

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Коростий В.И., Кожина А.М.

Харьковский национальный медицинский университет



Тревожные расстройства относятся к наиболее часто встречающимся формам психической патологии. По данным эпидемиологических исследований, на протяжении жизни тревожные состояния развиваются примерно у четвертой части популяции, их распространенность в населении составляет от 6 до 13,6%. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30-40% больных, обращающихся к врачам общемедицинской практики [1, 3, 7, 8]. Высокая частота тревожных расстройств наряду с их значимым неблагоприятным влиянием на течение и прогноз коморбидных соматических заболеваний, а также качество жизни пациентов, страдающих сочетанной тревожной и соматической патологией, объясняет высокую потребность проведения анксиолитической терапии у данного контингента больных [9, 12, 13].

Тревога эмоциональное состояние, проявляющееся чувством внутреннего беспокойства, напряжения, неопределенной опасности и сопровождающееся вегетативными реакциями, которое имеет направленность в будущее и содержит в себе мобилизующий компонент [2, 7].

В современных условиях общественной нестабильности и социально-экономической перестройки общества тревога становится хроническим явлением. Многочисленные стрессовые ситуации могут вызвать тревогу, которая проходит по мере разрешения проблем или потери их актуальности. Тем не менее, у некоторых людей тревога остается даже после исчезновения психотравмирующей ситуации.

Поскольку тревога является универсальным психофизиологическим феноменом, связанным с адаптацией к стрессу, важно проводить различие между физиологической (адаптационной) и патологической тревогой.

Физиологическая тревога напрямую связана с угрожающей ситуацией и усиливается адекватно ей — в условиях субъективной значимости выбора, при недостаточности информации, в условиях дефицита времени. Она обусловлена внешними факторами, ее продолжительность определяется длительностью стрессовой ситуации. Адаптационная тревога, как правило, быстротечна и не достигает чрезмерной силы, препятствуя дальнейшей деятельности.

Патологическая тревога также может провоциро-

ваться внешними обстоятельствами, однако ее возникновение в большей мере определяется внутренними психологическими и физиологическими причинами. Она проявляется беспочвенным неопределенным волнением, предчувствием опасности, грозящей катастрофы с ощущением внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, не связана с реальной угрозой и может осознаваться, как беспредметное беспокойство. Ее уровень значительно превышает привычное реагирование, соответствующее социальным, семейным и культуральным стереотипам. В отличие от физиологической, патологическая тревога всегда более продолжительна и выражена, приводит к истощению, а не усилинию адаптационных возможностей организма и вызывает нарушение социального и личностного функционирования.

Особое место в медицинской практике занимает так называемая фармакогенная тревога, обусловленная способностью некоторых лекарственных средств при длительном приеме или отмене вызывать или усиливать симптомы тревоги: препараты щитовидной железы в высоких дозах, противоастматические средства (теофиллин), симпатомиметики, кортикоステроиды в высоких дозах длительно (50 мг или более преднизолона) и их отмена [3, 11, 12].

В формировании тревожных расстройств лежит многофакторная обусловленность, в которой биологические, социальные и психологические факторы представлены в неразрывном комплексе, определяющем специфику их патогенеза и синдромогенеза.

Патогенез тревожных расстройств достаточно сложен [6]. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации от молекулярного до уровня целостного мозга. Регуляцию процессов адаптации при стрессе и психотравмирующих ситуациях осуществляют: лимбическая система и лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников, периферические эндокринные железы. Наиболее активно в феномене тревоги участвуют две мозговые лимбические

МІЖНАРОДНИЙ ВІСНИК МЕДИЦИННИ

структуры гиппокампа и миндалина. В экспериментальных условиях было доказано, что инактивация рецепторов гистамина типа H1, расположенных в задней части гипоталамуса, повышает уровень серотонина и уменьшает уровень тревоги. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса традиционно отводят ГАМК-ergicеской системе. В то же время в последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожности серотониновой дисфункции гиперактивности серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации [2, 7, 10, 11].

В клинической практике тревожные состояния могут наблюдаться как в рамках невротических нарушений в качестве самостоятельных нозологических форм (тревожнофобические, паническое, генерализованное тревожное, посттравматическое стрессовое расстройства), в сочетании с депрессивной симптоматикой (тревожно-депрессивные расстройства), так и в рамках психосоматической патологии или в результате воздействия хронического стресса.

