



Дифференциальный подход к фармакотерапии тревожных расстройств



Сателлитный симпозиум «Дифференциальный подход к фармакотерапии тревожных расстройств» занял на XV Съезде психиатров России особое место. Во-первых, обозначенная тема чрезвычайно актуальна для нашего времени, во-вторых, председатели – выдающиеся ученые, чьи имена известны по многочисленным научным публикациям. В-третьих, в последние годы нам не так часто приходится гордиться достижениями отечественных фармпроизводителей, тем приятнее, что речь на симпозиуме шла о препаратах, проверенных временем – Феназепаме® и недавно вернувшимся в Россию Тералиджене® (алимемазине). Эти психотропные препараты давно стали неотъемлемой частью современной психиатрии и неврологии (производитель – одна из крупнейших российских компаний ОАО «Валента Фарм»).

В плену тревоги

Симпозиум открыл д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **А. Б. Смулевич**. Свое выступление он посвятил гене-

рализованному тревожному расстройству (ГТР) – дискуссионной проблеме, которая, по его мнению, «еще не вполне понятна психиатрам и несет куда больше вопросов, нежели ответов». Он представил слушателям исторический аспект заболевания: от концепции

эмоциональных иллюзий Ф. Мореля и тревожного синдрома, описанного З. Фрейдом, до работ российских психиатров XX века С. А. Суханова и В. А. Гиляровского. Затем А. Б. Смулевич перешел к освещению современного понимания этой проблемы. **Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)** – заболевание, характеризующееся стойким и чрезмерным чувством тревоги. Его ярко выраженные симптомы хорошо известны психиатрам – беспокойство, волнение, дурные предчувствия и страх перед несчастными случаями, болезнями, другими неприятностями; нервное напряжение, быстрая утомляемость, раздражительность, дрожь, мышечное напряжение, нарушение сна, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в эпигастральной области. Эти признаки ГТР отражены в международной классификации болезней (F41.1 по МКБ 10). Мнение, «что ГТР не представляет единой диагностической категории, а отражает, скорее, особый тревожный феномен, возникающий при разных диагнозах; что этот диагноз вообще не имеет смысла, так как подобные состояния в силу неспецифичности проявлений могут встречаться в рамках неврозов, психогенных реакций, психопатий тревожно-мнительного типа и т.д.», достаточно распространено среди психиатров. Существуют, впрочем, и противоположные взгляды на ГТР. А. Б. Смулевич разделяет точку зрения одного из создателей теории тревоги Д. Барлоу



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

(D. Barlow), что «ГТР – это агрегатная составляющая большинства тревожных расстройств и выступает в качестве их платформы. С точки зрения клинической практики, именно на фоне ГТР развиваются и панические атаки, и различные фобии».

Преждевременные слухи

После выступления А. Б. Смулевича, коснувшегося теоретических аспектов проблемы (включая многочисленные дебаты ученых вокруг диагноза «генерализованное тревожное расстройство»), доклад д.м.н., профессора, руководителя отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии **С. Н. Мосолова** «Роль бензодиазепиновых транквилизаторов в лечении тревожных расстройств» казался однозначным и бесспорным.

Несмотря на теоретические дискуссии вокруг ГТР, врачам-практикам все равно приходится лечить больных с симптомами этого заболевания. Каждый клиницист при тревожном расстройстве наблюдает три главных симптома: тревожный аффект, вегетативную соматоформную симптоматику и фобический компонент. «Все эти составляющие тревожного синдрома создают, фактически, порочный круг, потому что одно рождает другое и приводит к постепенному прогрессированию заболевания», бороться с которым возможно только при условии комплексного сочетания психотерапии и фармакотерапии. Причем речь идет не о временном купировании навязчивых состояний или панических атак, а о длительном лечении (как и при любом другом хроническом заболевании).

