

Анксиолитики

Попов М.Ю.

ведущий научный сотрудник
отделения психофармакологии
и фармакотерапии больных
с резистентными состояниями
НИПНИ имени В.М. Бехтерева

Тревожные расстройства

МКБ-10 – диагностическая рубрика F4

- **F40 Тревожно-фобические расстройства**
 - Агорафобия (без ПР и с ПР)
 - Социальные фобии
 - Специфические фобии
- **F41 Другие тревожные расстройства**
 - Паническое расстройство
 - Генерализованное тревожное расстройство
 - Смешанное тревожное и депрессивное расстройство
- **F42 Обсессивно-компульсивное расстройство**
- **F43 Реакции на стресс и расстройства адаптации**

Паническое расстройство

- **Приступ паники - это отдельный эпизод интенсивного страха и дискомфорта**
- **«Паническое расстройство», если приступы рецидивируют и имеются следующие симптомы :**
 - персистирующая (устойчивая) озабоченность, что приступы паники будут повторяться**
 - беспокойство по поводу последствий приступа паники**
 - изменение поведения в связи с приступами паники**

Симптоматика панической атаки

- Учащенное сердцебиение
- Усиленное потоотделение
- Тремор
- Одышка
- Ощущение асфиксии
- Боль или ощущение дискомфорта в груди
- Тошнота или абдоминальный дистресс
- Головокружение, ощущение неустойчивости, обмороки
- Ощущение нереальности
- Страх потери контроля
- Страх смерти
- Онемение/ ооченение и покалывание

• Ощущение жара или холода

Распространенность панического расстройства

- Приблизительно 1% населения страдает паническим расстройством
- Женщины страдают чаще мужчин
- Обычно паническое расстройство развивается в возрасте 25-44 лет

2 типа ПР

без агорафобии

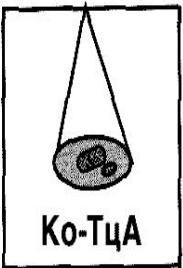
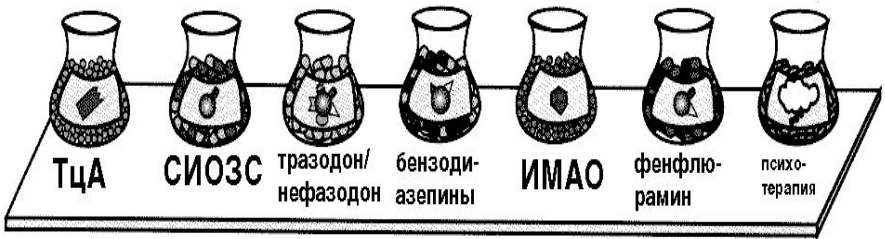
с агорафобией

приступ паники в многолюдном месте, откуда нельзя «убежать»



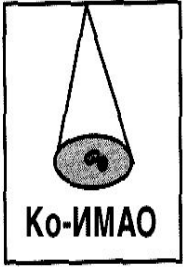


Возможные комбинации лекарственных средств при лечении панических состояний



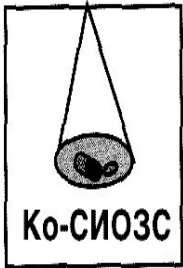
BZ + 
Бензодиазепины + ТцА

Ко-ТцА



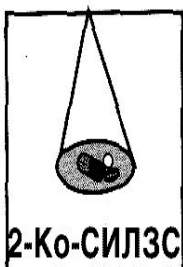
BZ + 
Бензодиазепины + ИМАО





Ко-ИМАО



BZ + 
Бензодиазепины + СИОЗС

Ко-СИОЗС



BZ +  +  +  + 
Бензодиазепины + СИОЗС + буспирон/фенфлюрамин + тразодон/нефазодон + психотерапия

2-Ко-СИЛЗС

Фобии

3 типа:

