

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (главы 5-12)

Известно значительное число веществ, с помощью которых можно управлять многими функциями ЦНС. К ним относятся разнообразные химические соединения, влияющие на психическое состояние и эмоции, уменьшающие восприятие болевых ощущений, способствующие развитию сна, вызывающие наркоз и др.

Основой действия большинства нейротропных средств на ЦНС является их способность изменять процесс межнейронной (синаптической) передачи возбуждения. В зависимости от направленности возникающих при этом эффектов различают вещества угнетающего и стимулирующего типа. В свою очередь каждую из этих групп можно подразделить на вещества общего и избирательного действия (табл.).

Отличительным свойством веществ общего действия является отсутствие у них избирательного влияния на определенные центры или функции. Они вмешиваются в деятельность ЦНС практически на всех ее уровнях. Типичным примером подобных веществ являются средства для наркоза. Они оказывают выраженное угнетающее влияние на передачу возбуждения в центральных звеньях рефлексов,

Таблица. Вещества, влияющие на центральную нервную систему

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства (наркотического типа)	Аналептики
Избирательного (преимущественного) действия	Антидеп[рессанты] Болеутоляющие средства (анальгетики) Противоэпилептические средства Антипсихотические средства Анксиолитики Седативные средства	Галлюциногены Психостимуляторы

## 2 -i- ФАРМАКОЛОГИЯ <■■■ Частная фармакология

замыкающихся в головном, спинном и продолговатом мозге. Это приводит к выключению сознания, подавлению чувствительности и большинства рефлексов.

Вещества с так называемым избирательным действием влияют преимущественно на определенные центры или на функциональные системы, не нарушая деятельность ЦНС в целом. К таким препаратам относятся болеутоляющие (например, опиоиды), противопаркинсонические средства, анксиолитики и др. Указанные группы веществ отличаются разной степенью избирательности действия на определенные центры и функции ЦНС.

Нейротропные средства могут влиять на различные этапы синаптической передачи (в возбуждающих и тормозных синапсах), в частности на:

- 1) синтез медиатора;
- 2) депонирование медиатора;
- 3) процесс высвобождения медиатора из нервных окончаний;
- 4) взаимодействие медиатора с рецепторами постсинаптической и пресинаптической мембран;
- 5) нейрональный захват медиатора или его метаболитов;
- 6) экстранейрональный захват медиатора;
- 7) энзиматические превращения медиатора.

Основой избирательности действия большинства нейротропных веществ является их специфическое взаимодействие с определенными системами медиаторов/ модуляторов. Чаще всего они выступают в роли агонистов или антагонистов тех или иных типов рецепторов. Кроме того, ряд препаратов действуют опосредованно, через эндогенные лиганды, влияя на их метаболизм, высвобождение и захват.

Важное место занимают нейротропные вещества, которые воздействуют на адренергическую систему. В ЦНС большое скопление норадренергических нейронов находится в голубом пятне (*locus coeruleus*) серого вещества моста. Отсюда аксоны нейронов проецируются в кору головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок, продолговатый и спинной мозг. Как известно, с адренергической системой связаны преимущественно стимулирующие влияния на функции ЦНС.

На эту систему влияют некоторые психостимуляторы (сиднокарб), анорексигенные средства (фепранон), препараты, применяемые при артериальной гипертонии (клофелин). Трициклические антидепрессанты (имизин и др.) угнетают обратный нейрональный захват норадреналина. Опосредуются эффекты указанных групп веществ в основном через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы.

Многие группы фармакологических веществ действуют на дофаминергическую систему, которая включает nigrostriатные, мезолимбические и туберо-инфундибулярные пути. От состояния дофаминергической системы зависят центральная регуляция двигательной активности, поведенческие и психические функции, продукция ряда гипофизарных гормонов (секреция пролактина, гормона роста), функция центра рвоты. Регуляция дофаминергической системы осуществляется через разные типы дофаминовых ( $D$ ) пост- и пресинаптических рецепторов. Стимуляция пресинаптических дофаминовых рецепторов уменьшает синтез и высвобождение из нервных окончаний дофамина.

Выделяют 2 группы дофаминовых рецепторов: группа  $D_1$ -рецепторов (подгруппы  $D_1$  и  $D_5$ ) в основном вызывает постсинаптическое торможение. Они связаны с **выбелками**. Стимулируют аденилатциклазу, повышая содержание цАМФ. Группа  $D_2$ -рецепторов (подгруппы  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$ ) вызывает пре- и постсинаптическое торможение. Эти рецепторы связаны с  $C$ -белками. Ингибируют аденилатциклазу. Кроме того, они активируют  $K^+$ -каналы и оказывают угнетающее действие на  $Ca^{2+}$ -каналы. Из применяемых лекарственных средств известны как блокаторы



ры дофаминовых рецепторов (например, анти психотические и некоторые противорвотные средства), так и вещества, активирующие дофаминергическую систему (ряд противопаркинсонических средств; дофа-миномиметик бромокриптин, угнетающий при акромегалии продукцию гормона роста и пролактина).

Важное место в ряду медиаторов/модуляторов ЦНС принадлежит серотонину (5-гидрокситриптамин; 5-НТ). В верхней части продолговатого мозга и в мосте находится обширное скопление серотонин-ергических нейронов. Эти образования называются ядрами шва (*nucleus raphe*). Их нейроны проецируются как крани-ально (кора, гиппокамп, лимбическая система, гипоталамус), так и каудально (продолговатый и спинной мозг). Наиболее высоко содержание серотониновых рецепторов в гиппокампе, стриатуме и фронтальной коре. Возбуждение пресинаптических рецепторов уменьшает высвобождение серотонина и некоторых других медиаторов из нервных окончаний. Что касается постсинаптических рецепторов,

то их стимуляция может сопровождаться как возбуждением, так и торможением.

Выделен ряд подтипов серотониновых рецепторов с дополнительными подразделениями для отдельных подтипов (5-НТ<sub>1А</sub>, 5-НТ<sub>2А</sub> и т.д.).

5-НТ<sub>1</sub>-рецепторы локализируются пре- и постсинаптически. Так, стимуляция 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов вызывает постсинаптическое торможение. С функцией 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов связывают пресинаптическое торможение. Передача постсинаптического возбуждения связана с рецепторами 5-НТ<sub>2</sub>, 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>.

Функция серотонинергической системы довольно разнообразна. Это регуляция циклов сна и бодрствования, психических функций, настроения, памяти, аппетита, возбудимости мотонейронов, регуляция проведения сенсорных стимулов (в том числе болевых), центральная терморегуляция, влияние на продукцию ряда гипоталамических факторов и гипофизарных гормонов.

Известны препараты, которые влияют на серотонинергическую систему. Так, агонист 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов буспирон используется в качестве анксиолитического средства. Антагонист 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов ондансетрон является активным противорвотным средством. Антидепрессант флуоксетин избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, увеличивая его концентрацию в синаптической щели.

Важным медиатором, участвующим в межнейронной передаче возбуждения, является ацетилхолин. Он взаимодействует с м- и н-холинорецепторами, расположенными в различных отделах головного мозга и ствола мозга. Локализируются

ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЗАКУСОВ (1903-1986).

Известный советский фармаколог. Один из авторов теории синаптического действия веществ на центральную нервную систему.

В норме бромокриптин (как и дофамин) повышает продукцию гормона роста.

#### 4 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ❖ Частная фармакология

холинорецепторы как пост-, так и пресинаптически. Обычно ацетилхолин выполняет функцию возбуждающего медиатора. В отдельных случаях возникает тормозной эффект. Возбуждение пресинаптических м-холинорецепторов снижает высвобождение ацетилхолина. Функция холинорецепторов в ЦНС недостаточно ясна (особенно н-холинорецепторов). Известно, что холинергические процессы участвуют в контроле психических и моторных функций, в реакции пробуждения, в обучении. В медицинской практике центральные холиноблокаторы используют при паркинсонизме (циклодол). В последние годы пристальное внимание привлекли вещества, активирующие центральные холинергические процессы (например, антихолинэстеразные препараты, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, в том числе физостигмин). Это обусловлено тем, что в ряде случаев они оказывают благоприятное действие при болезни Альцгеймера (пре-сенильная деменция), при которой снижено содержание в головном мозге холинергических нейронов. М- и н-холинорецепторы, локализованные в ЦНС, имеют также значение в регуляции проведения ноцицептивных (болевых) стимулов.

Все большее внимание привлекает возможность фармакологической регуляции синаптических процессов, осуществляемых при участии аминокислот. К медиаторам относят ГАМК, глицин, глутамат. Кроме того, предполагают, что и ряд других аминокислот могут быть нейромедиаторами или нейромодуляторами (L-аспартат, p-аланин и др.). Более детально изучена физиологическая роль ГАМК. Известно, что она является тормозным медиатором, который взаимодействует со следующими типами рецепторов: ГАМК<sub>A</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и ГАМК<sub>C</sub>. Действие ГАМК и других агонистов на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (пре- и постсинаптические) устраняется их антагонистом бикакуллином. В отношении ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикакуллин неэффективен.

С постсинаптическим ГАМК<sub>A</sub>-рецептором в единый макрорецепторный комплекс связаны бензодиазепиновый рецептор, а также участки, с которыми взаимодействуют барбитураты и пикротоксин. ГАМК<sub>A</sub>-рецептор регулирует проницаемость ионофоров для ионов хлора. При действии ГАМК на постсинаптические рецепторы происходит повышение хлорной проницаемости, возникают гиперполяризация и соответственно тормозной эффект. Возбуждение соответствующими агонистами аллостерических бензодиазепиновых или барбитуратных рецепторов повышает тормозной эффект ГАМК (повышается аффинитет последней к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам). По такому принципу действуют анксиолитики бензодиазепинового ряда и снотворные средства, являющиеся производными барбитуровой кислоты. При действии ГАМК на пресинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы ионы хлора выходят из окончаний и развивается деполяризация, которая угнетает передачу с первичных афферентов на интернейроны.

Через систему ГАМК опосредованы эффекты и некоторых противосудорожных средств (фенобарбитал, натрия вальпроат). Один из агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (ТНП) вызывает анальгетический эффект.

С помощью фармакологических веществ можно также влиять на синтез и биотрансформацию, нейрональный и глиальный захват ГАМК, изменяя ее содержание в ЦНС.

ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы изучены менее детально. Расположены они на пост- и пре-синаптической мембранах. Имеются данные о том, что посредством G-белка ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы связаны с аденилатциклазой. Стимуляция этого подтипа рецепторов приводит к повышению содержания цАМФ, что уменьшает проницаемость ионных каналов для Ca<sup>2+</sup>. Воздействие ГАМК на пост- и пресинаптические ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы сопровождается тормозным эффектом, но механизм его не выяснен.

Лекарственные средства, регулирующие функции... 5

Агонистом каинатных рецепторов является каиновая кислота (аминокислота, выделенная из морских водорослей). В больших концентрациях обладает нейротоксическим эффектом, разрушая тела нейронов, имеющих глутаматные рецепторы.

Из агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов нашел применение препарат баклофен. Он используется для снижения повышенного тонуса скелетных мышц и обладает некоторой болеутоляющей активностью. Синтезированы антагонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (факлофен, 2-оксисаклофен), которые используются только в экспериментальной медицине.

К числу тормозных медиаторов относится гл и цн, который в наибольшем количестве содержится в сером веществе спинного мозга. Аналогично ГАМК он увеличивает проницаемость ионофоров для ионов хлора, вызывает гиперполяризацию, что сопровождается тормозным эффектом. Глициновые рецепторы блокируются стрихнином, чем, собственно, и объясняется механизм его судорожного действия. Высвобождение глицина из нервных окончаний блокируется столбнячным токсином. Подобно глицину действует и р-аланин, но его эффект не устраняется стрихнином. Возбуждающие эндогенные аминокислоты L-глутамат и, возможно, L-ас-партат также рассматриваются в числе нейромедиаторов или нейромодуляторов. Аналогичное действие оказывает синтетическое соединение N-метил-D-аспартат (NMDA).

Глутамат, взаимодействуя с глутаматными рецепторами, увеличивает проницаемость мембраны для ионов натрия, вызывает деполяризацию и возбуждающий эффект. Медиаторная функция глутамата показана для гиппокампа, обонятельного тракта, кортикостриарных путей. Рецепторы возбуждающих аминокислот гетерогенны. Выделяют 3 подтипа ионотропных рецепторов: NMDA, каинатные и AMPA-рецепторы. Имеются также метаботропные глутаматные рецепторы.

В последние годы большое внимание привлекли NMDA-рецепторы. Это связано с тем, что их блокирование (например, диозилпином, ранее известным как вещество МК-801) предупреждает в эксперименте дегенерацию нейронов головного мозга при ишемии, что в перспективе может иметь важное практическое приложение (при ишемии мозга, инсультах). Кроме того, установлено, что так называемый диссоциативный анестетик кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов. Противопаркинсонический препарат мидантан также блокирует эти рецепторы. Дальнейшее исследование возможностей фармакологической регуляции медиаторного действия возбуждающих аминокислот представляет несомненный интерес для изыскания противосудорожных средств, психотропных препаратов, веществ, улучшающих память.

Важной группой медиаторов/модуляторов являются пептиды. К настоящему времени из тканей организма выделено несколько десятков пептидов, функции которых широко изучаются. Образуются биологически активные нейропептиды из предшественников, которые находятся в телах нейронов, где происходит их протеолиз. Активные метаболиты путем аксонального транспорта поступают к окончаниям нейронов, где и функционируют в качестве нейромедиаторов, ко-медиаторов или нейромодуляторов.

Каждый из пептидов взаимодействует со специфическими рецепторами, которые могут иметь довольно широкую локализацию (в центральной и периферической нервной системе, в тканях периферических органов). Ряд пептидов одновременно выполняет роль и гормонов, и нейромедиаторов (например, окситоцин). Наиболее детально изучена группа опиоидных пептидов — лейэнкефалин, метэн-кефалин, р-эндорфин, динорфины, эндоморфины. Показано, что они специфичны

## 6 ФАРМАКОЛОГИЯ. Часть 1. Фармакология

Помимо ЦНС, гистаминовые  $H_1$ -рецепторы находятся также в желудочно-кишечном тракте (их стимуляция на пресинаптических окончаниях уменьшает высвобождение гистамина, что понижает секрецию хлористоводородной кислоты желудка; они участвуют также в гастропротекторном действии), в сердечно-сосудистой системе (активация пресинаптических гистаминовых  $H_1$ -рецепторов подавляет адренергические влияния), в верхних дыхательных путях (противовоспалительный эффект).

Возможности фармакотерапевтического использования агонистов и антагонистов  $H_1$ -рецепторов периферической локализации пока неясны.

Они взаимодействуют с разными подтипами опиоидных рецепторов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -рецепторами). Взаимодействие агонистов с каждым подтипом опиоидных рецепторов сопровождается определенными эффектами (см. главу 8; 8.1). Известно, что к числу опиоидов экзогенного происхождения относятся опиоидные анальгетики. Синтезированы и антагонисты опиоидных рецепторов (например, налоксон).

Предполагается, что роль нейромодуляторов выполняют также пурины — пуриновые нуклеотиды (АДФ, АМФ) и аденозин. Как уже отмечалось, имеются специальные пуриновые рецепторы (пост- и пресинаптические), которые подразделяют на  $P_1$ -рецепторы (более чувствительны к аденозину, чем к АТФ) и  $P_2$ -рецепторы (более чувствительны к АТФ).  $P_2$ -рецепторы подразделяют на аденозиновые  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторы. Пурины оказывают на нейроны ЦНС в основном угнетающее действие. Антагонисты  $P_1$ -рецепторов — метилксантины (кофеин, теofilлин и др.) — стимулируют ЦНС.

Обсуждается вопрос об участии гистамина в межнейронной передаче возбуждения. В ЦНС обнаружены гистаминовые  $H_1$ ,  $H_2$  и  $H_3$ -рецепторы. Гистамин при ионофоретическом подведении к нейронам мозга может вызывать как возбуждающий, так и тормозной эффекты. О гистаминовых  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторах см. в главах 15.3 и 25.1.

$H_3$ -рецепторы первоначально были обнаружены на гистаминергических нейронах ЦНС в виде пресинаптических рецепторов. Последние регулируют образование и высвобождение гистамина. Гистаминсодержащие нейроны в основном локализируются в заднем гипоталамусе (в туберомамиллярном ядре) и проецируются к разным областям ЦНС (коре больших полушарий, стриатуму, гиппокампу и др.). Помимо угнетающего влияния на высвобождение гистамина (роль ауторецепторов), пресинаптические  $H_3$ -рецепторы участвуют в регуляции продукции и ряда других медиаторов/модуляторов (ацетилхолина, ГАМК, дофамина, глутамата, серотонина, норадреналина), т.е.

функционируют и как пресинаптические гетерорецепторы. Распределение гистаминсодержащих нейронов и гистаминовых рецепторов в ЦНС свидетельствует об участии гистамина в регуляции многих функций ЦНС. Так, гистамин, несомненно, является одним из компонентов регуляции цикла сон—бодрствование. В частности, в этом процессе принимают участие  $H_1$ -рецепторы. Известно, что блокаторы этого подтипа рецепторов, проникающие в ЦНС, оказывают седативное действие (димедрол, дипразин). Показано, что в эксперименте некоторые агонисты  $H_3$ -рецепторов удлиняют «медленный» сон.

Отмечено также, что гистаминергическая система принимает участие в регуляции таких процессов, как обучение, запоминание. Показано, например, что антагонисты  $H_1$ -рецепторов могут улучшать мыслительные функции.

Следует также отметить важную роль гистамина в развитии эпилептических судорог. При определенных экспериментальных моделях судорог некоторые антагонисты  $H_1$ -рецепторов и агонисты  $H_3$ -рецепторов оказывали противосудорожное действие. Кроме того, противогистаминные средства могут оказаться полезными при лечении ожирения.

Лекарственные средства, регулирующие функции... -> 7

1 (E)-8-метил-М-ваниллил-6-нонэнамид.

2 Ваниллоидные рецепторы активируются также высокой температурой (>43°C) и при низком pH (за счет действия протонов).

Созданы агонисты [иммепип, иметит, (Рч)-а-метилгистамин] и антагонисты (ципроксифан, клобенпропит, тиоперамид, клозапин) H<sub>2</sub>-рецепторов и начаты их клинические исследования.

Большое внимание привлекает также окись азота (NO). В нейронах гиппокампа и других отделах мозга обнаружена NO-синтетаза, которая участвует в биосинтезе NO. Очевидно, и в ЦНС окись азота выполняет роль медиатора. Однако ее функциональная значимость и возможности воздействия на эту систему с помощью фармакологических веществ изучены недостаточно.

В регуляции ряда функций ЦНС принимают участие и простагландины (например, в теплорегуляции, ноцицепции), что следует учитывать при создании лекарственных средств и изучении механизма их действия. Так, болеутоляющий и жаропонижающий эффекты неопиоидного анальгетика парацетамола объясняются его способностью ингибировать биосинтез простагландинов в ЦНС.

В ЦНС и в периферических тканях имеются и так называемые **каннабиноидные рецепторы**. Каннабиноидами обозначают соединения, содержащиеся в конопле (*Cannabis*), а также их метаболиты и синтетические аналоги. Издавна конопля используется для получения гашиша и марихуаны, обладающих психозомиметическим действием. Основным действующим началом конопли является А<sup>9</sup>-тет-рагидроканнабинол. К настоящему времени идентифицировано 2 типа каннабиноидных рецепторов — СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub>. Выделены также их эндогенные лиганды, в том числе — анандамид и 2-арахидонилглицерин.

Агонисты и антагонисты каннабиноидных рецепторов представляют определенный практический интерес. Так, антагонисты СВ<sub>1</sub>-рецепторов могут быть эффективны в качестве анорексигенных средств, возможно — при лечении ряда ней-родегенеративных заболеваний ЦНС, шизофрении и другой патологии.

Отдельные агонисты СВ<sub>2</sub>-рецепторов уже применяются как противорвотные средства и для стимуляции аппетита. Возможно их использование при дискинезиях различного генеза, а также в качестве анальгетиков.

СВ<sub>2</sub>-рецепторы находятся в основном на иммунокомпетентных клетках, участвуя, по-видимому, в процессе модуляции высвобождения цитокинов. Действительно, у агонистов СВ<sub>2</sub>-рецепторов обнаружено противовоспалительное и иммунодепрессивное действие.

Однако, терапевтический потенциал каннабиноидов и их антагонистов пока изучен недостаточно и требует дальнейших исследований.

Выявлен еще один тип рецепторов — **ваниллоидные (капсаициновые) рецепторы (VR1)**. Первоначально их обнаружили на мембранах первичных афферентов. Известно, что их агонистом является капсаицин — действующее начало красного стручкового перца (*Capsicum spp.*). Местное нанесение капсаицина вызывает жжение, боль, которые сменяются локальным снижением болевой чувствительности. Считают, что капсаицин приводит к истощению депозита Р в афферентных С-волокнах и таким путем нарушает передачу болевых импульсов в ЦНС. К числу активных экзогенных агонистов ваниллоидных рецепторов относятся также пиперин, действующее начало черного перца (*Piper nigrum*), и растительный токсин резинифератоксин. Одним из выделенных эндогенных агонистов VR1 является анандамид. Получены и антагонисты VR1, например, капсазепин.

## 8 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ❖ Частная фармакология

Ваниллоидные рецепторы обнаружены также во многих образованиях ЦНС.

Из приведенных данных очевидно, что в центральной регуляции принимает участие множество нейромедиаторов и нейромодуляторов, взаимодействие которых и определяет функциональное состояние ЦНС. Эти нейромедиаторные системы являются важнейшей «мишенью» для воздействия фармакологических веществ.

Вместе с тем, некоторые вещества действуют непосредственно на ионные каналы, без участия рецепторов (ряд противоэпилептических средств, блокаторы кальциевых каналов).

Некоторые нейротропные средства оказывают нормализующее влияние на энергетический обмен нейронов (например, ноотропные препараты).

Для более полного представления о механизмах возникновения тех или иных эффектов необходимо располагать многими данными. Так, требуется определить центры или ассоциации нейронов, наиболее чувствительные к данному препарату, т.е. основную локализацию его действия. Следует также установить этапы синаптической передачи, которые изменяются наиболее существенно, и определить биологический субстрат, являющийся «мишенью» для фармакологического средства. Наконец, важно выяснить, каковы механизмы взаимодействия препарата с рецепторами, с эндогенными физиологически активными веществами и т.д.

Разрешение всех этих вопросов лимитируется ограниченностью сведений о физиологии и патологии ЦНС.

Недостаточно изучено взаимоотношение различных отделов ЦНС. Нет исчерпывающих данных о медиаторах и модуляторах, участвующих в межнейронной передаче в ЦНС, их взаимодействии и о структуре рецепторов, с которыми они реагируют. Отсутствуют адекватные экспериментальные модели для большинства патологических состояний ЦНС. Тем не менее значительный объем фармакологических исследований в ряде случаев позволяет, хотя и в общих чертах, представить механизмы возникновения тех конечных эффектов, которые отражают фармакодинамику нейротропных средств и позволяют более целенаправленно использовать нейротропные препараты в медицинской практике.

## Глава 5

### СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Вещества этой группы вызывают хирургический наркоз. Это состояние характеризуется обратимым угнетением ЦНС, которое проявляется выключением сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь болевой) и рефлекторных реакций, снижением тонуса скелетных мышц. Такое определение, принятое в анестезиологии, включает лишь внешние признаки наркоза, который рассматривается применительно к целостному организму.

Все основные проявления действия средств для наркоза связаны с тем, что они угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС. При этом нарушается передача афферентных импульсов, изменяются корково-подкорковые взаимоотношения, функция промежуточного мозга, среднего мозга, спинного мозга и т.д. Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС, связанная с нарушением синаптической передачи, и обуславливает развитие наркоза.

Отсутствие избирательности в действии средств для наркоза и большая вариабельность в их химическом строении первоначально дали основание полагать,

## Глава 5 ❖ Средства для наркоза (общие анестетики) ❖ 9

В.Г. МОРТОН (в центре) (1819-1869).

Первая демонстрация наркотического действия эфира в 1846 г. Этот год считается годом открытия наркоза. что они оказывают однотипное угнетающее влияние на различные нейроны. Было высказано предположение, что происходит неспецифическое физико-химическое связывание их с мембранами нейронов (за исключением мембраны аксонов, на которую в наркотических концентрациях они, по-видимому, не действуют) за счет взаимодействия с липидами и(или) белками, а также, возможно, с молекулами воды, покрывающими мембраны. Это приводит к нарушению функции мембраны и, возможно, к обратимым изменениям ее ультраструктуры. Одним из проявлений взаимодействия средств для наркоза с постсинаптической нейрональной мембраной служит изменение проницаемости ионных каналов (например, для ионов калия), что нарушает процесс деполяризации и, следовательно, межнейронную передачу импульсов.

На основе изучения взаимодействия средств для наркоза с нейрональными мембранами и их компонентами (липидами, белками, водой) были предложены биофизические теории наркоза (адсорбционная теория, теория клеточной проницаемости, липидная и белковая теории, теория гидратированных микрокристаллов и др.). Однако все они не являются универсальными, так как касаются только ограниченного ряда соединений. Кроме того, указанные теории основываются обычно на модельных опытах, что не позволяет перенести полученные закономерности на условия целостного организма.

Были предложены и биохимические теории, объясняющие наркоз способностью средств для наркоза угнетать обменные процессы нейронов ЦНС. Действительно, ряд препаратов снижает потребление мозговой тканью кислорода (например, тиопентал-натрий). Однако это свойство не является общим для всех средств для наркоза. Кроме того, изменения в биохимизме нейронов могут быть истолкованы как следствие наркоза, а не его причина.

Однако в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о наличии рецепторного компонента в действии средств для наркоза. Так,



в экспериментах показано, что практически все ингаляционные (летучие жидкости) и неингаляционные средства для наркоза (за исключением кетамина) в наркотических концентрациях взаимодействуют с ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-барбитуратовым рецепторным комплексом и потенцируют действие ГАМК. При этом увеличивается время активированного состояния хлорного ионофора, связанного с этим рецепторным комплексом. Закись азота на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы не влияет. Как уже отмечалось, установлено, что кетамин является антагонистом определенного типа глутаматных рецепторов (так называемых NMDA-рецепторов).

Не следует исключать возможность действия средств для наркоза на другие типы рецепторов. В качестве аргумента можно воспользоваться данными о разнонаправленном действии эфира и ме-токсифлурана на стимулирующие эффекты ацетилхолина (усиливаются) и L-глутамата (блокируются) в отношении нейронов обонятельной коры. Синаптические образования разных уровней ЦНС и различной морфо-функциональной организации обладают неодинаковой чувствительностью к средствам для наркоза. Этим объясняется наличие определенных стадий в их действии.

Выделяют следующие стадии:

I — стадия анальгезии;

II — стадия возбуждения;

III — стадия хирургического наркоза;

I-й уровень (Ш<sub>1</sub>) — поверхностный наркоз, 2-й уровень (Ш<sub>2</sub>) — легкий наркоз, 3-й уровень (Ш<sub>3</sub>) — глубокий наркоз, 4-й уровень (Ш<sub>4</sub>) — сверхглубокий наркоз;

IV — атональная стадия.

Приведенная последовательность стадий наркоза справедлива лишь в качестве общей схемы, так как стадия возбуждения при применении ряда препаратов может практически отсутствовать, варьирует выраженность стадии анальгезии и т.д. Более подробное описание отдельных стадий наркоза дано применительно к эфиру.

Средства для наркоза относятся к различным классам химических соединений (см. структуры). Выявить общие закономерности между их химическим строением и наркотической активностью не удалось. Установлены лишь

НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ ПИРОГОВ (1810-1881).

Выдающийся русский хирург. Уже в 1847 г. широко применял эфирный наркоз в хирургической практике, в том числе в военно-полевой хирургии. Автор ряда оригинальных методов наркотизирования.

Анальгезия — утрата болевой чувствительности. От греч. *an* — отрицание, *algos* — боль.

## Глава 5 **у**-

Средства для наркоза (общие анестетики) 11

частные зависимости для отдельных рядов соединений (углеводородов, барбитуратов).

С точки зрения практического применения средства для наркоза подразделяют на следующие группы.

I. Средства для ингаляционного наркоза *Жидкие летучие вещества*

Фторотан Энфлуран Изофлуран Эфир для наркоза *Газообразные вещества* Азота закись

II. Средства для неингаляционного наркоза Пропанидид Гексенал

Пропофол Натрия оксибутират

Тиопентал-натрий Кетамин

К средствам для наркоза предъявляют определенные требования. Так, наркоз при их использовании должен наступать быстро и по возможности без стадии возбуждения. Необходима достаточная глубина наркоза, обеспечивающая оптимальные условия операции. Важным моментом является хорошая управляемость глубиной наркоза в процессе использования средств для наркоза. Желательно, чтобы выход из наркоза был быстрым, без последствий. Это облегчает проведение посленаркозного периода.

### Химические структуры некоторых средств для наркоза

**О**rganические соединения

**А**лифатические

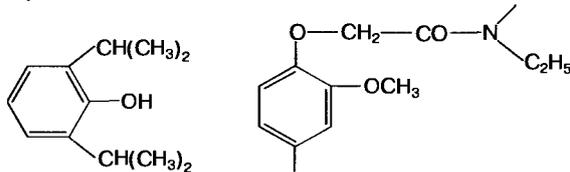


$\text{F}_3\text{C}-\text{CHClBr}$  Фторотан

Эфир для наркоза Фтор

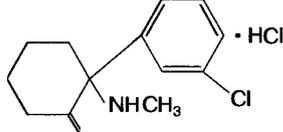


**А**роматические



$-\text{C}_2\text{H}_5$

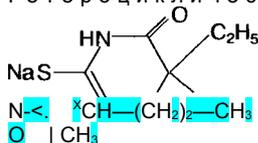
Пропофол



$^{\circ}\text{O}$

Кетамин

В классификации приведен условно, так как он не вызывает хирургический наркоз. Кетамин применяют для так называемой диссоциативной анестезии.



Тиопентал-натрий

❄️ Неорганические соединения

N<sub>2</sub>O Азота закись

Существенной характеристикой средств для наркоза является **наркотическая широта** — диапазон между концентрацией, в которой препарат вызывает наркоз, и его минимальной токсической концентрацией, при которой наступает угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга. О наркотической широте средств для ингаляционного наркоза судят по их концентрации во вдыхаемом воздухе, а средств для неингаляционного наркоза — по вводимым дозам. Естественно, что чем больше наркотическая широта, тем безопаснее препарат. Побочные эффекты должны отсутствовать или быть минимальными.

Желательно, чтобы применение средств для наркоза технически было достаточно простым. Одно из требований заключается в безопасности препаратов в пожарном отношении: они не должны гореть и взрываться. В настоящее время это требует особого внимания, так как в операционных находится большое количество разнообразной аппаратуры, малейшая неисправность которой может стать причиной воспламенения горючих средств для наркоза. При внедрении в медицинскую практику новых препаратов следует учитывать и их стоимость. Синтез препарата должен быть экономически доступным для его выпуска в промышленных масштабах.

### 5.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Для ингаляционного наркоза применяют летучие жидкости (фторотан, эфир для наркоза и др.), легко переходящие в парообразное состояние, а также газообразные вещества (азота закись, циклопропан). Обычно используют специальные наркозные аппараты, позволяющие создавать во вдыхаемом воздухе необходимую концентрацию веществ.

При вдыхании средств для ингаляционного наркоза они путем диффузии поступают из легких в кровь. Абсорбция препарата зависит от его концентрации во вдыхаемом воздухе, объема и частоты дыхания, поверхности и проницаемости альвеол, растворимости средств для наркоза в крови и скорости кровотока в малом круге кровообращения. Все это определяет скорость нарастания концентрации препарата в крови и тканях, от которой зависит быстрота развития наркоза.

Большинство средств для ингаляционного наркоза распределяются в организме более или менее равномерно. Некоторые различия связаны с неодинаковым кровоснабжением органов и тканей. Выделяются эти вещества легкими, в основном в неизменном виде. Скорость элиминации зависит от тех же факторов, что и абсорбция. Особенно быстро выделяются газообразные средства для наркоза.

### 5.1.1. ЖИДКИЕ ЛЕТУЧИЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся фторотан, энфлуран, изофлуран, эфир для наркоза и другие препараты.

Относительно широкое распространение в анестезиологии получил фторотан (галотан, флуотан). Фторотан относится к фторсодержащим алифатическим соединениям (см. структуру). Характеризуется высокой наркотической активностью (в 3—4 раза превосходит эфир). Наркоз наступает быстро (через 3—5 мин) с очень короткой стадией возбуждения. Введение в наркоз осуществляется фторотаном в концентрации 4 об.% (во вдыхаемом воздухе). Для поддержания наркоза достаточно ингаляции 0,5—2,5 об.% фторотана. Наркоз фторотаном легкоуправляем. При прекращении вдыхания препарата больной просыпается через 5—10 мин. Наркотическая широта фторотана значительная (аналогична таковой эфира).

Наркоз протекает с вполне удовлетворительным мышечным расслаблением. Фторотан усиливает миопаралитический эффект антидеполяризующих курареподобных средств, но в меньшей степени, чем эфир.

Для действия фторотана характерна брадикардия, связанная с повышением тонуса блуждающих нервов (предупреждается введением атропина). Артериальное давление фторотан снижает (табл. 5.1). Происходит это в результате угнетения сосудодвигательного центра и симпатических ганглиев (фторотан заметно усиливает действие ганглиоблокирующих веществ), а также прямого миотропного влияния на сосуды. При применении фторотана возможны сердечные аритмии. Они обусловлены прямым влиянием фторотана на миокард, в том числе сенсibilизацией адренорецепторов к адреналину. В связи с этим на фоне фторотано-вого наркоза введение адреналина, норадреналина и эфедрина противопоказано. Если возникает необходимость в прессорных веществах, то следует применять  $\alpha$ -адреномиметики (мезатон). Фторотан угнетает секреторную активность слюнных, бронхиальных, желудочных желез. Функцию печени фторотан, по имеющимся данным, нарушает не чаще, чем другие средства для наркоза. Раздражающих свойств не имеет. Ацидоза не вызывает. Тошнота и рвота в посленаркозном периоде отмечаются редко.

В организме значительная часть фторотана (примерно 20%) подвергается биотрансформации.

Фторотан в отличие от эфира в пожарном отношении безопасен.

К фторсодержащим алифатическим соединениям относятся также энфлуран, изофлуран, десфлуран. Они несколько отличаются от фторотана по фармако-кинетике и побочным эффектам. Их сравнительная характеристика по ряду параметров представлена в табл. 5.1.

Из новых фторсодержащих соединений к наиболее совершенным препаратам относится севофлуран. Он вызывает быстрое развитие наркоза, характеризуется легкой управляемостью эффекта и соответственно быстрым выходом из наркоза, не раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей, отрицательное влияние на функцию внутренних органов незначительно. На сердечно-сосудистую систему, включая мозговое кровообращение, и дыхание влияет в небольшой степени. Химически препарат стабилен, обладает приятным запахом, в пожарном отношении безопасен (не горит). Используется в клинической и амбулаторной практике.

Эфир для наркоза по химическому строению представляет собой диэтиловый эфир (см. структуру). Он обладает выраженной наркотической активностью, достаточной наркотической широтой, относительно низкой токсичностью.

