

Анксиолитики (транквилизаторы)

Группа лекарственных средств различного строения, обладающих способностью устранять состояния беспокойства, тревоги, эмоциональной напряженности, страха при невротических расстройствах. Основное действие – успокаивающее, ослабление психических невротических симптомов и связанных с ними дисфункции вегетативной нервной системы и соматических симптомов.

Основные симптомы-мишени действия транквилизаторов.

- **Тревога** - эмоциональное состояние, для которого свойственны сильный негативный аффект, симптомы мышечной напряженности и предчувствие опасности или неудачи в будущем (Barlow, 1988).
- **Патологическая тревога** характеризуется необоснованным и дестабилизирующим чувством страха и напряжения без какой-либо определенной причины.
- ❖ Нормальный ответ на стрессовую ситуацию
- ❖ Симптом тревожного расстройства
- ❖ Симптом другого психического заболевания
- ❖ Симптом соматического заболевания

Патогенез невротических расстройств.

- Психогенное воздействие
- Активация ЦНС, мобилизация функциональных резервов организма («борьба или бегство»)
- Индивидуально-психическая переработка (психологическая защита)
- Патобиологическая стадия:
 - Истощение компенсаторных механизмов (стресс-лимитирующая система – ГАМК-эргическая и опиоидэргическая система)
 - Формирование очагов «застойного возбуждения» в коре и подкорковых структурах головного мозга
 - Нарушение функциональной активности лимбико-ретикулярного комплекса
 - Аффективные и соматовегетативные симптомы.

Основной спектр фармакологической активности транквилизаторов

- Анксиолитический эффект
- Вегетостабилизирующий эффект
- Стресс-протекторное действие
- Психоседативный эффект
- Снотворное действие
- Противосудорожное действие
- Миорелаксирующее действие
- Активирующее действие

Классификация транквилизаторов.

- По химическому строению
 - ❖ **Производные бензодиазепинов:** алпразолам (ксанакс), феназепам, диазепам (валиум, реланиум, седуксен, сибазон и др.), клоназепам (антелепсин), лоразепам (мерлит), медазепам (мезапам, рудотель), оксазепам (нозепам, тазепам), тофизопам (грандаксин), хлордiazепоксид (элениум, хлозепид, амиксид)
 - ❖ **Небензодиазепиновые транквилизаторы** (препараты других химических групп): гидроксизин (атаракс), мепробамат (мепротан), триоксазин, бушпирон, амизил, мебикар (адаптол), фенибут, афобазол.

- По преобладающему спектру фармакологической активности:
 - ❖ ***Транквилизаторы с преимущественно тормозным компонентом действия (сильные транквилизаторы)*** - феназепам, алпразолам, диазепам (валиум, реланиум, седуксен, сибазон), лоразепам (мерлит), оксазепам (нозепам, тазепам), клоназепам (антелепсин), хлордиазепоксид (элениум, хлозепид, амиксид), мепробамат (мепротан), амизил.
 - ❖ ***Дневные транквилизаторы*** - медазепам (мезапам, рудотель), тофизопам (грандаксин), триоксазин, бушпирон, мебикар (адаптол),

Механизм действия бензодиазепинов.

- Взаимодействие со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в состав постсинаптического ГАМК-рецепторного комплекса
- Увеличение сродства рецептора к ГАМК
- Открытие ионного канала, пропускающего ионы хлора внутрь нейрона
- Гиперполяризация мембраны нейрона, снижение возбудимости – тормозное влияние, угнетение межнейронной передачи
- Снижение активности серотонинергических нейронов - *анксиолитический эффект*, адренергических нейронов - *снотворный эффект*, холинергических нейронов - *противосудорожный и миорелаксирующий эффект*, повышение уровня некоторых опиатных пептидов (лей-энкефалины) – *стресспротекторное действие*.

Механизм действия на уровне различных структур головного мозга.

- Усиление тормозных процессов в лимбической системе мозга, гиппокампе и торможение взаимодействия между этими структурами и корой головного мозга - ***анксиолитический эффект***
- Тормозящее влияние на восходящую активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга - ***седативное действие***
- Торможение нейронов лимбико-ретикулярного комплекса (центральная регуляция вегетативной нервной системы) – ***вегетостабилизирующий эффект***
- Тормозное влияние на полисинаптические спинальные рефлексy (вставочные нейроны боковых рогов спинного мозга) – ***миорелаксирующий эффект***

Механизм действия небензодиазепиновых транквилизаторов.

