

*** Современные снотворные средства , применение в практике врача спортивной медицины**

*** Врач-клинический фармаколог: Акимов Е.С.**

Снотворные средства

- * группа психоактивных лекарственных средств, используемых для облегчения наступления сна и обеспечения его достаточной продолжительности, а также при проведении анестезии. В настоящее время классификация АТС не выделяет такой отдельной фармакологической группы.

* Сегодня с этой целью применяют лекарственные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам (транквилизаторы, седативные средства, многие антигистаминные средства, оксибутират натрия, клофелин и др.). Многие лекарственные препараты (люминал, веронал, барбамил, нитразепам и др.) могут снижать уровень возбуждения нервной системы, обеспечивая в той или иной степени удовлетворительный сон.

Применение в спортивной практике:

- * 1) Помощь в регулировании цикла «сон-бодрствование» после смены часовых поясов, трансконтинентальных перелетов и т. д.
- * 2) Помощь в коррекции предстартового психоэмоционального напряжения.
- * 3) Терапия перетренированности первого типа.
- * 4) помощь в коррекции психоэмоционального перенапряжения в подготовительный период.

Классификация

- * Препараты, обладающие снотворной активностью, классифицируют, исходя из принципа их действия и химического строения:
- * 1) **Агонисты ГАМК_A** (бензодиазепиновых) рецепторов:
- * Бензодиазепины: Нитразепам, Лоразепам, Нозепам, Темазепам, Диазепам, Феназепам, Флурозепам;
- * Препараты разного химического строения: Золпидем, Зопиклон, Залеплон.

- * 2) **Агонисты мелатониновых рецепторов:** Рамелтеон, Тасимелтеон.
- * 3) **Антагонисты орексиновых рецепторов:** Суворексант;
- * 4) **Снотворные средства с наркотическим типом действия:**
 - * Гетероциклические соединения, барбитураты: Фенобарбитал, Этаминал натрия;
 - * Алифатические соединения: хлоралгидрат;
 - * 5) **Отдельные препараты других групп:**
 - * Блокаторы H₁ гистаминовых рецепторов: Димедрол, Доксиламин;
 - * Средства для наркоза: натрия оксибутират;
 - * Препараты гормона эпифиза мелатонина.

Снотворные делятся на три класса.

- * 1) Снотворные первого класса (поколения) представлены барбитуратами, антигистаминными препаратами и лекарственными средствами, содержащими бром (бромизовал, например).
- * 2) Снотворные средства второго класса (поколения) представлены многочисленными производными бензодиазепина.
- * 3) Снотворные третьего класса (поколения) представлены современными представителями производных циклопирролонов, например, зопиклон (имован), производных имидазопиридинов (золпидем), производных пиролопиримидинов (залеплон).

Требования к идеальному снотворному

- * 1) формирование нормального физиологического сна;
- * 2) безопасность для разных групп людей, отсутствие нарушений памяти и других побочных эффектов;
- * 3) отсутствие привыкания, психологической зависимости.
- * 4) удобные пути введения
- * 5) управляемость

Основные проблемы связанные с приемом снотворных средств

- * 1) Сон, вызываемый рядом « традиционных » снотворных, по структуре существенно отличается от естественного. Главное — меняется соотношение фаз быстрого и медленного сна. Из-за этого у пациентов отмечаются прерывистый сон, обилие сновидений, иногда кошмары. После сна наблюдаются сонливость, разбитость, нистагм и другие побочные явления. (синдром похмелья) При повторном применении барбитуратов возможно развитие психологической и даже физической зависимости, аналогично с наркотической «ломкой»

Основные проблемы связанные с приемом снотворных средств

- * 2) Формирование лекарственной зависимости
- * 3) Угнетение координации движений и снижение скорости реакции, сонливость связанные с большим периодом полувыведения лекарственного средства.