Таблица 5.1 Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза

Препарат	Активность	Скорость индукции и выхода из наркоза	Миорелаксация	Влияние на действие антидеполяризующих миорелаксантов	Органотропность	Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание	Раздражение слизистой оболочки дыхательных путей
Фторотан	Высокая (0,75)	Средняя (2,4)	Хорошая	Усиливает	Угнетение миокарда; сенсibilизация адренорецепторов миокарда к действию катехоламинов; возможно нарушение функции печени	Гипотензия; брадикардия; угнетение дыхания	
Энфлуран	Высокая (1,6)	Высокая (1,9)	Очень хорошая	Усиливает	То же	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	
Изофлуран	Высокая (1,2)	Высокая (1,4)	Хорошая	Усиливает	Практически не оказывает отрицательного влияния на внутренние органы	Возможна тахикардия; небольшая гипотензия; угнетение дыхания	
Севофлуран	Высокая (1,7-2,05)	Высокая (0,68)	Хорошая	Усиливает	То же	То же	-
Десфлуран	Средняя (6,0)	Очень высокая (0,45)	Хорошая	Усиливает	« «	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+
Азота закись	Низкая (100,0)	Очень высокая (0,47)	Не вызывает	Не влияет	« «		
Эфир для наркоза	Средняя (1,9)	Низкая (12,0)	Хорошая	Усиливает	Преходящее угнетение функции почек	Небольшая гипотензия; угнетение дыхания	+++

В скобках в объемных процентах (об.%) дано значение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) препаратов, в которой они у 50% пациентов устраняют двигательную реакцию на боль (например, на разрез кожи). Чем меньше величина МАК, тем выше активность препарата. В скобках дано значение коэффициента распределения препарата в крови/газе (воздухе). Чем меньше значение коэффициента (и соответственно растворимости препарата в крови), тем выше скорость индукции и выхода из наркоза. Плюс — наличие эффекта; минус - его отсутствие.

## Глава 5 | Средства для наркоза (общие анестетики) --> 15

Потеря памяти. От греч. *amnesia* — отрицание, *mnēsis* — память.

Эфирный наркоз довольно легкоуправляем, но не настолько хорошо, как наркоз, вызываемый газообразными средствами для наркоза или фторотаном и аналогами.

Концентрация эфира во вдыхаемом воздухе в зависимости от способа нарко-тизирования и чувствительности больного обычно варьирует от 2—4 до 10—12 об. %.

При использовании эфира отчетливо выражены стадии наркоза. *Стадия анальгезии* характеризуется подавлением болевой чувствительности. Связано это, по-видимому, с угнетением межнейронной передачи возбуждения в афферентных путях и понижением функциональной активности нейронов коры головного мозга. Сознание при этом сохранено, но ориентация нарушена. Типична амнезия.

Для эфирного наркоза характерна длительная *стадия возбуждения* (до 10—20 мин). Это существенно затрудняет введение в наркоз. Стадия возбуждения объясняется повышением активности подкорковых структур (в основном среднего мозга). Это связано с угнетением коры головного мозга и выключением субординационных механизмов, контролирующих состояние нижележащих центров. Сознание утрачено. Наблюдается двигательное и речевое возбуждение. Зрачки расширены. Дыхание, как правило, учащается. Отмечается тахикардия. Артериальное давление колеблется. Спинномозговые рефлексы повышаются. В связи с раздражающим действием эфира могут возникать кашель, гиперсекреция бронхиальных и слюнных желез, а при попадании эфира со слюной в желудок — рвота. Возможно также рефлекторное (с верхних дыхательных путей) урежение дыхания и ритма сердечных сокращений вплоть до апноэ и остановки сердца. Эти эффекты предупреждаются введением атропина.

В *стадии хирургического наркоза* происходит дальнейшее угнетение межнейронной передачи как в головном мозге, так и на уровне спинного мозга. Сознание выключено. Болевая чувствительность отсутствует. Рефлекторная активность подавлена. Вегетативные рефлексы при этом угнетены не полностью. Зрачки сужены. В стадии III пульс урежается (по сравнению со II стадией), артериальное давление стабилизируется, дыхание становится регулярным. При углублении наркоза частота пульса меняется, возможны сердечные аритмии, артериальное давление может снижаться. Дыхание постепенно угнетается. Отмечается хорошая релаксация скелетных мышц, облегчающая проведение операции.

Миорелаксация связана не только с влиянием эфира на центральные механизмы регуляции мышечного тонуса, но и с некоторым его угнетающим действием на нервно-мышечные синапсы. Следует также учитывать, что эфир усиливает и пролонгирует блокирующий эффект на нервно-мышечную передачу антидеполяризующих курареподобных средств (см. главу 3; 3.4.2).

При применении эфира активируются центральные звенья симпатико-адреналовой системы, что приводит к выделению из надпочечников адреналина. Функции миокарда и печени, как правило, не страдают. Редко возникает быстро проходящая желтуха. Функция почек угнетается. Возможна альбуминурия. В случае глубокого наркоза развивается ацидоз (в крови накапливаются кетоновые тела).

*Пробуждение* после наркоза эфиром, который выделяется легкими в неизменном виде, происходит постепенно (примерно в течение 30 мин). Однако для полного восстановления функций головного мозга требуется несколько часов. Длительно сохраняется анальгезия. В посленаркозном периоде нередко возникает рвота. Раздражающее действие эфира на слизистые оболочки дыхательных путей может быть причиной развития в послеоперационном периоде бронхопневмонии.

## 16 с ФАРМАКОЛОГИЯ с Частная фармакология

По одним источникам, максимальное время безопасного применения  $N_2O$  ограничивается 6 ч (Международное общество по изучению боли), а по другим — 48 ч (Американская медицинская ассоциация).

При передозировке препарата наступает **атональная стадия**, связанная с резким угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Объем и частота дыхания прогрессирующе снижаются, и развивается асфиксия. Возникает сердечная недостаточность, артериальное давление падает. Зрачки в атональной стадии резко расширены. Если не предпринять соответствующие меры, больной погибает от паралича дыхательного центра и последующей остановки сердца.

В определении стадий наркоза существенную роль играет ЭЭГ. При использовании эфира в I и II стадиях наркоза наблюдается десинхронизация биопотенциалов. Регистрируются частые низкоамплитудные колебания. В стадии хирургического наркоза наступает синхронизация ЭЭГ: появляются высокоамплитудные колебания, частота которых снижается по мере углубления наркоза. В атональной стадии амплитуда волн резко падает вплоть до полного исчезновения биоэлектрической активности.

Аналогичные изменения ЭЭГ характерны для большинства средств для наркоза. Однако следует учитывать, что каждому препарату присущи свои особенности в динамике ЭЭГ на разных стадиях наркоза.

### 5.1.2. ГАЗООБРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся азота закись, циклопропан, этилен. Наибольшее распространение в медицинской практике получил первый препарат.

Азота закись ( $N_2O$ ) побочных эффектов в течение операции в используемых концентрациях не вызывает. Не обладает раздражающими свойствами. Отрицательного влияния на паренхиматозные органы не оказывает. Основной недостаток азота закиси — низкая наркотическая активность.  $N_2O$  вызывает наркоз лишь в концентрации 94—95% во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно, так как при этом наступает резкая гипоксия. В связи с этим в анестезиологии обычно применяют смесь 80% азота закиси и 20% кислорода. При этом выражена анальгезия, но не развивается необходимая глубина наркоза и отсутствует достаточная релаксация скелетной мускулатуры. В лучшем случае эффект достигает начального уровня стадии хирургического наркоза. Исходя из этого,  $N_2O$  обычно сочетают с другими, более активными препаратами (например, с фторотаном). Для получения необходимой релаксации скелетных мышц азота закись нередко комбинируют с курареподобными веществами. Прекращение ингаляции  $N_2O$  приводит к быстрому пробуждению без явлений последействия. Выделяется препарат легкими в неизмененном виде. В послеоперационном периоде нередко возникают тошнота и рвота.

Применяют азота закись не только для ингаляционного наркоза при хирургических вмешательствах, но и при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями. В этом случае препарат используют в течение многих часов. Однако при этом необходимо учитывать, что длительная ингаляция азота закиси может вызывать лейкопению, мегалобластическую анемию, нейропатию. Связано это с окислением кобальта в молекуле витамина  $B_{12}$ , что приводит к нарушению активности метионинсинтазы, участвующей в синтезе ДНК. Поэтому не следует использовать азота закись для анальгезии слишком длительное время. Кроме того, возможность таких побочных эффектов

следует учитывать и применительно к медицинскому персоналу, работающему в операционных, где часто применяют N<sub>2</sub>O.

Азота закись сама не воспламеняется, но горение поддерживает.

## 5.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально, реже — энтерально. Из парентеральных путей их введения наибольшее распространение получил внутривенный. Существующие препараты для внутривенного наркоза по продолжительности действия могут быть представлены следующими группами:

1) *кратковременного действия* (продолжительность наркоза при внутривенном введении до 15 мин) — пропанидид, пропофол, кетамин;

2) *средней продолжительности действия* (продолжительность наркоза 20—30 мин) — тиопентал-натрий, гексенал;

3) *длительного действия* (продолжительность наркоза 60 мин и более) — натрия оксибутират.

Пропанидид представляет собой маслянистую жидкость, все остальные препараты являются порошкообразными веществами. Применяют средства для неингаляционного наркоза в растворах.

Пропанидид (эпонтол, сомбревин) отличается очень быстрым наступлением наркоза (через 30—40 с) без стадии возбуждения. Стадия хирургического наркоза продолжается примерно 3 мин, еще через 2—3 мин восстанавливается сознание. Нередко пропанидид обозначают как средство для неингаляционного наркоза «ультракороткого» действия. Кратковременность действия пропанидида объясняется его быстрым гидролизом холинэстеразой плазмы крови.

Посленаркозного угнетения ЦНС не отмечается. Перед наступлением наркоза может быть гипервентиляция с коротким апноэ, однако в стадии хирургического наркоза дыхание нормализуется. Возможны небольшая тахикардия, некоторая гипотензия. В начале действия препарата у ряда больных отмечаются мышечные подергивания. Пропанидид оказывает умеренное раздражающее действие, что обычно проявляется гиперемией и болевыми ощущениями по ходу вены. Возможно образование тромбов. Не исключены аллергические реакции. Используют пропанидид для вводного наркоза и проведения кратковременных операций. Особенно удобен он для амбулаторной практики, так как через 20—30 мин полностью восстанавливаются психомоторные функции.

Для внутривенного наркоза нередко используется пропофол (рекофол). По химическому строению это 2,6-диизопропилфенол. В воде нерастворим, поэтому вводят его в виде эмульсии. Препарат обеспечивает быструю индукцию в наркоз (30—40 с) с минимальной стадией возбуждения; возможно кратковременное апноэ. Выход из наркоза очень быстрый. Даже при длительной инфузии пропофола эта стадия не превышает 10—15 мин.

Продолжительность эффекта при однократной инъекции в зависимости от дозы составляет от 3 до 10 мин («ультракороткое» действие). В дозе в 2—5 раз меньше наркотической иногда используется в качестве седативного средства при искусственной вентиляции легких, интенсивной терапии и тому подобных состояниях. Вводится препарат внутривенно путем инъекций или инфузии. Не кумулирует. Обладает противорвотной активностью.

В плазме крови пропофол в значительной степени связывается с белками (до 98%). Метаболизируется в печени и вне ее. Метаболиты выделяются почками.

## 18 | ФАРМАКОЛОГИЯ | Частная фармакология

Из побочных эффектов отмечаются брадикардия, умеренная гипотензия, угнетение дыхания, снижение мозгового кровообращения, иногда возникают судороги, возможны также аллергические реакции и раздражающее действие в месте введения.

Более продолжительный наркоз обеспечивают производные барбитуровой кислоты тиопентал-натрий, гексенал. Тиопентал-натрий (пентотал-натрий) при внутривенном введении вызывает наркоз примерно через 1 мин без стадии возбуждения. Продолжительность наркоза 20—30 мин. Кратковременность эффекта связана с перераспределением препарата в организме, в частности с накоплением его в больших количествах в жировой ткани. Инактивация тиопентал-натрия происходит постепенно в печени.

При введении препарата могут наблюдаться судорожные подергивания мышц. У некоторых больных возникает ларингоспазм. Тиопентал-натрий следует вводить очень медленно, так как при быстром нарастании концентрации проявляется его угнетающее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры, а также на сердце. Быстрое введение препарата может привести к апноэ и коллапсу. Тиопентал-натрию свойственно и некоторое местное раздражающее действие. Применяют его для вводного наркоза или при кратковременных оперативных вмешательствах. Фармакодинамика и фармакокинетика производного барбитуровой кислоты гексенала (гексобарбитал-натрий, эвипан-натрий) аналогичны таковым тиопентал-натрия. Однако следует учитывать, что гексенал обладает более выраженным угнетающим влиянием на сердце. Кроме того, он чаще, чем тиопентал-натрий, провоцирует судороги. Показания к применению такие же, как для тиопентал-натрия.

Длительное действие оказывает натрия оксибутират. Является синтетическим аналогом естественного метаболита, обнаруженного в ЦНС. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Оказывает седативное, снотворное, наркотическое и антигипоксическое действие. Анальгетический эффект выражен в небольшой степени. При сочетании с другими средствами для наркоза и анальгетиками натрия оксибутират повышает их активность, не влияя на токсичность. Вызывает выраженную релаксацию скелетных мышц. Повышает устойчивость тканей мозга и сердца к гипоксии. Наркотическая активность натрия оксибутирата невелика, поэтому его вводят в больших дозах. Стадия возбуждения обычно не возникает. При быстрой инфузии, однако, возможны возбуждение и судорожные сокращения мышц. Стадия хирургического наркоза наступает через 30—40 мин после внутривенной инъекции (вводят препарат медленно). Длительность наркоза 1,5—3 ч.

Натрия оксибутират вводят также внутрь. Он хорошо всасывается из тонкой кишки и через 40—60 мин вызывает наркоз, который продолжается 1,5—2,5 ч.

Токсичность натрия оксибутирата низкая. Отрицательного влияния на кровообращение и дыхание в наркотических дозах не оказывает. Возможна рвота. Иногда развивается гипокалиемия. При передозировке наблюдается угнетение центра дыхания.

Применяют препарат главным образом для вводного и базисного наркоза, для обезболивания родов, при гипоксическом отеке мозга, в качестве противошокового средства, с целью получения успокаивающего и снотворного эффектов.

Особое место занимает кетамин (кеталар, калипсол) — порошкообразное вещество, применяемое в виде растворов для внутривенного и внутримышечного введения. Кетамин вызывает лишь общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания (состояние типа нейролептанальгезии). Хирургический наркоз под влиянием кетамина не развивается. Подобное действие

## Глава 5 ▸ Средства для наркоза (общие анестетики) ❧ 19

кетамин иногда обозначают термином «диссоциативная анестезия». Имеется в виду, что такие вещества, как кетамин, угнетают одни образования ЦНС и не влияют на другие, т.е. имеется определенная диссоциация в их действии. При внутривенном введении эффект наступает через 30—60 с и продолжается 5—10 мин, а при внутримышечном — через 2—6 мин и продолжается 15—30 мин. Инактивируется кетамин в печени.

Скелетные мышцы на фоне действия кетамина не расслабляются; могут наблюдаться произвольные движения конечностей. Глоточный, гортанный, кашлевой рефлекс сохранены. Артериальное давление повышается, частота пульса увеличивается. Может наблюдаться гиперсаливация. Незначительно повышается внутриглазное давление. В послеоперационном периоде нередки (особенно у взрослых) яркие, но часто неприятные сновидения, психомоторные реакции, галлюцинации.

Применяют кетамин для введения в наркоз, а также при проведении кратковременных болезненных манипуляций (например, при обработке ожоговой поверхности и т.п.).

### 5.3. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

В современной анестезиологии крайне редко ограничиваются введением одного средства для наркоза. Обычно сочетают 2—3 препарата. Комбинируют средства для ингаляционного наркоза с ингаляционно или неингаляционно вводимыми препаратами.

Целесообразность таких комбинаций заключается в том, что устраняется стадия возбуждения и осуществляется быстрое введение в наркоз. Так, наркоз часто начинают с внутривенного введения тиопентал-натрия, обеспечивающего быстрое развитие наркоза без стадии возбуждения. Особенно показано сочетание со средствами для неингаляционного наркоза препаратов с выраженной стадией возбуждения (например, эфира).

Преимущество комбинированного наркоза заключается также в том, что концентрации (дозы) компонентов смеси ниже, чем при использовании для наркоза одного средства, поэтому удается уменьшить их токсичность и снизить частоту побочных эффектов.

Одной из часто используемых в настоящее время комбинаций средств для наркоза является следующая: барбитурат или другой быстродействующий препарат для неингаляционного наркоза ▣ фторотан (или энфлуран, изофлуран) ▣ азота закись.

Независимо от характера сочетаний важно, чтобы основные этапы операции проводились на фоне действия хорошо управляемых препаратов (газообразные средства для наркоза, фторотан, энфлуран, изофлуран, десфлуран).

### 5.4. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА С ПРЕПАРАТАМИ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Сочетание средств для наркоза с разнообразными по действию препаратами направлено на усиление наркотического действия либо на устранение побочных эффектов или недостатков применяемых препаратов. Для подготовки больного к операции (премедикация) используют успокаивающие средства (например, анксиолитики, антипсихотические препараты) и обезболивающие вещества (опиоиды). Широкое распространение получили также атропин и атропиноподобные

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза и концентрация для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3

## Средства для ингаляционного наркоза

Эфир для наркоза — <i>Aether pro narcosi</i>	2—4 об.% — анальгезия и выключение сознания; 5—8 об.% — поверхностный наркоз; 10—12 об.% — глубокий наркоз	Флаконы по 100 и 150 мл
Фторотан — <i>Phthorothanum</i>	3—4 об.% — для введения в наркоз; 0,5—2 об.% — для поддержания хирургической стадии наркоза	Флаконы по 50 мл
Азота закись — <i>Nitrogenium oxydulatum</i>	70-80 об.%	Металлические баллоны

## Средства для неингаляционного наркоза

Пропанидид — <i>Propanidide</i>	Внутривенно 0,005-0,01 г/кг	Ампулы по 10 мл 5% раствора
Тиопентал-натрий — <i>Thiopentalum-natrium</i>	Внутривенно 0,4—0,6 г	Флаконы по 0,5 и 1 г

средства, предупреждающие рефлексы на сердце и дыхание и уменьшающие секрецию бронхиальных и слюнных желез.

Для индукции в наркоз (иногда для премедикации и поддержания наркоза) используют также производное бензодиазепина мидазолам (дормикум). Это один из возможных компонентов для проведения комбинированного наркоза. Он хорошо растворим в воде и вводится внутривенно или внутримышечно. Является высокоактивным агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Мидазолamu присущи все виды действия, типичные для бензодиазепиновых анксиолитиков (см. главу 11.4). Однако в данном случае наиболее важны седативный и снотворный эффекты. Следует также учитывать способность мидазолама вызывать амнезию. Болеутоляющего действия он не оказывает. Хирургического наркоза не вызывает. Индукция (снотворный эффект) развивается в течение 2 мин. Препарат действует кратковременно. При внутривенном введении может вызывать апноэ продолжительностью до 2 мин. На сердечно-сосудистую систему практически не влияет. Если возникает амнезия, она обычно сохраняется до 6 ч. Значительная часть препарата (более 95%) связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется мидазолам в печени. Выводится, как и его метаболиты, почками.

Антагонистом мидазолама является флумазенил (см. главу 11.4).

Средства для наркоза часто применяют с курареподобными препаратами (тубокурарина хлорид, дитилин и др.), обеспечивающими во время операции требуемую релаксацию скелетных мышц. Если необходима управляемая гипотензия на фоне наркоза, внутривенно вводят ганглиоблокаторы кратковременного действия (например, гиргоний). Нередко средства для наркоза сочетают с препаратами для нейролептанальгезии. Последняя достигается сочетанием активного опиоидного анальгетика с антипсихотическим средством (нейролептиком), например фентанил + дроперидол. Это приводит к развитию общего обезболивания, подавлению вегетативных реакций, психической заторможенности, а в больших дозах — и к утрате сознания (см. главу 8).

Продолжение табл.

1	2	3
Пропофол — <i>Propofol</i>	Внутривенно 4—12 мг/кг в 1 час	1% водная (изотоническая) эмульсия в ампулах по 20 мл
Натрия оксibuтират — <i>Natrii oxybutyras</i>	Внутривенно 0,07—0,12 г/кг; внутрь 0,1—0,2 г/кг	Порошок; ампулы по 10 мл 20% раствора; 5% сироп во флаконах по 400 мл
Кетаминa гидрохлорид — <i>Ketamini hydrochloridum</i>	Внутримышечно 0,006 г/кг; внутривенно 0,002 г/кг	Флаконы по 20 мл (с содержанием в 1 мл 0,05 г препарата); ампулы по 2,5 и 10 мл 5% раствора

**Глава 6****СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ**

Спирт этиловый является типичным веществом наркотического типа действия. Он оказывает общее угнетающее влияние на ЦНС. Кроме того, при местном применении спирт этиловый обладает выраженным антисептическим свойством.

Для медицинской практики спирт этиловый представляет ограниченный интерес. Применяют его главным образом в качестве антисептика (см. главу 26). Значительно большее внимание он привлекает в социальном аспекте, так как в связи с употреблением спиртных напитков нередко является причиной острых и хронических отравлений.

При приеме внутрь спирт этиловый быстро всасывается в основном в тонкой кишке и около 20% — в желудке. Скорость абсорбции в значительной степени зависит от характера содержимого желудочно-кишечного тракта и интенсивности перистальтики. Особенно быстро резорбтивное действие спирта этилового наступает при приеме натощак. Жиры и углеводы заметно задерживают его всасывание.

В организме 90% введенного количества метаболизируется до  $\text{CO}_2$  и воды. В печени происходит окисление спирта этилового (примерно со скоростью 10 мл/ч), что сопровождается высвобождением значительного количества энергии (7,1 ккал/г). При длительном применении может наблюдаться индукция ферментов печени, при которой скорость инактивации спирта этилового возрастает.

В неизменном виде выделяется легкими, почками и потовыми железами.

Резорбтивное действие спирта этилового направлено в основном на ЦНС. Он оказывает на нее угнетающее влияние, усиливающееся с увеличением концентрации спирта этилового в крови и тканях мозга. Проявляется это в виде 3 основных стадий (рис. 6.1): 1) стадии возбуждения; 2) стадии наркоза; 3) агональной стадии.

Стадия возбуждения является результатом угнетения тормозных механизмов мозга. Она обычно хорошо выражена и продолжительна. Возникает эйфория, повышается настроение, человек становится чрезмерно общительным, говорливым. Психомоторные реакции при этом нарушены, резко страдает поведение человека, самоконтроль, адекватная оценка окружающей обстановки; работоспособность понижена.

При повышении в крови концентрации спирта этилового наступают анальгезия, сонливость, затем нарушается сознание. Угнетаются спинальные рефлексы. Наступает стадия наркоза, которая, однако, непродолжительна и вскоре переходит в агональную стадию. Небольшая наркотическая широта, а также выражен-

## 22 о ФАРМАКОЛОГИЯ → Частная фармакология

Средства для наркоза

Стадия возбуждения\*

Стадия наркоза

Агональная стадия

Снотворные средства\*\*

Стадия сна

Стадия наркоза

Агональная стадия

Спирт этиловый

Стадия возбуждения

Стадия  
наркоза

Агональная стадия

Рис. 6.1. Соотношение стадий действия веществ наркотического типа (схема). \*У средств для наркоза выраженность и продолжительность стадии возбуждения варьируют; приведенная диаграмма больше всего соответствует эфиру для наркоза. \*\*Имеются в виду снотворные средства наркотического типа.

ная стадия возбуждения не позволяют использовать спирт этиловый в качестве средства для наркоза.

Одно из проявлений центрального действия спирта этилового — его влияние на терморегуляцию, заключающееся в повышении теплоотдачи (за счет расширения сосудов кожи как следствие угнетения сосудодвигательного центра). Поэтому на холоде спирт этиловый способствует переохлаждению, а не препятствует ему, как нередко считается.

Субъективное ощущение тепла после приема спирта этилового, связанное с расширением кожных сосудов, не сопровождается общим повышением температуры тела. Следовательно, его прием с целью создания ощущения тепла может быть оправдан только после перемещения с холода в теплое помещение, когда опасность замерзания исключается.

Мочегонное действие спирта этилового также имеет центральный генез (снижается продукция антидиуретического гормона задней доли гипофиза).

Спирт этиловый оказывает выраженное влияние на пищеварительную систему. Так, он усиливает секреторную активность слюнных и желудочных желез. Это является результатом его психогенного, рефлекторного, а также прямого действия на железы. Повышение секреции желез желудка при прямом воздействии спирта этилового на слизистую оболочку связано, очевидно, с высвобождением гуморальных веществ (гастрин, гистамин). Следует учитывать, что спирт этиловый усиливает секрецию хлористоводородной кислоты. Активность пепсина при низких его концентрациях (до 10%) не изменяется, а при увеличении его концентрации снижается. Начиная примерно с концентрации 20% спирт этиловый угнетает не только секрецию хлористоводородной кислоты, но и пищеварительную активность желудочного сока, что особенно выражено при приеме спиртных напитков крепостью от 40% и выше. В ответ на раздражающее действие на слизистую оболочку высоких концентраций спирта этилового железы желудка продуцируют значительное количество слизи. Она обволакивает поверхность желудка, а также уменьшает концентрацию спирта этилового. Меняется и моторика желудка. Спирт этиловый в достаточно высоких концентрациях вызывает спазм привратника и снижает моторику желудка.

На функцию кишечника спирт этиловый влияет мало. Очевидно, это объясняется тем, что в желудке он разбавляется и в кишечник поступает постепенно.

В медицинской практике резорбтивное действие спирта этилового используется редко. Иногда его применяют как протившоковое средство (учитывая его

## Глава 6 **Спирт этиловый** 181

обезболивающее действие), редко — в качестве снотворного или седативного вещества. В некоторых случаях показано назначение спирта этилового (в низких концентрациях) истощенным больным. В данном случае имеется в виду его энергетическое значение. Однако при этом следует учитывать, что спирт этиловый не является питательным веществом. Он не служит пластическим материалом для формирования тканей, не депонируется и обладает значительной токсичностью.

При длительном применении спирта этилового развиваются привыкание к нему и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта этилового в крови. Опьянение наступает ориентировочно при концентрации 1—2 г/л (100—200 мг%). При 3—4 г/л (300—400 мг%) развивается выраженная интоксикация. Смертельные концентрации составляют от 5 до 8 г/л (500—800 мг%).

При лечении алкогольной комы прежде всего следует наладить адекватное дыхание. Проводят туалет ротовой полости, очищают верхние дыхательные пути. Для уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез вводят атропин. Назначают ингаляции кислорода. При необходимости осуществляют искусственную вентиляцию легких. Целесообразно также введение analeптиков (коразол, кордиамин, кофеин и др.). При гемодинамических нарушениях проводят симптоматическую терапию. Следует также промыть желудок. Кроме того, необходима коррекция кислотно-основного состояния (внутривенно вводят натрия гидрокарбонат). При тяжелом состоянии пациента осуществляют гемодиализ. В случае выраженной тошноты возможно применение противорвотных средств (метоклопрамида и др.). В связи с нарушением терморегуляции такие больные должны находиться в тепле.

Хроническое отравление спиртом этиловым (алкоголизм) характеризуется разнообразной симптоматикой. Особенно сильно страдают высшая нервная деятельность, интеллект. Снижаются умственная работоспособность, внимание, память. Могут возникать психические расстройства (белая горячка, корсаковский психоз). Поражается и периферическая иннервация (могут возникать полиневриты).

Серьезные расстройства отмечаются и со стороны внутренних органов. Например, алкоголизму сопутствуют хронический гастрит, цирроз печени, жировая дистрофия сердца, почек.

При алкоголизме происходит постепенная психическая и физическая деградация личности.

Основная задача лечения алкоголизма заключается в прекращении приема спирта этилового и выработке к нему отрицательного отношения. Отмена спирта этилового должна быть постепенной, так как резкое прекращение его применения может вызвать тяжелые явления лишения, в том числе обострение психических нарушений (например, приступ белой горячки).

Медикаментозное лечение алкоголизма следует обязательно сочетать с психотерапией.

Одним из препаратов, применяемых при лечении алкоголизма, является тетраам (антабус, дисульфирам).

$C_2H_5$

$C - S - S - C - N$

11      II H

S S 5

Тетраам

$H_5C$ ,

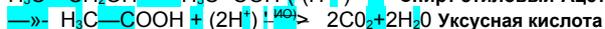
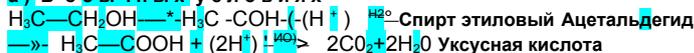
N —

## 24 ◀ ФАРМАКОЛОГИЯ ▶ Частная фармакология

! От лат. *sedatio* — успокоение.

Назначают тетурам в сочетании с приемом небольших количеств спирта этилового. Механизм действия тетурама заключается в том, что он задерживает окисление спирта этилового на уровне ацетальдегида (по-видимому, он угнетает альдегиддегидрогеназу). Накопление последнего в организме вызывает интоксикацию, которая сопровождается весьма тягостными ощущениями. Возникают чувство страха, боли в области сердца, головная боль, гипотензия, обильное потоотделение, тошнота, рвота. Ниже представлен механизм действия тетурама.

### а) В обычных условиях



### б) На фоне действия тетурама



Спирт этиловый      Ацетальдегид

Курс лечения тетурамом вырабатывает у пациентов отрицательный рефлекс на спирт этиловый. Лечение тетурамом следует проводить с осторожностью, под контролем врача. Пациент должен быть хорошо ориентирован в том, что даже небольшое превышение дозы спирта этилового на фоне действия тетурама может привести к смертельному исходу. Тетурам не рекомендуется в возрасте старше 50 лет, а также при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии печени, почек и обмена веществ.

Имеется препарат тетурама пролонгированного действия, получивший название эспераль (радотер). Таблетки эспералья имплантируют в подкожную клетчатку.

Иногда для выработки отрицательных условных рефлексов используют рвотное средство центрального действия апоморфин (также сочетают с приемом спирта этилового).

Кроме того, при лечении алкоголизма широко используют антагонист опиоидных анальгетиков налтрексон, а также различные психотропные средства (см. главу 11).

К сожалению, достаточно эффективных лекарственных средств, подавляющих влечение к спирту этиловому, нет.

## Глава 7

### СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства способствуют засыпанию и обеспечивают необходимую продолжительность сна.

В качестве снотворных средств используют препараты разных фармакологических групп. Издавна применяемые традиционные снотворные (барбитураты, некоторые алифатические соединения) по характеру влияния на ЦНС и отсутствию избирательного действия относятся к веществам наркотического типа. В небольших дозах они оказывают седативное (успокаивающее), в средних — снотворное, а в больших дозах — наркотическое действие. Для наркоза их

## Глава 7 > Снотворные средства > 25

<sup>1</sup> От греч. *hypnos* — сон. К гипногенным зонам относят ряд структур таламуса, гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации.

<sup>2</sup> Ростральная часть ретикулярной формации.

не применяют из-за небольшой наркотической широты и длительного действия — нельзя управлять глубиной наркоза (см. рис. 6.1).

В настоящее время из препаратов, обладающих снотворным эффектом, в основном назначают анксиолитики (транквилизаторы) бензодиазепинового ряда, относящиеся к психотропным веществам (см. главу 11.4).

Снотворные средства оказывают угнетающее действие на межнейронную (си-наптическую) передачу в различных образованиях ЦНС (например, в коре большого мозга, афферентных путях, лимбической системе). Для каждой группы снотворных средств характерна определенная локализация действия.

Препараты, обладающие снотворной активностью, классифицируют, исходя из принципа их действия и химического строения.

### I. Снотворные средства — агонисты бензодиазепиновых рецепторов

1. Производные бензодиазепина Нитразепам Лоразепам Нозепам Темазепам Диазепам Феназепам Флуразепам

2. Препараты разного химического строения («небензодиазепиновые» соединения) Золпидем Зопиклон

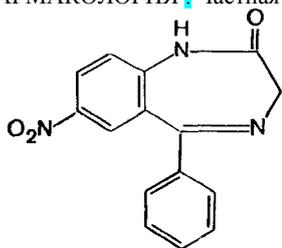
### II. Снотворные средства с наркотическим типом действия

1. Гетероциклические соединения *Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)* Этаминал-натрий

2. Алифатические соединения Хлорагидрат

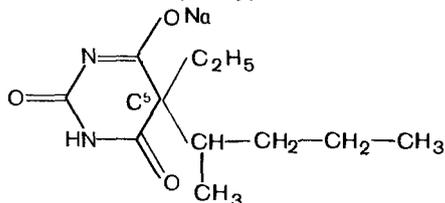
Для нормализации сна используют также отдельные препараты других групп, обладающие снотворными свойствами: *блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов* (димедрол; см. главу 25), *средство для наркоза, эффективное при приеме внутрь* (натрия оксибутират; см. главу 5; 5.2). При нарушении сна, связанного с авиаперелетами на длительные расстояния, рекомендуют *препараты гормона эпифиза* — мелатонина (см. главу 20.2).

Несмотря на большой объем проведенных исследований, о механизме действия снотворных средств можно говорить только предположительно. Основные затруднения связаны с тем, что неизвестны механизмы развития физиологического сна. По современным представлениям, сон — это активный процесс, при котором функция гипногенных (синхронизирующих) структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации (вызывающей десинхронизацию ЭЭГ) — понижена. Очевидно, под влиянием снотворных средств изменяется взаимодействие этих двух систем в пользу гипногенной. Действительно, многие из снотворных средств, например барбитураты, оказывают угнетающее влияние на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга, что должно благоприятствовать развитию сна. Однако это лишь один из возможных, но не единственный механизм действия снотворных средств. Так, анксиолитики бензодиазепинового ряда (см. главу 11; 11.4), способствующие развитию сна, в отличие от барбитуратов действуют преимущественно на лимбическую систему и ее связи с другими отделами головного мозга, обеспечивающими циклическую смену бодрствования и сна.



Нитразепам

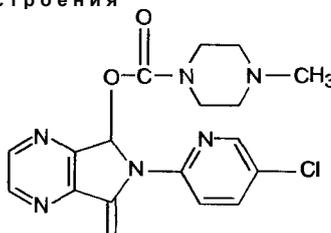
**Производные барбитуровой кислоты**



**Этаминал-натрий Разного химического строения**



Золпидем



О

**Зопиклон**

Алифатические соединения

**C13C—CH(OH)2 Хлоралгидрат**

Большое внимание привлекают вещества, образующиеся в тканях мозга и обладающие снотворной активностью (например, пептид 8-сна). Естественно, что выделение эндогенных соединений, обладающих гипногенными свойствами, представляет большой интерес не только для понимания механизма развития сна, но и для создания лекарственных средств нового типа.

Следует учитывать, что сон, вызываемый большинством снотворных средств, по своему течению отличается от естественного сна. Как известно, в обычных условиях в течение сна несколько раз чередуются так называемый «медленный» сон (ортодоксальный, переднемозговой, синхронизированный; non-REM-п/сеп) и «быстрый» сон (парадоксальный, заднемозговой, десинхронизированный; сон, сопровождающийся быстрыми движениями глазных яблок; REM-sleep). Последний

В свою очередь в «медленном» сне выделяют 4 фазы: I фаза — на ЭЭГ: α, ρ- и θ-ритмы; II фаза — на ЭЭГ: θ-ритм, веретена, K-комплексы; III фаза — на ЭЭГ: θ- и δ-ритмы, веретена; IV фаза — на ЭЭГ: θ-ритм; III и IV фазы — 8-сон.

REM (Rapid eye movement)-sleep (англ.) — сон, сопровождающийся быстрыми движениями глазных яблок.

