

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 и педиатрического факультетов

**Тема: «Анксиолитики и седативно-снотворные
лекарственные средства»**

Составители:

Заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО
«ЧГУ им. И.Н. Ульянова», д.м.н. С.И. Павлова

Доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России, к.м.н. Д.Е. Юров

Москва, 2025

1. АНКСИОЛИТИКИ И СЕДАТИВНО-СНОТВОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Анксиолитический эффект – ослабление состояния страха и тревоги.

Седативный эффект – уменьшение ответа на стимуляцию, сопровождающееся снижением спонтанной двигательной активности и замедлением процесса мышления.

Снотворный эффект – облегчение засыпания и поддержание сна, который по своим электроэнцефалографическим параметрам близок к физиологическому и может быть легко прерван.

Лекарственные препараты этой группы применяют чаще всего **при лечении неврозов, состояний тревоги и страха, нарушений сна**. Нарушения, связанные с тревожным состоянием, являются одними из самых распространенных психических расстройств. Симптомы тяжелой тревоги аналогичны таковым при страхе (например, тахикардии, потливость, дрожь, учащенное сердцебиение) с вовлечением симпатической активации.

Многие представители этой группы лекарственных средств обладают анксиолитическим, седативным и снотворным эффектами одновременно. Однако такое сочетание эффектов не всегда желательно. Поэтому постоянно проводится поиск анксиолитиков, которые были бы лишены седативного действия. Результатом таких изысканий явились создание и клиническое внедрение **буспирона**.

В течение длительного времени в качестве противотревожных ЛС первой линии использовались так называемые «классические» анксиолитики – **бензодиазепины**. Однако в настоящее время они назначаются при остро возникших ситуациях и только краткосрочным курсом, не превышающим по длительности 2–4 недели, поскольку их применение ассоциируется с развитием когнитивных нарушений, лекарственной зависимости и толерантности в процессе лечения.

С позиций современной фармакотерапии тревожных расстройств препаратами первой линии являются антидепрессанты, в первую очередь **СИОЗС** и **ИОЗСН**. Это обусловлено наличием у них выраженной анксиолитической активности, низкой способности формировать лекарственную зависимость по сравнению с бензодиазепинами и лучшей переносимостью по сравнению с антидепрессантами других групп (ТЦА и ИМАО).

Краткая характеристика некоторых рецепторов

- **ГАМК_A-рецептор (ГАМК_A-R_p)** – ионотропный ингибиторный постсинаптический рецептор к ГАМК, состоящий из 5-ти субъединиц. Присоединение одной или двух молекул ГАМК к рецептору открывает канал для ионов хлора, вызывающих гиперполяризацию мембраны нейрона и торможение передачи нервного импульса через синапс. ГАМК_A-R_p обнаружены на всех уровнях ЦНС – от спинного мозга до коры полушарий головного мозга. При этом ГАМК_A-R_p разной локализации имеют разные наборы субъединиц, что создает предпосылки для более тонкого фармакологического вмешательства в деятельность ЦНС.
- **Бензодиазепиновый рецептор (BZ-R_p; омега (ω-R_p))** – участок ГАМК_A-R_p, с которым связываются бензодиазепины. Наличие такого участка зависит от субъединичного состава рецептора. Присоединение молекулы бензодиазепина к ГАМК_A-R_p усиливает гиперполяризующий эффект ГАМК. Идентифицировано три типа BZ-R_p.
- **5-HT_{1A}-R_p** – серотониновый рецептор 1A типа – метаботропный ингибиторный пресинаптический ауторецептор (представлен только на серотонинергических нейронах). Его активация приводит к угнетению серотонинергического нейрона (затрудняется деполяризация мембраны вследствие угнетения аденилатциклазы и открытия K⁺-каналов). Рецепторы этого типа широко представлены в ядрах шва и лимбической системы и имеют непосредственное отношение к настроению и некоторым видам поведения (например, пищевого).
- **Глициновый рецептор** – ионотропный постсинаптический ингибиторный рецептор к глицину, структурно и функционально сходный с ГАМК_A-R_p. Глициновые рецепторы обнаружены, главным образом, в спинном мозге и стволе головного мозга.
- **AMPA-глутаматный рецептор (AMPA-R_p)** – глутаматный рецептор AMPA-типа (активируется глутаматом и его синтетическим аналогом – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой – (AMPA)) – ионотропный постсинаптический возбуждающий рецептор. Присоединение глутамата к рецептору открывает канал для ионов натрия, вызывающих быструю деполяризацию мембраны нейрона. Этот тип рецептора широко представлен почти во всех отделах ЦНС.

