



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАКОЛОГИЯ“**  

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция № 5**

**СЕДАТИВНИ И СЪНОТВОРНИ  
ЛЕКАРСТВА**

**Д-р Антоанета Пандурска**

**Доц. д-р Галя Ставрева, д.м.**

# Седативни, сънотворни, анксиолитици - терминология

## СЕДАЦИЯ

може да се определи като потискане на реактивността, общо физическо и емоционално отпускане, успокояване, забавени реакции към външни стимули.

лат. sedation – успокоение,  
производно на sedeo – седя.

## Сънотворни (хипнотици) л-ва

предизвикват сън, близък до физиологичния, което е свързано с подтискащо им действие върху ЦНС. В разстройството на съня освен трудното заспиване, недостатъчна продължителност и дълбочина, важно място заема нарушението на структурата му. гръцки *Нурнос* – сън.

## Анксиолитици

Л-ва, които намаляват или премахва тревожността (страх, безпокойство, несигурност, палпитации, безсъние и др.)

Произход: гръцките думи *anxious* (напрежение, безпокойство) и *lyticos* (разтварящ, премахващ).

Сънотворно лекарство – води до появата и развитието на състояние на "сън", стимулира състояние, подобно на естествения сън (доколкото е възможно).

Хипнотичните ефекти включват по-изразена депресия на централната нервна система от седация и това може да се постигне с повечето седативни лекарства просто чрез увеличаване на дозата.

# Класически седативни лекарства

**ФИТОПРЕПАРАТИ:** T-ra Valerianae aetherea, Benosen, Validol<sup>®</sup>, Validolex<sup>®</sup>, Dormiplant<sup>®</sup>

**РАСТИТЕЛНИ ДРОГИ** (под форма на инфузи и декокти): Folia Melissaе (листа от маточина), Herba Leonuri (стрък от дяволска уста), Radix et flores Paeoniae (корен и цветове от червен див божур), Radix Valerianae, Strobuli Lupuli (шишарки от хмел)

**БРОМИДИ:** Calcii bromidum, Natrii bromidum

**КОМБИНИРАНИ ПРЕПАРАТИ** (p.o.):

Bellergamin<sup>®</sup> (Belladonna Alkaloides Ergotamine tartrate, Phenobarbital)

Eunervina<sup>®</sup>



Pl. 238. *Melissa officinale*. *Melissa officinalis* L.



АЛОНА табл. 100 мг.





# Класически седативни лекарства

**ФИТОПРЕПАРАТИ.** Продукти, получени от корените и коренището на валерианата. Седативният им ефект се свързва с наличието на *валепотриати (с ГАМК-миметична активност)* и етерични масла, които понижават възбудимостта на ЦНС, потенцират действието на анксиолитиците, хипнотиците, морфино-миметиците и алкохола. Седативният ефект на валерианата има и *рефлекторен механизъм*, свързан с нейната *специфична миризма*.

Спазмолитичният ефект се дължи на *валерианова киселина*.

Препаратите *Validol®* и *Validolex®* съдържат 25–30% разтвор на *ментол в изовалерианова киселина*.



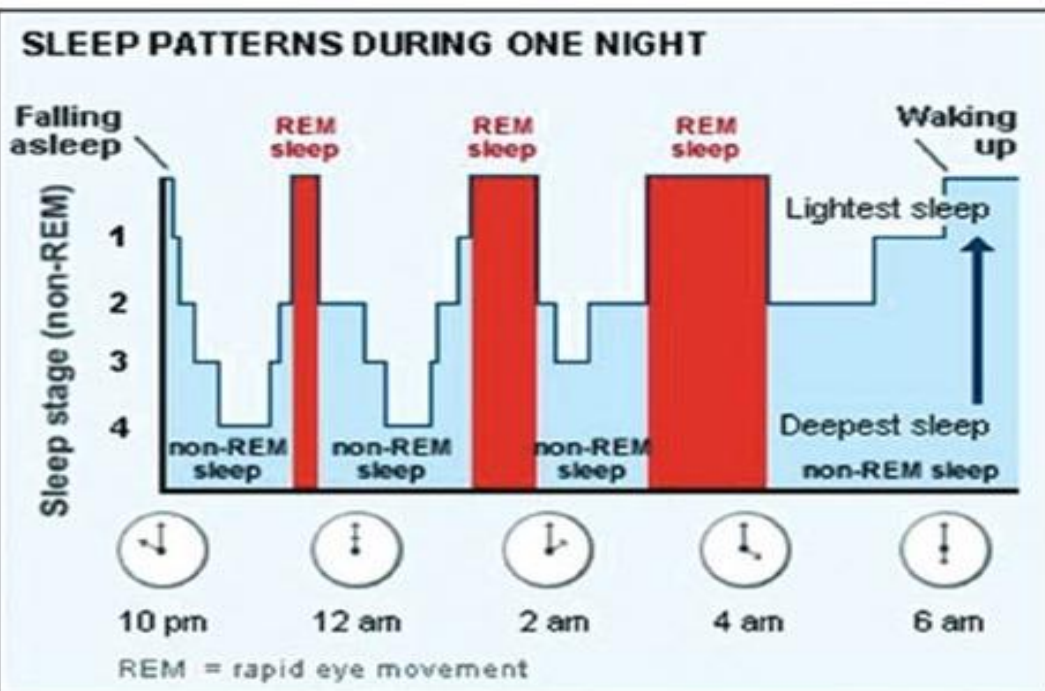
**БРОМИДИТЕ** засилват процеса на задържане в кората на главния мозък, което се дължи на *изместване на хлорните йони от бромните в междуклетъчните пространства* на ЦНС, предизвикват хиперполяризация.

