

Тема лекции: Лекарственные средства, влияющие на ЦНС. Лекарственные средства, угнетающие ЦНС. Средства для наркоза. Спирт этиловый. Снотворные.

Центральная нервная система (ЦНС) имеет особое значение для жизнедеятельности организма. Нарушение ее нормального функционирования может привести к тяжелым заболеваниям. Все лекарственные вещества, действующие на ЦНС, условно можно разделить на две группы: угнетающего и возбуждающего типа действия.

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства	Аналептики
Избирательного действия	Антидепрессанты Анальгетики Противоэпилептические средства Нейролептики Анксиолитики Седативные средства	Антидепрессанты Психостимуляторы

Таблица 1. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС.

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

Средства для наркоза

Средства для наркоза бывают:

- ингаляционные (эфир для наркоза, галотан, энфлуран, пропофол, азота закись);
- неингаляционные (тиопентал-натрий, гексенал, натрия оксибутират, кетамин, пропанидид).

Наркоз — это обратимое состояние организма, при котором исключены болевая чувствительность, отсутствует сознание, подавлены рефлексy, в то же время сохраняется нормальная функция дыхания и сердечно-сосудистой системы, т.е. искусственно вызванный глубокий сон с отключением сознания

и болевой чувствительности. Во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Официальной датой открытия наркоза считается 1846 г., когда американский стоматолог У. Мортон использовал эфир для обезболивания при удалении зуба. Применение его было публично подтверждено во время операции с помощью маски.

В России сведения об открытии эфирного наркоза появились в начале 1847 г. Выдающиеся хирурги Ф.И. Иноземцев и Н.И. Пирогов выполнили первые операции под эфирным наркозом.

Средства для наркоза оказывают угнетающее влияние на передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС. Чувствительность синапсов разных отделов ЦНС к наркотическим веществам неодинакова. Поэтому угнетение этих отделов при действии ЛС происходит не одновременно: сначала угнетаются более чувствительные отделы ЦНС, затем — менее чувствительные.

В действии средств для наркоза различают определенные стадии, которые сменяют друг друга по мере увеличения концентрации ЛС.

- I стадия — оглушение (анальгезия) (от греч. analges — обезболенный). При поступлении наркотического вещества в организм в первую очередь развивается угнетение центров коры головного мозга, что сопровождается снижением болевой чувствительности и постепенным угнетением сознания. К концу стадии анальгезии болевая чувствительность полностью утрачивается, что дает возможность проводить некоторые хирургические манипуляции (вскрытие абсцессов, перевязки и др.) — рауш-наркоз.
- II стадия — возбуждение. Проявляется в виде двигательного и речевого возбуждения, неосознанных попыток встать с операционного стола, нарушения ритма дыхания и т.д. Сознание полностью утрачивается, резко повышается мышечный тонус. Дыхание и пульс учащены, артериальное давление повышено. По И.П. Павлову причиной возбуждения в этой стадии является выключение тормозных влияний

коры головного мозга на подкорковые центры. Возникает «бунт подкорки».

- III стадия — хирургический наркоз. Характеризуется подавлением функции коры мозга, подкорковых центров и спинного мозга. Явления возбуждения проходят, снижается мышечный тонус, угнетаются рефлексы. Жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный — продолжают функционировать.
- IV стадия — пробуждение (восстановление). Наступает после прекращения введения наркотического средства. Функции ЦНС восстанавливаются.
- V стадия — паралич (агония). В случае передозировки средства для наркоза дыхание становится поверхностным, деятельность межреберных мышц постепенно угасает, нарушается дыхание. Развивается кислородная недостаточность. Смерть может наступить от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Средства для ингаляционного наркоза.

ЛС этой группы (пары летучих жидкостей и газы) вводят в организм путем ингаляций через специальную интубационную трубку (интубационный наркоз) или с помощью маски (масочный наркоз). Основным преимуществом этого вида наркоза является хорошее управление глубиной наркоза (поддержание нужной концентрации препарата в крови).