Золпидем

- * снотворное лекарственное средство из группы имидазопиридинов
- * ВВС США использует золпидем в качестве одного из утверждённых успокоительных, известных как «No Go Pills». Препарат используют для помощи пилотам и специальному персоналу в достижении полноценного сна перед выполнением заданий. Применение золпидема военнослужащими требует специального разрешения, которое выдаётся на использование лекарств в оперативной обстановке

Фармакодинамика

- * Селективный агонист омега1-подтипа бензодиазепиновых рецепторов макромолекулярного ГАМК-рецепторного комплекса. Взаимодействует с центральными омега1-рецепторами, локализующимися преимущественно в мозжечке, некоторых областях коры (IV слой чувствительно-двигательных зон коры), черной субстанции, нижнем холмике, обонятельной луковице, вентральной части таламического комплекса, мосте и бледном шаре в ЦНС. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что приводит к повышению частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны, усилению тормозного влияния ГАМК и угнетению нейрональной активности в различных отделах ЦНС.

Фармакокинетика

- * Биодоступность — около 70% (подвергается пресистемному метаболизму).
- * T_{max} — 0,5–2 ч (в среднем 1,6 ч)
- * Связывание с белками плазмы — 92,5%
- * $T_{1/2}$ (период полувыведения) — 1,4–4,5 ч (в среднем 2,6 ч) и 1,4–3,8 ч (в среднем 2,5 ч) после приема 5 и 10 мг соответственно.
- * Не кумулирует у взрослых молодых людей (20–40 лет) после приема на ночь по 20 мг в течение 2 нед.

Контролируемые испытания, проблемы

* **Остаточные эффекты на следующий день:** В трех исследованиях у взрослых (включая одно исследование при моделировании транзиторной инсомнии) и в одном исследовании с включением пациентов пожилого возраста было обнаружено небольшое, но статистически значимое по сравнению с плацебо, снижение одного из показателей при выполнении когнитивного теста на замещение символов цифрами (DSST, Digit Symbol Substitution Test). Исследование золпидема тартрата у непожилых пациентов с инсомнией не выявило остаточных эффектов на следующий день при оценке по DSST и в соответствии с Множественным тестом латенции ко сну (Multiple Sleep Latency Test, MSLT).

Rebound-синдром

- * В исследованиях по оценке ночного сна после окончания лечения золпидема тартратом (при приеме в рекомендуемых дозах) по объективным полисомнографическим показателям случаев возвратной инсомнии не отмечалось. Отмечались субъективные признаки нарушения сна у пожилых пациентов в первую ночь после отмены ЛС, назначавшегося в дозах, превышающих рекомендуемую для пожилых людей дозу 5 мг.

Нарушение памяти

- * В контролируемых исследованиях у взрослых с использованием объективных показателей оценки памяти не было выявлено каких-либо нарушений памяти на следующий день после приема золпидема тартрата. Однако в одном исследовании при приеме золпидема в дозах 10 и 20 мг, были отмечены случаи антероградной амнезии на фоне приема ЛС — значимое снижение активизации в памяти информации, полученной пациентом во время пика действия лекарства (90 мин после приема), на следующее утро. Имеется также сообщение об антероградной амнезии как побочном эффекте при приеме золпидема тартрата в дозах преимущественно выше 10 мг.

Влияние на стадии сна

- * В исследованиях, в которых измерялся процент времени, проведенного в каждой стадии сна, было показано, что золпидема тартрат не нарушает фаз сна. В рекомендуемых дозах он не оказывал существенного влияния на время глубокого сна (стадии 3 и 4) и стадию REM-сна (парадоксальный сон).