Классификация анксиолитиков, седативно-снотворных средств и их антагонистов

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (ω -Rp)

- Бензодиазепины (хлордиазепоксид*, диазепам*, клоназепам, мидазолам*, лоразепам);
- Пиразолопиримидины (залеплон);
- Имидазолпиридины (золпидем);
- Циклопирролоны (зопиклон).

2. Барбитураты

- Фенобарбитал

3. Прочие седативно-снотворные препараты

4. Селективные анксиолитики

- Буспирон

5. Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов

- Флумазенил

* – биотрансформируются с образованием активных метаболитов.

Золпидем, залеплон, зопиклон – «Z»-препараты

Схема 1. Графологическая структура темы: “Анксиолитики. Снотворные”

Препараты	БДЗ	Золпидем	БТ	Буспирон
Механизм	Усиление тормозного эффекта ГАМК, опосредуемого через ГАМК _A -Rp			Активация 5-НТ _{1A} -Rp
Фармакологические эффекты	Седативно-снотворный, анксиолитический, миорелаксирующий, противосудорожный, антероградная амнезия	Седативно-снотворный, слабый анксиолитический	Седативный, анксиолитический, снотворный, общенаркотический, миорелаксирующий, противосудорожный	Анксиолитический
Применение	Состояния страха и тревоги, бессонница, профилактика и купирование судорог, повышенный мышечный тонус, премедикация и индукция анестезии.	Бессонница	Эпилепсия, общая анестезия, реже: состояния страха и тревоги, бессонница. Гипербилирубинемия	Состояния страха и тревоги
Побочные эффекты	Сонливость, спутанное сознание (дезориентация во времени и пространстве), антероградная амнезия, нарушенная координация движений, толерантность, зависимость, синдром отмены		То же, что и у БДЗ + угнетение дыхания и сердечной деятельности, индукция микросомальных ферментов печени	Головокружение, тошнота, головная боль, беспокойство

Таблица 1. Рецепторный механизм действия анксиолитиков и снотворных средств, не обладающих общенаркотическим действием

Лекарство	↑ чувствительности ГАМК _A -Rp к ГАМК		Активация 5-НТ _{1A} -Rp
	Активация ω_1 -Rp	Активация ω_2 - и ω_3 -Rp	
Бензодиазепины	+	+	-
Золпидем, залеплон	+	-	-
Буспирон	-	-	+

Зопиклон – взаимодействует с центральными рецепторами (ω_1 - и ω_2 -Rp).

Рисунок 1. Механизм действия бензодиазепинов, «Z»-препаратов и антагониста ω -рецепторов флумазенила
(Адаптировано из H. Lüllmann et al. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2010)

