

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ
ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

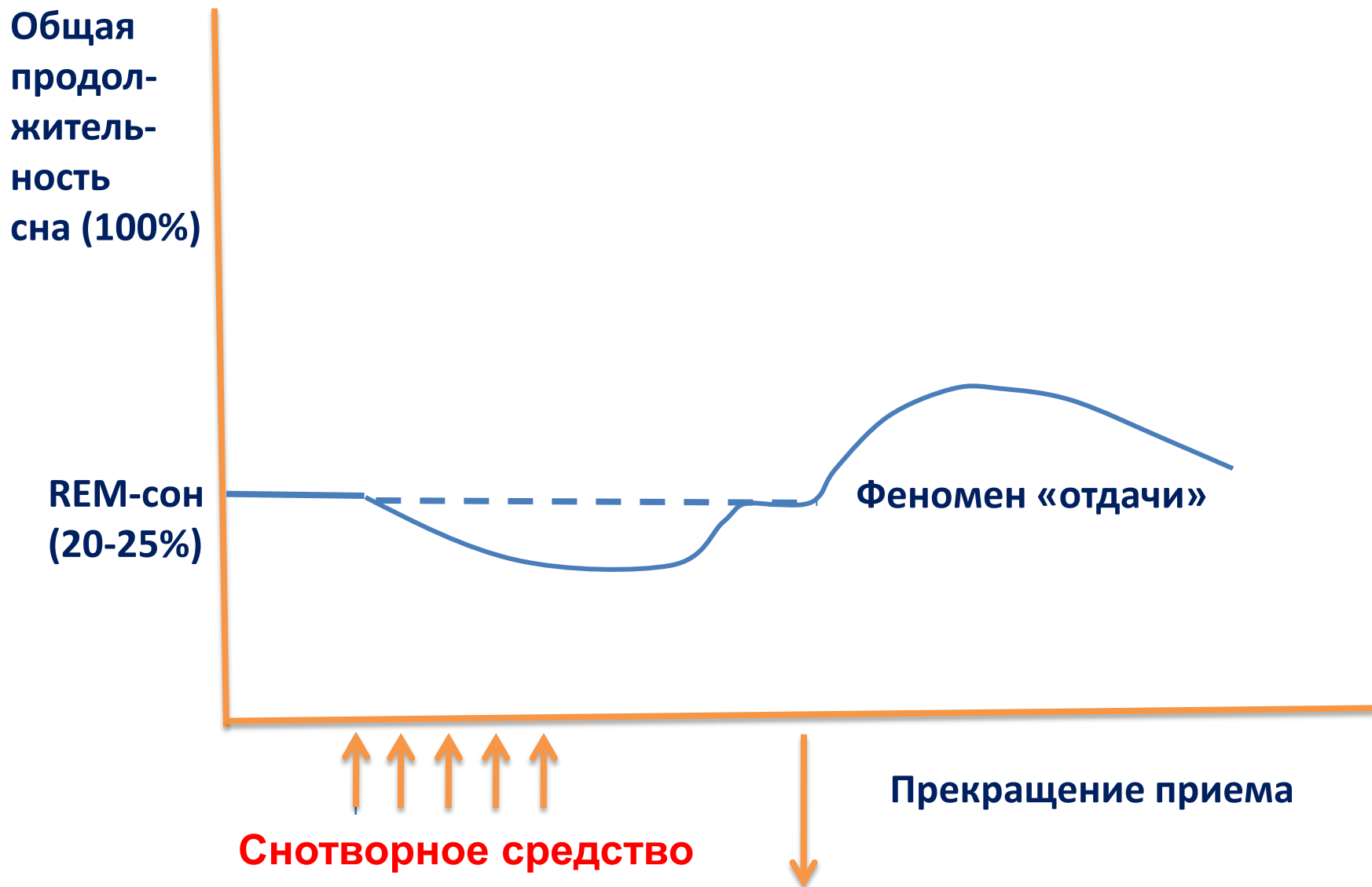
Лекарственные средства, регулирующие функции ЦНС

- Средства для наркоза (общие анестетики)
- Спирт этиловый
- Снотворные средства
- Болеутоляющие (анальгезирующие) средства
- Противозапапилептические средства
- Противопаркинсонические средства
- Психотропные средства
- Аналептики

Снотворные средства

- Облегчают засыпание
- Обеспечивают достаточную продолжительность сна
- Срок их регулярного применения ограничен (привыкание, лекарственная зависимость)

Нарушение физиологической структуры сна при применении снотворных средств



Снотворные средства (1)

I. Средства, усиливающие ГАМКергические процессы в головном мозге

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепа

Нитразепам, Диазепам, Феназепам

2. «Небензодиазепиновые» агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Золпидем, Зопиклон

Вещества, взаимодействующие с барбитуратным участком ГАМК комплекса

Этаминал-натрий

Снотворные средства (2)

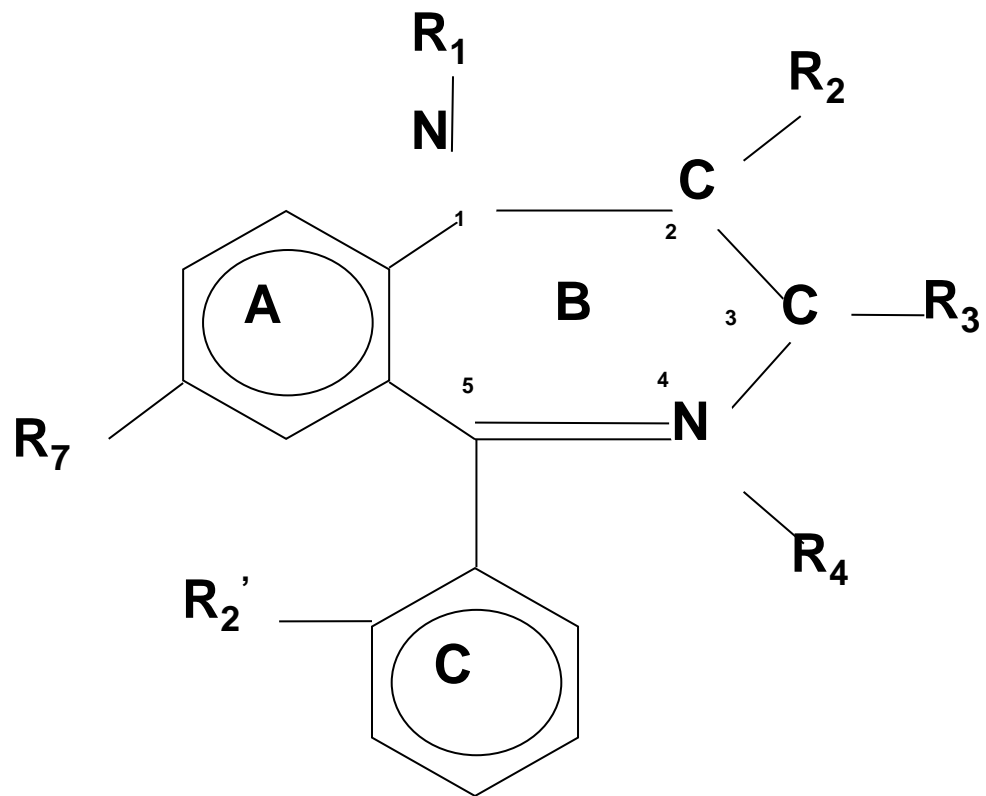
II. Антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов, проникающие в ЦНС

