МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

УКРАИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра ХТОР

КУРСОВОЙ ПРОЕКТ

НА ТЕМУ:

**СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА**

Выполнила

Ст. гр. 4-Ф-47

Клочко А.О.

Проверил

Днепропетровск

2006

**Введение:**

Избыточное или ошибочное назначение снотворных препаратов приводит к тому, что около полумиллиона людей принимают такие препарата ежедневно в течение, по крайней мере, месяца. Поскольку не доказано, что такие средства эффективны в течение этого или большего времени, то все эти пациенты подвергают свое здоровье без всяких на то оснований.

Количества снотворных средств группы бензодиазепинов, которое в среднем назначается пациентам в год, достаточно на пять месяцев, что в 5 - 10 раз больше времени их доказанной эффективности. Следовательно, снотворные препараты назначаются ошибочно в от 80 до 90% случаев использования.

Увеличение частоты использования таких средств стало предметом выводов и рекомендаций в обширном исследовании Института Медицины Национальной академии наук в 1979 г. Говоря об использовании таких средств, исследователи делают следующий вывод: "снотворные препараты могут иметь только ограниченное использование в рядовой медицинской практике: трудно научно обосновать большинство назначений снотворных препаратов. При стандартном амбулаторном лечении комиссия рекомендует назначение очень ограниченного количества препарата достаточного для приема в течении нескольких дней... Пожилым пациентам снотворные препараты должны назначаться с особенной осторожностью и лишь эпизодически".

Комментируя специфику использования снотворных препаратов у пожилых людей, авторы отмечают: "Особенную озабоченность вызывает регулярный и длительный прием данной группы лекарственных средств, что имеет само по себе имеет сомнительную терапевтическую эффективность и приводит к возрастанию риска развития негативных эффектов от приема снотворных.

Хотя пожилые люди чаще, чем более молодые, жалуются на нарушения сна, исследования показали, что время засыпания с возрастом не возрастает, а полное время сна уменьшается очень ненамного, если вообще уменьшается. Бессонница чаще всего возникает у пожилых людей, которые рано ложатся спать, и, кроме того, часто спят в течение дня. Таким образом, исследователи заключают, что "нужно отказаться от дневного сна вместо того, чтобы лечить вызванную им ночную бессонницу."

Доктор Маршалл Фолштайн (Marshall Folstein), психиатр госпиталя Джона Хопкинса и эксперт по болезни Альцгеймера, утверждает, что "крайне редко можно найти пожилых людей, которым они (снотворные препараты) действительно необходимы".

Еще одна опасность - это завышенные дозировки. Исследование дозировок снотворных препаратов показало, что большинство (почти 80%) людей 65 лет и старше принимают "чрезмерную дозу" флуразепама (30 мг), хотя для пожилых людей рекомендуется доза в 15 мг. (В этой книге мы включили флуразепам в категорию "Не использовать.") Принимая во внимание рекомендации Национальной Академии Наук, в которых говорится, что снотворные препараты должны использоваться лишь в ограниченном количестве случаев, все возрастающая частота назначений этих лекарственных средств пожилым людям - особенно на длинные периоды времени -, представляет серьезную угрозу их здоровью.

**Общие положения. Нормальная физиология. Патологическая физиология.**

Снотворные средства - группа лекарственных препаратов, вызывающих сон. В больших дозах вызывают состояние наркоза. Эффект С. с. обусловлен угнетающим влиянием на деятельность разных отделов центральной нервной системы. К С. с. относят различные по химическому строению вещества: производные барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал, барбитал-натрий, барбамил, этаминал-натрий, (циклобарбитал) и пиперидина (ноксирон), соединения алифатического ряда (хлоралшдрат, карбромал, бромизовал). Нормализации сна способствуют также лекарственные препараты из других фармакологических в групп: седативные средства (бромиды, препараты валерианы), транквилизаторы (диазепам, или седуксен, нитразспам, или эуноктин, хлордиазепоксид, или элениум, и др.). Уменьшая эмоциональную возбудимость, снимая чувство напряжения и беспокойства, седативные средства и транквилизаторы облегчают наступление сна и углубляют его. Применяют С. с. при различных нарушениях сна. Если больной легко засыпает, но рано просыпается, назначают препараты с более длительным действием (барбитал, фенобарбитал). Если затруднено засыпание, но в дальнейшем сон протекает нормально, применяют барбамил, этаминал-натрий, ноксирон и др. Вызываемый большинством С. с. сон существенно отличается от естественного, т. к. нарушается физиологическая смена его периодов (подавляются определённые фазы). Так, барбитураты, облегчая засыпание, одновременно подавляют парадоксальную фазу сна; при длит. их приёме угнетение этой фазы наблюдается лишь в начале лечения. Отмена снотворного может вызвать резкое удлинение фазы парадоксального сна - усиливается ощущение бессонницы, беспокоят кошмарные сновидения.

Обезболивающее действие у С. с. выражено слабо, но они способны усиливать эффект ненаркотических анальгетиков (см. Обезболивающие средства) - амидопирина, анальгина и др., что используется при невралгических болях. Применение С. с. в дозах, не вызывающих сна, оказывает успокаивающее действие, а в дозах, превышающих терапевтические, может вызвать отравление - угнетение дыхания, падение температуры тела и артериального давления, замедление пульса, состояние комы. Для лечения отравлений С. с. проводят комплекс мероприятий, направленных на поддержание дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы, скорейшее выведение препарата из организма. Ежедневное применение С. с. длительного действия ведёт к их накоплению в организме (кумуляция) и сопровождается постоянной сонливостью, психической подавленностью, двигательными расстройствами. Продолжительный приём С. с. вызывает понижение чувствительности организма к действию вещества (привыкание), требующее увеличения дозы препарата для достижения нужного эффекта. Возможно развитие лекарственной зависимости.

С точки зрения физиологии осознанные сны происходят во время так называемой фазы "быстрого" сна, или БДГ-фазы (БДГ - быстрое движение глаз). Как установлено, сон не является однородным состоянием. Его можно разделить на серии, каждая из которых состоит из нескольких фаз, или стадий (1, 2, 3, 4 и БДГ-фаза). Эти стадии отличаются друг от друга определенными физиологическими признаками. Первые четыре из них обычно объединяются вместе под названием "глубокого сна", при этом 3-я и 4-и стадия также называются фазами "дельта-сна", ибо в этом состоянии энцефалограмма мозга показывает наличие длинных, ритмичных низкочастотных волн, известных, как дельта-волны. Хотя это и является весьма упрощенной моделью происходящих в мозге во время сна процессов, исследованиями установлено, что наиболее яркие сновидения имеют место именно во время БДГ-фазы сна. Эта стадия характеризуется высокой активностью мозга, генерацией низкоамплитудных волн различных частот, подавлением тонуса скелетных мышц, сериями быстрых перемещений глазных яблок и мелкими случайными подергиваниями мышц.

Стадии сна в течение ночи циклически следуют одна за другой. Первая БДГ-фаза сна обычно начинается после периода дельта-сна, примерно через 90 минут после того, как человек засыпает. Длительность БДГ-фазы составляет от 5 до 20 минут. В дальнейшем эта фаза повторяется приблизительно каждые 90 минут в течение всей ночи, при этом постепенно промежуток между окончанием одного периода "быстрого" сна и началом другого сокращается, а длительность самих периодов возрастает, доходя иногда до часа. Таким образом, большая часть БДГ-сна проходит во второй половине ночи.