ЭФИР ДЛЯ НАРКОЗА — бесцветная летучая жидкость с характерным запахом, взрывоопасна и огнеопасна. Обладает раздражающим действием. Ему свойственна длительная стадия возбуждения (10-20 мин) и достаточно тяжелый выход из наркоза, продолжительность стадии пробуждения — 20-40 мин, иногда отмечаются посленаркозная рвота, угнетение дыхания, угнетение кровообращения. Для профилактики таких осложнений перед наркозом вводят атропин (устраняет брадикардию, спазм голосовой щели, секрецию бронхиальных, слюнных желез). Иногда наблюдается нарушение функций печени и почек. В настоящее время эфир для наркоза не используется.

ГАЛОТАН (ФТОРОТАН, НАРКОТАН) — бесцветная прозрачная летучая жидкость со своеобразным запахом. Неогнеоопасен, невзрывоопасен, не обладает раздражающим действием. По активности в 3-4 раза превосходит эфир. Наркоз наступает быстро (через 3-5 мин) с очень короткой стадией возбуждения. Пробуждение — через 5-10 мин. Нежелательные побочные эффекты: брадикардия (во время премедикации вводят атропин), снижение АД (вводят мезатон), аритмии в связи с повышением чувствительности миокарда к адреналину.

ЭНФЛУРАН относится, как и фторотан, к фторсодержащим алифатическим соединениям. По действию напоминает фторотан. Может вызывать небольшую гипотензию и угнетение дыхания.

ПРОПОФОЛ (пропован, диприван) обладает кратковременным действием и вызывает наступление медикаментозного сна в течение 30 с. Пропофол уменьшает церебральный кровоток, внутричерепное давление и мозговой метаболизм. Побочное действие проявляется редко. Применяют с трехлетнего возраста.

АЗОТА ЗАКИСЬ — бесцветный газ со слабым специфическим запахом, не обладает раздражающим действием. Выпускается в баллонах серого цвета по 10 л. Нежелательных побочных эффектов в используемых концентрациях не вызывает, главный недостаток — малая наркотическая активность. Во избежание гипоксии тканей в анестезиологии применяют его в смеси с кислородом 4:1. При этом наркоз наступает быстро, через 1-2 мин, стадия возбуждения отсутствует, но не достигается полного расслабления скелетной мускулатуры (поверхностный наркоз), поэтому применяют совместно с миорелаксантами. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции. Применяют азота закись также для обезболивания в послеоперационный период, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями.

Средства для неингаляционного наркоза.

Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально, чаще всего внутривенно. Наркоз развивается быстро без стадии возбуждения. Вначале выключается сознание, затем — рефлексы и мышечный тонус. Применяются для кратковременных операций и для вводного, или базисного, наркоза, после которого переходят к основному наркозу вдыханием ингаляционных средств (комбинированный наркоз).

ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ — производное барбитуровой кислоты. Отличается высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического эффекта. Через 1 мин после внутривенного введения развивается максимальное действие, которое продолжается 20-30 мин. Нежелательные побочные эффекты: угнетение дыхания и сердечной деятельности, слюнотечение, бронхоспазмы. Аналогичным действием обладает гексенал.

НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТ является синтетическим аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Применяют внутривенно и внутрь. Длительность наркоза — 2-4 ч. Обладает низкой наркотической активностью, поэтому его вводят в больших дозах. Токсичность натрия оксибутирата низкая. При быстром внутривенном введении могут быть судороги. При передозировке — угнетение дыхания, при длительном применении — гипокалиемия.

ПРОПАНИДИД (СОМБРЕВИН) отличается очень быстрым наступлением наркоза (30-40 с). Длительность наркоза — 3-5 мин, а еще через 2-3 мин восстанавливается сознание. Возможны тахикардия, мышечное подергивание, потливость, гиперемия по ходу вены.

КЕТАМИНА ГИДРОХЛОРИД (КАЛИПСОЛ) вводится внутривенно и внутримышечно. При внутривенном введении длительность наркоза — 10-15 мин, при внутримышечном — 30-40 мин. Вызывает повышение АД,

тахикардию, при выходе из наркоза — психомоторное возбуждение, галлюцинации. Во время премедикации вводят диазепам, атропин.