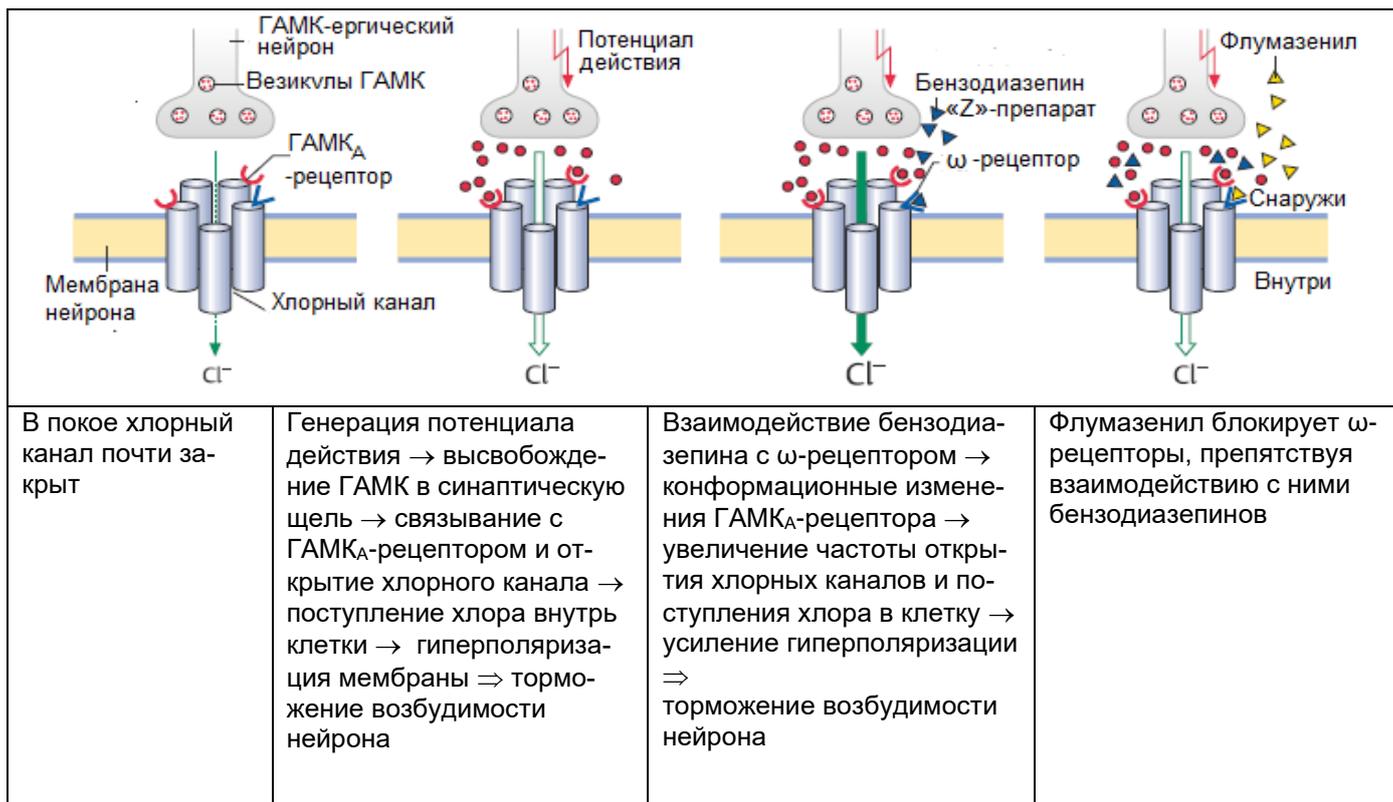


Таблица 2. Механизм действия барбитуратов* (обладают общеанестетическим действием)

1. Повышение чувствительности ГАМК_A-Rр к ГАМК (взаимодействие с участками ГАМК_A-Rр, отличными от ω -Rр).
2. Угнетение глутаматных AMPA-Rр.
3. ГАМК-миметическое действие на ГАМК_A-Rр (открытие хлорного канала без участия ГАМК).
4. Усиление эффекта глицина на глицинрегулируемые хлорные каналы.
5. Угнетение потенциалзависимых токов Na⁺ и K⁺ через мембрану нейронов.

*Эффекты от п.1 к п.5 присоединяются по мере увеличения дозы от седативной до общеанестетической.

**Вопросы и задания по теме
«Анксиолитики и седативно-снотворные средства»**

1. Что означают термины: седативный, анксиолитический, снотворный эффекты?
2. Назовите рецепторные мишени действия анксиолитиков и седативно-снотворных препаратов?
3. Охарактеризуйте ГАМК_A-Rр по способу передачи сигнала. Чем могут различаться ГАМК_A-Rр, представленные на нейронах разной локализации?
4. Что такое ω -Rр? Сколько подтипов ω -Rр идентифицировано к настоящему времени?
5. Какие ЛС являются агонистами ω -Rр? Какова роль агонистов ω -Rр в функционировании ГАМК_A-Rр?
6. Почему величина эффекта некоторых БДЗ не всегда коррелирует с их концентрацией в крови?
7. Соотнесите фармакологические эффекты и показания к применению анксиолитиков и седативно-снотворных ЛС.

Фармакологические эффекты	Показания к применению
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

8. Почему угнетающее действие БДЗ на ЦНС называют избирательным, а аналогичное действие БТ – неизбирательным? В чем проявляется это различие?
9. Заполните таблицу «Взаимодействие седативно-снотворных препаратов с другими группами лекарственных средств».

ЛС 1	ЛС 2	Результат взаимодействия
Снотворные и анксиолитические средства (кроме бупирона)	Алкоголь, опиоидные анальгетики, нейролептики, трициклические антидепрессанты, блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов I поколения.	

10. Заполните таблицу «Сравнительные эффекты анксиолитиков и снотворных средств».