Для клинической картины тревожных расстройств характерны: чувство тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, ощущение опасности, навязчивые страхи, раздражительность и нетерпеливость, пониженная самооценка и уровень притязаний, невозможность сконцентрироваться, рассеянность. У подавляющего большинства больных отмечаются нарушения цикла сон бодрствование (трудности засыпания с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями, а также ранние пробуждения с отсутствием свежести после сна).

К особенностям тревожных расстройств относятся их соматовегетативные проявления: сердечно-сосудистые (нарушения сердечного ритма, кардиалгии, колебания артериального давления, «приливы жара или холода», потливость, гипергидроз); дыхательные (чувство нехватки воздуха, одышка); неврологические (головокружение, головные боли, трепет, парестезии, напряжение и боль в мышцах); абдоминальные (тошнота, сухость во рту, диспепсия, нарушения аппетита) и мочеполовые (учащенное мочеиспускание, снижение либido, импотенция).

В настоящее время в терапии тревожных расстройств используется комплексный подход, включающий в себя фармакотерапию, а также психообразовательные мероприятия [4, 8, 10].

Среди психотропных средств для лечения тревожных расстройств транквилизаторы наиболее широко используются в условиях как стационарного, так и амбулаторного лечения. Сфера их применения выходит далеко за рамки психиатрии, охватывая многие соматические заболевания, неврологию, хирургию, анестезиологию (премедикация, атрапальгезия), онкологию, дерматологию, геронтологию, педиатрию, акушерство и гинекологию, наркологию (для купирования алкогольной абstinенции), ряд других областей медицины. Эти препа-

раты применяются также практически здоровыми людьми для снятия отрицательных последствий эмоционального стресса. Как указывает В.И. Бородин, от 10 до 15% всего населения в различных странах мира раз в год получают рецепты на тот или иной транквилизатор [3]. Особенно часто назначаютベンゾдиазепины, которые длительно принимают около 2% населения [1].

С учетом вышеизложенного, в настоящее время в психофармакологии приоритетное значение придается именно безопасности лечения, акцентируется внимание на важности сопоставления клинической эффективности (польза от лечения) и нежелательного, побочного действия или переносимости препаратов (риска терапии) [1, 2, 10, 11].

Большинство ранних классификаций транквилизаторов основано на особенностях их химического строения, продолжительности действия, клинического применения.

Так, по числу препаратов лидируют производныеベンゾдиазепина, среди которых выделяют средства длительного действия (например, диазепам, феназепам, циназепам, нитразепам, флунидазепам), средней длительности действия (хлордиазепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам и др.) и короткого действия (мидазолам, триазолам). К производным дифенилметана относитсяベンактизин (амизил), к производным 3-метоксиベンゾйной кислоты триоксазин, к эфирам замещенного пропандиола мепробамат, к производным хинуклидина оксилидин, к производным азаспиродекандиона буспирон.

Традиционно выделяются так называемые дневные транквилизаторы, у которых преобладает собствено анксиолитическое действие и минимально выражены седативный, снотворный и миорелаксантный эффекты — мезапам (рудотель), триоксазин, тофизопам (грандаксин); анксиолитическое действие превалирует и у гидазепама, тофизопама, дикалий клоразепата (транксена). Эти препараты можно назначать амбулаторно в дневное время.

Подобный подход к классификации, однако, не учитывает механизм действия транквилизаторов, который особенно важен как для понимания фармакодинамики и сущности побочного действия, так и для определения основных направлений разработки нового поколения препаратов. Прогрессивные классификации анксиолитиков на основе механизма действия начинают появляться не только в научных публикациях, но и в последних изданиях учебной литературы по фармакологии. В частности, профессор Д.А. Харкевич классифицирует важнейшие транквилизаторы на агонистыベンゾдиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам и др.), агонисты серотониновых рецепторов (буспирон) и препараты разного типа действия (амизил и др.) [11]. Среди последних привлекает внимание группа лекарственных средств, являющихся мембранными модуляторами ГАМК-ベンゾдиазепинового рецепторного комплекса (афобазол, мексидол, ладастен, тофизопам).

По данным С. Б. Середенина, в клинических исследованиях установлено, что у астеничных пациентов с неврозами наблюдается транквило-активирующий, а у стеничных транквило-седативный эффект бензодиазепинов [4, 10]. У здоровых добровольцев с высокой результативностью операторской деятельности в эмоционально-стрессовой обстановке бензодиазепины вызывают седацию, а в случае дезорганизующего влияния стресса — повышение показателей деятельности. Зависимость эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции имеет место у афобазола.