Спирт этиловый

Спирт этиловый является наркотическим веществом, оказывающим угнетающее действие на ЦНС. Однако в качестве средства для наркоза использоваться не может, так как обладает малой наркотической широтой (диапазон концентраций от минимальной эффективной, вызывающей хирургический наркоз, до минимальной токсической, вызывающей паралич жизненно важных центров) и вызывает длительную стадию возбуждения (опьянения), для которой характерны эмоциональное возбуждение, повышение настроения, снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройство мышления и памяти, снижение работоспособности и т.д. При увеличении дозы спирта этилового стадия возбуждения сменяется угнетением ЦНС, нарушается координация движений, отмечается потеря сознания. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров.

Спирт этиловый легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, в основном в тонком кишечнике и около 20% — в желудке. Особенно быстро резорбтивное действие проявляется при приеме натощак. Задерживает всасывание спирта наличие в ЖКТ таких пищевых продуктов, как картофель, мясо, жиры. Спирт оказывает влияние на пищеварительную систему. Желудочная секреция повышается при воздействии алкоголя в концентрациях, не превышающих 20%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта приводит к подавлению секреции. Под влиянием небольших доз алкоголя сначала наступает расширение поверхностных сосудов (лицо краснеет), появляется ощущение тепла. С увеличением концентрации спирта в крови расширяются кровеносные сосуды, особенно брюшной полости, увеличивается теплоотдача. Поэтому лица, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения, замерзают быстрее, чем трезвые.

В медицинской практике резорбтивное действие спирта этилового используется редко. Иногда его применяют как противошоковое средство (учитывая его болеутоляющее действие). Практическое применение спирта этилового находят в связи с его противомикробными, вяжущими, раздражающими свойствами.

Противомикробное действие спирта обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. 95% спирт этиловый применяется для обработки хирургических инструментов, катетеров и т.д. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют 70% спирт. Это связано с тем, что спирт более высокой концентрации интенсивно свертывает белок, но плохо проникает в кожные поры.

Вяжущее действие 95% спирта используется для лечения ожогов.

Спирт этиловый 40% концентрации обладает выраженными раздражающими свойствами и применяется для наложения компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов.

Прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта в крови. Опьянение наступает при содержании спирта 1-2 г/л, выраженные признаки отравления проявляются при 3-4 г/л.

При остром отравлении алкоголем развивается состояние глубокого наркоза, характеризующееся потерей сознания, рефлексов, чувствительности, снижением мышечного тонуса. АД падает, температура тела снижается, дыхание нарушается, кожные покровы становятся бледными. Смерть может наступить от паралича дыхательного центра.

Первая помощь при остром отравлении спиртом этиловым заключается в прекращении его дальнейшего всасывания в кровь. Для этого промывают желудок, дают солевое слабительное (20-30 г магния сульфата на стакан воды). Если больной находится в сознании, то можно вызвать рвоту. Для дезинтоксикации вводят внутривенно 40% раствор глюкозы, для устранения

ацидоза — 4% раствор натрия гидрокарбоната. При необходимости проводят искусственное дыхание или вводят кислород и аналептики (бемегрид, кофеин и др.). Необходимо согревать больного.

При хроническом отравлении алкоголем (алкоголизме) резко снижается работоспособность, страдает высшая нервная деятельность, интеллект, внимание, память, часто возникают психические заболевания. Возникают серьезные изменения во внутренних органах: хронический гастрит, цирроз печени, дистрофия сердца, почек и другие заболевания. Лечение алкоголизма проводят в стационарах. Основной задачей является прекращение приема спирта и выработка к нему отвращения, отрицательных рефлексов на алкоголь.

Одним из наиболее эффективных ЛС является ДИСУЛЬФИРАМ (ТЕТУРАМ). Он задерживает окисление спирта этилового на уровне ацетальдегида, последний накапливается в организме и вызывает интоксикацию: головную боль, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, потливость, тошноту, рвоту, чувство страха. Выпускается дисульфирам продленного действия для имплантации под кожу — ЭСПЕРАЛЬ.