Отличават се с дълъг  $t_{1/2}$  (10–12 дни) и могат да кумулират.

*Хроничната интоксикация* (бромизъм) се манифестира с психическа депресия, кожни обриви (acne bromica), конюнктивит, хрема и бронхит. Това се дължи на екскрецията на бромиди с потта, сълзите, бронхиалните и други секрети.

Natrium bromatum Sopharma  
инжекционен разтвор  
100 mg/ml - 5 ml

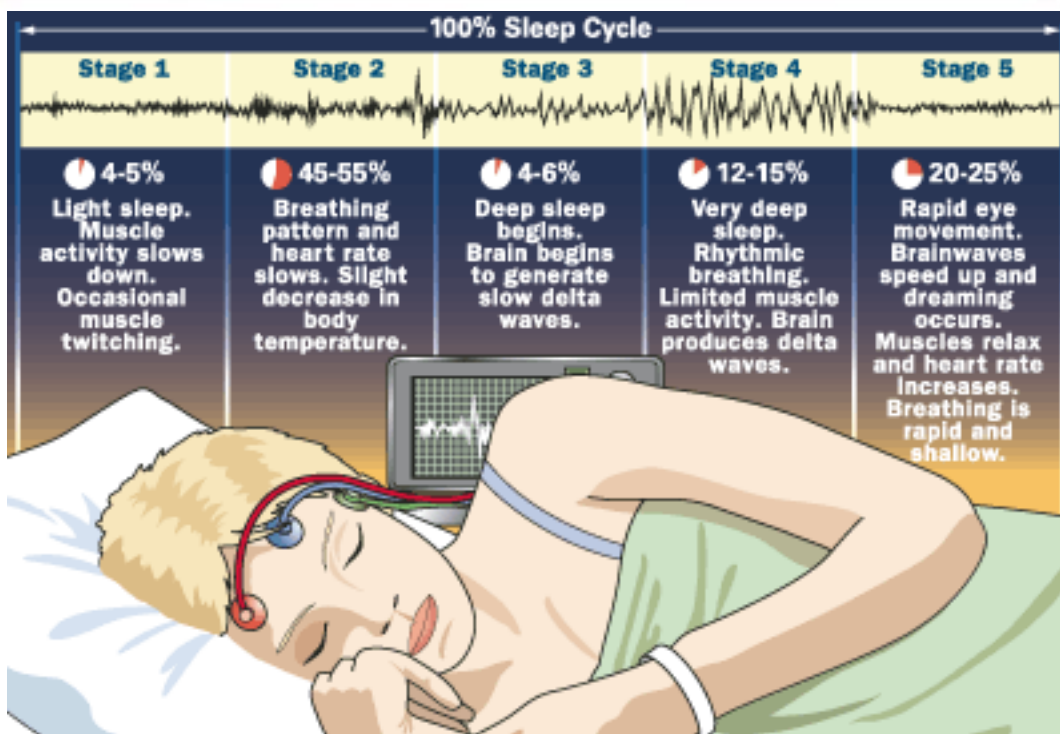




## Циклична структура на съня

Има две форми на съня: REM и не-REM фази.

REM - бързо движение на очните ябълки, свързва се със сънуване; заема 25% от нормалния сън; удължава се към сутринта. Останалата част от нашето време на сън се изразходва в NREM, който се състои от четири етапа от лек сън (фаза 1) до дълбок сън (етап 4).



.....Everybody hurts  
Take comfort in your friends  
Everybody hurts  
Don't throw your hand, oh no

Don't throw your hand  
If you feel like you're alone  
No, no, no, you are not alone.....



