

Мурадова Р.Р., Ибадова Д.Н.,
Ашрапов Х.А., Нуралиева Р.М.,
Зиганшина Н.Х., Хайдарова Д.Д.,
Мухаммадиева З. У.

ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

Самаркандский Филиал (Директор - проф. Ахмедов Ю.М.) РНЦЭМП

Снотворные средства - это лекарственные вещества, способствующие засыпанию и/или нормализующие длительность и глубину сна при его нарушении.

Сон - это физиологическое угнетение сознания, регулируемое биологическими часами (суточным ритмом). В структуре сна есть две фазы:

1) Медленноволновой сон - он характеризуется медленными волнами на ЭЭГ. В этой фазе сна глазные яблоки неподвижны, мышечный тонус сохранен, мышцы подчелюстной области напряжены, замедлена частота дыхания и сердцебиение, артериальное давление понижено, секреция и перистальтика желудочно-кишечного тракта угнетена, повышена секреция гормона роста, тестостерона (у мужчин) и прогестерона (у женщин). Дефицит этой фазы сна вызывает чувство хронической усталости, тревоги, снижение умственной работоспособности, двигательную неуравновешенность. Разбуженные в эту фазу сна, воспринимают её как мыслительную.

2) Быстроволновой сон. Он характеризуется быстрыми волнами на ЭЭГ, быстрое движение гладких яблок, возникновение снов, расслабление мышц; частота дыхания увеличена, может быть тахикардия, артериальное давление повышено или нестабильно, увеличена секреция глюкокортикоидов. Разбуженные в этот период сна, воспринимают свое состояние как дремлющее. Дефицит быстроволнового сна может стать причиной снижения короткосрочной памяти, повышенной возбудимости, неврозов и даже психозов.

Нормальный ночной сон представляет собой чередование циклов медленного (около 90 мин) и быстрого (около 20 мин) сна. У детей первых месяцев жизни наоборот 75-80% времени приходится на быстрый и только 20% - на медленный сон. В течение ночи происходит смена 4-6 таких циклов.

Выбор снотворного средства в некоторой степени зависит от причины и особенно от вида нарушения сна. Нарушение сна называется диссомнией. Её причины могут быть различны: 1) физиологические, когда по каким либо причинам изменился нормальный биоритм сна (десинхроноз); например, ночные дежурства, перелет в другой часовой пояс; 2) психологические - из-за повышенного беспокойства, избыток положительных или отрицательных эмоций, напряженной умственной деятельности в течение дня, особенно вечером; 3) патологические - из-за боли, кашля, зуда и т.п.; 4) психиатрические - из-за страха, депрессии, бреда, галлюцинаций; 5) фармакологические - из-за употребления лекарственных средств, повышающий возбудимость ЦНС (антидепрессанты, психостимуляторы); 6) при специальных синдромах - ночные апноэ, насильственные движения конечностей, ночной миоклонус и т.п.; 7) идиопатические - без видимых причин.

По длительности диссомнии бывают нескольких типов: эпизодические - до 1 недели; кратковременные - до 1-3 недель; хронические - более 3 недель. Виды

нарушения сна при разных диссомниях могут быть следующими: 1) пресомнические - нарушен только процесс засыпания; 2) интрасомнические - поверхностный сон, частые пробуждения, чувство непрекращающейся умственной деятельности, кошмарные сновидения; 3) постсомнические - раннее пробуждение с последующей сонливостью. Следует отметить, что снотворные - это средства симптоматической терапии, поэтому крайне важным является устранение причины, вызвавшей нарушение сна. Курс лечения снотворными не должен превышать 4 недели. Отменять снотворные средства необходимо постепенно, желательно в течение 1 недели. В настоящее время имеется 2 поколения снотворных средств. Хотя предпочтение чаще всего отдают препаратам II поколения (они не нарушают структуру сна, т.е. не укорачивают фазу быстроволнового сна; после пробуждения почти не сохраняется сонливость; у них больше широта терапевтического действия и очень не большое влияние на обмен веществ; при длительном применении физической зависимости как правило не развивается), однако препараты I поколения целесообразно назначать больным с сердечно-сосудистой системой с целью предотвращения возникновения аритмий, спазма коронарных сосудов и подъема артериального давления во сне. К препаратам I поколения относятся: барбитураты длительного действия (фенобарбитид, ^""гтал); оа- битураты средней продолжительности действия (барбамил, этаминал); производные ГАМК (натрия оксипутират, фенибут); метаквалон; глутетимид; винилбитал; этхловинол; бромизовал; Надо отметить, что барбитураты в качестве снотворных средств в настоящее время применяются очень редко; основное их применение - как противосудорожные.