- Торможение серотонинергической передачи в головном мозге (буспирон)
- Центральное холинолитическое действие (амизил)
- Холинолитическое и антигистаминное действие (атаракс).

Умеренный транквилизирующий эффект без миорелаксирующего, противосудорожного действия, в основном не вызывают синдрома отмены и возникновения зависимости.

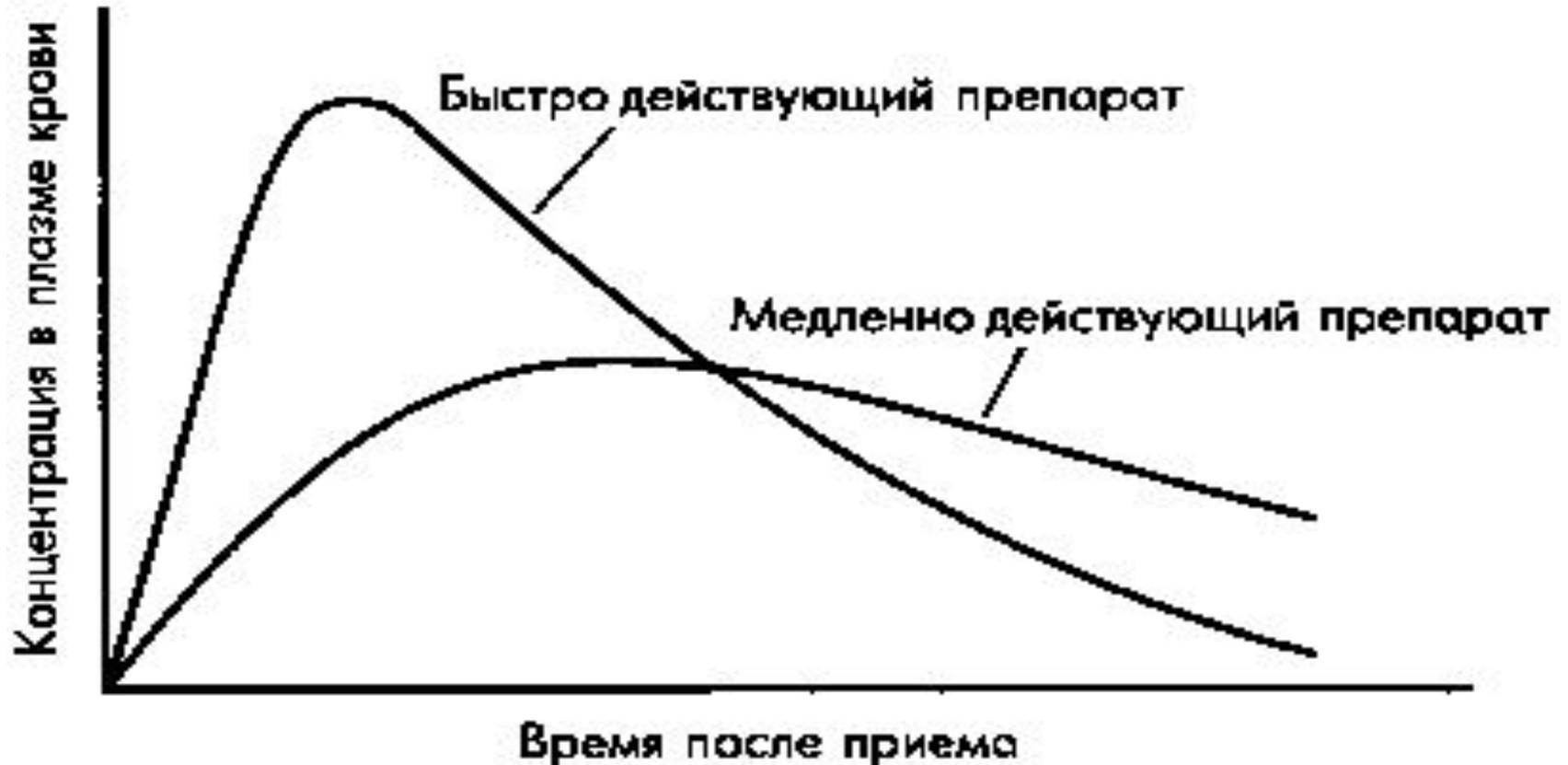
Фармакокинетика транквилизаторов.

