Таблица 1-2. Фармакологические свойства модуляторов ГАМК_A-рецепторов – производных барбитуровой кислоты

ЛС	Фенобарбитал
Механизм действия	• ↑ ГАМК_A-рецептор (повышает его чувствительность к ГАМК: а) неселективно стимулируя α-субъединицы, б) связываясь с аллостерическим участком → ↑ время открытия хлорного канала ⇒ гиперполяризация нейронов) • ↓ возбуждающие AMPA- и NMDA-рецепторы ⇒ ↓ глутаматергическая передача
Фарм. эффекты	• Седативно-снотворный (↑ продолжительность сна, особенно N₃ NREM-сна) • Противосудорожный • Миорелаксирующий • Анксиолитический (слабый эффект) • Общеанестезирующий (высокие дозы)
Показания	• Лечение и профилактика всех форм эпилепсии, за исключением абсансов (Petit mal). В настоящее время в качестве седативно-снотворного средства не используется!
Побочные действия	• Угнетение ЦНС: сонливость, атаксия, когнитивные нарушения • Привыкание и зависимость (синдром отмены при резком прекращении приема) • Гепатотоксичность (при длительном применении) • Тератогенность (дефекты развития плода при беременности) • Аллергические реакции (синдром Стивенса – Джонсона*) • Передозировка (острое отравление): артериальная гипотензия (↓СДЦ), угнетение дыхания (↓ДЦ), нарушение сознания (↓ кора и ретикулярная формация) → кома • Обострение порфирии** (индукция ферментов, синтезирующих токсические промежуточные продукты порфиринов ⇒ ↑ симптомы порфирии)
Особенности	Узкая широта терапевтического действия (превышение терапевтической дозы примерно в 10 раз может вызвать летальный исход). В отличие от бензодиазепинов специфических антагонистов не имеет. Внезапная отмена вызывает синдром «отдачи» (тревога, возбуждение, гиперрефлексия, судороги). Порфирия* в анамнезе является противопоказанием (возможно усиление симптомов за счет индукции ферментов, ответственных за синтез порфирина); Мощный индуктор системы ферментов цитохрома P450 ⇒ лекарственные взаимодействия!

*– поражение кожи в виде полиморфных эритематозных и буллезных высыпаний, сопровождающееся симптомами интоксикации;

**– группа наследственных заболеваний, связанных с дефицитом ферментов, необходимых для синтеза порфирина → накопление в токсических концентрациях метаболитов порфиринового обмена (δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена) ⇒ снижение образование гема.

Таблица 1-3. Фармакологические свойства агонистов мелатониновых рецепторов

ЛС	Мелатонин
Механизм действия	↑MT ₁ , MT ₂ -рецепторы
Фармакологические эффекты	Регуляция цикла «сон-бодрствование»: снижает время засыпания, улучшает качество сна (особенно REM-фазу).
Показания	Бессонница, десинхроноз (резкая смена часовых поясов)
Побочные действия	Сонливость в дневное время, головная боль, головокружение

2. Анксиолитические средства

Анксиолитические (противотревожные) средства (от лат. *anxietas* тревожное состояние, страх и греч. *lytikos* способный растворять) – психотропные ЛС, уменьшающие / устраняющие тревогу, страх и эмоциональное напряжение.

Тревога – защитное состояние организма, обеспечивающее способность быстро реагировать на потенциальные угрозы и регулировать поведение на основе предыдущего опыта.

При развитии патологического тревожного расстройства нарушается согласованная работа лимбико-кортикальной сети. Это проявляется гиперактивностью **миндалевидного тела (центр обнаружения угроз)**, снижением активности **префронтальной коры (центр когнитивного контроля)** и дисфункцией **гиппокампа**, который **обеспечивает оценку контекста угрозы и связь с памятью**.

В основе этих процессов лежат молекулярные механизмы, происходящие в основном в ГАМК-, серотонин- и норадренергической системах головного мозга. В частности, отмечается **ослабление ГАМК-ергической тормозной передачи** в миндалевидном теле и корковых структурах, что снижает способность системы подавлять чрезмерные эмоциональные реакции.

При тревоге **уменьшается активность и серотонинергической системы** (нейроны дорсального ядра шва), которая в норме усиливает контроль со стороны коры и тормозит активность голубого пятна.

Это приводит к гиперчувствительности миндалевидного тела, снижению кортикального контроля и ослаблению тормозного влияния на норадренергическую систему.

При этом сама **норадренергическая система**, поддерживающая в обычных условиях оптимальный уровень функционирования сети, **становится чрезмерно активной**: усиливает реактивность миндалевидного тела, снижает когнитивный контроль префронтальной коры, одновременно подавляя функции гиппокампа, стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, вызывая вегетативные симптомы тревоги (тахикардия, тремор, потливость).

В итоге формируется самоподдерживающийся патологический **«тревожный круг»**, при котором вознившая эмоциональная реакция поддерживается даже в отсутствие реальной опасности.

В течение длительного времени в качестве противотревожных ЛС использовались так называемые «классические» анксиолитики – **бензодиазепины** (см. таб. 1-1). Однако в настоящее время они **больше не рассматриваются в качестве препаратов первой линии длительной терапии хронических тревожных расстройств**, поскольку их применение ассоциируется с развитием когнитивных нарушений, риском падений и общей слабости, лекарственной зависимости и толерантности в процессе лечения. В связи этим бензодиазепины рекомендуется назначать только в остро возникших ситуациях (основная область применения сегодня!) и только краткосрочным курсом, не превышающим по длительности 2–4 недели. Среди «классических» анксиолитиков важное место продолжает занимать частичный агонист 5-НТ-рецепторов бупирон, который не вызывает седативного эффекта, зависимости и когнитивных нарушений.

С позиций современной психофармакотерапии **препаратами выбора** для лечения тревожных расстройств **являются антидепрессанты**. В первую очередь это относится к **СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)** и **ИОЗСН (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина)**. Это обусловлено наличием у них выраженной анксиолитической активности, низкой способностью, по сравнению с бензодиазепинами, формировать лекарственную зависимость и лучшей переносимостью по сравнению с антидепрессантами других групп. Противотревожный эффект развивается в течение 2-4 недель. В качестве анксиолитиков так же используются некоторые антиконвульсанты, антипсихотические и антигистаминные средства и бета-адреноблокаторы (главным образом для устранения соматовегетативных расстройств, вызванных тревогой).

Таблица 2-1. Классификация анксиолитических средств

«Классические» анксиолитики	Лекарственные средства с анксиолитической активностью
<i>Производные бензодиазепина</i> • Диазепам • Лоразепам • Мидазолам <i>Производные азапирона</i> • Бупирон	<i>Антидепрессанты</i> • СИОЗС (Сертралин) • ИОЗСН (Дулоксетин) <i>Антигистаминные средства</i> • Гидроксизин <i>Бета-адреноблокаторы</i> • Пропранолол

Таблица 2-2. «Классические» анксиолитические средства – производные азапирона

ЛС	Буспирон
Механизм действия	• ↑ пресинаптические 5-HT_{1A}-ауторецепторы (дорсальное ядро шва) → ↓ высвобождение серотонина (меньше, чем при их стимуляции серотином) • ↑ постсинаптические 5-HT_{1A} (ПФК, гиппокамп, миндалевидное тело) → ↑ высвобождение серотонина
Фарм. эффекты	• Анксиолитический
Показания	• Тревожные расстройства
Побочные действия	Головокружение, тошнота, головная боль, бессонница (косвенно ↑ уровень НА → усиление бодрствования), беспокойство (возможно вызывает дисбаланс дофамина в разных отделах головного мозга)
Особенности	• Анксиолитический эффект развивается в течение 2–4 недель. • В отличие от бензодиазепинов не вызывает седативно-снотворного эффекта, миорелаксации, антероградной амнезии, значительных когнитивных нарушений, зависимость и синдром отмены. • Не усиливает действие алкоголя.

