

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников

*Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова,
ФПК и ППВ НГМА, Новосибирск*

В современной психиатрии большое внимание уделяется анализу соотношений между нарушениями обмена нейротрансмиттеров при различных психических расстройствах и механизмом действия препарата [14]. Однако в центре внимания такого анализа чаще всего оказываются шизофрения и аффективные расстройства [3, 4]. Существенно реже рассматриваются соотношения между нарушениями обмена нейротрансмиттеров при тревожных расстройствах и механизмом действия противотревожных препаратов [5, 11]. Между тем, актуальность такого анализа высока, поскольку сейчас появляется все больше таких медикаментозных средств.

В настоящее время накоплено достаточно много данных о нарушениях функций серотониновой, норадреналиновой и ГАМКергической систем при возникновении различных проявлений тревоги [12, 14]. Считается, что снижение активности ГАМКергической системы сопровождается манифестацией многочисленных и разнообразных тревожных состояний. В частности, характерны панические атаки, включая их соматические (вегетативные) симптомы. Отмечаются фобии (в том числе и в социальных ситуациях), беспокойство, волнение, напряжение, тревожное ожидание, избегающее поведение и т.д. Взаимосвязь снижения активности ГАМКергической системы со столь широким кругом симптомов тревоги объясняется тем, что она обеспечивает процессы торможения в самых разных нейронах центральной нервной системы, включая расположенные в миндалевидном теле и проводящих путях, связывающих кору, стриатум, и таламус кортико-стриально-таламо-кортикальной петли. Между тем, активность этих нейронов критически важна для возникновения тревожных проявлений.

В отличие от ГАМКергической системы активность серотониновых нейронов при симптомах тревоги может быть как повышенной, так и сниженной. В частности, высокий уровень серотонина в миндалевидном теле проявляется паникой с ее

соматическими (вегетативными) симптомами (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, утрата аппетита и т.д.). Недостаток этого нейротрансмиттера в нейронах кортико-стриально-таламо-кортикальной петли, где в норме серотониновая активность необходима для торможения тревоги, ассоциируется со стойкими фобиями, беспокойством, постоянным волнением, напряжением, избегающим поведением, патологической стыдливостью и т.д.

Аналогичным образом, повышенный уровень норадреналина в миндалевидном теле ассоциируется с развитием кошмарных сновидений, перевозбуждения, навязчивых воспоминаний (флешбеки), а также панических атак. Кроме того, избыточные количества этого нейротрансмиттера сопряжены с вегетативными нарушениями (тахикардия, гипервентиляция, тремор, потливость и т.д.). Дефицит же норадреналина связан со стойкими фобиями, беспокойством, постоянным волнением, напряжением, тревожным ожиданием, избегающим поведением. Ведь этот нейротрансмиттер (так же, как и серотонин) в норме способствует торможению процессов, обеспечивающих развитие тревоги в нейронах кортико-стриально-таламо-кортикальной петли.

Если представленные данные сопоставить с описанием тревожных расстройств в МКБ-10 (6), то можно прийти к заключению, что снижение активности ГАМКергической системы сопровождается симптомами, свойственными любым диагностическим категориям. Симптомы, возникающие вследствие нарушения активности серотониновой и норадреналиновой систем, представлены в различных диагностических категориях неравномерно. Так, проявления тревоги, ассоциирующиеся с избытком норадреналина, в наибольшей мере свойственны посттравматическому стрессовому расстройству (кошмарные сновидения, перевозбуждение, флешбеки). Симптомы панического расстройства (панические атаки), фобии сопряжены с избытком серотонина и норадреналина. Причем, с повышенной активностью серотониновой системы

связаны проявления гастроинтестинальных панических атак, а норадреналиновой – кардиальных и гипервентиляционных. Симптомы, обусловленные дефицитом серотонина и норадреналина, характерны для агорафобии (стойкие фобии с избегающим поведением), социофобии (патологическая стыдливость, избегающее поведение) и генерализованного тревожного расстройства (беспокойство, постоянное волнение, напряжение, тревожное ожидание).