Доксиламин (Донормил), Дифенгидрамин (Димедрол)

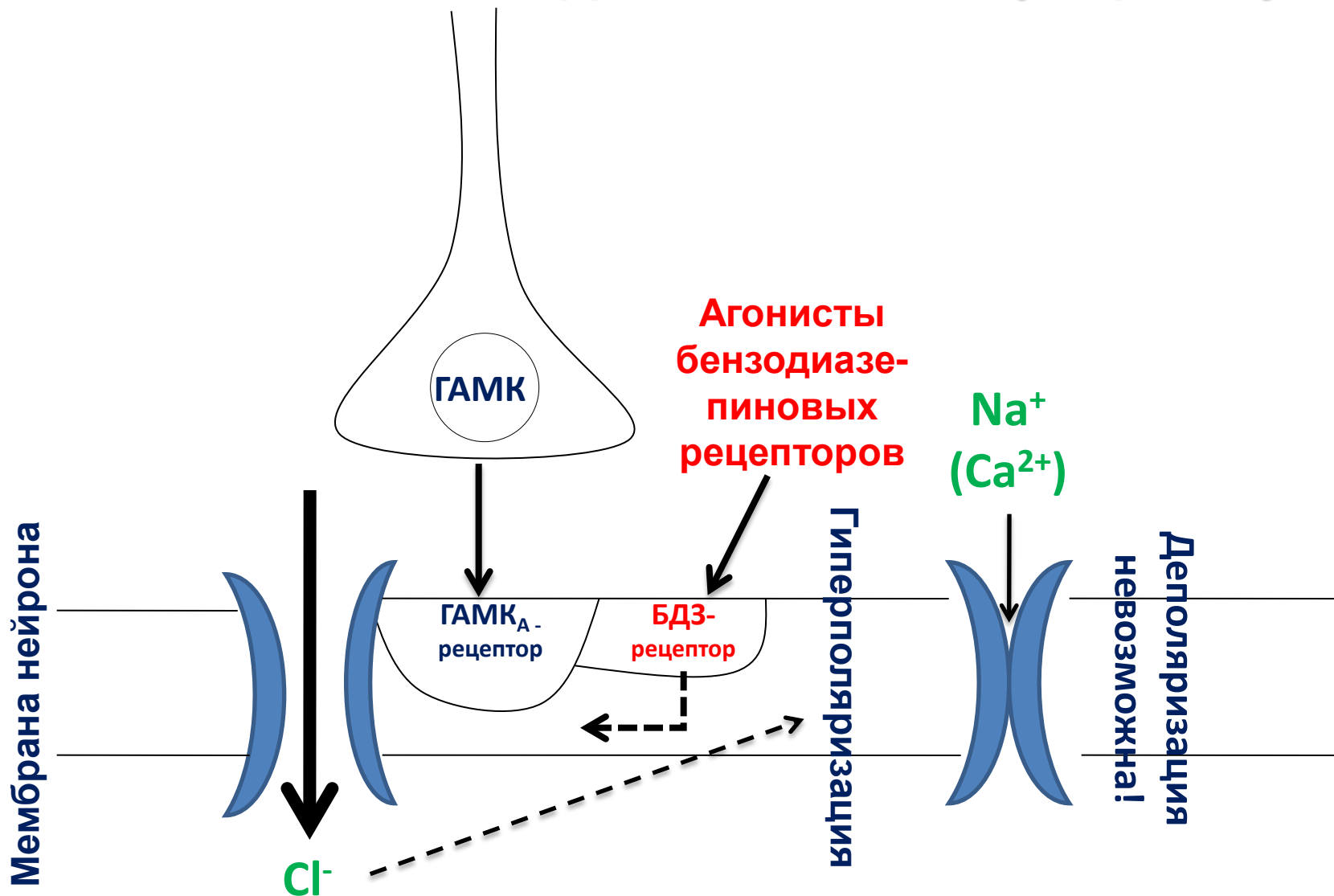
III. Агонисты мелатониновых рецепторов в головном мозге

Мелатонин, Мелаксен, Рамелтеон

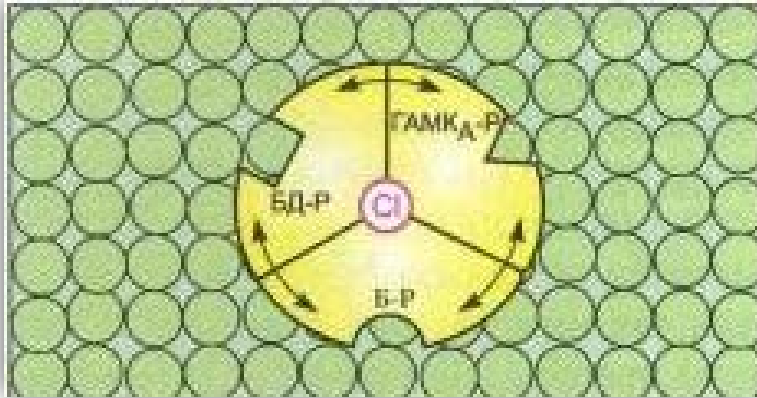
СТРУКТУРА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ



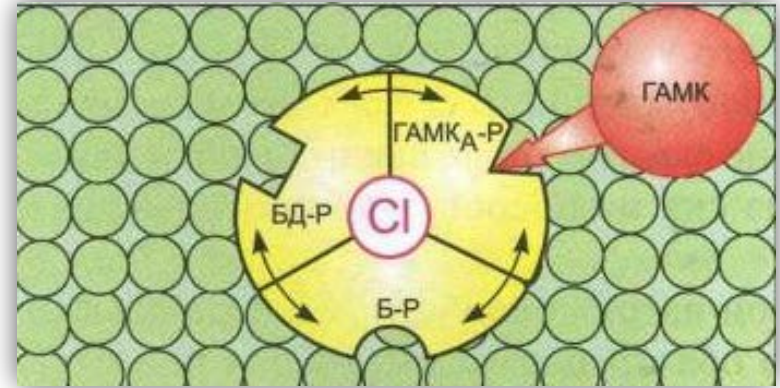
Механизм действия агонистов бензодиазепиновых рецепторов



