**Снотворные средства**

Снотворные средства--фармакологические вещества различного химического строения, которые способствуют наступлению сна, нормализуют его глубину, фазность, длительность, предупреждают ночные пробуждения.

**1.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 . 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 , циклобарбитал и реладорм .

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. В России не используется.

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 . 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.

Сходная химическая структура бензодиазепинов обусловливает подобие их побочных эффектов, частота и выраженность которых увеличиваются с повышением дозы. Наиболее опасны среди них антероградная амнезия, привыкание и связанные с ним зависимость и синдром отмены по окончании терапии, дневная сонливость (за исключением препаратов короткого действия). Сухость во рту, головокружение, атаксия и угнетение дыхания обусловлены присущими бензодиазепинам фармакодинамическими свойствами (миорелаксантное, седативное, противосудорожное и др.).

Единственный применяемый в России снотворный препарат из группы этаноламинов — донормил является антагонистом Н1-гистаминовых рецепторов, вызывает М-холиноблокирующий эффект. Шипучие, растворимые, делимые таблетки содержат среднюю терапевтическую дозу (15 мг). Период полувыведения донормила 11—12 ч. Он обладает дневным последействием. По эффективности сравним с бензодиазепинами. Среди побочных явлений превалируют М-холиноблокирующие: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, дизурия, повышение температуры тела. Препараты этой группы потенцируют действие ингибиторов ЦНС.

Циклопирролоны известны с 1987 г. Единственное снотворное этого ряда, зарегистрированное в России, — зопиклон (имован). Это препарат короткого действия (период полувыведения 5—6 ч). Подобно обычным бензодиазепинам, взаимодействует с ГАМК-комплексом, но обладает большей селективностью и связывается только с рецепторами ЦНС. Поэтому его побочные эффекты слабее и проявляются реже. В ряде случаев наблюдается дневное последействие. Оптимальная терапевтическая доза — 7,5 мг, передозировки относительно безопасны.

Имидазопиридины применяются с 1988 г. Селективный блокатор субтипа w1-рецепторов ГАМК-комплекса — золпидем (ивадал) не связывается с другими подтипами рецепторов, как центральными, так и периферическими. От вышеперечисленных препаратов он отличается меньшей токсичностью. Ивадал не вызывает привыкания, антероградной амнезии и дневного последействия. Достаточно сказать, что при прочих равных условиях все типичные для бензодиазепинов побочные эффекты ивадала по частоте и выраженности не отличались от эффекта плацебо , в то время как у имована побочных эффектов было на 42% больше, чем при приеме плацебо . Снотворное действие золпидема наблюдается при терапевтической дозе 10 мг, тяжелых случаев при передозировке не отмечено.

В приведенном обзоре отчетливо прослеживается эволюционное совершенствование качества лекарственных средств, применяемых при лечении инсомний: каждый последующий класс отличается более избирательным и выраженным терапевтическим действием и меньшей частотой побочных эффектов.

Препараты рецепторного действия, разработанные за последние 40 лет, близки по терапевтической активности и отличаются только стоимостью, частотой и спектром побочных эффектов. Чем выше селективность препарата к рецептору, тем менее выражены побочные явления и его свойства ближе к свойствам «идеального» снотворного. В настоящее время требованиям такого снотворного наиболее полно отвечают представители двух новых классов — циклопирролонов и имидазопиридинов. В России зарегистрировано пока по одному представителю каждого класса — зопиклон (имован) и золпидем (ивадал).

**2.Опасности применения снотворных средств .**

Лекарственная зависимость, сонливость в дневное время, амнезия, возрастающий риск автопроисшествий, плохая координация, приводящая к падениям и переломам бедра, ухудшенная способность к обучению, путанная речь и даже летальный исход являются побочными эффектами данных препаратов. Это особенно вероятно при приеме этих лекарственных средств вместе с алкоголем или другими препаратами, угнетающими ЦНС. Это может случиться с любым человеком в любом возрасте.

Барбитураты обладают рядом недостатков. Вызываемый ими сон отличается от естественного: они облегчают наступление сна (засыпание), но меняют его структуру — соотношение фаз быстрого (парадоксального, десинхронизированного) и медленного (ортодоксального, синхронизированного) сна. Нередко сон становится прерывистым, с обилием сновидений, кошмаров. После него остается продолжительная сонливость, разбитость, нарушение координации движений и другие нежелательные явления. При многократном использовании развивается толерантность (привыкание), и для получения снотворного эффекта необходимо увеличивать дозу. Большие дозы могут угнетать дыхание, снижать АД (вплоть до сосудистого коллапса), понижать температуру тела, уменьшать диурез и др. На некоторых больных барбитураты оказывают «парадоксальное» действие — вызывают, вместо успокоения и сна, возбуждение. Может развиться эффект отмены — полная бессонница при прекращении приема препарата. Одно из основных отрицательных проявлений действия барбитуратов — возникновение при повторном применении физической и психической зависимости.