**Химические структуры некоторых снотворных средств**

Гетероциклические соединения Производные бензодиазепина

<sup>1</sup> Бензодиазепины неизбирательно взаимодействуют с разными подтипами бензодиазепиновых рецепторов (сокращенно их обозначают BZ<sub>1</sub>, BZ<sub>2</sub>, BZ<sub>3</sub>, или соответственно Ю, Ш<sub>2</sub>, Ш<sub>3</sub>).

<sup>2</sup> Макромолекулярный комплекс включает также отдельный участок связывания пикротоксина (аналептик, блокирующий хлорные каналы; в больших дозах вызывает судороги).

составляет 20—25% от общей продолжительности сна. Длительные нарушения в течение каждой из этих фаз неблагоприятно отражаются на состоянии организма (возникают поведенческие, психические расстройства). Оказалось, что большинство снотворных средств (барбитураты и др.) существенно изменяют структуру сна. Прежде всего это касается «быстрого» сна (увеличивается латентный период появления 1 фазы «быстрого» сна, уменьшается общая его продолжительность). Отмена снотворных может сопровождаться так называемым феноменом «отдачи», выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения. При этом продолжительность «быстрого» сна определенное время превышает обычные величины, латентный период его укорачивается, отмечаются обилие сновидений, ночные кошмары, частые пробуждения. В связи с этим особое внимание привлекают снотворные средства, не оказывающие влияния или минимально воздействующие на соотношение фаз сна и способствующие развитию сна, близкого к естественному.

Не отмечено влияния на «быстрый» сон натрия оксибутирата и хлоралгидрата или это влияние незначительно, однако оба препарата имеют ряд недостатков. Мало влияют на структуру сна золпидем и зопиклон. Препараты из группы бензодиазепинов (нитразепам, диазепам и др.) укорачивают фазу «быстрого» сна в меньшей степени, чем барбитураты.

### 7.1. АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Многие анксиолитики, относящиеся к производным бензодиазепина, обладают выраженной снотворной активностью (нитразепам, диазепам, феназепам и др.). Основное их действие заключается в устранении психического напряжения. Наступающее при этом успокоение способствует развитию сна.

Анксиолитики бензодиазепинового ряда (см. главу 11; 11.4) обладают анксио-литической, снотворной, седативной, противосудорожной, мышечно-расслабляющей и амнестической активностью. Анксиолитический и снотворный эффекты связаны преимущественно с их угнетающим влиянием на лимбическую систему (гиппокамп) и в меньшей степени — на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга и кору большого мозга. Мышечно-расслабляющее действие обусловлено подавлением полисинаптических спинальных рефлексов. Механизм про-тивосудорожного (противоэпилептического) действия, очевидно, является результатом активации тормозных процессов мозга, что ограничивает распространение патологической импульсации.

Механизм седативного, снотворного и других эффектов бензодиазепинов связывают с их взаимодействием со специальными бензодиазепиновыми рецепторами<sup>1</sup>. Последние являются частью макромолекулярного комплекса ГАМК<sub>A</sub>-ре-цептора, включающего рецепторы, чувствительные к ГАМК, бензодиазепинам и барбитуратам, а также ионофоры хлора (рис. 7.1)<sup>2</sup>. За счет аллостерического взаимодействия со специфическими рецепторами бензодиазепины повышают аффинитет ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам и усиливают тормозное действие ГАМК. Происходит более частое открывание ионофоров хлора. При этом повышается

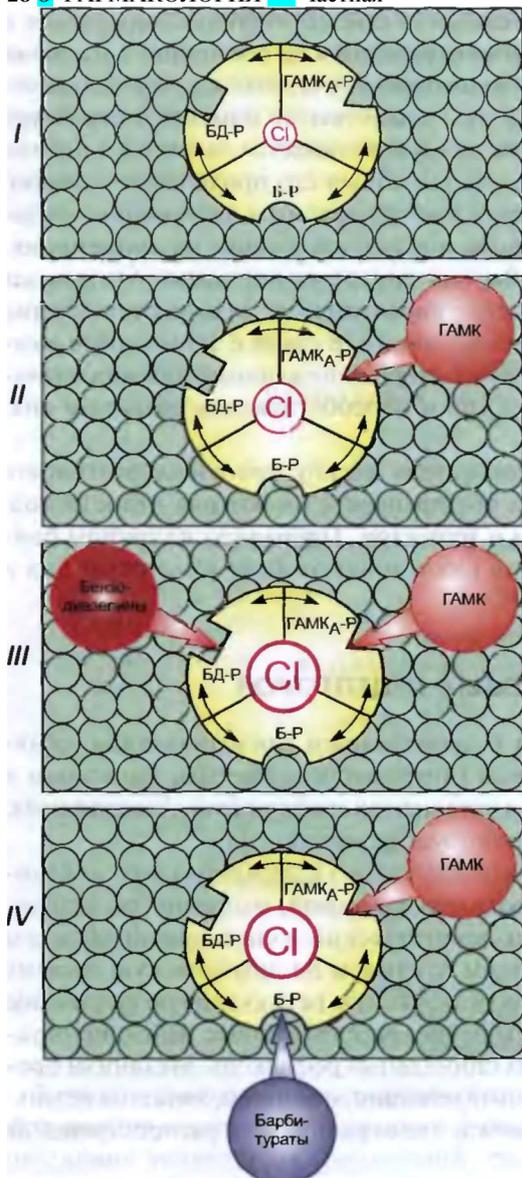


Рис. 7.1. Принцип ГАМК-миметического действия бензодиазепинов и барбитуратов. Представлена условная схема ГАМК-бензодиа-зепин-барбитуратного рецепторного комплекса с ионофором хлора.

I - состояние покоя; II - повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК. Бен-зодиазепины (III) и барбитураты (IV) алло-стери-чески усиливают действие ГАМК. Увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейрона, что усиливает тормозной эффект. ГАМК<sub>A</sub>-Р - ГАМК<sub>A</sub>-ре-цептор; БД-Р - бензодиазепиновый рецептор; Б-Р - барбитуратный рецептор.

#### Фармакология

Для ориентировки приведены цифры, отражающие «период полужизни» препаратов ( $t_{1/2}$ ).

Увеличивается поступление ионов хлора внутрь нейронов, что приводит к увеличению тормозного постсинаптического потенциала.

Применяемые бензодиазепины различаются главным образом по фарма-ко-кинети-ке. Часть из них подвергается биотрансформации с образованием активных длительно действующих метаболитов (флуразепам, диазепам и др.). У таких препаратов общая продолжительность действия складывается из длительности эффектов как исходного вещества, так и его метаболитов.

Ряд бензодиазепинов не образуют активных метаболитов либо они быстро инактивируются (лоразепам, те-мазепам и др.). Препараты этого типа предпочтительнее в качестве снотворных средств, так как последствие у них выражено в меньшей степени.

По продолжительности психосе-дативного действия производные бен-зодиазепина могут быть представлены следующими группами:

#### 1. Препараты средней продолжительности действия.

А ( $t_{1/2} = 12-18$  ч): лоразепам (ати-ван), нозепам (оксазепам, тазепам), темазепам (рестроил).

В ( $t_{1/2} \ll 24$  ч): нитразепам (раде-дорм, эуноктин).

#### 2. Препараты длительного действия ( $t_{1/2} = 30-40$ ч и более): фена-зепам, флуразепам (далман), диазепам (сибазон, седуксен).

Все приведенные бензодиазепины вызывают сон продолжительностью 6-8 ч. Однако чем длительнее действие препарата, тем больше вероятность последствия, которое проявляется в течение дня в виде седативного эффекта,

замедления двигательных реакций, нарушений памяти. При повторных назначениях происходит кумуляция препаратов, которая находится в прямой зависимости от длительности их действия.

Таблица 7.1 Сравнительная оценка золпидема и зопиклона

Препараты Характеристики	Золпидем	Зопиклон
Всасывание в ЖКТ	Быстрое	Быстрое
Биодоступность, %	~ 70	~ 80
Время накопления максимальной концентрации в крови, ч	до 3	до 2
Период «полужизни» (t <sub>1/2</sub> ), ч	~2,5	3,5-6,5
Биотрансформация в печени, %	~ 100	75-80
Выведение	Почками, кишечником	Кишечником, почками
Влияние на структуру сна	Незначительное или отсутствие	Незначительное или отсутствие
Привыкание, лекарственная зависимость	+	+

Феномен «отдачи», возникающий при резкой отмене препарата, более типичен для кратковременно действующих бензодиазепинов. Чтобы избежать этого осложнения, бензодиазепины следует отменять постепенно.

Одним из широко применяемых в нашей стране препаратов этой группы является нитразепам. Снотворное действие нитразепама после его введения внутрь наступает через 30—60 мин и продолжается до 8 ч. Последствие мало выражено. Нитразепам усиливает и пролонгирует действие средств для наркоза, спирта этилового, снотворных наркотического типа. На сердечно-сосудистую систему здоровых людей практически не влияет.

Хорошо всасывается из кишечника. Биотрансформация нитразепама происходит в печени. Препарат кумулирует. При повторном применении развивается привыкание.

От барбитуратов нитразепам (и другие производные бензодиазепина) отличается в лучшую сторону по следующим признакам: а) в меньшей степени изменяет структуру сна; б) обладает большей шириной терапевтического действия, поэтому меньше опасность острого отравления; в) менее выражена индукция микро-сомальных ферментов печени; г) меньше риск развития лекарственной зависимости (однако учитывать это необходимо).

Аналогично нитразепаму темазепам и флуразепам используются в основном как снотворные средства. Остальные препараты применяют более широко: как анксиолитики, снотворные, при эпилептическом статусе и по ряду других показаний (см. главу 14.4).

В настоящее время бензодиазепины относятся к числу наиболее оптимальных препаратов для применения в качестве снотворных средств. Особенно эффективны они при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.

Фармакологию других препаратов см. в главе 14.4.

Антагонистом бензодиазепиновых агонистов является флумазенил.

За последние годы синтезированы снотворные средства, не относящиеся к бензодиазепинам, но обладающие сродством к бензодиазепиновым рецепторам. К этой группе препаратов относятся золпидем и зопиклон (табл. 7.1). Места их связывания с бензодиазепиновыми рецепторами отличаются от таковых для бензодиазепинов. Однако и они приводят к активации ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, более

### 31 | ФАРМАКОЛОГИЯ | Частная фармакология

частому открыванию хлорных ионофоров и развитию гиперполяризации. Усиливается процесс торможения, что и лежит в основе развивающегося снотворного и седативного эффектов.

Золпидем (ивадал) является производным имидазопиридина. Оказывает выраженное снотворное и седативное действие. В незначительной степени выражены анксиолитический, мышечно-расслабляющий, противосудорожный и амнестический эффекты. Избирательно взаимодействует с первым подтипом бензодиазепиновых рецепторов (BZ<sub>1</sub>- или BZ<sub>1</sub>-подтип). Мало влияет на фазы сна.

Из побочных эффектов возможны аллергические реакции, гипотензия, возбуждение, галлюцинации, атаксия, диспепсические явления, сонливость в дневное время. Феномен «отдачи» выражен в небольшой степени. При длительном приеме возникают привыкание и лекарственная зависимость (психическая и физическая), поэтому желательным является непродолжительное применение препарата (не более 4 нед).

Сходен с золпидемом препарат зопиклон (имован). Это производное цикло-пирролона. Обладает снотворным, седативным, анксиолитическим, мышечно-расслабляющим и противосудорожным эффектами.

При длительном применении возникают привыкание и лекарственная зависимость (психическая и физическая). Из побочных эффектов отмечаются металлический горький вкус, иногда тошнота, рвота, головная боль, головокружение, аллергические реакции. Возможны психические и поведенческие расстройства, нарушение координации. Феномен «отдачи» выражен в небольшой степени. Длительность применения следует ограничивать 4 нед. В этом случае привыкание и лекарственная зависимость могут не выявляться, а побочные эффекты незначительны.

При передозировке золпидема и зопиклона в качестве антидота используют флумазенил.

### 7.2. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Значительное число таких снотворных относится к производным барбитуровой кислоты.

Показано, что барбитураты взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам (см. рис. 7.1). Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку.

При этом тормозной эффект ГАМК усиливается. Таким образом, и в случае барбитуратов успокаивающий и снотворный эффекты также в значительной степени обусловлены их ГАМК-миметическим действием. Однако есть основания считать, что барбитураты, взаимодействуя с мембраной нейронов и изменяя ее физико-химические свойства, нарушают функцию и других ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых). Обсуждается также значение антагонизма барбитуратов в отношении ряда возбуждающих медиаторов (глутамата и др.).

К группе барбитуратов относятся фенobarбитал (люминал, фенobarбитон), этаминал-натрий (пентobarбитал-натрий, нембутал) и другие препараты.

Выделяют препараты *длительного действия* (фенobarбитал) и *средней продолжительности действия* (этаминал-натрий). Однако, согласно клиническим наблюдениям, снотворные из обеих групп способствуют развитию сна длительностью около 8 ч. Разная продолжительность действия проявляется в выраженности последствий и степени кумуляции.

## Глава 7. Снотворные средства 32

В прекращении снотворного действия барбитуратов принимают участие разные процессы. Один из них — энзиматическая инактивация веществ микросомальными ферментами печени. Чаще всего происходит окисление (гидроксигидроксилирование радикалов при C<sup>5</sup>). В связи с этим при патологии печени, сопровождающейся снижением активности ее ферментных систем, длительность действия барбитуратов увеличивается. Последнее, естественно, относится к тем препаратам, основное количество которых подвергается биотрансформации (этамилал-натрий). Следует учитывать, что барбитураты (особенно фенобарбитал) вызывают индукцию микросомальных ферментов. Поэтому при повторном введении барбитуратов скорость их метаболизма возрастает. Очевидно, что последнее является одной из важных причин развития привыкания к ним. Кроме того, индукция микросомальных ферментов сказывается на скорости биотрансформации соединений из других химических групп.

Продолжительность действия ряда производных барбитуровой кислоты зависит и от скорости их выведения почками. Это относится к соединениям, которые в значительной степени выводятся почками в неизменном виде (фенобарбитал). При нарушении функции почек действие таких барбитуратов заметно пролонгируется.

Длительность снотворного эффекта зависит также от перераспределения веществ в организме. Имеются в виду главным образом снижение содержания барбитуратов в тканях мозга и их депонирование в жировой ткани в случае высокой липофильности соединений.

При применении барбитуратов (даже однократном) на следующий день после пробуждения может отмечаться последствие — ощущение вялости, разбитости, нарушение психомоторных реакций, внимания. Чем медленнее выводится (иначе выводится) препарат, тем выраженнее последствие. Так, снижение содержания фенобарбитала в плазме крови на 50% от введенной дозы ( $t_{1/2}$ ) происходит примерно через 3,5 дня, поэтому последствие наблюдается относительно часто. В меньшей степени оно отмечается после применения этаминал-натрия (его  $t_{1/2}$  составляет 30—40 ч).

Для барбитуратов при повторном их применении характерна материальная кумуляция. Наиболее выражена она у препаратов, медленно выделяющихся из организма (например, у фенобарбитала).

При длительном применении барбитуратов развивается дефицит фазы «быстрого» сна. Как отмечалось, при резкой отмене препаратов возникает так называемый феномен «отдачи», который может сохраняться несколько недель.

Непрерывное длительное применение барбитуратов приводит к развитию привыкания и может быть причиной лекарственной зависимости (психической и физической). При ежедневном использовании барбитуратов привыкание к ним выявляется примерно через 2 нед после начала приема. Скорость развития лекарственной зависимости в значительной степени определяется дозой препарата. Если дозы достаточно велики, лекарственная зависимость может развиться через 1—3 мес. Отмена препарата при наличии лекарственной зависимости сопровождается тяжелыми психическими и соматическими нарушениями (синдром абстиненции). Возникают беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги, ортостатическая гипотензия и др. В тяжелых случаях может наступить смерть.

Вводят барбитураты обычно внутрь, реже — ректально. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Частично связываются с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами). Легко проникают через тканевые барьеры. Выделяются почками.

### 33 с- ФАРМАКОЛОГИЯ -v Частная фармакология

1 Уменьшение количества выделяемой мочи. От греч. *oligos* — малый, *urion* — моча. 1 Прекращение отделения мочи почками. 4n (греч.) — отрицание.

В основном барбитураты назначают в качестве снотворных средств (за 30-60 мин до сна). Однако в последнее время их использование резко уменьшилось в связи с появлением агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Фенобарбитал в качестве снотворного средства практически не применяют. Используют барбитураты и как седативные средства (1/3 1/5 и менее от снотворной дозы). Кроме того, фенобарбитал является противосудорожным препаратом (см. главу 9). При использовании барбитуратов в терапевтических дозах каких-либо существенных нарушений со стороны внутренних органов и их систем обычно не наблюдается. Вместе с тем возможны аллергические реакции (кожные поражения, желтуха, лихорадка и др.). Наиболее часто они возникают при назначении фенобарбитала.

Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной передозировки. Наступает угнетение ЦНС. При тяжелом отравлении развивается кома, сознание отсутствует, рефлекторная активность подавлена. Угнетаются центры продолговатого мозга. В связи с угнетением дыхательного центра снижается объем дыхания. Падает артериальное давление (гипотензия связана не только с центральным действием, но также с угнетающим влиянием веществ на сердце, ганглии, а также с прямым миотропным сосудорасширяющим действием). Нарушается функция почек.

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения препарата из организма и в поддержании жизненно важных функций. Если введенный барбитурат полностью не всосался из желудочно-кишечного тракта, делают промывание желудка, дают адсорбирующие средства, солевые слабительные. Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают большие количества растворов электролитов и осмотические мочегонные или фуросемид (см. главу 16), вызывающие быстрое и значительное увеличение диуреза (так называемый форсированный диурез). Выведению барбитуратов может также способствовать применение щелочных растворов. При очень высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят гемосорбцию, а также перитонеальный диализ и гемодиализ.

Одна из основных задач лечения отравлений барбитуратами заключается в налаживании адекватного дыхания и устранении или предупреждении гипоксии. В тяжелых случаях проводят искусственное дыхание. Аналептики (бемегрид, ко-разол и др.; см. главу 12) назначают только при легких формах отравления; при тяжелом отравлении они не только не способствуют восстановлению дыхания, но могут даже ухудшить состояние пациента. Следует учитывать возможность развития пневмонии. При возникновении гипотензии, коллапса вводят кровь, кровезаменители, а также норадреналин. При почечной недостаточности (олигоурия, анурия) нередко показан гемодиализ. Прогноз зависит от дозы снотворного вещества, своевременности начала лечения, состояния организма.

Изложенные принципы лечения острых отравлений барбитуратами используют и при передозировке снотворных средств из других групп.

Хроническое отравление чаще всего возникает при приеме барбитуратов, обладающих выраженной кумуляцией (фенобарбитал). Проявляется это апатией, сонливостью, слабостью, нарушением равновесия, нечленораздельной речью, головокружением. Возможны галлюцинации, психомоторное возбуждение, судороги. Могут страдать также кровообращение, пищеварение, функции печени, почек. При этом следует учитывать возможность развития лекарственной зависимости, при которой нельзя тотчас прекращать введение препарата, так как воз

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Нитразепам — <i>Nitrazepam</i>	Внутрь 0,005-0,01 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
Золпидем — <i>Zolpidem</i>	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,01 г
Этаминал-натрий — <i>Aethaminalum natrium</i>	Внутрь 0,1—0,2 г; ректально 0,2 г	Порошок; таблетки по 0,1 г
Хлоралгидрат — <i>Chlorali hydras</i>	Внутрь и ректально (в клизмах) 0,5—1 г	Порошок

Никогда не вызывает синдром абстиненции. В связи с этим при лечении хронических отравлений дозу барбитурата снижают постепенно до полной его отмены. Одновременно проводят симптоматическое лечение и психотерапию. Ряд снотворных средств относится к алифатическим соединениям. Одним из них является хлоралгидрат. Это первое синтетическое снотворное, использованное в практической медицине. Оказывает выраженный снотворный эффект. Способствует развитию сна продолжительностью до 8 ч. От барбитуратов отличается тем, что практически не нарушает структуру сна. В больших дозах вызывает наркоз. Наркотическая широта у хлоралгидрата небольшая (быстро наступает угнетение центров продолговатого мозга).

Всасывается из кишечника быстро. Свободно проходит через тканевые барьеры. В организме превращается в трихлорэтанол (но свойствам аналогичен хлоралгидрату). Хлоралгидрат в небольшой степени стимулирует синтез микросомальных ферментов печени. Метаболиты и конъюгаты хлоралгидрата выделяются почками.

При повторном введении хлоралгидрата к нему развивается привыкание, возможна лекарственная зависимость (психическая и физическая). Кумуляция практически не возникает.

Применяют препарат внутрь или ректально (в клизмах) в качестве снотворного (за 15—30 мин до сна), седативного или противосудорожного средства.

Хлоралгидрат обладает рядом отрицательных свойств. К ним относится возможное неблагоприятное влияние на паренхиматозные органы: печень, почки, сердце. Проявляются данные токсические эффекты главным образом на фоне патологических изменений этих органов, а также при передозировке. Кроме того, хлоралгидрат оказывает выраженное раздражающее действие, поэтому его обычно назначают в сочетании со слизями. Наиболее целесообразно кратковременное применение хлоралгидрата (1—3 дня).

Применяют снотворные средства достаточно широко. При назначении этих препаратов следует учитывать возможность развития привыкания к ним и лекарственной зависимости. Поэтому целесообразно назначать их в минимальной эффективной дозе и не дольше 1 мес либо делать интервалы между приемами 2—3 дня. Необходимо ориентировать пациентов в способности препаратов вызывать последствие, что может отрицательно влиять на их профессиональную деятельность. Важно также иметь в виду взаимодействие с другими лекарственными веществами и этиловым спиртом. Нельзя не учитывать и изменение фармакокинетических параметров снотворных средств при патологии печени и почек. Отменять препараты следует постепенно, чтобы не развился синдром «отдачи» (а при физической лекарственной зависимости — абстинентный синдром).

Несмотря на значительное число снотворных средств, создание новых, более совершенных препаратов, способствующих нормализации сна, по-прежнему остается одной из важных задач фармакологии. Необходимо, чтобы наряду с высокой активностью, отсутствием побочных эффектов и большой терапевтической широтой новые снотворные средства не приводили бы к нарушению соотношения фаз сна, не вызывали кумуляции, привыкания и лекарственной зависимости.

## 35 < ФАРМАКОЛОГИЯ > Частная фармакология

<sup>1</sup> Хроническими болями страдают 8-30% взрослого населения.

<sup>2</sup> От лат. *noceo* - повреждаю.

<sup>1</sup> К ним относятся ядра среднего мозга (околоводопроводное серое вещество — *periaqueductal gray*), продолговатого мозга (большое ядро шва — *nucleus raphe magnus*; большеклеточное, гигантоклеточное, парагигантоклеточное и латеральное ретикулярные ядра — *nuclei reticulares magnocellularis, gigantocellularis et lateralis*; голубое пятно — *locus coeruleus*) и др.

### Глава 8

#### БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА

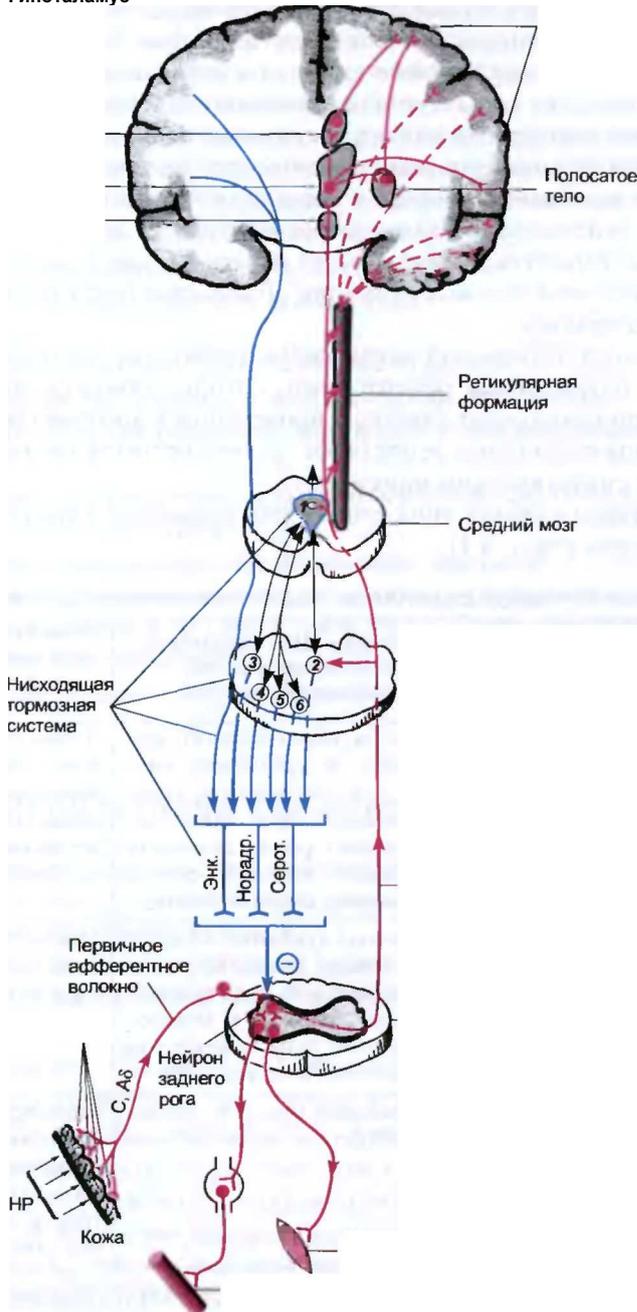
Причиной острых и хронических болевых ощущений могут быть как органические, так и психогенные нарушения. Боль возникает при повреждающих воздействиях на кожу, слизистые оболочки, связки, мышцы, суставы, внутренние органы. Нередко боль обусловлена нарушением функции самой нервной системы. Это так называемые нейропатические боли, связанные с прямой травмой периферических нервов или мозговой ткани, с ишемией, инфекцией, разрастанием опухолей и т.д.

С учетом очень большой распространенности патологических процессов, сопровождающихся болями, которые могут сохраняться месяцами и годами, значимость болеутоляющих средств трудно переоценить. Устранение или облегчение боли анальгетиками улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной жизни.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название «ноцицепторы»<sup>2</sup>. Они представляют собой окончания древовидно-разветвленных афферентных волокон, расположенных в коже, мышцах, суставных капсулах, надкостнице, внутренних органах и т.д. Повреждающими (ноцицептивными) раздражителями могут быть механические, термические и химические воздействия. Причиной боли нередко является патологический процесс (например, воспаление). Известны эндогенные вещества, которые, воздействуя на ноцицепторы, способны вызывать болевые ощущения (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы калия и др.). Простагландины (например, E<sub>2</sub>) повышают чувствительность ноцицепторов к химическому (и термическому) раздражению.

Вызванные болевым раздражением импульсы распространяются по С- и А<sub>1</sub>-волокам и поступают в задние рога спинного мозга (рис. 8.1). Здесь происходит первое переключение с афферентных волокон на вставочные нейроны. Отсюда возбуждение распространяется по ряду путей. Один из них — восходящие афферентные тракты. Они проводят возбуждение к вышележащим отделам — ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, к базальным ганглиям, лимбической системе и коре большого мозга. Сочетанное взаимодействие этих структур приводит к восприятию и оценке боли с последующими поведенческими и вегетативными реакциями. Второй путь — передача импульсов на мотонейроны спинного мозга, что проявляется двигательным рефлексом. Третий путь осуществляется за счет возбуждения нейронов боковых рогов, в результате чего активируется ад-ренигическая (симпатическая) иннервация. Функционирование нейронов задних рогов спинного мозга регулируется супраспинальной антиноцицептивной системой. Последняя представлена комплексом структур<sup>3</sup>, оказывающих нисходящее тормозное влияние на передачу болевых стимулов с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны. Например, показано, что электрическое раздражение околоводопроводного серого вещества или парагигантоклеточного ретикулярного ядра либо микроинъекция в

Кора  
 большого мозга  
 Лимбическая система  
 Таламус  
 Гипоталамус



Продолговатый мозг  
 Ноцицепторы  
 Восходящие  
 афферентные  
 пути  
 Спинной мозг  
 - Скелетная мышца  
 - Кровеносный сосуд

Рис. 8.1. Пути проведения боли.

НР - ноцицептивное раздражение; Серот. - серотонинергические волокна; Норадр. - норадренергические волокна; Энк. - энкефалинергические волокна; минус - тормозной эффект. 1 - околоспинальное серое вещество; 2 - большое ядро шва; 3 - голубое пятно; 4 - больш-шклеточное ретикулярное ядро; 5 - гигантоклеточное ретикулярное ядро; 6 - парагигантоклеточное ядро.

них энкефалинов вызывает снижение болевой чувствительности. Осуществляется нисходящее торможение за счет серотонинергических, норадренергических и, очевидно, пептидергических (энкефалинергических и др.) нейронов.

### 37 ФАРМАКОЛОГИЯ Частная фармакология

**Таблица 8.1.** Типы опиоидных рецепторов: эндогенные лиганды, локализация, эффекты

Тип опиоидных рецепторов	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Некоторые эффекты, связанные с активацией центральных и периферических опиоидных рецепторов
И (мю)	Эндоморфины	Неостриатум, кора головного мозга, таламус, <i>n. accumbens</i> , гип-покамп, миндалевидное тело, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга, большое ядро шва, околосредоводное серое вещество	Анальгезия, седативный эффект, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, брадикардия, миоз
5 (дельта)	Энкефалины	Обонятельная луковица, кора головного мозга, неостриатум, <i>n. accumbens</i> , таламус, гипоталамус, ствол головного мозга, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта
κ (каппа)	Динорфины	Кора головного мозга, <i>n. accumbens</i> , перегородка, межжировое ядро	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта, возможна физическая зависимость

Комитетом Международного союза фармакологов предложена новая номенклатура опиоидных рецепторов:  $OP_1$  (6),  $OP_2$  (κ) и  $OP_3$  (δ).

Выделен и ряд подтипов опиоидных рецепторов, имеющих определенную функциональную значимость. Так, супраспинальную анальгезию связывают с  $\mu_1$ -,  $\mu_2$ -,  $\mu_3$ -,  $\mu_4$ - и  $\mu_5$ -подтипами, а спинальную — с  $\mu_1$ -,  $\mu_2$ - и  $\mu_3$ -подтипами.

*Algesis* (греч.) — ощущение боли.

$ORL1$  — опиоидоподобный рецептор (*opioid receptor like protein*). Его обозначают также  $N/OFR$  (*nociceptin/orphanin FQ*) рецептор или  $OP_4$ .

О ваниллоидных (капсаициновых) рецепторах и их лигандах см. на с. 165.

Следует учитывать и наличие значительного числа различных эндогенных пептидов, в том числе с анальгетической активностью (*энкефалины*, *β-эндорфин*, *динорфины*, *эндоморфины*), а также альгетическими свойствами (например, субстанция P). Последние вызывают или усиливают болевые ощущения. Кроме того, недавно выделен эндогенный пептид, названный *ноцицептином*. Он специфически взаимодействует со специальными рецепторами, отличающимися от опиоидных рецепторов, и принимает участие в регуляции ноцицепции. Обладают антиноцицептивным действием. В тканях мозга образуются и многие другие биологически активные вещества, которые могут играть роль не только медиаторов, но и модуляторов передачи болевых стимулов. В качестве последних выступают и некоторые нейроромоны.

Пептиды с анальгетической активностью (опиоиды) взаимодействуют со специфическими опиоидными рецепторами, которые обнаружены в большинстве образований, принимающих участие в проведении и восприятии боли. Выявлено несколько типов опиоидных рецепторов, различающихся по чувствительности к эндогенным и синтетическим опиоидам.

С возбуждением каждого типа рецепторов связывают определенные физиологические эффекты (табл. 8.1).

Происхождение термина «анальгетик» см. в главе 5.

Таким образом, в организме функционирует сложная нейрогуморальная анти-ноцицептивная система. В случае ее недостаточности (при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии) болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств.

**Анальгетики** — препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности. Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, их подразделяют на следующие группы.

**I. Средства преимущественно центрального действия** А. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты

2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Б. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные параами-нофенола)

2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

**II. Средства преимущественно периферического действия**

Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона и др.; см. в главе 24 в разделе «Нестероидные противовоспалительные средства»). В этой главе будут рассмотрены анальгетики, действующие преимущественно на ЦНС.

### 8.1. ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

Фармакологические эффекты опиоидных анальгетиков и их антагонистов обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами, которые обнаружены как в ЦНС, так и в периферических тканях.

Исходя из принципа взаимодействия анальгетиков этой группы с опиоидными рецепторами, их можно представить в виде следующих групп.

Агонисты

Морфин Промедол Фентанил Суфентанил Агонисты-антагонисты и частичные агонисты Пентазоцин Налбуфин

Бупрофанол Бупренорфин

Многие опиоидные анальгетики относятся к первой группе веществ. Однако в этом качестве могут быть использованы и агонисты-антагонисты, если у них доминируют свойства агонистов (например, пентазоцин), а также частичные агонисты. В связи с тем, что эти анальгетики взаимодействуют с опиоидными рецепторами, их называют опиоидами.

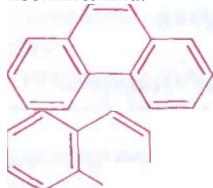
Опиоидные анальгетики оказывают выраженное угнетающее влияние на ЦНС. Оно проявляется анальгетическим, снотворным, противокашлевым действием. Кроме того, большинство из них изменяют настроение (возникает эйфория) и вызывают лекарственную зависимость (психическую и физическую).

К группе опиоидных анальгетиков относится ряд препаратов, получаемых как из растительного сырья, так и синтетическим путем.

## 196 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ❖ Частная фармакология Агонисты опиоидных рецепторов

Широкое распространение в медицинской практике получил алкалоид морфин. Выделяют его из опия<sup>2</sup>, который является застывшим млечным соком, вытекающим из надрезов головок снотворного мака — *Papaver somniferum* (рис. 8.2). В опии, предназначенном для медицинских целей, должно быть не менее 10% морфина. Всего опий содержит более 20 алкалоидов.

По химической структуре одни алкалоиды опия относятся к производным фенантрена, другие — к производным изохинолина.



### Фенантрен Изохинолин

Для производных фенантрена (морфин, кодеин и др.) характерно в основном угнетающее действие на ЦНС (анальгетическое, противокашлевое), а для алкалоидов изохинолинового ряда (папаверин и др.) — прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы.

В настоящем разделе из алкалоидов опия будет рассмотрен только морфин как типичный представитель опиоидных (наркотических) анальгетиков.

Основным для морфина является болеутоляющий эффект. Морфин обладает достаточно выраженной избирательностью болеутоляющего действия. Другие виды чувствительности (тактильную, температурную чувствительность, слух, зрение) в терапевтических дозах он не подавляет.

Механизм болеутоляющего действия морфина выяснен не полностью. Тем не менее есть все основания считать, что он складывается из следующих основных компонентов: 1) угнетения процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути и 2) нарушения субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на нее<sup>3</sup>.

Механизм болеутоляющего действия морфина обусловлен его взаимодействием с опиоидными рецепторами (р<sup>4</sup> к<sup>5</sup> 8), агонистом которых он является. Стимуляция морфином опиоидных рецепторов проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи Рис. 8.2. Снотворный мак - *Papaver somniferum* L. (содержит алкалоиды болевых стимулов на разных уровнях ЦНС: морфин, кодеин, папаверин и др.). Так, существенное значение имеет прямое



<sup>1</sup> Значение термина «алкалоид» см в разделе 1.3.