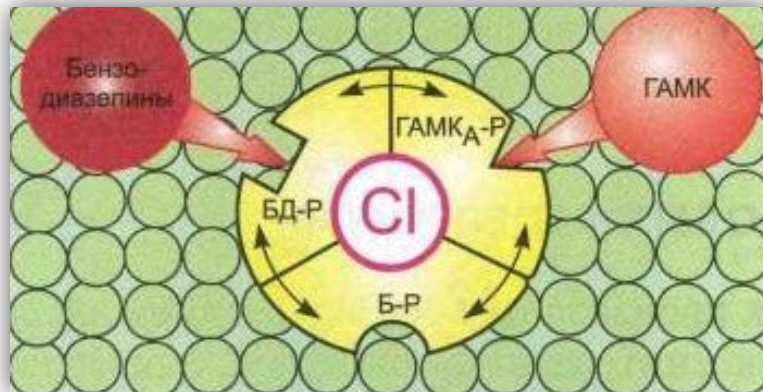
Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов



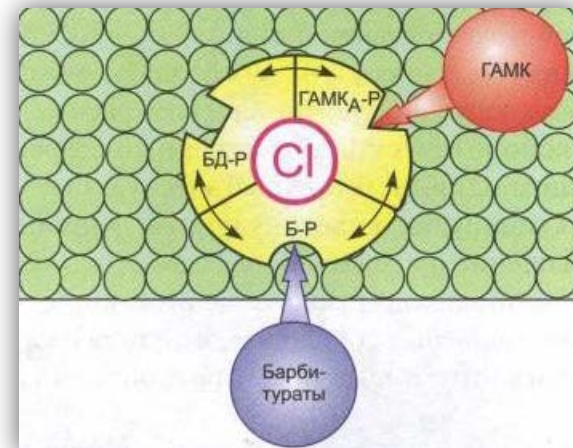
Состояние покоя



Эффект ГАМК



Эффект БДЗ



Эффект Барбитуратов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

- **Анксиолитический**
- **Седативный**
- **Снотворный**
- **Миорелаксирующий**
- **Противосудорожный (противоэпилептический)**
- **Амнестический**
- **Потенцирование действия депрессантов ЦНС, в т.ч. этанола**



* $t_{1/2} < 6$ ч.

** $t_{1/2} 6 - 20$ ч.

*** $t_{1/2} > 20$ ч.

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Некоторые активные метаболиты (и их $t_{1/2}$, ч)	Общая продолжительность действия, ч
Дiazепам	90–100	1–1,5	97–99	Дезметил-дiazепам (40–120)	24–48
Флуразепам	*	0,5–1	~97	Дезалкил-флуразепам (47–100)	24–48
Альпразолам	75–100	0,5–3	~70	—	~24
Клоназепам	70–100	1,5–3	~86	—	~24
Лоразепам	90–100	1,2–2,6	~90	—	12–18
Нитразепам	54–98	2–3	~87	—	18–24
Нозепам	≤100	1–4	~97	—	12–18
Темазепам	≤100	1–2	~96	—	12–18

* Флуразепам поступает в системную циркуляцию в виде активных метаболитов.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Препараты длительного действия (30-40 ч)
Феназепам, Флуразепам (Далман), Диазепам
(Седуксен, Сибазон)

Препараты средней продолжительности
действия (12-18 ч): Лоразепам (Ативан),
Нозепам (Оксазепам, Тазепам), Темазепам
(Рестроил); (24 ч): Нитразепам (Радедорм,
Эуноктин)

Небензодизепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Золпидем (Инвадал) – производное
имидазопиридина. Взаимодействует с
первым типом БДЗ-Р (BZ1- ω 1-R)

Преобладает снотворное и седативное
действие. Мало влияет на фазы сна

Зопиклон (Имован) - производное
циклопирролона. Мало влияет на фазы
сна

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ АГОНИСТОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

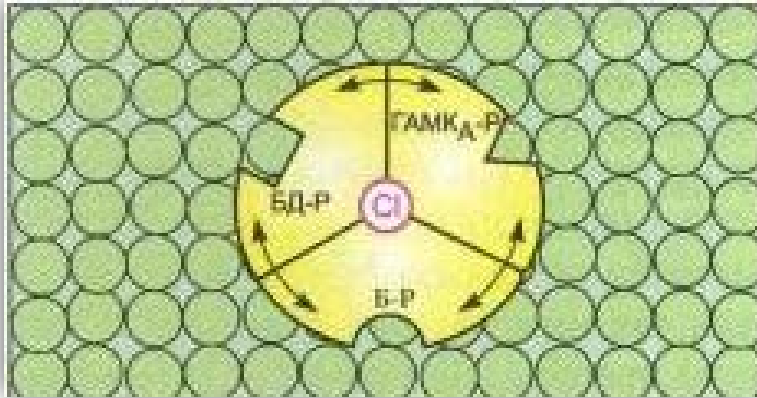
Параметры	Нитразепам	Золпидем
Механизм действия	Стимулирует все подтипы бензодиазепиновых рецепторов	Агонист БДЗ-рецепторов в ГМ
Эффективность	++	++
Нарушение структуры сна	++	+
Анксиолитическое действие	++	+/-
Мышечно-расслабляющее действие	++	+/-
Противосудорожное действие	++	+/-
Наркогенный потенциал	+	+
Усиление синдрома апноэ во сне	+ / ++	+
Период полуэлиминации	16-48 ч.	до 3-х ч.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ ОТ ДОЗЫ

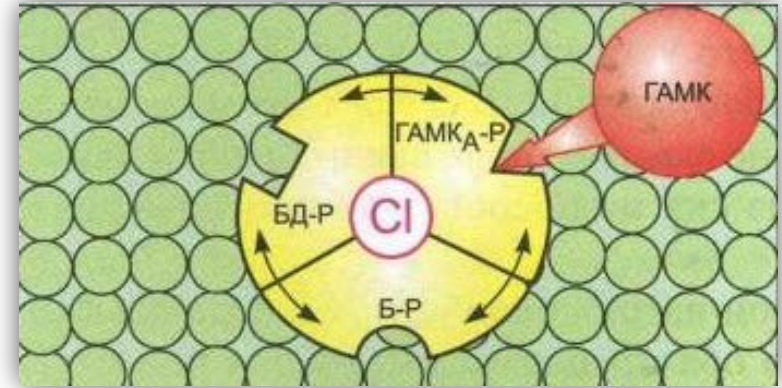


- Седативный эффект
- Снотворный эффект
- Наркоз

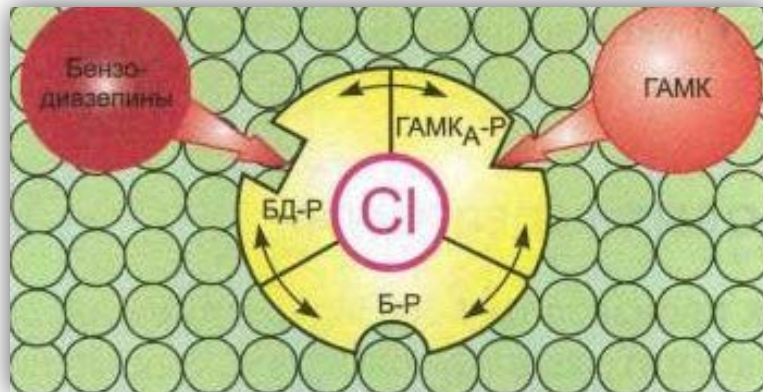
Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов



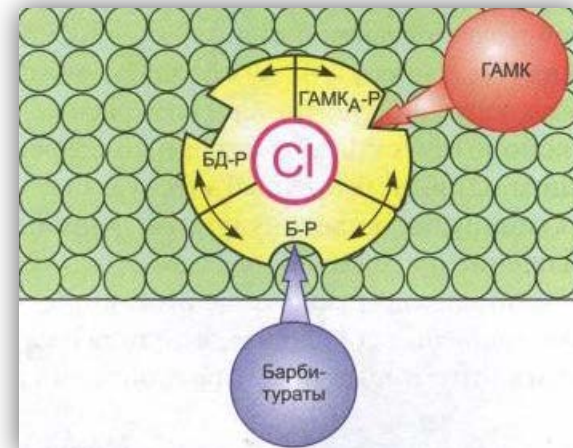
Состояние покоя



Эффект ГАМК



Эффект БДЗ



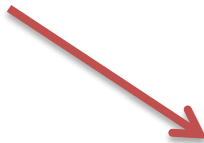
Эффект Барбитуратов

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И БАРБИТУРАТОВ

Производные бензодиазепина



Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов ГАМК-бензодиазепин-барбитурат-хлор-ионофорного комплекса



Повышение чувствительности ГАМК-A-рецепторов к медиатору



Увеличение поступления ионов хлора в клетку



УСИЛЕНИЕ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИИ МЕМБРАНЫ



УГНЕТЕНИЕ

АКТИВНОСТИ

НЕЙРОНОВ

Барбитураты



Стимуляция барбитуратных рецепторов ГАМК-бензодиазепин-барбитурат-хлор-ионофорного комплекса



Повышение чувствительности ГАМК-A-рецепторов к медиатору



Нарушение функций других медиаторных систем



УГНЕТЕНИЕ

АКТИВНОСТИ

НЕЙРОНОВ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Параметры	Бензодиазепины	Барбитураты
Эффективность	++	+++
Нарушение структуры сна	+	+++
Широта терапевтического действия	значительная	малая
Привыкание	+	+++
Лекарственная зависимость	+	+++
Индукция микросомальных ферментов печени	+/-	+++
Кумуляция	+	++
Нарушение функций внутренних органов	+/-	++ (угнетают работу сердца, дыхание)
Наличие специфического антагониста	флумазенил	Практически нет

МЕЛАТОНИН (1)

СЕРОТОНИН



**Серотонин
N-метилтрансфераза**

N-ацетилсеротонин



**Гидроксииндол-
O-метилтрансфераза**

МЕЛАТОНИН



MT1

MT2

MT3

**MT-1, MT-2, MT-3 – мелатониновые
рецепторы**

МЕЛАТОНИН (2)

Эффекты:

- **Нормализация суточного ритма**
- **Антиоксидантный**
- **Иммуностимулирующий**
- **Антистрессорный**
- **Антидепрессивный,**
- **Гипотермический**

ПРЕПАРАТЫ МЕЛАТОНИНА

- **Мелаксен** (внутрь, сублингвально)
 - быстро метаболизируется
 - ПЭ: сонливость, отеки
- **Рамелтеон** (внутрь)
 - эффект через 30 мин, образуется активный метаболит (~ 5 ч)
- ✓ Применяют для облегчения засыпания, привыкания и лекарственной зависимости не обнаружено. Феномен «отдачи» не возникает

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Дрожательный паралич (Болезнь Паркинсона)

- Заболевание неизвестной этиологии, обусловленное поражением экстрапирамидной системы
- Основные симптомы:
 1. Тремор
 2. Общая скованность
 3. Нарушение позы и движений



Джеймс Паркинсон (1755-1824)
«Эссе о дрожательном параличе», 1817

Паркинсонизм

Синдром, возникающий вследствие поражения экстрапирамидной системы

Причины:

1. Сосудистые поражения головного мозга
2. Перенесенные инфекции
3. Травмы черепа
4. Интоксикации
5. Применение лекарственных препаратов

Основные симптомы:

1. Тремор
2. Общая скованность (ригидность)
3. Нарушение позы и движений (гипокинезия)