Каким образом было установлено, что осознанные сны происходят во время БДГ-фазы? Лаберж доказал это с помощью экспериментов, в ходе которых находящийся в состоянии осознанного сна человек преднамеренно двигал глазами. Во время сна большая часть мускулов человека парализована, чтобы мы не смогли реально совершать те движения, которые делаем в сновидениях. Однако глаза в этом состоянии свободно двигаются, и если вы произвольным образом перемещаете "глаза" своего тела из сновидения, физические глаза тоже перемещаются. Люди, которые работали с Лабержем, засыпали в лаборатории с подключенными к ним стандартными приборами для фиксирования показателей сна (мозговых волн, тонуса мышц и движений глаз). Как только они осознавали, что спят, начинали двигать глазами влево-вправо с весьма большой амплитудой. .Таким образом в записи, регистрирующей движения глаз, появлялась отметка, которую нельзя было спутать ни с чем другим. Анализы записей показали, что в каждом случае эти движения глаз, отмечающие время осознания человеком факта своего сна, появлялись во время БДГ-фазы сна. Кроме того, Лаберж проделал с помощью метода сигнализирования движениями глаз ряд экспериментов, в ходе которых была установлена интересная взаимосвязь между совершаемыми во сне действиями и физиологическими реакциями организма.

Что же такое сон? Над этой загадкой бьются медики, философы, теологи и многие другие. Из всего огромного многообразия суждений и догадок я постараюсь выбрать те факты, которые научно доказаны.

1. **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СНА.**

Обычная средняя норма сна составляет 7-8 часов. Однако это лишь усредненные цифры, исходя из которых нельзя судить о том, плохой или хороший у вас сон. Нас не удивляет, что у каждого свой рост или размер обуви, но спать, как считается, все должны одинаковое время. При этом людей, которые спят много, обычно считают лентяями.

Но индивидуальная потребность во сне может колебаться от 3 до 12 часов. Причем время сна, необходимое конкретному человеку, удивительно постоянно. Хотя сегодня вы можете спать дольше, чем завтра, в зависимости от обстоятельств, однако количество часов сна за неделю или месяц почти одно и то же - разница от недели к неделе обычно не превышает получаса.

У здорового человека длительность сна практически постоянная на протяжении жизни - от 20 до 75 лет. Ученые называют тех, кто спит менее 6 часов в сутки, короткоспящими, а тех, кто спит более 9 часов, - долгоспящими. Известно, что Наполеон спал 4-6 часов в сутки, а Эйнштейн, наоборот был долгоспящим, так же как и многие другие одаренные личности.

**2. ЕСТЬ ЛИ СОВЕРШЕННО НЕСПЯЩИЕ ЛЮДИ?**

В печати периодически появляющиеся сообщения о людах, которые по многу лет совсем не спали. Однако не имеется ни одного документального свидетельства полной потери сна в течении длительного времени. При исследовании таких людей в лабораторных условиях, несмотря субъективную полную бессонницу, они спали по несколько часов за ночь. При этом мировой рекорд полного бодрствования, зарегистрированный в Книге рекордов Гиннеса, составляет "всего" 11 дней. Таким образом, можно сделать вывод, что потребность во сне является абсолютной для человека, как впрочем и для всех других представителей животного мира.

**3. СТРУКТУРА СНА.**

Люди привыкли считать сон периодом спокойствия и бездействия. Однако во время сна в мозгу и во всем организме протекает множество активных процессов, в частности вырабатываются гормон роста и половой гормон тестостерон, отвечающие за рост и половое развитие человека. Сам сон также неоднороден. На основании тонких научных исследований было показано что существует два типа сна: "быстрый" сон - со сновидениями, и "медленный" сон - без сновидений. Основной отличительной особенностью "быстрого" сна является наличие быстрых движений глазных яблок. Определить видит ли человек сон можно даже без специальной аппаратуры. Нужно просто понаблюдать за его закрытыми глазами. Если глазные яблоки быстро двигаются под веками, то человек видит сон. Если его разбудить в этот момент, то он сможет достаточно подробно рассказать содержание сновидений. Обычно за ночь регистрируется 5-7 эпизодов быстрого сна общей продолжительностью 1.5 - 2 часа. "Медленный" сон также неоднороден и делится на 4 стадии, каждая из которых имеет свои важные физиологические особенности, хотя и не различимые без соответствующей аппаратуры.

**4. СЕКСУАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ВО ВРЕМЯ СНА.**

И мужчины и женщины испытывают во время сна сексуальные реакции. У мужчин во время "быстрого сна" часто возникает эрекция. Она не зависит от содержания сновидения и от того, имеет ли оно сексуальную окраску. У мужчин, страдающих импотенцией, наличие эрекции во сне указывает на психогенную причину нарушений. Полное отсутствие ночных эрекций свидетельствует, как правило, об органической природе заболевания.