Гипотетически можно предположить, что снижение активности ГАМКергической системы является общим и первичным патогенетическим механизмом, определяющим манифестацию любого тревожного расстройства. Но «выбор» конкретной клинической мишени связан с особенностями нарушений обмена серотонина и норадреналина. Причем, скорее всего, эти нейротрансмиттеры вовлекаются в патологический процесс вторично. Вероятно, серотониновые и норадреналиновые нейроны пытаются «бороться» с дефицитом активности ГАМКергической системы, например, в кортико-стриально-таламо-кортикальной петле. При этом наблюдается их компенсаторная гиперфункция. Однако они в отличие от ГАМКергической системы не специализируются на торможении. Соответственно, уменьшая выраженность тревоги в одном месте (в кортико-стриально-таламо-кортикальной петле), в области миндалевидного тела их повышенная активность может привести к обратному результату: развитию некоторых острых симптомов, обычно описываемых в рамках панического и посттравматического стрессового расстройства. Поскольку снижение активности ГАМКергической системы сохраняется и в дальнейшем, серотониновые и норадреналиновые нейроны «истощаются». Гиперфункция сменяется гипофункцией. Активность серотониновой и норадреналиновой системы падает. В результате тревожное расстройство приобретает характер агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, которые протекают хронически, с симптомами, отражающими дефицит серотонина и норадреналина.

Представленная гипотеза вполне соответствует современным представлениям о том, что панические атаки достаточно часто являются первым и неспецифическим клиническим проявлением любых тревожных расстройств [12]. В пользу рассматриваемого предположения свидетельствуют и многочисленные переходные, смешанные, коморбидные состояния (агорафобия с паническими атаками, паническое расстройство с социофобией и т.д.). В их структуре явно сочетаются симптомы избытка и недостатка нейротрансмиттеров. Наконец, в психиатрии достаточно известны другие ситуации, когда явления гиперфункции по мере дальнейшего развития психической патологии постепенно сменяются гипофункцией [1].

Исходя из данных проведенного анализа, на роль базовой (основной) терапии могут претендовать лишь препараты, восстанавливающие активность

ГАМКергической системы. В первую очередь, это транквилизаторы (анксиолитики), воздействующие на ГАМК α -рецепторы. Для понимания свойств анксиолитиков необходимо знать, что эти рецепторы состоят из 5 белковых молекул, которые называют субъединицами и обозначают буквами греческого алфавита (альфа, бета, гамма) [14]. Эти субъединицы образуют цилиндрическую структуру, насквозь пронизывающую мембрану нейрона. Иными словами ГАМК α -рецептор можно уподобить трубе (каналу). Такой канал постоянно пульсирует, то открывается, то закрывается. В открытом состоянии через канал внутрь нейрона поступают ионы хлора (Cl^-), меняющие электрический заряд мембраны так, что она начинает «сопротивляться» проведению возбуждающего импульса. Напротив, если канал закрыт, и ионы Cl^- не могут проникнуть внутрь нейрона, то поддерживается электрический заряд мембраны, способствующий восприятию импульса.

Одним из «активизаторов» ГАМК α -рецепторов является ГАМК. Это вещество прикрепляется к определенному участку на субъединицах (месту связывания). При этом пульсация рецептора-канала усиливается. В результате количество ионов Cl^- , проникающих внутрь нейрона, увеличивается и развивается торможение. Проблема, однако, состоит в том, что ГАМК лишь в очень слабой степени повышает проницаемость рецептора-канала. В результате торможение будет слабым, а выраженный противотревожный эффект не может быть достигнут.

Тем не менее, в настоящее время существует несколько транквилизаторов, которые, по сути, являются ГАМК [7]. В частности это аминалон, а также его различные аналоги, модифицированные для лучшего проникновения через гематоэнцефалический барьер добавлением фенильного радикала (фенибут), никотиновой кислоты или витамина РР (пирацетам). Кроме того, в настоящее время имеется значительная группа транквилизаторов, которые повышают количество ГАМК, улучшают его связывание с ГАМК α -рецепторами (мексидол, афобазол, ладастен, тофизопам) [2, 9]. Очевидно, что эти механизмы действия не могут обеспечить выраженного противотревожного эффекта. Не случайно в последнее время появляются публикации, в которых указывается на слабость или даже на отсутствие анксиолитического действия у этих препаратов.