- Инсомния или безсъние, е нарушение на съня, в които е налице невъзможност да се заспи; или сънят да продължи толкова, колкото е необходимо; нарушени са нормалните цикли на съня.
- American College of Physicians  
CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINES (May 3,  
2016; *Annals of Internal Medicine*)
- При хронично безсъние, като първа линия на лечение се препоръчва **когнитивна поведенческа терапия** (когнитивна терапия около съня, поведенчески интервенции (ограничаване на съня и контрол на стимулите) и обучение (хигиена на съня).



# Сънотворни л-ва - класификация

1. Бензодиазепини (еухипнотици???)

Bromazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Midazolam, Triazolam и др.

2. Бензодиазепиноподобни л-ва (еухипнотици, Z-л-ва): Zaleplon, Zolpidem, Zopiclone

3. Барбитурати

4. H<sub>1</sub>-блокери I ген.: Diphenhydramine, Promethazine

**5. Пиперидиндиони: Gluthetimide**

**6. Мелатонин и аналози: Ramelteon<sup>®</sup>**

7. Комбинирани: Reladorm<sup>®</sup>  
(cyclobarbital/diazepam)

8. Растителни л-ва: Benosen<sup>®</sup>, Valerian, Dormiplant<sup>®</sup>

# Седативни-хипнотици

Всички анксиолитици/ седативни / хипнотични л-ва трябва да се използва само за облекчаване на симптомите.

\*\*\*\*\*

Тези лекарства променят нормалния цикъл на сън и трябва да се прилагат само за дни или седмици, никога в продължение на месеци.

\*\*\*\*\*

**ИЗПОЛЗВАТ СЕ САМО ЗА  
КРАТКОСРОЧНА ТЕРАПИЯ!!**

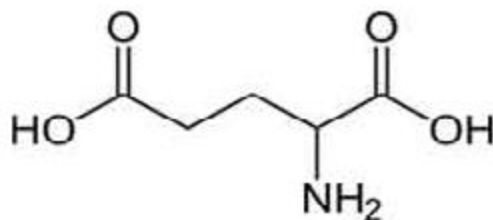
# Седативни, сънотворни, анксиолитици

BENZODIAZEPINES

BARBITURATES

ГАМК

Гама-аминомаслена киселина (ГАМК) е основен инхибиторен невротрансмитер в ЦНС. ГАМК-ергични неврони са широко разпространен в ЦНС. ГАМК контролира състоянието на възбудимост във всички области на мозъка и баланса между възбудни (най-вече глутаматергичните) и инхибиращи ГАМК-ергични процеси. ГАМК-ергичната стимулация води до седиране, амнезия, мускулна релаксация и атаксия, като проявите на нервност и тревожност са намалени и обратно, дори при най-леко намаление на ГАМК-ергичната активност има възбуда, тревожност, безпокойство, безсъние и увеличена реактивност.



Glutamic acid, also called glutamate, an excitatory neurotransmitter



Glutamate's metabolic product, gamma-aminobutyric acid (GABA), an inhibitory neurotransmitter.



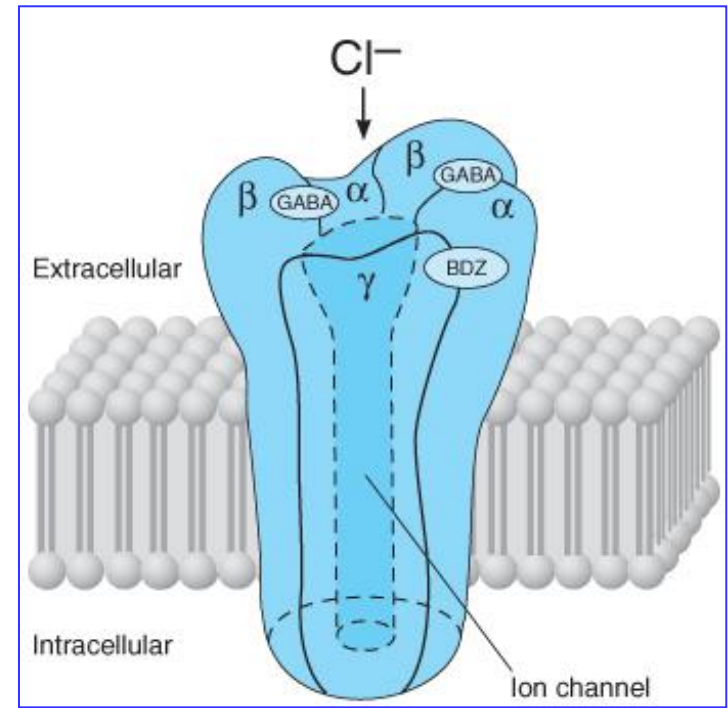
# Бензодиазепини

**Фармакодинамика:** ВЗ действат селективно на ГАМК<sub>A</sub><sup>-</sup> (две алфа 1, две бета2 и една гама 2 субединици) рецепторите, които медируют бързата потискаща синаптична трансмисия в ЦНС.

