

- Vendsborg PB, Bech P, Rafaelson OJ: Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 53:139–147, 1976
- Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, et al: Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24:374–378, 2004
- Vinten J, Adab N, Kini A, et al: Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 64:949–954, 2005
- Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163(7):1179–1186, 2006 [erratum: *Am J Psychiatry* 163(10):1843, 2006]
- Weisler RH, Ahearn EP, Davidson JR, et al: Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. *Ann Clin Psychiatry* 9:259–262, 1997
- Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al, SPD417 Study Group: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs* 20(3):219–231, 2006
- Wilcox JA: Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 7:33–37, 1995
- Williams AL, Katz D, Ali A, et al: Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression? *J Affect Disord* 93(1–3):117–123, 2006
- Woodman CL, Noyes R Jr: Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 55:134–136, 1994
- Wright BA, Jarrett DB: Lithium and calcium-channel blockers: possible neurotoxicity (letter). *Biol Psychiatry* 30:635–636, 1991
- Wroblewski BA, Joseph AB, Kupfer J, et al: Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj* 11:37–47, 1997
- Xie X, Hagan RM: Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 38:119–130, 1998
- Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005173, 2006a
- Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the treatment of acute affective episodes in bipolar disorder: efficacy and acceptability. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004694, 2006b
- Zajacka JM, Weisler R, Sachs G, et al: A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:1148–1155, 2002
- Zarate C Jr, Tohen M, Banov MD, et al: Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56:108–112, 1995
- Zullino D, Baumann P: Olanzapine for mixed episodes of bipolar disorder (letter). *J Psychopharmacol* 13:198, 1999

6

Противотревожные препараты

Анксиолитические препараты, которые в прошлом были представлены преимущественно бензодиазепинами, – наиболее часто используемые психотропные препараты. Чаще всего анксиолитики назначаются терапевтами, семейными врачами и акушерами. Психиатры выписывают менее 20% рецептов на анксиолитики в США, и это отчасти подтверждает мнение о том, что пациенты с наиболее выраженной тревогой не обращаются к психиатру. Более того, анксиолитики назначаются многим пациентам, которые не страдают первичным тревожным расстройством, а именно тем, которые обращаются к врачам первичной помощи по поводу соматических симптомов или заболеваний.

Противотревожные препараты можно разделить на несколько подклассов, из которых наиболее часто используются бензодиазепины. Некоторые подклассы анксиолитиков, например бензодиазепины, включают препараты, которые изначально создавались как снотворные (например, флуразепам). В данном руководстве мы разделили препараты для лечения тревоги и лечения бессонницы. Однако это деление достаточно условно, поскольку практически любое седативное или противотревожное средство может быть использовано в дневное время в малых дозах против тревоги, а в вечернее время в тех же или более высоких дозах для коррекции нарушений засыпания.

Первая крупная группа анксиолитиков – барбитураты, которые были разработаны как седативные снотворные и противосудорожные средства и вошли в практику в начале 1900-х годов. Эти препараты также обсуждаются в главе, посвященной снотворным средствам (см. гл. 7 «Снотворные»). Мепробамат (производное карбамата) был выпущен почти 60 лет назад как седативный и анксиолитический препарат. Хотя в последние десятилетия применение этих двух классов – барбитуратов и карбаматов – значительно сократилось, их продолжают назначать, причем даже чаще, чем можно было бы ожидать. В конце 1980-х годов мепробамат и фенобарбитал занимали примерно 7% рынка анксиолитиков.

Бензодиазепины, выпущенные в начале 1960-х годов, значительно изменили фармакологический подход к лечению тревоги. Изначально эти препараты создавались как миорелаксанты, однако вскоре стало очевидным их анксиолитическое и снотворное действие, более высокий порог безопасности при передозировке и способность формировать физическую зависимость. В 1987 г. в США был выпущен новый препарат для лечения тревоги – бупирон, который является агонистом серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT_{1A}) с некоторыми смешанными дофаминергическими эффектами. Впоследствии бупирон чаще использовался в первичной помощи и домах престарелых, чем в психиатрии, при тревоге и связанных с ней расстройствах (см. «Бупирон» в данной главе; Cole J.O., Yonkers K.A., 1995). В настоящее время для лечения тревожных состояний все чаще применяют антиконвульсанты. В некоторых случаях такие препараты, как габапентин и прегабалин могут быть альтернативой или дополнением к более часто применяемым антидепрессантам и бензодиазепинам¹.

Реже при тревоге применяются антигистаминные средства и вегетотропные препараты (например, β-блокаторы). Последние оказывают преимущественно общее седативное действие. Вегетотропные средства, которые применяются чаще, чем антигистаминные препараты, действуют за счет блокады периферической или центральной норадренергической активности и коррекции многих проявлений тревоги (например, тремора, сердцебиения, потливости). Некоторые фенотиазины также показаны при тревоге, однако в последние годы они реже применяются в США по этому показанию. Атипичные антипсихотики также обладают противотревожными свойствами. В современной практике расширяется применение атипичных антипсихотиков при ряде тревожных расстройств, например, для усиления резистентных к терапии обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР), генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и панического расстройства, поскольку эти препараты редко вызывают позднюю дискинезию.

Многие новейшие антидепрессанты (в основном СИОЗС и ИОЗСН), например венлафаксин, заняли основную нишу в лечении всего спектра тревожных расстройств, но не бессонницы. В то же время миртазапин и тразодон часто применяются как снотворные. Кломипрамин – единственный ТЦА, который эффективен в терапии ОКР. Кроме того, все СИОЗС также считаются эффективными при ОКР (см. «Обсессивно-компульсивное расстройство» в этой главе). СИОЗС, а также сходные или несходные с ними новейшие препараты (например, габапентин, венлафаксин), возможно, уже стали основными препаратами для лечения специфических тревожных расстройств в психиатрии, тогда как бензодиазепины, вероятно, назначаются преимущественно врачами первичной помощи.

Помимо этих основных изменений в лечении тревожных расстройств, вырос интерес к когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ), эффектив-

ность которой была показана в хорошо спланированных исследованиях, в основном выполненных психологами. Разработаны специфические или частично специфические программы, обеспечивающие коррекцию симптомов и удовлетворяющие другим потребностям терапии определенных тревожных расстройств. Тем не менее большинство таких программ включает элементы десенсибилизации, предъявления стимула и когнитивной перестройки, а также формирование у пациентов новых навыков в реальных ситуациях.

В общих чертах, бензодиазепины устраняют симптомы тревоги быстрее других препаратов, антидепрессанты (СИОЗС и более новые препараты) – через несколько недель, а эффект КБТ может проявиться через 3 мес. и даже позднее. Получены некоторые доказательства того, что у пациентов с хорошим эффектом КБТ улучшение сохраняется дольше, чем после успешного применения лекарственной терапии (Barlow D.H. et al., 2000).

Далее мы сначала обсудим применение бензодиазепинов при общей тревоге и паническом расстройстве. Затем мы рассмотрим применение антидепрессантов при других тревожных расстройствах, например ПТСР, социофобии, ОКР и дисморфобии. И, наконец, мы проанализируем применение других классов препаратов в терапии тревоги и других состояний, например кататонии – синдрома, который устраняется только при помощи седативных препаратов и электросудорожной терапии (ЭСТ).

Поскольку СИОЗС уже частично рассматривались в главе 3 («Антидепрессанты»), мы уделим им меньше внимания в данной главе. Некоторые препараты из группы СИОЗС и венлафаксин были одобрены FDA для лечения одного или более тревожных расстройств. Пароксетин зарегистрирован для терапии ГТР, ПТСР, ОКР, панического расстройства, предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) (только форма препарата с контролируемым высвобождением) и социофобии; флуоксетин – для лечения ОКР, булимии, паническом расстройстве и ПМДР; сертралин – для терапии ОКР, при паническом расстройстве, социальном тревожном расстройстве и ПТСР; эсциталопрам – для лечения ГТР и венлафаксин (форма с длительным высвобождением) – для терапии ГТР и при социальном тревожном расстройстве. Наша позиция заключается в том, что все СИОЗС и венлафаксин, вероятно, одинаково эффективны при всех тревожных расстройствах, пока не будут получены доказательства различий этих препаратов в эффективности при тревожных расстройствах. При определенных тревожных расстройствах применение любых СИОЗС может потребовать коррекции дозы. Например, при паническом расстройстве с агорафобией используются очень низкие дозы препаратов, особенно в начале лечения; при ОКР, напротив, назначаются более высокие дозы, а эффект проявляется позднее.

Бензодиазепины

Показания

Помимо тревоги, бензодиазепины показаны при мышечном напряжении, бессоннице, эпилептическом статусе (диазепам), миоклонус-эпилепсии (клоназепам), при премедикации перед хирургическими вмешательствами

¹ В РФ также используется небензодиазепиновый ГАМКергический анксиолитик этифоксин (торговая марка «Стрезам», компания Bioscodex). Анксиолитический эффект этифоксина подтвержден в исследованиях расстройств адаптации, генерализованного тревожного расстройства и др., включая соматизированную тревогу.

и абстиненции при алкоголизме. Один бензодиазепин – триазолобензодиазепин алпразолам – также показан при тревоге, связанной с депрессией. В ряде исследований показано, что алпразолам сопоставим с имипрамином и фенелзином по уровню антипанического и антидепрессивного эффекта (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). Установлено, что клоназепам, как и лоразепам, также обладает определенным антипаническим эффектом.

Вероятно, все современные бензодиазепины действуют как при хронической тревоге, так и при тревоге, связанной со стрессом или соматической патологией. Определение ГТР в DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), возможно, не охватывает всех форм тревоги, при которых эффективны бензодиазепины. Вероятно, аналогично концепции двойной депрессии, существуют «двойные» тревожные расстройства, при которых на протяжении всей жизни пациента непрерывно сохраняются легкие или умеренные тревожные симптомы, а на их фоне периодически развиваются обострения, заставляющие пациентов обращаться за помощью.

Паническое расстройство с агорафобией или без нее – хроническое флуктуирующее патологическое состояние. У некоторых пациентов расстройство протекает в форме эпизодов (подобно депрессивным эпизодам), тогда как у других в определенные периоды жизни панические атаки ослабевают и возникают реже, но в другие периоды жизни возникают крайне тяжелые обострения. Алпразолам – единственный бензодиазепин, официально признанный эффективным и хорошо изученным при паническом расстройстве с агорафобией или без нее, хотя другие бензодиазепины также могут быть эффективными при данном расстройстве.

Паническое расстройство и ГТР часто сопровождают другие расстройства, например большую депрессию, ПТСР и пограничное расстройство личности, а также другие специфические тревожные расстройства (например, социофобию).

Вероятно, пациенты, наблюдающиеся в учреждениях первичной медицинской помощи, могут обнаруживать даже более сложные сочетания менее выраженных тревожных и депрессивных симптомов, чем пациенты, получающие лечение у психиатров. Старый диагноз «смешанное тревожно-депрессивное расстройство», который служил «мусорной корзиной», по-прежнему имеет право на существование из-за высокой распространенности подобных состояний, хотя новейшие диагностические классификации – DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) и DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) – не полностью признают эту диагностическую категорию. Такие расстройства могут служить объяснением того факта, что антидепрессанты и противотревожные препараты часто оказываются эффективными у одних и тех же пациентов (Rickels K., Schweizer E., 1995).

Сообщается, что клоназепам ускоряет эффект флуоксетина при большой депрессии (Smith W.T. et al., 1998) и эффект сертралина при паническом расстройстве (Goddard A.W. et al., 2001). Клоназепам также оказывает успокаивающее действие и устраняет тревожные побочные эффекты, возникающие в начале терапии СИОЗС. В подобных ситуациях бензодиазепины применя-

Бензодиазепины (например, диазепам, клоназепам, алпразолам): обзор	
Эффективность	Генерализованная тревога (одобрен FDA) Паническое расстройство (алпразолам одобрен FDA) Бессонница (одобрен FDA) Судорожные расстройства (клоназепам одобрен FDA) Мышечная релаксация Анестезия
Побочные эффекты	Седация Сонливость Зависимость/синдром отмены
Безопасность при передозировке	Безопасны при передозировке до 30 суточных доз. Типичные симптомы передозировки: седация, заторможенность, атаксия и нечеткость речи. Возможно угнетение дыхания при сочетании с другими препаратами, угнетающими ЦНС. Лечение включает промывание желудка, принудительную рвоту и вспомогательную вентиляцию легких
Дозы и способы введения	Различаются в зависимости от препарата и показаний; см. табл. 6–1
Отмена	При длительном приеме перед отменой снижают дозу не более чем на 25% в неделю. Синдром отмены проявляется бессонницей, ажитацией, тревогой и, редко, судорогами
Лекарственные взаимодействия	Аддитивное угнетение ЦНС этанолом, барбитуратами и другими веществами, угнетающими ЦНС Препараты, которые ↑ концентрацию триазолобензодиазепинов: ингибиторы изофермента 3A4 цитохрома P450, кетоконазол, флуконазол, нефазодон Препараты, которые ↓ концентрацию триазолобензодиазепинов: карбамазепин

ются короткими курсами (приблизительно 3 нед.) в дозах 0,5–1,5 мг на ночь с последующей их отменой. Такие режимы терапии обсуждаются в главе 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях».

Фармакологические эффекты

В последние годы значительное внимание уделяется механизму действия бензодиазепинов, что связано с определением специфических для этих препаратов участков связывания с рецепторами. Такие участки, обнаруженные в различных регионах головного мозга, расположены на рецепторах γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Этот рецепторный комплекс задействован в реализации анксиолитического, седативного и противосудорожного эффектов бензодиазепинов. От расположения определенных рецепторов может зависеть соотношение противосудорожных, анксиолитических и седативных свойств различных бензодиазепинов.

Некоторые фармакологи предполагают, что при разработке новых соединений можно добиться более специфического связывания с определенными

Таблица 6-1. Бензодиазепины: названия, формы выпуска и дозировки; диапазон анксиолитических доз

Международное название	Торговое название ^a	Формы выпуска и дозировки	Диапазон анксиолитических доз, мг/сут. ^b
2-кето- Хлордiazепоксид	Либриум	Капсулы: 5; 10; 25 мг Порошок для инъекций: ампула 100 мг и 2 мл растворителя	15-40 50-100 в/м
Клоразепат	Транксен	Таблетки: 3,75; 7,5; 15 мг	15-40
Диазепам	Транксен SD (однократная доза) Валиум	Таблетки: 11; 25; 22,5 мг Таблетки: 2; 5; 10 мг Раствор для приема внутрь: 5 мг/5 мл (30 мл) Раствор для инъекций: 5 мг/мл (шприцы с раствором 2 мл; ампулы 2 мл; флаконы 1; 2; 10 мл)	11,25-45 5-40
Клоназепам	Клонопин	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Быстрорастворимые таблетки: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 мг	
3-гидрокси- Лоразепам	Ативан	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Раствор для приема внутрь: 2 мг/мл (30 мл) Раствор для инъекций: 2 мг/мл, 4 мг/мл (шприцы 1 мл, флаконы, содержащие однократную дозу, 1 мл, многоразовые флаконы 10 мл)	1-6 1-2
Оксазепам	Серакс	Капсулы: 10; 15; 30 мг	15-120

Таблица 6-1 (окончание)

Международное название	Торговое название ^a	Формы выпуска и дозировки	Диапазон анксиолитических доз, мг/сут. ^b
Триазоло- Алпразолам	Ксанакс	Таблетки: 0,25; 0,5; 1; 2 мг Быстрорастворимые таблетки: 0,25; 0,5; 1; 2 мг Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл (30 мл)	1-4
Алпразолам XR	Ксанакс XR	Таблетки: 1; 2; 3 мг	

^a За исключением Транксена-SD, указанные бензодиазепины доступны в форме дженериков.