Во время сна происходит работа мозга, но она немного отличается от той, что происходит во время бодрствования. Попутно было установлено, что в состоянии покоя картинка электроэнцефалографии показывает неодинаковость. Позже были выделены две фазы, поочередно повторяющиеся через определенное время в течение всего сна. Они получили названия "фаза медленного сна" и "фаза быстрого сна". Наш сон начинается с фазы медленного сна, которая в свою очередь в начале именуется "дремота". При переходе от первой фазы к второй имеется переходный момент, сочетающий в себе признаки той и другой. Вторая фаза характеризуется падением мышечного тонуса, быстрыми движениями глаз, подергиванием мышц, учащением и аритмией пульса и дыхания, перепадами уровня кровопотока и так далее. По истечении ее наступает первая, и так несколько раз до момента пробуждения. Вторая фаза работает по истечении 90 минут после засыпания, и за ночь происходит в среднем для средней продолжительности сна 4-5 раз смена фаз. Во время сна наличествует цикличность со строгими промежутками времени. Если упрощенно рассмотреть картину энцефалограммы, то примерно это выглядит так: бодрствование: сон: Как видно с первого взгляда, во сне кривая принимает более пластичный вид, чем в бодрствовании. И сон нельзя рассматривать как полный отдых, ведь линия выглядит волнообразно, а вовсе не представлена сплошной прямой линией, какая возможна только для умерших существ: При изучении стадии быстрого сна были получены многие интересные факты. Эту фазу можно охарактеризовать как фазу глубокого сна. Именно в эти периоды человека труднее разбудить. Некоторые физические изменения позволяют судить о ней как именно о том периоде, во время которого человеку снятся сны. Хотя наличие таких же фаз у новорожденных детей позволило усомниться в этом. По данным, приведенным ниже в таблице, можно проследить за соотношением продолжительности быстрого сна и общей продолжительности сна у людей разных возрастных групп. Возраст % быстрого сна от общей продолжительности сна % быстрого сна за 24 часа Недоношенный ребенок 60-84 40-56 Новорожденный 1-15 дней 49-58 33-39 Ребенок до 2 лет 30-40 17-22 Ребенок 2-5 лет 20-30 10-14 Ребенок 5-13 лет 15-20 6-8 Человек 18-30 лет 20-25 7-8 Человек 30-50 лет 18-25 5-7 Человек 65-87 лет 20-22 4-5 Если рассматривать процентное соотношение времени быстрого сна к его общей продолжительности, то можно обнаружить, что у людей с возрастом его длина уменьшается. Быстрый сон у человека и различных животных соотносится следующим образом: Вид Средняя продолжительность одного цикла, минуты Быстрый сон в % от общей продолжительности сна Человек 70-90 20-25 Обезьяна 47-80 11-20 Кошка 26 20-30 Овца - 2-3 Кролик 24 1-3 Крыса 7-13 15-20 временно, но свои коррективы, которые являются защитной реакцией организма на неадекватные ситуации. Но, как и везде, нельзя такую реакцию оставлять неизменной и после истечения неблагоприятных исходов. Еще Эвмей, божественный свинопас, говорил Одиссею: "Вредно спать сверх меры". Излишества без подкрепления необходимостью неблагоприятно влияют на человека. К примеру, излишний сон у ребенка способствует флегматичности, задерживает умственное развитие, нарушает функции пищеварения и кровообращения. В зрелом возрасте много спят лица, находящиеся на низком уровне развития, со сниженным интеллектом. Миклухо-Маклай при изучении жизни папуасов обратил внимание на то, что они много спят и могут уснуть в любом положении. Малоспящих можно отнести и к категории плохоспящих. Те лица, которые из-за расстройства сна не в состоянии привести длительность ночного покоя к норме, чаще других страдают от кошмарных сновидений, снохождения, приступов удушья и сердцебиений, психоневротических нарушений, заболеваний сердечнососудистой системы и многого другого. А может ли человек полностью обходиться без сна? Лишение сна ближе к малоспящим, поэтому симптомы заболевания те же, но уже более тяжелые. Правда, есть здесь и свои особенности. Лишение пищи и воды отражается на человеке болезненно, вплоть до наступления летального исхода. Есть определенные границы во времени, при пересечении которых организм прекращает свою жизнедеятельность. То же самое происходит и со сном. Часто лишение сна применялось во время пыток. Кропоткин в "Записках революционера" писал, что Д. Каракозову после покушения на Александра III не давали спать жандармы, круглосуточно дежурив около него. Лишением сна наказывали и за преступления. В Китае одному купцу за убийство своей жены постоянно не давали спать. Он умер на 19-е сутки. Персей, последний царь македонский, будучи разбитым римским полководцем Эмилием Павлом при Пидне (168 г. До Р.Х.), был взят в плен. Римляне, не давая ему спать, довели до смерти. Под наблюдением врачей с целью получения научных данных проводятся эксперименты с добровольцами. В 1959 году 32-летний англичанин Питер Трап провел без сна 200 часов. Однако спустя некоторое время 18-летний мексиканский студент Ренди Гарднер побил этот рекорд, пробыв в состоянии непрерывного бодрствования 264 часа. Опыты проводили и на животных. Щенки собак через 4-6 суток погибали. После вскрытия у них было обнаружено кровоизлияние в мозг. Взрослые собаки не погибали, но у них находили изменения в лобных долях мозга. У кроликов обнаруживались серьезные нарушения в стволе головного мозга и в спинном мозге. Рассматриваемый вопрос о сне лишний раз закрепляет то правило, что в природе нет ничего бессмысленного, и везде должна присутствовать норма. Человек обязан ее знать и следовать ей, при малейших отклонениях бить тревогу и возвращаться назад. Основные преобладающие болезненные формы проявляются и через расстройство сна. В большинстве своем человек начинает лечить себя уже в том случае, когда далее терпеть невозможно, то есть в тот момент, когда болезнь приобретает клинический вариант. Но ведь до этого было много предупреждений организма о непорядке, он требовал о помощи, он говорил: "Я уже сам не в силах справиться, нужна помощь извне!" В случаях расстройства сна (бессонницы) ни в коем разе не следует самостоятельно назначать себе лечение транквилизаторами (феназепам, фенибут), антидепрессантами (триптизол), то есть теми лекарственными препаратами, которые в аптеках выдаются по рецептам врача. Они в большой степени являются разрушителями; так, к примеру, антидепрессанты снижают длительность быстрого сна. А что разрушить, что увеличить, как довести до нормы, - все это может решить только врач. Без обращений к специалисту и только при слабо выраженной форме расстройств возможен прием общедоступных седативных средств, способствующих нормализации ночного сна. К ним относятся настойка валерианы, экстракт валерианы, капли камфорно-валериановые, корвалол, настойка пустырника, экстракт пассифлоры, валокардин и другие. Человек должен (и не только при расстройствах сна) знать и соблюдать некоторый минимум для ночного времяпровождения. Помещение обязательно необходимо проветривать и не содержать никаких источников неблагоприятного излучения. Во время сна мы дышим, а поступающий кислород, чем чище, тем более способствует нормальному обогащению организма через легкие. Необходимо спать только на правом боку. Такое положение не создает негативных нагрузок работе сердца. И соответственно проистекает без паталогий циркуляция крови. Кровать должна быть чистой и содержать меньший угол прогиба. Такое правило не допускает постепенное искривление позвоночника. Положение головы на подушке также должно содержать допустимый угол от положения тела. "Торчащая" вверх голова затрудняет кровеоросительные процессы головы. Ну а принятый на ночь душ или ванна создает благоприятные условия для нормального "дыхания" тела. При этом очень важен пересмотр собственного восприятия сна в сторону жизненно необходимого. Индивидуально каждый по-своему, исходя из сложившихся обстоятельств, должен найти способ отвлечения от беспокойных мыслей. Важное место занимают в этом физические тренировки. В этот период больше должны работать мышцы тела, чем мозг. Важно избегать любые случаи, которые в состоянии вызвать эмоциональное негодование (книги, фильмы с драматическими эпизодами, люди, которые вам неприятны и так далее). Не загоняйте себя в тупик мыслями о том, что ничего уже нельзя сделать. Помните правило: лучше поздно, чем никогда. Но если у вас все в порядке, то уж лучше никогда, чем поздно. Нужно убирать причину нервно-психической травмы.