ГАМК<sub>A</sub>

Рецептор – макромолекулен комплекс,

Хлорен канал, при отварянето на който навлиза хлорен йон и намалява възбудимостта на клетките



# Фармакокинетика:

## BZ

резорбция: добра орална резорбция, Стах след около 1 h

- висок процент на свързване с пл. протеини

- разпределение: кумулация в органи (висока липидоразтворимост)

- метаболизъм:

хидроксилиране  
конюгиране с

глюкуронова к-на

кратко-, средно- и дълго действащи BZ

роля на N-

### DURATION OF ACTION OF BENZODIAZEPINES

#### Long-acting



Clorazepate  
Chlordiazepoxide  
Diazepam  
Flurazepam  
Quazepam

#### Intermediate-acting



10-20 Hours

Alprazolam  
Estazolam  
Lorazepam  
Temazepam

#### Short-acting



3-8 Hours

Oxazepam  
Triazolam

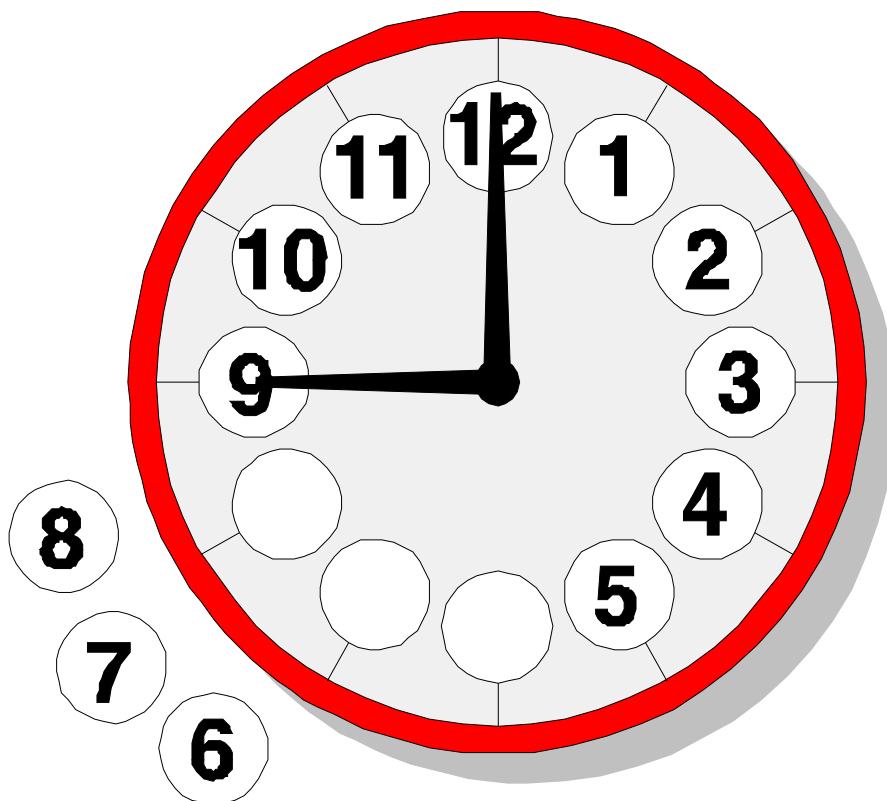
# BZ

Л-во	Дневна доза	Еквив. 5mg diaz.	t ½
alprazolam	1 – 4	0.5 - 1	Кратко/средно
bromazepam	6 – 9	3 – 6	Кратко/средно
clonazepam	4 – 8	0.5	Средно
diazepam	5 – 20	5	дълго
flunitrazepam	0.5 – 2	1 – 2	Средно
lorazepam	2 – 4	1	Кратко/средно
nitrazepam	5 – 20	5 – 10	Средно
oxazepam	45 – 90	15 – 30	Кратко
temazepam	10 – 30	10 - 20	Кратко
triazolam	0.125 - 0.25	0.25	Кратко