^b Приблизительный диапазон доз. Некоторым пациентам требуются более высокие дозы, у других эффективны более низкие дозы.

рецепторами или частичного агонизма, чтобы добиться анксиолитического действия без седативного эффекта. Такие подходы уже реализованы. В настоящее время широко применяются препараты, которые специфично связываются с бензодиазепиновыми рецепторами типа 1 (например, золпидем). Частичные агонисты (белок, который связывает постсинаптический рецептор с энергетической системой внутри нейрона). Эти эффекты позволяют объяснить наблюдаемые в клинике антипанический и умеренный антидепрессивный эффекты алпразолама, которые дополняют эффекты, реализующиеся через комплекс бензодиазепиновый рецептор-ГАМК-рецептор.

Триазолобензодиазепин алпразолам также влияет на норадренергические системы, вызывая уменьшение количества постсинаптических β -адренорецепторов у мышей после введения резерпина и повышая активность N-белка у человека (белок, который связывает постсинаптический рецептор с энергетической системой внутри нейрона). Эти эффекты позволяют объяснить наблюдаемые в клинике антипанический и умеренный антидепрессивный эффекты алпразолама, которые дополняют эффекты, реализующиеся через комплекс бензодиазепиновый рецептор-ГАМК-рецептор.

Адиназолам – новейший препарат, который оказывает более выраженное влияние на норадренергическую и, возможно, серотонинергическую систему, чем алпразолам (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). Эти (и, возможно, другие) бензодиазепины также могут уменьшать выделение кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) – пептида, который инициирует реакцию на стресс гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а также могут влиять на центральную катехоламинергическую систему. Таким образом, некоторые бензодиазепины оказывают весьма сложные нейрохимические эффекты.

Деление на подклассы

Анксиолитические бензодиазепины обычно делятся на 3 подкласса на основании химической структуры: 2-кетобензодиазепины (хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, галазепам, празепам и снотворное флуразепам); 3-гидроксибензодиазепины (лоразепам, оксазепам и снотворное темазепам); и триазолобензодиазепины (алпразолам, адиназолам, эстазолам и снотворное триазолам) (см. рис. 6–1, табл. 6–1).¹

Подклассы различаются по фармакокинетическим свойствам (а именно периодам полужизни), что отчасти отражает различия в путях метаболизма препаратов (обобщение – см. табл. 6–2). Препараты подкласса 2-кето- и их активные метаболиты окисляются в печени, и, поскольку этот процесс протекает относительно медленно, эти бензодиазепины отличаются сравнительно длительными периодами полужизни. Например, период полужизни диазепама составляет приблизительно 40 ч, а один из его активных метаболитов (десметилдиазепам) имеет даже более длительный период полужизни (приблизительно 60 ч). Более того, поскольку десметилдиазепам превращается

в оксазепам, который также действует как анксиолитик (см. табл. 6–1), диазепам обладает длительным седативным и анксиолитическим эффектами. Время полужизни клоназепама составляет приблизительно 40 ч. Многие из 2-кетопрепаратов являются лекарствами-предшественниками, т.е. образуют активные метаболиты. Например, празепам, клоразепат и галазепам являются предшественниками десметилдиазепама, как и диазепам. Эти 2-кетосоединения различаются скоростью всасывания и активными метаболитами.

Метаболизм 3-гидроксисоединений, напротив, протекает с прямой конъюгацией с глюкуронидным радикалом. Это процесс происходит быстрее, чем окисление, и не приводит к образованию активных метаболитов. Два основных представителя этого подкласса – оксазепам и лоразепам – имеют значительно более короткий период полужизни (9 и 14 ч соответственно), чем их 2-кетоналоги. Сходным образом, период полужизни снотворного темазепама (8 ч) значительно короче, чем таковой у флуразепама.

Триазолосоединения также подвергаются окислению, однако образуют меньше активных метаболитов и имеют более короткий период полужизни. Период полужизни алпразолама составляет приблизительно 14 ч, а адиназо-

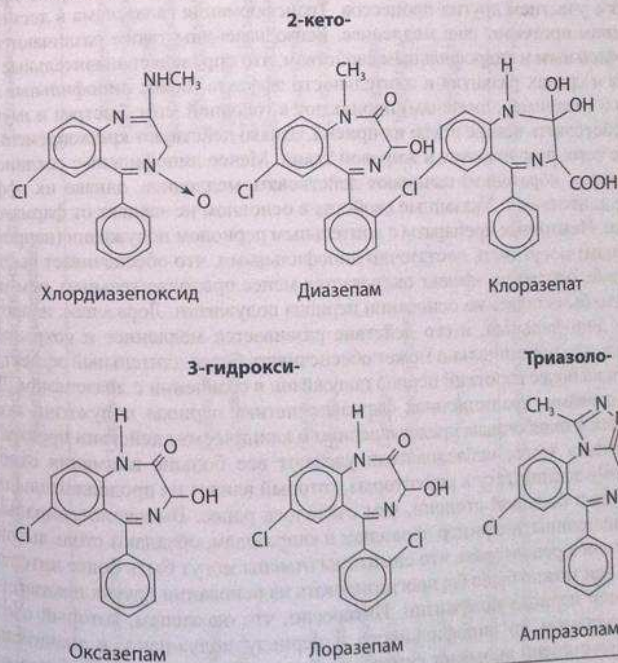


Рис. 6–1. Химическая структура анксиолитических бензодиазепинов.

¹ В РФ также используется бензодиазепиновый анксиолитик отечественного производства феназепам (одноименная торговая марка, компания Valenta).

лама – 2 ч, а *N*-десметиладиназола (активного метаболита адиназола) – 4 ч. Период полужизни снотворного средства триазолама составляет 3–4 ч.

Фармакокинетические свойства бензодиазепинов, которые окисляются в печени, могут меняться под влиянием других препаратов. Некоторые препараты, в особенности нефазодон, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циметидин (Тагамет) и пероральные контрацептивы, ингибируют окислительный фермент печени 3A3/4 семейства цитохрома P450 и замедляют метаболизм 2-кето- и триазолосоединений. Врачу следует учитывать такое взаимодействие при лечении пациентов с тревогой, которые принимают указанные препараты. Влияние флуоксетина на метаболизм алпразолама клинически незначимо.

Другие различия между бензодиазепинами относятся к скорости всасывания и распределения. Например, несмотря на то что празепам и клоразепат сходны по структуре и в равной мере являются предшественниками десметилдизапама, они различаются метаболическими процессами, которые требуются для их всасывания и, следовательно, скоростью их поступления в кровь (табл. 6–2). Клоразепат и диазепам быстро всасываются и достигают пиковой концентрации в плазме раньше, чем празепам, всасывание которого происходит с участием других процессов. Трансформация галазепама в десметилдизепам протекает еще медленнее. Бензодиазепины также различаются по липофильным и гидрофильным свойствам, что определяет значительные различия в сроках развития и длительности эффекта. Более липофильные препараты (например, диазепам) проникают в головной мозг быстрее и начинают действовать вскоре после их приема, однако действуют кратковременно и, кроме того, разрушаются в жировой ткани. Менее липофильные соединения (например, лоразепам) начинают действовать медленнее, однако их эффект более длительный. Указанные свойства в основном не зависят от фармакокинетики. Некоторые препараты с длительным периодом полужизни (например, диазепам) могут быть достаточно липофильными, что обеспечивает быстрое действие, однако их эффект оказывается менее продолжительным, чем можно было бы ожидать на основании периода полужизни. Лоразепам, напротив, менее липофильный, и его действие развивается медленнее и сохраняется дольше, что потенциально может обеспечивать более длительный эффект, несмотря на более короткий период полужизни в сравнении с диазепамом. Другими словами, традиционная фармакокинетика периода полужизни может привести к ошибочным представлениям о клиническом действии препарата.

Помимо этого, исследователи уделяют все больше внимания отношению аффинитету к рецепторам, который влияет на продолжительность действия в большей степени, чем считалось ранее. Высокопотенциальные бензодиазепины, например лоразепам и алпразолам, обладают столь высоким сродством к рецепторам, что симптомы отмены могут быть более интенсивными, чем можно было бы прогнозировать на основании других показателей, например периода полужизни. Интересно, что оксазепам, который сходен с лоразепамом по липофильности и периоду полужизни, в значительно меньшей степени вызывает симптомы отмены. Эту позицию наиболее ярко представлял M.Lader (1982) в Великобритании. К сожалению, пока не было

Таблица 6–2. Бензодиазепины: всасывание и фармакокинетика

Международное название	Скорость всасывания при пероральном приеме	Основные активные компоненты	Приблизительный период полужизни, ч ^a
2-кето-Хлордизапоксид	Средняя	Хлордизапоксид Десметилхлордизапоксид Демоксепам Неизвестен	20 30 60 Неизвестен
Клоразепат Диазепам	Высокая Высокая	Десметилдизапам Десметилдизапам Диазепам Десметилдизапам Метилдизапам Десметилдизапам Десметилдизапам	60 60 40 60 10 60 60
Алазепам Празепам	Средняя Низкая	Лоразепам Оксазепам	14 9
3-гидрокси-Лоразепам Оксазепам	Средняя Низкая/средняя	Алпразолам	14
Триазоло-Алпразолам Алпразолам XR	Средняя		

^a На основании диапазона периода полужизни у молодых психически и соматически здоровых добровольцев.

получено достаточно данных, подтверждающих или опровергающих это утверждение.

Несмотря на то что некоторые бензодиазепины выпускаются в формах для парентерального приема (см. табл. 6–1), при внутримышечном введении их всасывание значительно различается. Например, при внутримышечных инъекциях лоразепам всасывается относительно быстро, тогда как хлордиазепоксид и диазепам, напротив, всасываются медленно. Лоразепам становится все более популярным в качестве дополнительного средства лечения ажитации при психозах, а также часто эффективен при кататоническом и депрессивном ступоре. В США некоторые бензодиазепины (например, диазепам, лоразепам и алпразолам) выпускаются в форме концентрата для приема внутрь. Кроме того, в некоторых неотложных ситуациях таблетки лоразепама и клоназепама назначают сублингвально, чтобы ускорить всасывание препаратов через слизистую оболочку ротовой полости. Клоназепам выпускается в форме быстрорастворимых сублингвальных таблеток, которые весьма эффективны у некоторых пациентов с тревогой или паническим расстройством. В одном исследовании доказана эффективность алпразолама в форме назального аэрозоля в купировании панических атак при его назначении в начале приступа тревоги. Насколько нам известно, других исследований этой лекарственной формы не проводилось.

Дозы и способы введения

Эффективность бензодиазепинов при симптомах тревоги или развернутых тревожных расстройствах подтверждена в двойных слепых рандомизированных исследованиях в сравнении с плацебо. Лечение ГТР следует начинать с назначения бензодиазепина (например, диазепам по 2 мг 3 раза в день с последующим повышением дозы, при необходимости до максимальной дозы для регулярного приема 40 мг/сут.). Средняя доза диазепама при ГТР составляет 15–20 мг/сут. Хлордиазепоксид имеет значительно более широкий диапазон доз: при тревоге рекомендуемая пероральная стартовая доза составляет 5–10 мг 3 раза в сутки с повышением до максимальной дозы 60 мг/сут. При острой алкогольной абстиненции применяют значительно более высокие дозы хлордиазепоксида: 50–200 мг/сут. Обычно хлордиазепоксид назначают в дозе 25 мг каждые 1–2 часа до облегчения симптомов или седации до максимальной дозы 200 мг/сут. Для лоразепама начальная доза составляет 0,5 мг 3 раза в сутки, с постепенным повышением при необходимости до 6 мг/сут. Рекомендованы и более высокие дозы, однако они часто вызывают выраженную седацию. Диапазоны доз бензодиазепиновых анксиолитиков приведены в таблице 6–1.

Клоназепам обычно назначают в дозе 0,5–1 мг/сут. Для купирования панических атак иногда требуется до 4 мг/сут., однако во многих случаях достаточно дозы 1–2 мг/сут. Быстрорастворимые таблетки клоназепама также можно применять для купирования панической атаки в дозах всего лишь 0,125 мг. Тем не менее идеальный режим дозирования предотвращает

панические атаки и устраняет необходимость в сублингвальном приеме диспергируемых таблеток. Клоназепам, как и другие бензодиазепины, действует значительно быстрее, чем антидепрессанты. В первые 4–6 недель терапии панических атак мы часто используем бензодиазепины, например клоназепам, одновременно назначая антидепрессант. Согласно данным исследований, добавление клоназепама к СИОЗС ускоряет развитие эффекта этих антидепрессантов при паническом расстройстве (Pollack M.H. et al., 2003).

Дозы алпразолама при паническом расстройстве часто более высокие, чем при ГТР. В настоящее время алпразолам рекомендован в количестве до 10 мг/сут., однако обычно применяется в дозах не более 4–5 мг/сут. В наших ранних исследованиях депрессии использовались значительно более высокие дозы, однако мы обнаружили, что большинству пациентов достаточно не более 4 мг/сут., а у некоторых больных развивалась избыточная седация даже на дозах 2–3 мг/сут. Из-за проблемы зависимости алпразолам следует применять в минимальных эффективных дозах. По результатам контролируемых исследований с фиксированными дозами, концентрация алпразолама в крови 20–40 нг/мл оптимальна для эффективной терапии панического расстройства. При повышении концентрации алпразолама в плазме до 40–60 нг/мл возможно улучшение еще у некоторого количества пациентов, однако повышается частота седативных побочных эффектов и атаксии (Greenblatt D.J. et al., 1993). Алпразолам выпускается в форме пролонгированного высвобождения (XR) для приема 1 или 2 раза в сутки (Glue P. et al., 2006). Форма XR обычно позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и может устранять некоторые из симптомов отмены, связанные с пропуском дозы. Тем не менее алпразолам XR также может вызывать симптомы отмены. Несколько новых биотехнологических компаний пытаются разработать формы выпуска с более быстрым всасыванием и даже более длительным действием.

Начальная доза алпразолама при ГТР и паническом расстройстве составляет 1,5 мг/сут. или менее за несколько суточных приемов, с постепенным повышением дозы по мере переносимости пациентом. При паническом расстройстве дозу алпразолама можно увеличить, чтобы устранить не только панические атаки, но и тревогу ожидания. Для этого часто требуются более высокие дозы (4–5 мг/сут.) в первые 6 нед. терапии или дальше. Тем не менее со временем, когда тревога ожидания редуцируется, дозу можно снизить до 2–3 мг/сут. для дальнейшего предотвращения панических атак. Несмотря на то что алпразолам считается препаратом с уникальными антипаническими свойствами, в последующих исследованиях показано, что лоразепам, клоназепам и диазепам также эффективны в купировании и профилактике панических атак. Клоназепам применяют в дозах 1–3 мг/сут.

