

Одеський національний медичний університет
Кафедра фармакології та фармакогнозії

Фармакологія
психотропних препаратів
пригнічуючої дії
(нейролептики, транквілізатори, психоседативні засоби)

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧНІ) –

neuron – нерв; lepticos – здатний сприймати

психотропні препарати пригнічуючої дії, що усувають, не порушуючи свідомості, марення, галюцинації та інші прояви психозу

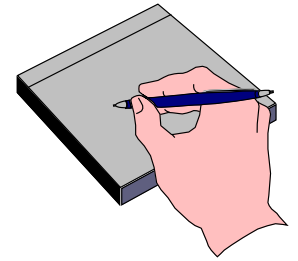
5 ознак (по J. Delay і P. Deniker):

- редукують деякі психози (антипсихотична дія)
- усувають психомоторне збудження різного генезу
- переважно впливають на підкіркові структури мозку
- можливо псіходіслептична дія без снодійного впливу
- викликають характерні неврологічні і нейровегетативні реакції (3 "Г": гіподинамія, гіпотермія, гіпотензія)

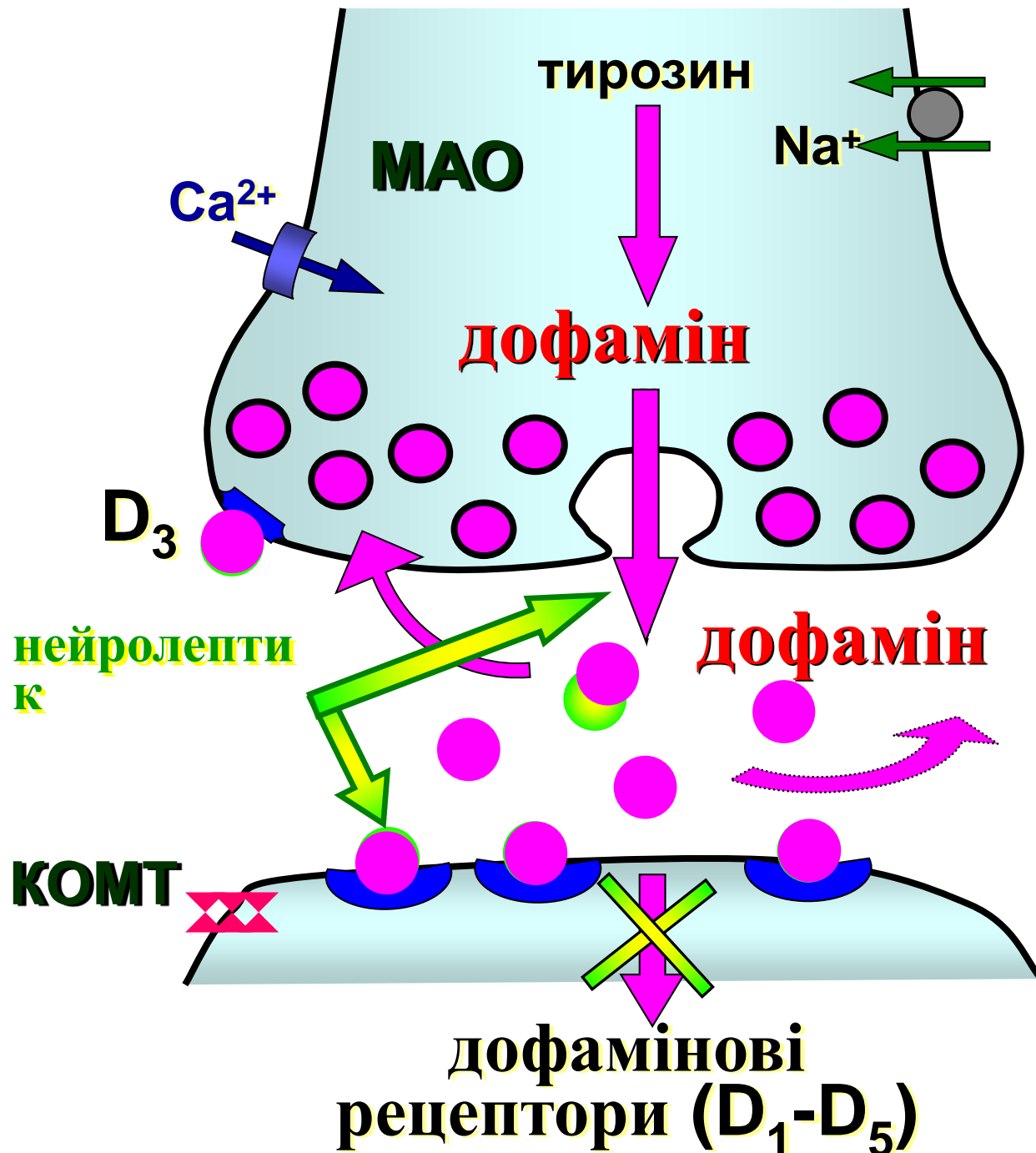


КЛАСИФІКАЦІЯ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

- похідні фенотіазину:
 - ✓ аліфатичні - хлорпромазин (аміназин), левомепромазин
 - ✓ піперазинові - тріфтазін
 - ✓ піперідінові - періціазін (неулептил)
- похідні бутирофенона - галоперидол, тріфлуперидол, дроперидол
- похідні тіоксатена - хлорпротиксен
- похідні бензаміду - сульпірид (еглоніл), метоклопрамід (церукал)
- похідні дифенілбутилпіперидину - флушпірілен, пімозид
- похідні різних хімічних класів - клозапін (азалептин); кветіапін; рисперидон (рисполепт); зіпрасідон, арипіпразол; дікарбін, резерпін та ін.