II поколение: бензодиазепины средней продолжительности действия (нитразепам, флунизепам, флуразепам, лоразепам, темазепам); бензодиазепины короткого действия (триазолам, мидазолам); производные цикло- пиролонов (зопиклон); производные имидазопиридинов (золпидем). Надо отметить, что большинство снотворных средств в зависимости от дозы могут вызвать угнетение ЦНС разной глубины: от легкого седативного, снотворного до противосудорожного и даже до состояния наркоза. Снотворные средства по силе делятся на 3 группы:

1) сильные: метаквалон - сон наступает через 15-30 минут и длится 6-8 часов; барбитураты средней продолжительности действия - барбамил, этаминал) (эффект наступает через 10-20 минут, длительность - 4-6 часов); барбитураты длительного действия (эффект наступает через 30-60 минут, длительность - 8 часов и более); бензодиазепины средней продолжительности действия - лоразепам, флунизепам (эффект наступает через 20-40 минут, длительность - 6-8 часов); бензодиазепины короткого действия - триазолам, мидазолам (эффект наступает через 10-20

минут, длительность 2-3 часа); производные ГАМК - натрия оксипутират и фенибут (эффект наступает через 20-30 минут, длительность - 3-8 часов);

2) снотворные средства умеренной силы, глутетимид, винилбитал, этхловинол - начало их действия через 30-40 минут, длительность - 8-10 часов; бензодиазепины средней продолжительности действия - флуразепам, нитразепам, темазепам, а также производные циклопирролонов - зопиклон (эффект этих препаратов развивается через 10-20 минут и длится 2-3 часа); производные имидазопиридинов - золпидем (эффект наступает через 10-20 минут, длительность 6 часов);

3) легкие снотворные средства: бромизовал (эффект наступает через 30-60 минут, длительность 6-8 часов).

Снотворные средства действуют на рецепторы, расположенные в ЦНС и обладают высокой степенью сродства к местам связывания на рецепторном комплексе ГАМК. Так, барбитураты, бензодиазепины и другие препараты облегчают связывание ГАМК с её рецепторами, что приводит к раскрытию хлорных каналов и торможению нейронов. Барбитураты, помимо этого, угнетают освобождение ацетилхолина их пресинаптических окончаний. Таким образом, барбитураты (фенобарбитал, барбитал) подобно бензодиазепинам оказывают аллостическое влияние на рецепторный комплекс ГАМК, в состав которого входят как бензодиазепиновые, так и специальные барбитуратовые рецепторы. Препараты повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к соответствующему медиатору. Кроме того, барбитураты защищают мозг от циркуляторной гипоксии, так как они расширяют сосуды в ишемизированных и наоборот, суживают в не ишемизированных участках мозга и этим также улучшают гемоперфузию первых; помимо этого, они ограничивают активность свободных радикалов кислорода в ишемизированных участках. В результате барбитураты предотвращают повреждения клеточных мембран, Na^+ , K^+ - насоса, развитие внутриклеточного отека и повышение внутричерепного давления. Натрия оксипутират и фенибут сами имитируют действие ГАМК. Прежде всего, происходит угнетение ретикулярной формации ствола головного мозга, в которой импульсы передаются по полисинаптическим путям, также подавляется её активизирующее влияние на кору головного мозга, что и вызывает гипнотический эффект. Зопиклон - препарат с более избирательным действием, чем барбитураты и бензодиазепины. Его эффект связан со специфическим агонистическим действием на $\omega 1$ - и $\omega 2$ -бензодиазепиновые рецепторы ЦНС. являющиеся частью, «макромолекулярного ГАМК-рецепторного комплекса», влияющего на хлорные каналы. При этом препарат практически не влияет на $\omega 2$ - бензодиазепиновые рецепторы. Золпидем - ещё более селективное снотворное средство, так как оно является агонистом только подтипа $\omega 1$ рецепторов. Поэтому у него снотворно-седативная активность во много раз выше, чем противосудорожная и миорелаксирующая. Подтип $\omega 1$ - бензодиазепиновых рецепторов расположен в основном в кортикальной и субкортикальной областях и ответственен за появление собственно гипнотического действия, тогда как подтипы $\omega 2$ - и $\omega 5$ -бензодиазепиновых рецепторов

локализованы преимущественно в периферической нервной системе и связаны с появлением миорелаксирующего, антиконвульсантного и седативного эффектов. Надб. отметить, что бензодиазепиновые снотворные средства на 90% связываются белками плазмы крови и незначительная гипоальбуминемия приводит к существенному возрастанию свободной фракции препаратов в крови, что с одной стороны ускоряет их элиминацию, а с другой - усиливает их эффекты. Все препараты проходят через плацентарный барьер и секретируются грудным молоком. Биотрансформируются главным образом в печени. Коррекция доз препаратов требуется в основном у больных с поражением печени. Бензодиазепиновые снотворные средства чаще применяются при нарушении засыпания. Наиболее эффективны из них при бессоннице лоразепам, нитразепам (эуноктин).