Несмотря на то что ТЦА, ИМАО и СИОЗС, возможно, так же эффективны, как алпразолам, при паническом расстройстве с агорафобией, только бензодиазепины приносят быстрое облегчение. Эффект алпразолама развивается в пределах 1 нед., тогда как препараты других классов действуют через 4–6 нед. При лечении более традиционными антидепрессантами больше пациентов отказывается от лечения из-за побочных эффектов. Считается,

что некоторые пациенты с паническим расстройством более чувствительны к побочным эффектам антидепрессантов, чем пациенты с депрессией. При редких приступах умеренной тревоги (1 раз в несколько дней или недель) бензодиазепины могут быть предпочтительнее регулярной терапии антидепрессантами, поскольку они могут использоваться только при необходимости. Способность диазепама действовать быстро, без длительной седации делает его особенно ценным в подобных ситуациях, если пациент не склонен к злоупотреблению лекарствами. Безусловно, другие бензодиазепины также могут применяться в подобном режиме. Низкая скорость всасывания оксазепама вызывает сомнения в целесообразности его применения только по необходимости. Тем не менее пациенты переносят оксазепам достаточно хорошо и в некоторых случаях это обоснованный выбор, учитывая низкий риск формирования зависимости при использовании этого препарата.

Выполнено исследование частоты рецидивов/повторных эпизодов длительно текущего панического расстройства с агорафобией после курса алпразолама длительностью 6 и 18 мес. (постепенное снижение дозы и полная отмена препарата). Более длительный курс терапии был связан с меньшей выраженностью симптомов (Ballenger J.C. et al., 1993).

Один из спорных вопросов — насколько долго необходимо использовать бензодиазепины при выраженной тревоге. В случаях, когда тревога возникла остро и связана со специфическими факторами, применение этих препаратов должно быть направлено на уменьшение острых симптомов. В таких случаях не требуется и не рекомендуется продолжать прием препаратов более 1–2 нед. Если симптомы тревоги сохраняются несколько месяцев и более, мы рекомендуем продолжать терапию 4–6 нед. до достижения эффекта, а затем снизить дозу до минимальной необходимой поддерживающей дозы еще на несколько месяцев, далее по возможности отменить препарат. Пациенты, состояние которых соответствует критериям DSM-IV-TR для ГТР, по определению страдают расстройством с более длительным течением и требуют даже более длительного лечения (например, 4–6 мес. и более) до того, как можно будет попытаться отменить препарат. В таких случаях в первую очередь рекомендуются СИОЗС. К сожалению, пациенты с длительным ГТР часто попадают к психиатру только после многолетнего приема бензодиазепинов по назначению других врачей. Множество таких пациентов испытывают облегчение от бензодиазепинов, однако у них развиваются рецидивы тревоги при попытке отмены этих препаратов. Более того, поскольку многие пациенты чувствуют себя лучше на фоне полных доз в течение более длительного времени, врач должен решить сложный вопрос о том, сколь длительно применять бензодиазепиновый препарат. Проблема усугубляется данными о возможности формирования толерантности к некоторым эффектам бензодиазепинов (например, снотворному), в связи с чем можно предположить, что явное улучшение отражает неспецифический психологический эффект.

Несмотря на вероятность развития толерантности, мы убеждены, что у большинства пациентов эффект бензодиазепинов сохраняется и толерантность не развивается. Наше убеждение основано на многолетних наблю-

дениях за состоянием большого числа пациентов, которые чувствовали себя хорошо на определенных суточных дозах бензодиазепинов и не повышали их. Согласно данным долгосрочных исследований алпразолама пациенты с паническим расстройством не только не повышают дозу препарата, но часто снижают ее через некоторое время. При регулярном применении алпразолама в течение 1 года уменьшения эффективности не отмечается. По нашему опыту, модели толерантности у животных и человека могут быть не вполне применимы к хронической тревоге *per se*. Более того, в таких моделях основное внимание обращают на самостоятельное введение животными препарата или вызванную препаратом атаку у «нормальных» особей, однако не вполне учитывают биологические и клинические особенности пациентов с тревогой. По возможности врачу следует постепенно снижать дозу бензодиазепинов, применяя психотерапию, поведенческую терапию или другие препараты, чтобы помочь пациенту справиться с тревогой (см. «Отмена» далее в этой главе). Тем не менее некоторым пациентам может потребоваться длительная терапия бензодиазепинами. Чтобы предотвратить возобновление симптомов, можно добавить СИОЗС к бензодиазепину на несколько недель перед тем, как снижать дозу бензодиазепина, однако эта стратегия пока не подвергалась систематической оценке.

Отдаленные неблагоприятные эффекты бензодиазепинов в действительности не были точно определены. Например, M.Lader (1982) сообщает об аномальных изменениях, выявленных методом компьютерной томографии (КТ) у пациентов, длительно принимавших бензодиазепины. Эти данные можно интерпретировать, с одной стороны, как признак того, что бензодиазепины вызывают органические и структурные изменения в головном мозге (подобно хроническому употреблению алкоголя). Однако с равной вероятностью можно предположить, что у некоторых пациентов, которым требуется регулярная терапия бензодиазепинами, наблюдаются нейropsychические расстройства, проявляющиеся изменениями на КТ. В исследовании I.Lucki и соавт. (1986) в результате психометрического тестирования пациентов, длительно и регулярно принимавших бензодиазепины, не обнаружено значимого когнитивного снижения. В последнем контролируемом исследовании в данной области не выявлено значимых отдаленных эффектов алпразолама XR при паническом расстройстве (Gladsjo J.A. et al., 2001). Тем не менее некоторые исследователи убеждены, что подобные нарушения возможны, особенно у пожилых больных. Безусловно, у пожилых больных, принимающих бензодиазепины длительного действия (или антидепрессанты), повышен риск падений, ведущих к переломам шейки бедренной кости.

Вызывают ли бензодиазепины зависимость? Вызывают ли они симптомы отмены? В исследованиях на животных показано, что бензодиазепины могут стимулировать их прием, а также вызывать физическую зависимость и толерантность. Согласно опубликованным данным исследований и анкетных опросов, пациенты редко стремятся к возобновлению приема бензодиазепинов или ощущают в них потребность, как в случае героина или кокаина. Напротив, бензодиазепинами чаще злоупотребляют в рамках зависимости

от многих веществ, для усиления эффектов основного средства злоупотребления, например кокаина, или используют как заместительные средства, если недоступны препараты с более выраженными эйфоризирующими эффектами.

Факторы риска зависимости от бензодиазепинов – зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ в анамнезе и расстройства личности. Бензодиазепины не рекомендуются назначать пациентам с зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе. Тем не менее у некоторых пациентов с тревогой, принимающих рекреационные наркотики, бензодиазепины могут использоваться, особенно после неудачных курсов других препаратов. У пациентов с расстройствами Оси II бензодиазепины следует использовать только при крайней необходимости, короткими курсами и в малых дозах. Зависимость от бензодиазепинов в основном или, по крайней мере, частично является ятрогенной проблемой, поскольку пациенты начинают использовать эти препараты по назначению врача, т.е. клинически обоснованно, однако затем принимают их чрезмерно долго или в более высоких дозах. Можно заранее, еще до начала приема препарата, запланировать продолжительность лечения препаратами этой группы и тщательно следить за тем, чтобы оставаться в рамках установленного срока.

Учитывая современное состояние медицинского права, а также наличие экспертов и медицинских советов, чья деятельность связана с «фармакологическим калвинизмом», перед назначением длительных курсов бензодиазепинов следует получить внешнюю консультацию для подтверждения или изменения предполагаемой тактики лечения, особенно в случаях злоупотребления психотропными веществами в анамнезе.

Отмена

Следует ли отменять бензодиазепины, если пациент принимает их регулярно в течение длительного времени? Как правило, это обоснованно, и перед отменой дозу следует снижать не более чем на 10% в день. В классическом двойном слепом исследовании отмены бензодиазепинов K. Rickels и соавт. (1983) показано, что при резком прекращении приема препаратов симптомы отмены наблюдались чаще у пациентов, которые принимали бензодиазепины в течение более чем 8 мес. (43%), чем у пациентов, которые принимали их менее длительно (5%). В более позднем исследовании те же авторы обнаружили сходную частоту симптомов отмены у пациентов, которые получали регулярную терапию клоразепатом в течение 6 мес. (Rickels K. et al., 1988). Пациенты, которые длительно принимали буспирон, не испытывали симптомов отмены при прерывании терапии. J. C. Pecknold и соавт. (1988) сообщают, что резкая отмена алпразолама после 8-недельного курса терапии панического расстройства сопровождалась симптомами тревоги приблизительно у 35% пациентов. У некоторых пациентов отмечался рецидив панических атак, а не синдром отмены.

Типичные симптомы отмены бензодиазепинов включают дрожь, тревогу, усиленное сердцебиение, повышенное потоотделение, тошноту, спутанность

сознания и гиперестезию к свету и звукам. Наиболее опасное последствие отмены – судорожные расстройства. При резком прекращении приема бензодиазепинов судорожные состояния развиваются через 5–7 дней после отмены, но не в первые 24 часа, что объясняется длительным периодом полужизни бензодиазепинов и десметилбензодиазепинов. При использовании препаратов более короткого действия (например, лоразепам и алпразолам) симптомы отмены появляются быстрее – через 2–3 дня. Таким образом, в случае отмены бензодиазепинов врач не может с уверенностью исключить возможность судорожных явлений до истечения 1 нед. после отмены препарата. Любые симптомы отмены (даже на 5-й день) следует тщательно оценивать, рассматривая возможность повторного назначения препарата с более постепенной отменой. Через несколько дней после отмены бензодиазепинов у некоторых пациентов возобновляются свойственные им ранее симптомы тревоги, но в более тяжелой форме (так называемая тревога отдачи). (Применительно к сновидным этот феномен известен как бессонница отдачи.) Этот синдром обычно кратковременный и редуцируется через 48–72 ч.

Как предполагают K. Rickels и E. Schweizer (1995), симптомы отмены обычно развиваются во время снижения дозы бензодиазепина и приблизительно через неделю после прекращения приема препарата, а затем редуцируются в течение 3 нед. Симптомы тревоги, предшествовавшей назначению терапии, обычно возникают быстрее.

Становится все более очевидным, что многие пациенты нарушают режим отмены бензодиазепинов с самого начала снижения дозы, задолго до развития отчетливых симптомов отмены (подробнее см. Rickels K. et al., 1999 и полностью приложение к журналу, в котором опубликована статья). Это в значительной степени подтверждает психологическую убежденность в необходимости препарата и преувеличенную реакцию на соматические симптомы, связанные с тревогой. Неудивительно, что КБТ в том виде, в котором она применяется при паническом расстройстве с агорафобией, проведенная перед снижением дозы бензодиазепинов, может быть высокоэффективным методом создания благоприятных условий для снижения дозы и освобождения пациента от препарата (Spiegel D.A., 1999).

Наблюдая пациентов, которым проводилась постепенная отмена бензодиазепинов 2–3 года назад, K. Rickels и соавт. (1999) обнаружили, что у пациентов, которые прекратили прием бензодиазепинов, было меньше симптомов, чем у тех, которым не удалось отменить препарат или пришлось возобновить его прием. К сожалению, в этом исследовании не определены причина и следствие. Тем не менее можно предположить, что в настоящее время, когда активно рекламируется применение СИОЗС при различных тревожных расстройствах и широко распространено представление о том, что бензодиазепины вызывают психологическую зависимость (а не только физическую), бензодиазепины применяются реже, чем следует, и, возможно, в случае неудачи в применении СИОЗС эти антидепрессанты неоправданно заменяют менее безопасными, чем бензодиазепины, препаратами, например мефробаматом, глутетимидом или барбитуратами. Это может быть особенно

актуальным для некоторых штатов (например, Нью-Йорк), где для назначения бензодиаземина требуется выписать рецепт в 3 экземплярах.

Факторы терапии, которые затрудняют отмену бензодиазепинов: более высокие дозы, более короткий период полужизни, более продолжительное применение бензодиазепинов и более быстрое снижение дозы. Связанные с пациентом факторы, препятствующие успешной отмене бензодиазепинов, включают диагноз панического расстройства, более выраженную депрессию или тревогу перед снижением дозы, более выраженные расстройства личности, а также сопутствующее злоупотребление алкоголем и другими психотропными веществами. Успешное снижение дозы бензодиаземина часто требует от врача много времени и усилий (Rickels K. et al., 1999). Врач должен быть доступен для консультирования, поддержки и убеждения пациента в любое время.

Обычно половину дозы бензодиаземина можно постепенно отменить в течение 4 нед., тогда как для отмены второй половины дозы может потребоваться больше времени. Возможно, будет необходимо сохранить 50% дозы на несколько месяцев перед попыткой последующего ее снижения. Тем не менее многие пациенты очень рано отказываются от попыток снижения дозы, еще до проявления симптомов отмены, в основном в связи с определенными особенностями личностного склада.

До настоящего времени не доказано, что дополнительная терапия небензодиазепиновыми препаратами (карбамазепин, тразодон, вальпроат, буспирон и имипрамин) устраняет симптомы отмены, однако некоторые из этих препаратов (имипрамин и вальпроат) в ряде случаев могут помочь пациенту воздержаться от приема бензодиазепинов в течение нескольких недель.

Для успешной отмены бензодиазепинов необходимо устранить все симптомы тревоги и депрессии, сохраняющиеся перед отменой, при помощи фармако- или психотерапии.

Терапия контроля паники (ТКП) является разновидностью КБТ и представляет собой обучающе-экспериментальный подход, направленный на обучение пациента преодолению соматических симптомов паники, избегая необоснованной тревоги. В контролируемом исследовании показана эффективность ТКП в сочетании с очень медленным и осторожным снижением дозы бензодиаземина (на 0,125 мг алпразолама каждые 2 дня, если пациент исходно получает более 1 мг/сут. или 0,25 мг каждые 8 дней после того, как доза снижена до 1 мг/сут.). В другом исследовании ТКП доза бензодиаземина снижалась еще медленнее. В обоих исследованиях комбинация ТКП и медленного снижения дозы была значительно эффективнее, чем медицинское наблюдение при медленном снижении дозы, однако объемы выборок были малы. Большинство пациентов, которые успешно прекратили прием бензодиазепинов при помощи ТКП, воздерживались от их применения на протяжении следующих 3 лет (Spiegel D. A., 1999). Согласно неформальному клиническому опыту для долговременной эффективности КБТ следует продолжать ее в течение минимум нескольких недель после снижения дозы бензодиазепинов.

Как будет указано далее в этой главе, в настоящее время при большинстве тревожных расстройств успешно применяют другие формы КБТ, которые могут быть эффективными при первичном лечении пациентов, не принимающих препараты, а также для облегчения отмены бензодиазепинов.