Название ЛС, синонимы,	Формы выпуска	Способы применения
Aether pro narcosi (Б)	Флаконы 100 мл, 150 мл	Ингаляционно
Halothanum (Phthorotatum, Narcotatum) (Б)	Флаконы 50 мл	Ингаляционно
Isofluranum	Флаконы 100 мл	Ингаляционно
Nitrogenium oxydulatum	Металлические баллоны	Ингаляционно
Thiopentalum — natrium (Б)	Флаконы 0,5 и 1,0 сухого вещества	2-2,5% раствор в вену
Natrii oxybutyras (Б)	Ампулы 20% раствор 10 мл	В мышцу (в вену) медленно

Propanididum (Sombrevinum) (Б)	Ампулы 5% раствор — 10 мл	В вену медленно
Ketamini hydrochloridum (Calypsolum, Ketalar) (А)	Ампулы 1%, 5% раствор — 2 мл, 10 мл и 20 мл	В мышцу В вену медленно

Таблица 2. Формы выпуска и способы применения ЛС

Список Б!

Спирт этиловый (Spiritus aethylicum). Синоним: Спирт этиловый 95%. Смесь спирта с водой, содержащая 95-96% по объему этилового спирта, из него готовят спирт этиловый 90, 70, 40% и другие концентрации.

Форма выпуска: флаконы по 50 и 100 мл; канистры в баллонах по 5, 10 и 32 л.

Тетурам (Teturatum). Синоним: Антабус.

Форма выпуска: таблетки по 0,1, 0,15, 0,25 г.

Снотворные средства

Снотворные средства (гипнотики) (от греч. *hypnos* — сон) — вещества различного химического строения, которые при определенных условиях способствуют наступлению и поддержанию сна, нормализуют его показатели (глубину, фазность, длительность).

Сон — жизненно важная потребность организма. Механизм сна очень сложен. В его изучение большой вклад внес И.П. Павлов. Сон не является однородным состоянием и в нем выделяются две фазы, несколько раз (4-5) сменяющие друг друга. Начинается сон фазой «медленного» сна, для которой характерно снижение биоэлектрической активности головного мозга, пульса, дыхания, температуры тела, секреции желез и обмена веществ. На эту фазу приходится 75-80% общей продолжительности сна. Она сменяется второй фазой — «быстрого» сна, при которой усиливается биоэлектрическая активность мозга, учащается пульс, дыхание, усиливается обмен веществ.

Фаза «быстрого» сна составляет 20-25% общей продолжительности, она сопровождается сновидениями.

Бессонница (расстройства сна) может проявляться замедлением засыпания или характера сна (сон короткий или прерывистый). Расстройства сна вызываются разными причинами: переутомлением, нарушением биологического ритма жизни, болью, заболеваниями, возбуждающим действием напитков, ЛС и др.

Различают два вида бессонницы:

- транзиторную, которая возникает при смене привычного образа жизни, эмоциональных стрессах, нагрузках и др.;
- хроническую, являющуюся самостоятельным заболеванием ЦНС.

При нерезко выраженных расстройствах сна рекомендуются гигиенические мероприятия: соблюдение режима дня, прогулки перед сном, отход ко сну в одно и то же время, применение седативных лекарственных растений и т.д. Использование снотворных препаратов должно быть последним способом коррекции сна. Длительность назначения снотворных ЛС не должна превышать трех недель.

Выделяют три группы снотворных средств:

- производные барбитуровой кислоты (фенобарбитол, циклобарбитол);
- бензодиазепины (нитразепам, флунитразепам, триазолам);
- средства разного химического строения (зопиклон, золпидем, бромизовал, доксиламин).

Механизм действия снотворных средств заключается в их способности угнетать передачу импульсов в различных отделах ЦНС. Они стимулируют тормозные ГАМК-ергические процессы в головном мозге через барбитуровые (барбитураты) рецепторы (БРР) или через бензодиазепиновые (бензодиазепины) рецепторы (БДР).