<sup>2</sup> От греч. *opos* — сок. Получают опий вручную, надрезая незрелые маковые головки и затем собирая высохший на воздухе млечный сок.

<sup>3</sup> За последние годы появились данные о наличии у опиоидов периферического компонента анальгетического действия. Так, было показано, что в эксперименте в условиях воспаления опиоиды снижают болевую чувствительность к механическому воздействию. Очевидно, опиоидергические процессы принимают участие в модуляции боли в воспаленных тканях.



В.А. СЕРТУРНЕР (1783-1841). В 1806 г. выделил из снотворного мака алкалоид морфин. Это был первый алкалоид, полученный в очищенном виде.

угнетающее влияние морфина на спинальные нейроны. При этом происходит нарушение межнейронной передачи возбуждения на уровне задних рогов спинного мозга. Важно также действие морфина на супраспинальные ядра, участвующие в нисходящем контроле активности нейронов задних рогов спинного мозга. В эксперименте показано, что введение морфина в некоторые из этих ядер (например, в околоспинальное серое вещество, в ретикулярные параганглиозные и ганглиозные ядра) вызывает анальгезию. Важность нисходящей системы доказывается также тем, что разрушение большого ядра шва в значительной степени снижает анальгетическое действие морфина. Таким образом, угнетающее влияние морфина на передачу болевых импульсов в спинном мозге с первичных

афферентных волокон на вставочные нейроны складывается из усиления нисходящих тормозных влияний и прямого угнетающего действия на межнейронную передачу в спинном мозге. Эти виды действия локализуются как на постсинаптических нейронах, так и на уровне пресинаптических окончаний. В последнем случае морфин, стимулируя пресинаптические опиоидные рецепторы окончаний первичных афферентов, уменьшает высвобождение медиаторов (например, глутамата, субстанции P), принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов. Торможение постсинаптических нейронов обусловлено их гиперполяризацией (за счет активации постсинаптических  $K^+$ -каналов). Нарушение морфином межнейронной передачи в спинном мозге снижает интенсивность импульсации, поступающей в восходящие афферентные пути, а также уменьшает двигательные и вегетативные реакции (рис. 8.3).

Изменение восприятия боли связано, по-видимому, не только с уменьшением поступления болевых импульсов к вышележащим отделам, но также с успокаивающим действием морфина. Последнее, очевидно, сказывается на оценке боли и ее эмоциональной окраске, что имеет важное значение для двигательных и вегетативных проявлений боли. Роль психического состояния для оценки болевых ощущений очень велика. Достаточно отметить, что положительный эффект плацебо при некоторых болях достигает 35—40%.

Успокаивающее действие морфина может быть связано с его влиянием на нейроны коры головного мозга, на активирующую восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга, а также на лимбическую систему и гипоталамус. Например, известно, что морфин угнетает реакцию активации коры головного мозга (подавляет десинхронизацию ЭЭГ на внешние раздражения), а также реакцию лимбической системы и гипоталамуса на афферентные импульсы.

Одно из типичных проявлений психотропного действия морфина — вызываемое им состояние *эйфории*, которая заключается в повышенном настроении,

❖ От греч. *eu* — хорошо, *phero* — переношу.

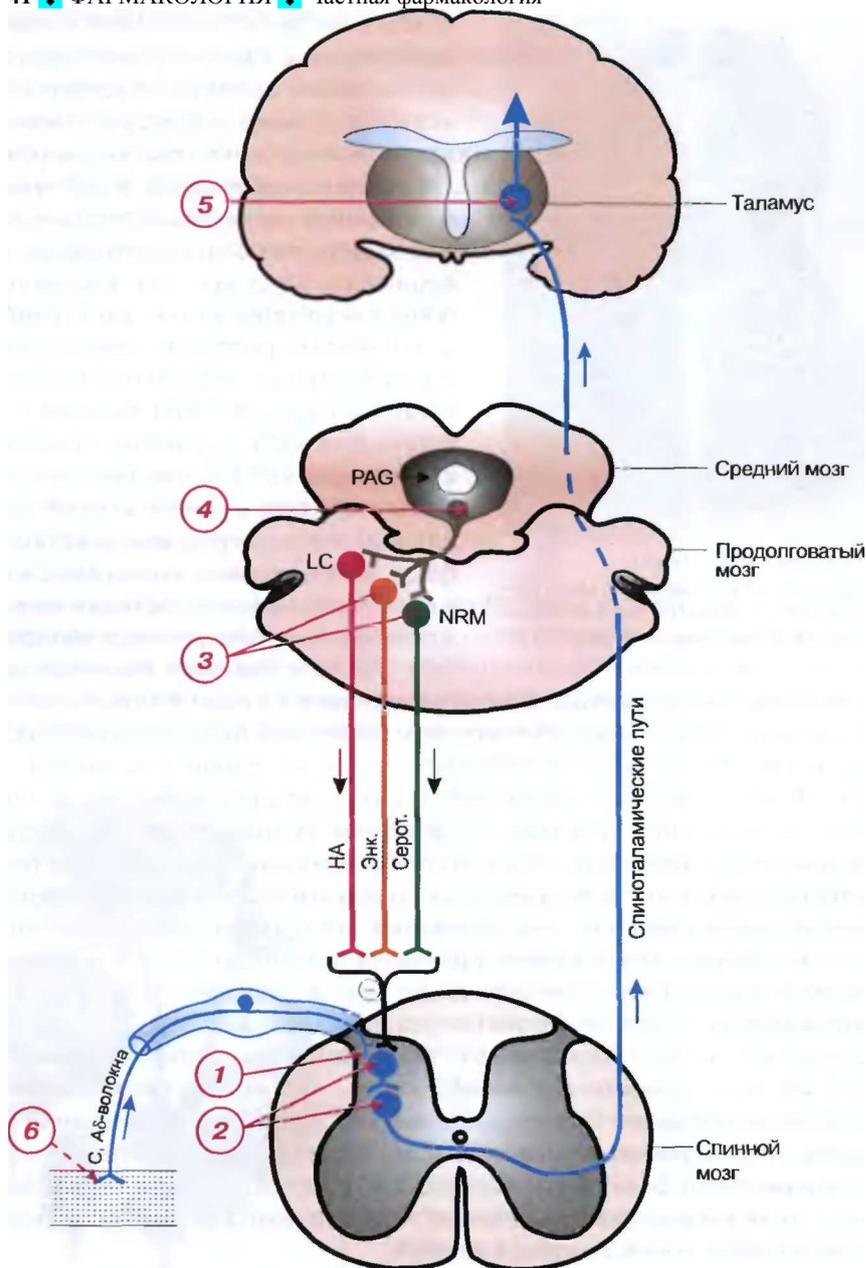


Рис. 8.3. Возможные точки приложения действия морфина.

Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС.

1 - влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например субстанции P, глутамата); 2 - влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; 3, 4 - активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 - угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 - при воспалении снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG - околоводопроводное серое вещество; LC - голубое пятно; NRM - большое ядро шва; NA - адренергические волокна; Энк. - энкефалин-ергические волокна; Се-рот. - серотонинергические волокна; минус - тормозное влияние.

<sup>1</sup> От греч. *dys* — отрицание, *phero* — переношу.

<sup>2</sup> Морфин получил свое название благодаря снотворному действию (в честь греческого бога сновидений Морфея). ощущение душевного комфорта, положительном восприятии окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. Особенно выражена эйфория при повторном применении морфина. Однако у некоторых людей отмечается обратное явление: плохое самочувствие, отрицательные эмоции (дисфория).

В терапевтических дозах морфин вызывает сонливость, а при благоприятных условиях способствует развитию сна. Сон, вызванный морфином, обычно поверхностный и легко прерывается внешними раздражителями.

Одним из проявлений центрального действия морфина служит снижение температуры тела, связанное с угнетением центра теплорегуляции, расположенного в гипоталамусе. Однако отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина. Вместе с тем морфин может оказывать стимулирующее влияние на определенные центры гипоталамуса. В частности, это приводит к повышению выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) и уменьшению диуреза.

Наблюдаемое при введении морфина (особенно в токсических дозах) сужение зрачков (миоз) также имеет центральный генез и связано с возбуждением центров глазодвигательного нерва. Последнее является, по-видимому, вторичным и возникает в результате воздействия морфина на высележащие отделы ЦНС. Такое предположение основывается на том, что у декортицированных собак морфин не вызывает миоза.

Существенное место в фармакодинамике морфина занимает его действие на продолговатый мозг, и в первую очередь на центр дыхания. Морфин (начиная с терапевтических доз) угнетает центр дыхания, снижая его возбудимость к углекислоте и рефлекторным воздействиям. Сначала наступает урежение частоты дыханий, которое компенсируется увеличением их амплитуды. При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания снижается еще больше, падают амплитуда одиночных дыханий и минутный объем. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание (при токсических дозах вещества). При отравлении морфином смерть наступает от паралича центра дыхания.

Морфин угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.

На рвотный центр морфин, как правило, действует угнетающе. Однако в части случаев он может вызывать тошноту и рвоту. Связывают это с возбуждающим действием морфина на хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты (см. рис. 15.3). Центр блуждающих нервов морфин возбуждает, особенно в больших дозах. Возникает брадикардия. Насосодвигательный центр практически не влияет. Спинномозговые рефлексы при введении морфина в терапевтических дозах обычно не меняются, в больших дозах — угнетаются.

Таким образом, влияние морфина на ЦНС довольно разнообразно (табл. 8.2).

Морфин оказывает выраженное влияние на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы. В отличие от алкалоидов опия изохинолино-вого ряда (например, папаверина) морфин стимулирует гладкие мышцы, повышая их тонус.

Таблица 8.2. Основные эффекты морфина

Угнетающие эффекты	Стимулирующие эффекты
<b>Центральные</b>	
Подавление боли Седативный и снотворный эффекты Угнетение центра дыхания Угнетение кашлевого рефлекса Небольшое угнетение центра терморегуляции Снижение секреции гоналтропных гормонов	Эйфория Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз) Стимуляция центров блуждающих нервов Повышение продукции пролактина и антидиуретического гормона Возможна стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра
<b>Периферические</b>	
Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника	Повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта Повышение тонуса мышц кишечника Повышение тонуса сфинктера Одди (повышение давления в желчном пузыре/протоках и протоке поджелудочной железы) Повышение тонуса мышц бронхов Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются повышение тонуса сфинктеров и кишечника, снижение перистальтики кишечника, способствующей продвижению его содержимого, увеличение сегментации кишечника. Кроме того, уменьшаются секреция поджелудочной железы и выделение желчи. Все это замедляет продвижение химуса по кишечнику. Этому способствуют также более интенсивное всасывание воды из кишечника и уплотнение его содержимого. В итоге развивается запор (обстипация).

Морфин может существенно повышать тонус сфинктера Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы) и желчных протоков, что нарушает процесс поступления в кишечник желчи. Снижается и выделение панкреатического сока.

Морфин повышает тонус и сократительную активность мочеточников. Он также тонизирует сфинктер мочевого пузыря, затрудняя мочеотделение.

Под влиянием морфина повышается тонус бронхиальных мышц, что может быть связано как с его действием на опиоидные рецепторы мышцы, так и с высвобождением гистамина.

Непосредственно на сосуды морфин практически не влияет.

В терапевтических дозах он, как правило, не изменяет уровень артериального давления. При увеличении дозы может вызывать небольшую гипотензию, которую относят за счет незначительного угнетения сосудодвигательного центра и высвобождения гистамина. На фоне действия морфина может развиваться орто-статическая гипотензия.

Из желудочно-кишечного тракта морфин всасывается недостаточно хорошо. Кроме того, значительная его часть инактивируется в печени при первом про

## Глава 8 Болеутоляющие (анальгезирующие) средства 44

хождении через нее. В связи с этим для более быстрого и выраженного эффекта препарат обычно вводят парентерально. Длительность анальгезирующего действия морфина 4—6 ч. Определяется она довольно быстрой биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма. Через гематоэнцефалический барьер морфин проникает плохо (в ткани мозга попадает около 1% от введенной дозы). Морфин в неизменном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7—10%) — желудочно-кишечным трактом, куда попадают с желчью.

В качестве одного из заменителей морфина иногда используют омнопон (пантопон), представляющий собой смесь гидрохлоридов 5 алкалоидов опия как фенантренового (морфин, кодеин, тебаин), так и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда. Фармакодинамика омнопона в целом аналогична таковой морфина. Одно из отличий заключается в том, что омнопон в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус гладких мышц.

Помимо морфина, в медицинской практике нашли применение многие синтетические и полусинтетические препараты. Структуры некоторых из них приведены ниже.

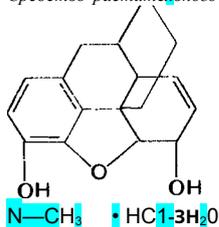
К числу таких анальгетиков относятся производные пиперидина, имеющие аналогичный с морфином спектр рецепторного действия (р>к 8; табл. 8.3). Одним из широко распространенных в практике препаратов этого ряда является промедол (тримеперидина гидрохлорид). По обезболивающей активности он уступает морфину в 2—4 раза. Продолжительность действия 3—4 ч. Тошноту и рвоту вызывает реже, чем морфин. Несколько меньше угнетает центр дыхания.

Промедол (и сходный с ним по структуре и действию анальгетик меперидин) в организме подвергаются биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита. Последний стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период «полужизни» (t<sub>1/2</sub> 15—20 ч). Поэтому промедол (и меперидин) рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч).

### Химические структуры некоторых опиоидных анальгетиков и их антагонистов

Опиоидные анальгетики

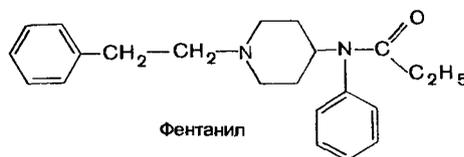
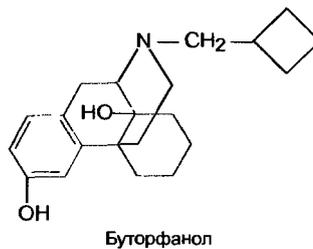
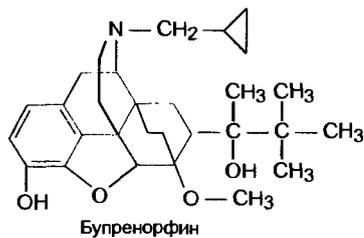
Средство растительного происхождения



Морфина гидрохлорид

<sup>1</sup> Выделен метаболит морфин-6-глюкуронид. Он активнее морфина и действует несколько продолжительнее.

<sup>2</sup> Для получения необходимого эффекта промедол применяют в больших дозах, чем морфин.



Антагонист опиоидных анальгетиков

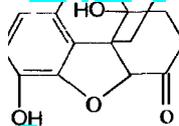
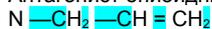


Таблица 8.3. Влияние опиоидов на разные типы рецепторов

Опиоиды	Опиоидные рецепторы		
	μ	δ	κ
<i>Эндогенные опиоиды — агонисты</i>			
Р-Эндорфин	+++	+++	+++
Лейзнкефалин	+	+++	+
Метэн кефалин	++	+++	+
Динорфины (А, В)	+ / ++	+	+++
Эндоморфины (1, 2)	+++	+	+
<i>Опиоидные препараты</i>			
<b>Агонисты</b>			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
<b>Агонисты-антагонисты и частичные агонисты</b>			
Пентазоцин	-	+	++
Налбуфин	-	++	++
Буторфанол	-	+	+++
Бупренорфин	(+ ++)	+	--
<b>Антагонисты</b>			
Налоксон	---	-	---
Налтрексон	---	-	---

Данные разных авторов по этой группе опиоидов разноречивы.

Примечание. Плюс — агонисты; плюс в скобках — частичные агонисты; минус — антагонисты.

## Глава 8 § Болеутоляющие (анальгезирующие) средства < 46

1 Назначают фентанил в дозах, которые в 100 раз и более меньше дозы морфина.

2 **Нейролептанальгезия** является особой разновидностью общего обезболивания. Достигается она комбинированным применением антипсихотических средств (нейролептиков), например дропери-дола (см. главу 11; 11.1), и активного опиоидного анальгетика (группы фентанила). При этом антипсихотический (нейролептический) эффект сочетается с выраженной анальгезией. Сознание сохраняется. Действуют оба препарата быстро и кратковременно. Это облегчает введение в нейро-лептанальгезию и выход из нее. Если к средствам для нейролептанальгезии добавляют азота закись, такой способ общей анестезии называется нейролептанестезией. Кроме того, одним из видов общего обезболивания, используемого при проведении хирургических операций, является так называемая *сбалансированная анестезия*. Имеется в виду комбинированное применение барбитурата ультракороткого действия, опиоидного анальгетика, антидеполяризующего миорелаксанта и азота закиси.

Тонус гладкомышечных органов снижает (мочеточники, бронхи) либо повышает (кишечник, желчевыводящие пути), но уступает по спазмогенному эффекту морфину. В небольшой степени усиливает сократительную активность миомерия. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.

Другой представитель производных пиперидина — фентанил (сентонил) — обладает очень высокой анальгетической активностью. По экспериментальным данным, полученным разными методами исследования, он превосходит по активности морфин в 100—400 раз. Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20—30 мин при внутривенном введении). Эффект развивается через 1—3 мин. Фентанил вызывает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания.

Он повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки. Последнее ухудшает легочную вентиляцию и затрудняет проведение искусственного или вспомогательного дыхания. Для снижения тонуса мышц обычно применяют антидеполяризующие курареподобные средства. Нередко возникает брадикардия (устраняется атропином).

Метаболизируется он в печени. Однако прекращение эффекта связано главным образом с перераспределением фентанила в организме (происходит снижение концентрации фентанила в ЦНС за счет повышения его содержания в периферических тканях).

Синтезированы еще более активные аналоги фентанила — суфентанил и алфентанил. По фармакологическим свойствам, включая побочные эффекты, оба препарата в основном сходны с фентанилом. Однако при парентеральном введении их действие наступает еще быстрее, чем у фентанила. По продолжительности анальгезии и «периоду полужизни» ( $t_{1/2}$ ) их можно расположить в следующем порядке: фентанил ( $t_{1/2} = 3,6$  ч) > суфентанил ( $t_{1/2} = 2,7$  ч) > алфентанил ( $t_{1/2} = 1,3$  ч). Прекращение эффекта также происходит быстрее у суфентанила и алфентанила. В отличие от фентанила и суфентанила для алфентанила более типичен гипотензивный эффект.

Следует учитывать, что продолжительность эффекта фентанила и его аналогов зависит от возраста пациента (она больше у пожилых людей) и от функции печени (эффект значительно возрастает при циррозе печени).

Ко всем агонистам опиоидных рецепторов развиваются привыкание (включая перекрестное) и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Применяют опиоидные анальгетики при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями и др. У многих из этих препаратов выражена противикашлевая активность. Фентанил используют главным образом в сочетании с нейролептиком дропе-ридолом (оба вещества входят в состав препарата таламонал, синоним — инно-вар) для нейролептанальгезии.

Таблица 8.4. Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков

Препарат	Относительная анальгетическая активность (морфин = 1); в скобках — средние терапевтические дозы, г	Анальгетическая эффективность в средних терапевтических дозах	Длительность анальгетического действия, ч	Угнетение дыхания	Обстipation (запор)	Наркогенный потенциал
<b>Агонисты</b>						
Морфин	1 (0,01)	+++	4-5	+++	+++	+++
Промедол	0,4-0,5 (0,025)	++/+++	3-4	++/+++	+	++/+++
<b>Агонисты-антагонисты и частичные агонисты</b>						
Пентазоцин	0,3 (0,03)	++	3-4	++/+++ ±	+	±
Налбуфин	1 (0,01)	++/+++ ±	4-5	++/+++	+	±
Буторфанол	3-5 (0,002)	±/+++	3-4	++/+++	+	±
Бупренорфин	20-60 (0,0002)	++/+++	5-9	++/+++ ±	±	±

**Примечание.** Количеством плюсов обозначена выраженность эффекта; ± — маловыраженный эффект.

Широко используют опиоидные анальгетики для премедикации перед проведением хирургических вмешательств.

Вводят морфин и при местном обезболивании, так как он усиливает действие местных анестетиков.

Последние годы успешно используется трансдермальная система фентанила для лечения хронических болей (пластыри с фентанилом наносят на кожу через каждые 72 ч).

При применении опиоидных анальгетиков (например, промедола) для обезбоживания родов следует учитывать, что все они проникают через плацентарный барьер и вызывают угнетение центра дыхания плода. Если, несмотря на предосторожности, у новорожденного возникла асфиксия, в пупочную вену вводят антагонист опиоидных анальгетиков налоксон.

При болях, вызванных спазмами желчных протоков или мочеточников, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечных коликах более показано применение промедола и омнопона, так как они меньше, чем морфин, повышают тонус гладких мышц. Однако и эти препараты в указанных случаях целесообразно вводить в сочетании с м-холиноблокаторами (например, с атропином) или спазмолитиками миотропного действия (типа папаверина). Иногда опиоидные анальгетики назначают при сильном кашле, а также при одышке, связанной с недостаточностью левого желудочка сердца.

Из побочных эффектов могут быть тошнота, рвота, брадикардия, запор и др. Препараты следует с осторожностью применять у больных с дыхательной недостаточностью, при нарушенной функции печени. Они противопоказаны детям до 3 лет и в старческом возрасте (вследствие угнетающего действия на центр дыхания).

#### **Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов**

Агонисты-антагонисты неодинаково действуют на разные типы опиоидных рецепторов: одни типы рецепторов стимулируют (агонистическое действие), другие блокируют (антагонистическое действие). К числу таких препаратов относятся пентазоцин, буторфанол, налбуфин (см. табл. 8.3 и 8.4).

## Глава 8 -о Болеутоляющие (анальгезирующие) средства > 48

Различия в анальгетической активности проявляются разными дозами препаратов. Однако для практики более важна анальгетическая эффективность веществ при использовании их в терапевтических дозах. Оказывается, что последняя практически однотипна для всех опиоидных анальгетиков, приведенных в табл. 8.4.

Первым препаратом этого типа, внедренным в медицинскую практику, был пентазоцин (лксир, фортрал). По сравнению с фенантроновыми производными в структуре пентазоцина отсутствует один из циклов. Препарат является агонистом  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторов и антагонистом  $\sigma$ -рецепторов. Он уступает морфину по анальгетической активности и длительности действия. Пентазоцин привлек внимание в связи с тем, что при его применении относительно невелик (по сравнению с опиоидными анальгетиками агонистами) риск возникновения лекарственной зависимости (не вызывает эйфорию; может вызывать дисфорию). Он несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхание, при его применении реже развивается запор. Пентазоцин вызывает повышение давления в легочной артерии; возрастает центральное венозное давление, что приводит к увеличению пред-нагрузки на сердце. Повышает работу сердца. В связи с этими гемодинамическими эффектами пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. Пентазоцин является также антагонистом опиоидных анальгетиков агонистов, однако это его действие выражено слабо. Проявляется антагонизм, в частности, в том, что при введении пентазоцина лицам с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам агонистам у них развивается абстинентный синдром.

К агонистам-антагонистам относятся также буторфанол (морадол, стадол) и налбуфин (нубаин). Буторфанол по фармакологическим свойствам сходен с пентазоцином. Является агонистом  $\kappa$ -рецепторов и слабым антагонистом  $\mu$ -рецепторов. Активнее морфина в 3—5 раз. Аналогично пентазоцину повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуется применять при инфаркте миокарда. Дыхание угнетает в меньшей степени, чем морфин. Лекарственную зависимость вызывает реже морфина. Вводят внутривенно или внутримышечно, иногда интрапально (через 3—4 ч).

Налбуфин является агонистом  $\kappa$ -рецепторов и слабым антагонистом  $\sigma$ -рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой морфина. На гемодинамику практически не влияет. Лекарственную зависимость вызывает редко (примерно с такой же частотой, как пентазоцин). Вводят парентерально через 3—6 ч.

Бупренорфин (бупренекс) является частичным агонистом  $\sigma$ -рецепторов. По анальгетической активности превосходит морфин в 20—60 раз и действует более продолжительно (медленно диссоциирует из связи с опиоидными рецепторами). Эффект развивается медленнее, чем у морфина. Меньше, чем морфин, влияет на желудочно-кишечный тракт. Не повышает давление в желчном пузыре и протоке поджелудочной железы. В меньшей степени задерживает продвижение химуса по кишечнику. Из желудочно-кишечного тракта всасывается относительно хорошо (см. табл. 8.5). Основная часть неизмененного препарата выделяется кишечником, метаболиты - почками. Наркогенный потенциал относительно низкий. Абстиненция протекает менее тягостно, чем у морфина.

Вводят парентерально и сублингвально (через 6 ч). При сублингвальном пути введения биодоступность соответствует примерно 50%.

Таблица 8.5. Фармакокинетика некоторых анальгетиков центрального действия

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Начало действия, мин	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, мин	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм препарата, %	Длительность анальгетического действия, ч
Морфин	12-36	10-15 (в/м)	15-20	33-37	~90	4-6
Фентанил	—	1-2 (в/в) 7-15 (в/м)	20-40	82-86	~92	1-1,5
Суфентанил	—	1-2 (в/в)		~93	92-94	1-1,5
Налбуфин	8-24	15 (п/к) 2-3 (в/в)	30-80	~50		3-6
Буторфанол	60-70 (и/н)	15 (и/н)	30-60	80-83	~95	4-5
Бупренорфин	40-90 (в/м)	15 (в/м)	30-60 (в/м)	~96	~27	4-8
Парацетамол	70-100	30-40 (вн)	30-90	Незначительное	>95	3-4
Трамадол	68-75	30-60 (вн)	120	~20	60-70	3-5

Примечание: и/н — интраназально, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, п/к — подкожно, вн — внутрь. Лечение острых отравлений опиоидными анальгетиками сводится к следующему. Прежде всего необходимо сделать промывание желудка, а также ввести адсорбирующие средства и солевые слабительные. Это особенно важно в случае энтерального введения веществ и их неполной абсорбции.

При развившемся токсическом действии используют специфический **антагонист опиоидных анальгетиков** налоксон (наркан), блокирующий все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов налоксон не обладает. Он устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов опиоидных анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При передозировке бупренорфина налоксон значительно менее эффективен. При введении внутрь препарат всасывается, но большая его часть разрушается при прохождении через печень. Вводят налоксон внутривенно и внутримышечно. Действие наступает быстро (примерно через 1 мин) и продолжается до 2-4 ч. Для внутривенного введения создан и длительно действующий (10 ч) антагонист налмефен.

При остром отравлении опиоидными анальгетиками может возникнуть необходимость в искусственном дыхании. В связи со снижением температуры тела таких пациентов следует держать в тепле. Если смерть при отравлении опиоидами, которые в основном метаболизируются в организме, например морфином, не на Случайная или преднамеренная передозировка опиоидных анальгетиков приводит к острому отравлению. Проявляется оно оглушением, потерей сознания, коматозным состоянием. Дыхание при этом угнетено. Минутный объем дыхания прогрессирующе падает. Появляется неправильное и периодическое дыхание. Кожные покровы бледные, холодные, слизистые оболочки цианотичны. Одним из диагностических признаков острого отравления морфином и подобными ему веществами является резкий миоз (однако при выраженной гипоксии зрачки расширяются). Нарушается кровообращение. Снижается температура тела. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

! Лекарственная зависимость к морфину называется *морфинизмом*.

ступила в первые 6—12 ч, прогноз считается благоприятным, так как за это время большая часть введенного препарата инактивируется.

**Налтрексон** также является универсальным антагонистом опиоидных анальгетиков. Он примерно в 2 раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24—48 ч). Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли. Предназначен только для энтерального применения. Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

Как уже отмечалось, при длительном применении опиоидных анальгетиков развивается лекарственная зависимость (психическая и физическая), являющаяся обычно причиной хронического отравления этими препаратами.

Возникновение лекарственной зависимости в значительной степени объясняется способностью опиоидных анальгетиков вызывать эйфорию. При этом устраняются неприятные эмоции, усталость, появляются хорошее настроение, уверенность в себе, частично восстанавливается работоспособность. Эйфория обычно сменяется чутким, легко прерываемым сном.

При повторных приемах опиоидных анальгетиков к ним развивается привыкание. Поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы все более высокие дозы соответствующих веществ.

Резкое прекращение введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, приводит к **явлениям лишения (абстиненции)**. Появляются страх, тревога, тоска, бессонница. Возможны двигательное беспокойство, агрессивность и другие симптомы. Нарушаются многие физиологические функции. Иногда возникает коллапс. В тяжелых случаях абстиненция может быть причиной смертельного исхода. Введение опиоидного анальгетика снимает явления лишения. Абстиненция возникает и в том случае, если на фоне имеющейся лекарственной зависимости пациенту вводят налоксон (а также пентазоцин).

Постепенно хроническое отравление нарастает. Снижаются умственная и физическая работоспособность, а также чувствительность кожи, наблюдаются исхудание, жажда, запор, выпадение волос и др.

Лечение лекарственной зависимости к опиоидным анальгетикам — задача очень сложная. Необходимо длительное лечение в стационаре. Постепенно снижают дозу и частоту введения опиоидного анальгетика. Вводят опиоидные анальгетики длительного действия с более медленным прекращением эффекта (подробнее см. в учебниках и руководствах по наркологии и психиатрии). Однако радикальное излечение наблюдается в относительно небольшом проценте случаев. У большинства пациентов возникают рецидивы. В связи с этим очень важны профилактические мероприятия: строгий контроль за хранением, назначением и выдачей опиоидных анальгетиков.

## **8.2. НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Интерес к неопиоидным анальгетикам в основном связан с поиском эффективных болеутоляющих средств, не вызывающих наркоманию. В настоящем разделе выделены 2 группы веществ. Первая — это неопиоидные препараты, которые в основном применяют в качестве болеутоляющих веществ (ненаркотические

## 51 ФАРМАКОЛОГИЯ > Частная фармакология

Парацетамол входит в состав многих комбинированных препаратов (колдрекс, солпадеин, па-надеин, цитрамон-П и др.). Анальгетики центрального действия). Вторая группа представлена разнообразными лекарственными средствами, у которых наряду с основным эффектом (психотропным, гипотензивным, противоаллергическим и др.) имеется и достаточно выраженная анальгетическая активность.

### I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола)

В этом разделе будет представлено производное парааминофенола — парацетамол — как неопиоидный анальгетик центрального действия.

Парацетамол (ацетаминофен, панадол, тайленол, эффералган) являющийся активным метаболитом фенацетина, широко используется в медицинской практике.

Применявшийся ранее фенацетин назначают крайне редко, так как он вызывает ряд нежелательных побочных эффектов и относительно токсичен. Так, при длительном применении и особенно при передозировке фенацетина могут образовываться небольшие концентрации метгемоглобина и сульфгемоглобина. Отмечено отрицательное влияние фенацетина на почки (развивается так называемый «фенацетиновый нефрит»). Токсическое действие фенацетина может проявляться гемолитической анемией, желтухой, кожными высыпаниями, гипотензией и другими эффектами.

Парацетамол является активным неопиоидным (ненаркотическим) анальгетиком. Для него характерны болеутоляющий и жаропонижающий эффекты. Высказывается предположение, что механизм действия связан с его ингибирующим влиянием на циклооксигеназу 3-го типа (ЦОГ-3) в ЦНС, где и происходит снижение синтеза простагландинов. При этом в периферических тканях синтез про-стагландинов практически не нарушается, чем объясняется отсутствие у препарата противовоспалительного действия.

Однако эта точка зрения, несмотря на свою привлекательность, не является общепризнанной. Данные, послужившие основанием для такой гипотезы, были получены в экспериментах на ЦОГ собак. Поэтому неизвестно, справедливы ли эти выводы для человека и имеют ли они клиническую значимость. Для более аргументированного заключения необходимы более широкие исследования и прямые доказательства существования у человека специального фермента ЦОГ-3, участвующего в биосинтезе простагландинов в ЦНС, и возможности ее избирательного ингибирования парацетамолом. В настоящее время вопрос о механизме действия парацетамола остается открытым.

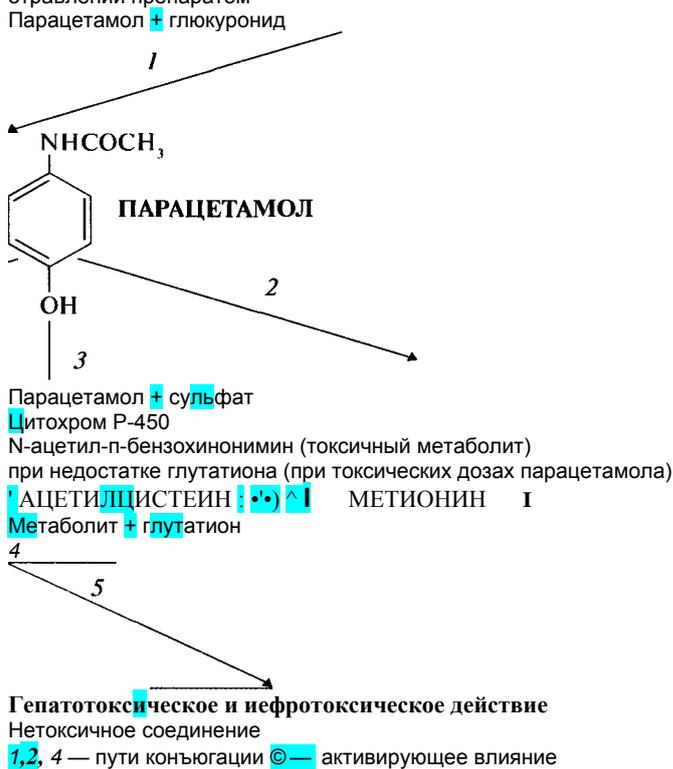
По анальгетической и жаропонижающей эффективности парацетамол примерно соответствует кислоте ацетилсалициловой (аспирину). Быстро и полно всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 30—60 мин.  $t_{1/2} = 1—3$  ч. С белками плазмы крови связывается в небольшой степени. Метаболизируется в печени. Образующиеся конъюгаты (глюкурониды и сульфаты) и неизмененный парацетамол выделяются почками.

Применяют препарат при головной боли, миалгии, невралгии, артралгии, при болях в послеоперационном периоде, при болях, вызванных злокачественными опухолями, для снижения температуры при лихорадке. Он хорошо переносится. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Возможны кожные

Глава 8 Болеутоляющие (анальгезирующие) средства <■■■ 52

аллергические реакции. В отличие от кислоты ацетилсалициловой не оказывает повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка и не влияет на агрегацию тромбоцитов (так как не ингибирует ЦОГ-1). Основной недостаток парацетамола — небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2—3 раза. При остром отравлении парацетамолом возможны серьезные поражения печени и почек. Связаны они с накоплением токсичного метаболита — N-ацетил-p-бензохинонимина (схема 8.1). При приеме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом. В токсических дозах полной инактивации метаболита не происходит. Оставшаяся часть активного метаболита взаимодействует с клетками и вызывает их гибель. Это приводит к некрозу печеночных клеток и почечных канальцев (через 24—48 ч после отравления). Лечение острых отравлений парацетамолом включает промывание желудка, применение активированного угля, а также введение ацетилцистеина (повышает образование глутатиона в печени) и метионина (стимулирует процесс конъюгации). Введение ацетилцистеина и метионина эффективно в первые 12 ч после отравления, пока не наступили необратимые изменения клеток. Парацетамол широко применяется в педиатрической практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. Его относительная безопасность для детей до 12 лет обусловлена недостаточностью у них системы цитохромов P-450, в связи с чем преобладает сульфатный путь биотрансформации парацетамола. При этом токсичные метаболиты не образуются.