Побочные эффекты

В сравнении со многими психотропными препаратами других классов, бензодиазепины обладают относительно благоприятным профилем побочных эффектов. Наиболее частый побочный эффект – седация, которая отчасти связана с дозой и может быть редуцирована снижением дозы. Другие побочные эффекты включают головокружение, слабость, атаксию, антероградную амнезию (особенно на фоне короткодействующих бензодиазепинов, например триазолама), тошноту и незначительную гипотензию. Сообщается, что у пожилых больных длительно действующие бензодиазепины и антидепрессанты провоцируют падения (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). В популярной прессе сообщают о тяжелых синдромах утраты контроля на фоне определенных бензодиазепинов, особенно триазолама. Однако мы не наблюдали подобных явлений в нашей клинической практике.

Передозировка

К счастью, бензодиазепины обладают относительно широким диапазоном безопасных доз и передозировка только бензодиазепинами редко завершается летальным исходом. Большинство известных смертельных случаев связано с одновременным приемом других веществ (например, алкоголя или ТЦА).

Антидепрессанты

Поскольку СИОЗС уже частично обсуждались в главе 3 («Антидепрессанты»), в данной главе мы уделяем им меньше внимания. Некоторые СИОЗС были одобрены FDA для лечения одного или более отдельных тревожных расстройств (например, пароксетин при социальной тревоге, ОКР, паническом расстройстве, ПМДР и ПТСР; сертралин при паническом расстройстве, ОКР, ПМДР, социальной тревожности и ПТСР). Однако, по нашему мнению (как уже отмечалось ранее), до тех пор, пока в исследованиях не будет убедительно показано различие между этими препаратами при определенных тревожных расстройствах, следует считать, что все СИОЗС достаточно эффективны при любых тревожных расстройствах. При определенных тревожных расстройствах может потребоваться коррекция дозы, однако это относится ко всем СИОЗС как классу. (Например, при паническом расстройстве с агорафобией терапию начинают с очень низких доз; при лечении ОКР применяют более высокие дозы и дольше ждут клинического эффекта.)

Агорафобия и панические атаки

Некоторые антидепрессанты проявляют выраженные противотревожные свойства. В 1960-х годах D.F.Klein (1967) и другие клиницисты впервые сообщили о высоком анксиолитическом эффекте имипрамина при панических атаках с агорафобией. Согласно клиническому опыту, по-видимому, большинство, если не все ТЦА и СИОЗС сопоставимы по выраженности антипанического эффекта. Кроме того, ИМАО фенелзин является мощным антипаническим препаратом, и, вероятно, это относится к другим ИМАО и тразодону. Тем не менее не все антидепрессанты столь же эффективны при паническом расстройстве. Следует отметить, что бупропион, согласно опубликованным данным, не проявляет антипанических свойств. Антипанические эффекты различных антидепрессантов (особенно ТЦА и ИМАО) объясняют норадренергическими влияниями в области locus coeruleus. Неясно, объясняет ли этот механизм потенциальные антипанические эффекты тразодона.

При панических атаках эффективны флуоксетин и другие СИОЗС. В настоящее время пароксетин и сертралин одобрены FDA для лечения панического расстройства. Обычно при паническом расстройстве применяют более высокие дозы пароксетина, чем при большой депрессии: стартовая доза составляет 10 мг/сут., терапевтическая – 40–60 мг/сут.

В соответствии с принятым ранее эмпирическим правилом, для достижения эффекта при паническом расстройстве необходимо было назначать только малые дозы ТЦА (например, 50 мг/сут. имипрамина). Через несколько лет стало очевидным, что, как и при депрессии, многим пациентам требуются относительно высокие дозы ТЦА или ИМАО, несмотря на то что некоторые пациенты крайне чувствительны к ТЦА и переносят только 10–25 мг/сут. имипрамина. Мы рекомендуем следовать стандартным режимам дозирования ТЦА, которые используются при депрессии (см. гл. 3 «Антидепрессанты»).

В 1993 г. D.F.Klein высказал предположение, что ТЦА действуют при паническом расстройстве за счет повышения порога ощущения удушья. Во втором международном коллаборативном сравнительном исследовании имипрамина с алпразолом и плацебо при паническом расстройстве у пациентов с выраженными респираторными симптомами паники (ощущение нехватки воздуха, удушья) наблюдалось более выраженное улучшение на фоне имипрамина, тогда как пациенты без респираторных симптомов во время панических атак лучше отвечали на алпразол. Нам неизвестны подобные данные о СИОЗС.

Пациенты с паническим расстройством могут быть достаточно чувствительны к стимулирующим эффектам СИОЗС и могут нуждаться в очень низких дозах флуоксетина (5–10 мг/сут.) в начале лечения. Часто эффективна доза флуоксетина 20 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство

В современных исследованиях установлено, что ТЦА также эффективны при ГТР. В одном из крупнейших исследований через 4–6 нед. терапии ГТР

имипрамин был сопоставим по эффективности с бензодиазепином хлордiazепоксидом. Однако в первые 2 недели хлордiazепоксид был более эффективным. На основании более поздних исследований FDA одобрило венлафаксин и пароксетин для лечения ГТР.

Согласно современным диагностическим критериям DSM-IV, ГТР является хроническим расстройством, которое, соответственно, требует длительного лечения. Роль бензодиазепинов в терапии ГТР ограничивается кратковременным ослаблением симптомов, если это необходимо, тогда как для длительной терапии предусматриваются методы, не связанные с риском зависимости. В настоящее время препараты, одобренные FDA для лечения ГТР, включают венлафаксин, эсциталопрам и пароксетин, однако, вероятно, все СИОЗС эффективны при этом расстройстве и все новейшие препараты, по всей видимости, более безопасны, чем старые ТЦА. Тем не менее нам неизвестны очные сравнительные исследования новейших и старых антидепрессантов при ГТР. Разработаны методики КБТ для лечения ГТР. Мы также не знаем очных сравнений отдельных препаратов и КБТ при ГТР, однако применение мультимодальных подходов зависит от их стоимости, эффекта первого курса лечения и доступности квалифицированного КБТ-психотерапевта в данном географическом регионе.

Социофобия

Пациенты с тяжелыми симптомами социофобии испытывают выраженную тревогу в различных «социальных» ситуациях, например при принятии пищи в присутствии других людей, при подписи чеков, публичных выступлениях и даже пребывании в больших группах людей. В соответствии с дефиницией DSM-IV-TR, социофобия может ограничиваться более изолированным страхом исполнения номера или речи на публике, который часто называют *страхом публичных выступлений*. Страх публичного выступления в меньшей степени нарушает функционирование, чем генерализованная социальная тревога, однако может препятствовать карьере или увлечениям. Получены веские доказательства того, что при более мягких формах страха публичного выступления у добровольцев (например, студентов музыкальных учебных заведений) эффективен прием β -блокатора за 2 ч до выступления. В отдельных контролируемых исследованиях ряд β -блокаторов, в том числе пропранолол, окспренолол, алпренолол и атенолол, немного превосходили по эффективности плацебо. Атенлол является кардиоселективным препаратом и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем предполагается, что β -блокаторы могут, по крайней мере отчасти, ослаблять социофобию за счет подавления тахикардии и тремора.

В последние годы социофобия привлекает все более пристальное внимание исследователей. Социофобия часто сочетается с различными другими расстройствами Оси I, например: паническим расстройством, большим депрессивным расстройством, дисморфобией и злоупотреблением психотропными веществами. Поскольку социофобия манифестирует в детском

и подростковом возрасте, раннее распознавание и лечение может быть особенно важным для профилактики других расстройств, которыми осложняется социофобия.

Получены доказательства превосходства разных средств фармакотерапии над плацебо. Среди антидепрессантов первого поколения наиболее эффективен и в наибольшей степени изучен стандартный ИМАО фенелзин. Несколько менее эффективен моклобемид (короткодействующий обратимый ИМАО, используемый в Канаде и Европе). В соответствии с опубликованными данными, другой обратимый ИМАО – брофаромин не отличается от плацебо при социофобии. Клоназепам подробно изучался J.R.T. Davidson и его группой (Davidson J.R.T., 2000) и оказался значительно более эффективным, чем плацебо. В других исследованиях изучался алпразолам, который оказывал менее выраженный эффект. После тщательных исследований пароксетин был одобрен FDA для лечения социофобии. В одном из мультицентровых исследований пароксетин был одинаково эффективным в дозах 20 и 60 мг/сут. Другие СИОЗС, предположительно, так же эффективны, о чем свидетельствуют данные небольших двойных слепых или открытых исследований некоторых из препаратов этого класса. β -блокаторы (или, по крайней мере, атенолол) незначительно превосходят по эффективности плацебо при генерализованной социофобии, несмотря на их эффективность у пациентов со страхом публичных выступлений.

Проведены единичные небольшие сравнительные исследования КБТ и фармакотерапии, в которых выявлена одинаковая эффективность этих подходов. Предлагаются интересные объяснения, почему метод предъявления ситуаций, вызывающих социальную тревогу, не устраняет тревогу у пациентов с социофобией. Для решения этой проблемы разработаны достаточно успешные программы КБТ.

Один из пробных алгоритмов лечения пациентов, первично обратившихся с генерализованной социофобией, предполагает начинать лечение с назначения бензодиазепамина, чтобы уменьшить инициальный страх, затем добавить СИОЗС и, дождавшись его эффекта, отменить бензодиазепин, далее перед постепенной отменой СИОЗС добавить КБТ.

Необходимая продолжительность лечения генерализованной социофобии пока точно не установлена. Поскольку это, как правило, хроническое расстройство, показана терапия в течение года, а затем попытка снижения доз и отмены терапии, при условии, что пациент справляется с ситуациями, в которых испытывал страх. В некоторых случаях может потребоваться неопределенно длительная непрерывная терапия.

Следует отметить, что габапентин в дозах 3000 мг/сут. превосходит по эффективности плацебо. Механизм такого действия препарата неясен.

Несомненно, при неэффективности СИОЗС и КБТ следующий шаг – назначение ИМАО. При социофобии также может быть эффективен кломипрамин.

В соответствии с полученными на сегодня данными, терапию легких форм социофобии и/или страха публичных выступлений можно начинать

с β -блокаторов, тогда как при более тяжелых состояниях назначать СИОЗС, а затем фенелзин. При необходимости замены СИОЗС из-за побочных эффектов или неэффективности у пациентов с социофобией вместо ИМАО можно использовать кломипрамин. Среди бензодиазепинов клоназепам и алпразолам эффективны при социофобии, однако вначале следует назначать клоназепам, учитывая его более длительный период полужизни. Бензодиазепины способны быстро устранить симптомы социофобии, тогда как для развития полного эффекта СИОЗС и ИМАО может потребоваться несколько недель.

Дисморфофобия

Пациенты с дисморфофобией убеждены в том, что их физический облик имеет один или несколько изъянов (нос, кожа, уши, волосы и т.п.), настолько «ужасных», что они становятся причиной негативного отношения к пациенту со стороны окружающих. Такие пациенты могут часами рассматривать свои мнимые физические недостатки, испытывая при этом страдание. В случаях дисморфофобии могут быть эффективны поведенческие методы коррекции, даже такие простые, как устранение всех зеркал, чтобы пациент не мог себя рассматривать. К.А. Phillips и соавт. (1994) первыми сообщили об эффективности СИОЗС (часто в высоких дозах) при дисморфофобии. Впоследствии теми же авторами было показано, что пациенты с бредовой дисморфофобией также отвечают на СИОЗС, а нейролептики оказываются неэффективными. В соответствии с данными более позднего исследования, выполненного той же группой клиницистов, частота эффекта флуоксетина составляет 53%, тогда как среди принимавших плацебо доля ответивших ограничивалась 18% (Phillips K.A. et al., 2002). В то же время К.А. Phillips не удалось воспроизвести результаты более ранних открытых исследований, на основании которых нимозид считался препаратом выбора при моносимптоматическом ипохондрическом бреде, к которому относится дисморфофобия.

Следует отметить, что некоторые состояния, классифицируемые в DSM-IV-TR в рамках тревожных расстройств, как и дисморфофобия (Phillips K.A. et al., 2001), могут протекать как изолированное психическое расстройство или коморбидное другим психическим расстройствам состояние, оставаясь скрытым от врачей, в том числе и психиатров, которые лечат таких пациентов от депрессии или других, более явных расстройств Оси I. Такие состояния, как дисморфофобия, ОКР, ПТСР, паническое расстройство с агорафобией и социофобия, часто выявляются только при целенаправленном расспросе об их проявлениях.

Например, один из наших пациентов, который наблюдался в течение нескольких лет и неоднократно госпитализировался по поводу рекуррентной депрессии с психотическими симптомами, в конце концов сообщил о хроническом и препятствующем нормальной жизни убеждении в уродливости носа. У нас также были пациенты, у которых удавалось выявлять некоторые другие расстройства, соответствующие критериям DSM, только в результате полных формальных диагностических опросников (например, Структуриро-

ванный клинический опросник для DSM-IV) через несколько месяцев или лет после начала лечения.

Посттравматическое стрессовое расстройство

ПТСР относится к тревожным расстройствам с предопределенной причиной – крайне психотравмирующим событием или рядом событий. В целом в исследованиях показано, что ПТСР развивается у 20% людей, перенесших тяжелый стресс. Вероятно, различные факторы predisполагают к развернутому синдрому ПТСР, требующему лечения, в том числе стрессовые воздействия в прошлом, психические расстройства, а также тяжесть и продолжительность актуального для данного ПТСР стрессового события или событий. Сплоченность с окружающими во время тяжелого стресса может оказывать протективное действие. У большинства пациентов с ПТСР выявляется одно или несколько коморбидных психических расстройств. Депрессии, различные тревожные и диссоциативные расстройства, а также злоупотребление психотропными веществами наблюдаются относительно часто, усугубляют болезненность и осложняют лечение. Более того, синдром ПТСР после однократного тяжелого стресса (изнасилование, пожар, дорожно-транспортное происшествие, извержение вулкана) может отличаться от ПТСР у ветеранов военных действий или пациентов, перенесших сексуальное или физическое насилие в детстве.

Несмотря на возможную тесную хронологическую связь ПТСР с психотравмирующим событием (которая иногда подтверждается), некоторые пациенты могут чувствовать себя хорошо или, по крайней мере, сохранять способность к нормальной деятельности в течение месяцев или лет до тех пор, пока определенный фактор (известный, предполагаемый или неизвестный) спровоцирует внезапное развитие или возобновление типичного комплекса симптомов. В среднем эпизод ПТСР продолжается приблизительно 7 лет, однако некоторые пациенты быстрее адаптируются к воспоминаниям и симптомам расстройства и выздоравливают раньше, тогда как другие страдают от симптомов различной интенсивности в течение десятилетий. По данным исследований конца 1980-х годов, ПТСР отмечался у некоторых ветеранов Первой мировой войны.

