

Ослабляющие тревогу



Ровно 200 лет назад основоположник американской психиатрии Бенджамин Раш сконструировал кресло для усмирения буйных больных под названием «транквилизатор» (от лат. *tranquillum* — спокойствие). В середине прошлого века, когда о кресле, созданном по образу и подобию «ведьминского стула», применявшегося инквизиторами для получения признательных показаний, многие подзабыли, транквилизаторами стали называть антипсихотические препараты и успокаивающие, противотревожные средства

ГРУППОВОЙ ПОРТРЕТ

История применения анксиолитиков началась около полувека назад с внедрения в клиническую практику мепробамата (мепротана), хлордiazепоксид (элениума) и diaзепам (валиума, седуксена, sibазона, реланиума). С тех пор группа транквилизаторов существенно пополнилась и сегодня насчитывает более ста препаратов.

Более ранние классификации базируются на особенностях химической структуры, клинического применения или продолжительности действия. Иначе говоря, анксиолитики подразделяются либо на производные бензодиазепина (бензодиазепины), карбаминовые эфиры замещенного пропандиола (мепробамат), производные дифенилметана (бенактизин, гидроксизин) и препараты разных химических групп (бензоклидин, буспирон, мебикар и др.). Либо на препараты с выраженным снотворным и успокаивающим действием (гиндартин, амиксид, хлордiazепоксид, феназепам, бенактизин и др.), препараты с незначительным седативным действием (алпразолам, бензоклидин, оксазепам и др.) и «дневные» транквилизаторы с преобладанием собственно анксиолитического эффекта и минимальной выраженностью седативного, снотворного и миорелаксирующего эффекта (гидазепам, мебикар, празепам). Либо на препараты длительного действия (дiazепам, феназепам, циназепам), средней длительности (хлордiazепоксид, лоразепам, нозепам) и короткого действия (мидазолам, триазолам).

В более поздних классификациях учитывается механизм действия, что особенно важно как для понимания фармакодинамики и сущности побочных эффектов, так и для выбора

«магистрального» направления разработки препаратов нового поколения.

В частности, Д. Харкевич выделяет три группы анксиолитиков: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (diazепам, феназепам и др.), агонисты серотониновых рецепторов (буспирон) и препараты разного типа действия (бенактизин, афобазол).

При взаимодействии анксиолитиков с бензодиазепиновыми рецепторами «соседние» рецепторы активируются, в результате чего частота открытия хлорных каналов в мембране нейронов возрастает и, как результат, усиливается тормозное влияние ГАМК.

Известно также, что различные эффекты препаратов реализуются через разные подтипы бензодиазепиновых рецепторов: противотревожный — через рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы, седативный и снотворный — через рецепторы ретикулярной формации ствола мозга и неспецифических ядер таламуса, противосудорожный — через рецепторы гиппокампа, миорелаксирующий — через вставочные нейроны спинного мозга.

Неясным остается механизм амнезического действия, присущего некоторым бензодиазепинам. Нет ответа на вопрос, почему тот или иной эффект у одних препаратов выражен сильнее, чем у других, и какую роль в реализации эффектов агонистов бензодиазепиновых рецепторов играют другие медиаторные системы мозга. Хотя доказано, что альпразолам, к примеру, не только действует на бензодиазепиновые рецепторы, но и влияет на серотонинергическую передачу. Реализация действия анксиолитиков остальных групп вызывает еще больше вопросов.

Несмотря на это, ведущие фармакологические лаборатории работают над созданием селективных анксиолитиков, не уступающих по своей активности diaзепаму, но в отличие от него не проявляющих гипноседативного, миорелаксирующего и амнезического эффекта.

Помимо механизма действия, используемой дозы и длительности применения, на эффект анксиолитика ощутимо влияет фармакогенетический фактор, под которым подразумевают генетически обусловленный тип ответа организма на эмоционально-стрессовое воздействие.

Первое подтверждение получено в ходе экспериментов, которые показали, что при активном типе реакции в действии бензодиазепиновых препаратов преобладает дозозависимый седативный эффект, угнетение поведенческих реакций, а при «пассивном» — наблюдается активация поведения. Клинические исследования продемонстрировали, что на астеничных пациентов с невротизмом бензодиазепины оказывают транквило-активирующее, а на стеничных — транквило-седативное действие. Наконец, доказано, что у здоровых добровольцев с высокой результативностью операторской деятельности в эмоционально-стрессовой обстановке бензодиазепины и афобазол (мембранный модулятор ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса) вызывают седацию, а в случае дезорганизирующего влияния стресса — повышение показателей деятельности.

Как выяснилось, на эффективность препаратов может влиять и минеральный состав рациона. В частности, повышенное содержание поваренной соли в рационе приводит к

снижению эффективности препаратов, предположительно, из-за того, что чрезмерное потребление хлорида натрия способствует ослаблению ГАМК-ергических тормозных процессов

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Не прошло и нескольких лет после вывода на рынок первых транквилизаторов, как появились сообщения о развитии абстинентного синдрома после их отмены, что, как известно, свидетельствует о возникновении зависимости.