**Схема 8.1.** Основные пути биотрансформации парацетамола и направленность действия его антидотов при остром отравлении препаратом



Агонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

Агонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. По химической структуре представляет собой 4,5,6,7-тетрагидро-изоксазол(5,4-с)-пиридин-3-ол.

## II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

Представители разных групп неопиоидных веществ могут обладать достаточно выраженной анальгетической активностью. Одним из таких препаратов является адреномиметик клофелин, применяемый в качестве антигипертензивного средства (см. главу 14; 14.4). В экспериментах на животных было показано, что по анальгетической активности он превосходит морфин. Анальгетический эффект клофелина связан с его влиянием на сегментарном и отчасти на супрасегментарном уровнях и проявляется в основном при участии α<sub>2</sub>-адренорецепторов. Препарат угнетает реакцию на боль со стороны гемодинамики. Дыхание не угнетает. Лекарственной зависимости не вызывает.

Клинические наблюдения подтвердили выраженную болеутоляющую эффективность клофелина (при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при болях, связанных с опухолями, и т.д.). Применение клофелина ограничивается его седативным и гипотензивным свойствами. Вводят обычно под оболочки спинного мозга. Анальгетическая активность выражена также у трициклических антидепрессантов amitриптилина и имизина (см. главу 11; 11.2). Очевидно, механизм их анальгетического действия связан с угнетением нейронального захвата серотонина и норадреналина в нисходящих путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. Указанные антидепрессанты эффективны главным образом при хронических болях. Однако в сочетании с некоторыми антипсихотическими средствами (например, фторфеназином) они применяются также при сильных болях, связанных с постгерпетической невралгией, и при фантомных болях.

Болеутоляющее действие характерно для азота закиси, применяемой для ингаляционного наркоза. Эффект проявляется в субнаркологических концентрациях и может быть использован для купирования сильных болей в течение нескольких часов (см. главу 5; 5.1.2).

Выраженный анальгетический эффект вызывает и фенциклидиновое производное кетамин (см. главу 5; 5.2), применяемый для общего обезболивания (для так называемой диссоциативной анестезии). Является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов.

Отдельным противогистаминным средством, блокирующим гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы, также присущи анальгетические свойства (например, димедрол). Не исключено, что гистаминергическая система принимает участие в центральной регуляции проведения и восприятия боли. Однако ряд противогистаминных средств имеет более широкий спектр действия и может оказывать влияние и на другие системы медиаторов/модуляторов боли.

Болеутоляющей активностью обладает и группа противосудорожных средств, блокирующих натриевые каналы, — карбамазепин, натрия вальпроат, дифенин, ламотриджин, габапентин и др. (см. главу 9). Применяют их при хронических болях. В частности, карбамазепин снижает болевые ощущения при невралгии тройничного нерва. Габапентин оказался эффективным при нейропатических болях (при диабетической нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, мигрени).

Анальгетическое действие установлено и у некоторых агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (баклофен<sup>1</sup>, ТНП<sup>2</sup>).

Анальгетические свойства отмечены также у соматостатина и кальцитонина.

Естественно, что поиск высокоэффективных неопиоидных анальгетиков центрального действия с минимальными побочными эффектами и лишенных наркотической активности представляет особенно большой интерес для практической медицины.

### 8.3. АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ (ОПИОИДНЫЙ + НЕОПИОИДНЫЙ)

К этой группе веществ относится трамадол (трамал). Он взаимодействует с опиоидными рецепторами, а также влияет на моноаминергическую систему, участвующую в регуляции проведения болевых стимулов. Аффинитет к опиоидным рецепторам значительно меньше, чем у морфина. Неопиоидный компонент анальгезии, очевидно, связан с уменьшением нейронального захвата серотонина и норадреналина. Одним из проявлений этого эффекта служит усиление спинальных тормозных серотонинергических и адренергических влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов. Трамадол в 5—10 раз менее активен, чем морфин, однако по анальгетической эффективности при применении в средних терапевтических дозах сопоставим с агонистами опиоидных рецепторов. Мало влияет на дыхание и функции пищеварительного тракта. Наркотический потенциал у него значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов. Хорошо всасывается из кишечника (см. табл. 8.5). Продолжительность действия сходна с таковой морфина.

Метаболизируется в печени. Метаболит О-дез-метилтрамадол в 2—4 раза активнее трамадола. Выводятся трамадол и его метаболиты почками.

Препарат применяется при средних и сильных по интенсивности хронических и острых болях. Вводят внутрь, ректально и внутривенно 4 раза в сутки.

Из побочных эффектов возможны головная боль, головокружение, заторможенность, снижение скорости двигательных реакций, усиление потоотделения, гипотензия, тахикардия, сухость во рту, запор, боли в области живота, кожные высыпания; при введении в больших дозах иногда возникают судороги.

Слабым антидотом трамадола является налоксон.

#### Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3

#### Опиоидные (наркотические) анальгетики

Морфина гидрохлорид — <i>Morphini hydrochloridum</i>	Под кожу, внутримышечно, внутрь 0,01 г	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Промедол — <i>Promedolum</i>	Внутрь 0,025 г; под кожу 0,01 — 0,02 г	Порошок; таблетки по 0,025 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% и 2% раствора
Фентанил — <i>Pentanylum</i>	Внутримышечно и внутривенно 0,00005-0,0001 г	Ампулы по 2 и 5 мл 0,005% раствора
Бупрофанол — <i>Butorphanol</i>	Внутримышечно 0,001—0,004 г; внутривенно 0,0005—0,002 г	Ампулы по 1 мл, содержащие 0,002 г вещества

## Продолжение табл.

1	2	3
Бупренорфин — <i>Buprenorphine</i>	Внутрь и сублингвально по 0,0002 г; внутримышечно 0,0003 г/кг	Таблетки по 0,0002 г; ампулы по 1 и 2 мл 0,03% раствора
<b>Анальгетик смешанного механизма действия</b>		
Трамадол — <i>Tramadol</i>	Внутрь, ректально и парентерально по 0,05—0,1 г	Капсулы по 0,05 г, ампулы по 0,05—0,1 г, ректальные суппозитории по 0,1 г
<b>Антагонист опиоидных анальгетиков</b>		
Налоксона гидрохлорид — <i>Naloxoni hydrochloridum</i>	Под кожу, внутримышечно и внутривенно 0,0004-0,008 г	Ампулы по 1 мл (0,4 мг/мл)
<b>Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики</b>		
Парацетамол — <i>Paracetamol</i>	Внутрь 0,2-0,4 г	Порошок; таблетки по 0,2 г, 0,325 и 0,5 г

**Глава 9****ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения или уменьшения (по интенсивности и частоте) судорог или соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства и др.), наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии. Механизм действия таких препаратов не совсем ясен, так как в большинстве случаев неизвестна этиология эпилепсии. По-видимому, одна из возможностей заключается в снижении веществами возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Однако, у многих противоэпилептических средств преобладает их угнетающее влияние на распространение патологической импульсации.

Наиболее вероятно, что первичные реакции, лежащие в основе противоэпилептического действия веществ, возникают на уровне нейрональных мембран. Имеются данные о том, что одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (дифенин, карбамазепин), а другие активируют ГАМК-систему (фенобарбитал, бензодиазепины, натрия вальпроат). Кроме того, показано, что блокирование кальциевых каналов Т-типа также является одним из механизмов понижения судорожной активности. Возможно, что по такому принципу действуют этосуксимид, триметин и частично натрия вальпроат. Привлекают внимание и вещества, подавляющие стимулирующее влияние глутаматергической системы. В качестве противосудорожных средств представляют интерес блокаторы разных подтипов глутаматных рецепторов (топирамат), а также вещества, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний (например, ламотриджин). Каждая из этих групп характеризуется определенным спектром противоэпилептического действия. В экспериментах показано, что под влиянием противоэпилептических препаратов происходят увеличение рефрактерного периода, снижение лабильности, уменьшение некоторых следовых реакций и в целом угнетение межнейронной передачи возбуж-

## 1 Генерализованные формы эпилепсии

Большие судорожные припадки (*grand mal*; тонико-клонические судороги) Натрия вальпроат Ламотриджин Дифенин Топирамат

Карбамазепин Фенобарбитал Гексамидин

## Эпилептический статус

Диазепам Клопазепам Дифенин-натрий

Лоразепам Фенобарбитал-натрий Средства для наркоза

<sup>1</sup> От франц. *grand* - большой, *mal* — болезнь; генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами, обозначают термином «эпилептический статус».

<sup>2</sup> От франц. *petit* — малый, небольшой; характеризуются очень кратковременной утратой сознания. Одновременно могут наблюдаться подергивания мышц лица и других групп мышц, а также прочие симптомы.

<sup>3</sup> Проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания.

<sup>4</sup> В основном проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судороги при этой форме не возникают. При сложной фокальной эпилепсии во время приступа нарушается сознание.

дения и ограничение распространения импульсации, генерируемой эпилепто-генным очагом.

Угнетение противосудорожными веществами межнейронной передачи возбуждения может быть связано как с подавлением процесса возбуждения нейронов, так и с усилением тормозных влияний, в том числе обусловленных стимуляцией тормозных нейронов.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной и определенными изменениями на ЭЭГ (последнее имеет особенно большое диагностическое значение). Так, выделяют большие судорожные припадки (*grand mal*), малые приступы эпилепсии (*petit mal*), миоклонус-эпилепсию, фокальную (парциальную) эпилепсию и др.

Лечение каждой из форм эпилепсии проводят определенными противосудорожными средствами.

К противосудорожным средствам предъявляется ряд требований. Прежде всего эти средства, применяемые в основном для профилактики приступов эпилепсии, должны обладать высокой активностью и большой продолжительностью действия. Хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта — одно из необходимых свойств таких препаратов. Желательно, чтобы они были эффективны при разных формах эпилепсии, что особенно важно при лечении смешанных ее форм. Седативный, снотворный и другие побочные эффекты неаллергической и аллергической природы крайне нежелательны, так как такие вещества принимают регулярно в течение многих месяцев и лет. При их использовании не должны возникать кумуляция, привыкание и лекарственная зависимость. Естественно, что для медицинской практики наиболее удобны препараты с малой токсичностью и большой широтой терапевтического действия. К сожалению, современные противосудорожные средства отвечают лишь некоторым из этих требований.

Классифицируют противосудорожные средства, обычно исходя из их применения при определенных формах эпилепсии:

## II. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии

Карбамазепин Ламотриджин Клоназепам  
Натрия вальпроат Фенобарбитал Топирамат  
Дифенин Гексамидин Габапентин  
Тиагабин Вигабатрин

Кроме того, классифицировать противосудорожные средства можно, исходя из принципов их действия:

### I. Средства, блокирующие натриевые каналы

1. Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации Натрия вальпроат
3. Средства, препятствующие инактивации ГАМК Вигабатрин
4. Средства, блокирующие нейронный и глиальный захват ГАМК Тиагабин

### IV. Средства, понижающие активность глутаматергической системы

1. Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний Ламотриджин
2. Средства, блокирующие глутаматные (AMPA) рецепторы Топирамат

Основные лекарственные средства для предупреждения больших судорожных припадков эпилепсии — карбамазепин, дифенин, натрия вальпроат, фенобарбитал, ламотриджин.

Фенобарбитал (люминал) является производным барбитуровой кислоты. Оказывает выраженное снотворное действие (см. главу 7; 7.2). Для лечения эпилепсии его используют в субгипнотических дозах. Механизм действия фенобарбитала заключается в активации ГАМК-ергической системы. Воздействуя на барбитуратный рецептор макромолекулярного ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса, он повышает эффект ГАМК (см. главу 7). Активность фенобарбитала при эпилепсии связана, по-видимому, с его угнетающим влиянием на возбудимость нейронов эпилептогенного очага, а также на распространение нервных импульсов. Может наблюдаться седативное, а иногда и снотворное действие препарата.

Дифенин Ламотриджин Топирамат

Карбамазепин Натрия вальпроат

### II. Средства, блокирующие кальциевые каналы T-типа

Этосуксимид Триметин Натрия вальпроат

### III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему (рис. 9.1)

1. Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам Бензодиазепины Фенобарбитал (дiazepam, lorazepam, clonazepam) Топирамат

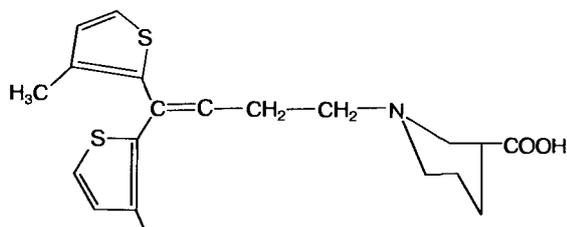
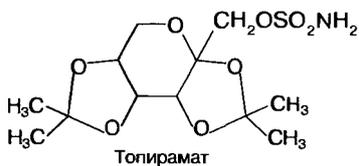
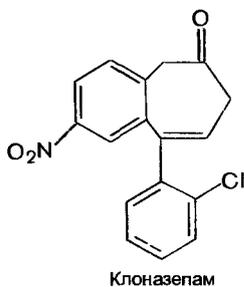
Малые приступы эпилепсии (*petit mal; absense epilepsy*) Этосуксимид Клоназепам Триметин

Натрия вальпроат Ламотриджин

Миоклонус-эпилепсия

Клоназепам Ламотриджин

Натрия вальпроат



**Тиагабин**

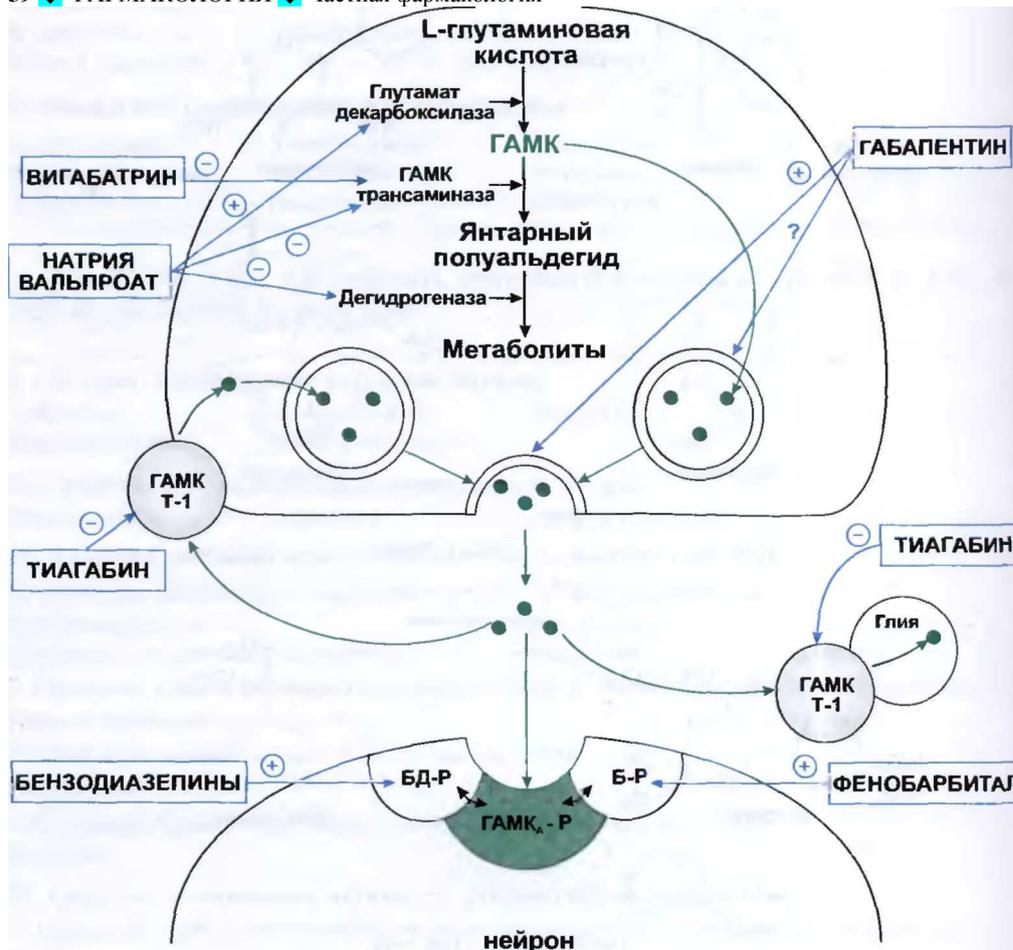
Следует учитывать, что у фенобарбитала выражена способность к кумуляции. При длительном его применении не исключена возможность развития привыкания и лекарственной зависимости.

Более избирательным противосудорожным эффектом обладает производное гидантоина **дифенин** (фенитоин, дифенилгидантоин, дилантин; см. структуру). Он блокирует натриевые каналы, пролонгирует время их инактивации и тем самым препятствует генерации и распространению высокочастотных разрядов. Последнее предупреждает развитие судорог.

Из желудочно-кишечного тракта дифенин всасывается хорошо. Биотрансформация его происходит в печени. Вместе с тем дифенин аналогично фенобарбиталу вызывает индукцию микросомальных ферментов печени. Продукты превра

**Химические структуры некоторых противосудорожных средств**

Cl



• - ГАМК (γ-аминомасляная кислота) ГАМК<sub>A</sub>-R - ГАМК<sub>B</sub>-R - рецептор ГАМК T-1 (GAT-1)-транспортер ГАМК БД - R — бензодиазепиновый рецептор Б - R - барбитуратовый рецептор

Рис. 9.1. Предполагаемая направленность действия ряда противоэpileптических средств на ГАМК-ергическую систему. Дифенин и незначительная его часть в неизменном виде выделяются из организма почками. Уменьшение содержания препарата в плазме крови на 50% происходит в течение 20—30 ч. Дифенин может кумулировать, но в значительно меньшей степени, чем фенобарбитал.

В отличие от фенобарбитала общего угнетающего действия на ЦНС дифенин не оказывает (в терапевтических дозах не вызывает сонливости, отсутствует или мало выражен седативный эффект). При применении дифенина могут наблюдаться

**нейрон**

<sup>1</sup> Непроизвольные движения глаз. От греч. *nystagmos* — сон, дремота.

<sup>2</sup> Двоение в глазах. От греч. *diploos* — двойной, *ops* — взгляд. Выпускается карбамазепин пролонгированного действия — тегретол ЦР.

<sup>3</sup> Карбамазепин известен и как средство для лечения невралгии тройничного нерва.

нарушения нейрогенного происхождения (головокружение, атаксия, тремор, нистагм<sup>1</sup>, диплопия<sup>2</sup> и др.). Нередко отмечается гиперпластический гингивит (разрастание слизистой оболочки десен). Вследствие раздражающего действия дифенин может вызывать тошноту и рвоту. Возможны разнообразные кожные высыпания.

Вспомогательным средством, применяемым для лечения больших припадков, является гексамидин (примидон) — производное пириимидина.

Гексамидин не столь активен, как фенобарбитал, но менее токсичен. Может вызывать сонливость (но в меньшей степени, чем фенобарбитал<sup>3</sup>), головокружение, головную боль, тошноту, атаксию, кожные высыпания и другие побочные эффекты.

При эпилептическом статусе (длительно не прекращающиеся большие судорожные припадки) лучший результат дает внутривенное (или ректальное) введение бензодиазепиновых производных диазепам (сибазон), лоразепам и клоназепам. Механизм их действия связан с активацией ГАМК-ергической системы (см. главы 7 и 11.4).

Кроме того, можно воспользоваться парентеральным введением натриевых солей дифенина, фенобарбитала, а также назначением средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза.

При фокальной эпилепсии применяют карбамазепин, топирамат, дифенин, вигабатрин, габапентин, гексамидин, фенобарбитал и другие.

Широкое распространение при этой форме эпилепсии получил карбамазепин<sup>3</sup> (стазепин, тегретол, финлепсин). По химической структуре он относится к производным либензазепина. Его противосудорожную активность связывают с блоком натриевых каналов. Преимуществом этого препарата является то, что противосудорожный эффект сочетается у него с благоприятным психотропным действием. Последнее проявляется в том, что после приема карбамазепина у больных улучшается настроение, они становятся более общительными, деятельными. Это облегчает их социальную и профессиональную реабилитацию.

Применяют карбамазепин также при больших судорожных припадках, смешанных формах эпилепсии<sup>4</sup>.

При приеме карбамазепина могут отмечаться некоторые нежелательные явления, особенно в начале лечения. К ним относятся диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, сонливость, нарушение аккомодации и др.

Препарат угнетает психомоторные реакции, в связи с чем его не рекомендуют назначать водителям транспорта и представителям подобных профессий. Переносимость спирта этилового на фоне действия карбамазепина снижается.

При появлении аллергических реакций, лейкопении или тромбоцитопении препарат отменяют. В связи с возможностью последних двух осложнений необходим систематический контроль состава периферической крови.

Противосудорожный препарат топирамат (топамакс) является сульфа-матзамещенным моносахаридом (производное d-фруктозы). Имеются данные, что он блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, а также усиливает действие ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Кроме того, он ослабляет активацию глутаматных (AMPA) рецепторов.

## 61 ФАРМАКОЛОГИЯ | Частная фармакология

Применяется при фокальной и генерализованной тонико-клонической эпилепсии.

Из побочных эффектов возможны нарушения функций ЦНС (атаксия, головокружение, утомляемость, сонливость и др.), гепатотоксическое действие, уро-литиаз и пр.

Тиагабин (производное никотиниевой кислоты) показан при фокальной эпилепсии. Ингибирует обратный захват ГАМК нейронами и глией. Это увеличивает концентрацию ГАМК в синаптической щели и пролонгирует ее угнетающий эффект. Хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность 90—100%.  $t_{1/2}$  5—8 ч. Возможные побочные эффекты: головокружение, нервность, депрессия, сонливость.

При фокальной эпилепсии эффективен также вигабатрин (γ-винил-ГАМК). Необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, препятствуя инактивации ГАМК. Соответственно усиливается тормозное действие ГАМК. Хорошо и быстро всасывается из пищеварительного тракта, биодоступность ~ 60%.  $t_{1/2}$  ~ 6—8 ч. Из побочных эффектов отмечены сонливость, головокружение, иногда спутанность сознания, нарушение поля зрения. Обычно применяют при неэффективности других препаратов.

Для лечения фокальной эпилепсии предложен новый аналог ГАМК - габа-пентин (нейронтин). Является производным циклогексануксусной кислоты. Механизм действия его неизвестен. Препарату присуща также анксиолитическая и болеутоляющая активность.

Для предупреждения малых приступов эпилепсии используют главным образом этосуксимид, натрия вальпроат, а также клоназепам, ламотриджин и три метин.

Этосуксимид (суксилеп) относится к группе сукцинимидов. Блокирует кальциевые каналы Т-типа. Является препаратом выбора для профилактики малых приступов эпилепсии. Этосуксимид менее токсичен, чем триметин, однако при его использовании возникают (хотя и реже) те же серьезные нарушения со стороны кроветворения и функции почек. Кроме того, возможны диспепсические расстройства, головокружение, слабость, утомляемость. Контроль состава крови при лечении этосуксимидом обязателен.

Триметин (триметадион, тридион) является производным оксазолидина. Он угнетает полисинаптические рефлексы спинного мозга. Считают, что триметин блокирует кальциевые каналы Т-типа (см. главу 14.3), снижая интенсивность вхождения ионов кальция внутрь нейронов.

Из желудочно-кишечного тракта триметин всасывается хорошо. Химические его превращения происходят преимущественно в печени. Образовавшиеся метаболиты выделяются почками.

Из побочных эффектов для триметина типичны селативное действие, гемералопия. Возможны и более тяжелые осложнения: аллергические поражения кожи, нарушения кроветворения (включая апластическую анемию и агранулоцитоз). Могут страдать функции печени и почек. В связи с этим при лечении триметин-ом проводят систематический контроль состояния кроветворения, функции печени и почек.

Нарушение способности видеть при сумеречном освещении («куриная слепота»). От греч. *hemera* — день, *alaois* - слепой, темный, *ops* — взгляд, глаз.

При малых приступах с успехом применяется натрия вальпроат (см. ниже).

При малых приступах и других формах эпилепсии достаточно широко используют производное бензодиазепина клоназепам (антелепсин). По механизму действия и свойствам он аналогичен другим бензодиазепиновым соединениям (см. главы 7 и 11.4).

Одним из новых препаратов является ламотриджин (ламиктал). По химическому строению это производное фенилтриазина. Механизм его действия связывают с блокированием натриевых каналов, а также со снижением высвобождения возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний. Он полностью всасывается при энтеральном введении. Максимальная концентрация в крови создается через 2—2,5 ч. Действует ламотриджин длительно;  $t_{1/2} \sim 24$ —30 ч. Около 55% введенного препарата связывается с белками плазмы крови. До 65% вещества метаболизируется в печени. Образующиеся глюкурониды выводятся в основном почками. Следовательно, дозировать препарат следует с учетом функции печени и почек. Это необходимо иметь в виду и при комбинированном применении ламотриджина с препаратами, влияющими на активность микросомальных ферментов печени. Назначается при малых приступах, фокальной эпилепсии, а также при больших приступах эпилепсии. Из побочных эффектов возможны головокружение, атаксия, диплопия, тошнота, аллергические реакции и др.

Миоклонус-эпилепсия довольно устойчива к медикаментозному лечению. Обычно в этих случаях эффективны бензодиазепины клоназепам, диазепам (сибазон, седуксен), и нитразепам (зуноктин). Следует отметить, что клоназепам оказывает положительное влияние при многих формах эпилепсии, вызывая минимальные побочные эффекты (возможны сонливость, редко атаксия, нарушение аппетита и др.). Нитразепам применяют также при малых приступах эпилепсии. Противосудорожную активность бензодиазепинов связывают с их ГАМК-миметическим эффектом (см. главы 7 и 11.4). При этой форме эпилепсии нередко используют натрия вальпроат (депа-кин), который оказался также активным при больших и малых припадках. Менее эффективен он при фокальной эпилепсии. Механизм его противосудорожного действия сложен. Он связан с накоплением в мозге ГАМК, так как натрия вальпроат тормозит ее биотрансформацию (ингибирует ГАМК-трансаминазу) и стимулирует ее синтез (активирует фермент глутаматдекарбоксилазу). Кроме того, он блокирует натриевые каналы и в небольшой степени — кальциевые каналы T-типа. Побочные эффекты (тошнота, атаксия, сонливость) наблюдаются относительно редко и выражены в небольшой степени.

Имеются данные, что натрия вальпроат может усиливать побочные эффекты других противоэпилептических средств. Это следует иметь в виду, так как натрия вальпроат нередко применяют в качестве одного из компонентов комбинированной терапии эпилепсии.

Противоэпилептическими свойствами обладают также вещества, входящие в другие фармакологические группы, например **ингибиторы карбоангидразы** диакарб, сультам.

Отмену противоэпилептических препаратов следует производить постепенно, чтобы не развился феномен «отдачи», что может привести к возобновлению и усилению судорог.

Поиски новых эффективных противоэпилептических средств проводятся достаточно широко и в разных направлениях.

По-прежнему большое внимание уделяется системе ГАМК. Созданы активные избирательные и необратимые ингибиторы ГАМК-трансаминазы, хорошо проникающие в мозг, вещества прямого

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Дифенин — <i>Dipheninum</i>	Внутрь 0,117 г	Таблетки по 0,117 г
Гексамидин — <i>Hexamidinum</i>	Внутрь 0,125-0,5 г	Таблетки по 0,125 и 0,25 г
Карбамазепин — <i>Carbamazepine</i>	Внутрь 0,2-0,4 г	Таблетки по 0,2 г
Клоназепам — <i>Clonazepam</i>	Внутрь 0,001-0,002 г	Таблетки по 0,001 г
Натрия вальпроат — <i>Natrii valproas</i>	Внутрь 5-10 мг/кг	Таблетки по 0,15; 0,2; 0,3 и 0,5 г; капсулы по 0,15 и 0,3 г
Этосуксимид — <i>Ethosuximidum</i>	Внутрь 0,25 г (15 капель)	Капсулы по 0,25 г; флаконы по 50 мл раствора (содержат 2,5 г препарата) для приема внутрь
Ламотриджин — <i>Lamotrigine</i>	Внутрь 0,05-0,2 г	Таблетки по 0,05; 0,1 и 0,2 г
Триметин — <i>Trimethinum</i>	Внутрь 0,2-0,3 г	Порошок; таблетки по 0,1 и 0,3 г

## Глава 10

## ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эту группу средств применяют для лечения болезни Паркинсона, а также при паркинсонизме различного происхождения.

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Наиболее частыми проявлениями этой патологии являются ригидность<sup>1</sup> (резко повышенный тонус мышц), тремор (постоянное непроизвольное дрожание), гипокинезия<sup>2</sup> (скованность движений).

Изменяются также походка и поза больного. Постепенно возникают психические нарушения, страдает умственная деятельность. Этиология болезни Паркинсона неизвестна<sup>3</sup>. Обнаружено, однако, что при

<sup>1</sup> От лат. *rigidus* — твердый, негибкий.

<sup>2</sup> От греч. *hypo* — под, ниже, *kinesis* — движение.

<sup>3</sup> В 80-х годах XX в. из препарата типа героина, применявшегося в США наркоманами, было выделено соединение МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), вызывающее у людей и животных избирательное и необратимое разрушение дофаминовых nigrostriatalных нейронов. При этом возникают двигательные нарушения по типу болезни Паркинсона. Высказывается предположение, что это соединение может быть одной из причин возникновения паркинсонизма. Однако этот вопрос остается открытым, так как неизвестны источники образования этого вещества, а также возможности его попадания из окружающей среды в организм человека. В настоящее время МРТР используется в фармакологии для получения экспериментальной модели паркинсонизма.

ГАМКд-миметического действия. Исследуется противосудорожная активность различных блокаторов кальциевых каналов. Кроме того, ведутся интенсивные исследования препаратов нового типа действия среди антагонистов возбуждающих аминокислот. Одни полученные соединения проходят клинические испытания, другие находятся в стадии доклинического изучения, поэтому оценить их перспективы для практической медицины пока затруднительно.

В полосатом теле — *corpus striatum* (объединяет два ядра: хвостатое ядро — *nucleus caudatus* и скорлупу - *putamen*, это так называемый неостриатум) и бледном шаре - *globus pallidus* (палео-стриатум).

Брадифрения (от греч. *bradys* — медленный, *phren* — ум, разум) характеризуется замедленным течением психических процессов (мышления, эмоций, речи).

В этом заболевании в базальных ядрах, а также в черной субстанции снижается содержание дофамина, который оказывает преимущественно тормозное влияние на неостриатум. Последний, как известно, участвует в регуляции функций спинного мозга. По современным представлениям, недостаток дофамина, связанный с уменьшением количества дофаминергических nigrostriatных нейронов, является основной причиной двигательных и психических нарушений, которые характеризуют синдром паркинсонизма.

За последние годы показано, что в развитии болезни Паркинсона ведущую роль играет возникающий дисбаланс между дофаминергической и глутаматергической системами головного мозга. Как уже было отмечено, при развитии болезни Паркинсона в нейронах черной субстанции снижается содержание дофамина, оказывающего тормозное влияние на нейроны неостриатума. На этом фоне превалирует стимулирующее влияние глутаматергических нейронов. Это приводит к нарушению двигательной и психической функций. Возникают гипокинезия, тремор, ригидность и брадифрения. С учетом сказанного терапия болезни Паркинсона направлена на восстановление динамического равновесия между разными медиаторными системами, вовлеченными в регуляцию функций базальных ядер. Одна из основных задач фармакотерапии паркинсонизма — устранение дефицита дофамина в соответствующих ядрах.

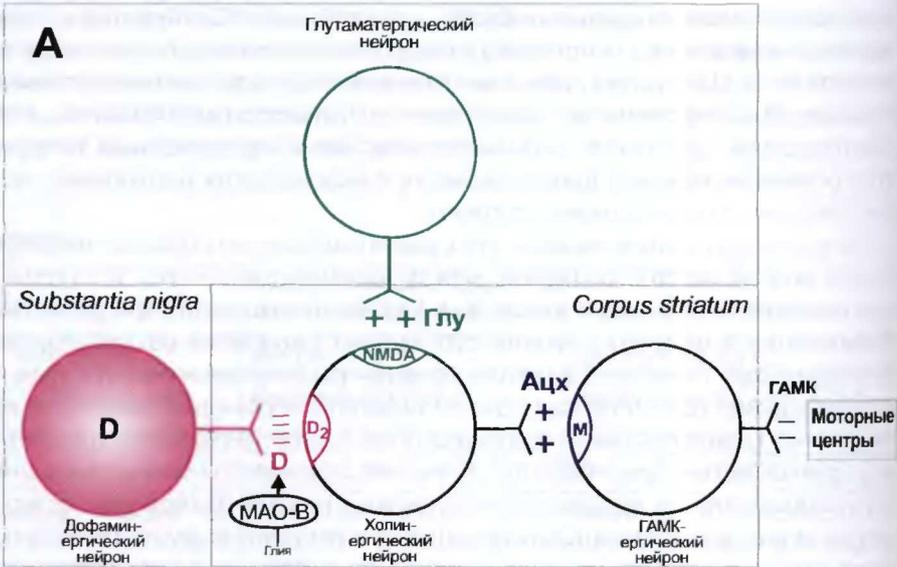
Воспользоваться для этой цели самим дофамином не представляется возможным, так как он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не попадает при обычных путях введения в ткани мозга. Поэтому при паркинсонизме используют предшественник дофамина L-ДОФА, который проходит через тканевые барьеры и затем в нейронах под влиянием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин. Повысить активность дофаминергической системы можно и за счет усиления выделения и(или) утилизации нейронального захвата дофамина нейронами черной субстанции. С этой же целью можно воспользоваться веществами, которые оказывают прямое стимулирующее влияние на дофаминовые рецепторы. Несомненный интерес представляют ингибиторы МАО-В, инактивирующей в тканях мозга дофамин.

Весьма перспективны также вещества, блокирующие глутаматергические влияния. К числу таких препаратов относятся антагонисты NMDA-рецепторов, устраняющие стимулирующие эффекты глутаматергических нейронов на базальные ядра и задерживающие дегенеративные изменения дофаминергических нейронов.

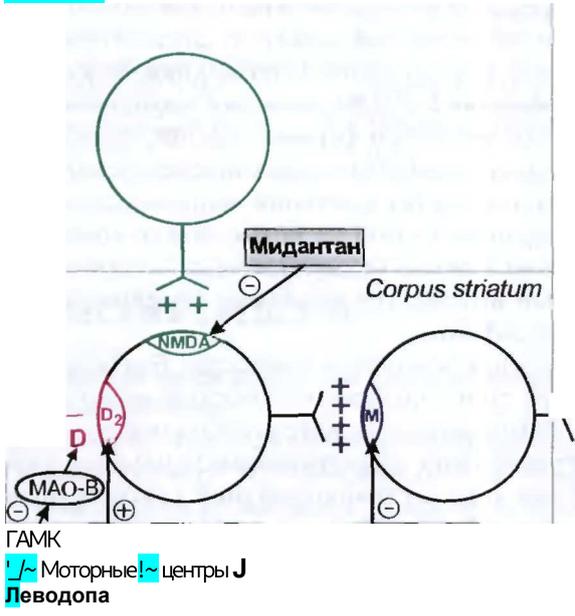
В функции ядер экстрапирамидной системы принимают участие также холинергические нейроны. При недостатке дофамина преобладают стимулирующие холинергические влияния. Для устранения создавшегося при этом дисбаланса между дофаминергическими и холинергическими влияниями можно использовать центральные холиноблокаторы. Препараты этой группы восстанавливают нарушенное равновесие за счет подавления холинергической передачи (рис. 10.1).