Считается, что ПТСР сопровождается чрезмерной активацией вегетативной нервной системы и ослаблением реакции выброса кортизола или дексаметазона в ответ на стресс, в противоположность тяжелой депрессии. Некоторые пациенты с ПТСР испытывают значительное облегчение после однократного приема опиоидных антагонистов (налмефена), тогда как у других те же препараты вызывают ухудшение состояния (Glover H., 1993). В одном из исследований у пациентов с ПТСР агонист серотонина, *m*-хлорофенилпиперазин, вызывал ухудшение состояния, тогда как йохимбин (адреномиметик) вызывал панику и флэшбэки (Southwick S.M. et al., 1997). В сходном небольшом исследовании истинный антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил редуцировал симптомы ПТСР (Coupland N.J. et al., 1997).

Кроме того, в большинстве опубликованных клинических исследований терапии ПТСР участвовали амбулаторные больные, которые не принимали других препаратов и страдали расстройством, предположительно менее тяжелым, чем ПТСР у пациентов, которые 7 раз госпитализировались и состояние которых ухудшалось, несмотря на длительные курсы комбинированной терапии различными препаратами, часто используемыми в сочетании с психосоциальной терапией. В наше время непродолжительных госпитализаций нет возможности оценить пользу или вред лечения, отменяя многочисленные препараты. По крайней мере, в McLean Hospital повторные госпитализации по поводу тяжелого ПТСР более характерны для женщин, перенесших сексуальное насилие в детстве, состояние которых наряду с ПТСР соответствует критериям нескольких других психических расстройств. Такие пациенты часто страдают диссоциативными расстройствами, у них выявляются слуховые галлюцинации, тяжелая бессонница и рекуррентное злоупотребление психоактивными веществами, а также самоповреждающее поведение. Они часто принимают клоназепам, вальпроевую кислоту, габапентин, оланзапин, СИОЗС, бупропион, клонидин и ламотриджин, а также Фиорисет¹ против головных болей, и, несмотря на прием многочисленных препаратов, они чувствуют себя ужасно. Возможно, тяжелые симптомы и самоповреждающее поведение побуждают психиатров к избыточному назначению препаратов, а присутствие таких пациентов в психиатрических отделениях стимулирует других пациентов с меньшим опытом лечения подражать им и расширять репертуар симптомов. Несмотря на то что некоторые психотравмирующие события кажутся неправдоподобными, большинство пациентов, вероятнее всего, правдивы, и реакция на описываемые события понятна.

Учитывая перечисленные выше факторы, наиболее широко изучены при ПТСР препараты класса СИОЗС. Они часто более эффективны, чем плацебо, однако только у 40–50% пациентов, принимающих СИОЗС при ПТСР, отмечается значительное улучшение состояния. Старые ИМАО и бромаромин (короткодействующий, не использующийся в настоящее время обратимый ИМАО), возможно, эффективнее СИОЗС, однако из-за тяжелых побочных эффектов эти препараты опасно назначать в амбулаторных условиях пациентам с нестабильным состоянием, склонным к самоповреждению. В некоторых небольших открытых исследованиях показана эффективность нефазодона, а в одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании – ламотриджина. В неконтролируемых исследованиях моклобемида, флувоксамина, пароксетина, миртазапина, венлафаксина, вальпроата и карбамазепина также показана определенная эффективность этих препаратов. Пароксетин и сертралин значительно превосходили по эффективности плацебо при ПТСР, в связи с чем получили одобрение FDA для применения по этому показанию. Возможно, антиконвульсанты более эффективны при гневе и нестабильности

¹ Фиорисет (Fioriset) – анальгетик, показан при головной боли напряжения и мигрени. Состав: ацетаминофен (анальгетик и жаропонижающее средство), буталбитал (барбитурат) и кофеин. – Примеч. пер.

настроения, тогда как антидепрессанты – при депрессии и тревоге. Сообщается, что клонидин и гуанфацин устраняют ночные кошмары, однако этот эффект изучен недостаточно (Pearlstein T., 2000).

Большинство пациентов с ПТСР, страдающих слуховыми галлюцинациями и «параноидными» идеями (например, страхом нападения в людных местах), отвечают на типичные антипсихотики (например, перфеназин в дозе 16 мг/сут.), однако психотические симптомы не редуцируются полностью. Новейшие атипичные антипсихотики изучены в меньшей степени. Многие пациенты категорически отказываются от препаратов, повышающих массу тела. Зипрасидон появился недавно, поэтому изучен недостаточно. Кветиапин применялся в McLean Hospital с неоднозначными результатами.

Предполагается, что вегетотропные препараты (клонидин, гуанфацин, пропранолол) эффективны при симптомах ПТСР, однако это не доказано. Интересно, проявляются ли эффекты опиатов при ПТСР у пациентов метаболической клиники, особенно у ветеранов боевых действий.

В одном исследовании показано, что у людей, недавно перенесших психическую травму, применение бензодиазепинов непосредственно после травмирующего события в течение нескольких недель приводило к повышению риска развития ПТСР. После формирования синдрома ПТСР появлялась тяжелая бессонница и сильная тревога, что неминуемо вело к назначению бензодиазепинов. Получены лишь предварительные доказательства того, что регулярный прием алкоголя может отсрочить развитие ПТСР. Роль седативных препаратов при ПТСР пока неизвестна. В некоторых случаях сочетания ПТСР с тяжелой меланхолической депрессией бывает эффективной ЭСТ.

Иными словами, при более мягких и легче поддающихся лечению формах ПТСР препаратами выбора являются СИОЗС. В одном исследовании ПТСР более длительное лечение флувоксамином было связано с более благоприятным отдаленным результатом, а улучшение состояния пациентов было более выраженным через 1 год, чем через 6 нед. терапии. Поскольку в большинстве случаев ПТСР имеет хроническое, длительное течение, обоснованны длительные курсы любых достаточно эффективных препаратов.

В настоящее время эксперты в области психосоциальной терапии (Foa E.B. 2000; Nembree E.A., Foa E.B., 2000) рекомендуют метод предъявления провоцирующего стимула (несмотря на то что частые флэшбэки не приносят облегчения), предположительно с некоторыми когнитивными методиками для повышения комплаентности пациентов. Безусловно, у пациентов с ПТСР часто формируются дезадаптивные убеждения, например неадекватное преувеличение опасности, исходящей из окружающего мира, либо преувеличение собственной незащитности или неадекватности. Выполнены контролируемые исследования десенсибилизирующей терапии движениями глаз и повторной переработкой психотравмирующих событий (Eye movement desensitization and reprocessing; EMDR). В рамках этого метода пациента заставляют заново переживать связанные с психотравмой воспоминания и в это время следить взглядом за пальцами врача, которые перемещаются перед глазами пациента из стороны в сторону. Этот метод является разновид-

ностью терапии с предъявлением провоцирующего стимула. Неподвижность взгляда не влияет на эффективность EMDR.

В целом в настоящее время лечение ПТСР находится на той же стадии развития, как лечение ОКР до появления клонипрамина. Какой-либо определенной высокоэффективной фармакотерапии не выделено. На сегодня, по всей видимости, наиболее изучены СИОЗС, которые относительно эффективны при ПТСР. В данном контексте можно говорить о сходстве ПТСР с ОКР: оба состояния протекают длительно и более продолжительная терапия, по крайней мере с применением СИОЗС, вероятно, приводит к лучшим отдаленным результатам. Сообщается об эффективности многих других препаратов в некоторых случаях ПТСР, однако они мало изучены. При ПТСР, возможно, нарушена консолидация памяти и система стрессового возбуждения. Вероятно, бензодиазепины противопоказаны, однако многие пациенты с ПТСР уже принимают их в течение некоторого времени, и не доказано, что их отмена приводит к длительному улучшению, которое могло бы компенсировать дистресс, вызванный их отменой. Может быть весьма эффективна поведенческая терапия ограниченным предъявлением стимула, однако, по-видимому, это более справедливо при недавней травме.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Когда в 1991 г. было опубликовано второе издание этого руководства, FDA был одобрен только один препарат для лечения ОКР – клонипрамин. К 1996 г. для лечения ОКР был одобрен флувоксамин, а для лечения ОКР и депрессии – флуоксетин и пароксетин. На сегодня доказано, что практически все СИОЗС эффективны как при депрессии, так и при ОКР.

Несмотря на перекрест показаний, получены веские доказательства того, что механизмы действия всех СИОЗС при ОКР и при депрессии различаются. Депрессивные симптомы устраняются быстро – через 2–6 нед. у большинства пациентов наступает улучшение, при этом также наблюдается и выраженный эффект плацебо. При ОКР улучшение отсрочено до 6–12 нед. и отмечается только у половины пациентов, а эффект плацебо слабее. Наличие сопутствующей или коморбидной депрессии при ОКР не влияет на редукцию симптомов ОКР на фоне серотониновых антидепрессантов. В целом пациенты с ОКР чувствуют себя лучше при назначении более высоких доз СИОЗС, например 40–80 мг флуоксетина, тогда как при депрессии эффект наблюдается при дозе флуоксетина 20 мг/сут. Норадренергические препараты (дизипрамин, нортриптилин и бупропион), которые достаточно эффективны при депрессии, неэффективны при ОКР.

Если исходить из того, что все используемые в настоящее время СИОЗС эффективны при ОКР, то выбор конкретного препарата этого класса затрудняется. Все СИОЗС часто вызывают половую дисфункцию. Известны определенные различия в степени сродства к различным рецепторам и взаимодействия с другими препаратами в процессе метаболизма. Трудно сравнить эффективность СИОЗС даже в метаанализах, поскольку с течением времени

изменяются характеристики пациентов, участвующих в исследованиях. Так, большинство пациентов, включенных в ранние исследования кломипрамина, до того никогда не получали эффективной фармакотерапии, и частота ответа на кломипрамин и плацебо составляла 50 и 5% соответственно. В последующем частота эффекта плацебо увеличилась, а доли ответивших на препарат уменьшились.

Общие принципы лечения любыми СИОЗС хорошо известны: назначение стандартной терапевтической дозы с последующим ее повышением в 3–4 раза, если не наступает отчетливого улучшения. Следует заранее подготовить пациента к тому, что потребуются не менее 8–12 нед., прежде чем можно будет сменить препарат или добавить другой препарат к СИОЗС в случае неэффективности инициальной терапии.

На протяжении многих лет в качестве средств лечения ОКР изучались различные препараты, как в рамках монотерапии, так и в комбинации с кломипрамином или СИОЗС. До настоящего времени ни один из этих препаратов, включая соли лития, буспирон, L-триптофан, фенфлурамин, нейрелептики, клоназепам, не обеспечивал значительного и надежного эффекта, за исключением опубликованных единичных клинических случаев, в соответствии с которыми у отдельных пациентов можно ожидать улучшения состояния при назначении этих препаратов. Буспирон был высокоэффективен в качестве средства усиления терапии ОКР в открытых исследованиях, однако в последующих двойных слепых исследованиях он не отличался от плацебо. Следует заметить, что буспирон может вызывать серотониновый синдром при его добавлении к СИОЗС (хотя это происходит редко), а L-триптофан и фенфлурамин в настоящее время уже недоступны в США. В последние несколько лет в связи с появлением новых данных о перекрывании симптомов ОКР и синдрома Туретта начали добавлять новейшие антипсихотики к СИОЗС при ОКР, что иногда позволяет добиться значительного ослабления симптомов. Такой эффект более вероятен у шизотипических пациентов или при наличии тиков в анамнезе пациента или его родственников. На сегодня наиболее безопасен в плане повышения массы тела и избыточной седации рisperидон в дозах до 3 мг/сут., однако у пожилых больных с депрессией сочетание рisperидона с СИОЗС может сопровождаться ортостатической гипотензией. Зипрасидон до сих пор вообще не изучался в контексте этого показателя. С другой стороны, в качестве иллюстрации того, что практически любой препарат или класс препаратов выходит за рамки определенных разделов DSM-IV, можно привести результаты контролируемого исследования, в котором показано значительное превосходство флувоксамина (Феварина) над плацебо приблизительно у половины взрослых мужчин с аутизмом: на фоне флувоксамина наблюдалось улучшение социализации и уменьшение аутистических компульсий (McDougle C.J., 1997). Таким образом, приблизительно у половины пациентов с ОКР наблюдается значительное улучшение на фоне СИОЗС или кломипрамина, тогда как приблизительно 15–20% прерывают терапию этими препаратами из-за побочных эффектов, т.е. ситуация отнюдь не идеальна.

В свою очередь, КБТ (Baer L., Greist J.H., 1997) при адекватном ее применении приблизительно так же эффективна, как фармакотерапия. Релаксационные методики не оказывают эффекта, однако терапия, которая включает предъявление стимула *in vivo* и предотвращение ритуалов, обычно достаточно эффективна. Пациенты с ОКР, связанным с ритуальным стремлением к чистоте или ритуальным счетом, испытывают значительно более выраженное улучшение, чем пациенты с собственно психическими навязчивостями без компульсивного поведения, а также чем пациенты с влечением к накопительству (хординг) или компульсивной медлительностью. Возможно, всем пациентам с ОКР следует назначать как КБТ, так и медикаментозную терапию. Тем не менее психотерапевты, владеющие методикой КБТ, сосредоточены преимущественно в крупных университетских центрах со специализированными программами лечения ОКР, поэтому доступность КБТ (а иногда и стоимость) является большой проблемой. Представляются эффективными компьютерные программы и книги, которые пациенты могут использовать для самостоятельной КБТ с поддержкой специалистов (Baer L., Greist J.H., 1997).

Независимо от применения КБТ пациенты с ОКР должны получать не менее 2 последовательных курсов СИОЗС и кломипрамина в адекватных дозах и при адекватной длительности терапии до перехода к более сложной или комплексной терапии. При крайне резистентных случаях ОКР допустимо внутривенное введение кломипрамина (не применяется в США) или стереотаксическая психохирургия (Jenike M.A. et al., 1995; Mindus R., Jenike M.A., 1992). Для обоих этих методов продемонстрирована некоторая эффективность.

При длительных симптомах ОКР и улучшении на фоне фармакотерапии рекомендуется продолжительная поддерживающая терапия теми же дозами препаратов. У пациентов, которые прекращают прием препаратов, достаточно быстро наступает рецидив. В случае КБТ более вероятно, что при выраженном улучшении поведения после серии (например, 12) сеансов улучшение сохранится после прерывания терапии, однако могут потребоваться периодические «вспомогательные» сеансы.

Антиконвульсанты

Все чаще при тревожных расстройствах применяют антиконвульсанты – габапентин, тиагабин и прегабалин. Считается, что многие из этих препаратов в основном действуют на ГАМКергическую систему, что предполагает анксиолитические свойства. Также они применяются для лечения невропатических болей. В терапии тревоги антиконвульсанты, по-видимому, действуют медленнее, чем бензодиазепины, но быстрее, чем антидепрессанты. К преимуществам антиконвульсантов относительно бензодиазепинов относится более низкий риск зависимости и синдрома отмены.