# BZ

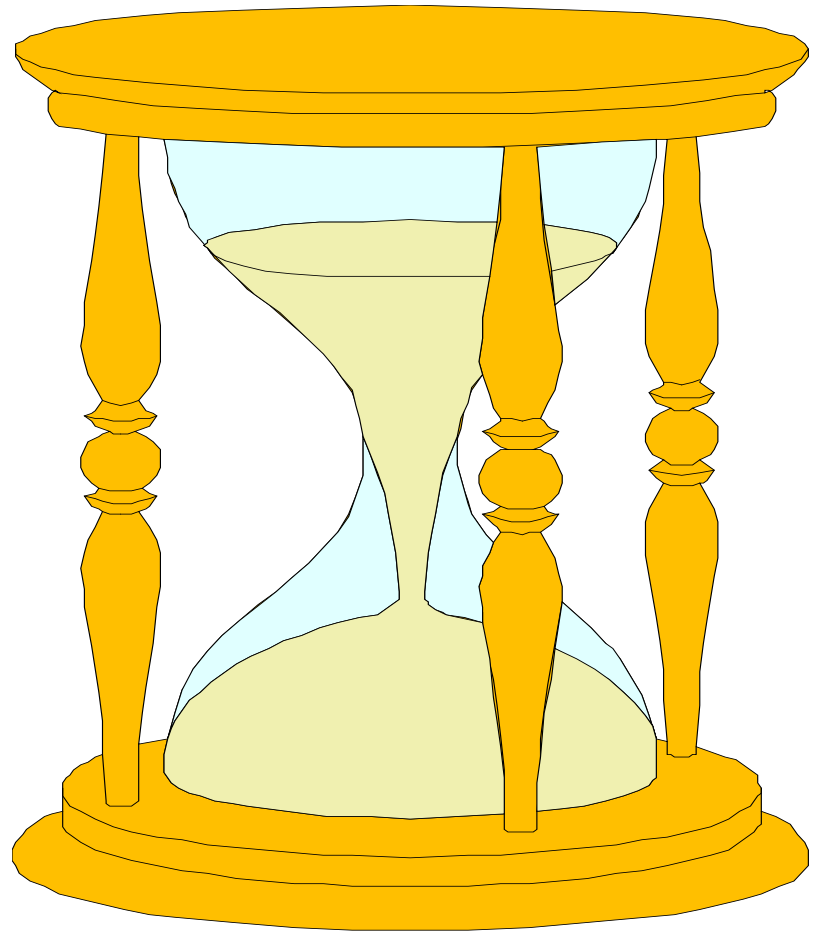
## Кратко действащи: 3 - 8 ч

- Oxazepam
- Temazepam
- Triazolam
- Buspirone\*
- Zopiclone\*



Средно действащи: 10 – 20 ч **BZ**

- Alprazolam
- Bromazepam
- Clobazam
- Clonazepam
- Flunitrazepam
- Lorazepam
- Nitrazepam



# BZ

## Фармакологични ефекти:

*Основни ефекти:*

- намаляване на тревожността и агресията
  - предизвикване на сън
- намаляване на мускулния тонус и координация
  - антиконвулсантен
  - антеградна амнезия.

*1. Намаляване на тревожността.* NB: BZ могат парадоксално да увеличат раздразнимостта и агресията в някои индивиди ( при кратко действащите triazolam)

# BZ Фармакологични ефекти:

## 2. *Седативен и сънотворен ефект*

*BZ намаляване на времето за заспиване  
повишаване на общата продължителност на  
съня (само при индивиди които спят по-малко от  
около 6 часа всяка нощ).*

По-слабо повлияват REM, (но удължават фаза 2 на NREM и съкращават REM и фаза 4 на NREM) в сравнение със старите сънотворни.

Това важно ли е? ДА, нарушенията в REM съня предизвика раздразнителност и тревожност, дори при нормална продължителност на съня.

Еухиптотици???



# Фармакологични ефекти и приложение:

3. Намаляване на мускулния тонус и координация може да е клинично полезно: повишен мускулен тонус е обща характеристика на тревожни състояния и може да допринесе за болки (главоболие).

4. Антikonвулсивни ефекти ( $GABA_A$  рецептори) клоназепам за лечение на епилепсия; диазепам (i.v.) - епилептичен статус и за контрол на животозастрашаващи гърчове.

5. Антероградна амнезия *BZ* могат да заличат паметта за събития, настъпили по време на тяхното действие.

# Нежелани лествени реакции:

**BZ**

## 1. Острото предозигране

• **BZ са сравнително безопасни при предозигране**

• **BZ предизвикват продължителен сън, без сериозна депресия на дишането или сърдечно-съдовата система.**

• **Тежка дори животозастрашаваща респираторна депресия може да се появи при комбинация на BZ с други депресанти на ЦНС, особено алкохол.**

**Острото предозигране се лекува с**

## 2. НЛР



- Влияние върху умения и концентрацията (като например способността за шофиране), дължащи се на сънливост, объркване и нарушена координация. Опасности при шофиране или управление на машини могат да възникнат от амнезията и нарушената психомоторна функция, в допълнение към сънливостта.
- Засилване на потискащото действие на други лекарства.