**ПАТОЛОГИЯ СНА И ЛЕЧЕНИЕ СНОМ.**

Бессоница (расстройство сна) - описано в главе "Физиология сна". Летаргия (греч. lethe - забвение, + argia - бездействие). Причины возникновения точно не обнаружены, из-за редчайших случаев проявления. Продолжительность летаргического сна от нескольких часов до нескольких дней и даже недель. Отмечены отдельные случаи многолетнего сна, но только с сохранением возможности приема пищи и отправления естественных надобностей. В тяжелых, очень редких случаях, встречается картина мнимой смерти: кожа холодная и бледная, зрачки не реагируют, дыхание и пульс трудно обнаружить, сильные болевые раздражители не вызывают реакции. Захоронение заживо таких лиц невозможно, так как обычно человека хоронят на третьи сутки. К этому же времени четко должны проявиться (при смерти) трупные признаки. Опасности для жизни летаргия не представляет. Экономо-летаргический энцефалит. Первое описание болезни относится к 1673-1675 гг. В ХХ же веке, во время первой мировой войны, 1915 год, во французской армии. Пути распространения науке точно не известны. Наука более склоняется к вирусному поражению, но сам вирус не найден. Симптомы - лихорадка, сонливость, глазодвигательные нарушения, наличие бреда при высоких температурах и т.д., до серьезной поврежденности центральной нервной системы. Высокая температура держится до 14 дней и более. Больше болеют зимой, жители городов же в 5-6 раз больше подвержены такой болезни. Сонливость преобладает у большей половины больных. Неблагоприятный исход приводит к различным психическим нарушениям. Сомнамбулизм ( лат. somnus - сон, + ambulare - ходить). Синонимы - снохождение, лунатизм (позднелат. lunaticus - безумный от лат. luna - луна). Лунатизм - устаревшее название сомнамбулизма. Термин взят из древнего представления влияния лунного света на психику. Но спутник Земли, как известно, не светит, "его" свет - это есть отраженные лучи (свет) Солнца. Кстати даже можно загорать от такого света, правда эффект слабый. У нас больше всего преобладает типичное понятие этого явления, какое оно было в древности. Из источников тех времен можно узнать, что, к примеру, философ Теон бродил во сне взад и вперёд, а его слуга Перикла ходил даже по гребню крыши. При сомнамбулизме - больной садится в постели, встает, ходит по комнате, совершает те или иные привычные, достаточно координированные, действия, затем ложится спать. При этом часто глаза открыты, взгляд не фиксирован. Речевой контакт невозможен, только в отдельных случаях можно добиться выполнения им несложных распоряжений. Свойственен детскому возрасту, в связи с переживанием дня. Действия причем могут быть связаны с содержанием сновидений. нередко возможен частичный контакт с ребенком. При эпилепсии происходят непроизвольные мочеиспускания, контакт невозможен. Лечение направлено на нормализацию сна, убирание переживаний (дети), лечение болезни (эпилепсия). Сонная болезнь (morbus dormitivus). Симптомы - лихорадка, высыпания на коже, увеличение лимфотических желез, нарастающая сонливость. Об эпидемии сонной болезни писалось в арабских рукописях 14 века. Она определяется ариалом распространения мухи "це-це". Мухи нападают днем, но возможности заражения их вирусом "трипа носом" - 1%. На месте укуса через 5 дней возникает волдырь и начинается развитие болезни. Без лечения сонная болезнь заканчивается летально. Смерть наступает в коматозном состоянии через несколько дней, недель. Гипноз (греч. hypnos - сон), устаревшее название магнетизм, гипнотизм. Гипноз - это искуственное, с помощью внушения вызванное, особое состояние человека для повышения восприимчивости к психологическому воздействию и понижения чувствительности ко всем другим влияниям. Отличительная черта гипноза - строгая, не свойственная ни сну, ни бодрствованию избирательность усвоения и переработки информации. Три стадии гипноза: 1) сонливость с легким психологическим расслаблением и мышечным расслаблением; 2) феномен восковой гибкости суставов и мышц; 3) это состояние сомнамбулизма в прямом смысле, только гипнотизируемый управляется гипнотизерем. Гипноз проводит врач (дипломированный). Во избежание причинения вреда не рекомендуется проводить в развлекательных целях. Очень опасен гипноз в религиозных сектах. Лечат нарушение сна, половой функции, головной боли (хроническая форма), фобические состояния (мнительность о несуществующей болезни или же мнительность о летальности болезни). Также способствует устранению таких кожных болезней как крапивница, экзема, псориаз. Не применяют к людям с бредом гипнотического воздействия, а также при гипномании (привыкание к гипнозу). Большой вред приносит гипноз, осуществляемый лицами без соответствующего образования (шарлатанами). Что приводит к нарушению психики, хотя вначале (после сеанса) такое нарушение скрыто. Лечение сном - с помощью снотворных средств вызывается естественное состояние сна. Очень широко такой метод применяется в психиатрии. Человек таким образом мало времени бодрствует и во время сна организму ничего не мешает корректировать психику в сторону нормы.

В лечении инсомний в настоящее время ведущее место принадлежит фармакотерапии. История развития фармакологии снотворных средств насчитывает не одно столетие — от бромидов, хлоралгидрата и барбитуратов до бензодиазепиновых производных. Однако ни одна группа снотворных препаратов, популярных в определенный отрезок времени, не соответствовала требованиям оптимальной фармакотерапии нарушений сна.

В качестве критериев идеального снотворного на современном этапе можно выделить следующие:

способность быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его архитектуры и ночных пробуждений, сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня;

быстрое достижение концентраций препарата в крови и быстрое его выведение;

селективное связывание с рецепторными структурами, обеспечивающее избирательность снотворного действия при отсутствии других эффектов;

отсутствие токсичности и клинических взаимодействий с другими препаратами;

быстронасыщаемый профиль доза-эффект с минимальным развитием привыкания, зависимости и передозировки; отсутствие влияния на двигательную активность, память и соматические функции.

Учитывая кратковременность приема снотворного средства для купирования ситуационной инсомнии (обычно в пределах 1-3 дней), важнейшее значение приобретают следующие условия.

Отсутствие постсомнического синдрома — сохранение адекватного уровня социальной активности. Обеспечение данного условия, помимо всего прочего, имеет и существенное психологическое значение, поскольку удовлетворение качеством сна и чувство бодрости в течение дня сами по себе являются важнейшими компонентами положительного психотерапевтического воздействия в условиях острой стрессовой ситуации.

Минимальная выраженность или отсутствие побочных эффектов. Соблюдение этих условий особенно важно именно в лечении ситуационных инсомний, т. е. у здоровых людей. Здесь опятьтаки ведущую роль играет психологический фактор. Следует помнить, что в терапии нарушений сна при неврозах, психосоматических, болевых или других синдромах (на фоне имеющихся тех или иных патологических проявлений в сочетании с длительным курсовым применением снотворного средства) пациент внутренне готов к возможным побочным эффектам препаратов, сознавая, что он болен. В то же время при стресс-зависимых нарушениях сна человек, будучи по сути здоровым, не может положительно воспринимать эффективный результат снотворного средства, если он сопровождается какими-либо нежелательными субъективными или объективными симптомами. В итоге, такое сродство будет дискредитировано в его глазах. Таким образом, решающее значение в успешной терапии ситуационной инсомнии приобретает самооценка конкретного препарата потребителем (уместен термин «потребитель», а не «пациент», поскольку в данном случае речь идет о здоровых людях).

**История вопроса с хронологической таблицей.**

Фармакологические снотворные средства: история и сравнение. Историки считают, что самым первым снотворным препаратом было «лекарство от всех болезней» — алкоголь, дату открытия которого нельзя установить даже приблизительно. Однако рассматривать его как снотворное несерьезно из-за наличия в спектре действия возбуждающего и диуретического компонентов, а также выраженного эффекта последействия (похмелья) и опасности алкогольной зависимости. Известно, что ассирийцы улучшали сон алкалоидами белладонны где-то в 2000 г. до н.э., а египтяне — опием в 1550 г. до н.э. За 1000 лет до нашей эры индийский врачеватель Чарака применил общую анестезию токсическими дозами алкоголя, а ингаляционный наркоз смесью паров опия, гашиша, дурмана, аконита, мандрагоры и др. применяли в Германии в 800-х годах; в 1803 г. там же выделили морфин.