МЕХАНІЗМ ДІЇ НЕЙРОЛЕПТИКІВ



Основні дофамінергічні шляхи

Мезолімбічна і мезокортикальна системи
(антипсихотична дія, депресія)

Гіпоталамус-гіпофіз
(гіпотермія, ↑ пролактіна)

Нігростріарна система
(Екстрапірамідні розлади)

Тригерна зона блювотного центру
(протиблювотний ефект)



СПЕКТР ПСИХОТРОПНОЇ ДІЇ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

аміназин – $\alpha > 5\text{-HT}_2 \geq D_2 > D_1$

галоперидол – $D_2 > D_1 = D_4 > \alpha_1 > 5\text{-HT}_2$

антипсихотична

седативні:

дроперидол >

аміназин >

левомепромазин >

хлорпротиксен >

клозапін > неупентил

антипсихотичні:

галоперидол >

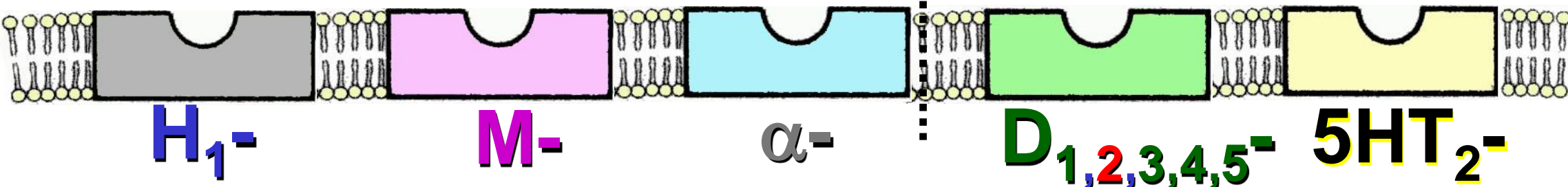
пімозид >

флуспірілен >

тріфтазін > етапіразін

> сульпірид

нейролептична



ФАРМАКОДИНАМІКА НЕЙРОЛЕПТИКІВ

нейролептична дія (седативна)

- ✓ апатія, загальна психічна загальмованість, сонливість
- ✓ ослаблення спонукань, ініціативи, "параліч" волі, втрата інтересу до навколишнього
- ✓ усунення моторного збудження, різка моторна загальмованість
- ✓ розвивається швидко
- ✓ вегетативні порушення (колаптоїдні реакції та ін.), особливо на початку терапії

антипсихотична дія

- ✓ усунення стійких змін особистості і асоціальних рис поведінки
- ✓ усунення галюцинацій, марення
- ✓ посилення спонукань і ініціативи, інтересу до навколишнього
- ✓ розвивається через 1-2 тижні
- ✓ екстрапірамідні розлади (наростаючі по ходу терапії)

ФАРМАКОДИНАМІКА НЕЙРОЛЕПТИКІВ

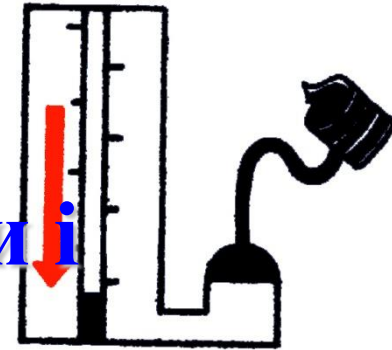
ЦНС:

- **гіпотермія** (↓ центру терморегуляції внаслідок блокади α -адрено- і серотонінових рецепторів гіпоталамуса + розширення судин шкіри)
- **гіподинамія** (↓ м'язового тонусу внаслідок активуючого впливу ретикулярної формації і спинного мозку через α -адреноблокаду) ↓
- **протиблювотний (антиеметичний) і протиікотний ефекти** (блокада D_2 -рецепторів тригерної зони блювотного центру)
- **розлади в руховій сфері** при систематичному прийомі: паркінсонізм, гострі дистонії, пізні дискінезії, каталепсія і ін. (блокада D_2 -рецепторів екстрапірамідної системи)
- **потенціювання наркозу і аналгезії**, особливо седативними (блокада α -адренорецепторів ретикулярної формації і ↓ активуючого впливу на кору ГМ)

ФАРМАКОДИНАМІКА НЕЙРОЛЕПТИКІВ

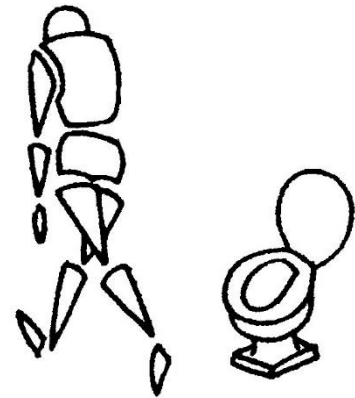
Вегетативні реакції:

- різка гіпотензія, ↑ ЧСС
- ↓ тонусу порожнистих органів, моторики і секреції ШКТ
- порушення акомодації, сухість у роті



Ендокринні та інші порушення:

- ↑ пролактину, ↓ гонадотропінів, естрогенів, гестагенів
- у жінок - аменорея ↑ лібідо;
- у чоловіків – ↓ лібідо, гінекомастія, імпотенція
- ↓ СТГ, АКТГ, АДГ, окситоцину
- ↑ меланостимулюючого гормону
- ↑ апетиту і маси тіла
- антиалергічна і протисвербіжна (блокада H₁-рецепторів)



ФАРМАКОКІНЕТИКА НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Введення: при пероральному прийомі всмоктування непередбачуване (поріг 1-го проходження, зміна моторики ШКТ через холінолітичну дію; часткова біотрансформація у кишківнику), **біодоступність – 30-60 %**; при в/м – **↑ в 10-40 разів**, але також непередбачувана (преципітація в м'язі)

Зв'язок з білками: 90-95 %

Розподіл: накопичуються в тканинах мозку, легенів та інших добре перфузіваних органах; **добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр, плаценту !**

Біотрансформація: відбувається різними шляхами (окислення, кон'югація) не тільки в печінці, але і в легенях, мозку, нирках і кишечнику з утворенням активних та неактивних продуктів. Вік, куріння, підлогу, маса тіла та ін. Визначають швидкість метаболізму і V розподілу

Виведення: нирками і з жовчю, переважно у вигляді неактивних метаболітів; **$T_{1/2}$:** у більшості – **20-40 г.** ⇒ створені пролонговані форми - флушпірілен, пімозид, фтофеназін-деканоат (**4-20 днів**)



ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

- шизофренія
- загострення ендогенних психозів з маренням, галюцинаціями, агресивністю
- гострі психічні розлади (травми, інфекції, післяопераційний період, психотравмуючі ситуації)
- делірій, абстинентний синдром - галоперидол, седативні нейролептики
- нейролептанальгезія - галоперидол, дроперидол в поєднанні з опадами (фентаніл) і премедикація
- блювота центрального походження, гикавка (променева хвороба, хіміотерапія онкохворих) - пімозид, галоперидол, аміназин, хлорпротиксен, етаперазин)



ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

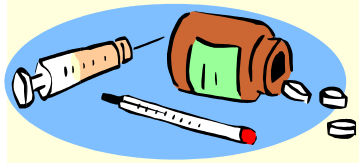
- гіпертонічний криз - левомепромазин, дроперидол, тизерцин, аміназин
- гіпертермія (стійка до НПЗЗ), штучне охолодження при операціях (в складі літичних сумішей) - аміназин
- вегетоневрози (ІХС, виразкова хвороба, клімакс) - сульпірид (антидепресивну дію), тіоридазин, хлорпротиксену
- нейродерміт (свербіж) - аміназин, левомепромазин, хлорпротиксен
- мігрень - сульпірид
- в гастроентерології - метоклопрамід



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

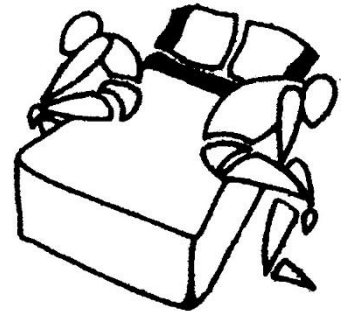
- «Поведінкові» ефекти у вигляді «псевдодепресії» (млявість, безініціативність, байдужість, ін.)
- **В результаті дофаміноблокади** екстрапірамідні розлади (нейролептичний синдром)
 - **на ранніх етапах:** паркінсонізм (ригідність, тремор), акатизія (безконтрольне моторне занепокоєння), гострі дистонії (спазм мускулатури язика, обличчя, шиї, спини)
 - **на пізніх етапах** (через місяці і роки): пізня дискінезія (миготіння, спазм повік, випадання язика, хореоатетоз та ін.); частіше у жінок
- Каталепсія (**похідні фенотіазину**), злоякісний нейролептичний синдром (злоякісна гіпертермія) - **ригідність м'язів, висока температура, аритмія, кома**





НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ НЕЙРОЛЕПТИКІВ

- колаптоїдні реакції (α -адреноблокада)
- М-холінолітична дія (сухість у роті, мідріаз, утруднення сечовипускання, обстипачія, пр.)
- зміна ендокринної функції
- «ефект кастрації» (Дофаміно- блокада \Rightarrow \uparrow пролактину, \downarrow гонадотропних гормонів, їх дії на статеві залози \Rightarrow у жінок галакторея, аменорея, у чоловіків гінекомастія, \downarrow лібідо, імпотенція)
- \downarrow секреції СТГ, АКТГ, ТТГ, окситоцину, АДГ, \uparrow меланостимулюючого гормону
- гепатотоксичність (холестатичні гепатити)
- кардіотоксичність
- алергічні реакції (набряк Квінке, дерматити, фотосенсибілізація, гемоліз та ін.)
- агранулоцитоз (похідні фенотіазину)
- помутніння рогівки і кришталика (20-30 %)
- тератогенність, ембріо-, фетотоксичність
- місцевоподразнювальна дія (похідні фенотіазину)



ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (АНКСІОЛІТИКИ)

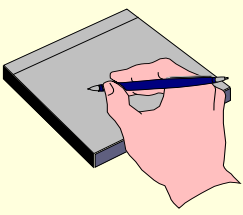
tranquillum – спокій; *anxius* – тривожний, охоплений страхом; атарактики (*ataraxia* — «незворушність»)

– депримуєчі психотропні засоби, що вибірково усувають емоційну нестійкість, тривогу, страх (фобії), напруженість



ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ

- 1954 р.** в США запроваджено перший транквілізатор **мепробамат**
- 1957 р.** швейцарськими вченими синтезований перший транквілізатор з похідних **1,4-бензодіазепіну - хлордіазепоксід (еленіум)**
- 1963 р.** впроваджений **діазепам (валіум)**



КЛАСИФІКАЦІЯ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

історично:

- **1 покоління:** мепробамат, гідроксизин (атаракс), амизил (бенактизин), мебікар, бензоклідін (оксілідін) і ін.
- **2 покоління:** похідні бензодіазепіну (хлордіазепоксид, діазепам та ін.
- **3 покоління:** буспирон і ін.

за механізмом дії:

- **прямі агоністи бензодіазепінових рецепторів комплексу ГАМК-рецептор-хлоріонний канал - похідні бензодіазепіну**
- **прямі агоністи серотонінових рецепторів - буспирон і ін.**
- **різного механізму дії - амизил, мепробамат, мебікар, триоксазин, оксілідін і ін.**

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

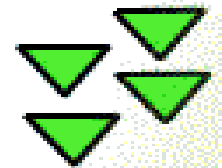
- **анксиолітичний** (протівотревожний + стрес-протекторний + антифобічний)
- **седативний**
- **снодійний**
- **міорелаксантичний**
- **протисудомний**
- **вегетостабілізуючий**
- **амнестичний** (антероградна амнезія)
- **потенціюють дію снодійних, наркотичних засобів, алкоголю**

по спектру дії:

- **Седативні ("великі", нічні)** - нітразепам, флуразепам, діазепам, феназепам та ін.
- **Денні ("малі")** - буспирон, мебікар, мезепам, гідазепам та ін.