**Жените (1 на 200), могат да изпитват сексуални фантазии, включително сексуално нападение, след големи дози на BZ, каквито се използва като анестетици в някои стоматологична операция.**

**BZ преминават през плацентата и може да предизвикат фетална сърдечна аритмия и мускулна хипотония (кърмаче), хипотермия, и респираторна депресия на новороденото.**



Толерантност (увеличаване на дозата е необходимо за постигане на необходимия резултат) се среща при всички BZ. Толерантността изглежда представлява промяна на ниво рецептор.

Зависимост - спиране на лечението BZ след седмици и месеци води до увеличаване на симптомите на тревожност, заедно с тремор и световъртеж.

Синдромът на отнемане: краткодействащи BZ предизвикат по-изразени абстинентни прояви.

# Бензодиазепинподобни сънотворни, действащи върху $\text{GACM}_A$ -BZ- рецептора

**Zolpidem** е имидазопиридин по структура с бързо начало (30-60 мин.) и кратка продължителност на действие.

## *Фармакодинамика*

свързва селективно към BZ1 подвид на BZ рецептори и улеснява GABA-медираното инхибиране на невронна подобно на BZ,

Антагонист и антидот е flumazenil

минимална мускулна релаксация и антиконвулсантен ефект

рискът от развитие на толерантност и зависимост при продължителна употреба е по-малък

## *Фармакокинетика*

бързо се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб,  $t_{1/2}$  1.5-3.5 часа. Редукция на дозата се налага при чернодробна дисфункция и при възрастни хора.



## Zolpidem (Stilnox)

Табл. форми с незабавно освобождаване и забавено освобождаване (Ambien, Ambien CR; (5 mg и 10 mg – стандартна доза; 1.75 mg и 3.5 mg – ниска доза);

Сублингвални таблетки Edluar и Intermezzo (1.75mg subl. tab. за жени),

Оро-мукозен спрей Zolpimist.

По-ниска доза на золпидем е показана при среднощни събуждания, но когато най-малко 4 часа могат да бъдат посветени на съня. Всички други форми трябва да се използват преди лягане, и осигуряват 7 до 8 часа за сън.

*Началото на действието е много бързо, от 15 до 30 минути.*

Золпидем не трябва да се приема с или непосредствено след хранене, тъй като това може да забави ефекта на лекарството.



# Бензодиазепинподобни сънотворни, действащи върху $\text{GACM}_A\text{-BZ}$ -рецептора

**Zopiclone** (Imovane) е циклопиролон със сравнително бързо (около 1 час) начало на действие, което продължава 6-8 часа, което го прави ефективно лекарство както за индукция, така и за поддържане на съня.

Продължителност на действие се удължава при възрастни хора и чернодробна недостатъчност.

**Zaleplon** е л-во подобно на золпидем,  $t_{1/2} = 1$  h. Бързо начало и кратка продължителност на действие го правят подходящ при пациенти, които имат трудности със заспиването.



# Барбитурати (ВА)

Барбитуратите са синтезирани през 1864 г. от Адолф фон Байер. Някои предполагат, че това е името, дадено от Baeyer в чест на приятелката си Барбара.

И все пак много хора смятат, че Baeyer отпразнува откриването на тези съединения в една кръчма близо до дома му, посещавана от артилерийски офицери, празнуващи техния патрон, св. Барбара.

Друга възможност за името е, че името идва от "barbed / бодлив" поради молекулния им строеж и изкристализиране на тези карбамидни съединения.

През първите години на 20-ти век са били синтезирани повече от 2500 барбитурати, като 50 от тях имат или са имали клинично приложение, като до 1960 год са били основни седативни/сънотворни/ антиепилептични л-ва.

# Барбитурати (БА)

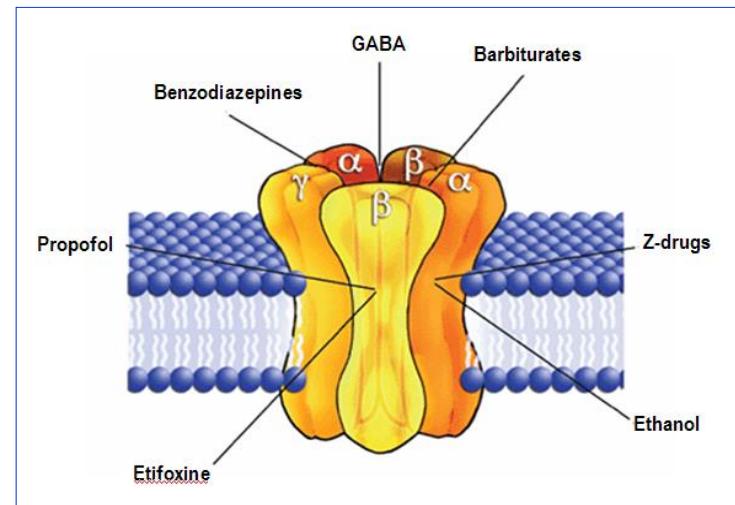
## Фармакодинамика:

БА подобно на ВЗ потенцират действието на ГАМК, но те имат друго заловно място (пикротоксиново място) към ГАМК<sub>A</sub>-рецептора / хлорен канал - тяхното действие е по-малко специфично. Засилват хиперполяризиращото действие на ГАМК.