Бромиды и бромуреиды. В 1826 г. наряду с растительными снотворными стали применяться синтетические, начиная с солей брома. Соли брома быстро поступают в кровоток после приема внутрь, но период полувыведения брома составляет около 12 дней, что определяет его кумуляцию в организме, токсичность и бромизм (синдром, включающий акне, аллергический насморк, конъюнктивиты, апатию, атаксию и депрессию, часто делирий и пурпуру). Через полтора столетия бромизм возник в Германии, а причиной его стал безрецептурный отпуск снотворных группы бромуреидов (созданы в 1905—1910 гг.), из которых в России разрешен к применению только бромизовал (600—750 мг за 30 мин до сна). Этот препарат не рекомендован к применению в Великобритании, США и ряде других стран. Данных о механизме действия брома и бромуреидов и их влиянии на структуру сна не обнаружено.

Альдегиды. С 1869 г. используется хлоралгидрат — быстродействующее жидкое снотворное средство, применяемое до сих пор. Он оказывает выраженное раздражающее действие на кишечник и легкие, ввиду чего возникают тошнота и рвота, расстройства функции желудочно-кишечного тракта, появляется зловонный запах изо рта, так как препарат выделяется с выдыхаемым воздухом. В России хлоралгидрат не применяется.

Барбитураты. С 1903 г. по настоящее время синтезировано более 2500 производных барбитуровой кислоты. Барбитураты запрещены к применению в ряде стран, исключены из списка обязательных лекарственных средств ВОЗ, но еще продолжают использоваться в качестве снотворных, хотя быстро вытесняются менее токсичными и более безопасными препаратами. В некоторых странах показания к применению барбитуратов ограничены предоперационной медикаментозной подготовкой, эпилепсией и тяжелой хронической инсомнией. Пациентам, принимавшим ранее барбитураты, не рекомендуется использовать их по другим показаниям из-за высокой вероятности развития зависимости по алкогольному типу и наличия опасных побочных эффектов . По аналогии с бромизмом для барбитуратов существует близкий по тяжести и последствиям синдром «веронализма» (веронал — один из синонимов барбитала). Следует особо отметить, что барбитураты ускоряют собственный микросомальный метаболизм и микросомальный метаболизм препаратов, принимаемых одновременно, что приводит к не всегда предсказуемым лекарственным взаимодействиям. Барбитураты противопоказаны при заболеваниях печени, почек. Медленное выведение (период полувыведения 20—40 ч) приводит к выраженному дневному последействию. В России применяются фенобарбитал (от 10 до 200 мг в зависимости от возраста), циклобарбитал (от 50 до 200 мг) и реладорм (в таблетке 100 мг циклобарбитала и 10 мг диазепама).

Пентенамиды применяются как снотворные средства с 1928 г. Одноименный препарат назначается в граммах (до 6—9 г), опасен побочным влиянием на легкие, почки и кишечник из-за образования токсичных метаболитов.

Пиперидинодионы появились в 1949—1957 гг. Эта группа включает печально известный талидомид, употребление которого в качестве снотворного беременными женщинами привело к рождению сотен детей с тяжелыми врожденными уродствами. В связи с этим он был запрещен к применению. В России используются глютетимид (ноксидон, дориден), дозы — 250—500 мг. Он в 2 раза менее токсичен, чем барбитураты (есть данные, что прием даже 180—240 доз с суицидальными целями не был смертельным). Выводится из организма в течение 24—36 ч.

Хиназолины известны с 1958 г. Достаточно широко используется метаквалон. По действию он сходен с барбитуратами, но не нарушает структуру сна; период полувыведения — 20—40 ч.

Бензодиазепины — группа препаратов с выраженным снотворным компонентом в спектре действия. Хлордиазепоксид (либриум) используется с 1960 г. В настоящее время применяется около 50 препаратов этого ряда. Бензодиазепины взаимодействуют с ГАМК-рецепторами и вызывают седативный, анксиолитический, снотворный, центральный миорелаксантный, противосудорожный и антидепрессивный эффекты разной степени выраженности. В качестве снотворных назначают препараты с наиболее выраженным снотворным компонентом — бротизолам, мидазолам, триазолам (период полувыведения 1—8 ч), нитразепам, оксазепам, темазепам (период полувыведения 5—15 ч), флунитразепам, флуразепам (период полувыведения 20—50 ч). Бензодиазепины, в отличие от препаратов уже названных групп, являются препаратами избирательного рецепторного действия, характеризуются широким терапевтическим интервалом и низкой токсичностью. Рассматриваемые ниже бензодиазепины и другие снотворные препараты рецепторного действия обладают близкой терапевтической эффективностью. «Что ваш покой? Бесчувствие глубоко. Сон истинный от вас уже далеко». А.С. Пушкин

Снотворные средства известны с древности, полагают, что даже Клеопатра принимала снотворное и успокаивающее, когда уезжал Марк Антоний.

**Оглавление.**

1.Введение.

2. Общие положения. Нормальная физиология. Патологическая физиология.

3. История вопроса с хронологической таблицей.

4. Классификация по группам и подгруппам. Химическое строение, механизм действия. Источники происхождения и др.

5. Механизм биологической активности препаратов данной группы (подгруппы).

**Классификация по группам и подгруппам. Химическое строение, механизм действия. Источники происхождения и др.**

**Снотворные средства делятся на три основные подгруппы:**

**А. Снотворные средства, производные бензодиазепина. ( Нитразепам, флунитразнпам, триазолам и др. )**

По химическому строению и свойствам нитразепам близок к транквилизаторам группы бензодиазепина. Отличительной структурной особенностью нитразепама является наличие нитрогруппы NO2 в положении 7 бензодиазепинового ядра. Как и другие производные бензодиазепина, нитразепам оказывает транквилизирующее, анксиолитическое( противотревожное), миорелаксантное, противосудорожное действие, угнетает условные рефлексы, подавляет полисинаптические спинномозговые рефлексы. Отличительной особенностью является его выраженное снотворное действие. Под влиянием нитразепама увеличивается глубина и продолжительность сна. Сон обычно наступает через 20-45 мин. После приема препарата и длится 6-8 ч. Применяют нитразепам при нарушениях сна различного характера, а также при неврозах различного генеза и психопатиях с преобладанием тревоги. В комбинации с другими психотропными средствами препарат назначают больным шизофренией, маниакально-депрессивным психозом (в маниакальной и гипоманиакальной фазах), при некоторых органических поражениях ЦНС (травмы, расстройства мозгового кровообращения), а также для купирования абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме.

Флунитразепам оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие. По структуре и действию близок к нитразепаму (содержит дополнительно атом фтора и группу СН3).Применяют внутрь и парентерально (внутримышечно или внутривенно).