Таблица 2-3. Лекарственные средства с анксиолитической активностью

ЛС Механизм анксиолитического действия	Фармакологические эффекты	Показания	Побочные действия
Антидепрессанты			
<i>Антидепрессанты ↑ уровень BDNF → стимуляция образования нейронов в гиппокампе и коре, что коррелирует с уменьшением тревоги.</i>			
Сертралин (СИОЗС) • ↓SERT* → ↑ [5-HT] в синаптической щели: ↑ пресинаптические 5-HT_{1A}-ауторецепторы (ядро шва) ⇒ ↑↑5-HT ⇒ десенситизация рецепторов • ↑ постсинаптические 5-HT_{1A} (ПФК, миндалевидное тело, гиппокамп)	Анксиолитический Антидепрессивный	Тревожное расстройство Депрессия	Тошнота, бессонница
Дулоксетин (ИОЗСН) • ↓ SERT и NET → ↑[5-HT] и [НА] • ↑5-HT → см. сертралин • ↑НА → ↑α₂-AR (голубое пятно) ⇒ ↓НА • ↑↑ НА α₁ и β₁-AR (ПФК) ⇒ десенситизация рецепторов	Анксиолитический, Антидепрессивный	Тревожное расстройство Депрессия	Гипертензия, гипергидроз, тошнота
Антигистаминные средства			
Гидроксизин ↓ H ₁ -R ⇒ ↓ опосредованное гистамином возбуждение ЦНС	Анксиолитический Седативный М-холиноблокирующий (слабый)	Острая тревога, премедикация Кожный зуд при аллергии	Седация, сонливость, сухость во рту, запоры, задержка мочи, тахикардия.
Бета-адреноблокаторы			
Пропранолол ↓ β ₁ , β ₂ -адренорецепторов → ↓ симпатической активности (тремор, тахикардия)	↓ физические симптомы тревоги (сердцебиение, дрожь, тремор и приливы)	Ситуационная тревожность (например, перед публичными выступлениями).	Брадикардия, бронхоспазм, утомляемость

*– SERT – транспортер обратного захвата серотонина, NET – транспортер обратного захвата норадреналина

Таблица 2-4. Сравнительная характеристика седативно-снотворных и анксиолитических средств

Эффекты	Барбитураты	Бензодиазепины	Золпидем	Буспирон
Седативно-снотворный	+	+	+	–
Анксиолитический	+	+	+	+
Миорелаксирующий	+	+	+	–
Противосудорожный	+	+	–	–
Общеанестетический	+	–	–	–
Антероградная амнезия		+	+	–
Потенцирование действия ЛС, угнетающих ЦНС	+	+	+	–
Лекарственная зависимость	+	+	+	–
Скорость развития эффекта	после приема	после приема	после приема	2-4 недели

Таблица 2-5. Применение анксиолитических и седативно-снотворных средств

Показания	Лекарственные средства
Тревожные расстройства	Бензодиазепины Буспирон Антидепрессанты (СИОЗ, ИОЗСН)
Бессонница	«Z»-препараты, бензодиазепины, мелатонин
Профилактика и купирование судорог	Бензодиазепины, барбитураты
Премедикация и индукция анестезии	Бензодиазепины
Общая анестезия	Барбитураты
Повышенный мышечный тонус	Бензодиазепины

Таблица 2-6. Взаимодействие седативно-снотворных средств

ЛС 1	ЛС 2	Результат взаимодействия
Снотворные и анксиолитические средства (кроме буспирона)	Алкоголь, опиоидные анальгетики, антипсихотики, ТЦА, антигистаминные средства I поколения	

Вопросы и задания по теме

«Седативно-снотворные и анксиолитические средства»

- Дайте определения терминам седативный, анксиолитический и снотворный эффекты.
 - Как классифицируются седативно-снотворные и анксиолитические средства?
 - Назовите рецепторные мишени действия анксиолитиков и седативно-снотворных средств?
 - Охарактеризуйте ГАМК_A-рецептор. Какие изоформы α -субъединицы ГАМК_A-рецептора связаны с развитием седативного, снотворного, анксиолитического, миорелаксирующего, противосудорожного эффектов, антероградной амнезии?
 - Как взаимосвязаны фармакологические эффекты бензодиазепинов и показания к их применению?
1. Какое лекарственное средство селективно взаимодействует с α_1 -субъединицей ГАМК_A-рецептора?
 - 1) золпидем
 - 2) фенobarбитал
 - 3) буспирон
 - 4) мидазолам
 - 5) лоразепам

2. Выберите правильные утверждения.
 - 1) взаимодействие ГАМК с α -ГАМКА-рецептора приводит к открытию хлорных каналов
 - 2) конформация α -субъединицы ГАМКА-рецептора приводит к открытию калиевых каналов
 - 3) конформация α -субъединицы ГАМКА-рецептора увеличивает поступление ионов натрия в клетку
 - 4) активация ГАМКА-рецептора вызывает гиперполяризацию мембраны нейрона
 - 5) активация ГАМКА-рецептора вызывает деполяризацию мембраны нейрона
3. Какое ЛС обладает способностью формировать состояние общей анестезии?
 - 1) бупирон
 - 2) диазепам
 - 3) золпидем
 - 4) лоразепам
 - 5) фенobarбитал
4. Что общего в механизме действия бензодиазепинов и барбитуратов?
 - 1) активация 5-HT_{1A}-Rp
 - 2) блокада глутаматных AMPA-рецепторов
 - 3) угнетение эффектов глутамата
 - 4) усиление эффектов, опосредуемых через ГАМКА-рецептор
 - 5) усиление эффектов глицина
5. Выберите правильное утверждение, касающееся диазепама:
 - 1) неселективно связывается с α_{1-5} -субъединицами ГАМКА-рецептора
 - 2) селективно взаимодействует с α_1 -субъединицей ГАМКА-рецептора
 - 3) блокирует глутаматные AMPA-рецепторы
 - 4) ингибирует глицинрегулируемые хлорные каналы
 - 5) блокирует NMDA-рецепторы
6. Выберите правильные утверждения, касающиеся анксиолитического действия сертралина:
 - 1) блокирует обратный захват серотонина
 - 2) опосредованно через эндогенный серотонин стимулирует постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы в префронтальной коре и гиппокампе
 - 3) оказывает антигистаминное действие
 - 4) стимулирует α_{1-5} -субъединицы ГАМКА-рецептора
 - 5) блокирует β_1 , β_2 -адренорецепторы
7. Прием каких ЛС может приводить к формированию лекарственной зависимости?
 - 1) бупирона
 - 2) диазепама
 - 3) флумазенила
 - 4) фенobarбитала
 - 5) лоразепама
8. Какие ЛС могут вызывать антероградную амнезию?
 - 1) мидазолам
 - 2) фенobarбитал
 - 3) бупирон
 - 4) золпидем
 - 5) флумазенил
9. Какие ЛС усиливают угнетающее действие этанола на ЦНС?
 - 1) лоразепам
 - 2) фенobarбитал
 - 3) бупирон
 - 4) мидазолам
 - 5) золпидем
10. Какие фармакологические эффекты вызывают бензодиазепины?
 - 1) седация
 - 2) противосудорожная активность
 - 3) антероградная амнезия
 - 4) общенеснующее действие
 - 5) эйфория

11. Какое ЛС является агонистом 5-HT_{1A}-рецептора?
 - 1) золпидем
 - 2) буспирон
 - 3) диазепам
 - 4) фенobarбитал
 - 5) флумазенил
12. Показаниями для назначения мидазолама являются:
 - 1) купирование эпилептического статуса
 - 2) премедикация и индукция анестезии
 - 3) паркинсонизм
 - 4) патологическая сонливость
 - 5) мышечная слабость
13. В качестве анксиолитических средств используют:
 - 1) буспирон
 - 2) сертралин
 - 3) пропранолол
 - 4) тригексифенидил
 - 5) гидроксизин
14. Укажите побочные эффекты диазепама:
 - 1) толерантность
 - 2) зависимость
 - 3) синдром отмены
 - 4) гипертермия
 - 5) спазм поперечнополосатой мускулатуры
15. Какие симптомы характерны для синдрома отмены бензодиазепинов?
 - 1) тревога
 - 2) бессонница
 - 3) повышение аппетита
 - 4) улучшение настроения
 - 5) кошмарные сновидения
16. Определите лекарственное средство по указанным свойствам: // селективно взаимодействует с α_1 -субъединицей ГАМКА-рецептора; // вызывает антероградную амнезию; // применяется для премедикации и индукции анестезии; // при его передозировке применяют флумазенил:
 - 1) мидазолам
 - 2) гидроксизин
 - 3) золпидем
 - 4) буспирон
 - 5) дулоксетин
17. Выберите антагонист бензодиазепинов?
 - 1) флумазенил
 - 2) мидазолам
 - 3) золпидем
 - 4) буспирон
 - 5) лоразепам

Ситуационные задачи

1. Пациенту перед проведением колоноскопии введен анксиолитический препарат, который устранил тревогу и неприятные воспоминания о процедуре.
К какой химической группе лекарственных средств он относится? Какие фармакологические эффекты препаратов этой группы обуславливают их применение в целях премедикации?
2. Пациентка 45 лет, работающая бухгалтером, предъявляет жалобы на бессонницу. При расспросе выяснилось, что она долго не может уснуть. Ранее назначался диазепам, на фоне приема которого отмечались нарушение концентрации внимания и снижение памяти, ощущение «разбитости» в течение дня.
Какое седативно-снотворное средство может быть рекомендовано и почему? Назовите механизм его действия и основные побочные эффекты.