Снотворные средства группы бензодиазепина (нитразепам и др.) имеют в определенной степени преимущество по сравнению с барбитуратами — лучше переносятся. Однако ни по характеру вызываемого сна, ни по побочным эффектам они также не отвечают «физиологическим» требованиям.

Организм пожилых людей не может выводить подобные препараты так же быстро, как у более молодых людей. Пожилые люди также более чувствительны к побочным эффектам лекарственных средств. Несмотря на очевидность этого факта, пожилым людям, во-первых, чаще назначаются транквилизаторы и снотворные средства, во-вторых, они обычно получают стандартную, а не уменьшенную дозу, что могло бы снизить риск развития побочных эффектов, в-третьих, им предписывается прием этих препаратов в течение более долгих периодов времени, чем более молодым людям. Следовательно, не является неожиданностью, что пожилые люди более подвержены риску возникновения негативных эффектов, а если такие эффекты имеют место, то они, как правило, более выражены. Одним из самых больших препятствий для детектирования и элиминации подобных проблем является то, что возникающие проблемы связывают с процессом старения, а не с приемом лекарственных препаратов. Ухудшение процессов мышления, амнезия, ухудшением обучения или потеря координации у более молодых людей при приеме препарата воспринимается как сигнал тревоги. Если те же симптомы появляются у пожилых людей, особенно если они развиваются достаточно медленно, то реакция врача часто сводится к замечанию: «ну, он (она) уже состарился, что же Вы ожидали?». Такой подход приводит к усугублению негативных эффектов, поскольку врач продолжает ранее начатую медикаментозную терапию.

Исследование пожилых людей с переломом бедра показало, что 14% таких повреждений связано с использованием психотропных препаратов, включая снотворные средства, транквилизаторы, антипсихотические средства и антидепрессанты, особенно такие средства, как сибазон, хлозепид и флуразепам.

Другим серьезным негативным эффектом бензодиазепинов является угнетение дыхания. У пожилых людей часто наблюдаются приступы апноэ во сне, когда после засыпания дыхание останавливается. Доктор Вильям Демент , эксперт по исследованию сна, установил, что у пожилых людей, использующих снотворные препараты дыхание может останавливаться на опасно длительные промежутки времени, как результат подавления снотворными препаратами дыхательного центра. Он также говорит о государственной важности данной проблемы: люди старше 65 лет не должны использовать флуразепам из-за повышенного риска приступов апноэ. Второй проблемой в этой категории являются заболевания легких. Люди с серьезными заболеваниями легких не должны использовать бензодиазепины, вследствие того, что они угнетают дыхательный центр, что может быть опасным для жизни. Пациенты, страдающие от астмы, также должны избегать снотворных препаратов и транквилизаторов.Наилучший способ уменьшить риск возникновения негативных эффектов - это избегать приема данных препаратов кроме как в случаях крайней необходимости.

**3.Новейшее достижение в лечении нарушений сна.**

Расстройства сна являются наиболее распространенными симптомами, развивающимися как у здоровых, так и у лиц с психическими расстройствами и соматическими заболеваниями. Гипнотики (снотворные средства) являются основной группой лекарственных препаратов, применяемых для лечения бессонницы. Требования к «идеальному снотворному» известны.

Такой препарат должен:

— способствовать быстрому засыпанию при приеме в минимальной дозе;

— его действие не должно усиливаться с повышением дозы (чтобы избежать повышения дозы самими пациентами);

— снижать число ночных пробуждений;

— оказывать минимальное влияние на стадии сна и его структуру;

— не ухудшать состояние больных после прекращения приема.

Наряду с этим снотворное должно оказывать минимальное влияние:

— на уровень бодрствования при пробуждении;

— на память;

— на скорость реакции и когнитивные функции.

В наибольшей степени этим требованиям соответствует новое поколение небензодиазепиновых снотворных препаратов. В связи с этим необходимо отметить появление нового небензодиазепинового препарата (производного имидазопиридина) ивадал(золпидем), разработанного и внедренного в практику французской фармацевтической компанией «Синтелабо» в 1988 г.

Быстрое распространение нового препарата обусловлено его уникальными свойствами, расширившими представления о глубоких механизмах сна.