Эффективность «работы» ГАМК α -рецепторов существенно повышается, когда вместе с ГАМК на них действует особое вещество, которое называется позитивным аллостерическим модулятором (ПАМ) [14]. Прикрепляясь одновременно с ГАМК к собственному месту связывания, которое располагается по другую сторону этого канала (отсюда аллостерический), ПАМ значительно усиливает проникновение внутрь нейрона ионов Cl^- (отсюда положительный модулятор). В результате возникает «пулеметная очередь» мощных импульсов тор-

можения (фазное торможение), способствующих быстрой редукции самых разных тревожных состояний.

В настоящее время в организме животных и человека выявлено несколько ПАМ, однако, все они не используются в качестве транквилизаторов (12). Возможно, это связано с тем, что в начале 60-ых годов прошлого века были случайно обнаружены бензодиазепины. Исследования показали, что эти препараты действуют как настоящие ПАМ и являются мощными транквилизаторами, фактически естественным образом повышающими активность ГАМК α -рецепторов. Причем «природному» характеру бензодиазепинов вовсе не противоречит тот факт, что они синтезированы в лаборатории: они присоединяются к естественному месту связывания для внутренних (эндогенных) ПАМ, а это может быть только в ситуации, если эндогенные ПАМ и бензодиазепины похожи друг на друга¹.

С естественным характером механизма действия рассматриваемых транквилизаторов связано и другое их важное преимущество – быстрота наступления терапевтического эффекта. Как только бензодиазепин проникает через гематоэнцефалический барьер и добирается до ГАМК α -рецепторов, тут же развивается противотревожное действие. Ведь этим транквилизаторам в отличие, например, от антидепрессантов и некоторых иных препаратов, не нужно видоизменять чувствительность рецепторов или перестраивать биохимические реакции, обеспечивающие жизнедеятельность нейрона (14). Фактически эти препараты являются мощным катализатором уже имеющегося естественного механизма действия.

В настоящее время имеется много бензодиазепинов, которые в силу различий в строении молекулы, сильно варьируют по противотревожной активности. Поэтому для прямого сопоставления этих транквилизаторов предложен специальный показатель – диазепамовый эквивалент. Он выражается дозой препарата эквивалентной 10 мг диазепама. Чем этот показатель меньше, тем более активен бензодиазепин. Например, среди наиболее эффективных препаратов – феназепам (см. таблицу).

Один мг этого отечественного транквилизатора соответствует 10 мг диазепама или 20 мг темазепама, или 30 мг оксазепама. То есть противотревожная активность феназепама в 10, 20 и 30 раз больше, чем у перечисленных выше препаратов.

Завершая характеристику бензодиазепинов, нельзя не указать на то, что, несмотря на их очевидные преимущества, сама возможность применения этих противотревожных препаратов некоторыми авторами подвергается сомнению [13]. При этом обычно ссылаются на побочные эффекты рассматриваемых транквилизаторов, и в частности, на их седативное/снотворное действие. Оно связано с тем, что бензодиазепины одновременно активизируют различные ГАМК α -рецепторы [14]. Между

Дозы транквилизаторов, эквивалентные 10 мг диазепама [8]

Препарат	10 мг диазепама примерно эквивалентны	Период полувыведения (в часах)
Феназепам	1 мг	10–18
Алпразолам	1 мг	11–16
Лоразепам	1 мг	10–12
Флунитразепам	2 мг	20–30
Нитразепам	10 мг	18–25
Темазепам	20 мг	5–15
Оксазепам	30 мг	8–10
Флуразепам	30 мг	2–3
Хлордиазепоксид	30 мг	5–30

тем, если в их структуру входит альфа субъединица первого типа, то возникает седация и сонливость, второго и третьего – анксиолитический эффект. В результате любой бензодиазепин сочетает в себе свойства противотревожного и седативного препарата. Однако с этим затруднением при проведении терапии вполне можно бороться. Для этого видные отечественные клиницисты уже достаточно давно предлагают снижать (адаптировать) суточную дозу или перераспределить ее преимущественно на вечернее время.