Перечисляя психотропные лекарственные средства, используемые при лечении ГТР, С. Н. Мосолов отметил: «Здесь присутствуют все группы антидепрессантов нескольких поколений. На первом месте, безусловно, стоят бензодиазепины. Находят свое применение и старые препараты

(барбитураты), и относительно новые (агонисты серотониновых рецепторов), и нейрометаболические стимуляторы с анксиолитическим седативным действием. Используются нейролептики (традиционные и нейролептики с седативным действием), атипичные антипсихотики, бета-блокаторы, купирующие вегетативное проявление тревоги, антиконвульсанты. Не стоит забывать и о фитопрепаратах». Таким образом, в нашем распоряжении имеется достаточно большой арсенал средств. Не стоит забывать, что до XX века традиционным способом «лечения» беспокойства был алкоголь. Позже стали применяться соли брома и барбитураты, которые, впрочем, также не решали проблем пациентов, усугубляя их положение побочными эффектами (подавление центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, токсические отравления, зависимость и пр.). Долгие годы фармакологи предпринимали попытки создать транквилизатор, эффективно справляющийся с беспокойством без влияния на физиологию. Только в 1950-х гг. ученые из Лабораторий Роше синтезировали новую группу соединений – бензодиазепины. Первые же тесты с этими препаратами на животных показали успокаивающий и расслабляющий эффекты (сходные с действием барбитуратов). Кроме того, у нового соединения было очень важное преимущество – низкая токсичность. Первый из бензодиазепинов – хлордиазепоксид (Librium) – был создан в 1960 году. Через три года появился более сильный его «собрат» – диазепам (Valium). Всего несколько лет потребовалось, чтобы эти препараты стали лидерами на рынке в данной категории лекарств. Это неудивительно, учитывая спектр их клинического действия: анксиолитический, транквилизирующий, седативный, миорелаксирующий, противосудорожный, гипнотический, вегетостабилизирующий эффекты. У некоторых препара-



А. Б. Смулевич

тов этого класса выделяют также психостимулирующий эффект, тимоаналептический компонент, антифобическое действие.

С. Н. Мосолов подчеркнул еще одну особенность этого класса препаратов: «90% респондентов на вопрос о критериях выбора препарата для лечения генерализованной тревоги отвечают – скорость наступления эффекта. Отсюда становится понятной востребованность у психиатров бензодиазепинов, быстродействующих, быстро снимающих симптомы препаратов».

До последнего времени бензодиазепиновые транквилизаторы были единственным средством облегчения проявлений тревоги, хотя показания к их применению





С. Н. Мосолов

не ограничиваются тревожными расстройствами. Назначение этих препаратов возможно при соматических заболеваниях, соматоформной вегетативной дисфункции, психовегетативном синдроме, расстройстве сна и т. д. Препараты этого класса эффективно усиливают седативное действие нейролептиков при любых формах возбуждения (при обострении шизофрении, психопатических реакциях, эпилепсии, других психоневрологических расстройствах, включая экстрапирамидные). Широко распространены бензодиазепины и в общей медицинской практике (перед оперативными вмешательствами, анестезией, в стрессовых ситуациях). Данные зарубежных исследований показывают, что в соматических стационарах их принимают от 70 до 90% больных (часто как снотворное).

«Все было бы хорошо, – сетовал С. Н. Мосолов, – если бы в 80-е годы прием бензодиазепиновых препаратов не начал приобретать массовый характер. Так в 1989 г. в Великобритании их принимала четверть населения, причем около 45% из них – эпизодически, а остальные – ежедневно, хотя бы 1–2 месяца (30% – более года). В США в 1990 г. – более четверти населения (в 1979 г. – 15%) использовали бензодиазепины. То же са-

мое наблюдалось и в других странах. Естественно, такая ситуация вызывала тревогу у специалистов, и психиатры выработали единую консенсусную рекомендацию по ограничению длительности применения бензодиазепинов (не более 2–4 недель). Единственным исключением стал препарат алпразолам (при лечении панического расстройства) – его применение разрешено до 3 месяцев.

В свое время мы предложили несколько вариантов для минимизации риска развития зависимости, синдрома отмены при применении бензодиазепинов:

- ограничение длительности курса и дозы (контроль явления тахифилаксии);
- ограничение скорости эскалации дозировок, включая самопроизвольное повышение дозы;
- ограничение применения их у пациентов с признаками зависимости к психоактивным веществам в анамнезе;
- проведение психообразовательной работы;
- крайне медленная отмена лекарственных средств с медленной титрацией в течение 6 недель;
- терапия прикрытия (назначение средств типа бета-блокаторов или нейрометаболических стимуляторов с подключением активной психотерапии);
- соблюдение рационального подхода с ограничением симптоматического лечения и полипрагмазии;
- предварительное, на ранних этапах, отсеивание пациентов с гипертрофированной установкой на лечение и склонностью к самолечению».