Триазолам по строению близок к альпразоламу, отличается от него лишь наличием атома Сl при фенильном ядре в положении 6. По действию эти препараты различаются между собой. Триазолам обладает выраженным снотворным эффектом и в этом отношении близок к нитразепаму, в то время как альпразолам по спектру действия близок к транквилизаторам. По сравнению с нитразепамом триазолам действует в меньших дозах. Его эффективная доза 0,25-0,5 мг. Он быстро всасывается при приёме внутрь и относительно быстро выводится из организма. Период полувыведения составляет 1 ½ -3 ч. Действует триазолам менее продолжительно, чем нитразепам. Дневная сонливость и другие побочные явления менее выражены, чем при приёме нитразепама, однако при использовании триазолама необходимо соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении нитразепама. Следует учитывать, что триазолам является относительно новым препаратом, в связи с чем нельзя допускать бесконтрольного его применения.

За рубежом в качестве снотворных средств применяются также некоторые другие производные бензодиазепина, близкие по структуре к бензодиазепиновым транквилизаторам: флуразепам, лоразепам, темазепам.Эти препараты близки по структуре идействию к нитразепаму( в молекуле флуразепама содержится атом фтора). Различаютя по скорости всасывания, длительности действия, эффективным дозам. Флуразепам всасывается быстро, но медленно выделяется;период полувыведения (вместе с активным метаболитом) составляет 50-100 ч. Эффективная снотворная доза 15-30 мг. Лоразепам всасывается медленнее,период полувыведения – 10-20 ч; доза – 2-4 мг. Темазепам всасывается медленно, период полувыведения 10-17 ч; доза 15-30 мг.

**Б. Барбитураты. ( Барбитал, Барбитал- Натрий, Эстимал, Этаминал- Натрий, Циклобарбитал ).**

Барбитал был первым барбитуратом, предложенным для применения в медицинской практике в качестве снотворного средства (в 1903 г.). Он оказывает успокаивающее и снотворное действие, вызывает глубокий сон. В настоящее время он имеет ограниченное применение. Барбитал медленно расщепляется и выводится из организма. После 3-4 дней приёма рекомендуется делать перерыв на 1-2 дня. Побочные явления выражаются в общей слабости, разбитости, тошноте, рвоте, головной боли («веронализм» - от одного из основных синонимов препарата – веронала). Ранее барбитал часто назначали в сочетании с амидоперином, анальгином, бромидами; успокаивающее, снотворное действие при этом усиливается.

Барбитал-натрий – снотворное и успокаивающее средство, действующее благодаря легкой растворимости несколько быстрее, чем барбитал. Быстрее, чем барбитал выводится из организма; менее токсичен. Может применяться при бессоннице, нервном возбуждении, невралагиях, иногда как противорвотное и противосудорожное средство.

Эстимал по химическому строению отличается от ранее выпускавшегося препарата барбамила ( амитал-натрия ) тем, что является не натриевой солью, а соответствующей кислотой ( в положении 6 барбитурового цикла содержит О вместо ОNa).В отличие от барбамила, легко растворимого в воде, эстимал в воде мало растворим. Всасывается медленнее и действует несколько более продолжительно, чем барбамил.

Этаминал-натрий оказывает снотворное, а в более высоких дозах наркотическое действие. Сон наступает относительно быстро (через 30-45 мин.), продолжается 5-6 ч. Можно применять ректально (в клизмах по 0,2-0,3 г).

Циклобарбитал – снотворное и успокаивающее средство. По химическому строению близок к фенобарбиталу, но вместо фенильного радикала при С(5) содержит циклогексенильный, входящий также в молекулы гексенала. Препарат быстро всасывается из желудочно – кишечного тракта. В организме относительно быстро расщепляется, главным образом в печени. При нарушении функции печени разрушение препарата замедляется. По фармакологическим свойствам близок к этаминал-натрию, но быстрее метаболизируется и выводится мз организма, в связи с чем действует менее продолжительно и вызывает меньше побочных эффектов, чем другие барбитураты ( при длительном применении развиваются явления привыкания – «фанодоризма»). После приёма циклобарбитала сон продолжается 5-6 ч.

**В. Снотворные средства разных химических групп ( Бромизовал, Метаквалон, Зопиклон, Геминейрин ).**

Бромизовал очень мало растворим в воде (1:450), растворим в спирте(1:17). Оказывает успокаивающее и умеренно снотворное действие.Хорошо переносится.

Метаквалон мало растворим в воде и спирте. Успокаивающее и снотворное средство, оказывает также умеренное противосудорожное действие. Усиливает действие барбитуратов, анальгетиков, нейролептиков. Обладает противокашлевой активностью, усиливает действие кодеина. Быстро всасывается из желудочно – кишечного тракта; расщепляется в печени почти полностью. По снотворному эффекту не уступает барбитуратам. Сон наступает через 15-30 мин. После приема внутрь и продолжается 6-8 ч. Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях наблюдается рвота и др. диспепсические явления.

Зопиклон – снотворное средство средней продолжительности действия. Сон наступает обычно через полчаса после приёма,длится 6-8 ч.Механизм действия связан, как полагают, с активизацией ГАМКергических процессов, так как препарат связывается с ГАМКергическими рецепторами мозга.Возможные побочные явления: горечь во рту, иногда тошнота, рвота, аллергические реакции.

Геминейрин по химической структуре может рассматриваться как часть молекулы тиамина (витамина В1), но витаминными свойствами не обладает, а оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие. Применяется при нарушениях сна, эпилептическом статусе, эклампсии и предэклампсических состояниях, при состоянии острого возбуждения, также для обезболивания родов. Является эффективным средством лечения абстинентного синдрома при алкоголизме. Назначают внутрь и внутривенно. При приёме внутрь в виде капсул всасывается быстрее и действует активнее, чем при приёме в форме таблеток.

В последние годы существенно изменилось отношение к разным снотворным средствам. Барбитураты, бывшие долгое время основными препаратами этой группы, стали терять свое ведущее значение.Из номенклатуры лекарственных средств в нашей стране исключены барбамил и циклобарбитал, таблетки барбитала, барбитал-натрия и этаминал-натрия. Из группы производных алифатического ряда изъят карбромал и перестали назначать в качестве снотворного средства хлоробутанолгидрат.

Вместе с тем широко стали применяться препараты бензодиазепинового ряда - нитразепам и другие родственные по структуре и действию транквилизаторы, атакже препараты других химических групп.

Существующие в настоящее время снотворные средства группы бензодиазепина (нитразепам и др.) имеют в определённой степени преимущества по сравнению с барбитуратами. Они лучше переносятся, однако ни по характеру вызываемого сна, ни по побочным эффектам они полностью также не отвечают «физиологическим требованиям».В группу барбитуратов входят производные барбитуровой кислоты (сама барбитуровая кислота снотворным действием не обладает), такие снотворные, как веронал, нембутал, циклобарбитал и т. д. В эту же группу попадают пришедшие на смену барбитуратам бензодиазепины – это такие снотворные, как нитразепам, флюнитразепам, диазепам и т. д.