В целом, транквилизаторы, в отличие от других психотропных средств (нейролептики, антидепрессанты), характеризуются отсутствием тяжелых побочных реакций и хорошей переносимостью. В. И. Бородин выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов:

- гиперседация — дозозависимая дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение координации внимания, забывчивость и др.;
- миорелаксация — расслабление скелетной мускулатуры, проявляющееся общей слабостью, слабостью в отдельных группах мышц;
- «поведенческая токсичность» — легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющееся даже в малых дозах и выявляемое при нейropsихологическом тестировании;
- «парадоксальные» реакции — усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, обычно проходящие самопроизвольно или после снижения дозы;
- психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6–12 месяцев не прерывно), проявления которой напоминают невротическую тревогу [3].

Указанные побочные эффекты определяют необходимость разработки новых подходов к лечению тревожных расстройств с использованием фармакологических средств нового поколения [5, 10]. В этом отношении привлекает внимание применение афобазола.

Было проведено исследование, цель которого — разработать принципы комплексной патогенетически обоснованной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях.

Поскольку одна из задач исследования — подбор оптимальной анксиолитической терапии в комплексном лечении тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях, была выполнена оценка клинической эффективности препарата афобазол.

Афобазол не является агонистом бензодиазепинового рецептора, что считается инновационной составляющей его механизма действия. В то же время он препятствует развитию мембронозависимых изменений в ГАМ-Кбензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдавшихся при формировании тревоги и эмоционально-стрессовых реакций, приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка к соответствую-

щему лиганду.

Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. Анксиолитическое действие афобазола не сопровождается гипноседативными эффектами (седативное действие выявляется в дозах, в 40–50 раз превышающих Е⁵⁰ для анксиолитического эффекта). У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При применении афобазола не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены, что позволяет отнести его к безрецептурным средствам.

Исследование клинического эффекта афобазола проводилось у 73 лиц с психосоматическими заболеваниями, 30 пациентам группы сравнения назначали гидазепам, 30 больных, получавших только психотерапевтическое лечение, составили группу контроля. Непсихотические эмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра среди других психических патологий у лиц с психосоматическими заболеваниями в среднем наблюдались в 67,6% случаев. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью представлено на рисунке 1.

К преимуществам использования афобазола в проведенном исследовании следует отнести: широкий спектр эффективности в отношении всех видов тревожных расстройств; сочетание антиоксидантного и мембранопротекторного действия (ингибитор перекисного окисления липидов и дофамина, модулятор мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов — бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового); быстрое наступление клинического эффекта (4–7 дней); создание стабильной концентрации препарата в крови (отсутствие «провалов» и «пиков»); способность селективно уменьшать тревогу, не вызывая седации; отсутствие способности вызывать физическую и психологическую зависимость; отсутствие рецидивов при однократном пропуске

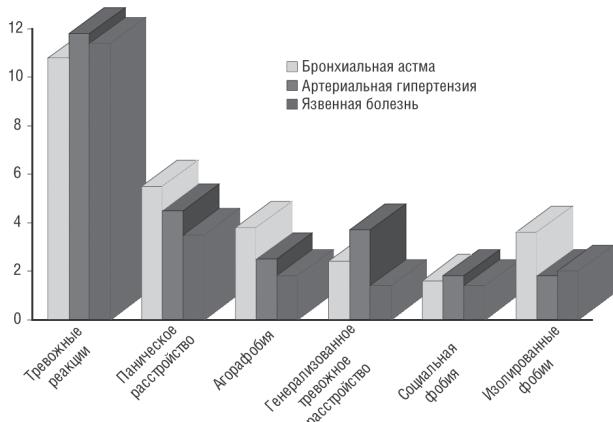


Рис. 1. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью

приема препарата, сохранение анксиолитического действия после прекращения приема, и, как следствие, отсутствие синдрома отмены.

В ходе фармакологической терапии афобазол применяли в дозе 10–20 мг три раза в сутки на протяжении 6 недель. Начальный противотревожный эффект препарата достигался на 2–3-й день регулярного приема, положительная динамика состояния с достоверной редукцией основных симптомов выявлялась к началу 2-й недели и, вполне отчетливо, 3-й недели терапии. В целом афобазол оказался эффективен у 87,9% больных, у 68,1% отмечалось полное, а у 23,8% – частичное купирование тревожных проявлений (рис. 2).