ГЛАВА 2. Противозепилептические лекарственные средства

Ключевые термины

Grand mal (фр. grand, большой; mal, болезнь, беда) – историческое название тонико-клонических приступов

Абсанс (фр. absence «отсутствие») – ранее малый припадок (фр. petit mal; petit – маленький; mal – болезнь, беда).

Атаксия (гр. a-, taxis, порядок) – нарушение движений, проявляющееся расстройством их координации.

Аффективные феномены (лат. affectus, состояние, переживание) – изменения настроения или эмоциональное переживание (чаще тревога, страх и депрессия, реже – радость)

Клонические судороги – мышечные подергивания, обусловленные быстрой сменой сокращения и расслабления мышц.

Миоклонус – одиночные или множественные ритмичные мышечные подергивания

Синдром Стивенса – Джонсона – тяжелое поражение кожи и слизистых, обусловленное реакцией гиперчувствительности

Судороги – приступообразное непроизвольное сокращение мышц.

Тонические судороги – сильное сокращение одной или нескольких мышц (обычно разгибателей), длящееся от нескольких секунд до нескольких минут. В случае заинтересованности какой-то одной

мышцы, говорят о локальном тоническом приступе, при вовлечении в процесс сразу нескольких мышц, как при эпилепсии, о генерализованном.

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, при котором периодическое аномальное высокочастотное возбуждение локализованной группы нейронов головного мозга приводит к эпилептическим приступам

Эпилептический статус – жизнеугрожающее состояние пролонгированного приступа или повторяющихся приступов, в интервалах между которыми состояние больного не возвращается к исходному. Определены две временные точки: t_1 – время, после которого приступ самопроизвольно не прекращается (5 мин. при генерализованном тонико-клоническом приступе и 10 мин. при фокальном приступе или абсансах), что требует немедленного проведения неотложной терапии, и t_2 – время начала долгосрочных изменений включающих нейрональное повреждение и нейрональную смерть (через 60 мин. при генерализованном тонико-клоническом приступе и 30 мин. при фокальном статусе).

Эпилептогенный очаг – группа нейронов в ЦНС, которая является аномально активной и генерирует импульсы, приводящие к сокращению скелетных мышц.

Чаще всего судороги и судорожные состояния являются проявлениями ряда заболеваний ЦНС (менингит, арахноидит, энцефалит, черепно-мозговая травма, ОНМК) и нарушений обменных процессов в организме (гипокальциемия, гипогликемия, гипертермия). Отравления некоторыми ядами (стрихнин, ФОС) и передозировка ряда ЛС (теофиллин, дифенгидрамин, изониазид, имипенем, местные анестетики) также могут способствовать возникновению судорожного синдрома.

Особое место занимают судороги при эпилепсии, причина которой в 80% случаев остается неизвестной. Заболевание характеризуется повторными, относительно стереотипными приступами, обусловленными выраженной внезапной одновременной деполяризацией группы нейронов в головном мозге, что предположительно связано с повышенной активностью возбуждающих медиаторов (например, глутамата) или, напротив, ее снижением у тормозных нейротрансмиттеров (например, ГАМК), либо с комбинацией двух процессов одновременно. Клиническая картина приступа варьирует от неподвижности и легких подергиваний до выраженных тонико-клонических судорог и зависит от вовлеченности в процесс определенных областей головного мозга. В настоящее время эпилептические приступы подразделяют на **фокальные (парциальные)**, когда патологические электрические импульсы возникают только в одном полушарии мозга, и **генерализованные**, если эти процессы охватывают оба полушария. Течение болезни может осложниться развитием **эпилептического статуса** – жизнеугрожающего состояния, при котором **эпилептические приступы следуют один за другим, при этом пациент не приходит в сознание**.

Для лечения судорожного синдрома используют **противосудорожные лекарственные средства, или антиконвульсанты**. Среди них специально выделяют противозепилептические лекарственные средства, препятствующие развитию приступов эпилепсии или купирующие их. В настоящее время эти препараты представлены тремя поколениями, причем, если первые два отличаются лишь по времени их создания, то третья генерация имеет иные механизмы действия и, возможно, лучшую переносимость и большую широту терапевтического действия.

Основная направленность действия противозепилептических лекарственных средств заключается в **снижении возбудимости нейронов эпилептогенного очага**, а также ослаблении возбуждающих эффектов и подавлении распространения патологической импульсации в головном мозге.

Таблица 1. Типы и краткое описание эпилептических приступов

Типы	Характеристика
 Фокальные (парциальные) приступы	
Без нарушения сознания (простой)	Сознание сохранено. Судорожные подергивания, парестезии, психические симптомы (измененное сенсорное восприятие, иллюзии, галлюцинации, аффективные феномены). Длительность 20-60 сек. Ключевая особенность: сохранение осведомленности о происходящем.
С нарушением сознания (сложный)	Сознание нарушено от 30 сек. до 2-х мин. Часто бесцельные движениями (автоматизмы): пощипывание себя, своей одежды, движения губами, причмокивание, сжатие рук.
Вторично генерализованный	Переход фокального приступа в генерализованный с тонико-клоническими судорогами
 Генерализованные приступы (сознание утрачено)	
Тонико-клонический (ранее grand mal)	Моторная последовательность событий, состоящая из тонической и клонической фаз. Тоническая фаза (≈1 мин): внезапная потеря сознания, спазм разгибателей, возможна остановка дыхания; Клоническая фаза (2–3 мин): мышечные подергивания рук и ног, которые непроизвольно сгибаются и разгибаются в локтевом, коленном и тазобедренном суставах; непроизвольные дефекация и мочеиспускание, слюноотделение, возможно прикусывание губ и языка.
Абсанс (ранее petit mal)	Нарушение сознания часто внезапное и кратковременное (≈ 30 сек.), «замирание», незначительные мышечные подергивания и глаз, моргание иногда с двигательным автоматизмом, нарушением позы, недержанием мочи; начинаются в детстве и обычно прекращаются к 20 годам
Миоклонус	Одиночные или множественные ритмичные мышечные подергивания
Атонический	Внезапная потеря мышечного тонуса

Таблица 2. Классификация противоэпилептических средств*

I поколение	II поколение	III поколение
- Барбитураты (фенобарбитал) - Бензодиазепины (клоназепам) - Вальпроевая кислота** - Карбамазепин - Фенитоин - Этосуксимид	- Габапентин - Ламотриджин - Леветирацетам - Окскарбазепин - Топирамат	- Бриварацетам - Лакосамид - Перампанел
Более узкий спектр показаний, больше побочных эффектов, более выраженное лекарственное взаимодействие.	Лучшая переносимость, меньше лекарственных взаимодействий	Более специфичные механизмы (SV2A), эффективность при резистентных и редких эпилептических синдромах, хороший профиль безопасности

*— классификация по поколениям является условно-хронологической и подразделяет ПЭС в зависимости от времени появления в клинической практике, механизма действия, профиля безопасности и спектра эффективности.