Кора головного мозга

Моторная зона
коры

Хвостатое
ядро

Скорлупа

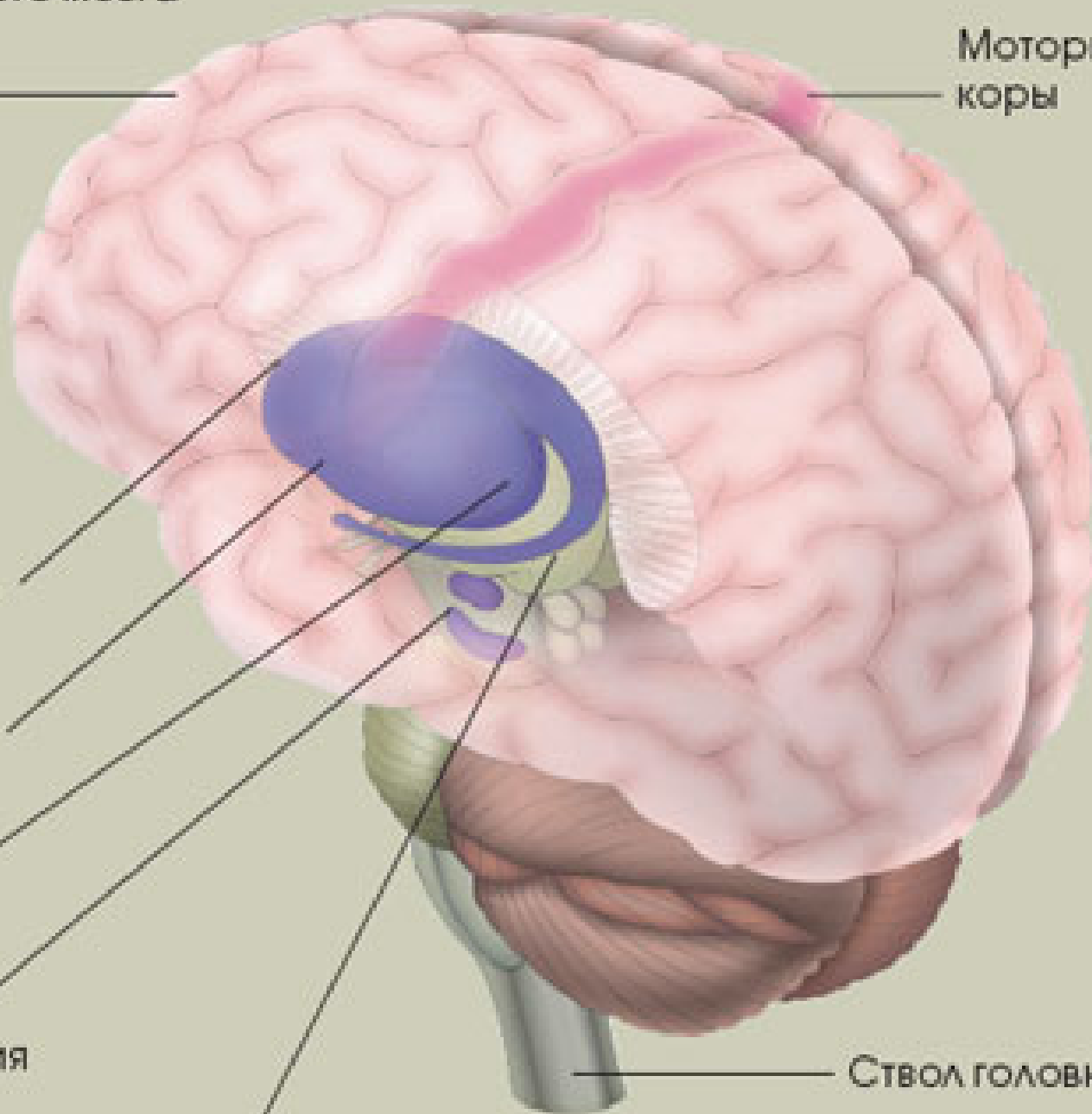
Бледный
шар

Черная
субстанция

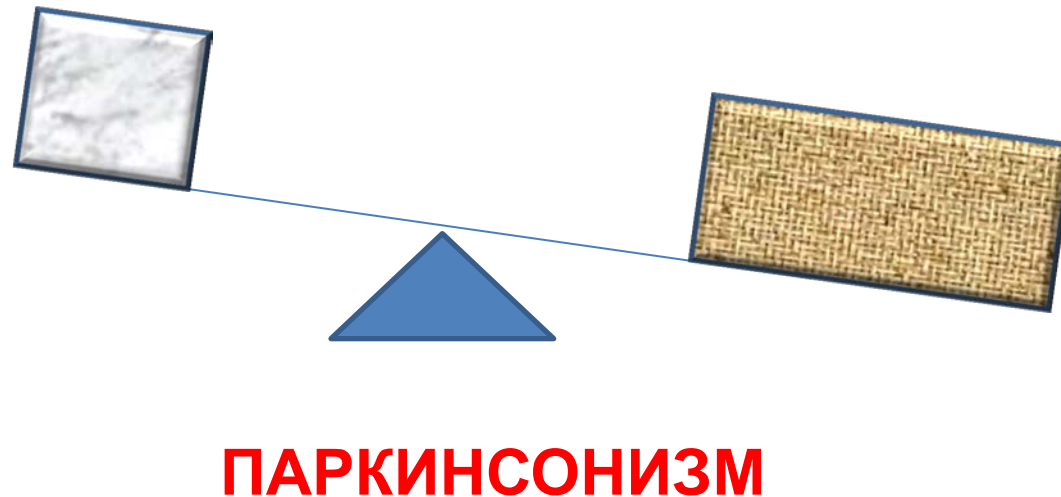
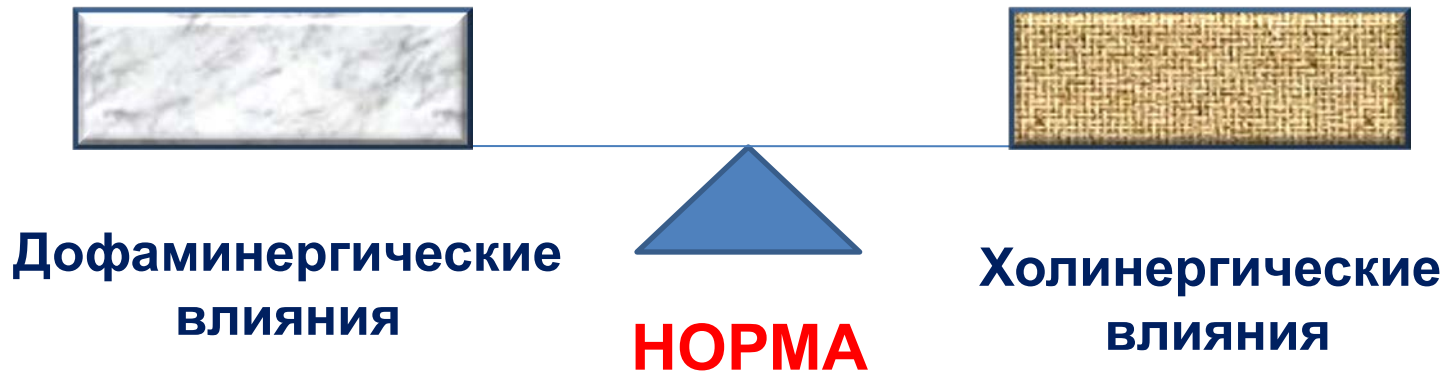
Таламус

Стол головного мозга

Базальный ганглий



НИГРОСТРИАРНАЯ СИСТЕМА



ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (1)

I. Вещества, усиливающие дофаминергические механизмы в базальных ганглиях головного мозга

1. Предшественник дофамина
Леводопа
2. Агонисты дофаминовых рецепторов (дофаминомиметики)
Бромокриптин Прамипексол
3. Избирательные ингибиторы MAO-B
Селегилин Разагилин
4. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) –
применяют, в основном, для коррекции побочных эффектов леводопы
Толкапон Энтакapon (не проникает в ЦНС)

II. Вещества, угнетающие глутаматергические механизмы механизмы в базальных ганглиях

1. Антагонисты глутаматных NMDA*-рецепторов
Амантадин (мидантан)

*NMDA – N-метил- D -аспарат

ПРОТИВОПАРКИНСОННИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

III. Вещества, угнетающие холинергические механизмы в базальных ганглиях
(центральные холиноблокаторы)
Тригексифенидил (циклодол)

IV. НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ - предотвращают или замедляют дегенеративные изменения нейронов
Разагилин (необратимо ингибирует MAO-B)

ЛЕВОДОПА + КАРБИДОПА = СИНЕМЕТ, НАКОМ

ЛЕВОДОПА + БЕНСЕРАЗИД = МАДОПАР

ЛЕВОДОПА + КАРБИДОПА + ЭНТАКАПОН = СТАЛЕВО

МЕТАБОЛИЗМ ЛЕВОДОПЫ

ЛЕВОДОПА (L-ДОФА)

Дофамин

ДОФА-декарбоксилаза

КОМТ

3-метокси-
4-гидрокси-
L-фенилаланин

Ингибиторы: **Карбидопа**
Бенсеразид

Ингибиторы: **Энтакапон**
Толкапон

 - Стимулирующее действие

 - Угнетающее действие

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕВОДОПЫ (L-ДОФА)



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕВОДОПЫ

- **Неврологические нарушения (дискинезии)**
- **Бессонница**
- **Психические нарушения (депрессия, страх, психозы и др.)**
- **Нарушения функций пищеварительного тракта (тошнота, рвота)**
- **Нарушения функций сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, сердечные аритмии)**

КОРРЕКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕВОДОПЫ

- Ингибирование периферической ДОФА-декарбоксилазы
(карбидопа, бенсеразид)
- Ингибирование КОМТ (толкапон)
- Блокада дофаминовых рецепторов периферических тканей пусковой зоны рвотного центра продолговатого мозга (домперидон¹)
- Блокада дофаминовых рецепторов головного мозга
(клозапин²)

¹не проникает через ГЭБ; применяют при побочных эффектах со стороны ЖКТ (тошнота, рвота).