Эффект	БДЗ	Золпидем	БТ	Бупирон
Седативно-снотворный				
Анксиолитический				
Миорелаксирующий				
Противосудорожный				
Антероградная амнезия				
Потенцирование действия веществ, угнетающих ЦНС				
Общеанестетическое действие				
Скорость наступления эффекта				
Лекарственная зависимость				

11. Какое ЛС обладает способностью формировать состояние общей анестезии?
- 1) бупирон;
 - 2) диазепам;
 - 3) золпидем;
 - 4) лоразепам;
 - 5) фенобарбитал.
12. Что общего в механизме действия БДЗ и БТ?
- 1) активируют 5-HT_{1A}-Rp;
 - 2) блокируют глутаматные AMPA-Rp;
 - 3) угнетают эффекты глутамата;
 - 4) усиливают эффекты, опосредуемые через ГАМК_A-Rp;
 - 5) усиливают эффекты глицина.
13. Выберите правильные утверждения.
- 1) активация ω-Rp приводит к открытию хлорных каналов;
 - 2) активация ω-Rp приводит к открытию калиевых каналов;
 - 3) активация ω-Rp увеличивает поступление ионов хлора в клетку по каналам, управляемым ГАМК;
 - 4) активация ГАМК_A-Rp вызывает гиперполяризацию мембраны нейрона;
 - 5) активация ГАМК_A-Rp вызывает деполяризацию мембраны нейрона.
14. Антагонист ω-Rp назначают при передозировке:
- 1) бупирона;
 - 2) диазепама;
 - 3) золпидема;
 - 4) фенобарбитала;
 - 5) залеплона.
15. Какие ЛС биотрансформируются с образованием активных метаболитов?
- 1) бупирон;
 - 2) диазепам;
 - 3) золпидем;
 - 4) мидазолам;
 - 5) фенобарбитал.
16. Прием каких ЛС может приводить к формированию лекарственной зависимости?
- 1) бупирона;
 - 2) диазепама;
 - 3) флумазенила;
 - 4) фенобарбитала;
 - 5) хлордиазепоксида.

17. Какие ЛС могут вызывать антероградную амнезию?
- 1) мидазолам;
 - 2) фенобарбитал;
 - 3) буспирон;
 - 4) золпидем;
 - 5) флумазенил.
18. Какие ЛС усиливают угнетающее действие этанола на ЦНС?
- 1) лоразепам;
 - 2) фенобарбитал;
 - 3) буспирон;
 - 4) мидазолам.
 - 5) золпидем.
19. Какое ЛС является агонистом только ω_1 -Rp?
- 1) золпидем;
 - 2) фенобарбитал;
 - 3) буспирон;
 - 4) лоразепам;
 - 5) мидазолам.
20. Какое ЛС является агонистом 5-HT_{1A}-Rp?
- 1) буспирон;
 - 2) золпидем;
 - 3) диазепам;
 - 4) фенобарбитал;
 - 5) флумазенил.
21. Выберите правильное утверждение, касающееся диазепама:
- 1) стимулирует все подтипы ω -Rp;
 - 2) стимулирует только ω_1 -Rp;
 - 3) угнетает глутаматные AMPA-Rp;
 - 4) ингибирует глицинрегулируемые хлорные каналы;
 - 5) блокирует все подтипы ω -Rp.
22. Показанием для назначения БДЗ является:
- 1) купирование психоза при шизофрении;
 - 2) мышечная слабость;
 - 3) патологическая сонливость;
 - 4) реактивные и эндогенные депрессии;
 - 5) судорожный синдром.
23. Буспирон назначают:
- 1) при состоянии страха и тревоги;
 - 2) для индукции общей анестезии;
 - 3) для лечения нарушений сна;
 - 4) для лечения патологической сонливости;
 - 5) для купирования судорожного синдрома.
24. Какие фармакологические эффекты вызывает золпидем:
- 1) миорелаксирующий;
 - 2) общеанестетический;
 - 3) противосудорожный;
 - 4) седативный;
 - 5) снотворный.
25. Укажите побочные эффекты диазепама:
- 1) толерантность;
 - 2) зависимость;
 - 3) синдром отмены;
 - 4) гипервентиляция;
 - 5) парадоксальное возбуждение.

26. Какое ЛС является антагонистом бензодиазепиновых ω -Rp?

- 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. На приеме у психиатра школьный учитель 39 лет с жалобами на бессонницу в течение последних двух недель. При расспросе выяснилось, что он долго не может уснуть по ночам, сон непродолжительный, с частыми пробуждениями. Ухудшение самочувствия связывает с усталостью и перенапряжением на работе.

Какое лекарственное средство со снотворным действием может быть рекомендовано пациенту?

Укажите механизм его действия и основные побочные эффекты.