МЕХАНІЗМ ДІЇ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

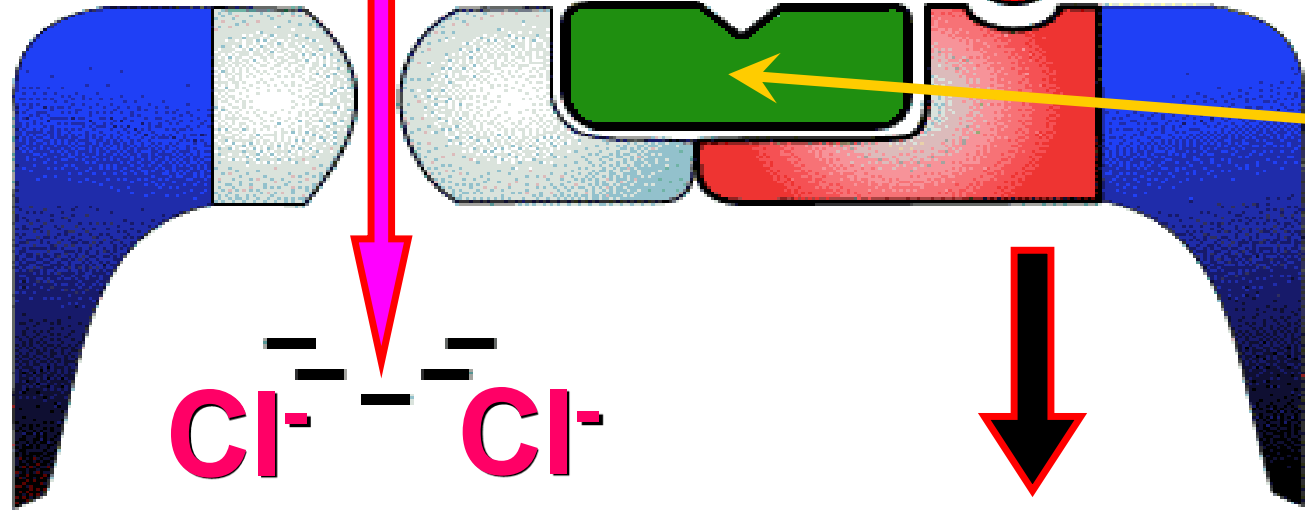
похідне
бензодіазепіну



ГАМК-ергичений
нейрон

ГАМК

Cl⁻



бензодіазепіновий
рецептор

Cl⁻ Cl⁻

ФАРМАКОДИНАМІКА БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

- Бензодіазепін → стимуляція **VZ**-рецептора комплексу **ГАМК_A**-рецептор–хлоріонний канал ⇒
- ↑ чутливість **ГАМК**-рецепторів к **ГАМК** ⇒
- ↑ частота відкриття хлорних каналів, що ↑ **вхідний потік Cl⁻** ⇒
- гіперполяризація постсинаптичної мембрани нейрона ⇒
- ↑ **ГАМК**-передача ⇒ розвиток процесу гальмування в певних областях ЦНС (**лімбічна система, кора головного мозку, гіпоталамус, таламус, ретикулярна формація, спинний мозок та ін.**)
- + інактивація гальмуючого медіатора аденозину, блокада **Ca²⁺** і **Na⁺** каналів нейронів та ін.
- ⇒ пригнічуючий ефект на **емоційну сферу** (анксіолітичний, седативно-гіпнотичний, амнестичний), а також **рухову і вегетативну системи** (міорелаксація, купірування судом, вегетостабілізація)

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ДІЇ БЕНЗОДІАЗЕПІВ

- з вираженим **анксиолітичним ефектом** - феназепам, діазепам, лоразепам, алпразолам та ін .; **помірним** - хлордіазепоксид, гідазепам, оксазепам та ін .; **"Денні"** (анксиоселективність з активуючим компонентом) - медазепам, тофізопам, гідазепам і ін.
- з вираженим **седативно-снотворним ефектом** - нітразепам, флунітразепам, флуразепам, феназепам, діазепам, лоразепам, хлордіазепоксид, оксазепам, триазолам, мідазолам та ін.
- з вираженим **протисудомним ефектом** - клоназепам, діазепам, феназепам, лоразепам, нітразепам

ФАРМАКОКІНЕТИКА БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

$T_{1/2}$ залежить від:

- ✓ *віку (у новонароджених – 31 г, грудних дітей — 8-14 г, дорослих 24-72 г, у осіб похилого віку — 100 г)*
- ✓ *супутніх захворювань печінки, нирок і ін.*



по тривалості дії:

- **короткої ($T_{1/2}$ до 6 г):** триазолам, мідазолам
- **середньої ($T_{1/2}$ – 6-24 г):** лоразепам, нозепам (оксазепам), флунитразепам та ін.
- **тривалої ($T_{1/2}$ більше 24 г):** нитразепам, феназепам, діазепам, флуразепам (проліки, $T_{1/2} \approx 100$ г) та ін.

ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

- **всі види тривожних розладів (неврози, психопатії, неврозоподібні і психопатоподібні стани, що супроводжуються тривогою, страхом, емоційною напругою та ін.) - феназепам, алпразолам, лоразепам**
- **тривога на фоні депресивних станів різного генезу - з антидепресантами алпразолам, лоразепам, оксазепам**
- **ендогенні психічні захворювання (шизофренія) - діазепам, феназепам та ін.**
- **гострі стани (психомоторне збудження, алкогольна абстиненція, делірій) - в / в діазепам, феназепам та ін.**
- **В терапії соматичних захворювань (ІХС, гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, холецистити, бронхієктازی, астма та ін.**

ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

- порушення сну - нітразепам, феназепам
- епілепсія, епілептичний статус, судоми різного генезу, правець - клоназепам, діазепам та ін.
- неврологічні порушення, що супроводжуються м'язовим гіпертонусом - діазепам, лоразепам
- для премедикації і наркозу (атаралгезія - діазепам + фентаніл), в післяопераційний період - флунитразепам, мідазолам, діазепам та ін.
- гострі реактивні стресові стани у здорових людей в екстремальних ситуаціях (але не при повсякденному стресі)