²в 10 раз активнее блокирует D₄-, чем D₂-рецепторы; применяют для лечения психозов, связанных с применением леводопы

ЦНС

ДОФА-декарбоксилаза

ЛЕВОДОПА

ДОФАМИН

ГЭБ

ЛЕВОДОПА

ДОФАМИН

ДОФА-декарбоксилаза

Периферические ткани

ЦНС

ДОФА-декарбоксилаза

ЛЕВОДОПА

ДОФАМИН

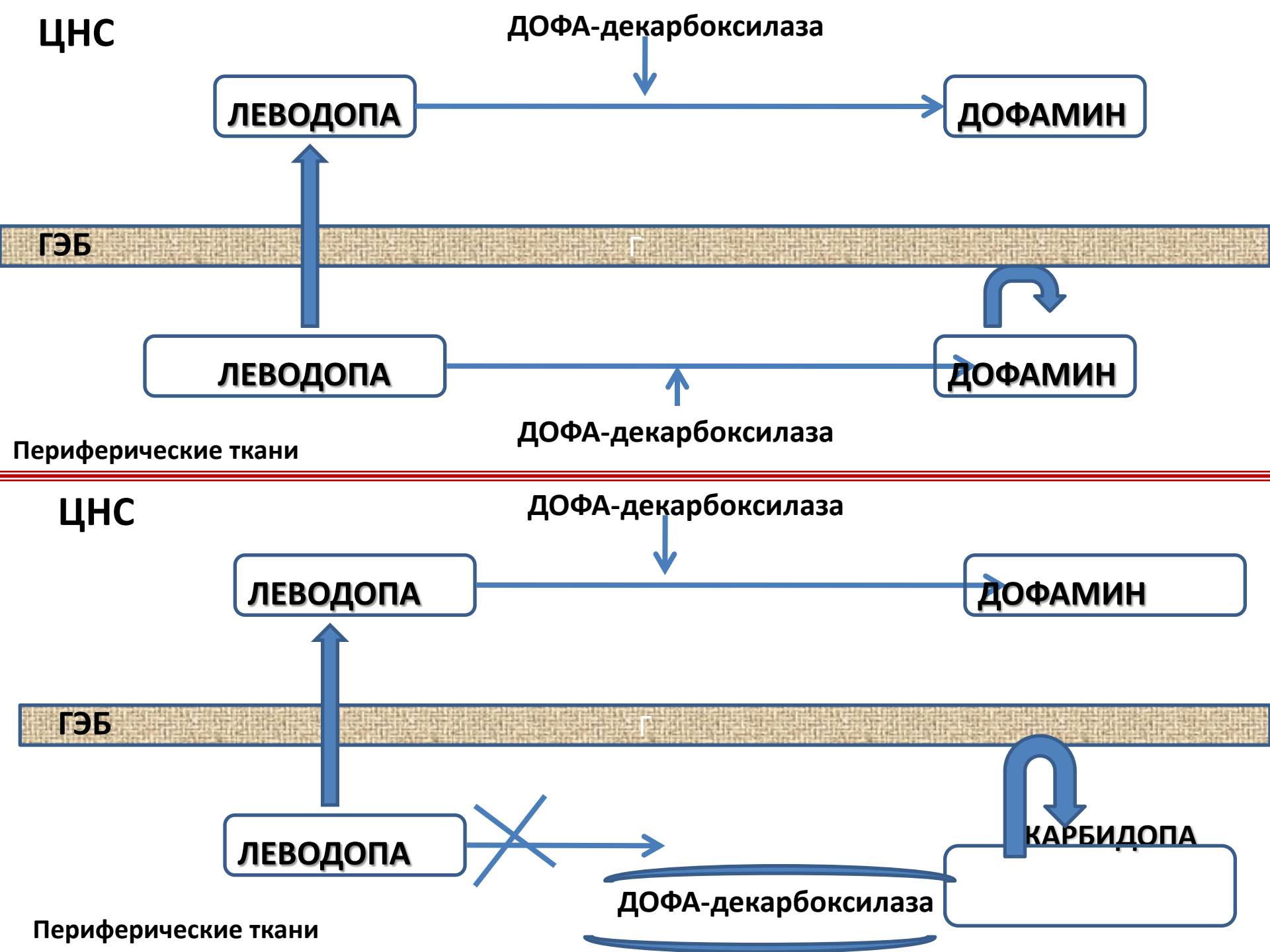
ГЭБ

ЛЕВОДОПА

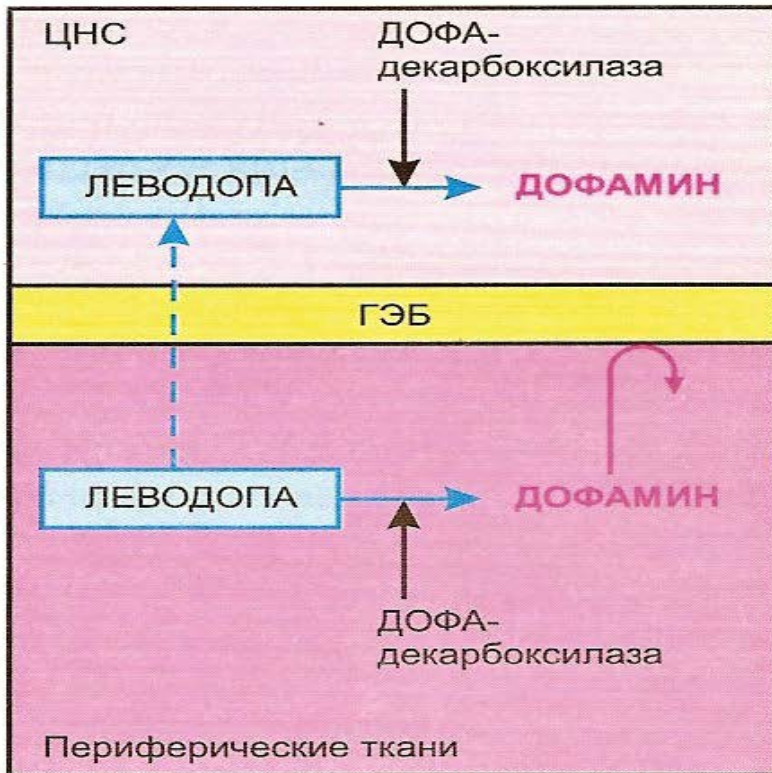