2. ЭТИЛОВЫЙ АЛКОГОЛЬ (ЭТАНОЛ)

Главные фармакологические эффекты этилового алкоголя связаны с его угнетающим действием на ЦНС, которое сходно с действием на ЦНС ингаляционных общих анестетиков. Этанол применяется в медицине, в основном, местно, однако, наибольшее значение он имеет в связи с избыточным употреблением (злоупотреблением) алкогольсодержащих напитков. Злоупотребление этанолом создает большие медицинские и социально-экономические проблемы.

Таблица 3. Симптомы острого отравления этанолом и меры помощи.

Симптомы отравления	Меры помощи
<p><u>Действие на ЦНС</u> (симптомы сходны с отравлением другими седативно-снотворными средствами):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Седация и ослабление страха. 2. Угнетение дыхания. 3. Нарушение речи, походки, поведения, потеря сознания. <p><u>Действие на сердечно-сосудистую систему:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Угнетение сократимости миокарда. 2. Вазодилатация. 3. Тахикардия. 4. Гипотензия. <p><u>Раздражение некоторых отделов ЖКТ:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Гиперсаливация. 2. Гиперсекреция слизи в желудке. 3. Рвота. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поддержание дыхания на адекватном уровне (введение O_2, искусственное дыхание). 2. Предупреждение аспирации рвотных масс. 3. Введение глюкозы, растворов электролитов (в случае их потери с рвотными массами). 4. Промывание желудка. 5. Коррекция гипотензии. 6. Коррекция ацидоза (введение гидрокарбоната).

Таблица 4. Влияние хронического употребления этанола на органы и системы организма человека

Орган/Система	Проявления
ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • Толерантность. • Физическая зависимость. • Абстинентный синдром (дискомфорт, гипервозбудимость, судороги, токсический психоз, делирий).
Печень и ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Накопление жира в клетках печени → алкогольное ожирение печени → алкогольный гепатит → цирроз. • ↑ секреции желудка и поджелудочной железы → ↑ риска возникновения гастритов и панкреатитов. • Нарушения памяти, интеллекта, двигательных функций, эмоциональная лабильность, амнезия.
Кровь	<ul style="list-style-type: none"> • Анемии средней степени, угнетение пролиферации костного мозга, нарушение гемостаза.
ССС	<ul style="list-style-type: none"> • Миокардиты, аритмии, гипертензия.
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение баланса воды и электролитов, гинекомастия, атрофия тестикул.
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение: функции гранулоцитов, ответа лимфоцитов на митогены, числа Т-клеток, активности НК клеток, уровня фактора некроза опухолевых клеток. • ↑ частоты инфекционных болезней. • ↑ риска развития рака ротовой полости, глотки, гортани, пищевода, печени.
Фетальный алкогольный синдром	<p>Развивается при употреблении алкоголя во время беременности и проявляется в нарушении развития лица (широко расставленные глаза, короткие глазные щели, маленькие щечные кости), уменьшении окружности черепа, задержке роста и умственного развития, расстройстве поведения (гиперактивность и трудность интеграции в коллектив), разной степени аномалий развития органов.</p>

Таблица 5. Основные подходы к медикаментозному лечению зависимости к этанолу

<p style="text-align: center;">▪ Лечение абстинентного синдрома</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Бензодиазепины (↓ психомоторное возбуждение, тревога, судорожная готовность) • Бета-адреноблокаторы (↓ тахикардия, артериальная гипертензия, тремор) • Дезинтоксикационная и симптоматическая терапия 		
<p style="text-align: center;">▪ Лечение хронического алкоголизма (уменьшение влечения к алкоголю)</p>		
Лекарственное средство	Механизм действия	Фармакологический эффект
Дисульфирам	ингибирование альдегиддегидрогеназы	накопление токсичного ацетальдегида
Налтрексон	блокирует опиоидные μ -рецепторы	уменьшение эффектов эндорфинов
Акомпросат*	точный механизм действия неизвестен	уменьшает ощущение потребности в алкоголе, может использоваться в комбинации как с дисульфирамом, так и налтрексоном

* – В Российской Федерации не зарегистрирован

Вопросы и задания по теме: «Этиловый алкоголь»

1. Укажите симптомы острого отравления этанолом?
 - 1) седация;
 - 2) угнетение дыхания;
 - 3) гипертензия;
 - 4) гипотензия;
 - 5) брадикардия.

2. Симптомами хронического употребления этилового спирта являются:
 - 1) синдром отмены;
 - 2) гипотензия;
 - 3) снижение секреторной функции желудка;
 - 4) снижение интеллекта;
 - 5) повышение риска развития панкреатита.