**— «золотой стандарт» для лечения большинства форм генерализованной эпилепсии, несмотря на принадлежность к I поколению

Рисунок 1. Механизмы действия противоэпилептических средств

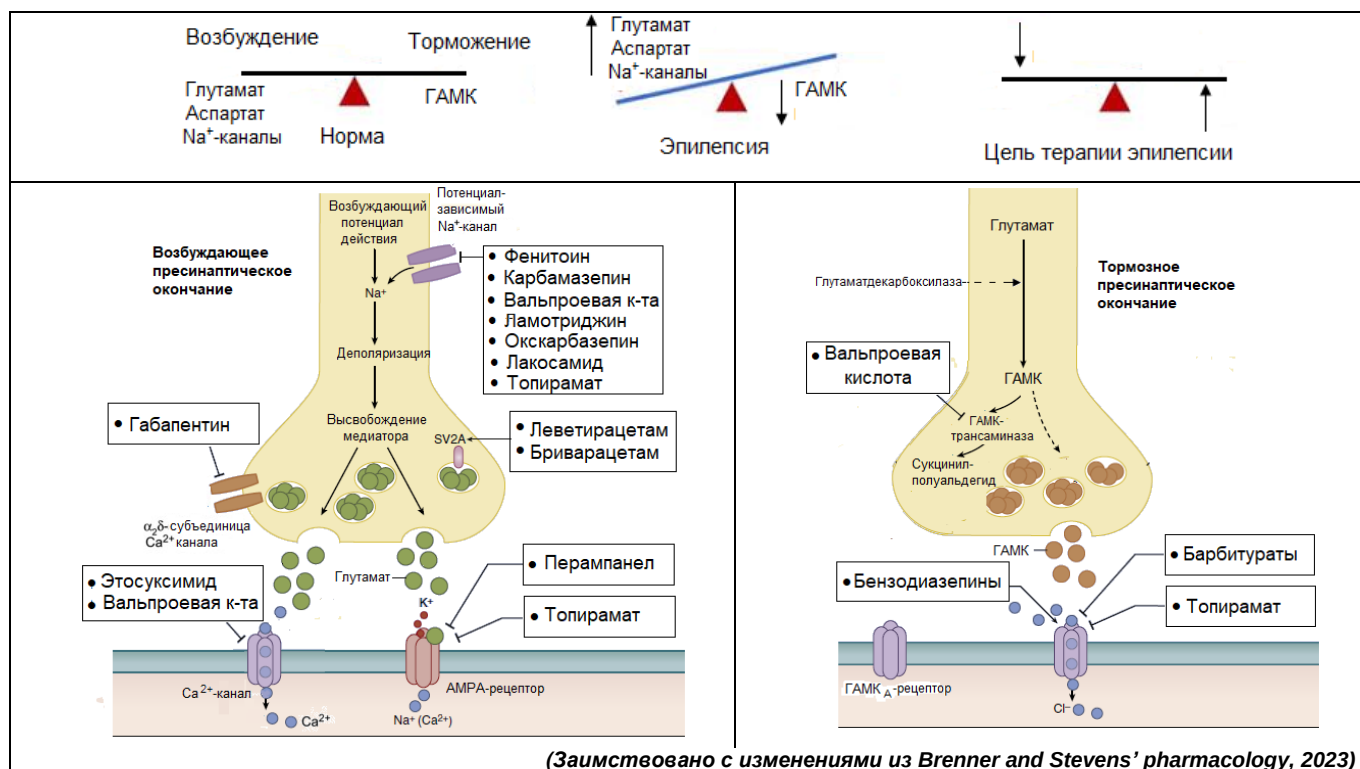


Таблица 3. Механизмы действия противоэпилептических средств

Препарат	↑ ГАМК эффекты	Блокада Na^+ -каналов	Блокада Ca^{2+} -каналов	Блокада AMPA-R
Фенобарбитал	❖			
Клоназепам	❖			
Карбамазепин		❖		
Фенитоин		❖		
Оскарбазепин		❖		
Ламотриджин		❖		
Лакосамид		❖		
Этосуксимид			❖	
Вальпроевая кислота	❖	❖	❖	
	↓ ГАМК-трансаминаза			
Топирамат	❖	❖		❖
Перампанел				❖
Бриварацетам Леветирацетам	Блокада белка синаптических везикул SV2A → координация экзоцитоза синаптических везикул и высвобождения ГАМК и/или глутамата			
Габапентин	↓ пресинаптических Ca^{2+} -каналов P/Q-типа за счет действия на $\alpha 2\delta$ -субъединицу → ↓ внутриклеточный Ca^{2+} → ↓ высвобождение глутамата			

Таблица 4. Показания к применению противоэпилептических средств

ЛС	Фокальные приступы	Генерализованные приступы	Миоклонические приступы	Абсансы
Фенобарбитал	❖	❖		
Клоназепам	❖	❖	❖	❖
Фенитоин	❖	❖		
Карбамазепин	❖	❖		
Вальпроевая кислота	❖	❖	❖	❖
Ламотриджин	❖	❖	❖	❖
Окскарбазепин	❖	❖		
Топирамат	❖	❖		
Леветирацетам	❖	❖		
Перампанел	❖	❖		
Лакосамид	❖			
Габапентин	❖			
Бриварацетам	❖			
Этосуксимид				❖
<u>Эпилептический статус</u> ЛС первого выбора: Диазепам, мидазолам, вальпроевая кислота Если ПЭС оказались неэффективными: Пропофол, тиопентал натрия, кетамин				
Дополнительные показания <i>Биполярное аффективное расстройство:</i> карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин <i>Невралгия тройничного нерва:</i> карбамазепин <i>Нейропатическая боль:</i> габапентин <i>Мигрень (профилактика приступов):</i> топирамат				

Таблица 5. Побочные эффекты противоэпилептических средств

Общие	Характерные для отдельных ЛС
- тошнота, рвота - седация, атаксия - реакции гиперчувствительности (включая синдром Стивенса – Джонсона) - остеопороз - синдром отмены - тератогенность (наибольший риск – вальпроевая кислота, наиболее безопасны ламотриджин и леветирацетам)	- гиперпластический гингивит – фенитоин, - гипонатриемия – карбамазепин*, окскарбазепин* - гематотоксичность – карбамазепин, этосуксимид - необратимый печеночный некроз (чаще у детей <2 лет) – вальпроевая кислота
<i>Индукция/ингибирование ферментов системы цитохрома P450 в печени.</i> Индукторы. Фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, топирамат – индукторы. Ингибитор. Вальпроевая кислота.	

*– могут увеличивать секрецию АДГ (вазопрессина) гипофизом → задержка воды и гипонатриемия (синдром неадекватной секреции АДГ)

ГЛАВА 3. Противопаркинсонические средства

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

«On-off» феномен – колебания двигательной активности пациента в течение дня, характеризующиеся чередованием периодов нормальной двигательной активности («включение») и ее нарушений («выключение») при приеме леводопы.

Акатизия (acathisia; a- + греч. kathisis усаживание) – двигательное расстройство, проявляющееся неспособностью пациента усидеть на месте; сопровождается мучительным чувством дискомфорта.

Акинезия (греч. akinesia неподвижность; син. акинез) – отсутствие или значительное ограничение активных («бедность») произвольных движений, которые могут проявляться маскообразным лицом.

Брадикинезия – медлительность движений при поражении экстрапирамидной системы.

Гипокинезия (от греч. hupo – под, ниже, kinesis – движение) – скованность движений

Дискинезия (dyskinesia; дис- + греч. kinesis движение) – нарушение, заключающиеся в

нарушении временной и пространственной координации движений.

Постуральная неустойчивость – невозможность принять удобную позу для совершения определенных действий

Ригидность мышц – (от греч. rigidus – твердый, негибкий) – резко повышенный мышечный тонус.

ТРАП – аббревиатура симптомов болезни Паркинсона; означает Тремор, Ригидность, Акинезию, Постуральную неустойчивость.

Тремор (от лат. tremor – дрожание) – непроизвольное дрожание рук и головы.

Экстрапирамидные нарушения – симптомы, которые возникают при патологических изменениях в экстрапирамидальных отделах головного мозга. Они включают различные расстройства движения, аналогичные тем, которые наблюдаются при болезни Паркинсона или являются неблагоприятным эффектом, связанным с использованием антипсихотических ЛС.

Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, чаще всего встречающееся у лиц пожилого и старческого возрастов. Типичным клиническим проявлением заболевания является триада симптомов: тремор, мышечная ригидность, акинезия. По мере прогрессирования болезни появляется четвертый симптом – постуральная неустойчивость (невозможность принять удобную позу для совершения определенных действий), в дальнейшем присоединяются психические расстройства (тревожный синдром, депрессия) и деменция.