Исходя из принципов действия противопаркинсонических веществ, их подразделяют на следующие основные группы.

Норма



Болезнь Паркинсона



Леводопа

**Селегилин**

**Бромокриптин**

**Циклодол**

Глу - глутамат; D - дофамин;

Ацх - ацетилхолин; ГАМК - γ-аминомасляная кислота;

NMDA - глутаматные NMDA-рецепторы; MAO-B - моноаминоксидаза В

M - м-холинорецептор; D<sub>1</sub> - дофаминовый D<sub>1</sub>-рецептор

Рис. 10.1. Основная направленность действия противопаркинсонических средств (схема).

*7. Вещества, активирующие дофаминергические влияния*

**1.** Предшественник дофамина **Леводопа**

**2.** Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы (дофаминомиметики)

Бромокриптин      Ропинирол

3. Ингибиторы моноаминоксидазы В Селегилин

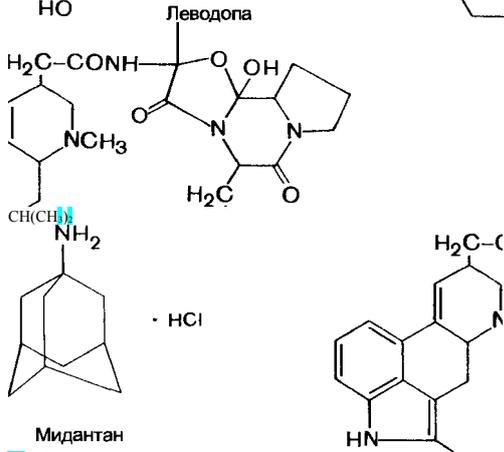
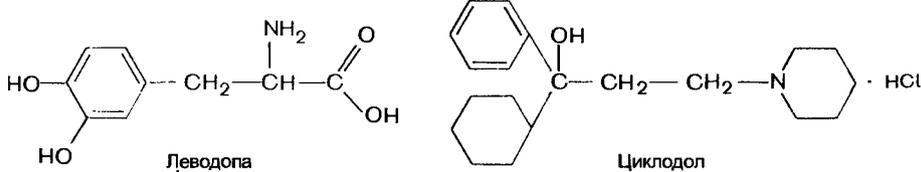
/// *Вещества, угнетающие глутаматергические влияния* Мидантан

/// *Вещества, угнетающие холинергические влияния* Циклодол

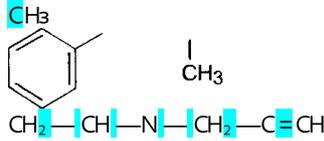
См. химические структуры

Леводопа (L-ДОФА, леводофа) представляет собой левовращающий изомер диоксифенилаланина, который является предшественником дофамина. Проникает через гематоэнцефалический барьер и затем в нейроны, где леводопа превращается в дофамин. Накапливаясь в базальных ганглиях, дофамин устраняет или ослабляет проявления паркинсонизма (см. рис. 10.1). Особенно выражено влияние леводопа на гипокинезию, меньше — на ригидность, еще меньше — на тремор.

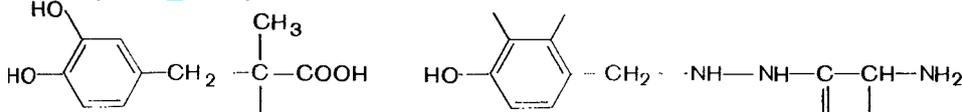
**Химические структуры некоторых средств, применяемых для лечения паркинсонизма**  
Противопаркинсонические средства



В  
CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**Бромокриптин**



Ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы



HO  
OH  
NH—NH<sub>2</sub>  
O CH<sub>2</sub>OH  
**Карбидопа**  
**Бенсеразид**

**ЦНС**  
**ДОФА-**  
 декарбоксилаза  
**ЛЕВОДОПА**  
 I

1

**ДОФАМИН**  
**ГЭБ**  
**ЛЕВОДОПА**  $\xrightarrow{-y}$  **ДОФАМИН**

t

**ДОФА-**  
 декарбоксилаза  
 Периферические ткани  
**ЦНС ДОФА-**  
 декарбоксилаза  
**ЛЕВОДОПА**  $\xrightarrow{f-L^*}$  **ДОФАМИН**  
**ГЭБ**



**декарбоксилаза**  
 Периферические ткани

Рис. 10.2. Действие леводопы (а) и леводопы в сочетании с карбидопой (б) (схема). ГЭБ - гематоэнцефалический барьер; минус - угнетающее действие. Интенсивность красного цвета условно отражает концентрацию дофамина в ЦНС и периферических тканях.

Леводопа относится к наиболее эффективным средствам, применяемым при лечении болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (исключая паркинсонизм, вызванный некоторыми лекарственными препаратами, в частности антипсихотическими средствами). Действие леводопы развивается через 1 нед и более и достигает максимума примерно через 1 мес. Дозу увеличивают постепенно. Назначают препарат только после еды. Лечение проводят длительно, так как это по существу заместительная терапия (восполняется недостаток дофамина).

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается быстро. Однако значительная его часть (70—90%) метаболизируется в слизистой оболочке кишечника. В организме превращается в дофамин и другие метаболиты. Это происходит под влиянием ДОФА-декарбоксилазы, КОМТ и MAO. В итоге в ЦНС поступает около 1% от введенной дозы леводопы. Метаболиты и незначительные количества неизменной леводопы выделяются почками.

Довольно часто наблюдаются побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, сердечные аритмии, психические расстройства, двигательные нарушения (у ряда больных возникают хореоформные движения).

Все эти осложнения обратимы и могут быть нивелированы снижением дозы леводопы. Многие побочные эффекты связаны с образованием дофамина из леводопы в периферических тканях. Последнее можно уменьшить, комбинируя леводопу с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы, не проникающими через гематоэнцефалический барьер (например, с карбидопой или бен-серазидом; рис. 10.2). Выпускают препараты, содержащие леводопу с карбидопой (синемет, наком) и леводопу с бенсеразидом (мадопар). Такие сочетания повышают количество леводопы, поступающей в ЦНС. Это связано с тем, что ингибируется декарбоксилирование леводопы в кишечнике и печени (повышается ее поступление в системное кровообращение), в периферических тканях, например в почках (что способствует поддержанию высоких концентраций ве-

Применение аналогичного препарата толкапона ограничено, так как у него выявлена выработка в крови), а также в эндотелии капилляров мозга (устраняется энзиматический барьер для проникновения леводопы в мозг).

Для повышения эффективности леводопы, устранения или уменьшения ее побочных эффектов, помимо использования ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы, применяют также ингибиторы КОМТ, например энта-капон (комтан). Кроме того, при тошноте и рвоте назначают блокаторы дофаминовых рецепторов периферических тканей и пусковой зоны рвотного центра (например, домперидон; не проникает через гематоэнцефалический барьер). При развитии психозов используют блокатор дофаминовых рецепторов головного мозга клозапин (в 10 раз активнее в отношении  $D_4$ - чем  $D_2$ -рецепторов).

Нельзя сочетать леводопу с неизбирательными ингибиторами MAO (последняя инактивирует норадреналин, дофамин; при угнетении MAO может возникнуть резкая гипертензия), а также с пиридоксином (витамином B<sub>6</sub>), который снижает активность леводопы.

Наиболее эффективна леводопа в течение 2–5 лет. Постепенно развивается привыкание, возникают дискинезия и другие побочные эффекты.

Препарат противопоказан при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек, при психозах. К стимуляторам дофаминовых рецепторов, используемым при лечении паркинсонизма, относится бромокриптин (парлодел). По химическому строению это полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина (производное лизергиновой кислоты). Является агонистом дофаминовых  $D_2$ -рецепторов. Обладает отчетливой противопаркинсонической активностью. К типичным эффектам бромокриптина относится также торможение продукции пролактина и гормона роста (см. главу 20; 20.1). Принимается внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается около 30%. Большая часть инактивируется при первом прохождении печеночного барьера. Максимальная концентрация в плазме накапливается через 1,5–3 ч;  $t_{1/2}$  = 3–6 ч. Значительная часть бромокриптина подвергается биотрансформации. Основной путь выведения — с желчью в кишечник. Бромокриптин, как правило, применяют в комбинации с леводопой.

Побочные эффекты на начальных стадиях лечения: тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. При длительном применении возможны психические нарушения, дискинезия, непереносимость этилового спирта, запор и др.

Одним из агонистов  $D_2$ - и  $D_3$ -дофаминовых рецепторов является ропинирол (рекип). Противопаркинсонический эффект связывают с его влиянием на постсинаптические  $D_2$ -дофаминовые рецепторы в неостриатуме. Угнетает секрецию пролактина. По эффективности при паркинсонизме ропинирол превосходит бромокриптин.

Как отмечалось, один из путей усиления дофаминергических влияний заключается в подавлении процессов инактивации дофамина. По такому принципу действуют ингибиторы MAO-B. К избирательным необратимо действующим ингибиторам этого фермента относится селегилин (депренил). Обычно его применяют в сочетании с леводопой.

Отличается от ингибиторов MAO неизбирательного действия тем, что при взаимодействии с симпатомиметиками не вызывает выраженных гипертензивных реакций (см. главу 11.2).

## 70 ○ ФАРМАКОЛОГИЯ ✖ Частная фармакология

1 Первоначально был предложен как противовирусное средство для профилактики гриппа типа А<sub>2</sub> под названием амантадин (см. главу 28).

В эксперименте обнаружено, что, помимо ингибирования МАО-В, селегилин обладает нейропротекторным эффектом, уменьшая повреждение нейронов при ишемии и при воздействии ряда нейротоксических веществ. Частично это может быть связано с индукцией фактора роста нервов, продуцируемого глиальными астроцитами. Имеются предварительные клинические данные о благоприятном влиянии селегилина на состояние пациентов при таком нейродегенеративном заболевании, как болезнь Альцгеймера. Не исключено, что подобный эффект может проявляться и в отношении болезни Паркинсона, но это требует специального исследования.

К противопаркинсоническим веществам, устраняющим глутаматергические влияния, относится мидантан (амантадина гидрохлорид, симметрел). Согласно современным представлениям, мидантан блокирует глутаматные NMDA-рецепторы и тем самым снижает стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, превалирующее на фоне недостаточности дофамина. Это уменьшает клинические проявления болезни Паркинсона — ригидность, тремор и гипокинезию. Кроме того, отмечено, что мидантан обладает нейропротекторным эффектом в отношении нейронов черной субстанции. Связывают это также с угнетением NMDA-рецепторов указанных нейронов и уменьшением поступления в клетки ионов кальция, что снижает возможность деструкции нейронов и замедляет прогрессирование заболевания. Мидантан обладает и некоторым м-холиноблокирующим эффектом.

Применяют мидантан при лечении болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме (постэнцефалитическом или цереброваскулярном), особенно в случаях, когда леводопа противопоказана. Мидантан устраняет или уменьшает гипокинезию, в меньшей степени — ригидность и тремор. Улучшение наступает через 1—2 сут и более; максимальный эффект наблюдается через несколько дней, иногда недель.

Переносится мидантан в большинстве случаев хорошо. Из побочных эффектов иногда наблюдаются бессонница, галлюцинации, ортостатическая гипотензия, диспепсические расстройства, головная боль.

Препарат следует с осторожностью применять при ряде заболеваний ЦНС, сопровождающихся галлюцинациями, эпилептиформными судорогами, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек.

Весьма целесообразно комбинированное применение с леводопой, что позволяет уменьшить ее дозу.

Последняя группа противопаркинсонических средств представлена так называемыми **центральными холиноблокаторами**. Они подавляют стимулирующие холинергические влияния на базальные ганглии благодаря угнетению центральных холинорецепторов. На синтез, высвобождение и гидролиз ацетилхолина, по имеющимся данным, они не влияют. Из таких препаратов широкое применение получил циклодол (артан, тригексифенидила гидрохлорид). Он оказывает как центральное, так и периферическое м-холиноблокирующее действие. Влияние на ЦНС способствует уменьшению или устранению двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы. Циклодол наиболее эффективно уменьшает тремор и в меньшей степени — ригидность, мало влияя на гипокинезию.

### Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Леводопа — <i>Levodopa</i>	Внутрь 0,25—1 г	Капсулы и таблетки по 0,25—0,5 г
Мидантан — <i>Midantanum</i>	Внутрь 0,05-0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г
Циклодол — <i>Cyclodolum</i>	Внутрь 0,001-0,005 г	Таблетки по 0,001, 0,002 и 0,005 г
Селегилин — <i>Selegiline</i>	Внутрь 0,005-0,01 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г
Бромокриптин — <i>Bromocriptine</i>	Внутрь 0,03-0,04 г	Таблетки по 0,0025 г; капсулы по 0,005 и 0,01 г

## Глава 11

### ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы применяют при нарушениях психической деятельности. Их используют при лечении психозов, а также при невротических и неврозо-подобных расстройствах, сопровождающихся состоянием напряжения, беспокойства, страха, тревоги и другими симптомами.

Механизмы действия психотропных веществ изучены лишь в небольшой степени, хотя масштабы таких исследований велики. Наиболее интересны сведения о влиянии этих веществ на межнейронную передачу, обмен биогенных аминов, на холинергические системы головного мозга, взаимодействие с пептидами, аминокислотами, оказывающими стимулирующее и тормозное влияние на нейроны.

Применяют циклодол при болезни Паркинсона, паркинсонизме и других патологических состояниях, связанных с поражением экстрапирамидной системы. Циклодол эффективен также при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами. Назначают препарат внутрь. Он хорошо всасывается из тонкой кишки и быстро выводится. Кумуляции не наблюдается. При длительном применении развивается привыкание.

Угнетение периферических м-холинорецепторов является причиной ряда нежелательных эффектов (сухость слизистой оболочки полости рта, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса мышц кишечника и др.). Спазмолитическое действие циклодола связано как с атропиноподобным, так и с прямым миотропным (папавериноподобным) действием. При передозировке циклодола могут возникать нарушения со стороны ЦНС (возбуждение, галлюцинации).

Циклодол противопоказан или его следует применять с осторожностью при глаукоме, нарушении мочеотделения, вызванном гипертрофией предстательной железы, при заболеваниях сердца, печени, почек. Не следует назначать циклодол пожилым людям (ухудшается память, нарушается мышление).

При лечении паркинсонизма иногда используют и другие центральные холи-ноблокаторы: тропацин (дифенилтропина гидрохлорид), бензтропина мези-лат (когентин) и др.

Все перечисленные противопаркинсонические препараты не относятся к средствам этиотропной терапии. Они лишь устраняют или ослабляют синдром паркинсонизма, и поэтому лечебный эффект сохраняется только во время их применения.

Таблица 11.1. Психотропные средства

Группа	Средства, применяемые преимущественно при психозах	Средства, применяемые преимущественно при психических нарушениях непсихотического характера (или так называемых пограничных состояниях)
Вещества с психоседативным действием	Антипсихотические средства	Анксиолитики Седативные средства
Вещества с психостимулирующим действием		Психостимуляторы
Вещества, не оказывающие на здоровых людей ни психоседативного, ни психостимулирующего действия	Средства для лечения маний (соли лития)	

и др. Однако механизмы антипсихотического и антиневротического действия препаратов остаются недостаточно ясными, и прежде всего потому, что причины возникновения большинства психических заболеваний и психопатологических состояний неизвестны. Значительные трудности возникают при поиске и доклинической оценке потенциальных психотропных препаратов. К сожалению, не существует адекватных экспериментальных моделей психических расстройств, наблюдаемых у человека. В связи с этим приходится использовать комплекс разнообразных методик, позволяющих оценить влияние вещества на высшую нервную деятельность животных и на этом основании прогнозировать возможности их клинического применения. При исследовании психотропного действия веществ широко используют разнообразные варианты метода условных рефлексов, изучают их влияние на поведенческие реакции, эмоции, мотивации, двигательную активность, экспериментальные психозы и неврозы. Благодаря накопленному опыту в области психофармакологии можно, хотя и в общих чертах, предсказать сферу предполагаемого применения нового соединения, основываясь на некоторых имеющихся корреляциях между экспериментальными и клиническими данными. Однако решающее суждение о пригодности препарата для лечения или профилактики определенных психопатологических состояний можно высказать только после клинических исследований.

Широко внедрение в медицинскую практику психотропных средств началось с середины XX в. За прошедший период появилось множество препаратов, эффективных при различных психических расстройствах (табл. 11.1). Так, при психозах с успехом используют антипсихотические средства (аминазин, галопери-дол и др.), антидепрессанты (имизин, флуоксетин), соли лития. Для большинства антипсихотических средств, помимо специфического антипсихотического эффекта, характерно успокаивающее (седативное) действие. Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять депрессии. Кроме того, антидепрессанты из группы неизбирательных ингибиторов МАО (пиаламид) обладают психостимулирующим эффектом. У трициклических антидепрессантов (например, у имизина) наряду с антидепрессивной активностью может проявляться как психостимулирующее, так и седативное действие. Соли лития применяют для лечения и профилактики маниакальных состояний; ни стимулирующего, ни седативного действия на психическую сферу здорового человека они не оказывают.

От греч. *neuron* — нерв, *leptos* — нежный, тонкий.

При психических расстройствах непсихотического (невротического) характера назначают анксиолитики (диазепам и др.), седативные средства (бромиды, препараты валерианы) и психостимуляторы (сиднокарб). К психотропным веществам относятся и так называемые галлюциногены, или психотомиметики (ЛСД-25, мес-калин и др.). Эти вещества вызывают кратковременные остро развивающиеся психозы. Лечебного значения галлюциногены не имеют, однако в социальном аспекте они требуют внимания, так как относятся к средствам, приводящим к развитию психической зависимости. Для фундаментальной медицины они представляют интерес в качестве веществ, вызывающих экспериментальные психозы.

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств является одним из наиболее крупных достижений медицины. Прежде всего это принципиально изменило ситуацию в терапии психических заболеваний. До появления этих препаратов возможности лечения такого контингента больных были более чем ограничены (в основном использовали электрошок и инсулиновую кому). Кроме того, психотропные препараты существенно дополнили арсенал лекарственных средств, применяемых в других областях медицины — терапии, анестезиологии, неврологии и др. Важно и то, что успехи в создании психотропных средств в значительной степени стимулировали фундаментальные исследования (фармакологические, физиологические, биохимические, патофизиологические) по столь важной и вместе с тем сложной для познания проблеме, как механизмы разных проявлений высшей нервной деятельности, а также в выяснении этиологии и патогенеза психических нарушений и принципов их лечения.

### 11.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Препараты этой группы оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное (успокаивающее) действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении продуктивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций) и задержке дальнейшего развития заболевания. Психоседативное действие характеризуется общим успокоением, сопровождающимся устранением аффективной напряженности, снижением беспокойства, тревоги, понижением двигательной активности.

Механизм антипсихотического действия недостаточно выяснен. Высказывается предположение, что для большинства препаратов данной группы этот эффект связан с блоком постсинаптических дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов лимбической системы. Блокирующее влияние на дофаминовые рецепторы проявляется антагонизмом с дофамином и дофаминиметиками (апоморфином, фенамином) как по поведенческим реакциям, так и на уровне отдельных нейронов.

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется также способность антипсихотических средств вызывать столь типичный для них побочный эффект, как экстрапирамидные нарушения. В этом случае все события разыгрываются в неостриатуме, где локализуется значительное число рецепторов, чувствительных к дофамину, которые блокируют антипсихотические средства.

Антагонизм между антипсихотическими средствами и дофамином подтверждается, в частности, экспериментами с ионофоретической инъекцией дофамина в область хвостатого ядра. Предварительное введение в этих условиях опыта антипсихотического средства аминазина устраняет угнетающее влияние дофамина



на нейроны хвостатого ядра. Благодаря подавлению nigrostriatной передачи и снижению тормозной функции черной субстанции в отношении неостриатума (см. рис. 10.1) изменяется участие последнего в регуляции двигательной активности. Проявляется это усилением активности  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга, повышением тонуса мышц и развитием лекарственного паркинсонизма (возникают гипокинезия, ригидность, тремор). Предполагается, что изменение функционального состояния неостриатума может иметь значение и в развитии антипсихотического действия препаратов.

С блокадой дофаминовых рецепторов связан также ряд других эффектов антипсихотических средств (табл. 11.2). Седативное действие антипсихотических средств, по-видимому, частично связано с их влиянием на восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга. Антипсихотические средства устраняют реакцию активации ЭЭГ на внешние раздражения, мало влияя на возбудимость нейронов ретикулярной формации при их прямом электрическом раздражении. Показано, что при ионофоретическом нанесении ряда антипсихотических средств на нейроны ретикулярной формации ствола головного мозга уменьшается или утрачивается их чувствительность к возбуждающему действию норадреналина. Очевидно, блокируя адренорецепторы, антипсихотические средства угнетают передачу нервных импульсов с коллатералей специфических афферентных путей на нейроны ретикулярной формации. По-видимому, в седативном эффекте важную роль играет также их влияние на лимбическую систему и гипоталамус. На ЭЭГ седативное действие антипсихотических средств проявляется возникновением высоковольтных медленных колебаний (результат синхронизации ЭЭГ).

Помимо блокирования рецепторов, чувствительных к дофамину и норадреналину, антипсихотические средства, по-видимому, в какой-то степени нарушают высвобождение этих биогенных аминов и их обратный нейрональный захват. Для некоторых антипсихотических средств (например, производных фенотиазина) в развитии психотропных эффектов может иметь значение их блокирующее влияние на серотониновые рецепторы и м-холинорецепторы головного мозга.

ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ (1849-1936).  
Основатель физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности.

ИК-1). га-

Таблица 11.2. Некоторые эффекты, связанные с блокирующим действием антипсихотических средств на дофаминовые рецепторы головного мозга

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект. Эмоциональная индифферентность. Депрессия
Гипоталамус-гипофиз	Снижение температуры тела. Галакторея (повышается выделение пролактина)
Экстрапирамидная система	Явления паркинсонизма; поздняя дискинезия
Пусковая («триггер») зона рвотного центра	Противорвотный эффект

Антипсихотические препараты принято подразделять на так называемые «типичные» и «атипичные». Основное различие заключается в том, что для «типичных» препаратов характерен такой побочный эффект, как нарушение функции экстрапирамидной системы (возникают паркинсонизм и другие двигательные нарушения). Для «атипичных» антипсихотических средств этот крайне отрицательный эффект наблюдается относительно редко и выражен в небольшой степени. Основой этих различий является несколько иной спектр рецепторного действия, в частности, в отношении разных подтипов дофаминовых рецепторов. К указанным группам относятся следующие препараты.

А. «Типичные» антипсихотические средства

**Производные фенотиазина**

Аминазин Трифтазин Фторфеназин

**Производные тioxиптена**

Хлорпротиксен

**Производные бутирофенона**

Галоперидол

Б. «Атипичные» антипсихотические средства

**Бензамиды**

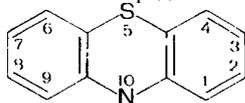
Сультририд

**Производные бензодиазепина** Клозапин

Наибольшее количество препаратов относится к фенотиозиновым производным, которые в зависимости от радикалов у N<sup>10</sup> подразделяют на ряд подгрупп:

1. **Алифатические производные** (аминазин).
2. **Пиперазиновые производные** (трифтазин, фторфеназин).

Типичным представителем **производных фенотиазина** является аминазин (хлорпромазина гидрохлорид, ларгактил).



Фенотиазин

Аминазин имеет широкий спектр действия. Препарат оказывает выраженное влияние на ЦНС, а также на периферическую иннервацию, исполнительные органы и обмен веществ.

Влияние на ЦНС проявляется рядом эффектов. Так, для аминазина характерны антипсихотическое и седативное действие, а также способность вызывать экстрапирамидные расстройства (при длительном применении). В больших дозах он вызывает гипнотический эффект: наступает поверхностный сон, легко прерываемый внешним раздражением. Характерным для аминазина является миорелаксирующее действие, проявляющееся снижением двигательной активности. Связано это с угнетением супра-спинальной регуляции мышечного тонуса в основном за счет воздействия на базальные ядра. Аминазин также уменьшает или полностью устраняет нисходящие облегчающие влияния ретикулярной формации на спинальные рефлексы. Непосредственно на спинной мозг препарат не действует. Аминазин угнетает центр терморегуляции. Конечный эффект зависит от температуры окружающей среды. Чаще всего наблюдается незначительная гипотер

## 76 ■<> ФАРМАКОЛОГИЯ Частная фармакология

мия (за счет увеличения теплоотдачи). В то же время при сочетании аминазина с физическим охлаждением возникает выраженное снижение температуры тела.

Аминазин обладает отчетливым противорвотным эффектом, который связан с блокированием дофаминовых рецепторов пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка. Благодаря этому аминазин предупреждает рвоту, вызываемую апоморфином, морфином, многими противобластомными средствами (см. главу 32; 32.1).

Одним из проявлений влияния аминазина на ЦНС является его способность потенцировать действие ряда нейротропных препаратов — средств для наркоза, снотворных наркотического типа, опиоидных анальгетиков. Усиление их эффектов частично связано с угнетением аминазином процессов биотрансформации этих препаратов.

Аминазин оказывает влияние и на периферическую иннервацию. Наиболее выражено у него  $\alpha$ -адреноблокирующее действие. Так, на фоне аминазина прессорная реакция на адреналин резко снижается или наступает «извращение» эффекта адреналина и артериальное давление падает (см. главу 4; 4.2). Кроме того, аминазину присущи некоторые м-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства. Это проявляется небольшим снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез. Передачу возбуждения в вегетативных ганглиях он не нарушает.

Аминазин влияет не только на эфферентную, но и на афферентную иннервацию. При местном действии он вызывает выраженное раздражение, которое сменяется анестезией. У аминазина имеется отчетливая противогистаминная активность (блокирует гистаминовые  $H_1$ -рецепторы; см. главу 25). Он является также спазмолитиком миотропного действия. Для аминазина характерно влияние на сердечно-сосудистую систему, заключающееся в более или менее выраженном снижении артериального давления. Механизм гипотензии довольно сложен. Он связан с угнетением центров гипоталамуса, с  $\alpha$ -адреноблокирующими и спазмолитическими свойствами аминазина, подавлением компенсаторных сосудосуживающих рефлексов, а также со снижением силы сердечных сокращений. Гипотензии обычно сопутствует рефлекторная тахикардия.

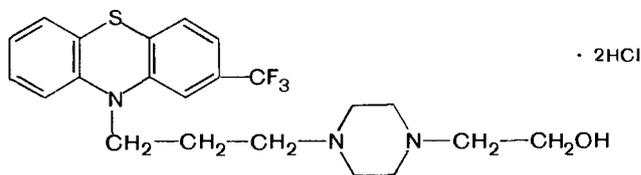
Вводят аминазин энтерально и парентерально. Длительность его терапевтического эффекта при однократном введении составляет приблизительно 6 ч. Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается не полностью. Метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер. Поэтому при указанном пути введения биодоступность аминазина составляет примерно 30%. В вену аминазин (с учетом его раздражающего действия) вводят медленно. В организме значительная его часть подвергается биотрансформации. Аминазин и разнообразные продукты его превращения выводятся почками и кишечником. Экскреция их происходит медленно (в течение многих дней).

При длительном применении аминазина развивается привыкание к нему. Однако это касается лишь седативного, гипотензивного и ряда других эффектов; антипсихотическое действие при этом не изменяется.

Большой интерес представляют соединения, у которых в боковой цепочке, связанной с атомом азота фенотиазина, имеется пиперазиновый цикл. Эта группа включает трифтазин, фторфеназин и др.

Трифтазин (трифлуоперазина гидрохлорид, стелазин) характеризуется более избирательным, чем аминазин, антипсихотическим влиянием и менее выраженным седативным эффектом. По противорвотной активности он превосходит аминазин.

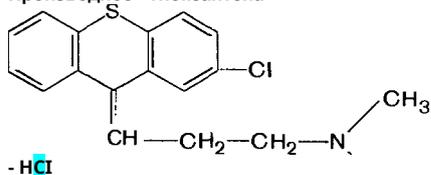
Производные фенотиазина



$\cdot 2\text{HCl}$

Фторфеназин

Производное тиоксанта



Хлорпротиксен **CH<sub>3</sub>**

Производное бутирофенона

O

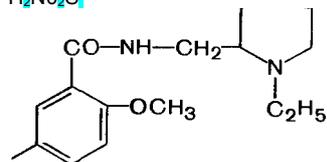
Л



Галоперидол

Производное замещенных бензамидов

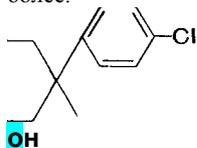
$\text{H}_2\text{NO}_2\text{S}$



Сульпирид

Отличается от последнего более слабым гипотензивным, адrenoблолирующим и миорелаксирующим действием. Чаще возникают экстрапирамидные расстройства.

Фторфеназин (флуфеназина гидрохлорид, модитен) по эффективности в качестве антипсихотического средства аналогичен трифтазину. Как противорвотное средство несколько превосходит его. Используется пролонгированный препарат фторфеназина деканоат (модитен-депо, флуфеназина деканоат), действие которого продолжается 7—14 дней и более.



## 78 v ФАРМАКОЛОГИЯ → Частная фармакология

Это наблюдается и при длительном использовании производных бутирофенона и тиоксантена. Клозапин и сульпирид (см. ниже) вызывают этот побочный эффект значительно реже, чем антипсихотические средства из группы фенотиазина, бутирофенона и тиоксантена.

Однако в некоторых случаях уменьшение выраженности дискинезии наблюдается при увеличении дозы применяемого антипсихотического препарата.

Дантролен вызывает мышечную релаксацию, воздействуя на саркоплазматический ретикулум и препятствуя выходу из него ионов кальция. Применяется при злокачественной гипертермии.

Препараты фенотиазинового ряда могут вызывать разнообразные побочные эффекты. Это могут быть общая вялость, апатия, сонливость, сухость в полости рта, дискомфорт в области сердца, подложечной области; возможны гипотензия, ортостатический коллапс (перечисленное чаще наблюдается при использовании аминазина). Иногда развивается застойная желтуха (обычно при применении аминазина). Для антипсихотических средств фенотиазинового ряда (особенно для препаратов, содержащих пиперазиновый цикл) характерны экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм и др.). При длительном применении фенотиазино-вых антипсихотических средств (в течение многих месяцев и лет) возможно развитие так называемой поздней дискинезии. Она характеризуется непроизвольными хореоатетонидными сокращениями мышц лица, языка, а также мышц конечностей и тела. Чаще возникает у пожилых пациентов. Медикаментозное лечение поздней дискинезии малоэффективно. Обычно в таких случаях отменяют антипсихотическое средство или уменьшают его дозу. Прекращают прием средств с м-холиноблокирующей активностью (антидепрессантов, противопаркинсонических препаратов), если таковые комбинировались с антипсихотическими средствами. Иногда прибегают к назначению диазепама.

В редких случаях развивается так называемый злокачественный нейролептический синдром. Считается, что он является результатом идиосинкразии к назначенному препарату. Возникает мышечная ригидность, резко повышается температура тела, страдает функция сердечно-сосудистой системы, нарушается сознание и т.д. 10—20% таких больных погибают. Для лечения этого осложнения используют диазепам, бромкриптин, дантролен. При лихорадке проводится также наружное физическое охлаждение тела.

Нередко наблюдаются диспепсические нарушения — потеря аппетита, тошнота. Фенотиазины вызывают раздражение кожи и слизистых оболочек. Раздражающее действие может возникать на путях введения препаратов (в вену, мышцу, энтерально). Возможны дерматиты, включая фотосенсибилизацию кожи. Тяжелыми осложнениями являются лейкопения и агранулоцитоз (развиваются редко).

К **производным тиоксантена** относится хлорпротиксен (труксал). По химическому строению он схож с аминазином. Отличается от производных фенотиазина тем, что в тиоксантеновом гетероцикле на месте азота находится атом углерода с двойной связью (см. структуру). По выраженности антипсихотического действия хлорпротиксен уступает фенотиазиновым производным. Препарат интересен тем, что обладает также некоторой антидепрессивной активностью. Вызывает выраженный седативный эффект, имеет противорвотные свойства, усиливает действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков. В небольшой степени угнетает α-адренорецепторы. Побочные эффекты хлорпротиксена аналогичны наблюдаемым при применении аминазина, однако он значительно реже вызывает фотосенсибилизацию и пигментацию кожи.

Большой интерес в качестве антипсихотических средств представляют **производные бутирофенона**.

## Глава 11 <> Психотропные средства <> 79

Из этого ряда соединений для лечения психических заболеваний в основном применяют галоперидол (галофен). Действие его наступает относительно быстро и продолжается длительное время. При введении внутрь максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2—6 ч и сохраняется на высоком уровне около 3 сут. Через 5 сут почками выделяется около 40% введенного вещества.

Высокая антипсихотическая активность галоперидола сочетается с умеренным седативным эффектом. Механизм психотропного действия галоперидола связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, центральным  $\alpha$ -адреноблокирующим действием, а также нарушением нейронального захвата и депонирования норадреналина.

Галоперидол в небольших дозах блокирует дофаминовые  $D_1$ -рецепторы пусковой зоны рвотного центра. Потенцирует действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков. В отличие от фенотиазинов галоперидол не укорачивает фазу «быстрого» сна. У галоперидола в терапевтических дозах отсутствуют ганглиоблокирующие и атропиноподобные свойства; он незначительно угнетает периферические  $\alpha$ -адренорецепторы. Артериальное давление обычно не снижает, ортостатической гипотензии не вызывает.

Из побочных эффектов галоперидола наиболее часты нарушения со стороны экстрапирамидной системы. Могут быть кожные реакции. Редко возникает лейкопения. При передозировке появляются тревога, страх, бессонница.

Производным бутирофенона является также препарат дроперидол. Он отличается от галоперидола кратковременным действием. Применяют дроперидол главным образом для нейролептанальгезии (в сочетании с обезболивающим средством фентанилом; см. главу 8).

К **производным замещенных бензамидов** относится сульпирид. Он является избирательно действующим блокатором дофаминовых  $D_2$ -рецепторов. Обладает достаточно выраженной антипсихотической активностью. Для него характерно и противорвотное действие. Вызывает лишь незначительный седативный эффект. При применении сульпирида возможна небольшая гипотензия. Экстрапирамидные расстройства выражены в небольшой степени. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо.  $t_{1/2} = 5—10$  ч.

К **производным дибензодиазепина** относится клозапин (лепонекс, азалептин). Для клозапина отмечен высокий аффинитет к дофаминовым  $D_1$ -рецепторам (обнаружены во фронтальной коре, миндалевидном теле и среднем мозге), к  $D_2$ -рецепторам и серотониновым 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам. У клозапина весьма выражено блокирующее действие на м-холинорецепторы и  $\alpha$ -адренорецепторы головного мозга. Он обладает высокой антипсихотической активностью. В начале применения может вызывать выраженный седативный эффект, который вскоре проходит. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется примерно через 2 ч;  $t_{1/2} \sim 12$  ч. Выделяется почками и кишечником. Значительно реже и в меньшей степени, чем многие другие антипсихотические средства, вызывает экстрапирамидные расстройства, в том числе позднюю дискинезию, что является существенным достоинством препарата. Практически не влияет на продукцию пролактина.