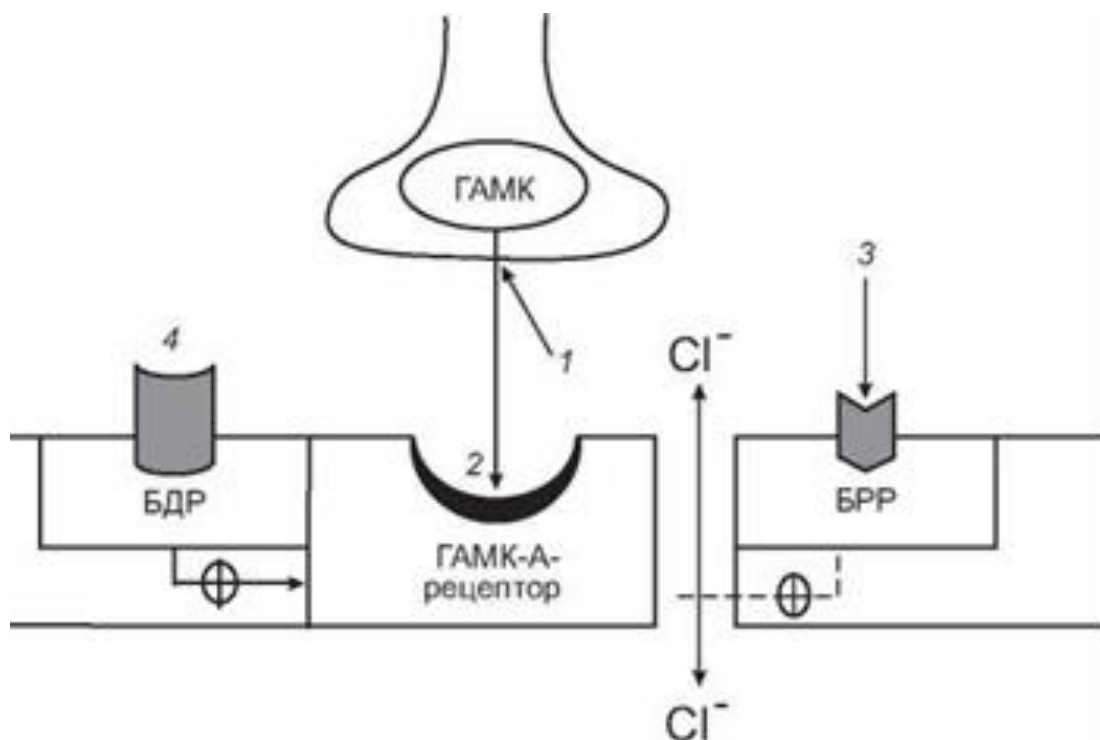


Рисунок 1. Схема ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса с ионофором хлора (1-4).

Важное значение имеет ослабление возбуждающего действия ретикулярной формации на кору головного мозга.

Производные барбитуровой кислоты.

Сон, вызываемый барбитуратами (так же, как и большинством других снотворных средств), по структуре отличается от естественного сна. Барбитураты облегчают засыпание, но укорачивают продолжительность фазы «быстрого сна».

ФЕНОБАРБИТАЛ (ЛЮМИНАЛ) — ЛС длительного действия: снотворный эффект наступает через 1 ч и длится 6-8 ч. Оказывает успокаивающее, снотворное, противосудорожное действие в зависимости от дозы. Обладает кумуляцией. Медленно обезвреживается в печени, при этом стимулирует активность микросомальных ферментов, выводится в основном почками в неизменном виде.

ЦИКЛОБАРБИТАЛ входит в состав комбинированного препарата «Реладорм». Вводят барбитураты обычно внутрь, реже — ректально. После

пробуждения могут наблюдаться сонливость, разбитость, нарушение координации движений.

Нежелательные побочные эффекты: возникновение лекарственной зависимости при длительном применении, угнетение дыхания, нарушение функции почек и печени, аллергические реакции (сыпь), понижение давления. В настоящее время в качестве снотворных средств применяются редко.

Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной передозировки ЛС. Наступают угнетения ЦНС, дыхания, ослабление рефлексов, падает АД; при тяжелом отравлении — отсутствует сознание (кома).

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения ЛС из организма и в поддержании его жизненно важных функций. Если ЛС полностью не всосалось из желудочно-кишечного тракта, то делают промывание желудка, дают адсорбирующие средства, солевые слабительные. В связи с угнетением дыхания проводят кислородную терапию, искусственное дыхание. Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают диуретики, используют метод форсированного диуреза. При высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Аналептики используются при легких формах отравления и противопоказаны при глубоком угнетении дыхания.

Производные бензодиазепина. Являются более безопасными средствами, имеют некоторые преимущества по сравнению с барбитуратами: они меньше влияют на структуру сна, однако при их длительном применении, особенно в больших дозах, возможны дневная сонливость, вялость, разбитость, головокружение, развитие лекарственной зависимости.