Габапентин (Нейронтин) в течение многих лет применяется при БАР, несмотря на ограниченность доказательств его эффективности при этом заболевании. Когда-то этот препарат считался преимущественно ГАМК-

ергическим, однако в настоящее время установлено, что он связывается с α_2 - δ -субъединицей кальциевых каналов в головном мозге, и это считается более вероятным механизмом его действия. С другой стороны, получено больше доказательств умеренной эффективности габапентина при социофобии, включая страх публичных выступлений, а также при генерализованной тревоге и паническом расстройстве. По нашему опыту, при тревоге габапентин значительно менее эффективен, чем бензодиазепины или антидепрессанты. Тем не менее габапентин отличается малым числом побочных эффектов и лекарственных взаимодействий и не вызывает зависимости. При социофобии габапентин может быть эффективен в малых дозах – 300–400 мг, тогда как большинству пациентов с паническим расстройством или более тяжелой тревогой требуются дозы 900–2700 мг/сут. (дробно). Наиболее типичные побочные эффекты габапентина – сонливость и слабость.

Тиагабин (Габитрил) – более мощный препарат, чем габапентин, за счет того, что селективно ингибирует обратный захват ГАМК и блокирует переносчик ГАМК GAT1. Тиагабин изучался преимущественно при ГТР в рамках монотерапии или в сочетании с СИОЗС. В одном исследовании тиагабин был так же эффективен при ГТР, как пароксетин, и более эффективен, чем плацебо. Опубликованы отдельные сообщения об эффективности тиагабина в качестве дополнительного препарата при ПТСР и паническом расстройстве. Мы обычно назначаем тиагабин в стартовой дозе 2 мг/сут., затем повышаем дозу до целевой – от 2 мг 2 раза в сутки до 8 мг 2 раза в сутки. Самые низкие дозы хорошо переносятся, однако некоторые пациенты жалуются на седацию, сонливость, когнитивные трудности, а при высоких дозах – даже на ощущение опьянения.

Прегабалин (Лирика) – аналог ГАМК, который сходен по структуре с габапентином, тщательно исследован для лечения ГТР, невропатической боли и парциальных сложных судорог. Этот препарат действует на α_2 - δ -субъединицу кальциевых каналов в головном мозге даже более селективно, чем габапентин. В конце 2004 г. прегабалин получил одобрение FDA для лечения невропатических болей и эпилепсии. Тем не менее его одобрение для лечения генерализованной тревоги задерживается. Ко времени подготовки руководства было проведено не менее 5 плацебо-контролируемых испытаний, в которых в терапии ГТР прегабалин был сопоставим по эффективности с алпразоломом и венлафаксином и превосходил плацебо. Прегабалин действует быстрее и переносится лучше, чем венлафаксин, и редуцирует соматические симптомы тревоги так же эффективно, как алпразолом (Montgomery S. A., 2006). Предполагаемая начальная доза прегабалина при тревоге – 150 мг/сут. с повышением дозы до 300 мг/сут. Большинству пациентов достаточны дозы 300–400 мг/сут., однако при необходимости дозу прегабалина можно повышать на 150 мг каждые несколько дней до максимальной допустимой дозы 600 мг/сут. Результаты исследований свидетельствуют, что прегабалин может быть хорошим препаратом первого выбора при ГТР. Хотя другие перспективные анксиолитики, например буспион, не оправдали связанных с ними надежд, мы считаем, что прегабалин

займет важную нишу в арсенале противотревожных средств. Мы наблюдали нескольких пациентов с непереносимостью или неэффективностью СИОЗС, которым помогал прегабалин. Пациентам, которым требуется немедленно купировать тревогу в рамках неотложной помощи, по-прежнему показаны бензодиазепины. Тем не менее прегабалин действует быстрее и, возможно, в некоторых случаях является наилучшей альтернативой СИОЗС. Наиболее частые побочные эффекты прегабалина – головокружение и сонливость. Прегабалин, как габапентин и тиагабин, не вызывает нарушений половой функции, типичных для большинства антидепрессантов.

Антипсихотики

Антипсихотики давно применяют для лечения расстройств, связанных с тревогой, например шизофрении и БАП (Hirschfeld R.M. et al., 2006; Keck P.E. Jr et al., 2006). Кроме того, по данным ранних исследований антипсихотиков, например трифлуоперазина, эти препараты могут быть так же эффективны при ГТР, как бензодиазепины. Можно прогнозировать определенный эффект атипичных антипсихотиков при тревожных расстройствах, связанный с их влиянием на 5-HT₂-рецепторы. В большинстве контролируемых исследований антипсихотиков при тревожных состояниях эти препараты назначались как дополнительные средства для усиления эффекта антидепрессантов при ОКР и ПТСР. Несмотря на некоторые противоречивые данные, в большинстве исследований показано, что атипичные антипсихотики, особенно рисперидон, оланзапин и кветиапин, могут быть эффективны в качестве средств дополнительной терапии в резистентных случаях ОКР и ПТСР (Gao K. et al., 2006). Помимо этого, опубликованы сообщения об эффективности атипичных антипсихотиков как препаратов дополнительной терапии панического расстройства и ОКР.

Мы наблюдали случаи, когда атипичные антипсихотики хорошо переносились и были эффективны в рамках монотерапии тревожных состояний у пациентов, резистентных к другим стандартным препаратам. Тем не менее ко времени написания руководства еще не проводилось качественных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков в качестве монотерапии каких-либо тревожных расстройств. Поэтому на сегодня мы рекомендуем применять антипсихотики при тревоге, только если исчерпаны возможности применения более стандартных препаратов.

Норадренергические препараты

В последние годы в ряде исследований показана потенциальная эффективность β -блокаторов (например, пропранолола) и в основном пресинаптических, но также и постсинаптических агонистов α_2 -рецепторов (например, клонидина) в купировании симптомов тревоги. Применение этих препаратов обосновано данными о том, что определенные симптомы тревоги (например, ощущение сердцебиения, потливость) свидетельствуют об участии

симпатической нервной системы. Проведенные исследования были преимущественно направлены на изучение β -блокаторов в терапии страха публичных выступлений у музыкантов. Спустя несколько лет было показано, что клонидин (Gold M.S. et al., 1978) блокирует физиологические симптомы, связанные с синдромом отмены опиоидов, что может служить основанием для исследования препарата при тревожных расстройствах и, возможно, синдроме отмены никотина. Клонидин проявляет эффекты агониста пресинаптических α_2 -рецепторов, однако поскольку он также является агонистом постсинаптических α_2 -рецепторов, его фармакологическое действие является более комплексным.

Международные и торговые названия основных норадренергических препаратов приведены в таблице 6–3.

Показания

β -блокаторы (например, пропранолол) показаны при артериальной гипертензии, а также для профилактики стенокардии, аритмии, приступов мигрени и гипертрофического субаортального стеноза. Они часто достаточно эффективны при акатизии у пациентов, принимающих нейролептики, хотя не одобрены FDA по этому показанию (см. гл. 4 «Антипсихотики»). Они также не одобрены FDA для лечения тревоги, хотя в некоторых исследованиях показана определенная эффективность пропранолола при тревожных расстройствах. В этих исследованиях, выполненных в Великобритании, установлено, что β -блокаторы особенно эффективно воздействуют на соматические проявления тревоги (например, ощущение сердцебиения, тремор) и в меньшей степени – на психический компонент тревоги. Используя способность этих препаратов подавлять тремор, их часто используют для коррекции тремора рук, связанного с приемом карбоната лития (см. гл. 5 «Нормотимики»).

В соответствии с данными множества публикаций, β -блокаторы, несмотря на определенный эффект при генерализованной тревоге, малоэффективны в купировании панических атак. Так, J.M. Gorman и соавт. (1983) сообщают, что пропранолол не блокирует спровоцированные лактатом панические приступы. Тем не менее некоторые исследователи указывают на способность пропранолола купировать панические атаки, вызванные инъекцией изопротеренола (агониста адренорецепторов), в связи с чем он может быть эффективным у некоторых пациентов с паническими атаками. Опубликованы данные о том, что пиндолол, который является агонистом-антагонистом β -адренорецепторов с серотонинергическими свойствами, усиливает антидепрессивный эффект СИОЗС (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Студенты-медики, младший врачебный персонал больницы (интерны, курсанты), а также музыканты и другие исполнители считают β -блокаторы эффективными для устранения тревоги во время публичных выступлений. Столь широкое признание свидетельствует либо о том, что слабopоложительные результаты ряда контролируемых исследований β -блокаторов в подобных

ситуациях ошибочны, либо о высоком плацебо-эффекте при таких тревожных состояниях, что вполне вероятно.

Клонидин одобрен FDA для лечения артериальной гипертензии. Как отмечалось ранее, клонидин широко изучался в качестве блокатора физиологических симптомов (например, ощущения сердцебиения, потливости) при отмене опиоидов. Препарат также исследовался при тревоге и паническом расстройстве и оказался эффективным при обоих состояниях. Однако у пациентов часто развивалась толерантность к противотревожному эффекту клонидина, что может быть связано с его свойствами смешанного, частичного агониста пре- и постсинаптических рецепторов. Клонидин также применяется для тестирования различных аспектов катехоламиновой гипотезы аффективных и тревожных расстройств. Исследования клонидина в терапии синдрома отмены никотина дали противоречивые результаты (Franks P. et al., 1989; Glassman A.H. et al., 1988). Клонидин также используется для коррекции тахикардии и избыточной саливации при лечении клозапином (см. гл. 4 «Антипсихотики»).

Дозы и способы введения

Используя пропранолол в качестве модели β -блокаторов, можно сформулировать следующие рекомендации. Препарат следует назначать при периферических симптомах тревоги, а также при треморе, вызванном литием, или семейном треморе в дозе 10 мг 2 раза в день, затем постепенно повышать дозу приблизительно до 30–120 мг/сут. (см. табл. 6–3). Хотя стандартные поддерживающие дозы пропранолола при артериальной гипертензии достигают 240 мг/сут., такое количество препарата редко требуется при тревоге или треморе. В целом применение β -блокаторов при тревожных расстройствах должно быть аналогично бензодиазепинам; через несколько недель лечения необходимо попробовать отменить терапию.

У многих пациентов вызванный карбонатом лития тремор успешно корректируется β -блокатором, однако возобновляется после отмены препарата, что заставляет принимать β -блокаторы длительное время. Мы не наблюдали тяжелых побочных эффектов β -блокаторов. У некоторых пациентов эти препараты могут вызывать сонливость и даже депрессию, о чем должен помнить каждый врач при лечении пациентов с большим аффективным расстройством (см. ниже, «Побочные эффекты»). Однако такой потенциальный эффект признается не всеми. Мы также применяли пропранолол при вызванном ТЦА треморе и не отмечаем каких-либо изменений в аффективном состоянии у подавляющего большинства пациентов.

Если планируется назначение пропранолола или другого β -блокатора по необходимости (для уменьшения физиологических и, возможно, психологических эффектов страха публичного выступления или других определенных и предсказуемых социальных ситуаций), то необходимо заранее опробовать и предполагаемую дозу препарата (обычно 10 или 20 мг пропранолола) 1 или 2 раза до применения его перед выступлением для определения ее переносимости (Jefferson J.W., 1995). Клонидин назначают в начальной дозе

0,1 мг 2 раза в день, затем дозу следует повышать на 0,1 мг каждые 1–2 дня до 0,4–0,6 мг/сут. (см. табл. 6–3). Поскольку в некоторых исследованиях показано формирование толерантности, следует по возможности ограничить длительность его применения.

Побочные эффекты

Побочные эффекты β -блокаторов: брадикардия, гипотензия, слабость, утомляемость, затуманенность восприятия, импотенция, желудочно-кишечные расстройства и бронхоспазм. В психиатрии необходимо соблюдать ряд предосторожностей. Следует помнить, что эти препараты противопоказаны при бронхиальной астме, поскольку могут вызвать бронхоспазм, а также при синдроме Рейно из-за риска спазма периферических сосудов. Пиндолол, который действует как агонист-антагонист β -адренорецепторов, в меньшей степени влияет на рецепторы, регулирующие бронхоконстрикцию, поэтому считается потенциально безопасным при бронхиальной астме. Тем не менее его выраженный агонизм может быть причиной некомфортной рецепторной стимуляции, в связи с чем мы считаем, что его не следует использовать для лечения тревожных расстройств. Что касается способности β -блокаторов вызывать депрессию, мы не наблюдали развития истинных депрессивных расстройств на фоне их применения. Скорее, у некоторых пациентов возможно ощущение изнеможения или сонливость. Тем не менее сообщалось о случаях вызванной пропранололом депрессии с эндогенными чертами, которые исчезали после отмены препарата. Одна из стратегий – перевод на менее липофильные β -блокаторы, которые в меньшей степени влияют на ЦНС (например, атенолол). Это может быть особенно полезным для мужчин, у которых развивается импотенция на фоне пропранолола. При отмене β -блокаторов рекомендуется медленно снижать дозу, чтобы избежать феноменов отмены, связанных с сердечной деятельностью или артериальным давлением.

Клонидин имеет смешанный профиль побочных эффектов. Основные из них: сухость во рту, седация или слабость, а также гипотензия. Пациенты с тревогой часто находят эти эффекты неприемлемыми. При артериальной гипертензии для устранения седации рекомендуется дробный прием препарата 2 раза в день (две трети дозы назначают на ночь). Отменять препарат следует постепенно, чтобы избежать вегетативных симптомов отмены или гипертонических кризов, которые возможны у пациентов с гипертензией при резкой отмене препаратов.

Антигистаминные препараты

Антигистаминный препарат гидроксизин показан для лечения тревоги и напряжения, связанных с психоневрологическими расстройствами или соматическими заболеваниями. Гидроксизин применяется при зуде, вызванном аллергическими состояниями, и для пред- и послеоперационной седации. В психиатрической практике антигистаминные препараты реже применяются

при тревоге, что связано с менее выраженным анксиолитическим эффектом (см. табл. 6–3). Основные побочные эффекты гидроксизина – заторможенность и сухость во рту. Антигистаминные препараты не вызывают физической зависимости. При сочетании с алкоголем и наркотическими анальгетиками, другими средствами, угнетающими ЦНС, а также ТЦА они могут усиливать угнетение ЦНС. Другой антигистаминный препарат дифенгидрамин обычно применяется в общей медицине и психиатрии в качестве седативно-снотворного средства (см. гл. 7 «Снотворные»).

Буспирон

Появление буспилона, небензодиазепинового и в целом неседативного анксиолитика, вызвало значительное воодушевление среди психофармакологов более десяти лет назад. Это был первый значимый анксиолитик после бензодиазепинов. В ранних клинических испытаниях буспирон не обнаруживал существенной антипсихотической активности, однако со временем выяснилось, что он оказывает антиагрессивный эффект у приматов и анксиолитический – у человека. Химическая структура буспилона представлена на рисунке 6–2. Патент на буспирон истек в 2001 г. и в настоящее время препарат доступен в США в форме дженерика.

Буспирон не обладает высоким аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, однако может действовать на каналы ионов хлора, связанные с комплексом ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Буспирон обладает небольшим противосудорожным эффектом. Сначала его анксиолитическое действие связывали с дофаминергическими свойствами, хотя центральные дофаминергические эффекты препарата полностью не установлены. Позже возникло предположение, что анксиолитический эффект буспилона обусловлен частичным агонизмом к 5-HT_{1A} -рецепторам. Подобное действие оказывают также гепирон и ипсапирон – сходные с бупропионом по химической структуре противотревожные препараты, которые не влияют на дофаминергическую систему.