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

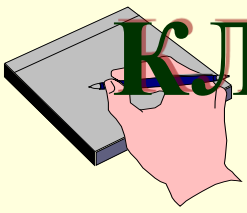
- **«поведінкові» реакції:** ↓ пізнавальних і психомоторних процесів, порушення орієнтації, антероградна амнезія
- **ефект «післядії», особливо у літніх людей** (дозозалежна гіперседація, порушення координації рухів)
- **«парадоксальні» реакції:** руховий неспокій, кошмарні сновидіння ↑ агресивності, неадекватна поведінка (у дітей, людей похилого віку та психічно хворих пацієнтів)
- **толерантність**
- **лікарська залежність (психічна і / або фізична) на зразок неврозу.** (Ризик виникнення при застосуванні більше 6 місяців, особливо у високих дозах)



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ТРАНКВІЛІЗАТОРІВ

- синдром «віддачі»
- ↓ скоротливості міокарда, гіпотензія (діазепам, лоразепам при парентеральному введенні у людей похилого віку)
- помірна гальмівна дія на дихальний центр (у легеневих хворих)
- сухість у роті, диспепсія ↑ апетиту, дизурія, ↑ внутрішньоочного тиску, порушення потенції; рідко алергія, гематологічні зміни (лейкопенія, агранулоцитоз)
- тератогенна, ембріо- і фетотоксична дія





КЛАСИФІКАЦІЯ ПСІХОСЕДАТИВНИХ ЗАСОБІВ

- **рослинного походження:**
валеріана лікарська, собача кропива, пасифлора, шоломниця байкальська
- **броміди: калію і натрію бромід**
- **комбіновані: валокордин, корвалол (етилловий ефір бромізовалеріанової кислоти + фенобарбітал + масло м'яти перцевої + етиловий спирт), валокормід (настоянки валеріани, конвалії, беладони, натрію бромід, ментол), новопассит і ін.**

валеріана



пустирник



ПСИХОСЕДАТИВНІ

фармакодинаміка

- ↓ збудливість ретикулярної формації, проміжного мозку і гіпоталамуса
- ↑ поріг збудливості нейронів
- ↓ емоційне і рухове збудження
- ↓ поріг судомної активності (особливо у дітей)
- адренолітична активність (↓ АКТ, «-» іно-, хронотропні ефекти)
- ↓ аферентну імпульсацію до кори ГМ
- спазмолітична дія (↓ судини серця і ГМ, ↓ тонус гладкої мускулатури кишківника)
- ⑩ потенціювання дії снодійних

ПСИХОСЕДАТИВНІ

показання для застосування

- інсомнія (через вегетативні розлади)
- емоційне збудження
- невротичні розлади
- стенокардія через невротичні розлади
- аритмії (екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія)
- початкова стадія гіпертонічної хвороби
- клімактеричні розлади
- кишкові коліки (особливо у дітей)

БРОМІДИ

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

- загальна слабкість, стомлюваність, байдужість до навколишнього, ослаблення пам'яті, сонливість
- подразнююча дія на слизову оболонку шлунку, анорексія, обстипація
- підвищена пітливість
- порушення статевої функції (↓ лібідо, потенції)
- кумуляція ⇒ гостре і хронічне отруєння (бромізм): загальмованість, апатія, галюцинації, марення, тремтіння повік, язика, рук, розлад мови, кон'юнктивіт, риніт, бронхіт, вугреподібні висипи (**acne bromica**)

допомога при бромізмі

- відміна препарату
- антидот - натрію хлорид (5-10 г на 3-4 л рідини)
- діуретики (амінофілін, хлорид амонію)
- гемодіаліз
- симптоматичне лікування

**Одеський національний медичний
університет**

Кафедра фармакології та фармакогнозії

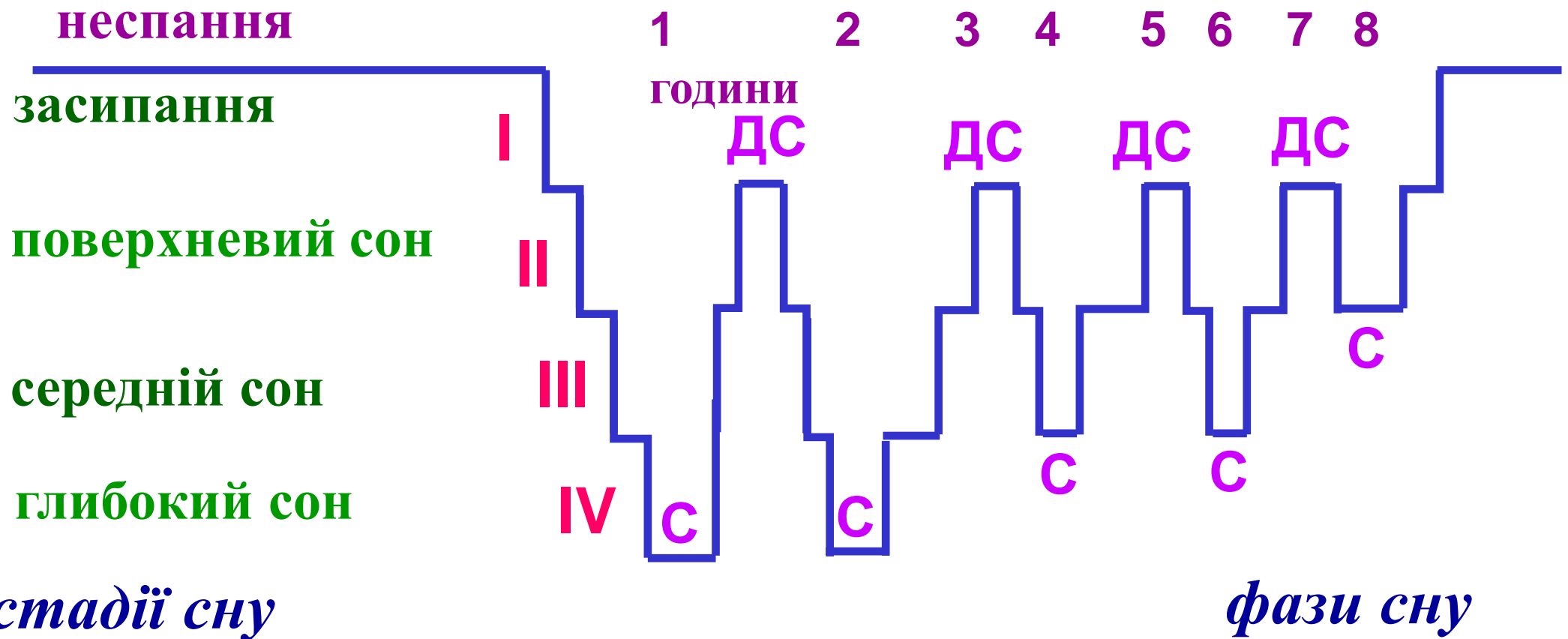
СНОДІЙНІ

та

ПРОТИСУДОМНІ

ЗАСОБИ

СТРУКТУРА ФІЗІОЛОГІЧНОГО СНУ



синхронізований (С) або повільний сон (75 %)