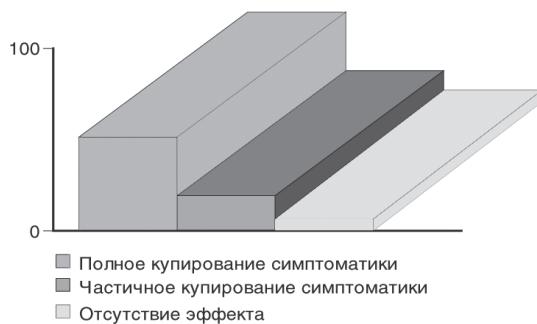


Рис. 2. Ефективність препарату афобазол

На фоне применения афобазола отмечены быстрая редукция тревожной симптоматики, нормализация фона настроения, исчезновение чувства внутреннего напряжения, стабилизация соматовегетативного статуса. Наблюдались также повышение психофизической активности, увеличение уверенности в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим. Эта особенность терапии афобазолом в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования тревожных расстройств, позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

Необходимо подчеркнуть благоприятное влияние препарата на когнитивное функционирование с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления, что имеет важное клиническое значение и способствует успешной психосоциальной адаптации больных.

При оценке динамики показателей по психоаддистивным шкалам тревоги и депрессии на 3-й неделе приема афобазола отмечено снижение показателей до ≤ 13 баллов по шкале тревоги Гамильтона (HAK8), что соответствует редукции тревожной симптоматики (рис. 3, 4).

В результате исследования были выявлены хорошая переносимость препарата, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата

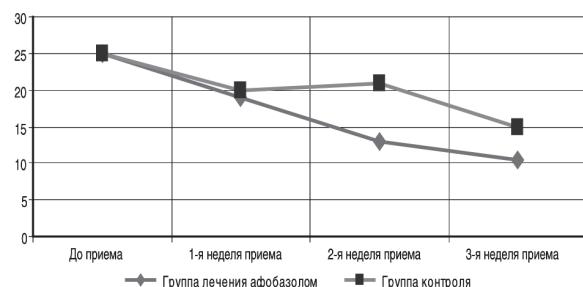


Рис. 3. Динаміка показателей шкали НАНЗ на фоне применения афобазола и в группе контроля

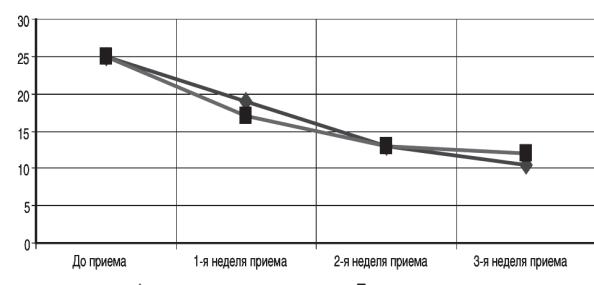


Рис. 4. Динаміка показателей шкали НАНЗ на фоне применения афобазола и в группе сравнения

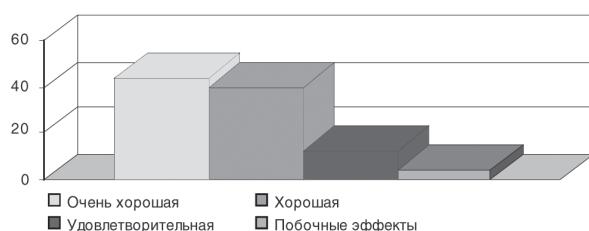


Рис. 5. Переносимості препарату афобазол

отмечены у 9,7% больных и являлись дозозависимыми. В первые две недели приема афобазола наиболее частым побочным явлением со стороны желудочно-кишечного тракта была тошнота. Однако ни в одном случае данный факт не повлек за собой отмены препарата. Все остальные случаи побочных эффектов можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов), которые, в целом, быстро проходят при продолжении лечения и доступны для быстрой коррекции (рис. 5).

Результаты проведенных исследований показали, что для коррекции тревожных расстройств помимо фармакотерапии целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от личностных особенностей больных и содержательной части психотерапии, в сочетании с психообразовательными программами в рамках системы лечения и реабилитации лиц с психосоматическими заболеваниями (рис. 6).