Буспирон оказался интересным и одновременно разочаровающим препаратом (Cole J.O., Yonkers K.A., 1995) со свойствами, которые могли бы сделать его препаратом выбора при ГТР и сходных тревожных расстройствах (например, социофобии, смешанных тревожно-депрессивных расстройствах и тревоге у пациентов со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе). По результатам двойных слепых исследований, буспирон

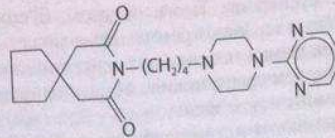


Рис. 6–2. Химическая структура буспилона.

сопоставим по эффективности с диазепамом и превосходит плацебо в амбулаторной терапии тревоги. Согласно опубликованным данным этих исследований, бупирон даже не уступает диазепаму по скорости развития эффекта, несмотря на то что большинство врачей считает бензодиазепины наиболее быстродействующими препаратами. В одном небольшом анализе показано, что у пациентов, ранее принимавших бензодиазепины, эффект бупирона был слабее, чем у пациентов, которые никогда не получали бензодиазепины. Однако несмотря на то, что различия были статистически значимыми, половина пациентов, ранее принимавших бензодиазепины, также отмечали облегчение симптомов на фоне бупирона.

Большинство психиатров и многие врачи полагают, что бупирон действует слабее и медленнее, чем бензодиазепины, и многие считают, что он неэффективен у пациентов, которые ранее принимали бензодиазепины. Такие убеждения ошибочны. Бупирон не оказывает эффекты, свойственные бензодиазепинам, и не облегчает симптомов отмены бензодиазепинов. Если пациентам нравится седация после однократного приема бензодиазепина (большинство недовольны таким действием), они не испытывают «освежающего отдыха» после приема бупирона. К сожалению, и бупирон, и бензодиазепины проявляют полный противотревожный эффект только через 2–4 нед. терапии. Психиатры не считают бупирон эффективным, поскольку редко лечат пациентов с тревогой, которые никогда не принимали бензодиазепины. Врачи первичной помощи узнают от психиатров о сложных схемах дозирования препаратов, которые действуют через несколько недель, поэтому бупирон редко применяется в достаточных дозах (до 30 мг/сут. и выше) в течение 4–6 нед., и его все больше считают неэффективным. В некоторых, но не во всех последних исследованиях показано, что бупирон более эффективен, чем плацебо, при депрессии, сочетании тревоги с алкоголизмом, а также социофобии в дозах 30–60 мг/сут., которые не переносятся в качестве начальных доз и требуют титрования. В связи с этим редко достигается уровень доз, обеспечивающий наилучший эффект бупирона.

Пациенты с тревожными расстройствами обычно не требуют многолетней поддерживающей терапии. При снижении дозы (особенно быстро) или резкой отмене бензодиазепинов состояние может ухудшиться. Пациенты с тревожными расстройствами отмечают, что симптомы отмены напоминают симптомы тревоги, которые вынудили их обратиться за помощью, это их огорчает и приводит к отказу от повторного приема диазепама или алпразолама. Если пациент принимал бупирон, симптомов отмены не развивается. Напротив, наблюдается тенденция к некоторому улучшению состояния в течение 2 нед. после отмены бупирона. Таким образом, бупирон обеспечивает значительно более гибкую терапию тревоги. Врач может легко снизить дозу или отменить бупирон полностью, что позволит точно определить, нужно ли пациенту продолжить прием препарата или нет, не вынуждая пациента страдать от физических симптомов отмены.

Бупирон следует назначать в стартовой дозе по 5 мг 2 раза в сутки, далее следует постепенно повышать дозу до 30–60 мг/сут. Бупирон не помогает

пациентам, которые только что прекратили прием бензодиазепинов. Тем не менее если бупирон добавляют к бензодиазепинам на 2–6 нед., пациент может чувствовать себя «еще лучше», поскольку одновременно получает два противотревожных препарата с разным механизмом действия. Даже если усиления эффекта не происходит, бензодиазепин можно постепенно отменить, что часто не вызывает затруднений (Udelman H.D., Udelman D.L., 1990), стабилизируя состояние пациента с помощью бупирона.

Бупирон хорошо переносят пациенты пожилого возраста с соматическими заболеваниями, он не угнетает дыхание при заболеваниях легких, а также эффективен при органическом расстройстве влечений и тревоге у ВИЧ-инфицированных. Бупирон не вызывает побочных эффектов, связанных с когнитивными функциями и координацией. Одним словом, ожидалось, что этот препарат будет большим достижением в сравнении с бензодиазепинами. Однако его применение в психиатрии ограничивается дополнительным назначением к другим препаратам.

Побочные эффекты бупирона, к которым относятся головная боль, тошнота, головокружение и ощущение напряжения, обычно слабо выражены. В действительности препарат обладает более благоприятным профилем побочных эффектов, чем бензодиазепины. Он не нарушает двигательную координацию и мало взаимодействует с алкоголем. Согласно одной из ранних публикаций, бупирон может провоцировать эскалацию психоза при шизоаффективном расстройстве (эффект, который отражает сложные дофаминергические свойства препарата). Однако при клиническом применении бупирона в США подобного не наблюдалось. С другой стороны, сообщается, что в высоких дозах бупирон ослабляет тяжелую позднюю дискинезию. Как отмечается в главе 11 («Фармакотерапия расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ»), бупирон также сокращает потребление алкоголя при амбулаторном лечении алкоголизма.

Относительные достоинства и побочные эффекты бупирона в сравнении с СИОЗС при лечении ГТР, насколько нам известно, не изучались, поэтому нельзя сделать однозначных выводов по этому вопросу. Можно с уверенностью утверждать, что бупирон вызывает даже меньше симптомов отмены, чем СИОЗС. Выполнено одно контролируемое исследование, в котором венлафаксин XR в дозе 75–150 мг/сут. оказался эффективнее бупирона в дозе 30 мг/сут. и плацебо в терапии ГТР (Davidson J.R. et al., 1999).

Барбитураты

Еще 50–60 лет назад барбитураты были единственной группой препаратов, которые применялись в психиатрии для лечения тревоги или возбуждения. Несмотря на то что барбитураты до сих пор используются в анестезиологии, их назначение в психиатрии в настоящее время происходит крайне редко. Более длительно действующие барбитураты, например фенобарбитал или барбитал, широко применялись для дневной седации, а более короткодействующие барбитураты с предположительно более быстрым началом

действия, например секобарбитал, амобарбитал или пентобарбитал, были популярны в качестве снотворных (подробнее см. гл. 7 «Снотворные»). Амобарбитал особенно часто использовался для дневной седации и в сочетании с D-амфетамином входил в состав смешанного седативного и стимулирующего препарата Дексамилла, который уже не выпускается в США. Фенобарбитал – единственный барбитурат, который в настоящее время широко применяется в клинической практике, в основном при эпилепсии. Он в некоторой степени эффективен как дневной седативный препарат и, возможно, как анксиолитик в дозах 15–30 мг 3–4 раза в день. Он также используется в качестве седативного препарата с длительным действием в некоторых программах детоксикации (в качестве «метадона» из группы барбитуратов) при отмене короткодействующих седативных препаратов и, иногда, алкоголя. Низкий терапевтический индекс и высокий риск зависимости в сравнении с бензодиазепинами привели к тому, что барбитураты вышли из употребления. Тем не менее их широко применяют для анестезии и до сих пор иногда назначают в условиях стационара.

В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, в которых фенобарбитал сравнивался с плацебо, бензодиазепинами или мепробаматом, фенобарбитал был несколько более эффективен, чем плацебо, и менее эффективен, чем новейшие противотревожные препараты. Во многих подобных исследованиях доза фенобарбитала была фиксированной и низкой и его эффективность могла быть занижена условиями испытания. Тем не менее многие пациенты находят седативный эффект фенобарбитала более дисфорическим и неприятным, поэтому его применение как анксиолитика ограничено. У пациентов, которые принимают фенобарбитал для лечения эпилепсии, а также, что более удивительно, у детей и взрослых с СДВГ в анамнезе фенобарбитал может в действительности усиливать гиперактивность и дезорганизацию поведения. Иногда повышенная гиперактивность и нарушения поведения могут провоцироваться противоэпилептическими препаратами, содержащими фенобарбитал. Мепробамат и бензодиазепины также могут усиливать симптомы СДВГ.

Вполне возможно, что амобарбитал или другие барбитураты относительно короткого действия, в отличие от фенобарбитала, могут быть так же эффективны, как бензодиазепины, при лечении тревоги в дневное время. Некоторые из этих препаратов имеют показания для дневной седации, из них с этой целью иногда применяется бутабарбитал (Бутисол). (Формы выпуска и дозировки – см. табл. 6–3; химическая структура барбитуратов – см. рис. 6–3.) Пока не проводилось качественных контролируемых клинических исследований таких короткодействующих и, возможно, вызывающих в меньшей степени дисфорию и в большей степени эйфорию барбитуратов в сравнении с бензодиазепинами. Кроме того, для такого сравнения мало оснований, поскольку очевидно, что барбитураты в большей степени способны вызывать зависимость и злоупотребление, чем большинство бензодиазепинов, даже диазепам. Еще один недостаток барбитуратов, сходных с амобарбиталом – низкая летальная доза: это может быть 1000 мг при однократном приеме.

Таблица 6–3. Другие противотревожные/дневные седативные препараты			
Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Диапазон доз, мг/сут.
Барбитураты	Амобарбитал	Порошок для приготовления инъекционного раствора; флаконы 250 и 500 мг	60–150
		Таблетки: 15; 30; 50; 100 мг	45–120
		Эликсир: 30 мг/5 мл (480 мл)	
		Таблетки: 32; 50; 100 мг	150–200
		Раствор для инъекций: 50 мг/мл (флаконы 20; 50 мл)	150–200 однократно (до 500 мг)
Мепробамат	Бутисол	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	30–120
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
		Эликсир: 20 мг/5 мл (480 мл)	
		Раствор для инъекций: 65 мг/мл, 130 мг/мл (шприцы 1 мл, флаконы для однократного введения)	
Пентобарбитал	Мебарал	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	1200–1600
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Фенобарбитал	Нембутал	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Нордренергические препараты	Кларинал	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Кларинал	Милтоун	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Мепробамат	Катапрес	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Нордренергические препараты	Катапрес TTS	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	
Клонидин	Дюраклон	Таблетки: 15; 30; 60; 100 мг	0,2–0,6
		Таблетки: 16,2; 32,4; 64,8; 97,2 мг	

Таблица 6-3. Другие противотревожные/дневные седативные препараты (окончание)

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Диапазон доз, мг/сут.
Пропранолол	Индерал	Таблетки: 10; 20; 40; 60; 80; 90 мг Концентрат: 80 мг/мл (30 мл) Раствор для перорального приема: 20 мг/5 мл, 40 мг/5 мл (500 мл) Раствор для инъекций: 1 мг/мл (ампулы 1 мл) Капсулы: 60; 80; 120; 160 мг	60–160
Антигистаминные препараты			
Гидроксизина гидрохлорид	Атаракс	Таблетки: 10; 25; 50; 100 мг Сироп: 10 мг/5 мл (120 мл, 480 мл) Раствор для инъекций: 25 мг/мл, 50 мг/мл (однородный флакон 1 мл, многодозовый флакон 10 мл)	200–400 50–100
Гидроксизина пмаоат	Вистарил	Капсулы: 25; 50; 100 мг Суспензия: 25 мг/5 мл (120 мл, 480 мл)	200–400
Другие Бупирон	БуСпар	Таблетки: 5; 7,5; 10 мг Делимые таблетки: 15; 30 мг	15–60

Примечание. Подробнее об антидепрессивных свойствах анксиолитиков см. гл. 3 «Антидепрессанты».

* 16,2 мг равняется 1/4 грамма (1/4 от 0,0648 г); 32,4 – 1/2 грамма и т.д.

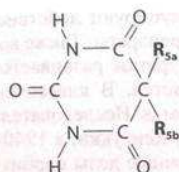
» Постепенное высвобождение.

Кроме того, барбитураты индуцируют действие ферментов, которые метаболизируют другие важные препараты. Также возможно, хотя и не доказано, что толерантность к барбитуратам развивается несколько быстрее, если их доза постепенно повышается. В классическом исследовании H. Isbel и соавт. (1950), выполненном в Исследовательском центре зависимости от препаратов в Лексингтоне, Кентукки, в 1940-х годах пациенты, которые получали очень высокие суточные дозы барбитуратов, жаловались на синдром отмены, испытывая такую сильную атаксию и нарушения координации, что падали при попытке ходить, а их речь была смазанной. Это свидетельствует о том, что толерантность к противотревожному и/или эйфорическому эффекту барбитуратов развивается быстрее, чем толерантность к эффектам препарата, связанным с психомоторными функциями.

Амобарбитал натрия (Амитал) в виде раствора для парентерального введения

Амобарбитал натрия (Амитал) в виде раствора для парентерального введения имеет в основном историческое значение, однако может играть определенную роль в психиатрии. Для купирования возбуждения при нарушениях поведения и психотических расстройствах препарат назначается внутримышечно в дозах от 50 до 250 мг в зависимости от массы тела пациента и степени возбуждения. Парентеральное введение амобарбитала натрия имеет одно из важных преимуществ перед парентеральным введением антипсихотиков, например хлорпромазина, галоперидола или локсапина: эффект амобарбитала развивается быстрее, примерно через 10–20 мин, и при развитии эффекта препарат действует как снотворное, а не как транквилизатор. Нам неизвестны систематические исследования целесообразности применения амобарбитала в сравнении с лоразепамом, хлорпромазином или галоперидолом при лечении острых нарушений поведения, требующих только однократной инъекции. Преимущество амобарбитала, как было указано, состоит в том, что он быстро вызывает сон. Недостаток амобарбитала заключается в том, что после пробуждения пациента препарат не проявляет остаточной антипсихотической активности, которая могла бы скорректировать последующее поведение. Несмотря на то что ранее при длительном психотическом возбуждении амобарбитал вводили внутримышечно по несколько раз в день, нет оснований предполагать, что он обладает стойким антипсихотическим действием или оказывает длительный положительный эффект. Предполагается, что чрезмерно частые инъекции приводят к развитию толерантности, а иногда и делирия. Согласно опыту применения в стационаре, лоразепам внутримышечно в дозе 1–2 мг так же эффективен, но более безопасен, чем амобарбитал.

Амобарбитал внутривенно применялся в психиатрии для неотложной помощи, чтобы вызвать сон анестетического типа в течение нескольких минут. Для внутривенных инфузий амобарбитал обычно применяется в растворе 50 мг/мл со скоростью введения 1 мл за 60 с до суммарной дозы 350 мг, с титрованием в зависимости от эффекта. Если показано такое «анестети-



Вещество	R _{sa}	R _{sb}
Амобарбитал	Этил	Изопентил
Апробарбитал	Аллил	Изопропил
Бутабарбитал	Этил	втор-бутил
Пентобарбитал	Этил	1-метилбутил
Фенобарбитал	Этил	Фенил
Секобарбитал	Аллил	1-метилбутил

Рис. 6–3. Общие химические формулы барбитуратов.