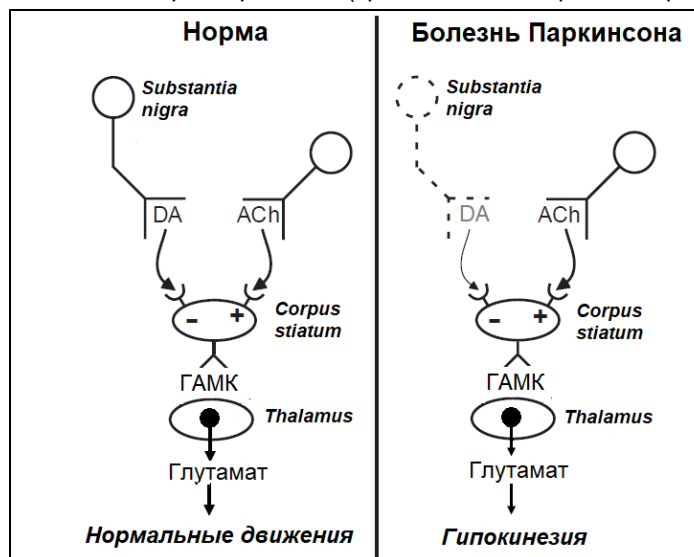


Рис. 7-1. Дофаминергический контроль двигательной активности в норме и при болезни Паркинсона

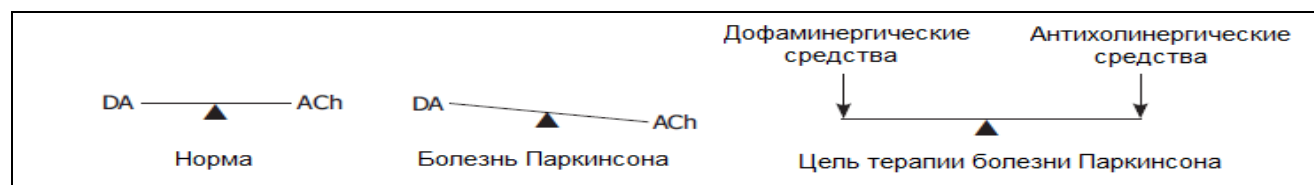
(Заимствовано с изменениями из PharmCards. Review Cards for Medical Students. E. Joannsen, M. Sabatine, 2018)

опухолью), устранение которой в большинстве случаев приводит к нормализации состояния. В отличие от него болезнь Паркинсона необратима и ее течение носит прогрессирующий характер, т.к. к моменту установления диагноза уже утрачено 80% черной субстанции. В связи с этим лекарственная терапия заболевания направлена на устранение симптомов.

Этиология заболевания неизвестна, однако установлено, что в ее развитии важную роль играют процессы старения, генетические и экологические факторы, сопровождающиеся гибелью нейронов черной субстанции и накоплением в ней α -синуклеина. В результате этих процессов нарушается тормозное влияние черной субстанции на интернейроны полосатого тела (рис. 7-1). Это приводит к дисбалансу в системе передачи сигнала с растормаживанием холинергических нейронов в полосатом теле и усилением глутаматергической активности в субталамусе. При этом возникающие акинезию и брадифрению обычно связывают с дефицитом дофамина, а ригидность и тремор – с последствиями растормаживания холинергической системы.

Наряду с болезнью Паркинсона выделяют вторичный паркинсонизм, когда типичные симптомы (тремор, ригидность, акинезия) вызваны конкретной и потенциально идентифицируемой причиной (например, антипсихотическими лекарственными средствами, токсинами,

Медикаментозная терапия паркинсонизма направлена на устранение дисбаланса дофаминергической и холинергической нейротрансмиттерных систем головного мозга.



Дофамин, в отличие от предшественника леводопы, через ГЭБ практически не проникает. Процесс превращения леводопы в дофамин происходит как на периферии, так и в ткани мозга, при участии пиридоксинзависимого фермента ДОФА-ДК. Периферическое образование дофамина нежелательно, т.к.:

- 1) только малая его часть (1-3%) попадет в головной мозг;
- 2) с ним связывают развитие таких побочных эффектов как постуральная гипотензия.

В связи с этим леводопа всегда назначается с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазой.

Таблица 1 Классификация противопаркинсонических средств

<i>I. ЛС, стимулирующие дофаминергическую систему головного мозга</i>	
Предшественники дофамина	Леводопа
Ингибиторы КОМТ	Толкапон Энтакапон
Ингибиторы MAO-B	Разагилин
ЛС, повышающие выделение дофамина	Амантадин
ЛС, стимулирующие дофаминовые рецепторы	Бромокриптин Прамипексол
<i>II. ЛС, угнетающие холинергическую систему головного мозга</i>	
Центральные М-холиноблокаторы	Тригексифенидил