3. Какое ЛС применяют для лечения алкоголизма?
 - 1) буспирон;
 - 2) дисульфирам;
 - 3) бромокриптин;
 - 4) тригексифенидил;
 - 5) этосуксимид.

4. Выберите правильные утверждения, касающиеся дисульфирама:
 - 1) угнетает фермент алкогольдегидрогеназу;
 - 2) угнетает фермент альдегиддегидрогеназу;
 - 3) потенцирует угнетающее действие этанола на ЦНС;
 - 4) ускоряет метаболизм этилового спирта;
 - 5) при приеме с этанолом вызывает рвоту, чувство страха, гипотензию.

3. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эпилепсия – распространенное неврологическое заболевание, проявляющееся в виде внезапно развивающихся приступов. Она является наиболее распространенным неврологическим расстройством, после цереброваскулярной патологии и болезни Альцгеймера. Считается, что в течение жизни почти у 10% населения отмечается, по крайней мере, один эпилептический приступ.

Выделяют генерализованные и парциальные приступы эпилепсии.

Парциальные приступы связаны с вовлечением только части мозга, обычно доли одного полушария. Парциальные приступы могут прогрессировать, превращаясь в генерализованные тонико-клонические судороги.

При *генерализованных* приступах патологическая электрическая активность охватывает оба полушария мозга. Первично-генерализованные приступы могут быть судорожными или бессудорожными, и, как правило, характеризуются потерей сознания.

Противоэпилептические средства обладают такими механизмами действия, как повышение ингибирующей активности ГАМК, блокада потенциалзависимых каналов (Na^+ или Ca^{2+}) и вмешательство в стимулирующий эффект глутамата. Некоторые противоэпилептические препараты имеют несколько мишеней в ЦНС, в то время как механизмы действия других препаратов плохо определены.

Механизмы действия противоэпилептических средств

I. Усиление ингибиторного эффекта ГАМК

- *Бензодиазепины (клоназепам, диазепам и др.)*
повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, активируя ω -рецепторы.
- *Фенобарбитал*
повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, связываясь с участками ГАМК_A-рецепторов, отличными от ω -рецепторов.
- *Вигабатрин*
необратимо угнетает ГАМК-трансаминазу – фермент, прекращающий действие ГАМК. (Этот фермент слабо угнетается вальпроатом натрия).
- *Вальпроат натрия*
в терапевтических дозах значительно увеличивает содержание ГАМК в мозге.

II. Блокада потенциалзависимых Na^+ -каналов

- *Фенитоин (дифенин), карбамазепин, ламотриджин, вальпроат натрия, окскарбазепин*
Эффект этих лекарственных средств зависит от частоты нейрональных разрядов →
при увеличении частоты увеличивается число инактивированных каналов, с которыми блокаторы натриевых каналов связываются наиболее сильно.
Связь с блокатором удлиняет инактивированное состояние Na^+ -каналов и, следовательно, рефрактерный период нейрона.

III. Блокада Ca^{2+} -каналов T-типа (низкопороговых)

- *Этосуксимид* и, возможно, *вальпроат натрия* (активация именно этих каналов является причиной разрядов таламических нейронов, действующих как пейсмекеры ритмичных корковых разрядов при малых припадках).

IV. Другие механизмы действия

- *Габапентин* и *леветирацетам* (влияние на высвобождение медиаторов)
- *Топирамат* (\downarrow синаптическая стимуляция глутаматных рецепторов)

Схема 2. Графологическая структура темы: «Противоэпилептические средства»

Препараты	Ламотриджин, фенитоин, вальпроат натрия, карбамазепин)	БДЗ (клоназепам, диазепам и др.), фенobarбитал, вигабатрин, вальпроат натрия	Этосуксимид (возможно, вальпроат натрия)
Механизм действия	Блокада потенциалзависимых Na ⁺ -каналов	Усиление ингибиторного эффекта ГАМК	Блокада Ca ²⁺ -каналов Т-типа
Применение	Эпилептический статус: диазепам, вальпроат натрия, фенobarбитал, фенитоин		
	Парциальные приступы Карбамазепин Вальпроат натрия Топирамат Леветирацетам Ламотриджин Габапентин	Генерализованные приступы <u>Большие судорожные припадки:</u> Вальпроат натрия Ламотриджин Фенитоин Топирамат Карбамазепин Фенobarбитал <u>Малые судорожные припадки:</u> Этосуксимид Вальпроат натрия Ламотриджин Клоназепам <u>Миоклонус-эпилепсия:</u> Вальпроат натрия Ламотриджин Клоназепам	
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, седация, атаксия, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь), гипонатриемия, изменение массы тела, тератогенность (вальпроат Na, фенитоин, карбамазепин), остеопороз, индукция ферментов (фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал), гиперпластический гингивит (фенитоин).		

4. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Паркинсонизм является прогрессирующим неврологическим двигательным расстройством, которое характеризуется тремором, ригидностью, брадикинезией и нарушением походки. **Болезнь Паркинсона** коррелирует с разрушением дофаминергических нейронов в черной субстанции с последующим снижением дофамина в полосатом теле, базальных ганглиях.

Черная субстанция (часть экстрапирамидной системы) является источником дофаминергических нейронов, которые проецируются в неостриатум. Каждый дофаминергический нейрон создает тысячи синаптических контактов в неостриатуме и, следовательно, модулирует активность большого количества клеток.

Неостриатум связан с черной субстанцией нейронами, которые выделяют из своих окончаний ингибиторный медиатор ГАМК. В свою очередь, клетки черной субстанции проецируют нейроны обратно в неостриатум, секретировав тормозной медиатор дофамин. Эти взаимоингибирующие пути поддерживает определенную степень ингибирования в обеих областях.

При болезни Паркинсона, происходит дегенерация нервных окончаний, которые выделяют дофамин в неостриатуме. Таким образом, ингибирующее влияние дофамина на холинергические нейроны в неостриатуме уменьшается. Это приводит к потере контроля над мышечными движениями.

Вторичный паркинсонизм. Такие препараты, как «типичные» антипсихотики, чье основное фармакологическое действие заключается в блокаде рецепторов дофамина в головном мозге, могут вызывать симптомы паркинсонизма (также называемый лекарственный паркинсонизм).

Стратегия лечения. Многие симптомы паркинсонизма отражают дисбаланс между возбуждающими холинергическими нейронами и низким количеством тормозных дофаминергических нейронов. Антипаркинсоническая терапия способствует нормализации уровня дофамина в базальных ганглиях и подавлению активности холинергических нейронов, что помогает восстановить физиологический баланс между дофаминергической и холинергической передачей сигнала.

Таблица 6. Дофаминергические рецепторы

Распределение	D ₁ -семейство		D ₂ -семейство		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Кора	+++	--	++	--	+
Лимбическая система	+++	+	++	+	+
Стриатум	+++	+	++	+	+
Вентральный гипоталамус и передний гипофиз	--	--	++	+	--

Классификация противопаркинсонических средств

- 1) Восполняющие недостаток дофамина: леводопа (используют, как правило, вместе с периферическим ингибитором ДОФА-декарбоксилазы карбидопой и ингибитором катехол-О-метилтрансферазы энтакапоном)
- 2) Агонисты дофаминергических рецепторов: бромокриптин
- 3) Высокоselectивный агонист D₃-подтипа D₂-рецепторов в полосатом теле: прамипексол
- 4) Ингибиторы фермента MAO-B: селегилин
- 5) Повышающие высвобождение дофамина и/или блокирующие глутаматные рецепторы NMDA типа: амантадин
- 6) Уменьшающие холинергические влияния в ЦНС (в стриатуме): тригексифенидил (циклодол)

Схема 3. Графологическая структура темы: «Противопаркинсонические средства»

Препараты	Леводопа	Бромокриптин, прамипексол	Селегилин	Амантадин	Тригексифенидил
Механизм действия	↑ содержание дофамина в ЦНС	Активирует рецепторы к дофамину	Замедляет инактивацию дофамина	↑ высвобождение дофамина	Блокирует М-холинорецепторы в ЦНС
Применение	Болезнь Паркинсона				
		↓ лактации		грипп типа А	лекарственный паркинсонизм