ческое» применение амобарбитала, врачу следует внимательно следить за дыханием и другими витальными функциями пациента и вводить препарат медленно, чтобы не подавлять дыхание. Основная опасность при подобном лечении, помимо подавления дыхательного центра, — потенциально летальный ларингоспазм при раздражении гортани и верхних дыхательных путей, что бывает очень редко. Барбитураты, безусловно, также могут вызывать кризы при острой перемежающейся порфирии.

Внутривенное введение амобарбитала в дозе 100–300 мг, а иногда и больше, может также использоваться для амиталовых интервью с ретормаживанием для обследования пациента при определенных психических расстройствах. При медленной инъекции амобарбитала в течение 5–10 мин у большинства психически больных возникает состояние релаксации и легкой интоксикации с замедлением речи, во время которого пациенты охотнее и подробнее говорят о своем состоянии и прошлых событиях. Иногда пациенты в таких условиях сообщают информацию, которую ранее скрывали от психиатра. Несмотря на то что амобарбитал называют «сывороткой правды», из этого ни в коем случае не следует, что информация, полученная от пациента под действием амобарбитала, более достоверна, чем сведения, предоставленные пациентом без действия барбитурата.

Амиталовые интервью разработали во время Второй мировой войны R. Grinker и J. Spiegel (1945) в качестве метода лечения тяжелого утомления, связанного с участием в боевых действиях. В типичных случаях солдаты возвращались с поля боя с мутизмом неясного происхождения, выглядели странно, дрожали, были парализованы страхом, дисфоричны и не могли совершить никаких действий. Они либо полностью теряли способность говорить, либо отвечали на вопросы только отдельными словами и выглядели так, будто не могли эмоционально переработать травматичные события,

которые только что пережили. Под действием внутривенного амобарбитала такие солдаты образно и эмоционально насыщенно рассказывали о своих ужасных впечатлениях, и эта форма катарсиса часто ослабляла внутреннее напряжение и давала возможность вести себя более адекватно и упорядоченно, а также снижала уровень тревоги. Обоснованно предположить, что амобарбитал может быть эффективен при подобных состояниях, которые напоминают острый травматический стресс.

Амиталовые интервью также применялись, и часто успешно, при истерической амнезии. В таких случаях под действием барбитурата большинство пациентов, но не все восстанавливают подавленные воспоминания и рассказывают о важных событиях из прошлого. Такие беседы можно использовать как при эпизодах изолированной амнезии (например, после изнасилования, нападения или убийства), так и при амнезии всей жизни.

Амобарбитал внутривенно также иногда эффективен для лечения истерического паралича и других конверсионных симптомов. В случае острого ПТСР, а также после военных действий или другой тяжелой психотравмы эффект препарата настолько велик, что маловероятно ожидать подобного эффекта от плацебо. То же относится к применению амобарбитала при фугах, состояниях амнезии и истерическом параличе. Бензодиазепины, в первую очередь лоразепам в растворе, также могут быть эффективны, не подавляя дыхание. Опубликованы единичные сообщения о том, что стимуляторы, которые не выпускаются в лекарственных формах для парентерального введения, полезны в сочетании с амобарбиталом при разговорной терапии.

Интересно отметить, что в начале 1960-х годов введение амобарбитала внутривенно использовали для определения порога седации — дозы, при которой замедляется речь, или появляются изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), или возникают другие явления. Пациенты с психотической депрессией по DSM-II (American Psychiatric Association, 1968) (например, тяжелой, с психомоторной заторможенностью, возможно, бредом) достигали порога седации при значительно более низких дозах, чем пациенты с «невротической» депрессией (например, тревожной, менее тяжелой) (Shagass C. et al., 1956).

После введения в практику амиталовых интервью для улучшения контакта при психотерапии применялось множество других препаратов, включая амфетамин, который одно время выпускался в ампулах для внутривенного введения именно в этих целях, а также тиопентал натрия — барбитурат с более быстрым и коротким действием. Затем появился диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) для перорального приема в дозах 50–300 мкг (см. далее) и другие галлюциногены, например псилоцибин, а затем Экстази (МДМА; метиленидиоксиметамфетамин). Все эти препараты делают пациента более разговорчивым. Труднее убедительно доказать, что они ускоряют и повышают эффект психотерапии.

Исследования галлюциногенов дали противоречивые результаты. Ни один из этих препаратов в настоящее время не применяется в медицине. В единственном сравнительном наблюдательном исследовании ЛСД в лечении паци-

ентов с социопатией в стационаре (Shagass C., Bittle R.M., 1967) показано, что инсайт и улучшение поведения исчезали приблизительно через 6 мес.

Кататония

Кататония, «падчерица психиатрии», обычно распознается, только когда развивается мутизм и обездвиженность, несмотря на то что синдромальный диагноз можно поставить на основании других признаков. Ранее кататония считалась формой шизофрении, однако в настоящее время установлено, что в большинстве случаев диагностируется аффективное расстройство, однако кататония может быть проявлением шизофрении, бредовой мании или расстройства, связанных с интоксикацией. В главе о противотревожных препаратах кататонии посвящен отдельный раздел, поскольку в лечении обычно очень эффективны седативные средства (амобарбитал натрия – в 1950-х годах и бензодиазепины – в последние десятилетия) и неэффективны нейролептики. Вероятно, что злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – это вариант кататонии, вызванный нейролептиками. Если седативные препараты при систематическом введении в высоких дозах (см. ниже) быстро (за минуты или часы) не ослабляют симптомы, на ранних этапах кататонии практически всегда эффективна ЭСТ, которая также может применяться и в качестве поддерживающей терапии в целях профилактики рецидивов (Fink M., 2001b).

При медленном внутривенном введении амобарбитала натрия (50 мг/мл, 1 мл/мин) или лоразепама (1–2 мг) врач может осторожно титровать дозу и контролировать седацию, наблюдать выход пациента из ступора и избежать угнетения дыхания. Однако даже при таком осторожном введении препарата процедуру необходимо проводить только в медицинском учреждении, в котором есть аппарат для подачи кислорода и каталка, а также есть условия для интубации и трахеотомии. Эти возможности практически всегда остаются невостребованными, однако при раздражении гортани и глотки амобарбитал натрия может вызвать летальный побочный эффект – ларингоспазм. Неизвестно, безопасен ли в этом отношении лоразепам.

Учитывая эту опасность, следует отметить, что многие пациенты с кататоническим ступором расслабляются, приходят в сознание, разговаривают, едят, пьют воду и ведут себя спокойно в течение 1–4 ч после инъекции амобарбитала. Это одно из наиболее примечательных событий в лечении психических заболеваний. По опыту одного из авторов (Cole J.O.), большинство пациентов с острым ступором после пробуждения не проявляли признаков психоза и не понимали, почему они не могли двигаться и говорить. У некоторых, безусловно, наблюдался бред, и у них диагностировали шизофрению. Повторные инфузии амобарбитала 2 раза в день позволяли персоналу кормить и поить пациентов в кататоническом ступоре, но, по-видимому, не влияли на сроки возобновления ступора.

При кататоническом ступоре часто эффективна монотерапия лоразепамом. M.Fink и его сотрудники в Университете Стоуни-Брук начинали лечение

с лоразепама в дозе 3 мг/сут. дробно и повышали дозу каждый день или через день до 16 мг/сут. Пациентов с кататонией необходимо как можно быстрее подготовить к ЭСТ, и, если курс лоразепама оказывается неэффективен, или следует назначить не менее 6 надпороговых судорожных припадков, даже если улучшение наступает, например, после третьего сеанса ЭСТ. Даже после быстрого улучшения уже через 2 или 3 сеанса преждевременная отмена ЭСТ часто приводит к регрессу состояния (Petrides G., Fink M., 1996).

При кататоническом возбуждении и бредовой мании одинаково эффективны бензодиазепины и последующая ЭСТ (если она необходима).

Сообщается, что бензодиазепины также эффективны при ЗНС. Эти препараты могут быть менее токсичны, чем дантролен или бромкриптин. При ЗНС прежде всего необходимо обеспечить снижение температуры тела, а при неэффективности фармакотерапии можно применять ЭСТ.

Во всех случаях острой кататонии показана поддерживающая терапия в течение 6 мес. Может потребоваться введение лоразепама в дозе 2–6 мг/сут. в течение 6 мес. Может потребоваться введение лоразепама в дозе 2–6 мг/сут., а также усиление поддерживающей терапии при помощи ЭСТ (1 раз в 2 нед., 1 раз в месяц или два месяца). Один из вариантов – использовать регулярную схему, другой – возобновить ЭСТ в первые 48 часов при любых признаках рецидива.

Междисциплинарное предостережение: неврологи иногда трактуют нарушения на ЭЭГ между припадками во время лечения ЭСТ как признаки энцефалита и отменяют необходимую ЭСТ (Petrides G. et al., 2001).

Очевидно, беседа в условиях амиталового интервью может быть эффективна в тех редких случаях, когда у пациента с кататоническим мутизмом, доставленного в реанимацию или психиатрическое отделение, невозможно установить личность, выяснить имя и адрес, не говоря уже об анамнезе и установлении вероятного психиатрического диагноза. В таких случаях амобарбитал при внутривенном введении позволяет прояснить ситуацию. Тем не менее его следует применять только после исключения других соматических или фармакологических причин мутизма или нарушенного сознания. Для выведения пациента из подобного ступора лоразепам внутримышечно не менее эффективен, чем амобарбитал натрия.

Мепробамат

Мепробамат – еще один препарат, который имеет историческое значение и в настоящее время практически не применяется в медицине. Мепробамат занимает промежуточное положение между бензодиазепинами и барбитуратами как фармакологически, так и исторически. Впервые этот препарат был выпущен в 1956 г. и был разработан на основе миорелаксанта со сходной химической структурой – мефенезина. Мепробамат, структура которого представлена на рисунке 6–4, обладает миорелаксирующим и седативным действием, однако изначально его считали противотревожным средством. На основании многообещающих результатов немногочисленных неконтролируемых исследований в терапии тревоги препарат был одобрен в те времена,

когда FDA требовало доказательства только безопасности, но не эффективности. Сразу после регистрации мепробамат получил широкое признание в национальных масштабах, ему было посвящено множество публикаций в популярной прессе. Мепробамат оказывает противосудорожное действие, в основном при абсансах. Его противотревожный эффект у лабораторных животных блокируется налоксоном. Тем не менее, несмотря на меньшую токсичность, чем у барбитуратов, мепробамат оказался менее безопасным, чем бензодиазепины. Учитывая современное многообразие препаратов, все труднее оправдать применение мепробамата.

Пиковая концентрация препарата в крови достигается через 1–3 ч после перорального приема. Препарат гидроксигируется в печени, затем гидроксильная группа заменяется на глюкуронид и препарат выводится через почки. Его период полужизни составляет 6–17 ч при однократном введении и увеличивается при многократном приеме. При передозировке с целью самоубийства таблетки мепробамата образуют камень (безоар) в желудке, который, если его не удалить гастроскопически, может разломиться и вызвать повторную кому после периода улучшения состояния пациента.

Мепробамат не взаимодействует с бензодиазепиновыми или ГАМК-рецепторами. По-видимому, он действует за счет потенцирования эффекта эндогенного аденозина. Препарат блокирует обратный захват аденозина, который сам по себе обладает седативным действием. Кофеин является антагонистом аденозина.

В настоящее время очевидно, что в качестве анксиолитика мепробамат так же эффективен, как диазепам или хлордиазепоксид (Cole J.O., Yonkers K.A., 1995), хотя очных сравнительных контролируемых исследований эффективности мепробамата и бензодиазепинов не проводилось.

Обычно в клинической практике мепробамат применяют в дозах 400 мг 3–4 раза в сутки, что приблизительно соответствует 5 мг диазепама 3–4 раза в сутки (см. табл. 6–3).

Основные побочные эффекты – седация и нарушение координации. Препарат относительно безопасен при передозировке (он менее опасен, чем барбитураты средней продолжительности действия, например пентобарбитал, однако значительно более опасен, чем диазепам). Препарат вызывает физическую зависимость и толерантность в той же степени, что и барбитураты и бензодиазепины. При относительно низких в клиническом отношении дозах мепробамата (например, 3200 мг, или 8 табл. по 400 мг) могут развиваться тяжелые симптомы отмены, например судороги, ажитация и делирий.

В настоящее время трудно выявить какие-либо уникальные преимущества мепробамата в качестве противотревожного препарата (Cole J.O., Yonkers K.A., 1995). Это достаточно эффективное и приемлемое снотворное в дозах 400–800 мг/сут. на ночь. В клинической практике мы наблюдали пациентов с тревогой, у которых была выраженная субъективная непереносимость бензодиазепинов, что проявлялось ажитацией, дисфорией и неусидчивостью на фоне приема одного или нескольких препаратов этой группы. Некоторые из этих пациентов достаточно хорошо переносили мепробамат, возможно

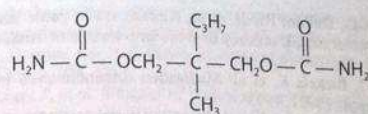


Рис. 6–4. Химическая структура мепробамата.

потому, что его механизм действия значительно отличается от такового бензодиазепинов. Насколько нам известно, мепробамат не исследовался в качестве средства терапии акатизии и панического расстройства, при которых эффективны некоторые бензодиазепины. Сообщается, что с появлением требования выписки учетного тройного рецепта для назначения бензодиазепинов в штате Нью-Йорк (а именно после внесения бензодиазепинов в Список II) резко увеличилось использование мепробамата, который остался в Списке IV. Это неблагоприятное последствие законодательного акта, поскольку мепробамат менее безопасен, чем бензодиазепины.

Некоторые пожилые больные получали поддерживающую терапию мепробаматом в течение многих лет. В таких случаях целесообразно продолжить терапию этим препаратом. В одном исследовании показано, что многие пожилые больные во Флориде считают прием мепробамата весьма полезным (Hale W.E. et al., 1988).

Стоит упомянуть о Депроле, который больше не выпускается, – комбинированном препарате, разработанном для лечения депрессии. В таблетке Депрола содержалось 400 мг мепробамата и 1 мг бензактина гидрохлорида. В последующем не удалось получить доказательств антидепрессивных свойств бензактина, несмотря на то, что это антихолинергическое вещество, которое, как предполагалось, могло обладать таким действием. В одном исследовании, выполненном много лет назад, в которое включались пациенты с шизофренией, было показано, что бензактин в условиях монотерапии усиливает галлюцинаторное и психотическое поведение. Тем не менее в нескольких исследованиях показана эффективность Депрола у некоторых пациентов с депрессией, возможно, более высокая, чем эффективность его компонентов в отдельности. Вопрос об этом остается спорным, поскольку препарат уже не применяется.

Литература

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
- Baer L, Greist JH: An interactive computer administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. J Clin Psychiatry 58 (12, suppl): 23–28, 1997