ДОФА-декарбоксилаза

КАРБИДОПА

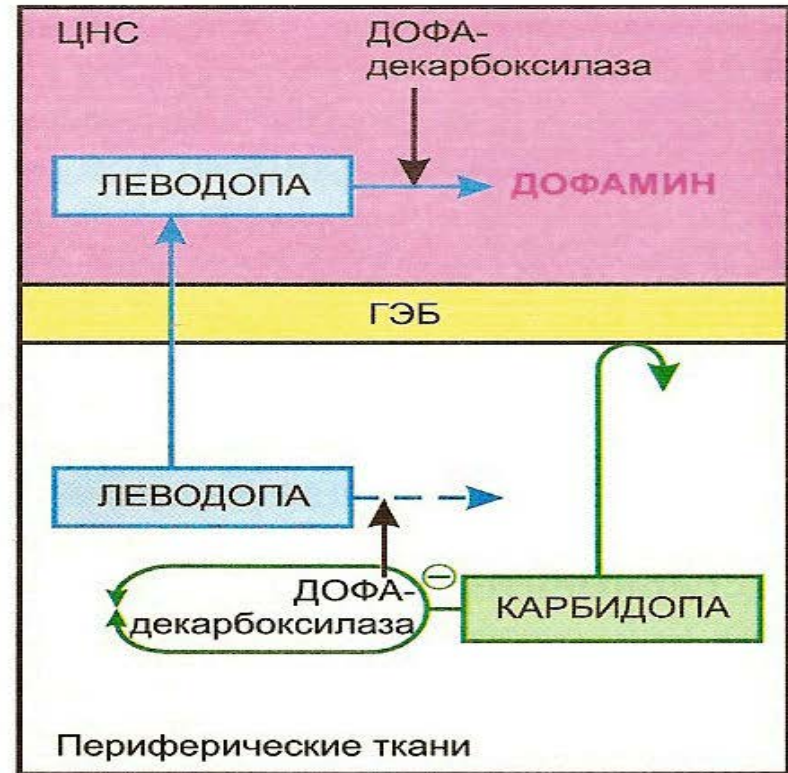
Периферические ткани



Действие леводопы (а) и леводопы в сочетании с карбидопой (б)



а

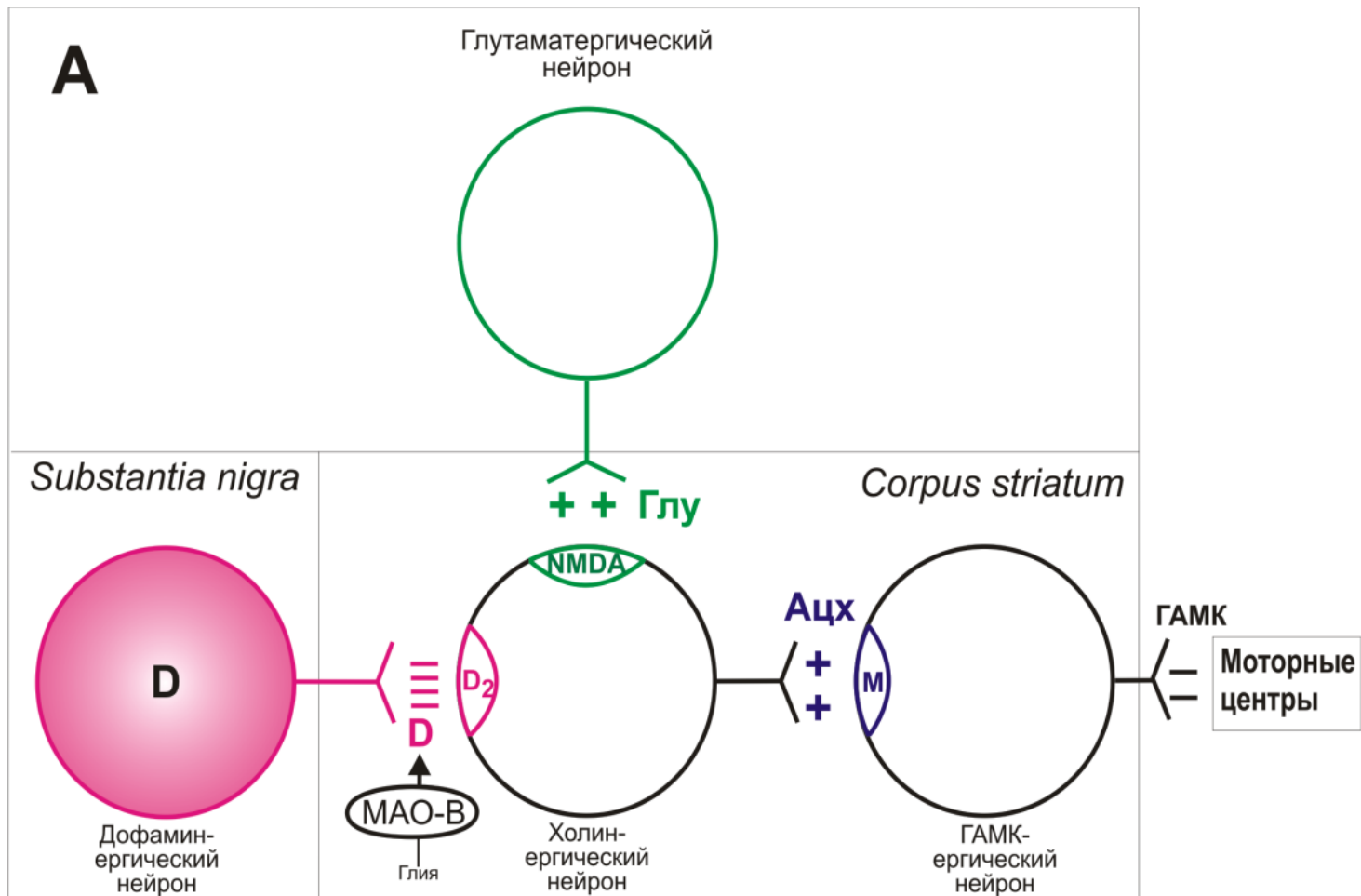


б

- ГЭБ – гематоэнцефаллический барьер;
- минус – угнетающее действие
- интенсивность красного цвета условно отражает концентрацию дофамина в ЦНС и периферических тканях.