Другой аргумент в пользу отказа от использования бензодиазепинов – риск возникновения зависимости. Возможность ее развития связана, по всей видимости, все с той же активностью препаратов в отношении тревожных расстройств. Действительно, для пациента с этими психопатологическими состояниями крайне желательны сниженное чувство тревоги, стимуляция засыпания, повышенная продолжительность сна и т.д. В результате риск возникновения зависимости выше при использовании более активных препаратов со сравнительно коротким периодом полувыведения, из-за чего приходится чаще повторять прием бензодиазепина. Таким образом, получается, что использование высокоэффективных препаратов небезопасно. Слабые же бензодиазепины не могут обеспечить должный уровень противотревожного действия. Патологический характер такой ситуации является всего лишь иллюзией. Дело в том, что риск возникновения зависимости можно серьезно минимизировать. Для этого целесообразно учитывать даже небольшие отличия в периоде полувыведения активных бензодиазепинов. Например, в таблице приведены три таких препарата: феназепам, алпразолам, лоразепам. Видно, что они отличаются по периоду полувыведения. Он несколько продолжительнее у феназепама. Соответственно, использование этого отечественного бензодиазепина может быть более предпочтительно в плане минимизации риска возникновения зависимости.

¹ Не случайно эндогенные ПАМ обозначаются как «эндозепины».

Для тех же целей предлагается руководствоваться и другими достаточно простыми рекомендациями [10]:

- всегда назначать бензодиазепины по показаниям;
- избегать бессрочного лечения;
- оценивать риск и пользу для каждого индивидуального случая лечения бензодиазепинами;
- подбирать дозу для оптимизации терапевтических и минимизации побочных эффектов;
- выявлять случаи злоупотребления (неконтролируемое увеличение дозы или обращение к другим врачам для облегчения доступа к препарату);
- снижать дозу после проведения начального этапа лечения, чтобы определить необходимость в дальнейшей терапии;
- пересмотреть диагноз, если пациент плохо реагирует на предложенный способ лечения, при необходимости продлить медикаментозное лечение или увеличить дозы приема лекарственных препаратов.

Считается, что при соблюдении представленных рекомендаций полезные свойства бензодиазепинов существенно превышают сравнительно невысокий риск развития рассмотренных побочных эффектов. Поэтому их широкое использование в клинической практике является весьма желательным явлением [8]. Напротив, отказ от использования бензодиазепинов ведет к росту назначений наркотиков-барбитуратов (в виде корвалола, валокордина, корвалдина, валосердина и т.д.), а также лекарств, механизм действия которых в отношении тревоги не связан с серотониновой, норадреналиновой и ГАМКергической системами, а потому сомнителен. Среди таких лекарств различные антигистаминовые и холинолитические препараты (например, гидроксизин), медикаменты растительного происхождения, основные активные вещества которых являются отхаркивающими (гвайфенезин в составе новопасита), освежающими и антисептическими (сухой экстракт мяты перечной в составе персена) средствами, сырьем или компонентами для производства эссенций, отдушек для мыла и других товаров бытовой химии (борнеол и изовалериановая кислота в составе настойки валерианы), консервантами для пищевых продуктов (бензойная кислота в составе настойки пиона уклоняющегося), составляющими курительных смесей (алкалоид леонурин в составе настойки пустырника) и т.д.

Возвращаясь теперь к патогенетически обоснованному лечению тревожных расстройств, рассмотрим возможность усиления базовой бензодиазепиновой терапии за счет препаратов, воздействующих на обмен серотонина и норадреналина. Очевидно, что при купировании симптомов панического расстройства, сопряженных с избытком серотонина и норадреналина, можно использовать лекарства, снижающие активность этих нейротрансмиттеров. В

частности, при гастроинтестинальных панических атаках может применяться буспирон. Этот препарат является частичным агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов, посредством которых серотониновый нейрон тормозит собственную работу [14]. Соответственно, буспирон снижает количество серотонина в межсинаптической щели и способствует редукции некоторых вегетативных симптомов тревоги (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, утрата аппетита и т.д.).

При лечении кардиальных и гипервентиляционных панических атак (тахикардия, гипервентиляция, тремор, потливость и т.д.), а также некоторых симптомов посттравматического стрессового расстройства (кошмарные сновидения, перевозбуждение, навязчивые воспоминания), наряду с базовой бензодиазепиновой терапией, могут назначаться различные β-блокаторы, применяющиеся в соматической медицине. Роль всех этих медикаментозных средств сводится к тому, чтобы «закрыть собой чувствительные образования» и не дать избыточному количеству норадреналина вызвать проявления тревоги.