Рисунок 1. Механизмы действия противопаркинсонических средств

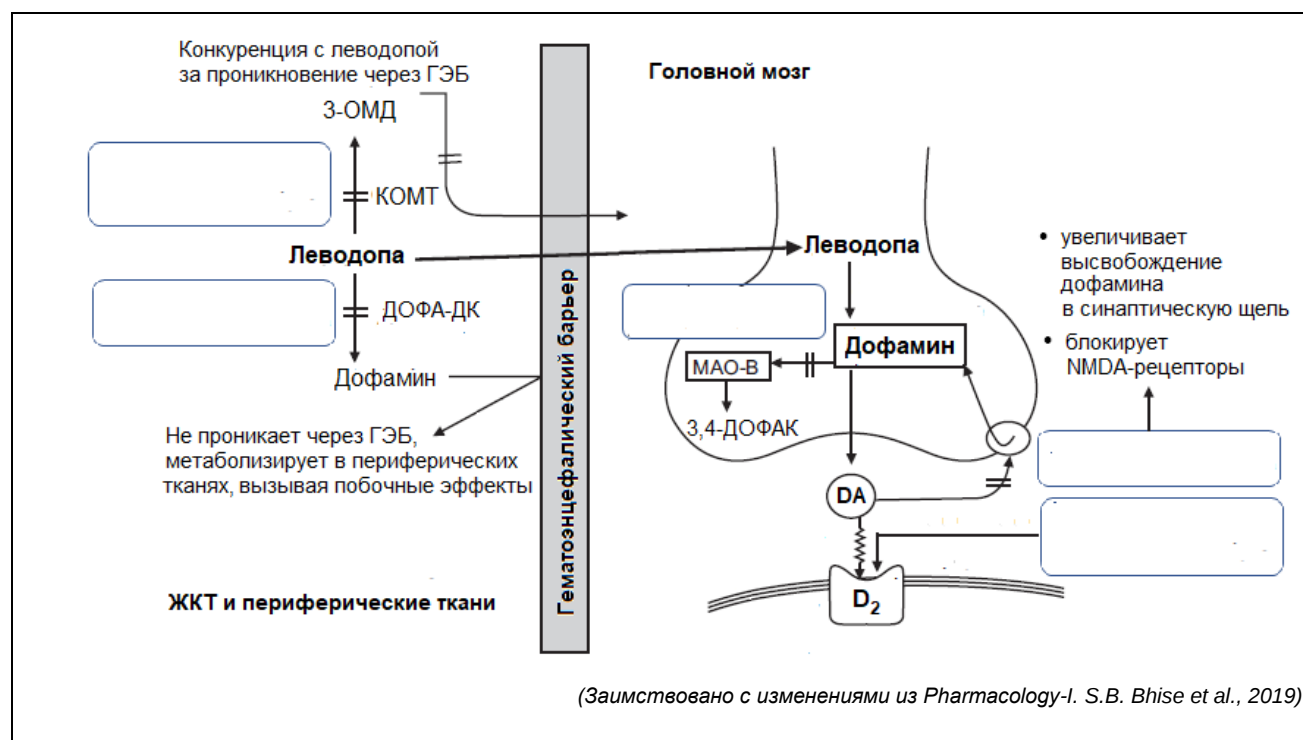


Таблица 2. Характеристика антипаркинсонических ЛС

ЛС	Механизм действия	Побочные действия, комментарии
I. ЛС, стимулирующие дофаминергическую систему		
1. Предшественник дофамина		
Леводопа	↑ дофамина в нигростриатных нейронах	Тошнота, рвота (↑ХТЗ), ортостаз (↑D ₁ -R), тахикардия (↑β ₁ -AR), АГ (↑α ₁ -AR), мидриаз (↑α ₁ -AR), дискинезия (↑D активности в головном мозге), психотические симптомы (↑D активности в головном мозге), «on-off» феномен
2. Ингибиторы ДОФА-ДК		
Карбидопа	Ингибирование периферической ДОФА-ДК	↓ побочные эффекты леводопы <i>Назначается только в комбинации с леводопой</i>
3. Ингибиторы КОМТ		
Энтакапон	Ингибирование периферической КОМТ	↓ побочные эффекты леводопы. <i>Назначается в комбинации с леводопой и карбидопой.</i>
4. Ингибиторы МАО-В		
Разагилин	Необратимое и селективное ингибирование МАО-В в головном мозге	↑ побочные эффекты леводопы; тревога, бессонница
5. Непрямые агонисты дофаминовых рецепторов		
Амантадин	- ↑ синтез и высвобождение дофамина - ↓ обратный захват дофамина - ↓ NMDA-R - незначительное антимускариновое действие	Бессонница, ночные кошмары, головокружение, спутанность сознания, редко галлюцинации, сухость во рту, задержка мочи, периферические отеки.
6. Прямые агонисты дофаминовых рецепторов		
Бромокриптин	- частичный агонист дофаминовых D ₂ -R короткого действия (полусинтетическое производное алкалоида спорыньи) - ↓ пролактин - ↓ СТГ	Тошнота, рвота, и расстройство ЖКТ, галлюцинации, постуральная гипотензия; фиброз клапанов сердца и легких; ишемия и гангрена пальцев <i>Показания к применению: болезнь Паркинсона, акромегалия, гиперпролактинемия, подавление лактации, нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин</i>
Прамипексол	Агонист дофаминовых D ₂ -R длительного действия	Тошнота, рвота, повышенная сонливость и заторможенность, ортостатическая гипотензия, галлюцинации, дискинезии, головокружение, сухость во рту, периферические отеки, запор; не вызывает ишемии пальцев
II. ЛС, угнетающие холинергическую систему		
Тригексифенидил	Центральное и периферическое М-холиноблокирующее действие	Высокая частота периферических и центральных антихолинергических эффектов (спутанность сознания, нарушение памяти, сонливость, сухость во рту, запоры, затрудненное мочеиспускание, нарушение зрения, тахикардия). Умеренная противопаркинсоническая активность → не является ЛС первой линии, особенно у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами. <i>Показания к применению: паркинсонизм; предотвращение и контроль лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов</i>

Вопросы и задания по теме:

«Противоэпилептические и противопаркинсонические средства»

- Как классифицируются ПЭС. Какова особенность их классификации по поколениям?
- Назовите механизмы действия ПЭС. Приведите примеры ЛС с такими механизмами действия.
- Какие ПЭС используют для купирования эпилептического статуса.
- Назовите побочные действия ПЭС.
- Какие ПЭС вызывают клинически значимую индукцию изоферментов цитохрома Р450 в печени?
- Как классифицируются ЛС для лечения болезни Паркинсона?
- Объясните механизм действия и побочные эффекты каждого противопаркинсонического ЛС.
 1. Выберите правильные утверждения, касающиеся вальпроевой кислоты:
 - 1) блокирует потенциалзависимые натриевые каналы
 - 2) увеличивает содержание ГАМК в головном мозге
 - 3) блокирует кальциевые каналы Т-типа
 - 4) увеличивает высвобождение глутамата
 - 5) блокирует глутаматные рецепторы
 2. Какие противоэпилептические ЛС применяют при эпилептическом статусе?
 - 1) диазепам
 - 2) карбамазепин
 - 3) ламотриджин
 - 4) вальпроевая кислота
 - 5) этосуксимид
 3. Что общего у диазепама и вальпроевой кислоты?
 - 1) применяются для лечения эпилептического статуса
 - 2) стимулируют глициновые рецепторы
 - 3) блокируют дофаминовые рецепторы
 - 4) применяются при болезни Паркинсона
 - 5) увеличивают эффекты ГАМК в ЦНС
 4. Какие противопаркинсонические средства усиливают дофаминергическое влияние в ЦНС?
 - 1) бромокриптин
 - 2) диазепам
 - 3) леводопа
 - 4) амантадин
 - 5) фенобарбитал
 5. Выберите правильные утверждения, касающиеся карбидопы
 - 1) угнетает ДОФА-декарбоксилазу в периферических тканях
 - 2) угнетает ДОФА-декарбоксилазу в ЦНС
 - 3) уменьшает побочные эффекты леводопы
 - 4) назначают только вместе с леводопой
 - 5) может назначаться без леводопы
 6. Какое противопаркинсоническое средство ослабляет холинергическое влияние в стриатуме?
 - 1) амантадин
 - 2) бромокриптин
 - 3) леводопа
 - 4) разагилин
 - 5) тригексифенидил
 7. Какое ЛС уменьшает побочные эффекты леводопы?
 - 1) карбидопа
 - 2) амантадин
 - 3) бромокриптин
 - 4) разагилин
 - 5) тригексифенидил

Ситуационная задача

1. Пациенту 65 лет с болезнью Паркинсона для коррекции тремора назначено лекарственное средство. На повторном приеме через 2 недели он предъявляет жалобы на сухость во рту, запор, затруднение мочеиспускания и нечеткость зрения. Основываясь на профиле побочных действий, определите ЛС и обоснуйте свой выбор.

ГЛАВА 4. Этанол

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

Этанол (этиловый спирт, винный спирт, зерновой спирт) – органическое соединение с химической формулой $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, представляющее собой летучую, легковоспламеняющуюся, бесцветную жидкость с характерным винным запахом и характерным вкусом; часто используется в немедицинских целях как активный ингредиент алкогольных напитков.

Рисунок 1. Механизм действия этанола

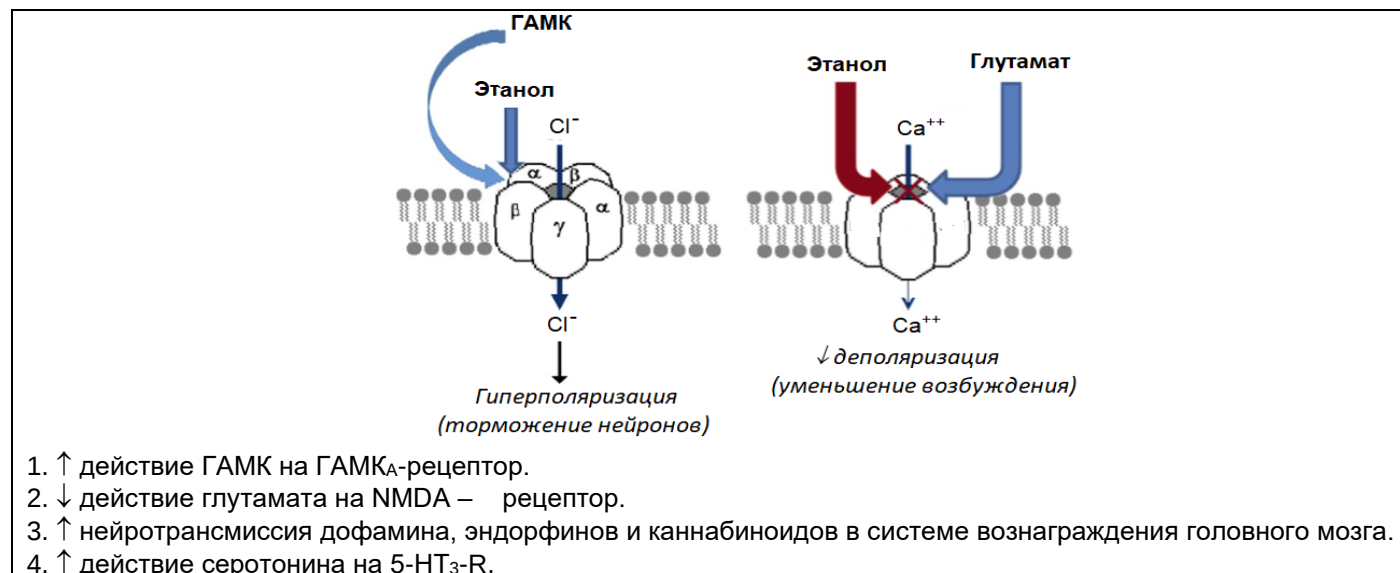
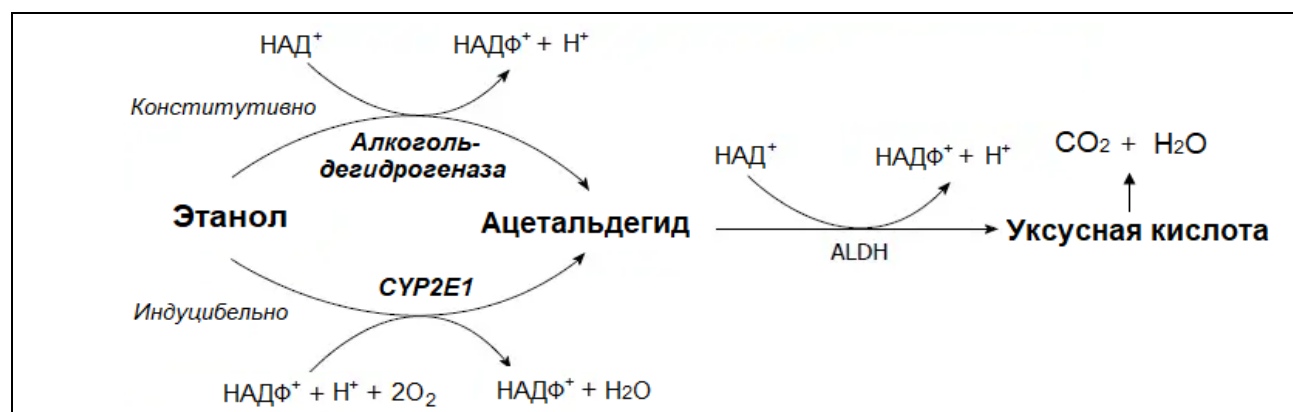