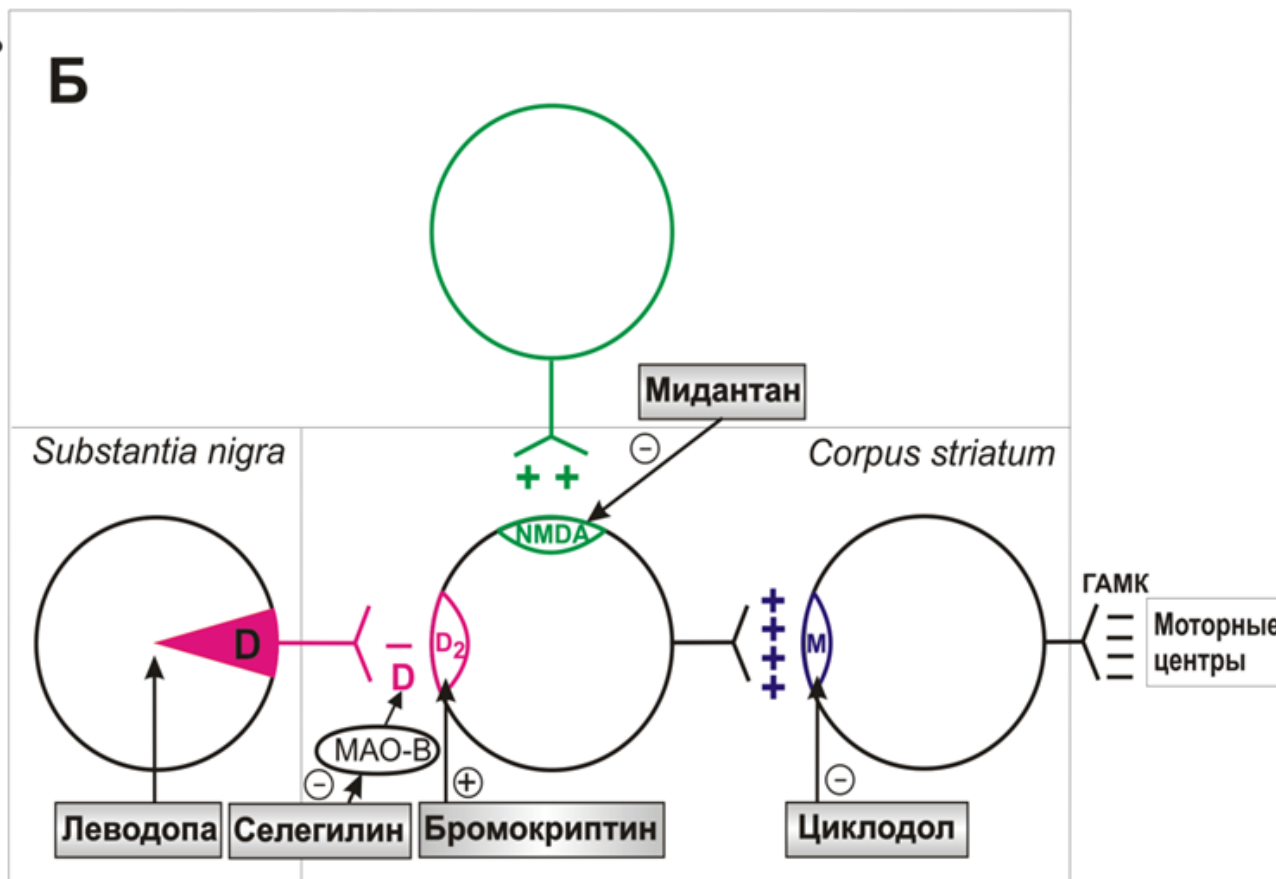
ОСНОВНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (1)

Норма



ОСНОВНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (2)

Болезнь
Паркин-
сона



ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ЭПИЛЕПСИЯ

- **Хроническое психоневрологическое заболевание, характеризующееся склонностью к повторяющимся внезапным припадкам**

Большие судорожные припадки

- *от франц. grand – большой, mal – болезнь*
- генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС

Малые приступы эпилепсии (*petit mal*, *absence epilepsy*)

- *от франц. petit – малый, небольшой*
- Характеризуются очень кратковременной утратой сознания
- Одновременно могут наблюдаться подергивания мышц лица и других групп мышц, др. симптомы

Миоклонус эпилепсия

- **Проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания**

Фокальная (парциальная) эпилепсия

- **Проявляется приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судороги не возникают.**

Эпилептический статус

- **Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами**

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

А. Средства для систематического лечения эпилепсии

I. При фокальной (парциальной) форме эпилепсии (эпилептическое возбуждение в ограниченной части головного мозга)

Карбамазепин, Натрия вальпроат, Фенитоин (дифенин), Фенобарбитал, Ламотриджин, Клоназепам, Топирамат, Габапентин, Тиагабин, Вигабатрин

II. При генерализованной форме эпилепсии (эпилептическое возбуждение распространяется на многие части головного мозга)

- при больших судорожных припадках

Натрия вальпроат, Карбамазепин, Фенитоин (дифенин), Фенобарбитал, Ламотриджин, Топирамат

- при малых припадках

Натрия вальпроат, Этосуксимид, Клоназепам, Ламотриджин Триметин

- при миоклонус-эпилепсии

Клоназепам, Натрия вальпроат, Ламотриджин

Б. Средства для купирования эпилептического статуса

Диазепам, Фенобарбитал-натрий, Клоназепам, Фенитоин-натрий (дифенин-натрий), Тиопентал-натрий

Принципы действия противоэпилептических средств

- Обеспечение пребывания натриевых каналов в неактивном состоянии (усиление «быстрой» инактивации):
 1. блокада распространения потенциала действия
 2. стабилизация мембран нейронов
 3. снижение высвобождения нейромедиаторов
- Усиление ГАМК-ергической передачи:
 1. возрастание уровня гиперполяризации мембран нейронов
 2. повышение судорожного порога
 3. снижение частоты разрядов нейронов
- Блокада кальциевых каналов Т-типа:
 1. снижение высвобождения нейромедиаторов
 2. ослабление процессов медленной деполяризации
- Ослабление процессов, регулируемых возбуждающими аминокислотами (ВАК):
 1. подавление «медленной» и «быстрой» деполяризации
 2. снижение нейротоксичности ВАК
 3. задержка эпилептогенеза

Классификация противоэпилептических средств (по принципам действия)

I. Средства блокирующие натриевые каналы

Фенитоин (Дифенин), Карбамазепин, Ламотриджин, Натрия вальпроат, Топирамат

II. Средства, блокирующие кальциевые каналы Т-типа

Этосуксимид, Триметин, Натрия вальпроат

Классификация противоэпилептических средств (по принципам действия)

III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему

1. Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК-Р типа А

Бензодиазепины, Фенобарбитал, Топирамат

2. Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие инактивации ГАМК

Натрия вальпроат

3. Средства, препятствующие инактивации ГАМК

Вигабатрин

4. Средства, блокирующие нейрональный и глиальный захват ГАМК

Тиагабин

Классификация противоэпилептических средств (по принципам действия)

IV. Средства, понижающие активность глутаматергической системы

1. Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний

Ламотриджин

2. Средства, блокирующие глутаматные (AMPA*) рецепторы

Топирамат

*AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота

ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ГАМК-ЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