Пути введения:

- **через ЖКТ** (таблетированные формы) для всех препаратов рекомендован прием на пустой желудок, не принимать совместно с антацидами
- **сублингвальный прием** (лоразепам, алпразолам, феназепам и триазолам)
- **Парентеральный путь**
 - ❖ внутримышечное, подкожное введение – увеличение скорости развития эффекта
 - ❖ внутривенное введение - применяется только в экстренных случаях (эпилептический приступ, седация при делирии), медленно (риск остановки дыхания) и только в условиях доступности реанимационного оборудования.

Скорость наступления эффекта

- *Препараты с высокой скоростью наступления эффекта* – диазепам, феназепам
- *Препараты замедленного действия* – медазепам, оксазепам, тофизопам



Биотрансформация

- 1) Микросомальные ферменты печени - реакции окисления с образованием соединений, обладающих фармакологической активностью
- 2) Конъюгация активных метаболитов с глюкуроновой кислотой с образованием неактивных растворимых соединений

Исключение - **лоразепам, оксазепам и темазепам** – только синтетические реакции соединения с глюкуроновой кислотой – препараты выбора при заболеваниях печени

Распределение в организме.

- **Разовое применение** – быстрое уменьшение уровня препарата за счет распределения в тканях организма, а не за счет выделения
- **Многократное применение** (в условиях насыщения тканей) – устойчивая концентрация препарата в крови, определяющаяся периодом полувыведения
- **Препараты короткой продолжительности действия** ($T_{1/2}$ меньше 15 часов) – оксазепам, мидазолам, алпразолам, лоразепам, темазепам, грандаксин
- **Препараты длительного действия** ($T_{1/2}$ 15-100 часов) – диазепам, феназепам, элениум, клоназепам.

Клиническое значение продолжительности периода полувыведения при длительном применении.

Длительный период полувыведения		Короткий период полувыведения	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Менее частый прием	Кумуляция (накопление - проблема для пожилых больных)	Отсутствие кумуляции	Более частый прием препаратов
Отсутствие рецидивов тревоги в промежутках между приемами и менее выраженные симптомы отмены	Высокий риск седации на следующий день после приема препарата	При длительном использовании реже развивается дневная сонливость	Рецидивы тревоги в промежутках между приемами (для сильнодействующих препаратов)

Основные показания для клинического применения транквилизаторов.

- **Невротические расстройства (неврозы)** — пограничные нервно-психические расстройства, возникающие в связи с длительной психотравмирующей ситуацией, характеризующиеся преобладанием аффективных и соматовегетативных расстройств и отсутствием психотических симптомов (тревожно-фобические расстройства, генерализованные тревожные расстройства, панические расстройства).
- **Соматоформные расстройства** в форме органических неврозов (кардио- и ангионеврозы, синдром гипервентиляции, синдром «раздраженного желудка», «раздраженной толстой кишки» и др.)

- **Психосоматические заболевания** – полиэтиологические заболевания в происхождении, формировании, развитии и исходе которых ведущая роль принадлежит воздействию психотравмирующих факторов (эмоциогенная стенокардия, гипертоническая болезнь, психогенно спровоцированные приступы бронхиальной астмы или обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нейродермита и др.)
- **Выраженная тревога, сопровождающая общесоматические заболевания**
- **Нарушения сна**

- **Лечение эпилептического статуса и эпилептиформных судорожных расстройств** (ургентная терапия – диазепам, феназепам, клоназепам)
- **Купирование абстинентного синдрома** при алкоголизме. Эффект основан на конкурентном воздействии на бензодиазепиновые рецепторы.
- **Премедикация** в анестезиологии - атаралгезия (транквилизатор+наркотический анальгетик – сибазон+фентанил)
- **Спастические поражения скелетных мышц** нейрогенного происхождения
- **Профилактика стрессовых реакций** в экстремальных ситуациях
- **Нейролептическая экстазия, острая дистония**

Схемы терапии

Однократный прием

- Лечение бессонницы (однократное, на одну ночь)
- Проблемы со сном во время смены часовых поясов
- Экстренная помощь при выраженной тревоге или возбуждении
- Быстрая седация у больных с острыми психозами
- Эпилептический статус
- Седация перед операцией
- Усиление анестезии

Длительный прием

- Длительное лечение тревоги
- Среднесрочное использование в дополнение к антидепрессантам
- Длительное лечение нейролептической акатизии

При длительной терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами необходимо **постепенное повышение дозы** с минимально эффективной до оптимальной и **постепенное снижение дозы при отмене препарата**. В связи с возможностью привыкания и развития лекарственной зависимости курс лечения должен быть как можно более коротким (2-4 недели).