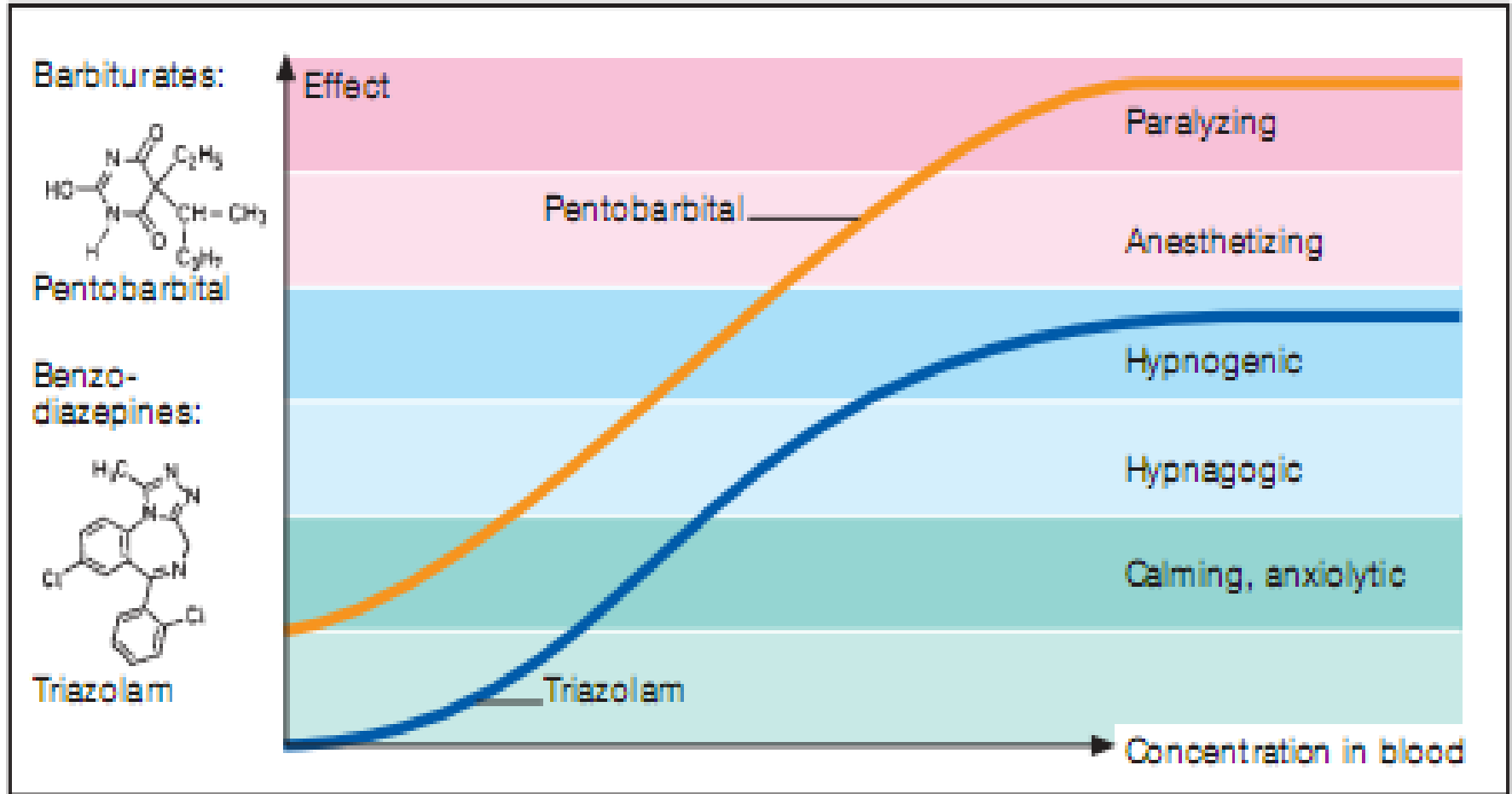
Във високи концентрации, БА директно увеличават  $\text{Cl}^-$  проводимост и инхибират  $\text{Ca}^{++}$  зависимото отделяне на невротрансмитери.

Удължават фазата на бавния сън, на което се дължат неприятните прояви след събуждане.

Притежават седативен (в ниски дози), сънотворен и противогърчов ефект.