Зопиклон

- * Производное циклопирролона
- * Снотворное средство
небензодиазепиновой структуры

Фармакодинамика

- * Является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Взаимодействует с центральными рецепторами (подтипы омега1 и омега2 бензодиазепиновых рецепторов) макромолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлорионофорного комплекса и не взаимодействует с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Фармакокинетика

- * $T_{1/2}$ — 3,5–6 ч
- * Связывание с белками плазмы крови — около 45%
- * C_{max} достигается через 1–1,5 ч

Особые указания

- * Риск привыкания может развиваться при чересчур длительном использовании препарата. В период использования Зопиклона запрещено употреблять спиртные напитки. На следующие сутки после использования этого лекарства следует воздержаться от управления автомобилями или от работы с потенциально опасными механизмами и агрегатами. Практически не влияет на структуру сна, не уменьшает существенно количество быстрого сна. Явления послепоследствия при пробуждении отсутствуют или выражены мало. Повторные приемы зопиклона не сопровождаются кумуляцией. Возможна рикошетная бессонница, кошмарные сновидения.

Залеплон

- * Снотворное средство небензодиазепиновой структуры (класс пиразолопиримидинов)

Фармакодинамика

- * Селективно связывается с омега1-подтипом бензодиазепиновых рецепторов альфа-субъединицы макромолекулярного ГАМКА-рецепторного комплекса. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что приводит к повышению частоты открытия нейрональных ионофорных каналов для входящих токов ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны и усилению процессов торможения в ЦНС.

- * Полагают, что селективное связывание залеплона с омега1-рецепторами обуславливает преимущественное проявление снотворного действия, тогда как противосудорожный, миорелаксирующий и анксиолитический эффекты связаны с воздействием на другие рецепторы комплекса.
- * В контролируемых клинических испытаниях показано, что при приеме в терапевтических дозах залеплон укорачивает латентное время засыпания.

Фармакокинетика

- * Стах достигается в течение 1 ч
- * Абсолютная биодоступность составляет около 30%.
- * Связывание с белками плазмы — примерно $(60 \pm 15)\%$.
- * Все метаболиты залеплона фармакологически неактивны. После перорального или в/в введения залеплон быстро элиминируется с $T_{1/2}$ примерно 1 ч. Выводится преимущественно с мочой (70% в течение 48 ч)