Несмотря на безобидное название и такое же предназначение, эти вещества чрезвычайно опасны. Достаточно вспомнить, что в 1970-х гг. на Западе ежегодно умирало множество людей от отравления барбитуратами, причем многие из них принимали барбитураты как снотворные. Дело в том, что снотворные угнетают дыхание, и этот эффект во много раз усиливается при совместном приеме с алкоголем или опиатами. Эйфории эти вещества не вызывают, человек попросту засыпает, однако привыкание к снотворному эффекту развивается чрезвычайно быстро и в степени большей, чем у опиатов. Ломки от барбитуратов переносятся гораздо тяжелее опиатных ломок, нередок летальный исход. У лиц со сформировавшейся зависимостью отмечается беспокойство, переходящее в явное возбуждение, вегетососудистая дистония, нередко возникают судороги. При длительном применении эти лекарства могут сделать человека действительно ненормальным. Развивается паранойя, различные фобии (например, человек боится ездить в общественном транспорте и т. д.), вырабатываются навязчивые схемы поведения. Бензодиазепамы к тому же ослабляют сдерживающие факторы и самоконтроль, а это уже прямая угроза жизни, погибнуть в таком случае можно и просто при переходе улицы. Снотворные, по всей видимости, являются последней ступенькой лестницы вниз. Человек, постоянно употребляющий снотворные, идет по пути саморазрушения. Тот факт, что героинщики с презрением относятся к потребителям снотворных, говорит о многом.

При лечении барбитуроманов прибегают к заместительной терапии. Вместо барбитуратов назначают менее токсичные препараты. Но и после лечения возможен срыв, спровоцированный, например, приемом алкоголя.

Все транквилизаторы группы бензодиазепина оказывают в той или иной степени седативное действие и способствуют наступлению сна. По интенсивности отдельных сторон действия (седативного, противотревожного, миорелаксатного и др.) разные препараты этой группы различаются между собой. К средствам, оказывающим наиболее выраженное снотворное действие, относятся нитрозепам и некоторые новые препараты (триазолам. Флуразепам, темазепам и др.). По механизму действия снотворные бензодиазепины в основном сходны с транквилизаторами этого ряда. Механизм действия бензодиазепинов следующий. Все они связываются со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами. В последнее время эти рецепторы подразделяют на две подгруппы: Бз-1 и Бз-2. Полагают, что снотворное действие обусловлено более сильным связыванием соединений с Бз-1-рецепторами. Связывание с бензодиазепиновыми рецепторами сопровождается активацией ГАМК-рецепторов, что приводит к ингибированию активности клеток ЦНС. Основное значение для снотворного эффекта имеет угнетение активности клеток ретикулярной активирующей системы ствола мозга.

Список литературы.

Большой Медицинский Сайт. Дата создания документа: **11.02.2002**. Дата индексирования: **01.10.2004**. 70 Kb - http://med-site.narod.ru/an5.htm - Найти похожие

Литература по сну - Статьи для неспециалистов - Физиология сна Дата создания документа: **22.01.2002**. Дата индексирования: **18.06.2004**

DEVAMI, ТАЙНЫ СНОВИДЕНИЙ Дата создания документа: **01.07.1999**. Дата индексирования: **01.10.2004**

Ивадал - препарат выбора в терапии ситуационной инсомнии | #5 Май 2002 | Медицинская газета Здоровье Украины Дата создания документа: . Дата индексирования: **07.10.2004**.

Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему - Медицинская библиотека MedLinks.ru Дата создания документа: . Дата индексирования: **23.10.2004**.

Машковский М.Д. «Лекарственные средства» Т.1, издание 13-Харьков «Торсинг» - 1998, 543.

**Механизм биологической активности препаратов данной группы (подгруппы).**

Все транквилизаторы группы бензодиазепина оказывают в той или иной степени седативное действие и способствуют наступлению сна. По интенсивности отдельных сторон действия (седативного, противотревожного, миорелаксантного и др.) разные препараты этой группы различаются между собой. К средствам, оказывающим наиболее выраженное снотворное действие, относятся нитразепам и некоторые новые препараты (триазолам, флуразепам, темазепам и др.)

**Эффективность снотворных средств.**

Практически все лекарства, проходившие изучение в качестве снотворных, оказались достаточно эффективными. Чаще всего эффективность оценивалась по увеличению эффективности сна (общее время сна/общее время в кровати). Большинство лекарств также успешно продемонстрировали улучшение индукции сна. Они оказались способны существенно снижать латенцию ко сну, что подтверждалось как результатами полисомнографических исследований, так и заявлениями пациентов. Единственное исключение здесь составляли препараты, которые плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Как правило, лекарства с Тмах (время достижения максимальной концентрации лекарства) менее двух часов способны снижать латенцию ко сну. Поддержание сна, напротив, определяется продолжительностью действия препарата, которая зависит от дозы и периода полувыведения. Первые препараты бензодиазепинового ряда (например, флуразепам и нитразепам), благодаря своим большим периодам полувыведения демонстрировали большую направленность на поддержание сна по сравнению с новыми бензодиазепиновыми препаратами.

К сожалению, большие периоды полувыведения этих лекарств, обеспечивающие поддержание сна во вторую половину ночи, также вызывали остаточные эффекты в течение дня. В целом, все различные снотворные препараты, которые были изучены, показали эффективность с минимальными различиями между собой, обусловленными их различными фармакокинетическими характеристиками. Эффективность снотворных была показана в исследованиях с пациентами, страдающими как от острой, так и от хронической бессонницы. В случае с преходящей бессонницей, золпидем и бензодиазепины оказались эффективными в лечении бессонницы, вызванной преходящими изменениями условий, где спали пациенты, также как и преходящими изменениями графиков сна. Терапевтические дозы препаратов, оказавшиеся эффективными в лечении пациентов с преходящей бессонницей, идентичны дозам, применяющимся у пациентов с хронической бессонницей.

Хотя большинство клинических руководств рекомендуют ограничивать продолжительность медикаментозного лечения бессонницы 2 – 4 неделями, двойные слепые контролируемые клинические исследования показали, что снотворные сохраняют свою эффективность в течение гораздо более продолжительного времени. Это справедливо как для бензодиазепиновых, так и для небензодиазепиновых снотворных. В ходе одного из лабораторных исследований было показано, что золпидем сохранял свою эффективность в течение 5 недель регулярного применения. В конце периода исследования способность золпидема существенно повышать эффективность сна и снижать латенцию ко сну не уменьшилась. В исследовании, проводимом при помощи анкетирования пациентов, было показано, что триазолам и эстазолам сохраняли свой первоначальный уровень эффективности и превосходства над плацебо в течение 12 недель ежедневного приема. Эти данные свидетельствуют о том, что в то время, как такие лекарства, как барбитураты и антигистаминные препараты теряют эффективность в течение 1-2 недель, агонисты бензодиазепиновых рецепторов сохраняют свою эффективность в качестве снотворных и при длительном назначении.

Влияние на архитектуру сна бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных различно (см. раздел, посвященный влиянию препаратов на стадии сна).

**Безопасность.**

По мере совершенствования снотворных препаратов и появления агонистов бензодиазепиновых рецепторов сомнений относительно безопасности этих препаратов стало гораздо меньше. Результаты проведенного недавно массового эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что общая частота побочных реакций составила 1 на 10000 примененных доз препаратов. Кроме того, наиболее частым побочным эффектом этих лекарств было продолжение их основного терапевтического эффекта (т.е. утренняя сонливость).