При лечении симптомов агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, связанных с дефицитом серотонина и норадреналина (беспокойство, постоянное волнение, напряжение, тревожное ожидание, избегающее поведение, заниженная самооценка, патологическая стыдливость), наряду с бензодиазепинами (базовая терапия) целесообразно назначение антидепрессантов [14]. Причем среди них наиболее предпочтительны те, которые увеличивают содержание в центральной нервной системе сразу двух указанных нейротрансмиттеров. Это – пароксетин, дулоксетин, венлафаксин, а также традиционные трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, клонимипрамин).

При использовании некоторых медикаментозных средств, воздействующих на обмен серотонина и норадреналина, целесообразно учитывать индивидуальные особенности механизма действия, которые отличают их от бензодиазепинов и в ряде случаев препятствуют достижению целей лечения. В частности, терапевтические эффекты буспирона и антидепрессантов, как о том уже упоминалось выше, развиваются постепенно, в течение нескольких недель. Кроме того, реализуя свою терапевтическую активность, связанную с увеличением концентрации серотонина и норадреналина, антидепрессанты способны (особенно в начале лечения) провоцировать симптомы острой тревоги, вплоть до развития панических атак.

Таким образом, современные подходы к лечению тревожных расстройств предусматривают осуществление комбинированной терапии, включающей бензодиазепины, частичные агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов, β-блокаторы, некоторые антипсихотики, антидепрессанты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В.М., Крук И.В. Патопсихологическая диагностика. Киев: Здоровья, 1986. 280 с.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска анксиолитиков // Экспер. и клин. фармакология. 2002. Т. 65, № 5. С. 4–17.
3. Дробижев М.Ю., Кикта С.В. Как выбирать антидепрессант для лечения депрессии? // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 4. С. 77–93.
4. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 2. С. 80–87.
5. Колоцкая Е.В. Современные подходы к психофармакотерапии тревожных расстройств // Фармацевтический вестник: Информационно-аналитическая газета. 2005. Т. 13. С. 26.
6. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. <http://www.mkb10.ru>
7. Прозоровский В.Б. Тормозные аминокислоты. http://wsyachina.narod.ru/medicine/aminoacids_2.html.
8. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005. 88 с.
9. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». www.vidal.ru.
10. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайман С.Е. Наркология: Пер. с англ. 2-е изд. М., СПб.: Издательство БИНОМ – Невский диалект, 2000. 320 с.
11. Штрыголь С.Ю., Кортюнова Т.В., Штрыголь Д.В. Транквилизаторы (анксиолитики): фармакологические свойства, направления совершенствования, проблемы безопасности применения // Провизор. 2005. № 20. С. 45–47.
12. Anxiety Disorders / D.Nutt, J.Ballenger (Eds.). Oxford: Blackwell Publishing, 2003. 286 p.
13. Rupperecht R., Möller H.J. Diagnosis and treatment of panic disorder // MMW Fortschr. Med. 2004. Vol. 14, N 4. P. 45–46.
14. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3-rd ed. Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников

Симптомы тревожных расстройств связаны с дефицитом активности ГАМК, высокой (соматические симптомы панической атаки и некоторые симптомы ПТСР) или низкой активностью серотонина и норадреналина (фобии, беспокойство, постоянное волнение, напряжение, тревожное ожидание, избегающее поведение). Соответствен-

но, при лечении тревожных расстройств используют комбинацию бензодиазепинов, частичных агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов, бета-блокаторов, некоторых антипсихотиков, антидепрессантов.

Ключевые слова: тревожные расстройства, нейротрансмиттеры, психофармакология.

PATHOGENETIC PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF ANXIOUS DISORDERS

M. Yu. Drobizhev, A. A. Ovchinnikov

The symptoms of anxious disorders are linked to decreased GABA-activity, increased (somatic symptoms of panic attack and several PTSD symptoms) or decreased activity of serotonin and noradrenalin (phobias, restlessness, permanent excitement, tension, anxious expectations, avoid-

dance behavior). For that reason, medication for anxious disorders can be a combination of benzodiazepines, partial agonists of 5-HT_{1A}-receptors, beta-blockers, some antipsychotics and antidepressants.

Key words: anxious disorders, neurotransmitters, psychopharmacology.

Дробижев Михаил Юрьевич – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского центра ММА им. И.М.Сеченова; e-mail: dmyu2001@mail.ru

Овчинников Анатолий Александрович – профессор кафедры психиатрии и наркологии ФПК и ППВ НГМА, Новосибирск; e-mail: anat1958@mail.ru