ЕЕГ – повільна правильна високовольтна активність м'язові підсмикування, переважання vagus

десинхронізований (ДС) або швидкий сон (25 %)

ЕЕГ – швидка неправильна низьковольтна активність наявність сновидінь, рух очних яблук, підвищення симпатичної іннервації



ВИДИ ІНСОМНІЙ

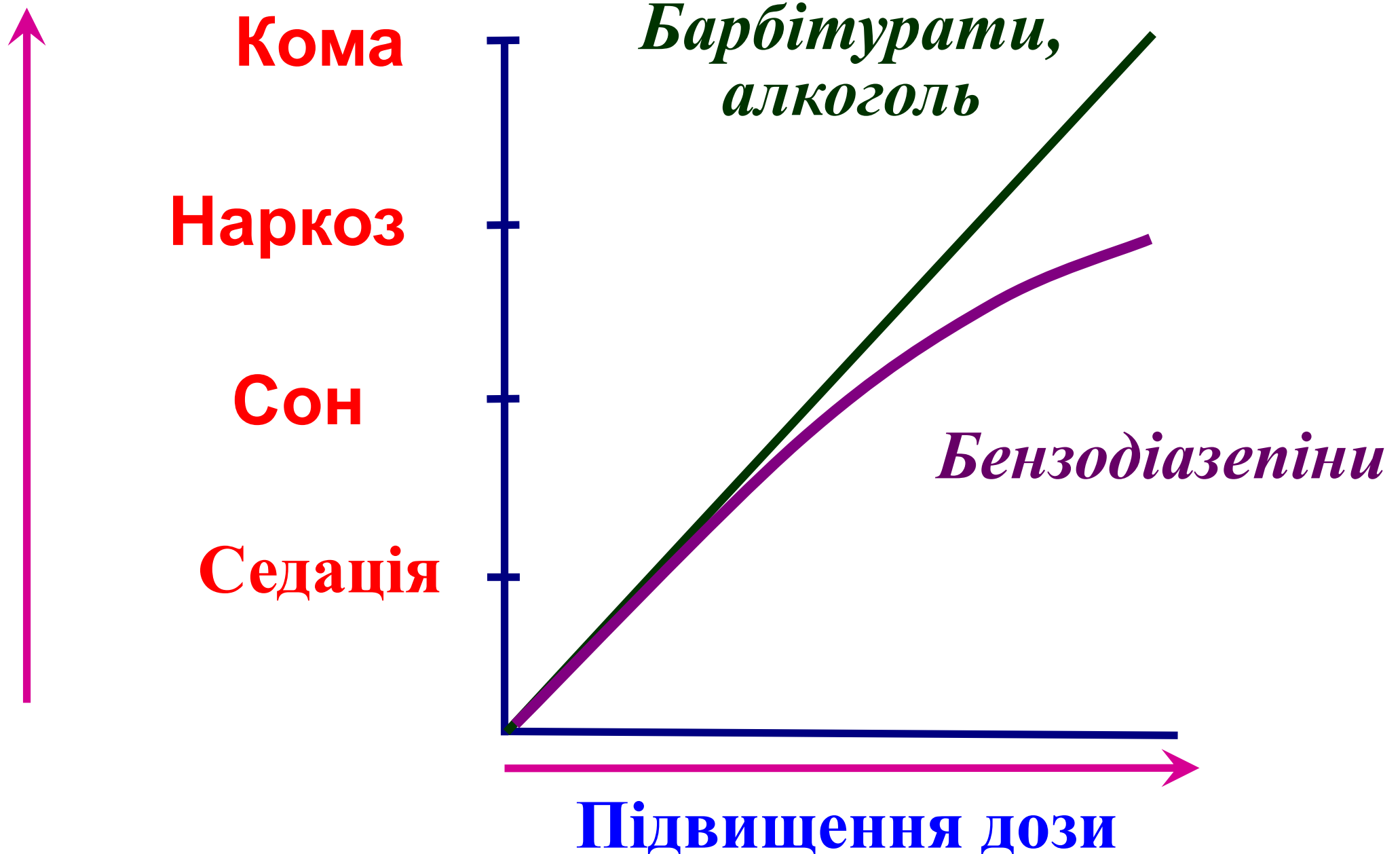
- **емоційна** - порушення процесу засинання (неврастенія, перевтома)
- **стареча** - короткочасний сон (2-5 год.), після чого хворий не може заснути)
- **патологічна** - порушені фази і стадії сну (біль, невроз та ін.)