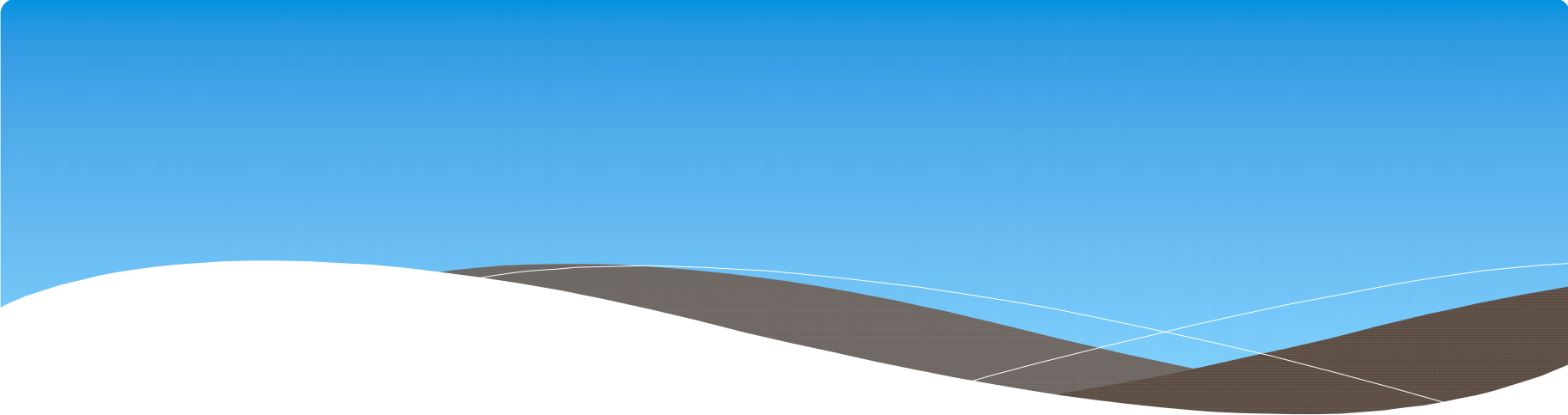
2) Агонисты мелатониновых рецепторов

- * Рамелтеон, Тасимелтеон.
- * Фармакодинамика: Воздействие на рецепторы: Мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 (агонист)
- * Препарат является первым в классе новых «препаратов сна», селективно связывающихся с MT1 и MT2-рецепторами в супрахиазматическом ядре (SCN), а не с рецепторами GABA, как, например, Золпидем, Эсзопиклон и Залеплон.

- * Рамелтеон утвержден Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) как препарат для долгосрочного использования.
- * Рамелтеон не имеет заметного связывания с ГАМК-рецепторами, которые отвечают за анксиолитические, миорелаксантные эффекты и амнезию. Рамелтеон не вызывает зависимости и не имеет потенциала для злоупотреблений, а также не оказывает эффекта возвращения бессонницы, характерного для ГАМК-модуляторов. Некоторые врачи также используют Рамелтеон для лечения синдрома задержки фазы сна.

Клиническая эффективность

- * В двойном слепом многоцентровом исследовании было показано, что Рамелтеон сокращает время засыпания примерно на 15-20 минут, при приеме в дозах 8 мг и 16 мг после четырех недель по сравнению с плацебо (29-32 минут вместо 48). Общее время сна достигало 40 минут, что было идентично плацебо. Пациенты, принимавшие Рамелтеон, сообщали о субъективном ощущении гораздо большего периода сна, чем лица, принимающих плацебо. Рамелтеон, по сравнению с плацебо, имеет гораздо более быстрое начало действия: одна или две недели. Тем не менее, при сроках от четырех недель, результаты примерно эквивалентны плацебо.

- 
- * Мелатонин оказывает на организм такое же биологическое действие, как Рамелтеон. Были проведены исследования по сравнению свойств Рамелтеона и мелатонина у животных, и было показано, что Рамелтеон имеет значительно (в 3 раза) более длительный эффект и влияние на ЭЭГ у спящих животных.

Побочные эффекты Рамелтеона

- * В клинических испытаниях было показано, что Рамелтеон вызывает гиперпролактинемию в два-три раза чаще, чем плацебо.

Мелатонин

- * N-[2-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)этил]ацетамид
- * Синтетический аналог гормона шишковидной железы (эпифиза)
- * В организме человека в ночное время продуцируется примерно 70% суточного количества этого гормона.

Фармакологическое действие

- * адаптогенное, снотворное, антиоксидантное.
- * Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени — других гормонов аденогипофиза — кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Нормализует циркадные ритмы. Увеличивает концентрацию ГАМК в ЦНС и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Регулирует цикл сон — бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, эмоционально-личностную сферу

Фармакокинетика

- * Биодоступность равна 30–50%.
- * Вещество способно проникать через гематоэнцефалический барьер. В среднем период полувыведения равен 45 минут.
- * Выведение- почки.

Лекарственное взаимодействие

- * Усиливает эффект (взаимно) препаратов, угнетающих ЦНС и бета-адреноблокаторов. Несовместим с ингибиторами МАО, глюкокортикоидами, циклоспорином.

Антагонисты орексиновых рецепторов


- * Суворексант- антагонист орексиновых рецепторов, используемый как снотворное средство. Одобрен для применения: США (2014г)
- * Блокирует OX1 и OX2 рецепторы.

Фармакодинамика

- * Суворексант – единственное вещество, способное воздействовать на орексиновые рецепторы. Оно нивелирует воздействие на организм нейропептида орексина – это белковый нейромедиатор, отвечающий за процесс бодрствования. Как следствие происходит «отключении режима бодрствования» и мягкое погружение в сон без сильного седативного или угнетающего воздействия на головной мозг.