Рисунок 2. Биотрансформация этанола



Фармакокинетика этанола

Абсорбция. Этанол хорошо растворяется как в воде, так и в липидах ⇒ быстро и эффективно абсорбируется. При пероральном приеме 20–25% всасывается в желудке, а 75–80% – в тонкой кишке. Пища, особенно богатая белками и жирами, заметно замедляет абсорбцию. При приеме натощак 50% этанола поступает в кровь в течение 15 минут, а С_{тах} определяется через 20–45 минут. У новорождённых всасывание может происходить через кожу. Пресистемная элиминация → биотрансформация в желудке (частичная) и первичное прохождение через печень (основная).

Распределение. Этанол распределяется во все ткани, органы и жидкие среды организма, а затем подвергается системной биотрансформации. V_d=0,5–0,7 л/кг (примерно равен всей водной фазе организма). Проникает через ГЭБ, а также через плацентарный барьер. Концентрация этанола в головном мозге близка к его уровню в крови.

Элиминация. Около 95% всосавшегося алкоголя биотрансформируется, а 5% в неизменном виде экскретируется с выдыхаемым воздухом, мочой и потом. Хотя фракция, выводимая легкими, фармакокинетически незначима, она используется для опосредованной оценки концентрации этанола в крови. Элиминация этанола подчиняется кинетике «нулевого порядка», т.е. в единицу времени биотрансформируется фиксированное его количество, независимо от концентрации в плазме крови. Катаболизм этанола происходит в основном в печени. НАД⁺-зависимый фермент **алкогольдегидрогеназа**

окисляет его до ацетальдегида – токсичного промежуточного продукта. Этот этап лимитирует скорость биотрансформации. При хроническом употреблении этанола происходит индукция изофермента цитохрома P450 CYP2E1, который также окисляет этанол в ацетальдегид, а высвобождаемые при этом активные формы O_2 повреждают гепатоциты. Образовавшийся ацетальдегид далее окисляется другим ферментом – **альдегиддегидрогеназой**, до уксусной кислоты, которая в свою очередь метаболизируется до CO_2 и H_2O .

Каждый человек по-разному реагирует на воздействие алкоголя в зависимости от физического здоровья и толерантности, настроения и обстановки. **Не существует гарантированного безопасного количества алкоголя для всех!**

Острая алкогольная интоксикация – это клинически опасное состояние, обычно возникающее после приема большого количества алкоголя. Алкогольная интоксикация **особенно опасна для детей**, так как симптомы отравления могут проявиться даже при низкой концентрации этанола в крови!

Рисунок 3. Фармакологические эффекты при острой интоксикации этанолом (ЦНС)

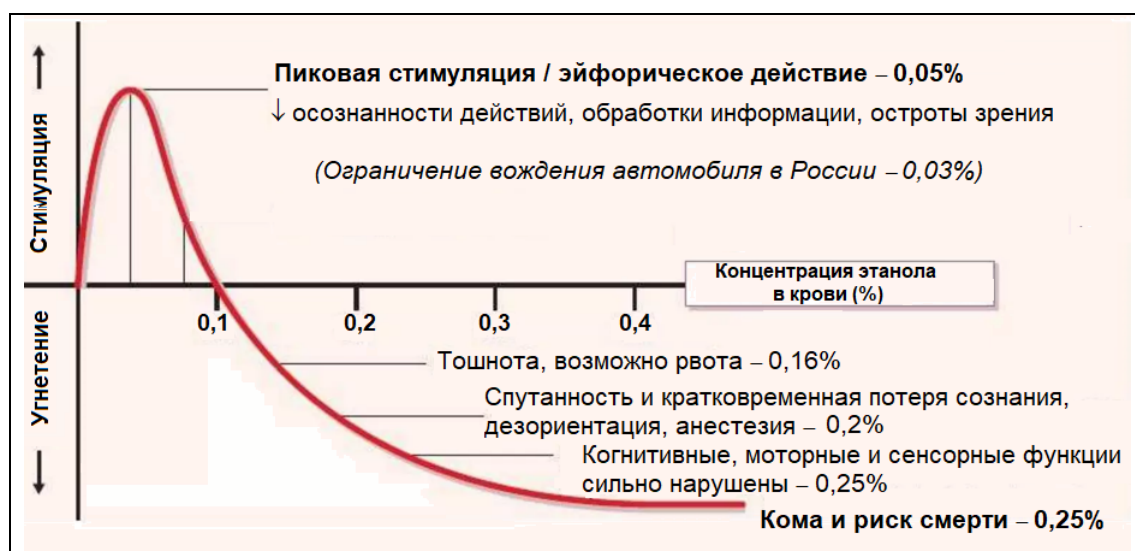


Таблица 1. Другие патологические и метаболические эффекты острой интоксикации этанолом

Органы и системы	Клинический проявления и возможные механизмы
Органы дыхания	↓ДЦ → угнетение дыхания → гиповентиляция; рвота → аспирация
ССС	Тахикардии (провокация приступа фибрилляции предсердий); угнетение сократимости миокарда; вазодилатация → ↓ОЦК → артериальная гипотензия
ЖКТ	Тошнота, рвота → центральный (↑ХТЗ) и периферический (раздражение слизистой желудка) механизмы Острый гастрит и обострение ЯБЖ, острый панкреатит
Почки	↑ диурез (↓ секреция вазопрессина)
Гипогликемия	↓ глюконеогенез (при низком содержании гликогена может вызвать тяжелую гипогликемию с неврологической симптоматикой)
Гиперурикемия	↑ деградация адениновых нуклеотидов → обострение подагры
Калорийный эффект	Источник энергии без пластических свойств → быстро всасывается из ЖКТ, не подвергаясь пищеварению → продукция 7 кал/г (жиры – 9 кал/г, углеводы 4 кал/г)

Таблица 2. Принципы оказания неотложной помощи при острой алкогольной интоксикации

Цели	Принципы терапии
Стабилизация жизненных функций	Угнетение ЦНС (кома), респираторная депрессия → ИВЛ ↓ АД → вазопрессорные средства, инфузионные растворы
Коррекция гипогликемии и электролитного дисбаланса	Парентеральное введение глюкозы, растворов электролитов
Седация (при необходимости)	Купирование психомоторного возбуждения → диазепам, галоперидол
Купирование тошноты и рвоты	Назначение противорвотных средств → метоклопрамид, ондансетрон
Детоксикация	↑ окисление и элиминация этанола и ацетальдегида → метадоксин