**Остаточные эффекты.**

Способность снотворного препарата вызывать седацию в дневное время зависит от его периода полувыведения и принятой дозы. Чем выше доза и продолжительнее период полувыведения, тем выше риск дневных эффектов лекарства. Повышенная седация в дневное время была продемонстрирована как при помощи непосредственного измерения уровня сонливости (т.е. Множественного Теста Латентности ко Сну), так и при помощи оценки уровня работоспособности. В общем можно сказать, что лекарства с периодом полувыведения более восьми часов будут вызывать нарушения дневного состояния у большинства пациентов, а лекарства с периодом полувыведения менее пяти часов - не будут. Кроме того, существуют индивидуальные и зависящие от возраста различия уровня метаболизма. Поэтому, риск возникновения нарушения дневных функций будет тем выше, чем выше пиковая концентрация препарата в плазме (Смах) и чем продолжительнее период полувыведения. Таким образом, все пациенты, и особенно пожилые люди должны быть тщательно обследованы на предмет развития остаточных эффектов лекарств.

Некоторые пациенты сообщают о том, что у них развивается привыкание к дневным эффектам снотворных лекарств. В некоторых исследованиях, посвященных исследованию дневных функций, было показано, что остаточные эффекты исчезали при повторном приеме лекарств. Вместе с тем, систематические исследования показали, что эти результаты могут свидетельствовать о поведенческой толерантности, и при этом лица, принимающие длительно действующие лекарства, подвержены риску нарушения нормального дневного функционирования в течение всего периода приема лекарств. Клиническое значение остаточных эффектов лекарственных препаратов ясно. Длительно действующие лекарства увеличивают риск, связанный с вождением автомобиля этими пациентами. Кроме того, в одном из исследований, посвященном изучению частоты падений у лиц пожилого возраста, было показано, что частота переломов бедра была выше среди лиц, принимавших длительно действующие лекарства, по сравнению с пациентами, принимавшими коротко действующие лекарства.

**Память.**

Общепризнанным является положение о том, что снотворные оказывают негативное влияние на память. Все бензодиазепиновые препараты, изученные при приеме в дозах, приближенных к пику своего седативного эффекта, вызывают антероградную амнезию. Вместе с тем, следует признать, что влияние на память не является специфичным свойством только бензодиазепинов; оно выявляется и у небензодиазепиновых снотворных, антидепрессантов и антигистаминных препаратов, обладающих седативным эффектом. Таким образом, антероградная амнезия является последствием применения всех седативных лекарств, и при приеме лекарств в сопоставимых гипнотических дозах существенных различий между препаратами не определяется.

Следует также признать, что воздействию подвергаются не все процессы, связанные с памятью. Например, в то время, как бензодиазепины ингибируют сохранение информации, полученной после их приема, они ускоряют обращение к информации, полученной перед их приемом.

В заключение следует отметить, что сложно рассматривать эти связанные с памятью эффекты в клиническом контексте. Во-первых, пациенты, страдающие от бессонницы, имеют больше проблем с памятью по сравнению со здоровыми людьми. Поэтому существует возможность того, что улучшение сна может вызвать суммарное положительное воздействие на память у больных бессонницей. Во-вторых, эпидемиологические исследования побочных реакций, связанных со снотворными, не подтвердили того, что проблемы с памятью являются значимой побочной реакцией.

**Рикошетная бессонница**

Рикошетная бессонница – это преходящее нарушение сна, вызванное прекращением приема снотворных лекарств. Рикошетная бессонница выявлялась преимущественно при применении бензодиазепинов короткодействующих и со средней продолжительностью действия. Длительно действующие снотворные не вызывают рикошетной бессонницы, так как концентрация этих препаратов плавно снижается с течением времени. Слишком высокая доза, плохое качество сна до начала лечения и чувствительность к лекарствам являются факторами риска возникновения рикошетной бессонницы. Избежать рикошетную бессонницу можно плавно уменьшая дозу коротко действующего препарата, а не прекращая резко его прием. Химический класс, к которому относится препарат, также может играть роль в возникновении рикошетной бессонницы, так как новые небензодиазепиновые снотворные (золпидем, зопиклон и залеплон) не вызывают рикошета при приеме их в средних терапевтических дозах даже в течение длительного времени. И, наконец, клиническая значимость рикошетной бессонницы не совсем ясна. И хотя существует мнение, что рикошетная бессонница может создать предпосылки для поведенческих изменений, связанных с потребностью пациента принимать лекарство, существующие в настоящее время данные не подтверждают данную гипотезу.

**Возможность лекарственной зависимости**

Возможность возникновения лекарственной зависимости при применении барбитуратов и сходных по структуре с барбитуратами препаратов вызывает большую озабоченность. Фактически, относительное отсутствие возможности возникновения лекарственной зависимости явилось важным фактором, способствовавшим всеобщему признанию бензодиазепинов в качестве седативных снотворных выбора. Несмотря на то, что продолжают сохраняться опасения относительно возможности возникновения лекарственной зависимости при приеме бензодиазепинов, объективные данные не подтверждают того, что зависимость от бензодиазепинов представляет собой большую проблему. Опыт применения бензодиазепинов в клинической практике свидетельствует о том, что пациенты самостоятельно увеличивают дозы не чаще, чем они делают это при приеме других психотропных препаратов, например, трициклических антидепрессантов. Также лабораторные исследования указывают на то, что несмотря на то, что для пациентов с бессонницей характерна большая целеустремленность при поиске медицинской помощи, они, как правило, не проводят самостоятельного увеличения доз принимаемых бензодиазепинов. Новые гипнотики (в том числе небензодиазепиновые, такие, как золпидем) используются в клинической практике около десяти лет. Ясно, что вероятность возникновения лекарственной зависимости от этих препаратов является минимальной или несущественной.

**Угнетение дыхания.**

Одной из причин практического отсутствия токсичности у бензодиазепинов является отсутствие у них существенного угнетающего влияния на систему дыхания у людей, не имеющих значимых нарушений дыхания. У пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) должны применяться более низкие дозы. Такие препараты, как триазолам и золпидем оказались эффективными для лечения бессонницы, вызванной ХОБЛ.

С другой стороны, все изученные к настоящему времени лекарства ухудшают течение обструктивного апноэ сна. Основное влияние заключается не в индуцировании апноэ, а в утяжелении уже имеющегося апноэ. Наиболее существенная находка заключается в том, что все эти агенты увеличивают тяжесть гипоксемии, связанной с обструктивными событиями. Клиническое значение этой находки является спорным, так как пациенты с обструктивным апноэ редко жалуются на бессонницу. Исследования пожилых пациентов с бессонницей показали, что агонисты бензодиазепиновых рецепторов уменьшают количество центральных апноэ за счет уменьшения нестабильности, возникающей при переходах сон-бодрствование.

**Влияние на стадии сна.**

Влияние снотворных на стадии сна зависит от химического класса препарата. Все снотворные вызывают уменьшение содержания 1 стадии сна, что может свидетельствовать об уменьшении разорванности и фрагментации сна. Барбитураты вызывают зависящее от дозы уменьшение содержания REM-сна. С другой стороны, бензодиазепины вызывают лишь незначительную депрессию REM-сна, но вызывают дозозависимое снижение содержания 3 и 4 стадий NREM-сна. И, наконец, новые небензодиазепиновые гипнотики (например, золпидем) не оказывают эффекта ни на 3 и 4 стадии NREM-сна, ни на содержание REM-сна; в некоторых исследованиях было показано, что они даже увеличивают содержание 3 и 4 стадий NREM-сна.