Основные побочные эффекты транквилизаторов

- **Явления гиперседации**- субъективно отмечаемая дозозависимая дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение концентрации внимания
- **Миорелаксация** – общая слабость, слабость в различных группах мышц
- **«Поведенческая токсичность»** - объективно отмечаемые при нейропсихологическом тестировании и проявляющиеся даже при минимальных дозировках легкие нарушения когнитивных функций и психомоторных навыков
- **«Парадоксальные» реакции** – усиление возбуждения, агрессивности, нарушение сна

- **Транзиторная антероградная амнезия** – специфическое нарушение запоминания новой информации, риск возникновения выше при применении сильных короткодействующих препаратов (триазолам) и одновременном употреблении алкоголя
- **Развитие психической и физической зависимости** – развитие тяжелых абстинентных симптомов при резкой отмене препарата. 3 группы симптомов:
- **рецидивы** основного заболевания – симптомы отражают потерю терапевтического эффекта и обычно не уменьшаются со временем, не отличаются от симптомов заболевания до начала терапии
- **синдром отдачи** (временное усиление исходных симптомов) - первоначальные симптомы но в более выраженной, чем до начала терапии, форме
- **синдром отмены** (рецидивы основного заболевания плюс новые симптомы)

Синдром отмены бензодиазепинов

- **Время появления** прямо зависит от периода полувыведения препаратов (1-2 дня для препаратов кратковременного действия, 2-7 дней для препаратов с длительным периодом полувыведения)
- Усиливается в течение нескольких дней после возникновения и постепенно исчезает через 1-3 недели
- Включает в себя симптомы, которых прежде у больного не было: тревога, раздражительность, бессонница, тремор, потливость, снижение аппетита, тошнота, диарея, расстройство пищеварения, сонливость, утомляемость, тахикардия, систолическая гипертензия, тяжелая дисфория, психотические симптомы, делирий и

- **Риск развития зависимости** и, следовательно, симптомов отдачи и отмены возрастает с увеличением *продолжительности терапии* (более 4-6 месяцев), *дозы* и *силы действия* препаратов.
- Максимальная вероятность развития зависимости и наиболее выраженные симптомы отмены характерны для сильных бензодиазепинов кратковременного действия (алпразолам, лоразепам и триазолам).
- **Привыкание** - совокупность когнитивных, аффективных, поведенческих и физиологических признаков, которые указывают на неодолимую тягу к препарату и неспособность контролировать его потребление, несмотря на отрицательные

Лечение передозировки бензодиазепинов.

- Поддержание дыхания и сердечной деятельности
- Введение антагониста - ***флумазенил***

(у пациентов с зависимостью может ускорять развитие синдрома отмены)

Наибольшую опасность представляет комбинации бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими ЦНС (этанолом, барбитуратами или наркотическими анальгетиками)

Основные противопоказания для назначения транквилизаторов

- Тяжелые нарушения функции печени и/или почек
- Миастения
- Тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность
- Атаксия
- Наркотическая или алкогольная зависимость – высокий риск развития зависимости (исключение — острый абстинентный синдром)
- Беременность (особенно в I триместре) и период кормления грудью
- У детей и подростков до 18 лет (бензодиазепины)

Основные принципы назначения транквилизаторов.

- ❖ Наличие синдрома, который отвечает на применение бензодиазепинов.
- ❖ Использование в сочетании с немедикаментозными методами лечения (психотерапия).
- ❖ Правильная оценка продолжительности терапии (в случае когда планируется длительный курс лечения – назначение транквилизаторов небензодиазепинового ряда).
- ❖ Учет соотношения между риском и эффективностью лечения бензодиазепинами
- ❖ Подбор дозировки таким образом, чтобы терапевтический эффект был максимальным, а побочные эффекты минимальны.
- ❖ Контроль возможности злоупотребления
- ❖ Постепенная отмена препарата