Таблица 7. Побочные эффекты противопаркинсонических лекарств

Леводопа +карбидопа	Анорексия, тошнота и рвота (стимуляция хеморецепторов триггерной зоны), тахикардия и желудочковая экстрасистолия (дофаминергическими влияниями на сердце), гипотония, мидриаз (адренергическое влияние на радужку), слюна и моча приобретают коричневатый цвет из-за пигмента меланина, получаемого при окислении катехоламинов.
Селегилин	Понижение АД, тошнота, спутанность сознания, психоз, бессонница.
Бромокриптин	Тошнота, рвота, сухость во рту, запор, снижение АД, головная боль, головокружение, сонливость, возбуждение, снижение остроты зрения, набухание слизистых оболочек, заложенность носа, аллергические реакции, судороги в икроножных мышцах; редко — ортостатическая гипотензия.
Амантадин	Беспокойство, агитация, спутанность сознания, галлюцинации, в высоких дозах — острый токсический психоз, ортостатическая гипотензия, задержка мочи, периферические отеки, сухость во рту.
Тригексифенидил	Головная боль, головокружение, раздражительность, снижение способности к концентрации внимания, бред, галлюцинации, повышенная утомляемость, психоз, сухость во рту, парез accommodation, повышение внутриглазного давления, запор, задержка мочи, тахикардия, нарушение потоотделения, тошнота, рвота, кожная сыпь.

**Вопросы и задания по теме:
«Противоэпилептические и противопаркинсонические средства»**

1. Назовите механизмы действия противоэпилептических лекарств и объясните, почему лекарства с таким механизмом действия теоретически должны обладать противоэпилептической активностью.
2. Назовите лекарства, блокирующие потенциалзависимые Na⁺-каналы.
3. Назовите лекарства, усиливающие ингибиторный эффект ГАМК.
4. Назовите лекарства, блокирующие Ca²⁺-каналы Т-типа.
5. Какие противоэпилептические лекарства вызывают практически значимую индукцию микросомальных ферментов печени?
6. Какие противоэпилептические лекарства обладают тератогенностью?
7. Назовите лекарства, усиливающие дофаминергическое влияние в стриатуме.
8. Назовите лекарство, уменьшающее холинергическое влияние в стриатуме.
9. Назовите лекарство, стимулирующее дофаминергические рецепторы.
10. Назовите лекарство, являющееся ингибитором МАО-В.
11. Какой препарат может остановить лактацию?
12. Заполните таблицу «Побочные эффекты противопаркинсонических лекарственных средств»:

	Леводопа	Селегилин	Бромокриптин	Тригексифенидил
Дискинезия в виде непроизвольных движений мышц лица и конечностей				
Внезапное усиление гипокинезии и ригидности мышц				
Шизофреноподобный синдром				
Спутанное сознание				
Нарушение аккомодации, сухость слизистых, тахикардия				

13. Какие противоэпилептические ЛС применяют при эпилептическом статусе?
 - 1) Диазепам.
 - 2) Карбамазепин.
 - 3) Фенитоин.
 - 4) Фенобарбитал.
 - 5) Этосуксимид.
14. Какие ЛС могут вызывать шизофреноподобную симптоматику?
 - 1) Бромокриптин.
 - 2) Леводопа.
 - 3) Карбидопа.
 - 4) Фенобарбитал.
 - 5) Тригексифенидил
15. 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.
16. Выберите правильные утверждения, касающиеся карбамазепина.
 - 1) Является противопаркинсоническим лекарственным средством.
 - 2) Блокирует потенциалзависимые Na⁺-каналы.
 - 3) Блокирует Ca²⁺-каналы Т-типа.
 - 4) Является стабилизатором настроения.
 - 5) Обладает анальгетическим эффектом

Ситуационная задача

65-летняя женщина с болезнью Паркинсона предъявляет жалобы на повышение мышечного тонуса, затрудняющего ее подвижность, а также усиление тремора рук. Эти симптомы ранее хорошо контролировались приемом комбинированного препарата, содержащего леводопу и карбидопу. Некоторое время назад у пациентки диагностирована ГЭРБ, для лечения которой была назначена терапия, включающая ингибитор протонной помпы и метоклопрамид. С каким из этих лекарственных средств можно связать ухудшение самочувствия и состояния больной? Объясните возможный механизм снижения эффективности антипаркинсонической терапии.

Список сокращений

БАР	– биполярное аффективное расстройство
БДЗ	– бензодиазепины
БТ	– барбитураты
ВГД	– внутриглазное давление
ВЧД	– внутричерепное давление
BZ-Rp (ω -Rp)	– бензодиазепиновый рецептор
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ДАГ	– диацилглицерол
5-HT _{1A} -Rp	– серотониновый рецептор 1A подтипа
ИТФ	– инозитолтрифосфат
ЛС	– лекарственное средство
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МК	– мозговой кровоток
NMDA-Rp	– глутаматные рецепторы NMDA-типа
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПАБК	– парааминобензойная кислота
ПГ E ₂	– простагландин E ₂
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.
2. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
3. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p
4. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
5. Tripathi K.D. Essentials of Medical Pharmacology. 8-th ed. – New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019.