У снотворных средств очень много нежелательных эффектов:

1. Постсомнические расстройства: вялость, головная боль, мышечная слабость, нарушение координации, быстрая утомляемость, задержка эякуляции, нарушение менструального цикла; у некоторых - психомоторные возбуждения, ярость, агрессия (из-за кумуляции и наличия у препаратов последствия).

2. Раздражительность, невроты и даже психозы (результат укорочения парадоксальной фазы сна).

3. Мегалобластная анемия, нейтропения, тромбоцитопения, геморрагии и рахитоподобные остеопатии (результат ускорения метаболизма фолиевой кислоты, витамина Д и К в печени под влиянием барбитуратов).

Надо отметить, что барбитураты назначенные в конце беременности матери или вскоре после рождения ребенка, снижают уровень андрогенов в плазме крови мужских плодов и новорожденных мальчиков, нарушая последующие развития гипоталамо-гипофизарной гонадной системы, что может сказаться отрицательно на половом созревании и половой активности юношей и мужчин.

4. Психическая и физическая зависимость (наркомания) - результат длительного употребления снотворных средств. Все эти побочные реакции в наибольшей степени выражены и чаще возникают при использовании снотворных препаратов I поколения.

5. Толерантность (при длительном применении).

6. Симптомы лишения или отмены (абстиненции): раздражительность, потливость, страх, нервозность, нарушение засыпания, расстройства зрения, ортостатическая гипотензия, судороги (при быстрой отмене препаратов, особенно короткого действия, после длительного назначения). Они нарастают на 3-4 день после отмены препаратов, а затем, за 2-4 недели полностью исчезают.

7. Диспепсические расстройства (металлический привкус во рту, тошнота, рвота).

8. Аллергические реакции (крапивница, сыпь, ребе - гепатиты, артралгии).

9. Явления бромизма (слюно- и слезотечение, уменьшение секреции желудочного сока, снижение памяти и внимания и т.п.) - при длительном применении бромизовала.

Учитывая вышесказанные побочные эффекты снотворных средств, следует обратить внимание на

препараты растительного происхождения -тривалумен и вамелан.

Тривалумен - это седативное средство растительного происхождения, которое в своем составе имеет натуральные компоненты (мяту, валериану, хмель, вахту трехлистную). Обладает седативным, снотворным и спазмолитическими свойствами. Показан при бессоннице, нервном и умственном переутомлении, нейро- циркуляторной дистонии с тахикардией, кардиалгией и артериальной гипертензией, также показан при сниженном аппетите. Противопоказан при желчнокаменной болезни, гипотензии, депрессивном состоянии, сонливости или повышенной чувствительности к компонентам самого препарата. Препарат может усиливать действия снотворных лекарственных средств, спазмолитиков, гипотензивных препаратов центрального действия, транквилизаторов, нейролептиков, алкоголя. Способ применения: взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле 2-3 в день; при начальной форме бессонницы

по 1 капсуле за 1-1,5 часа до сна; Длительность лечения 7-15 дней.

Вамелан - это седативное средство растительного происхождения. Имеет в своем составе экстракт валерианы 125 мг, экстракт мяты перечной 25 мг, экстракт мяты лимонной - 25 мг. Показан при повышенной нервной возбудимости, при нервном напряжении, при раздражительности, при чувстве тревоги и подавленности, при нарушениях сна. Способ применения и дозы: по 1-2 капсулы 2-3 раза в сутки. При нарушениях сна доза препарата составляет 1-2 капсулы за 1-2 часа до сна.

Таким образом, назначение снотворных средств требует учета причины нарушения сна, вида диссомнии и сопутствующих заболеваний у конкретного больного. Нельзя применять снотворные средства более 7-15 дней, так как практически все они вызывают физическую и психическую зависимость. Относительно безопасными средствами в применении являются тривалумен и вамелан.

Литература

- 1 Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей. Санкт-Петербург 2001 г.
- 2 Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане. Справочник. М. Астра Фарм Сервис, 2006 г.
- 3 Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия М. 2004.
- 4 Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М. 2008.
- 5 Ланс Л., Лейси Ч., Гольдман М. Фармакологический справочник. М. 2000.
- 6 Левин Я.И. Радости и печали сна. // РМЖ 2008. Болевой синдром. Специальный выпуск, с. 27-31.
- 7 Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт.//РМЖ 2008, т. 16, №12, с. 1677-1681.
- 8 Вейн А.М./Патология мозга и структура ночного сна: М-лы симпоз. «Механизмы сна».-Л.: Наука. 1971.- с.4-11.
- 9 Роггенбург В.С. Адаптивная функция сна, причины и проявления ее нарушения.-М.:(WHO, 1992). - СПб.: Оверлайд. 1994.
- 10 Carlsson A. // Psychopharmacol. Curr. Trends. Sump. - Denmark, 1987.
- 11 Leutner V. Slepp-inducing Drugs. Basel. Roche, 1984.
- 12 Sleep and Sleep Disorders. Rhone-Poulenc Rorer Literature Service, 1991.-NI.