Препарат быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте, в результате чего быстро наступает сон (через 11–30 мин).Ивадал принимают непосредственно перед сном или в постели. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1,6 ч. Период полувыведения — один из самых коротких среди снотворных средств — составляет 2,5 ч. Достаточная концентрация вещества в крови обеспечивается на протяжении 8 ч сна. Благодаря фармакокинетическим особенностям Ивадал не оказывает существенного влияния на дневное самочувствие и работоспособность. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ивадал не оказывает негативного влияния на память в отличие от производного бензодиазепина .

Помимо короткого периода полувыведения препарата и его селективности в отношении омега-1-рецепторов, это объясняется еще и тем, что ивадал сохраняет и восстанавливает физиологическую структуру сна .

Ивадал высокоэффективен при лечении всех видов бессонницы. В процессе терапии сокращается время засыпания, уменьшается число ночных пробуждений, увеличивается общая продолжительность и эффективность сна.

Побочные эффекты при применении ивадала возникают редко. Их частота лишь незначительно превышает побочные эффекты, возникающие при применении плацебо. Среди побочных эффектов препарата чаще всего отмечают головокружение, нарушение координации движений и головную боль.

Многие жизненные ситуации могут вызвать расстройства сна и послужить причиной эпизодической бессонницы, в том числе эмоциональные стрессы, связанные, например, с конфликтами в семье, на работе, переменой места жительства и т.д. Преходящая бессонница часто возникает вслед за десинхронозом, сопутствующим перелетам через часовые пояса (туризм, бизнес, космические полеты), сменному графику работы (в том числе вахтовому). Важной проблемой являются расстройства сна, возникающие у лиц с соматическими заболеваниями, часто в условиях стационара. Причиной их могут быть сам факт госпитализации, рецидив заболевания, проведение диагностических процедур и др.

Отсутствие медикаментозной помощи в этом случае может не только ухудшить психическое состояние пациента, но и привести к хронизации нарушений сна и обострению соматического заболевания. При лечении преходящей бессонницы рекомендуется назначение препарата в течение от 2–3 дней до 1–2 нед.

Кратковременная бессонница является следствием более тяжелых и продолжительных стрессовых ситуаций. Потеря близкого человека (реакция горя), безработица, перемена места жительства (расстройства адаптации), могут вызвать продолжительные состояния дезадаптации, сопровождающиеся, как правило, расстройствами сна. В общей врачебной практике кратковременная бессонница часто связана с проблемой хронической боли. При купировании болевого синдрома бессонница, как правило, исчезает, однако, чтобы облегчить состояние больного, рекомендуется назначение снотворных, преимущественно тех, применение которых в меньшей степени связано с риском лекарственных взаимодействий. В этом отношении ивадал можно рассматривать как препарат выбора. Лечение кратковременной бессонницы следует проводить в течение 2–3 нед.

Актуальной является проблема лечения хронической бессонницы у лиц пожилого и старческого возраста, длительность сна у которых в норме сокращается, а психологическая потребность остается прежней. Клиническая практика свидетельствует о том, что люди пожилого и старческого возраста длительное время (иногда более 10 лет) почти ежедневно принимают снотворные, поэтому терапевтическая стратегия лечения пациентов с хронической бессонницей заключается в выборе не только эффективного, но и сохраняющего эффективность в течение длительного времени и при этом безопасного препарата, разрешенного для клинического применения при хронических нарушениях сна, такого, как ивадал. Эффективность препарата сохраняется даже при длительном лечении.

При этом его положительное влияние на качество сна и па дневную работоспособность после 3 нед непрерывного применения не только сохраняется, но даже несколько усиливается

Согласно рекомендации ВОЗ лечение хронической бессонницы с использованием ивадала, как и любого другого снотворного средства, не должно длиться более 4 нед. Если после этого нарушения сна сохраняются, необходим повторный врачебный осмотр и назначение углубленного обследования для выявления причин бессонницы

Таким образом, современное небензодиазепиновое снотворное нового поколения ивадал открывает широкие возможности в лечении преходящей, кратковременной и хронической бессонницы. Высокоселективное действие препарата, сочетающееся с безопасным профилем, позволяет рекомендовать его для применения у лиц с эпизодическими нарушениями сна, обусловленными эмоциональными стрессами. Ивадал эффективен при использовании в общей врачебной практике как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

**Список литературы**

1. Вейн А.М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции. Расстройства сна .СПб, 1995.

2. . Роттенберг В.С. Адаптивная функция сна, причины и проявления ее нарушения. М., 1982.

3.Федюкович Н.И.Фармакология для медицинских училищ и колледжей.Ростов н/Д.2004

4.Харкевич Д.А.Фармакология. М.,1981