**БА** имат малък терапевтичен индекс;  
предизвикат привикване и зависимост.



### Concentration dependence of barbiturate and benzodiazepine effects

# БА

## Недостатъци:

- малка терапевтична ширина  
респираторна и сърдечно-съдова депресия  
(Флумазенил не ефективно)

- висока степен на толерантност:

БА силно индуцират синтеза и активността на черно-  
дробните CYP450 и конюгиращи ензими  
и увеличават скоростта на метаболизма  
на много други лекарства

- лекарствени взаимодействия

- предизвикват толеранс и зависимост.

**БА са малко използвани като анксиолитични и  
хипнотични лекарства.**

## БА в клиничната практика:

*Използване им като седативни и хипнотични л-ва вече не се препоръчва.*

Използват се главно:

- в анестезиологията - тиопентал (интравенозно)
- лечение на епилепсия - фенобарбитал
- междинно действащите лекарства (циклобарбитал, секобарбитал) сега се ограничават до тежка неподатлива безсъние при пациенти, които вече са приемали барбитурати (да се избягват при пациенти в напреднала възраст).

## Други сънотворни л-ва

По-старите седативно-хипнотични л-ва: **meprobamate** (Tranquilan), **glutethimide** (структурно близък на талидомида), **methaqualonium** (Quaalude; Роман Полански) се използват рядко. **Барбитуратите, глутетимидът и мепробаматът** трябва да се избягват за лечение на безсъние. Те имат висок потенциал за злоупотреба и са опасни при предозиране (*Charney et al.*: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. (2006).



▪

**Антихистамини.** *Promethazine* има бавно начало (1–2 h) и продължително действие ( $t_{1/2}$  12 h). Те скъсяват латентния период на заспиване и намаляват броя на събужданията по време на нощния сън.

Понякога АХ се назначават като сънотворни средства в детската възраст.

Няма контролирани проучвания, които да показват повлияването на съня от другите антихистамини.

# Други сънотворни л-ва

**МЕЛАТОНИНЪТ (melatonin)** е хормон, който се синтезира от 5-НТ в епифизата и участва в поддържане на *биологичните ритми*. Секрецията му е най-висока нощем и най-ниска – денем.  $MT_1$ -  $MT_2$ -мелатонергичните са G-протеинсвързани и са локализирани главно в *мозъка и ретината*.

Чревната му резорбция е добра, но той се метаболизира бързо и има  $t_{1/2}$  само няколко минути. Изглежда, мелатонинът облекчава *отпадналостта (jet-lag)* при нарушаване на биологичния часовник *след дълги полети* и подобрява работата при честа смяна на нощни и дневни смени; има антиоксидантен ефект. *Може да предизвика сънливост*. Твърдението, че подобрява настроението и имунните функции, остава недоказано.

▼ **Melatonin (Circadin)** табл. с удължено освобождаване 2 mg.) Към тази група принадлежи препаратът

▼ **Ramelteon** стимулира  $MT_1$ -и  $MT_2$ -мелатонергичните. ЕМЕА отказва регистриране на л-вото през 2008 г.

▼ **Tasimelteon**. Агонист на  $MT_1$  и  $MT_2$  рецепторите. Приема се орално за лечение на циркадианните нарушения на сън и бодърстване при възрастни напълно незрящи индивиди ([non-24-hour sleep–wake disorder](#) ).

## Други сънотворни л-ва

### **АНТАГОНИСТИ НА ОРЕКСИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ В ЦНС:**

**Suvorexant (Belsorma®). Потиска орексиновите рецептори (тип А и В) в хипоталамуса, които са свързани с будността, съня и апетита. Регистриран 2014 в Япония и 2015 в САЩ.**

**Етанолът** има анксиолитичен и седативен ефект, но неговото токсичен потенциал надхвърля ползите от него. Етанолът потиска ЦНС, води до седиране, има хипнотичен ефект с увеличаване на дозата. Резорбира се лесно още през устната лигавица и има обем на разпределение, близък до тоталната телесна течност. Етанолът се метаболизира главно в черния дроб, първо ацеталдехид от алкохол дехидрогеназа и след това до ацетат чрез алдехид дехидрогеназа. Елиминирането е предимно чрез

- Хроничната консумация може да доведе до тежко чернодробно заболяване, гастрит, и хранителни дефицити. Кардиомиопатия може да е също последица от прекалената консумация на алкохол.
- За лечението на алкохолния абстинентен синдром се използват бензодиазепини. Карбамазепин е ефективен при лечение на конвулсивни епизоди по време на отнемането.
- Потенцира потискащото действие на бензодиазепини, антихистамини, барбитурати и др. и може да доведе до тежка депресия на централната нервна система.

# Комбинация на депресанти на ЦНС