Помимо названных ограничений, существуют и другие противопоказания к широкому использованию бензодиазепинов в практике. Это возможность возникновения таких побочных эффектов, как нарушения кратковременной памяти и внимания, парадоксальные реакции с возбуждением, излишняя нейрорелаксация с нарушением мотор-

ной координации и появлением дизартрии, расстройства со стороны сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, пищеварительной систем. Перечисленные побочные эффекты возникают при неправильном использовании бензодиазепинов (например, когда больной самостоятельно повышает дозу).

К 1998 г. употребление бензодиазепинов в США уменьшилось почти на 60%. В России число выпускаемых транквилизаторов сократилось примерно в 3 раза. Еще один важный факт: с 1990 г. в мире не было зарегистрировано ни одного нового бензодиазепинового препарата. Наиболее часто за рубежом применяются такие препараты, как лоразепам, и в качестве снотворных – золпидем и оксазепам. В России самым назначаемым препаратом из всей группы анксиолитических средств является Феназепам® (с 2007 г. эта торговая марка принадлежит ОАО «Валента Фарм») – 73%. Это довольно устойчивые данные на протяжении нескольких лет.

Создание Феназепама® – один из ярких эпизодов в истории отечественной фармакологии. В начале 1970-х гг. группа ученых под руководством академика В. В. Закусова получила государственный заказ на создание отечественного транквилизатора (советской армии нужен был мощный атарактик – средство, подавляющее страх). Молекулу синтезировали в Одесском физико-химическом институте АН УССР (автор – С. А. Андронати). С разработкой Феназепама® тесно связаны и имена других блестящих ученых – С. Б. Середениной и Т. А. Ворониной (фармакологический скрининг, отбор и изучение); Г. Я. Авруцкого и Ю. А. Александровского (клиническая эффективность и безопасность). Все они в 1980 г. получили Государственную премию СССР, а уникальный препарат (не имеющий аналогов в мире) стал надежным помощником психиатров.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

Главные клинические мишени Феназепама® – тревожный синдром и нарушения сна. По сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами, именно у него наблюдается самый выраженный противотревожный эффект. Исследования показали, что препарат наиболее эффективен при лечении нарушений невротического характера, основной причиной которых является тревога. С первых же часов его применения наблюдается значительное уменьшение тревожного напряжения, раздражительности, нарушений сна, соматовегетативных расстройств (широко применяется в кардиологии). Результаты одной из экспериментальных работ, проведенных в институте фармакологии РАМН, показывают, что в экспериментальных тестах по анксиолитической активности немногие препараты могут быть сравнимы с Феназепамом® по критерию эффективности дозы.

Бензодиазепины существенно различаются по периоду полувыведения – это критический показатель для выбора транквилизатора в тех случаях, когда, например, в качестве снотворного препарата нужны короткодействующие бензодиазепины.

Еще одна замечательная особенность Феназепама® – он самый безопасный бензодиазепиновый транквилизатор (в 2,6 раза менее токсичен, чем диазепам и в 3,8 раза, нежели хлордиазепоксид), что обусловлено широким «коридором» между терапевтической и токсической дозами. Его длинный период полувыведения (150 часов!) не позволяет развиваться так называемому «синдрому отдачи», присущему другим бензодиазепинам.

«К числу несомненных достоинств бензодиазепиновых транквилизаторов относятся быстрота и мощность анксиолитического эффекта, без которых крайне сложно обойтись при купировании пароксизмальных

форм тревоги (таких как панические атаки). И, конечно, вегетостабилизирующий эффект, которым обладают немногие антидепрессанты, а также достаточно высокая безопасность при лекарственном взаимодействии. Нельзя забывать и о высокой экономической эффективности. Поэтому слухи о преждевременной смерти бензодиазепинов сильно преувеличены. Я думаю, этот класс препаратов, в том числе и Феназепама®, еще долго будет востребован нашими врачами», – считает профессор А. Б. Мосолов.