Механизм снотворного действия (и других эффектов) бензодиазепинов связан с усилением тормозного влияния ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в ЦНС.



Рисунок 2. Взаимодействие лекарственных средств с ГАМК-рецепторным комплексом (схема): рецепторы: Б - барбитуратные; ГАМК - ГАМК-ергические; Бз - бензодиазепиновые

ГАМК — основной тормозной медиатор ЦНС, выполняющий эту функцию во всех отделах мозга, включая таламус, кору, спинной мозг и др. От 30 до 50% нейронов мозга является тормозными ГАМК-ергическими. Производные бензодиазепина, взаимодействуя со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в состав одной из субъединиц ГАМК-рецептора, повышают чувствительность последнего к своему медиатору. При активации ГАМК-рецептора открывается хлорный канал; усиленный вход в клетку ионов хлора вызывает повышение потенциала мембраны, при этом активность нейронов во многих отделах мозга падает. Бензодиазепины укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна. Они могут быть рекомендованы как при затруднении засыпания (особенно связанного с повышенной тревожностью), так и при нарушении сна в целом и при коротком сне у пожилых людей.

НИТРАЗЕПАМ (РАДЕДОМ, НИТРОСАН) проявляет сильное снотворное действие, оказывая влияние на подкорковые структуры мозга, уменьшает эмоциональное возбуждение и напряжение. Применяется при бессоннице, а также при неврозах различного генеза. Сон наступает через 20-45 мин после приема ЛС и длится 6-8 ч.

ТРИАЗОЛАМ оказывает выраженное снотворное действие, ускоряет засыпание, увеличивает общую продолжительность сна. Лекарственная зависимость возникает редко.

ФЛУНИТРАЗЕПАМ (РОГИПНОЛ) оказывает седативное, снотворное, противосудорожное, миорелаксирующее действие. Применяется при расстройствах сна, во время премедикации перед наркозом.

Противопоказаниями к применению бензодиазепинов и других снотворных средств являются: беременность, лактация, нарушения функции печени, почек, алкоголизм, угнетение ЦНС. Не следует назначать во время работы водителям, летчикам и лицам других профессий, требующих быстрой реакции.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых препаратов. Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении. Вводят препарат обычно внутривенно. Действует он кратковременно — 30-60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

Снотворные средства разного химического строения.

ЗОПИКЛОН (ИМОВАН, СОМНОЛ, СОННАТ), ЗОЛПИДЕМ (ИВАДАЛ, НИТРЕСТ) являются представителями нового класса соединений, производных циклопирролона, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Седативно-снотворное действие этих ЛС обусловлено

активацией ГАМК-ергических процессов в ЦНС. Они быстро вызывают сон, не меняя его структуру, не вызывают разбитости, сонливости утром, лекарственной зависимости, не обладают кумуляцией. Применяются для лечения разных видов бессонницы. Нежелательные побочные эффекты: ощущение металлического привкуса во рту, тошнота, рвота, аллергические реакции.

БРОМИЗОВАЛ проявляет преимущественно седативно-снотворное действие. Для получения снотворного эффекта принимаются внутрь в порошках и таблетках, запивается сладким теплым чаем или молоком. Кумуляция и привыкание отсутствуют. Малотоксичен. При передозировке и повышенной чувствительности к ЛС возможны явления «бромизма»: кожная сыпь, конъюнктивит, расширение зрачков, ринит.

ДОКСИЛАМИН (ДОНОРМИЛ) является блокатором гистаминовых рецепторов. Сокращает время засыпания. Обладает холинолитическим действием. Вызывает сухость во рту, запоры, нарушения мочеиспускания. Снотворным действием обладают и другие антигистаминные средства.

Список Б!

Нитразепам (Nitrazepam). Синонимы: Радедорм, Эуноктин.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г.

Доксиламин (Doxylamine). Синоним: Донормил.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,015 г.

Зопиклон (Zopiclonum).

Синоним: Имован.

Форма выпуска: таблетки по 0,0075 г.

Золпидем (Zolpidem).

Синоним: Ивадал.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг (0,01).