В состав вышеуказанных программ входят следующие психотерапевтические методики: когнитивно-бихе-



Рис. 6. Принципы построения системы лечения и реабилитации лиц с психосоматическими заболеваниями



Рис. 7. Комплекс психотерапевтических мероприятий в системе лечения лиц с психосоматическими заболеваниями

виоральная, интерперсональная, семейная и проблемно-разрешающая психотерапия (рис. 7).

Неотъемлемой составляющей современной комплексной терапии психосоматических заболеваний является использование психообразовательных программ.

Психообразование — поэтапно осуществляемая система психотерапевтических воздействий, предусматривающих информирование пациента и его родственников о психических расстройствах и их обучение методам сопровождения со специфическими проблемами, обусловленными проявлениями заболевания.

В рамках работы кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета как научно-методического центра МЗ Украины по вопросам психообразования действует Школа психосоматического больного, в основе которой лежит интегративная модель психообразования, включающая в себя комплексную бифокальную (ориентированную как на пациента, так и на членов его семьи), поэтапно осуществляющую систему информационных, психокоррекционных и психосоциальных воздействий.

Проведенное катамнестическое исследование показало высокую эффективность предлагаемой комплексной системы коррекции тревожных расстройств. При катамнестическом наблюдении в ходе повторного исследования через 12 месяцев в основной группе отмечено достоверное улучшение показателей по шкале НАК8 до уровня нормы — от $22,5 \pm 0,8$ до $12,6 \pm 0,6$ ($p < 0,01$). У пациентов группы контроля динамика по рассматриваемым

параметрам отличалась от таковых группы сравнения. По шкале НАК8 улучшение показателей составило от $21,5 \pm 0,8$ до $17,6 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Частота рецидивов психосоматических заболеваний с госпитализацией у больных основной группы была на 12,5% меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Таким образом, для нормализации психического статуса и благоприятного отдаленного прогноза существенную положительную роль оказывает реализация системы лечения и реабилитации лиц с психосоматическими патологиями и тревожными расстройствами, включающую анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.

Выводы

1. При лечении тревожных расстройств у больных психосоматическими заболеваниями используются принципы комплексности, индивидуальности, комбинированности, стадийности в структуре системы лечения и реабилитации, включающей анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.

2. Фармакотерапевтическое сопровождение психотерапии должно обеспечивать снижение уровня тревоги с минимальными проявлениями побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий.

3. Применение афобазола при лечении тревожных расстройств у лиц с психосоматическими заболеваниями в полной мере соответствует требованиям к безопасности и переносимости и показывает достаточный эффект в рамках системы лечения и реабилитации таких больных.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Тревожные расстройства // В кн: Александровский Ю.А. «Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение». М: ГЭОТАР. МЕД, 2004. С. 66–73.
2. Астапова В.М. Тревога и тревожность. — СПб.: Питер, 2001. — С. 5–6, 143–156.
3. Бородин В.И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии // Психиатр. и психофармакол. — 2000. — № 3. — С. 72–74.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4–17.
5. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю., Немцов А.В., Ивушкин А.А. Применение афобазола в лечении тревожных расстройств // НейроMEШ. — 2012. — № 7 (42). — С. 61–65.
6. Кребс М.А. Нейробиология тревоги // Научная информация. — 2000. — С. 1–4.
7. Левада О.А. Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии // НейроMEШ. — № 2 (21). — 2010.
8. Марута Н.О. Стан психичного здоров'я населення та психіатрично! допомоги в Україні // НейроME»^8. — 2010. — № 5 (24). — С. 83–90.
9. Михайлов Б.В. Проблема оценки эффективности и



- качества оказания психотерапевтической помощи // Украшський віоник психоневрологи. — 2010. — Т. 18. — В 3 (64). — С. 137-138.
10. Середенин С.Б. Фармакогенетические проблемы анксиоселективности // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». — Сузdalь, 2001. — С. 133.
11. Харкевич Д.А. Фармакология. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 225-229.
12. Яничак Ф.Дж., Дэвис Д.М., Прескорн Ш.Х., Айд мл. Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. — К., 1999. — 728 с.
13. Fricchione G. Generalized anxiety disorder // New Engl J Med. — 2004. — № 351 (7). — P. 675-682.
14. Rouillon F. Depression comorbid with anxiety or medical illness: The role of paroxetine // Int J Psychiatr Clin Practice. — 2001. — Vol. 5. — P. 3-10.