Препарат хорошо переносится. Важно отметить, что клозапин может быть эффективен у больных, резистентных к «типичным» антипсихотическим средствам. Однако лечение им надо проводить под контролем состава периферической крови, так как отмечены случаи агранулоцитоза. Возможны также гипотензия, головная боль, головокружение, гиперсаливация, повышение массы тела, редко — клонико-тонические судороги. Из-за возможного отрицательного влияния на

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Аминазин — <i>Aminazinum</i>	Внутрь 0,025—0,1 г; внутримышечно 0,1 г; внутривенно 0,025-0,05 г	Драже по 0,025; 0,05 и 0,1 г; ампулы по 1; 2; 5 и 10 мл 2,5% раствора
Трифтазин — <i>Triftazinum</i>	Внутрь 0,005—0,01 г; внутримышечно 0,001-0,002 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,001; 0,005 и 0,01 г; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Фторфеназин — <i>Phthorphenazinum</i>	Внутрь 0,002-0,005 г; внутримышечно 0,00125-0,0025 г	Таблетки по 0,001; 0,0025 и 0,005 г; ампулы по 1 мл 0,25% раствора
Хлорпротиксен — <i>Chlorprothixene</i>	Внутрь 0,005—0,05 г; внутримышечно 0,025—0,05 г	Таблетки (драже) по 0,015 и 0,05 г; ампулы по 1 мл 2,5% раствора
Галоперидол — <i>Haloperidole</i>	Внутрь 0,0015-0,005 г; внутримышечно 0,002—0,005 г	Таблетки по 0,0015 и 0,005 г; флаконы по 10 мл 0,2% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,5% раствора
Сульпирид — <i>Sulpiride</i>	Внутрь и внутримышечно 0,1-0,2 г	Капсулы по 0,05-0,1-0,2 г; 5% раствор в ампулах по 2 мл; 0,5% раствор во флаконах

лейкопоз применяется относительно редко. Кроме того, стоимость клозапина довольно высокая. К группе «атипичных» антипсихотических средств может быть отнесен и рисперидон (рисполепт). Является производным бензизоксазола. Блокирует как дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы, так и серотониновые 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы. Характеризуется выраженной антипсихотической эффективностью. Принимают 1-2 раза в сутки. В малых дозах практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Однако при применении препарата в больших дозах они могут проявляться. Возможны также гипотензия, бессонница, диспепсические нарушения, аллергические реакции. К антипсихотическим средствам относится и алкалоид растения *Rauwolfia serpentina Benth* резерпин. Однако в настоящее время в этом качестве он практически не используется. Вместе с тем резерпин, оказывающий выраженное симпатолитическое действие, применяют при лечении гипертонической болезни (см. главу 14; 14.4). Назначают антипсихотические средства при психозах (особенно с выраженным возбуждением, аффективными реакциями, агрессивностью, наличием бреда, галлюцинаций). Кроме того, они могут быть полезны в комплексе лечения лекарственной зависимости, вызванной опиоидными анальгетиками и этиловым спиртом. Производные фенотиазина и бутирофенона применяют также как противорвотные средства и при стойкой икоте. Практическое значение имеет способность антипсихотических средств потенцировать действие средств для наркоза, снотворных наркотического типа и опиоидных анальгетиков. При длительном использовании большинства антипсихотических средств к ним развивается привыкание. Лекарственной зависимости не возникает. Антипсихотические средства противопоказаны или их следует применять с осторожностью при патологии печени, почек, при сердечно-сосудистых заболеваниях с явлениями декомпенсации, органических заболеваниях ЦНС, нарушении кровотока.

**11.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ**

Антидепрессантами называют вещества, применяемые для лечения депрессий. Они могут быть представлены следующими группами (рис. 11.1). **I. Средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов**

**1. Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина**

Имизин Амитриптилин

**2. Избирательного действия**

**A. Блокирующие нейрональный захват серотонина** Флуоксетин

**Б. Блокирующие нейрональный захват норадреналина** Мапротилин

**II. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO)**

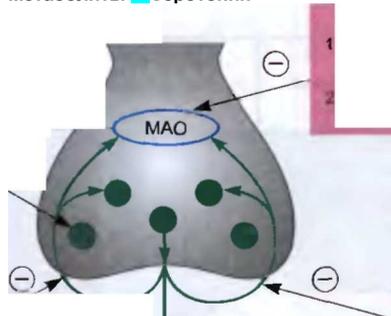
**1. Неизбирательного действия (ингибиторы MAO-A и MAO-B)** Ниаламид Трансамин

**2. Избирательного действия (ингибиторы MAO-A)** Моклобемид

Большое распространение в медицинской практике получили лекарственные средства первой группы (1.1), являющиеся трициклическими антидепрессантами (см. структуру). Они относятся к антидепрессантам неизбирательного действия, блокирующим обратный нейрональный захват и серотонина, и норадреналина.

**СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ НЕЙРОН**

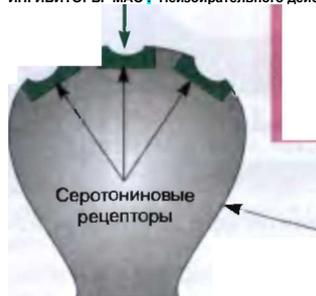
Метаболиты ❖ Серотонин



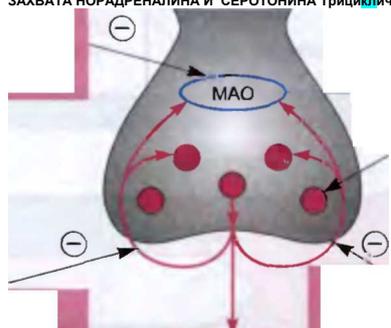
БЛОКАТОРЫ

НЕЙРОНАЛЬНОГО  
ЗАХВАТА  
СЕРТОНИНА  
❖ оксетин

ИНГИБИТОРЫ MAO ❖ Неизбирательного действия (ниаламид, трансамин) ❖ Ингибиторы MAO-A (моклобемид)



БЛОКАТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО  
ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРТОНИНА Трициклические антидепрессанты (имизин, амитриптилин)

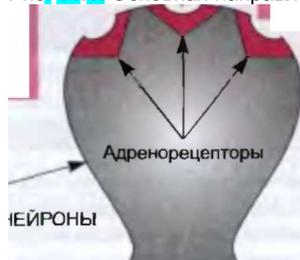


**АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ НЕЙРОН**

❖ Метаболиты Норадреналин

**ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ**

Рис. 11.1. Основная направленность действия антидепрессантов.



БЛОКАТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО  
ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА ❖ мал отилин

1 Антидепрессанты с седативным действием иногда называют тимолептиками (от греч. *thymos* — душа, дух, *leptos* — нежный, тонкий), а со стимулирующим — тимеретиками (от греч. *ereō* — раздра-

Психостимулирующий эффект <sup>1</sup>	Антидепрессивный эффект <sup>2</sup>	Психоседативный эффект <sup>3</sup>
Ингибиторы MAO		
Имизин		
	Амитриптилин	

Рис. 11.2. Клиническая характеристика спектров психотропного действия антидепрессантов.

<sup>1</sup> Устранение психической заторможенности.

<sup>2</sup> Устранение пониженного («отрицательного») настроения.

<sup>3</sup> Устранение тревоги и страха.

Ингибиторы MAO - вещества, неизбирательно ингибирующие моноаминоксидазы.

<sup>1</sup> Высказывается также предположение, что антидепрессивное действие имизина и других антидепрессантов этого типа может быть связано со снижением плотности в ЦНС серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-ре-цепторов, α<sub>1</sub>- и β-адреноре-цепторов.

реналина. Один из их представителей — имизин (имипрамин, мелипрамин, тоф-ранил). Он обладает выраженными антидепрессивными свойствами, которые сочетаются со слабым седативным эффектом. Вместе с тем, при определенных состояниях выявляется и психостимулирующий компонент (иногда отмечаются некоторая возбужденность, эйфоричность, может быть бессонница; рис. 11.2).

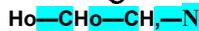
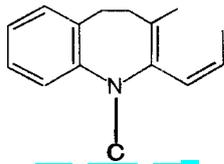
Относительно механизма действия имизина высказывается ряд предположений. Одна из наиболее принятых гипотез связывает его антидепрессивный эффект со способностью угнетать нейрональный захват норадреналина и серотонина<sup>1</sup>. Это приводит к тому, что в области рецепторов накапливаются большие концентрации медиаторов и их эффекты возрастают. В частности, усиление тормозного влияния серотонина на лимбическую систему (миндалевидное тело) может быть одним из важных механизмов антидепрессивного действия имизина.

Препарат блокирует также пресинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы (что повышает высвобождение норадреналина), серотониновые (5HT<sub>1B</sub>) и гистаминовые рецепторы.

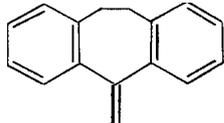
Наряду с центральным действием имизин обладает некоторыми периферическим м-холиноблокирующим (атропиноподобным), α<sub>1</sub>-адреноблокирующим, па-павериноподобным и отчетливым противогистаминным эффектами.

Из желудочно-кишечного тракта имизин всасывается хорошо. В значительной степени метаболизируется в печени.

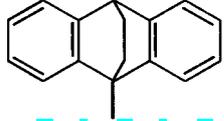
Один из его метаболитов — дезметил-имипрамин (дезипрамин) — обладает выраженной антидепрессивной активностью и используется в медицинской практике. Выделяется в виде метаболитов, конъюгатов и в неизменном виде в основном почками (40% — в 1-е сутки), частично кишечником.



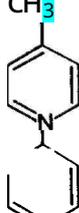
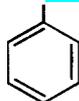
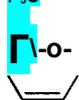
ИМИЗИН



Разного химического строения



Мапротилин



Ниаламид

При использовании имизина при депрессиях лечебный эффект наступает через 2—3 нед. Побочное действие чаще всего связано с атропиноподобными свойствами имизина (сухость в полости рта, нарушение аккомодации, тахикардия, запор, затруднение мочеотделения). Отмечаются нарушения и со стороны сердечно-сосудистой системы. Имизин в терапевтических дозах может снижать артериальное давление. На фоне его действия иногда развивается ортостатическая гипотензия. В больших дозах может вызывать тахикардию, аритмии. Возможны нежелательные отклонения и со стороны психической деятельности. Это либо чрезмерный седативный эффект, либо, наоборот, возбуждение, галлюцинации, бессонница. При приеме имизина могут быть головная боль, тремор, аллергические кожные реакции, желтуха, редко лейкопения и агранулоцитоз. Препарат способствует также повышению массы тела.

## 85 v ФАРМАКОЛОГИЯ v Частная фармакология

Имизин противопоказан при глаукоме, нарушении мочеотделения, связанном с гипертрофией предстательной железы. Нельзя комбинировать его с неизбирательными ингибиторами MAO, так как при этом возникают токсические эффекты. Если эти два типа антидепрессантов назначают последовательно, интервал после прекращения приема ингибитора MAO должен быть не менее 1,5–2 нед.

Сходным с имизином препаратом является кломипрамин (анафранил). Более выражено влияет на обратный захват серотонина.

Амитриптилин (триптизол) по строению схож с имизином. Фармакодина-мика и фармакокинетика амитриптилина и имизина аналогичны. Наряду с антидепрессивной активностью у амитриптилина имеются выраженные психоседативные свойства. Стимулирующее действие у него отсутствует (см. рис. 11.1). Кроме того, он превосходит имизин по м-холиноблокирующему и противогиста-минному действию. Амитриптилин относится к наиболее активным антидепрессивным средствам. Лечебный эффект его выявляется через 10–14 дней.

К трициклическим антидепрессантам относится также азафен (пипофези-нум). Он обладает умеренной антидепрессивной активностью и оказывает седативное действие. Отличается в положительную сторону от приведенных антидепрессантов отсутствием м-холиноблокирующих свойств. Применяют азафен при депрессиях легкой и средней тяжести. Препарат хорошо переносится. Побочные эффекты наблюдаются лишь в отдельных случаях, поэтому азафен нередко рекомендуется больным пожилого возраста. Назначают его внутрь.

Отмеченные препараты действуют неизбирательно на нейрональный захват серотонина и норадреналина. Вместе с тем созданы препараты с избирательным действием. Так, синтезированы **соединения, преимущественно угнетающие нейрональный захват серотонина**. Одним из таких препаратов является флуоксетин (прозак, фрамекс). По химическому строению он является производным феноксипропиламина. Обладает высокой антидепрессивной активностью, аналогичной таковой для трициклических антидепрессантов. Эффект развивается постепенно (в течение 1–4 нед). От трициклических антидепрессантов отличается тем, что у него практически нет седативного действия и обычно выявляется некоторый психостимулирующий эффект, отсутствует или весьма незначительно м-холиноблокирующее действие, не отмечено влияния на адренорецепторы. Гемодинамика при применении флуоксетина стабильна. Масса тела не увеличивается. Кроме того, флуоксетин характеризуется низкой токсичностью.

Хорошо всасывается при введении внутрь. Метаболизируется в печени. Один из его метаболитов, норфлуоксетин, обладает выраженной антидепрессивной активностью. Для флуоксетина  $t_{1/2}$  = 1–3 дням (для норфлуоксетина — 7–15 дней). Выделяются метаболиты и неизмененный препарат почками.

Из побочных эффектов отмечают нарушение аппетита, тошнота, нервозность, головная боль, бессонница, кожные высыпания. Нельзя применять флуоксетин с неизбирательными ингибиторами MAO, поскольку может развиваться так называемый «серотониновый синдром», связанный с накоплением избыточных концентраций серотонина. Это может проявляться мышечной ригидностью, гипертермией и сердечно-сосудистым коллапсом, что представляет опасность для жизни. С учетом сказанного между приемами флуоксетина и неизбирательных ингибиторов MAO должен быть интервал не менее 2 нед.

Взаимодействия с пищевыми ингредиентами для флуоксетина не отмечено (в отличие от неизбирательных ингибиторов MAO).

Флуоксетин получил широкое применение в медицинской практике при лечении депрессивных состояний.

Из избирательных ингибиторов нейронального захвата серотонина для медицинской практики предложен ряд новых препаратов — сетралин, пароксетин и др. Наибольшей избирательностью действия обладает пароксетин (паксил). В экспериментах *in vitro* было показано, что пароксетин в 320 раз сильнее угнетает обратный захват серотонина, чем норадреналина (сетралин — в 190 раз, флуоксе-тин — в 20 раз). Пароксетин обладает высокой антидепрессивной и анксиолитической (противотревожной) активностью. Оказывает незначительное м-холино-блокирующее действие.

При энтеральном введении всасывается полностью. Вводится препарат 1 раз в сутки. Эффект развивается через 1—4 недели. Продолжительность лечения измеряется месяцами и зависит от типа депрессии.

Переносится пароксетин хорошо. Побочные эффекты наблюдаются редко. Возможны тошнота, головная боль, иногда сухость в ротовой полости, сонливость, головокружения и др.

Синтезирован также препарат, избирательно блокирующий нейрональный захват норадреналина, — мапротилин (лудиомил). По фармакологическим свойствам и показаниям к применению сходен с имизином.

Всасывается из пищеварительного тракта медленно (9—16 ч). Около 90% препарата связывается с белками плазмы крови.  $t_{1/2}$ —43—51 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Выделяются мапротилин и его метаболиты в основном почками.

Преимущественным влиянием на нейрональный захват норадреналина обладает также дезипрамин. Как уже отмечалось, он является метаболитом имизина. По характеру действия аналогичен последнему. В меньшей степени вызывает седативный и м-холиноблокирующий эффекты.

**Антидепрессанты из группы ингибиторов MAO** подразделяются на препараты неизбирательного и избирательного действия.

В настоящее время неизбирательные ингибиторы MAO (влияют на MAO-A и MAO-B) применяют относительно редко вследствие довольно высокой токсичности. При выборе антидепрессантов предпочтение, как правило, отдается препаратам, влияющим на нейрональный захват моноаминов. Однако в некоторых случаях могут быть полезны и ингибиторы MAO, особенно избирательного действия.

Неизбирательные ингибиторы MAO угнетают процесс окислительного дезамина-рования норадреналина и серотонина, что приводит к накоплению их в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство препаратов этой группы блокируют MAO необратимо. В связи с этим для восстановления MAO она должна быть синтезирована заново, что требует значительного времени (до 2 нед). Максимальное ее угнетение происходит через несколько часов после всасывания ингибиторов MAO. Однако антидепрессивный эффект развивается через 7—14 дней. По-видимому, механизм действия рассматриваемой группы веществ связан не только с угнетением MAO, так как между этим эффектом и антидепрессивной активностью не всегда имеется параллелизм. Не исключено, что определенную роль может играть влияние этих препаратов на обмен ГАМК.

Наряду с антидепрессивным действием ингибиторы MAO характеризуются выраженными психостимулирующими свойствами (вызывают эйфорию, возбуждение, бессонницу; см рис. 11.1).

Ингибиторы MAO являются активными антагонистами резерпина в отношении его седативного, гипотензивного и ряда других видов действия. Объясняется это тем, что резерпин снижает содержание в мозге катехоламинов и серотонина, а ингибиторы MAO оказывают противоположное влияние.

На фоне действия ингибиторов MAO резко усиливается прессорный эффект симпато-миметиков (фенамина, эфедрина, тирамина), в том числе содержащихся в пищевых про-

## 87 ■ ФАРМАКОЛОГИЯ ■ Частная фармакология

дуктах (например, в сыре имеются существенные количества тирамина<sup>1</sup>). Эти вещества способствуют выбросу из адренергических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения MAO. При этом возникает ги-пертензивный криз<sup>2</sup>.

Угнетение MAO под влиянием ее ингибиторов происходит не только в ЦНС, но и в периферических тканях. Кроме того, эти препараты подавляют активность не только MAO, но и ряда других ферментных систем. Так, вследствие угнетения микросомальных ферментов печени ингибиторы MAO пролонгируют действие средств для неингаляционного наркоза, антипсихотических препаратов фенотиазинового ряда, опиоидных анальгетиков, противоэпилептических и ряда других средств.

Ингибиторы MAO обладают гипотензивной активностью. При стенокардии они уменьшают болевые ощущения (очевидно, за счет блокирования центральных звеньев рефлексов с сердца). Всасываются ингибиторы MAO из пищеварительного тракта хорошо. Выделяются преимущественно почками. Ингибиторы MAO обладают относительно высокой токсичностью. Это проявляется главным образом в отношении печени (могут вызывать тяжелый гепатит). Кроме того, они возбуждают ЦНС, что является причиной бессонницы и возникающих в ряде случаев тремора и судорог. Применение этих веществ может сопровождаться ортостатической гипотензией. С осторожностью следует комбинировать ингибиторы MAO с другими нейротропными средствами, так как нередко это сопровождается неблагоприятными эффектами (например, при сочетании с веществами наркотического типа действия, симпатомиметиками, антидепрессантами трициклического ряда). Кроме того, на время приема ингибиторов MAO из диеты следует исключить пищевые продукты, содержащие тирамин (сыр и др.). Лекарственная зависимость по отношению к ингибиторам MAO не развивается.

В качестве ингибиторов MAO было синтезировано большое количество производных гидразина. Однако в настоящее время в медицинской практике используют единичные гидразиновые препараты, например н и а л а м и д (ниамид, нуредаль). Это один из наименее эффективных антидепрессантов этого типа. Однако токсическое влияние его на печень и другие побочные эффекты выражены в небольшой степени, что является несомненным достоинством ниаламида.

К другому классу химических соединений («негидразиновых») относится трансамин (транилципромин, парнат). Он является фенилциклопропиламином, т.е. по структуре аналогичен фенилалкиламинам (например, фенамину). Трансамин — сильный обратимый ингибитор MAO. Он относится к наиболее эффективным антидепрессантам этой группы. Терапевтическое действие его наступает несколько быстрее, чем у большинства гидразинов (у ниаламида — через 12—14 дней, у трансамина — через 2—7 дней).

Фармакодинамика трансамина аналогична таковой других ингибиторов MAO. К этому следует добавить наличие у него некоторого симпатомиметического эффекта (действует по типу фенамина).

Гепатотоксичность у «негидразиновых» соединений выражена в меньшей степени, чем у препаратов группы гидразина. Антидепрессанты из группы неизбирательных ингибиторов MAO противопоказаны при заболеваниях печени, почек, при нарушении мозгового кровообращения, выраженном психическом возбуждении.

В последние годы привлекли внимание препараты, обратимо ингибирующие преимущественно MAO-A. К ним относятся м о к л о б е м и д (аурорикс), п и р а з и д о л и др. Они действуют более кратковременно, чем необратимые ингибиторы MAO. Кроме того, при их применении снижается вероятность развития гипертензивного криза при взаимодействии с симпатомиметиками пищевого происхождения

<sup>1</sup> В обычных условиях тирамин в значительной степени инактивируется MAO, которая находится также в стенке кишечника и в печени.

<sup>2</sup> Такое взаимодействие неизбирательных ингибиторов MAO с симпатомиметиками пищевого происхождения нередко обозначают как «эффект сыра» («cheese effect», англ.).

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Имизин — <i>Imizinum</i>	Внутрь 0,025—0,05 г; внутримышечно 0,025 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Амитриптилин — <i>Amitriptyline</i>	Внутрь 0,025—0,05 г; внутримышечно и внутривенно 0,025—0,04 г	Таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1% раствора
Азафен — <i>Azaphenum</i>	Внутрь 0,025-0,05 г	Таблетки по 0,025 г
Флуоксетин — <i>Fluoxetine</i>	Внутрь 0,02 г	Капсулы по 0,02 г
Мапротилин — <i>Maprotiline</i>	Внутрь 0,05—0,3 г; внутривенно 0,05-0,15 г	Драже по 0,01; 0,025 и 0,05 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Пиразидол — <i>Pyrazidolum</i>	Внутрь 0,075-0,15 г	Таблетки по 0,025 и 0,05 г
Ниаламид — <i>Nialami-dum</i>	Внутрь 0,025-0,01 г	Таблетки (драже) по 0,025 г

## 11.3. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИЙ

При лечении маний<sup>1</sup> могут быть использованы антипсихотические средства и соли лития. Антипсихотические средства эффективны не только при маниях, но и вообще при ажитированных<sup>2</sup> состояниях различного происхождения. Их действие проявляется в общем угнетении, апатичности и сонливости. Соли лития действуют более специфично. Они оказывают фармакотерапевтическое действие при маниях, нормализуя в той или иной степени психическое состояние, но не вызывают общей заторможенности. Может наблюдаться лишь маловыраженный седативный эффект.

## 11.3.1. СОЛИ ЛИТИЯ

Соли лития в основном используют для лечения и профилактики маний (схема 11.1).

<sup>1</sup> Мания — болезненно повышенное возбужденное состояние; одна из фаз маниакально-депрессивного психоза (от греч. *mania* — безумие).

<sup>2</sup> Ажитация (от франц. *agitation*) — сильное волнение, возбужденное состояние.

(например, с тирамином), что типично для неизбирательных ингибиторов MAO. Моклобемид является производным бензамида.

Пиразидол — это тетрациклическое соединение. По химическому строению он может быть отнесен к производным индола. Антидепрессивное действие пирази-дола в зависимости от состояния больного сочетается с седативным (на фоне беспокойства, тревоги) или стимулирующим (на фоне угнетения) эффектами. Механизм его антидепрессивного действия объясняется обратимым ингибирующим влиянием на MAO-A и способностью угнетать нейрональный захват норадреналина. М-холиноблокирующая активность у пиразидола отсутствует. Переносится препарат хорошо. Побочные эффекты возникают редко. Принимают пиразидол внутрь.

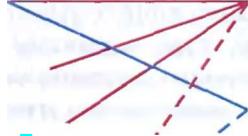
## 89 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ❖ Частная фармакология

Основные виды психических расстройств

Основные психопатологические синдромы

Группа психотропных средств

Астенические



Анксиолитики

Психические расстройства

Невротические и неврозоподобные  
непсихотического характера

Психостимуляторы

(пограничные состояния)

Психопатические S и психопатоподобные

Психозы

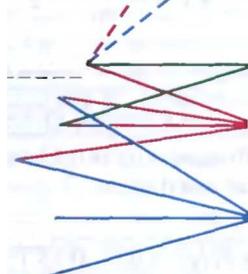
Аффективные:

Бредовые и

галлюцинаторные

Кататонические

Субдепрессии Гипомании Депрессии Мании



❖ Соли лития

Антидепрессанты

Антипсихотические средства

❗ При депрессиях и субдепрессиях соли лития эффективны в качестве профилактических средств. Схема 11.1. Основная направленность действия психотропных средств.

Механизм действия лития неясен. Одна из возможностей связана с его влиянием на токи  $\text{Na}^+$ . Являясь одновалентным катионом,  $\text{Li}^+$  через быстрые натриевые каналы проходит внутрь клетки, где частично замещает  $\text{Na}^+$ . Однако кинетика ионов лития отличается от таковой ионов натрия.  $\text{Li}^+$  более медленно выходит из клеток и нарушает скорость обмена вне- и внутриклеточных ионов натрия, а также распределение  $\text{K}^+$ , что может сказываться на процессе деполяризации. Не исключено и влияние ионов лития на обмен моноаминов. Так, имеются данные, что литий уменьшает высвобождение норадреналина и дофамина.

Кроме того, показано, что литий влияет на вторичные передатчики. Установлено, что он блокирует фосфоинозитольный путь и уменьшает образование инози-толтрифосфата и диацилглицерола. Последние, как известно, являются вторичными передатчиками для системы  $\alpha$ -адренорецепторов и  $m$ -холинорецепторов. Имеются также данные о том, что литий может уменьшать содержание и другого вторичного передатчика — цАМФ (очевидно, за счет ингибирования аденилатциклазы).

При энтеральном введении соли лития хорошо всасываются из тонкой кишки. Распределяются в организме довольно равномерно. Проникают через гематоэнцефалический барьер, хотя и медленно. В спинномозговой жидкости лития содержится в 2 раза меньше, чем в плазме крови. Выделяется литий почками путем фильтрации, 4/5 его реабсорбируется.

Содержание лития в плазме уменьшается на 50% примерно через 24 ч. Скорость его элиминации можно незначительно увеличить повышением в диете содержания натрия хлорида. При уменьшении введения натрия хлорида или избыточном его выведении литий задерживается в организме, и это может привести к интоксикации (например, при применении мочегонных средств, способствующих выведению ионов натрия, а также при бессолевой диете). Следует учитывать, что в определенных количествах ионы лития в период лактации выделяются молочными железами, что может вызвать интоксикацию ребенка.

## Препарат

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Лития карбонат — <i>Lithii carbonas</i>	Внутрь 0,3-0,6 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,3 г

**11.4. АНКСИОЛИТИКИ<sup>1</sup> (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)<sup>2</sup>**

Основным для этих веществ является анксиолитический (транквилизирующий) эффект. Проявляется он в уменьшении внутреннего напряжения, устранении беспокойства, тревоги, страха. Кроме того, большинство анксиолитиков оказывают седативное действие. Применяют анксиолитики главным образом при невротических и невротоподобных (реактивных) состояниях. На вегетативную иннервацию большинство препаратов (за исключением амизила) не влияют; анксиолитики не вызывают экстрапирамидных нарушений.

<sup>1</sup> От лат. *anxius* — тревожный, полный боязни, охваченный страхом, греч. *lysis* - растворение. Анксиолитики иногда называют также атарактиками (от греч. *ataraxia* — невозмутимость, спокойствие духа), малыми транквилизаторами, а также психоседативными, психостабилизирующими, антиневротическими средствами.

<sup>2</sup> От лат. *tranquillum* — спокойствие, покой.

В медицинской практике применяют различные соли лития (карбонат, хлорид, йодид, ацетат, цитрат). Наиболее распространенным препаратом является лития карбонат ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ). Вводят его только энтерально.

Как уже отмечалось, одно из важнейших показаний к применению солей лития — лечение маний. От антипсихотических средств соли лития отличаются более медленным развитием эффекта (2—3 нед), более избирательным действием в отношении маний, отсутствием выраженного седативного эффекта (не вызывают у больных вялости, апатичности).

Большое значение имеет эффективность солей лития для профилактики маний, а также депрессий (при маниакально-депрессивном психозе).

Следует учитывать малую терапевтическую широту солей лития (терапевтический индекс соответствует 2—3). Поэтому при применении солей лития необходим регулярный контроль их содержания в крови (оно не должно превышать 1,6 мэкв/л).

Применение солей лития может сопровождаться различными побочными эффектами: диспепсическими расстройствами, мышечной слабостью, тремором, полиурией, жаждой. Иногда развивается нетоксический зоб. Соли лития противопоказаны при нарушении выделительной функции почек, при дисфункции щитовидной железы. Следует с осторожностью применять соли лития при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите. Острое отравление солями лития проявляется рвотой, диареей, атаксией, дизартрией, судорогами. В тяжелых случаях развивается кома с возможным смертельным исходом. Лечение острых отравлений направлено на ускорение выведения лития из организма. С этой целью назначают осмотические диуретики, натрия гидрокарбонат, а при необходимости прибегают к гемодиализу.

Для профилактики развития маниакально-депрессивных состояний применяют также противоэпилептические препараты карбамазепин, натрия валь-проат, габапентин.

## 91. ФАРМАКОЛОГИЯ Частная фармакология

Анксиолитики представлены следующими группами препаратов:

1. **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов** (диазепам, феназепам и др.).

2. **Агонисты серотониновых рецепторов** (буспирон).

3. **Вещества разного типа действия** (амизил и др.).

Наиболее широко применяется первая группа веществ. По химическому строению эти препараты являются производными бензодиазепина.

Классифицируют **бензодиазепиновые анксиолитики** по продолжительности действия. При этом учитывается общая продолжительность эффекта как основного препарата, так и его активных метаболитов, образующихся в организме.

Выделяют следующие группы:

1. **Длительного действия** ( $t_{1/2} = 24-48$  ч)

Феназепам Диазепам (сибазон, седуксен, валиум) Хлордиазепоксид (хлосепид, элениум)

2. **Средней продолжительности действия** ( $t_{1/2} = 6-24$  ч) Нозепам (оксазепам, тазепам)

Лоразепам Альпразолам

3. **Короткого действия** ( $t_{1/2} \leq 6$  ч) Мидазолам (дормикум)

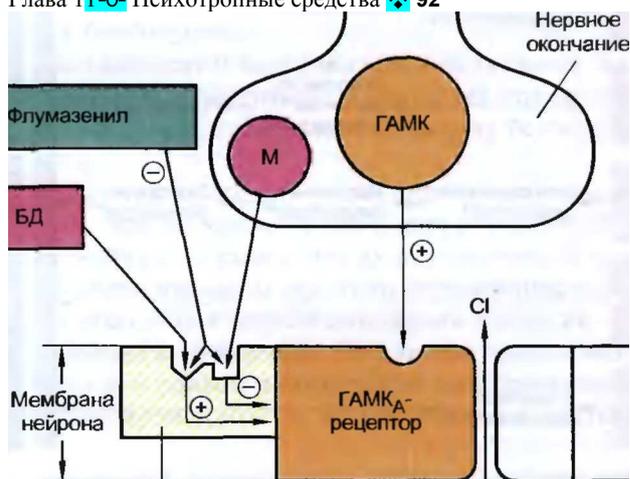
Для бензодиазепиновых препаратов характерны следующие эффекты:

- анксиолитический,
- седативный,
- снотворный,
- мышечно-расслабляющий,
- противосудорожный,
- амнестический.

Приведенные бензодиазепины обладают выраженными анксиолитическим и седативным свойствами. Уменьшая эмоциональное напряжение, они также способствуют наступлению сна. Психотропное действие этих препаратов в основном связывают с их влиянием на лимбическую систему. Так, показано, что бензодиазепины в большей степени снижают спонтанную активность нейронов гиппокампа, чем гипоталамуса и ретикулярной формации ствола головного мозга. Они подавляют импульсное последствие в лимбической системе, а также в гипоталамусе. По-видимому, некоторое значение имеет и угнетающее влияние на активирующую ретикулярную формацию ствола мозга, так как бензодиазепины подавляют реакцию активации ЭЭГ, возникающую в ответ на раздражение ретикулярной формации. Механизм действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, которые тесно связаны с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается аллостерическая активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Поэтому взаимодействие бензодиазепинов с одноименными рецепторами проявляется в виде ГАМК-миметического эффекта (рис. 11.3). При этом повышается частота открывания каналов для ионов Cl<sup>-</sup>, что увеличивает входящий ток Cl<sup>-</sup>. Возникают гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности.

Одним из наиболее эффективных анксиолитиков является феназепам. По анксиолитическому и снотворному действию он превосходит диазепам.

Выделяют бензодиазепины с выраженным анксиолитическим действием и отсутствующим или минимальным седативно-гипнотическим эффектом. Такие



Алlostерический участок

Рис. 11.3. Локализация действия модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и их антагониста флумазенила.

БД - бензодиазепиновое соединение с ГАМК-миметической активностью; М - эндогенный модулятор (типа DBI: Diazepam binding inhibitor - ингибитор связывания диазепама). Плюс - стимулирующее (активирующее) действие, минус - угнетающее. препараты иногда обозначают как «дневные анксиолитики (транквилизаторы)». К их числу может быть отнесен мезапам (рудотель).

Бензодиазепины вызывают миорелаксацию, причиной которой являются угнетение спинальных полисинаптических рефлексов и нарушение их супраспинальной регуляции (такие вещества относят к числу **центральных миорелаксантов**). Бензодиазепины обладают противосудорожной активностью. В больших дозах могут вызывать амнезию.

Потенцируют угнетающее влияние на ЦНС веществ с наркотическим типом действия. На вегетативную иннервацию они не влияют (м-холиноблокирующие, ганглиоблокирующие и адреноблокирующие свойства у них отсутствуют).

Артериальное давление в обычных терапевтических дозах не изменяют.

Являясь липофильными соединениями, бензодиазепины легко проникают через гематоэнцефалический и другие биологические барьеры. Хорошо всасываются из пищеварительного тракта, в основном из двенадцатиперстной кишки. Быстрее всего абсорбируется диазепам, более медленно — нозепам, лоразепам; промежуточное положение занимают альпразолам, мидазолам.

В организме бензодиазепины подвергаются биотрансформации. Некоторые метаболиты обладают выраженным и продолжительным анксиолитическим эффектом (схема 11.2). В качестве примера может быть назван метаболит хлордиазе-поксида и диазепама — N-дезметилдиазепам (нордиазепам), снижение содержания которого в плазме на 50% происходит в диапазоне 40—200 ч (табл. 11.3).

Большая часть бензодиазепинов и их метаболитов связывается с белками плазмы (70—90%). Кроме того, за счет липофильности значительные количества препаратов депонируются в жировой ткани.

93 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ❖ Частная фармакология

Хлордиазепоксид  
 Дезметил-хлордиазепоксид  
 N-деалки-пирование  
 Демоксепам  
 3-гидрокси-пирование

# I

ФЛЛ  
 Диазепам  
 Флуразепам\*



N-гидроксиэтил-флуразепам\*  
 N-дезметил-диазепам\*\*\* — (нордиазепам)  
 N-дезалкил-флуразепам\*  
 ■ Оксазепам\*\* — И  
 3-гидрокси-флуразепам\*\*  
 оразепам



Мидазолам\*  
 А-Гидрокси-мидазолам\*

Конъюгирование



\* $t_{1/2} < 6$  ч. \*\* $t_{1/2} < 6-20$  ч. \*\*\* $t_{1/2} > 20$  ч.

Схема 11.2. Основные пути метаболизма бензодиазепинов

Таблица 11.3. Фармакокинетика некоторых бензодиазепиновых анксиолитиков

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
Диазепам	90-100	1-1,5	97-99	Дезметил-диазепам (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.

Метаболиты, конъюгаты (глюкурониды) и небольшие количества препаратов в неизменном виде выводятся в основном почками, частично — кишечником.