Возвращение легенды

Безусловно, психотропные средства нового поколения, благодаря своему избирательному действию и лучшей переносимости, завоевывают прочные позиции в терапии психических расстройств. Но всегда ли правы врачи, переводя своих пациентов «по шаблону» на «новые» препараты только потому, что у них, по утверждениям производителей, меньше выражены побочные эффекты? На этом симпозиуме психиатры неоднократно убеждались: далеко не все «старые» и почти забытые лекарственные средства справедливо отправлены «на покой». Среди препаратов, которые вошли в психиатрическую практику десятилетия назад, есть такие, которые могут весьма успешно конкурировать с «новыми» и по безопасности, и по эффективности. Одному из них был посвящен доклад «Аспекты фармакологической активности препарата Тералиджен® (МНН алимемазин)» д.м.н., заведующего отделением соматогенной психической патологии Научного центра психического здоровья РАМН **С. В. Иванова**.

«Речь пойдет о препарате, который психиатрам со стажем хорошо знаком, но в силу непонятных причин он на долгое время исчез с нашего рынка и только благодаря фармацевтической компании «Валента Фарм» был реинкарнирован



С. В. Иванов

под новым названием. Раньше его знали как Терален, сейчас – Тералиджен®».

В 1958 г. в лаборатории французской фирмы «Theraplix» впервые синтезировали алимемазин. Этот препарат стал беговорочным лидером рынка в своем сегменте как в Европе, так и в Америке. В Канаде алимемазин выпускался под брендом «Panecil»; в США – «Temaril», «Theralen» – во Франции и Италии, «Repelitin» – в Германии, «Vallergan» – в Англии, «Терален» – в СССР.

Алимемазин – это производный фенотиазина (10-(3-диметиламино-2-метилпропил)-фенотиазина гидротартрат) и по химической структуре «близкий родственник» хорошо известных аминазина, дипразина, левомепромазина (тизерцин). Он практически близнец тизерцина – отсутствует только одна метильная группа. Однако свойства у него совсем иные. Алимемазин оказался довольно интересным лекарственным средством. Этим объясняется и не вполне привычный для антипсихотиков (особенно старых классических нейролептиков), и для транквилизаторов бензодиазепинового ряда спектр применения.

С 1960-х годов фармакологические свойства алимемазина активно изучались во многих клиниче-



ских исследованиях и за рубежом, и в России. Достоверно установлено мягкое противотревожное, вегетостабилизирующее, снотворное действие, отсутствие выраженной токсичности, а также противоаллергические свойства. Алимемазин обладает менее выраженным адренергическим действием (например, по сравнению с аминазином), и уступает ему по выраженности антиэметического и общего депримирующего действия. При этом он превосходит аминазин по своему действию на общий тонус вегетативной нервной системы, по спазмолитическому действию на гладкую мускулатуру, кроме того, у него наблюдается антигистаминный и антисеротониновый эффекты (которых практически нет у аминазина). Обладая нейролептическими и анксиолитическими свойствами, алимемазин характеризуется меньшим паркинсоническим и гипотензивным действием, чем другие производные фенотиазина.

«На основании этих свойств был определен спектр расстройств, при которых препарат успешно применялся, – считает С. В. Иванов, – и при которых его следует применять и сейчас. Это, в первую очередь, невротические и неврозоподобные расстройства (включая тревожно-фобические, ипохондрические, соматоформные, сюда же относятся конверсионные

и диссоциативные расстройства), как в рамках патологической динамики личности, реактивного состояния и соционевротических расстройств, так и в рамках вялотекущей шизофрении (особенно в угрозоподобной форме)».

При лечении психотических расстройств алимемазин позволяет смягчить проявления состояний психомоторного возбуждения, галлюцинаций и нормализовать сон. Он используется в терапии депрессий (в первую очередь депрессий с тревожной и с ипохондрической симптоматикой), особенно в сочетании с другими препаратами для усиления эффекта антидепрессантов. Во многих исследованиях отмечается, что результаты лечения алимемазинотерапией зависят не столько от нозологической принадлежности депрессивного синдрома, сколько от его клинических особенностей – наличия агитации, тревоги и аффективно-напряжения.

Уже в течение первых дней лечения малыми дозами (от 15 до 75 мг в сутки) алимемазина исследователи наблюдают у больных снижение общего аффективного напряжения и тревоги. Вслед за периодом транквилизирующего действия (спустя 1,5–2 недели) первостепенное значение приобретает прямой тимоаналептический стимулирующий эффект препарата.