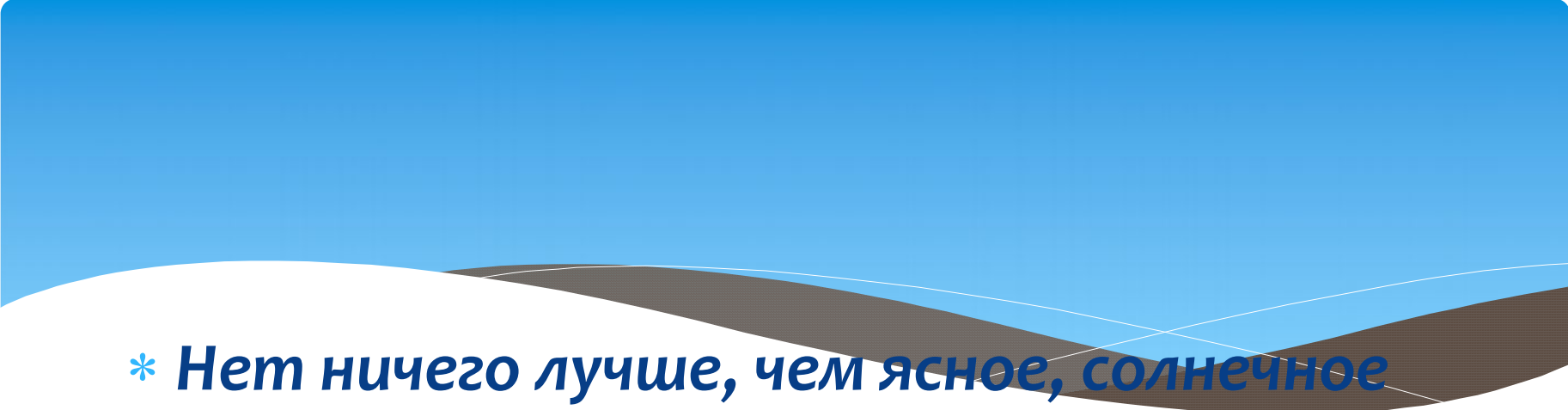
Преимущества

- * 1. Воздействие на дыхание не вызывает угнетения дыхательного центра и за счет этого не провоцирует задержку и остановку дыхания во время сна.
- * 2. Вероятность передозировки
- * При использовании даже максимальной суточной дозы – вероятность передозировки близка к нулю. У препарата широкий «терапевтический коридор», он не токсичен. Как правило, не вызывает аритмии, снижения артериального давления, рвоты, тошноты и других негативных эффектов.

- 
- * 3. Структура и продолжительность сна. Использование таблеток суворексанта не изменяет структуру сна, не нарушает его фаз, не вызывает неприятных сновидений, а значит, позволяет пациентам после пробуждения чувствовать прилив сил и бодрости, как и положено при здоровом сне.
 - * увеличивает скорость отхода ко сну на 40%, то время как большинство препаратов могут обеспечить прирост этого показателя лишь на 15-30%.

- * 4. Остаточные эффекты. Время воздействия суворексанта, согласно официальной инструкции, составляет 7 часов. По их истечении вероятность остаточных явлений крайне мала.
- * не вызывает сонливости и рассеянности поутру, препарат рекомендован к использованию даже водителями и работникам, чья работа связана со сложными механизмами либо требует повышенного внимания.

- * 5. Длительность приема При наличии показаний, таких, к примеру, как хроническая бессонница, прием можно проводить длительное время.
- * 6. Привыкание и зависимость
- * Даже при длительном курсе приема суворексанта не возникает необходимости в увеличении дозы. Также применение не вызывает лекарственной зависимости.



*** Нет ничего лучше, чем ясное, солнечное весеннее утро в старом центре Ехо... и нет ничего хуже, чем ясное, солнечное утро в любое время года и в любой точке вселенной — в том случае, если вам не дали выспаться!!!**