Переносятся бензодиазепины хорошо. Тем не менее при их применении могут наблюдаться побочные эффекты: сонливость, замедленные двигательные реакции, нарушение памяти, слабость, диплопия, головная боль, тошнота, нарушение менструального цикла, снижение половой потенции, кожные высыпания. При

Глава 11 : Психотропные средства 95

длительном приеме бензодиазепинов (порядка 6 мес) развивается привыкание, возможно возникновение лекарственной зависимости (психической и физической). Синдром отмены протекает менее тяжело, чем в случае развития физической зависимости к барбитуратам.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.

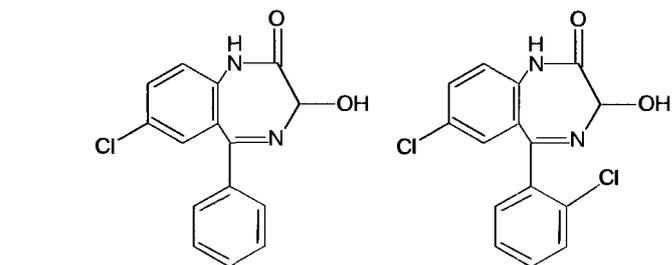
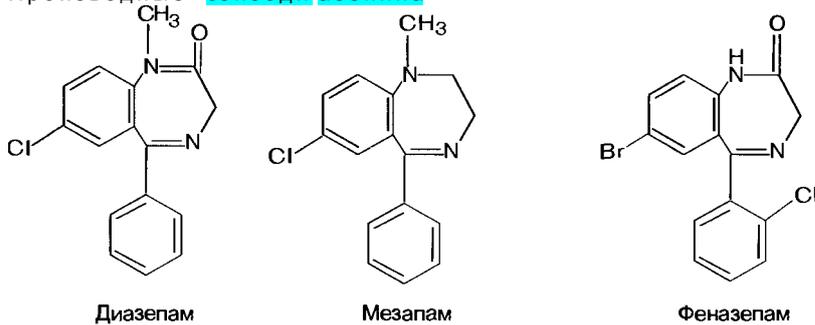
Обычно флумазенил используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении. Есть данные о положительном действии флумазенила при печеночной энцефалопатии, однако это требует более тщательного изучения.

Вводят препарат обычно внутривенно, так как при приеме внутрь большая его часть метаболизируется при первом прохождении через печеночный барьер. Действует флумазенил кратковременно — 30—60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

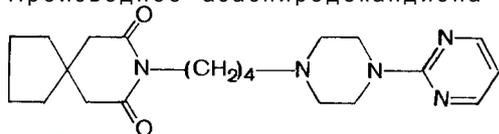
К **агонистам (частичным) серотониновых рецепторов** относится буспирон. По химическому строению он является азаспиродекандионом. Обладает высоким аффинитетом к серотониновым рецепторам головного мозга подтипа 5-HT<sub>1D</sub>.

**Химические структуры некоторых анксиолитиков**

Производные бензодиазепина



Нозепам Лоразепам  
Производное азаспиродекандиона



• HCl  
Буспирона гидрохлорид

## 96 → ФАРМАКОЛОГИЯ → Частная фармакология

По имеющимся данным, последние относятся к соматодендритным ауторецепторам. Их стимуляция сопровождается аутоингибирующим эффектом, что приводит к снижению активности нейронов ядра шва, уменьшению синтеза и высвобождения серотонина. Кроме того, бупирон связывается с дофаминовыми рецепторами. С бензодиазепиновыми рецепторами не взаимодействует, ГАМК-миметический эффект отсутствует. Обладает достаточно выраженной анксиолитической активностью. Эффект при его применении развивается медленно (в течение 1—2 нед). У препарата отсутствует седативное, снотворное, противосудорожное и мышечно-расслабляющее действие. По имеющимся данным, у бупирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.

Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо, но большая часть инактивируется в печени (биодоступность соответствует примерно 4%). В значительной степени (95%) бупирон связывается с белками плазмы. Снижение содержания бупирона в плазме крови на 50% происходит в течение 4—8 ч. Интенсивно метаболизируется в печени (более 90%); выделяются метаболиты почками.

Переносится препарат хорошо. Из побочных эффектов иногда отмечаются нервозность, головокружение, головная боль, парестезии, тошнота, диарея.

К группе *анксиолитиков разного типа действия* относятся препараты, различающиеся как по химическому строению, так и по механизму действия.

Существенно отличается от рассмотренных групп *производное дифенилметана* ами-зил (бенактизин). Он относится к группе центральных холиноблокаторов. Его седативное действие, очевидно, в определенной степени связано с угнетением м-холинорецепторов ретикулярной формации головного мозга. Об этом свидетельствует способность амизила устранять реакцию активации ЭЭГ, вызванную холиномиметиками. По данным ЭЭГ, амизил оказывает синхронизирующее влияние: возникают высоковольтные медленные колебания.

Амизил усиливает действие веществ наркотического типа и опиоидных анальгетиков. Обладает противосудорожной активностью. Подавляет кашлевой рефлекс.

Для амизила характерно также периферическое м-холиноблокирующее действие (менее выражено, чем влияние на центральные м-холинорецепторы). Вследствие этого он уменьшает спазмы гладких мышц, расширяет зрачки, угнетает секрецию желез. Кроме того, у амизила имеются анестезирующее и противогистаминное свойства.

Из кишечника амизил всасывается хорошо. Действует в течение нескольких часов. Выделяется с мочой.

Побочные эффекты связаны главным образом с его атропиноподобным действием (сухость в полости рта, тахикардия, расширение зрачков и др.). Препарат противопоказан при глаукоме.

К анксиолитикам относятся также триоксазин, оксипидин (бензоклидин гидрохлорид) и ряд других препаратов. Анксиолитические свойства обнаружены и у Р-адреноблокаторов.

Препараты этой группы применяют главным образом при неврозах и неврозо-подобных состояниях. Их назначают для премедикации перед проведением хирургических вмешательств. Они широко используются при бессоннице. Бензодиазепины эффективны при эпилептическом статусе (вводят внутривенно), неврологических нарушениях, сопровождающихся гипертонусом скелетных мышц. Пациентам, профессии которых требуют особого внимания и быстрых реакций (например, водителям транспорта), назначать бензодиазепины амбулаторно не следует.

Поиск новых препаратов направлен на создание более избирательно действующих анксиолитиков, влияющих на разные медиаторные системы и по возмож

## Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Диазепам - - <i>Diazepam</i>	Внутрь 0,005—0,015 г; внутримышечно 0,01—0,02 г; внутривенно 0,01-0,03 г	Таблетки по 0,005 г; ампулы по 2 мл 0,5% раствора
Феназепам — <i>Phenazepam</i>	Внутрь 0,00025-0,0005 г	Таблетки по 0,0005 и 0,001 г
Нозепам — <i>Nozepamum</i>	Внутрь 0,01-0,03 г	Таблетки по 0,01 г
Мезапам — <i>Mezapamum</i>	Внутрь 0,005-0,01 г	Таблетки по 0,01 г
Лоразепам - <i>Lorazepam</i>	Внутрь 0,00125-0,005 г	Таблетки по 0,0025 г
Бус пирон - - <i>Buspirone</i>	Внутрь 0,005 г	Таблетки по 0,005 и 0,01 г

## 11.5. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К седативным средствам относятся соли брома (бромиды), препараты валерианы, препараты пустырника. Все они обладают умеренным успокаивающим эффектом.

Из *солей брома* наиболее часто применяют натрия бромид и калия бромид. Основное их действие связывают с усилением процессов торможения в коре головного мозга. Эффект бромидов зависит от типа нервной системы и ее функционального состояния. В эксперименте показано, что для получения одинакового эффекта животным со слабым типом нервной системы необходимы меньшие дозы, чем при сильном ее типе. Такая же зависимость наблюдается и у людей. Наиболее отчетливо проявляется действие бромидов при неврозах. Бромиды обладают противосудорожными свойствами, но значительно уступают по активности другим препаратам, применяемым при эпилепсии.

Из пищеварительного тракта соли брома всасываются хорошо. Распределяются в организме аналогично хлоридам (главным образом экстрацеллюлярно). Выделяются в основном почками в течение длительного времени. Снижение содержания брома в плазме крови на 50% происходит примерно через 12 дней. Следы брома обнаруживаются через 1 мес и более. Помимо почек, выведение бромидов осуществляется также кишечником, потовыми и молочными железами. Применяют бромиды при неврозах, повышенной раздражительности, бессоннице. Как противосудорожные средства они используются очень редко (в случае неэффективности основных препаратов или в качестве одного из компонентов при комбинированном лечении).

В связи с медленным выведением из организма бромиды кумулируют и могут быть причиной хронического отравления — *бромизма*. Проявляется это общей заторможенностью, апатией, нарушением памяти; типичны кожные поражения (*acne bromica*). Раздражающее действие бромидов приводит к воспалению слизистых оболочек, что сопровождается кашлем, насморком, конъюнктивитом, диареей.

ности лишенных побочных эффектов. В этом отношении представляют интерес антагонисты холецистокинина; вещества, влияющие на разные подтипы серотониновых рецепторов и прочие звенья серотонинергической системы; вещества, взаимодействующие с рецепторами возбуждающих аминокислот и др.

## 98 : ФАРМАКОЛОГИЯ > Частная фармакология

Лечение бромизма заключается в прекращении приема солей брома и ускорении выведения их из организма. Экскрецию бромидов с мочой можно повысить путем назначения больших количеств натрия хлорида, обильного питья, а также мочегонных средств (салуретиков).

Широко используют в качестве успокаивающих средств **препараты валерианы** (настой, настойка, экстракт). Получают их из корневища и корней валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*), которые содержат эфирное масло (эфир борнеола и изова-лериановой кислоты), валериановую кислоту, борнеол, органические кислоты, некоторые алкалоиды, дубильные вещества.

Седативными свойствами обладают также **препараты травы пустырника** (настой, настойка), изготавливаемые из пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus*) и пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca*). Они содержат эфирное масло, алкалоиды, сапонины, дубильные вещества. По показаниям к применению препараты травы пустырника аналогичны препаратам валерианы.

### Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Натрия бромид — <i>Natrii bromidum</i>	Внутрь 0,1-1 г	Порошок; таблетки по 0,5 г; 3% раствор
Настойка валерианы — <i>Tinctura Valerianae</i>	Внутрь 20—30 капель	Флаконы по 30 мл
Настойка пустырника — <i>Tinctura Leonuri</i>	Внутрь 30—50 капель	Флаконы по 25 мл

## 11.6. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность в сне<sup>2</sup>.

По химической структуре психостимуляторы относятся к следующим группам.

Фенил алкил амины

Фенамин

Производные пиперидина

Пиридрол Меридил

Производные сиднонимина

Сиднокарб

Метилксантины

Кофеин

Типичным психостимулятором является фенамин (амфетамина сульфат). Он представляет собой фенилалкиламин, т.е. аналогичен по структуре адреналину и норадреналину. К фенамину целиком относится характеристика, данная всей группе психостимулирующих веществ. Механизм возбуждающего действия фенамина объясняют его

<sup>1</sup> Синонимы: психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы, психоэнергизирующие средства.

<sup>2</sup> Средства, взбадривающие утомленный организм, получили название «допинг» (от англ. *to dope* — давать наркотики).

способностью высвобождать из пресинаптических окончаний норадреналин и дофамин. Выделившиеся катехоламины стимулируют соответствующие рецепторы, имеющиеся в ЦНС. Кроме того, фенамин, по-видимому, несколько уменьшает нейрональный захват норадреналина и дофамина.

Возбуждающий эффект фенамина связывают в основном с его стимулирующим влиянием на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга. На ЭЭГ это проявляется десинхронизацией биоэлектрической активности. Однако не исключено, что фенамин возбуждает нейроны коры головного мозга и непосредственно. Кроме того, он стимулирует отдельные образования лимбической системы и угнетает неостриатум. На выработку и осуществление условных рефлексов фенамин в малых дозах оказывает благоприятное влияние, в больших — угнетает их. При этом важное значение имеет тип нервной системы.

Для фенамина характерно его влияние на пищевой центр, расположенный в гипоталамусе, что приводит к подавлению чувства голода (см. главу 15; 15.1).

Фенамин оказывает прямое стимулирующее влияние на центр дыхания, которое проявляется главным образом на фоне его угнетения. В данном случае фенамин выступает в роли аналептика (см. главу 12).

Фенамин действует не только на ЦНС, но и на периферическую иннервацию. Он оказывает опосредованное стимулирующее влияние на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Как уже отмечалось, фенамин относится к симпатомиметикам (вызывает высвобождение норадреналина из варикозных утолщений адренергических волокон). Он оказывает и прямое воздействие на адренорецепторы, по это имеет второстепенное значение. Симпато- и ад-реномиметические свойства фенамина проявляются в основном в повышении артериального давления. В этом отношении фенамин уступает по активности адреналину в 100—150 раз, но его прессорный эффект значительно более продолжителен. Влияние на другие гладкомышечные органы аналогично адреналину, но выражено в небольшой степени.

Из пищеварительного тракта препарат всасывается хорошо. Быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. При длительном применении фенамин кумулирует, развиваются привыкание к нему и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Применяют фенамин главным образом при невротических субдепрессиях, а также при нарколепсии и аналогичных состояниях, сопровождающихся сонливостью. Кроме того, иногда его используют для повышения работоспособности при утомлении. В этом случае следует учитывать, что стимулирующий эффект фенамина сопровождается большой затратой энергетических ресурсов организма, поэтому последующий полноценный отдых для восстановления сил абсолютно необходим.

Фенамин иногда назначают в качестве аналептика при отравлении веществами наркотического типа действия. Для снижения аппетита применять фенамин нецелесообразно, так как он вызывает возбуждение, повышает артериальное давление и является потенциально опасным препаратом в отношении развития лекарственной зависимости.

При передозировке отмечаются возбуждение, беспокойство, бессонница, тахикардия, иногда нарушение ритма сердечных сокращений. Фенамин противопоказан при атеросклерозе, гипертонической болезни, бессоннице, в старческом возрасте.

В настоящее время фенамин применяют редко (в связи с его способностью вызывать лекарственную зависимость).

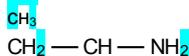
Аналогичны фенамину по влиянию на ЦНС производные пиперидина пиридрол (пип-радол) и меридил (метилфенидата гидрохлорид, центедрин). По стимулирующей активности пиридрол не уступает фенамину. Меридил действует менее сильно. Несомненным

1 У 10—15% людей фенамин вызывает угнетение психомоторной активности, поэтому сначала надо проверить реакцию на него (вводят половину обычной дозы).

2 В связи с отмеченными отрицательными свойствами фенамина в нашей стране он снят с произ-

Г

гу 1



СУЮ

НС1

ОСН<sub>3</sub>

Фенамин Меридил

Производное метилксантина О

Х

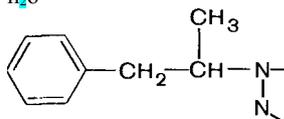


I

СН<sub>3</sub>

Кофеин

Производное сиднонимина

Н<sub>2</sub>О±<sup>Λ</sup>J=N-CO-NH-←<sup>Λ</sup> ><sup>Λ</sup> Сиднокарб

преимуществом пиридола и меридила является отсутствие у них нежелательных периферических адреномиметических эффектов. В частности, в отличие от фенамина они практически не влияют на сердечно-сосудистую систему.

Активным психостимулирующим средством является также сиднокарб (ме-зокарб). По химической структуре он относится к группе сиднониминов. Психостимулирующий эффект сиднокарба развивается постепенно и сохраняется длительное время. Эйфории и двигательного возбуждения при этом не наблюдается. Механизм психостимулирующего действия, очевидно, связан с активацией норадренергической системы. По сравнению с фенамином у сиднокарба отсутствует выраженный периферический симпатомиметический эффект. Это проявляется в относительно стабильной гемодинамике. Сиднокарб переносится хорошо. При передозировке возможны возбуждение, беспокойство, бессонница, небольшое повышение артериального давления. В вечерние часы сиднокарб принимать не следует, так как это может нарушить сон.

К группе психостимуляторов относится также кофеин (соединение из группы метилксантинов). Это алкалоид, содержащийся в листьях чая (*Thea sinensis*), а также в семенах кофе (*Coffea arabica*), какао (*Theobroma cacao*), колы (*Cola acuminata*), в других растениях. У кофеина сочетаются психостимулирующие и аналептические свойства.

Особенно выражено у него прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга. Кофеин стимулирует психическую деятельность, повышает

Значение термина см. в главе 12.

**Химические структуры некоторых психостимулирующих средств**

Производное фенилалкамина Производное пиперидина

Н

умственную и физическую работоспособность, двигательную активность, укорачивает время реакций. После его приема появляется бодрость, временно устраняются или уменьшаются утомление, сонливость.

Влияние на высшую нервную деятельность в значительной степени зависит от дозы кофеина и типа нервной системы. В малых дозах у кофеина преобладает стимулирующее действие, в больших — угнетающее. При этом следует учитывать, что для слабого типа нервной системы эффект возбуждения достигается введением небольших доз кофеина, тогда как для сильного типа требуются существенно большие дозы.

Аналептическая активность связана с влиянием кофеина на центры продолговатого мозга. Он оказывает прямое стимулирующее действие на дыхательный и сосудодвигательный центры. Возникают учащение и углубление дыхания, что особенно отчетливо проявляется при угнетении центра дыхания. Кроме того, кофеин возбуждает центры блуждающих нервов. На спинной мозг препарат действует только в больших дозах. За счет облегчения межнейронной передачи возбуждения он усиливает спинномозговые рефлексы.

Значительное место в фармакодинамике кофеина занимает его влияние на сердечно-сосудистую систему. Оно складывается из периферических и центральных эффектов. Так, кофеин оказывает прямое стимулирующее влияние на миокард. Однако одновременно возбуждаются центры блуждающих нервов, поэтому конечный эффект зависит от преобладания того или иного влияния. Обычно изменения в деятельности сердца (если они вообще возникают) невелики. В больших дозах кофеин вызывает тахикардию (т.е. преобладает его периферическое действие), иногда аритмии.

Центральный и периферический компоненты в действии кофеина имеются и в отношении сосудистого тонуса. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, а при непосредственном влиянии на гладкие мышцы сосудов снижает их тонус.

Кофеин оказывает неоднозначное влияние на разные сосудистые области. Так, коронарные сосуды чаще всего расширяются (особенно если сердечный выброс увеличен). Вместе с тем мозговые сосуды несколько тонизируются. Последнее, по-видимому, объясняет благоприятное влияние кофеина при мигрени. На другие гладкомышечные органы (bronхи, желчные пути) кофеин оказывает умеренное миотропное спазмолитическое действие, на скелетные мышцы — стимулирующее (центральное и прямое).

Еще более сложно изменяется артериальное давление, так как оно зависит от кардиотропных и сосудистых эффектов кофеина. Обычно, если исходное артериальное давление нормальное, кофеин не изменяет или очень незначительно повышает его. Если препарат введен на фоне гипотензии, артериальное давление повышается (нормализуется).

Кофеин повышает основной обмен. Увеличивает гликогенолиз, вызывая гипергликемию. Повышает липолиз (содержание свободных жирных кислот в плазме увеличивается). В больших дозах вызывает высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников.

Наблюдаемые при применении кофеина центральные эффекты, влияние на гладкие и поперечнополосатые мышцы, изменение обмена веществ ряд авторов связывают с накоплением цАМФ. Происходит это, по-видимому, частично в результате угнетения фосфодиэстеразы и нарушения в связи с этим процесса распада цАМФ. В большей степени кофеин ингибирует фосфодиэстеразу мозга и сердца, однако это проявляется только при очень высоких его концентрациях,

## 102 : ФАРМАКОЛОГИЯ < Частная фармакология

**Таблица 11.4.** Эффекты метилксантинов (кофеин, теofilлин) и аденозина

Направленность действия	Метилксантины	Аденозин
Центральная нервная система	Возбуждение	Угнетение
Высвобождение катехоламинов	Повышается	Понижается
Частота и сила сердечных сокращений	Увеличиваются	Уменьшаются
Почечный кровоток и выделение ренина	Увеличиваются	Уменьшаются
Высвобождение гистамина из тучных клеток	Уменьшается	Увеличивается
Липолиз в жировой ткани	Повышается	Понижается

Под влиянием кофеина повышается секреция желез желудка, и это может быть использовано с диагностической целью. Применение кофеина при патологии желудка (гастрит, язвенная болезнь, опухоли) помогает дифференцировать функциональные нарушения от органических.

В небольшой степени кофеин повышает диурез, что связано с угнетением процесса реабсорбции в проксимальных и дистальных почечных канальцах ионов натрия и воды. Кроме того, кофеин расширяет сосуды почек и увеличивает фильтрацию в почечных клубочках.

Кофеин и особенно его водорастворимые соли хорошо всасываются из кишечника (в том числе из толстой кишки). Основная его часть подвергается биотрансформации (деметируется, окисляется). Около 10% кофеина выделяется почками в неизменном виде.

При длительном применении кофеина развивается маловыраженное привыкание. Возможно возникновение психической зависимости (*теизм*).

Применяют кофеин для стимуляции психической деятельности, при утомлении, мигрени, гипотензии. Он входит в состав многих комбинированных препаратов в сочетании с ненаркотическими анальгетиками (таблетки «Цитрамон-П» и др.) и алкалоидами спорыньи (таблетки «Кофетамин»).

Побочные эффекты проявляются в виде тошноты, рвоты, беспокойства, возбуждения, бессонницы, тахикардии, сердечных аритмий.

Кофеин противопоказан при выраженной артериальной гипертензии, атеросклерозе, нарушении сна, глаукоме.

### Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Меридил — <i>Meridolum</i>	Внутрь 0,01–0,015 г	Таблетки по 0,01 г
Сиднокарб — <i>Sydnocarbum</i>	Внутрь 0,05–0,25 г	Таблетки по 0,005; 0,01 и 0,025 г
Кофеин — <i>Coffeinum</i>	Внутрь 0,05–0,1 г	Порошок

превышающих терапевтические. За последние годы накопились данные, подтверждающие, что более важным компонентом действия метилксантинов (кофеина, теofilлина) является их антагонизм с аденозином. Важно отметить, что это наблюдается при терапевтических концентрациях метилксантинов. В пользу такой точки зрения свидетельствует и то, что метилксантины и аденозин вызывают противоположно направленные эффекты (табл. 11.4). Кроме того, было показано, что отмеченные эффекты аденозина устраняются метилксантинами, которые блокируют аденозиновые A<sub>1</sub>- и A<sub>2</sub>-рецепторы (являются конкурентными антагонистами аденозина).

Продолжение табл.

1	2	3
Кофеин-бензоат натрия — <i>Coffeinum-natrii benzoas</i>	Внутрь и пол кожу 0,1—0,2 г	Порошок; таблетки по 0,1 и 0,2 г; ампулы по 1 и 2 мл и шприц-тюбики по 1 мл 10% и 20% раствора

**11.7. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА<sup>1</sup>**

К этой группе относят вещества, которые активируют высшие интегративные функции головного мозга. Основным проявлением действия ноотропов служит их способность оказывать благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении. Применяют ноотропные средства с целью восстановления указанных функций, при их недостаточности, возникшей в результате дегенеративных поражений головного мозга, гипоксии, травмы головного мозга, инсульта, интоксикации, при неврологическом дефиците у умственно отсталых детей, при болезни Альцгеймера и т.д. Многие ноотропные средства обладают выраженной противогипоксической активностью.

На высшую нервную деятельность здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют. Так, в норме они не изменяют многие поведенческие реакции, условные рефлексы, биоэлектрическую активность головного мозга, двигательную активность.

В основе фармакотерапевтического действия ноотропов при патологии лежит благоприятное влияние на обменные (энергетические) процессы мозга<sup>2</sup> (усиление синтеза макроэргических фосфатов, белков, активация ряда ферментов, стабилизация поврежденных мембран нейронов). Некоторые ноотропные средства, применяемые в практической медицине, имитируют метаболические эффекты ГАМК.

Ноотропные средства оказывают лечебный эффект при умственной недостаточности только при длительном применении, т.е. имеют значительный латентный период действия. Эти препараты в ряде случаев применяют в сочетании с другими психотропными средствами (при лечении психически больных).

Большинство известных ноотропных средств обладают также антигипоксической и некоторой противосудорожной активностью.

К группе ноотропных средств относятся пирацетам, аминалон, пантогам, пи-ридитол и др. Наиболее широкое распространение получил пирацетам.

Пирацетам (ноотропил) является циклическим производным ГАМК. Он оказывает благоприятное стимулирующее влияние на умственную деятельность (мышление, обучение, память) при ее недостаточности. Важным свойством пирацетама является его антигипоксический эффект. Устойчивость тканей мозга к гипоксии при этом возрастает. Кроме того, пирацетам оказывает умеренное противосудорожное действие, препятствуя распространению судорожной активности.

Пирацетам легко проникает через тканевые барьеры. Быстро всасывается из кишечника, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

<sup>1</sup> От греч. *noos* — душа, мысль, *tropos* — направление. Ноотропы называют также «усилителями когнитивных функций» (cognitive enhancers; от англ. cognitive — познавательный, enhance — усиливать).

<sup>2</sup> Эту группу препаратов называют также психометаболическими стимуляторами (в отличие от психомоторных стимуляторов типа фенамина, влияющих на медиаторные процессы).

Из организма выделяется в основном почками, преимущественно в неизменном виде.

Применяют пираретам при умственной недостаточности, связанной с хроническими сосудистыми и дегенеративными поражениями головного мозга (при слабоумии, связанном со старческим возрастом, атеросклерозом, алкоголизмом, травмой черепа и т.п.), у умственно отсталых детей.

Вводится пираретам внутрь и парентерально от одного до нескольких месяцев.

Из побочных эффектов иногда отмечаются диспепсические расстройства, нарушения сна.

Аминалон (гаммалон, ганеврин) является препаратом ГАМК, образующейся в ЦНС. ГАМК выполняет функцию тормозного медиатора, а также играет важную роль в обменных процессах нервной ткани. Последнее проявляется в стимуляции тканевого дыхания (ГАМК выступает в качестве субстрата дыхания или активирует ферменты цикла Креб-са).

Метаболическая активность ГАМК и лежит в основе ее психотропного действия. Через гематоэнцефалический барьер препарат проходит плохо. Однако при органических поражениях мозга проницаемость аминалона через гематоэнцефалический барьер возрастает.

Важными свойствами аминалона являются его способность повышать мозговой кровоток и напряжение кислорода в тканях мозга, а также умеренная антигипоксическая активность. Кроме того, аминалон обладает небольшой противосудорожной активностью, которая, очевидно, связана с нормализацией содержания ГАМК в тканях мозга и особенно в эпилептогенных очагах.

Аминалон вызывает небольшое снижение артериального давления с некоторой бради-кардией. Гипотензивный эффект наиболее выражен на фоне гипертензии.

При высоком содержании сахара в крови наблюдается гипогликемический эффект. Напротив, при нормальном его уровне аминалон нередко приводит к умеренной гипергликемии (связана с гликогенолизом).

Применяется аналогично пираретаму в основном при умственной недостаточности, обусловленной нарушением мозгового кровообращения (при атеросклерозе, после инсульта, травмы черепа и т.д.), при алкогольном слабоумии и у умственно отсталых детей. Иногда аминалон используют в комплексной терапии эпилепсии. Гипотензивное действие препарата может использоваться при лечении больных артериальной гипертензией.

Действие препарата развивается постепенно. Курс лечения продолжается несколько месяцев. Вводят аминалон внутрь и внутривенно.

Он хорошо переносится. При длительном применении возможны диспепсические расстройства, нарушения сна, иногда колебания артериального давления.

Фенильное производное ГАМК — препарат фенибут — обладает компонентами ноотропной и анксиолитической активности.

К группе ноотропов относят также производные ряда витаминных препаратов: пантогам (кальция гомопантотенат) и пиритидол (энцефабол, пиритинол). У пантогама остаток ГАМК включен в структуру пантотеновой кислоты. Пиритидол состоит из остатков 2 молекул пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>), соединенных ди-сульфидным мостиком. Оба препарата оказывают благоприятное влияние на метаболические процессы головного мозга и имеют антигипоксические свойства.

К этой же группе можно отнести пикамилон, сочетающий в своей структуре ГАМК и никотиновую кислоту. Обладает ноотропной активностью, улучшает мозговое кровообращение.

В настоящее время проводится широкий поиск ноотропных средств с разными механизмами действия (влияющих на системы ряда медиаторов/модуляторов и соответствующих рецепторов, на функцию ионных каналов и ионные токи, на тканевое дыхание, на синтез белков и их фосфорилирование и др.).

### Препарат

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Пирацетам - <i>Pyracetam</i>	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,4—1,2 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 г; капсулы по 0,4 г; ампулы по 5 мл 20% раствора

### Глава 12 АНАЛЕПТИКИ

Аналептики являются стимуляторами ЦНС общего действия. Они либо усиливают процесс возбуждения, облегчая межнейронную (синаптическую) передачу нервных импульсов, либо подавляют тормозные механизмы. Действуют аналептики практически на всех уровнях ЦНС, однако каждый из препаратов характеризуется более выраженной тропностью в отношении определенных отделов ЦНС. Так, одни вещества оказывают преимущественное влияние на центры продолговатого мозга (коразол, бемеград, кордиамин), другие — на спинной мозг (стрихнин). У кофеина, который может рассматриваться и в группе аналептиков, преобладает психостимулирующий эффект, связанный с его влиянием на кору головного мозга.

Увеличение дозы аналептиков приводит к генерализации процессов возбуждения, сопровождающейся повышением рефлекторной возбудимости. В токсических дозах аналептики вызывают судороги, поэтому их иногда называют судорожными ядами. Возникают судороги под влиянием большинства аналептиков в результате облегчения межнейронной передачи нервных импульсов, укорочения цикла восстановления потенциалов, иррадиации возбуждения, пролонгирования следовых реакций (например, импульсного последствия). Вместе с тем имеются аналептики, стимулирующий и судорожный эффекты которых обусловлены угнетением тормозных процессов. Так, пикротоксин блокирует хлорные каналы, ассоциированные с ГАМК-рецепторами. Таким путем устраняется постсинаптический тормозный эффект ГАМК. Стрихнин же ослабляет постсинаптическое торможение, медиатором которого является глицин (за счет блока глициновых рецепторов). На тормозной эффект ГАМК стрихнин не влияет.

Судороги, связанные с возбуждением преимущественно головного мозга, носят клонический характер (они типичны для действия камфоры, бемеграда, кордиамина), а при воздействии на спинной мозг — тетанический характер (например, при отравлении стрихнином). В высоких дозах вещества, влияющие преимущественно на головной мозг, могут вызывать клонико-тонические судороги.

Наиболее распространенные в практике аналептики относятся к следующим классам соединений (см. структуры).

❗ Стрихнин (алкалоид, получаемый из семян чилибухи — *Strychnos nux vomica*) в настоящее время почти не применяется, так как он обладает небольшой терапевтической широтой. Иногда препараты стрихнина назначают при парезах и параличах, а также при функциональных нарушениях зрения (стимулирует зрительные центры коры большого мозга, а также сетчатку).

## 106 ❖ ФАРМАКОЛОГИЯ ◀ Частная фармакология

Алкилированные амиды кислот  
Кордиамин (никетамид, корамин)  
Бициклические кетоны

Камфора

Глютаримиды

Бемеград (мегемид)

Наибольший интерес представляет стимулирующее влияние аналептиков<sup>1</sup> на жизненно важные центры продолговатого мозга — дыхательный и сосудодвигательный, что особенно отчетливо проявляется при их угнетении.

Аналептики повышают возбудимость центра дыхания. Соответственно увеличивается его чувствительность к гуморальным раздражителям (СО<sub>2</sub>) и нервным стимулам. Ряд препаратов (бемеград, камфора) оказывают только прямое стимулирующее влияние на центр дыхания. У некоторых аналептиков центральное действие дополняется рефлекторным (с хеморецепторов синокаротидной зоны). К таким веществам относится кордиамин (а также углекислота). Денервация каротидных клубочков уменьшает его активирующее влияние на дыхание. Возбуждение аналептиками дыхательного центра приводит к повышению частоты и амплитуды дыхания.

Аналептики возбуждают не только дыхательный, но и сосудодвигательный центр. Они приводят к увеличению общего периферического сопротивления сосудов и повышению артериального давления. Кровообращение в целом улучшается. Проявляется это главным образом при пониженном артериальном давлении. Прямого влияния на сердце аналептики, за исключением камфоры и кофеина, не оказывают. Камфора, по имеющимся экспериментальным данным, действует

### **Химические структуры некоторых аналептиков**

*Синтетические средства*

**О**

**Бемеград Кордиамин**

*Средство растительного происхождения*

$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$

**Камфора**

<sup>1</sup> Естественную правовращающую камфору добывают из камфорного лавра (*Cinnamomum camphora* Sieb) или из камфорного базилика (*Ocimum menthifolium* Hochst). Кроме того, из пихтового масла или из скипидара получают синтетическую левовращающую камфору.

<sup>2</sup> От греч. *ana lambano* — поднимать, укреплять, выздоравливать.

на сердце стимулирующим образом, усиливая эффекты возбуждения адренергической иннервации (о кофеине см. главу 11: 11.6).

Следует учитывать, что диапазон между дозами аналептиков (бемегида, кордиамина, камфоры), необходимыми для стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров, и дозами, в которых они вызывают судороги, незначителен. По аналептической активности препараты можно расположить в следующий ряд: бемегид > кордиамин > камфора. Аналептики являются функциональными антагонистами веществ наркотического типа и могут способствовать выведению из состояния наркоза (так называемое «пробуждающее действие» аналептиков). Однако этот эффект наблюдается при введении аналептиков в значительных дозах, в которых они могут вызывать судороги. В связи с этим «пробуждающее действие» аналептиков при отравлениях веществами наркотического типа действия практического значения не имеет. В этом случае их применение определяется только аналептическим действием, связанным с возбуждением центров продолговатого мозга. Вместе с тем стимуляторы ЦНС могут быть использованы для ускорения восстановления психомоторных реакций в посленаркозном периоде (аналептик при этом вводят на «выходе» из наркоза).

Бемегид и кордиамин хорошо всасываются при разных путях введения. Камфора из масляных растворов всасывается медленно.

Для аналептического действия препараты обычно вводят парентерально. Выделяются аналептики и продукты их превращения почками.

Применяют аналептики при легких степенях отравления средствами для наркоза, снотворными наркотического типа, спиртом этиловым, а также при нарушениях внешнего дыхания другой этиологии, например при асфиксии новорожденных. Кордиамин и камфору используют также при сердечно-сосудистой недостаточности, хотя их эффективность при этой патологии признается не всеми.

К стимуляторам ЦНС относятся также коразол, секуринин, барвинкана гидрохлорид. Своеобразной фармакодинамикой обладает стимулятор дыхания этимизол (см. главу 13; 13.1).

### Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
Бемегид — <i>Bemegridum</i>	Внутривенно 0,01—0,05 г	Ампулы по 10 мл 0,5% раствора
Кордиамин — <i>Cordiaminum</i>	Внутрь 30—40 капель; под кожу, внутривенно и внутримышечно 1 мл	Флаконы по 15 мл (для приема внутрь); ампулы по 1 и 2 мл; шприц-тюбики по 1 мл
Камфора — <i>Camphora</i>	Под кожу 0,2—1 г	Ампулы по 1 и 2 мл 20% раствора в масле

1 При тяжелых отравлениях средствами для наркоза, снотворными средствами наркотического типа аналептики противопоказаны.

2 Камфора оказывает местное раздражающее, слабое анестезирующее и некоторое антисептическое действие. В связи с этим она используется для втираний при воспалительных процессах