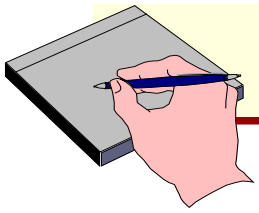


КЛАСИФІКАЦІЯ СНОДІЙНИХ ЗАСОБІВ

- **Похідні бензодіазепіну (транквілізатори):**
нитразепам, феназепам, флуразепам,
алпразолам, триазолам
- **Похідні барбітурової кислоти (барбітурати):**
фенобарбітал (люмінал), реладорм
(циклобарбітал + діазепам)
- **Похідні різних хімічних груп:**
 - ✓ циклопіролонів - зопіклон (имован)
 - ✓ імідазопіридину - золпідем
 - ✓ піразолпіримідину - залеплон (анданте)
 - ✓ етаноламіну - доксиламін (донорміл)
 - ✓ тіазолу - клометіазол (геміневрін)
 - ✓ аліфатичного ряду - хлоралгідрат, бромизовал

ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ЕФЕКТ ДЛЯ СНОДІЙНИХ І СЕДАТИВНИХ





БАРБІТУРАТИ

Класифікація

- тривалої дії (6-10 год) - фенобарбітал
- середньої тривалості (4-6 ч.) - циклобарбітал
- ультракороткої дії (30-40 хв) - тіопентал, гексенал

Механізм дії

✓ ГАМК-міметична дія:

- взаємодія з барбітуровими рецепторами комплексу ГАМК_A-рецептор - хлоріонний канал ⇒
- ↑ афінитету ГАМК к ГАМК_A-рецепторам та тривалість відкриття хлорних каналів ⇒ ↑ гальмівного впливу ГАМК на ЦНС
- ↓ вивільнення збуджуючих медіаторів (глутамінової, аспарагінової кислот)
- ✓ ↓ систему неспання - ретикулярну формацію середнього мозку (наступ сну)
- ✓ ↓ гіпногенну зону заднього мозку (швидкий сон)



ФАРМАКОДИНАМІКА БАРБІТУРАТІВ

Вплив на структуру сну

- ✓ ↓ процес засинання
- ✓ загальну тривалість сну
- ✓ значно змінюють структуру сну
- частку повільного сну, викликаючи дефіцит швидкого сну
- II та III стадії через скорочення I та IV
- ✓ частоту і повноту пробуджень

седативне → **снодійне** → **наркоз**
доза *малі* *середні* *великі*

Надає також **протисудомну, міорелаксантну**
дії



ФАРМАКОКІНЕТИКА БАРБІТУРАТІВ

Введення: пероральне, всмоктування у шлунку
(слабкі кислоти)

Біодоступність: залежить від захворювань
печінки

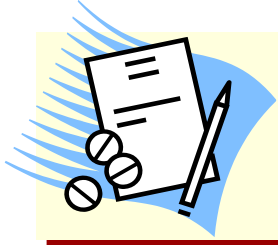
Зв'язок з білками: 5-75%

Розподіл: добре проникають через
гематоенцефалічний бар'єр, плаценту!

Біотрансформація: сильні індуктори ферментів
мікросомального окислення печінки!

Виведення: нирками, частково з жовчю.
Швидкість інактивації залежить від
структури препарату і функціонального стану
печінки: $T_{1/2}$ циклобарбіталу - 18-48 г. у
різних людей, фенобарбіталу 4-5 днів

Кумуляція виражена!



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ БАРБИТУРАТИВ

- **синдром "післядії" (апатія, сонливість, слабкість)**
- **соматичні і неврологічні порушення (апное, ↓ АКТ у сні, депресії, порушення координації, нейротрофічне ураження суглобів, алергічні реакції)**
- **толерантність**
- **прискорений метаболізм інших препаратів**
- **«синдром віддачі»**
- **лікарська залежність (фізична і психічна)**



НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА при отруєнні барбітуратами

- запобігання подальшому всмоктуванню і прискорення виведення (промивання шлунка, адсорбенти, сольові проносні, форсований діурез)
- підтримання основних життєвих функцій (в/в введення натрію гідрокарбонату, адреноміметики, дофамін та ін.)
- при необхідності - ШВЛ, гемосорбція, гемодіаліз



ФАРМАКОДИНАМІКА БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

⇒ ↓ ефекти

■ на емоційну сферу:

- анксиолітичний
- седативно-гіпнотичний
- амнестичний

■ на рухову і вегетативну системи:

- протисудомний
- міорелаксантичний
- вегетостабілізуючий

Снодійна дія реалізується
через ↑ ГАМК-передачі в таламусі
і ретикулярної формації



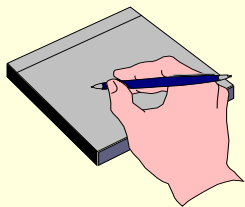
ФАРМАКОДИНАМІКА БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

Влияние на структуру сна

- ✓ ↓ процес засинання
- ✓ ↑ загальну тривалість сну
- ✓ ↓ швидку фазу сну
- ✓ в частці повільного сну переважає II (неглибока) стадія через скорочення I, III та IV
- ✓ ↓ частоту і повноту пробуджень

Переваги перед барбітуратами

- менш виражене ↓ швидкої фази сну
- сон **більш поверхневий**, ніж при прийомі барбітуратів, зменшується ймовірність апное і інших ускладнень



КЛАСИФІКАЦІЯ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

по тривалості дії:

- короткої ($T_{1/2}$ до 6 г): триазолам, мідазолам
- середньої ($T_{1/2}$ – 6-24 г): лоразепам, нозепам (оксазепам), флунитразепам та ін.
- тривалої ($T_{1/2}$ більше 24 г): нитразепам, феназепам, діазепам, флуразепам (проліки, $T_{1/2} \approx 100$ г) та ін.

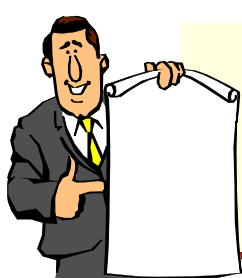
Порівняльна характеристика СНОДІЙНИХ

препарат	шляхи введення	додаткове застосування	тривалість (г)
Нітразепам	всередину	невроз, алкогольна абстиненція	6-8
Золпідем	всередину	-	2-3
Зопіклон	всередину	-	4-5
Фенобарбітал	всередину	профілактика судом, епілепсія	6-8
Хлоралгідрат (рідко)	всередину, ректально (обволікаючий)	судоми	8-10

ЗАСТОСУВАННЯ СНОДІЙНИХ

- ✓ **інсомнії**
- ✓ **неврози і психопатії**
- ✓ **абстинентний синдром**
- ✓ **симптоматична терапія судом, епілепсія**
- ✓ **премедикація**
- ✓ **післяопераційний період**
- ✓ **для потенціювання ефектів аналгетиків та інших речовин, що пригнічують ЦНС**





ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ інсомній

- ✓ емоційна - психоседативні, бензодіазепіни короткої дії
- ✓ стареча - ZZZ-препарати, бензодіазепіни середньої і повільної дії тощо.
- ✓ патологічна - терапія основного захворювання



- ✓ тривалість курсу лікування не більше 3 тижнів (оптимально 10-14 днів)
- ✓ обов'язкова наявність перерв в лікуванні ("лікарські канікули")
- ✓ пацієнтам старшого віку призначають **половинну дозу**
- ✓ у випадках апное уві сні краще **ZZZ-препарати**

КЛАСИФІКАЦІЯ протисудомних засобів

- **для купірування судом** - магнію сульфат, бензодіазепіни (діазепам, феназепам), барбітурати (фенобарбітал, тіопентал), хлоралгідрат, натрію оксибутират, закис азоту, лідокаїн, міорелаксанти
- **протиепілептичні** - вальпроати (вальпроат натрію), бензодіазепіни (клоназепам, діазепам), барбітурати (фенобарбітал), суцїніміди (етосуксимід), карбамазепін, дифенін (фенітоїн) і ін.
- **противопаркинсонічні** - центральні М, Н-холінолітики (циклодол, тропацин), дофаміноміметики (леводопа, наком, сінемет, бромокріптин)
- **для лікування спастичності** - бензодіазепіни (діазепам, феназепам), ГАМК-ергічні (фенібут, баклофен), дантролен, мідокалм

ЕПІЛЕПСІЯ

– група хронічної судомної патології з раптовими нападами з втратою або розладом свідомості, що супроводжується судомами і спонтанної гіперактивністю

генералізовані випадки		парціальні (осередкові) судоми
<i>великі</i>	<i>малі</i>	
тоніко-клонічні судоми з раптовою втратою свідомості до 10-15 хв. (grand mal)	абсанс - раптова короткочасна втрата свідомості (petit mal)	прості - форми: <ul style="list-style-type: none">• рухова,• чутлива, складні (змішані) вдруге генералізовані

Епілептичний статус - тривалі напади один за одним з малими інтервалами

ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ протисудомних засобів

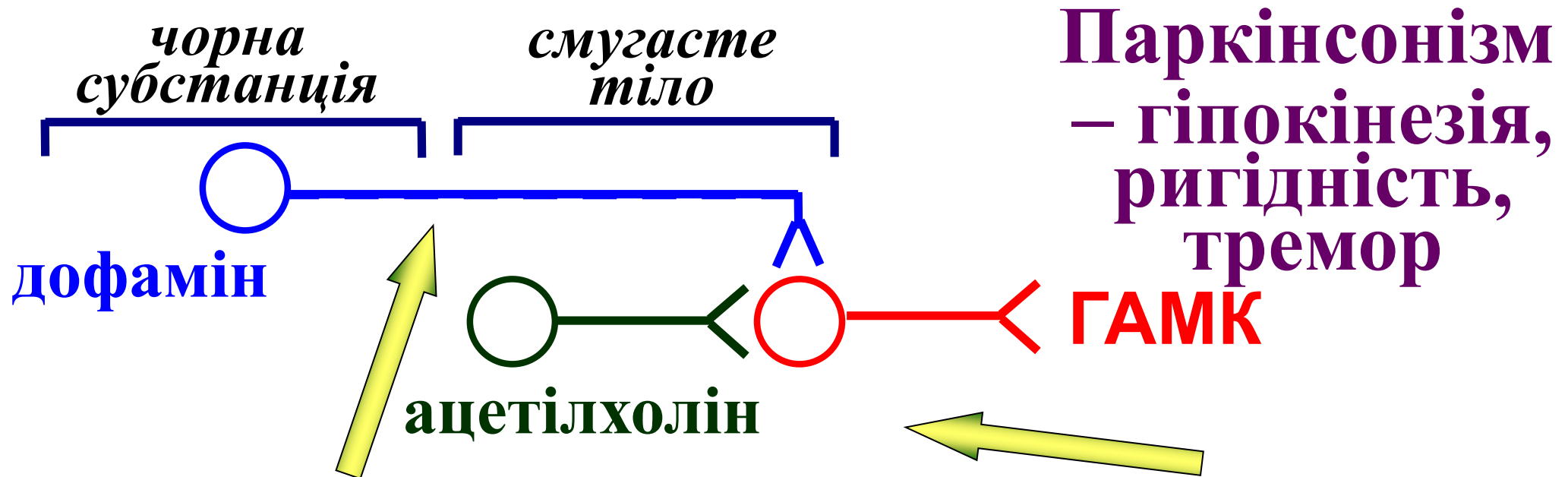
- ✓ ↑ гальмуючу ГАМК-ергічну активність - бензодіазепіни, барбітурати, вальпроати, топірамат, вигабатрин
- ✓ □ збудливу глутаматергічну активність (NMDA-рецепторів) – барбітурати, топірамат, дифенін та ін.
- ✓ модулюють роботу потенціал-залежних іонних каналів:
 - блокатори Na^+ -каналів – діфенін, карбамазепін, ламотриджин, вальпроати, топірамат
 - блокатори Ca^{2+} -каналів – етосуксимід, магнію сульфат

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ протиепілептичних засобів

препарат	генералізовані випадки		парціальні судоми
	великі	малі	
вальпроат натрія	+++	+++	++
клоназепам	+++	+++	++
фенобарбітал	+++	+	++
діфенін (фенітоїн)	+++	-	+++
карбамазепін	+++	-	+++
етосуксимід	-	+++	-

При епілептичному статусі - в / в введення
діазепаму (10-30 мг), фенітоїну (13-18 мг / кг),
фенобарбіталу (500 мг), лідокаїну і ін.

Протипаркінсонічні засоби



Дофаміноміметики

непрямі

леводопа
і комбіновані з периф.
інгібітором ДОФА-
декарбоксилази (наком,
сінемет), мідантан,
селегідін

прямі

бромокрипті
Н
апоморфін

центральні
М, Н-холіно-
блокатори

ціклодол
норакін
тропацін