Таблица 3. Эффекты хронической интоксикации этанолом

Нервная система	Другие органы и системы
ЦНС Толерантность 1) <u>фармакодинамическая</u> – изменения в регуляции рецепторов (нейроадаптация). Длительное воздействие этанола → ↓ снижение чувствительности рецепторов. 2) <u>фармакокинетическая</u> насыщение алкогольдегидрогеназы → ↑ изофермента CYP2E1, окисляющего избыток этанола. Зависимость <i>Психическая и физическая</i> ↑ система вознаграждения мозга → ↑ высвобождение дофамина (удовольствие и мотивация), контролируемое высвобождением эндорфинов и ГАМК-ергической системой. Резкое прекращение приема этанола → <i>синдром отмены (абстинентный синдром)</i> Синдром Вернике – Корсакова – нейродегенеративное заболевание, вызываемое дефицитом тиамина, объединяет два нарушения: острую стадию со спутанностью сознания (энцефалопатия Вернике), потенциально обратимую при лечении витамином В₁, и хроническую (необратимую) в виде долгосрочной амнезии (синдром Корсакова). Периферическая нервная система Алкогольная полиневропатия 1) прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на волокна периферической нервной системы; 2) дефицит тиамина ⇒ симметричное поражение двигательных и чувствительных волокон периферических нервов	ЖКТ - Воспаление слизистых оболочек (гастрит, эзофагит), уплотнение и фиброзирование слизистой оболочки кишечника ⇒ мальабсорбция - Кровотечение из вен пищевода Поджелудочная железа ↑ риск панкреатита Печень - жировая дистрофия - гепатит - цирроз печени, - печеночная недостаточность ССС - кардиомиопатия (дилатационная, частично обратима при отказе от приема этанола). - артериальная гипертензия (возможно ↑чувствительность рецепторов к КТА) - аритмии (фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии) Эндокринная и репродуктивные системы - гинекомастия, атрофия яичек, эректильная дисфункция Алкогольный синдром плода - задержка роста, гипоплазия средней части лица, микроцефалия, выраженная дисфункция ЦНС, в том числе умственная отсталость Этанол не является первичным канцерогеном, но его хроническое употребление связано с повышенной частотой неопластических заболеваний ЖКТ и риском возникновения рака молочной железы

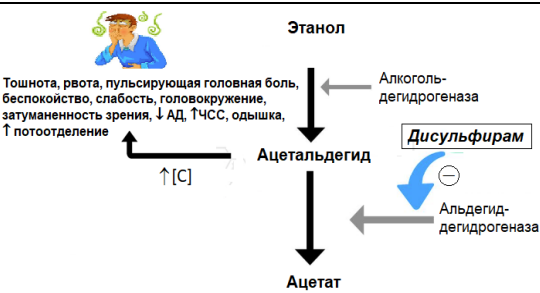
Синдром отмены этанола

Прекращение употребления алкоголя сопровождается симптомами гиперактивности как центральной, так и вегетативной нервной системы.

Таблица 3. Симптомы и медикаментозная терапия синдрома отмены этанола

	Симптомы	Медикаментозная терапия
6–8 ч Синдром тремора	Тремор, беспокойство, бессонница, раздражительность, тошнота и рвота	Бензодиазепины
24–48 ч Алкогольный галлюциноз, судороги	Повышенная возбудимость, бессонница, <i>визуальные, слуховые и тактильные нарушения восприятия, судороги</i>	При недостаточной эффективности и тяжелом течении – барбитураты (фенобарбитал)
2–5 сут. Белая горячка (delirium tremens)	Тремор, галлюцинации, дезориентация, ажитация, гипертермия, гиперактивность ВНС (↑ЧСС, ↑АД)	

Таблица 4. Медикаментозная терапия хронического алкоголизма

ЛС	Механизм действия	Побочные эффекты и противопоказания	Комментарии
Дисульфирам	 Этанол Тошнота, рвота, пульсирующая головная боль, беспокойство, слабость, головокружение, затуманенность зрения, ↓ АД, ТЧСС, одышка, ↑ потоотделение Алкоголь-дегидрогеназа Ацетальдегид Дисульфирам Альдегид-дегидрогеназа Ацетат ↑ [C] Формирование оперативной памяти (страх дисульфирамовой реакции как сдерживающий фактор употребления этанола)	Гепатотоксичность Тяжелые печеночная, почечная и дыхательная недостаточность, судорожный синдром в анамнезе, прием этанола в последние 24 ч	Пациент должен быть мотивирован и понимать риски, связанные с приемом этанола
Налтрексон	Антагонист опиоидных рецепторов длительного действия с высоким сродством к мю-рецепторам → ↓ удовольствие от приема этанола	Прием опиоидных анальгетиков	
Акампросат	По химическому строению близок к ГАМК и глутамату, возможно антагонист NMDA-рецептора и агонист ГАМК _A -рецептора ⇒ ↓ желание потребности в этаноле	Диарея	Может использоваться в комбинации с дисульфирамом и налтрексоном

Вопросы и задания по теме: «Этанол»

- Опишите механизм действия этанола.
- Опишите фармакокинетику этанола, уделяя особое внимание его элиминации.
- Какие эффекты со стороны ЦНС возможны при острой интоксикации этанолом?
- Как проявляется хроническая интоксикация этанолом?
- Каковы принципы терапии острого отравления этанолом и хронического алкоголизма?
 - Укажите симптомы острого отравления этанолом?
 - седация
 - угнетение дыхания
 - артериальная гипертензия
 - артериальная гипотензия
 - брадикардия
 - Симптомами хронического употребления этилового спирта являются:
 - синдром отмены
 - артериальная гипотензия
 - снижение секреторной функции желудка
 - снижение интеллекта
 - повышение риска развития панкреатита
 - Какие ЛС применяют для лечения хронического алкоголизма?
 - буспирон
 - дисульфирам
 - бромкриптин
 - налтрексон
 - этосуксимид
 - Выберите правильные утверждения, касающиеся дисульфирама:
 - угнетает фермент алкогольдегидрогеназу
 - угнетает фермент альдегиддегидрогеназу
 - формирование страха приема этанола
 - ускоряет метаболизм этанола
 - при приеме с этанолом вызывает рвоту, чувство страха, артериальную гипотензию

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПС	– антипаркинсонические средства
АГ	– артериальная гипертензия
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГФ	– гипофиз
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДОФА	– диоксифенилаланин
ДОФА-ДК	– ДОФА-декарбоксилаза
ДЦ	– дыхательный центр
ИМАО	– ингибиторы моноаминооксидазы
ИОЗСН	– ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ЛФ	– лекарственная форма
ЛС	– лекарственное средство
мРНК	– матричная РНК
МНН	– международное непатентованное наименование
МТ	– мелатонин
НА	– норадреналин
ПД	– потенциал действия
ПФК	– префронтальная кора
ПК-А	– протеинкиназа А
ПЭС	– противозепилептические средства
СИОЗС	– селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СДЦ	– сосудодвигательный центр
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
ХТЗ	– хеморецепторная триггерная зона
ЦНС	– центральная нервная система
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЭПР	– экстрапирамидные расстройства
ЯБЖ	– язвенная болезнь
Ach	– ацетилхолин
AMPA	α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AR	– адренорецептор
BDNF	– нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
CREB	– транскрипционный фактор (cAMP-response element binding protein)
DA	– дофамин
DR	– дофаминовый рецептор
5-HT	– серотонин
MAP	– митоген-активируемый протеин (mitogen-activated protein)
NE	– норэпинефрин (норадреналин)
NMDA	– N-метил-D-аспартат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
2. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 760 с.
3. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
4. Атлас по анестезиологии /Н. Рёвер, Х. Тиль; пер. с нем. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.
5. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
6. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
7. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
8. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.

9. K. Whalen, Sarah M. Lerchenfeldt, R. Radhakrishnan. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2022. – 704 p.
10. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
11. Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – 14th ed. – McGraw-Hill Education / Medical, 2023. – 1645 p.
12. J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 10th ed. – Elsevier, 2023. – 872 p.
13. Derek G. Waller. Medical pharmacology&therapeutics. – 5th ed. – Elsevier, 2018. – 729 p.
14. H. Thiel, N. Roewer. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York. – 4. unveränderte Auflage – Elsevier, 2018. – 496 p.
15. Manuel C. Pardo. Miller's Basics of Anesthesia. – 8th ed. – Elsevier, 2023. – 919 p.