Врачи хорошо знают, что есть достаточно большая группа пациентов, которым противопоказано назначение бензодиазепинов (из-за лекарственной зависимости). В этом случае алимемазин – лучшая альтернатива.

Алимемазин оказывает выраженное действие и при лечении инсомнии, не связанной с клинически выраженными психопатологическими нарушениями – у этих больных с одновременным улучшением сна заметно снижается уровень тревоги. При этом сон, вызванный алимемазинотерапией, обычно бывает «легким» и не сопровождается чувством тяжести и вялости в утренние часы. Эф-

фективным он оказывается даже в случаях многолетней инсомнии, не поддающейся воздействию других снотворных. Используется он и как усилитель действия бензодиазепинов, если их «мощности» не хватает для длительного купирования нарушений сна.

Интересен алимемазин при лечении больных с выраженными вегетативными нарушениями. У большинства больных быстро устраняются «извращенные» вегетативные реакции и восстанавливается нормальный вегетативный тонус. Этот эффект препарата определен как «вегетотропный и направленный в сторону возрастания амфотонических реакций (их удельный вес возрастает в 6 раз)».

По словам С. В. Иванова, «широкое применение алимемазин получил в детской психиатрической практике. Исследуя влияние алимемазина на эмоционально возбудимых и умственно отсталых детей, выделили седативное действие этого препарата. Исследователи наблюдали у пациентов значительное улучшение, выразившееся в снижении возбудимости, появлении большей податливости воспитательным мероприятиям и в улучшении возможностей контакта с окружающими, а также выраженное действие этого препарата на повышенную раздражительность и возбудимость, напряженность, негативизм и расстройства сна».

Благодаря «мягкости» своего антипсихотического действия, отсутствию выраженной токсичности и антигистаминным свойствам алимемазин очень быстро нашел применение в самых разных областях клинической медицины. Хорошо известно, что большинство больных с соматическими расстройствами страдают сопутствующими тревожными состояниями. Это касается и нозогенных реакций, которые относятся к наиболее частым формам психической патологии у пациен-



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

тов общей медицины. Известно, что наиболее высокие показатели распространенности нозогений у пациентов, страдающих тяжелыми и непосредственно угрожающими жизни соматическими заболеваниями (злокачественные новообразования, инсульты и пр.). Благоприятный соматотропный эффект, безопасность, отсутствие влияния на концентрацию внимания и ограничения активности большого, нейтральность в отношении функций практически всех внутренних органов и минимальный риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий – все эти плюсы обуславливают широкий спектр применения Тералиджена.

Как средство, оказывающее антиаллергическое действие и влияющее на общий тонус вегетативной нервной системы, Тералиджен стал незаменим в дерматологии при лечении кожных болезней (зудящие и аллергические дерматозы), в оториноларингологии (болезнь Меньера и меньероподобные приступы), при лечении различных аллергических заболеваний и внутренних болезней (диспноэтические расстройства). Алимемазин широко используется в период подготовки больных к болезненным, сложным процедурам и исследованиям (эзофагоскопия, гастроскопия и др.), а также в гастроэнтерологии для купирования боли при язвенной болезни и хроническом

колите, в гинекологической практике при предменструальном синдроме, дисменорее, хронических воспалительных процессах в малом тазу, люмбагиях и др.

«Во всех исследованиях, – отмечает докладчик, – авторами редко отмечались нежелательные явления. В отличие от подавляющего большинства антипсихотиков, он практически не вызывает побочных эффектов, особенно в дозах, используемых в практике (до 100 мг в сутки). Тем не менее, иногда речь может идти о сонливости, вялости, тахикардии, утомляемости в начале терапии.

Таким образом, если представить некое заключение, то надо сказать, что Тералиджен® (алимемазин) – это нейролептик, обладающий оригинальным спектром психотропной активности. По сути, препарат занимает промежуточную нишу между фенотиазиновыми антипсихотиками и бензодиазепиновыми транквилизаторами, более близкую к последним, и, соответственно, он особенно эффективен в терапии разнообразных психотических расстройств. Отмеченный многими авторами большой диапазон терапевтических доз, хорошая переносимость препарата и отсутствие осложнений определяют безопасность его применения в амбулаторных условиях и значительно расширяют спектр его использования.



Можно только приветствовать возвращение надежного и проверенного временем помощника и поблагодарить за это компанию «Валента Фарм». ✨