По мнению большинства исследователей, риск развития такой зависимости возрастает при продолжительном (более 6 месяцев) приеме препаратов и при использовании чрезмерно высоких доз. Некоторые данные указывают на то, что это не всегда так. Физическая зависимость чаще развивается у пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями, чрезмерной фиксацией на соматических симптомах, иррациональной верой в препараты и ожиданием тяжелых симптомов отмены.

Синдром отмены обычно проявляется желудочно-кишечными расстройствами, потливостью, тремором, сонливостью, головокружением, головной болью, шумом в ушах, раздражительностью, беспокойством, бессонницей, непереносимостью резких звуков и запахов, деперсонализацией (потерей ощущения собственного «я», исчезновением эмоционального отношения к близким и т.п.).

Как правило, абстиненция ассоциируется с бензодиазепинами, но наблюдается и при лечении другими препаратами, к примеру, мепробаматом.

Следует отметить, что довольно часто медицинский персонал недооценивает тяжесть и длительность расстройств, ошибочно принимая симптомы абстинентного синдрома за невротические проявления заболевания. Помимо зависимости в перечень побочных эффектов, вызываемых анксиолитиками, входят:

- гиперседация (дозозависимая дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение концентрации внимания, забывчивость);

- миорелаксация (слабость в различных группах мышц, общая слабость);
- «поведенческая токсичность» (легкие нарушения когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющиеся даже при использовании минимальных доз препаратов);
- «парадоксальные» реакции (нарушения сна, усиление ажитации и агрессивности, обычно прекращающиеся самопроизвольно или после снижения дозы).

По частоте встречаемости лидируют сонливость и вялость (в 10% случаев), нередко в виде «остаточных явлений» после вечернего приема препарата. Головокружение и нарушение координации движений, во многом обусловленные миорелаксацией, отмечаются гораздо реже, преимущественно у пожилых пациентов.

«Поведенческая токсичность», проявляющаяся антероградной амнезией (снижением памяти на события, происходившие после приема препарата), в основном сопряжена с приемом анксиолитиков с выраженным гипноседативным эффектом, включая дикалия клоразепат (транксен). К обратному нарушению запоминания и воспроизведения информации может привести длительный прием классических бензодиазепинов — диазепам и феназепам. Препараты нового поколения — алпразолам (ксанакса) или буспирон — подобного эффекта не вызывают.

«Парадоксальные» реакции в виде беспокойства и нарушения сна могут возникнуть при использовании буспионов; в виде повышения агрессивности — при применении триазолама и дикалия клоразепата.

ПОКАЗАНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Анксиолитики (прежде всего бензодиазепины) по праву считаются самыми популярными психотропными средствами — раз в год рецепты на тот или иной препарат получают от 10 до 15% жителей Западной Европы и США, а около 2% населения принимают транквилизаторы длительно.

Сфера их использования довольно велика:

- острые и хронические тревожно-фобические синдромы непсихотического уровня: неврозы, неврозоподобные состояния, психосоматические заболевания (аритмии, гипертоническая болезнь, стенокардия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- анестезиологическая практика (седативный, противотревожный и снотворный эффект транквилизаторов потенцируют и пролонгируют действие наркотических анальгетиков, а также общих и местных анестетиков);
- предупреждение и устранение судорожного статуса (с этой целью обычно назначают диазепам, клоназепам, феназепам, нитразепам);
- гиперкинезия и спастические состояния скелетных мышц, связанные с поражениями головного и спинного мозга;
- алкогольная абстиненция.

Противопоказаний к применению анксиолитиков немного — миастения и синдром апноэ (длительная задержка дыхания во время сна обычно у храпящих людей). Кроме того, препараты не рекомендуются принимать беременным. Анксиолитики, легко проникая через плаценту, накапливаются в крови плода, вследствие чего ребенок может родиться с многочисленными нарушениями, весьма сходными с проявлениями интоксикации наркотиками (угнетение дыхания вплоть до остановки, гипотермия, снижение мышечного тонуса, торможение рефлексов, в том числе сосательного, тремор, гиперактивность, повышенная раздражительность, нарушения сна, рвота).

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о существовании так называемого поведенческого тератогенеза анксиолитиков (постнатальных нарушениях высшей нервной деятельности у потомства). А ретроспективные исследования женщин, принимавших во время беременности мепробамат, указывают на повышение риска тератогенного эффекта в традиционном понимании этого термина.

Ламара Львова, канд. биол. наук

В конце XX века эксперты ВОЗ предложили называть антипсихотические препараты нейролептиками (от греч. *neuron* — нерв + *leptikos* — способный воспринять), а успокаивающие — анксиолитиками (от лат. *anxietas* — тревога — *lytikos* — растворяющий, ослабляющий). Термин «нейролептик» закрепился в медицине, а «анксиолитики» — вошел в обиход относительно недавно. Долгое время успокаивающие препараты продолжали называть транквилизаторами по той простой причине, что их фармакологический эффект не ограничивается противотревожным действием. Все они в той или иной степени проявляют седативный, миорелаксирующий, противосудорожный, снотворный и вегетостабилизирующий эффект