- Агорафобия (без ПР)
- Специфические фобии
- Социальная фобия (социальное тревожное расстройство)

Агорафобия

- **Тревога попасть в места или ситуации:**
 - из которых трудно или неудобно убежать или спастись
 - в которых в случае приступа паники нельзя получить помощь
- **Подобные ситуации избегаются или переносятся с выраженным дистрессом/тревогой**



- 60% пациентов с фобиями, попадающих на прием к психиатрам, обращаются в связи с агорафобией
- 66% этих пациентов – женщины; обычно агорафобия возникает в возрасте от 15 до 35 лет

Специфические (изолированные) фобии

- **Ограничены определенными объектами или ситуациями (определенные животные, темнота, полеты на самолетах)**
- **Фобическая ситуация избегается**
- **Поподание в фобическую ситуацию вызывает выраженную тревогу и может спровоцировать паническую атаку**



- **Возникают обычно в детстве или молодом возрасте**
- **Могут сохраняться очень долго**

Социальная фобия (социальное тревожное расстройство)

- **Страх перед ситуацией, встречаемой в социальной жизни, или перед выступлениями**
- **Страх обнаружить тревогу (покраснение кожи, дрожь, рвота)**
- **Тревожные реакции, похожие на описанные в случае специфических фобий**



- 8% пациентов с фобиями, попадающих к психиатрам, обращаются в связи с социальной фобией
- 60% женщины, начало развития расстройства - после пубертатного возраста



ИМАО



СИОЗС
анафранил



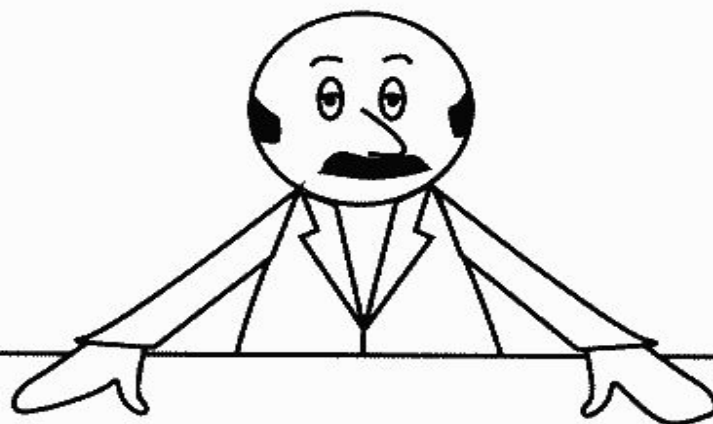
бета-блокаторы
адренорецепторов



клофелин



бензодиазепины



**лечение
соц. фобий**

R_x

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Обсессии - мысли, импульсы или образы:

- Повторяются и являются устойчивыми
- Вызывают выраженную тревогу или дистресс
- Не являются просто чрезмерным беспокойством по поводу реальных проблем
- Могут игнорироваться или подавляться или нейтрализовываться другими мыслями или действиями
- Расцениваются как собственные мысли или импульсы пациента

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Компульсивные действия

Повторяющиеся ритуалы или действия в уме:

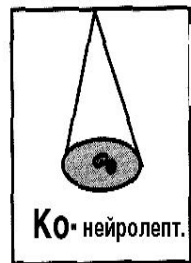
правила, которые должны соблюдаться неукоснительно

- Ответная (защитная) реакция для борьбы с обсессиями
- Нацелены на предотвращение/уменьшение дистресса
- Предотвращение некоторых событий/ситуаций, вызывающих страх



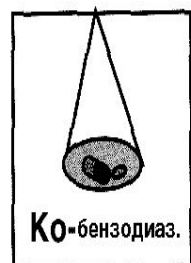
N

СИОЗС + буспирон/фенфлюрамин
тразодон/нефазодон



N

СИОЗС + нейролептики



N

СИОЗС + бензодиазепины



N

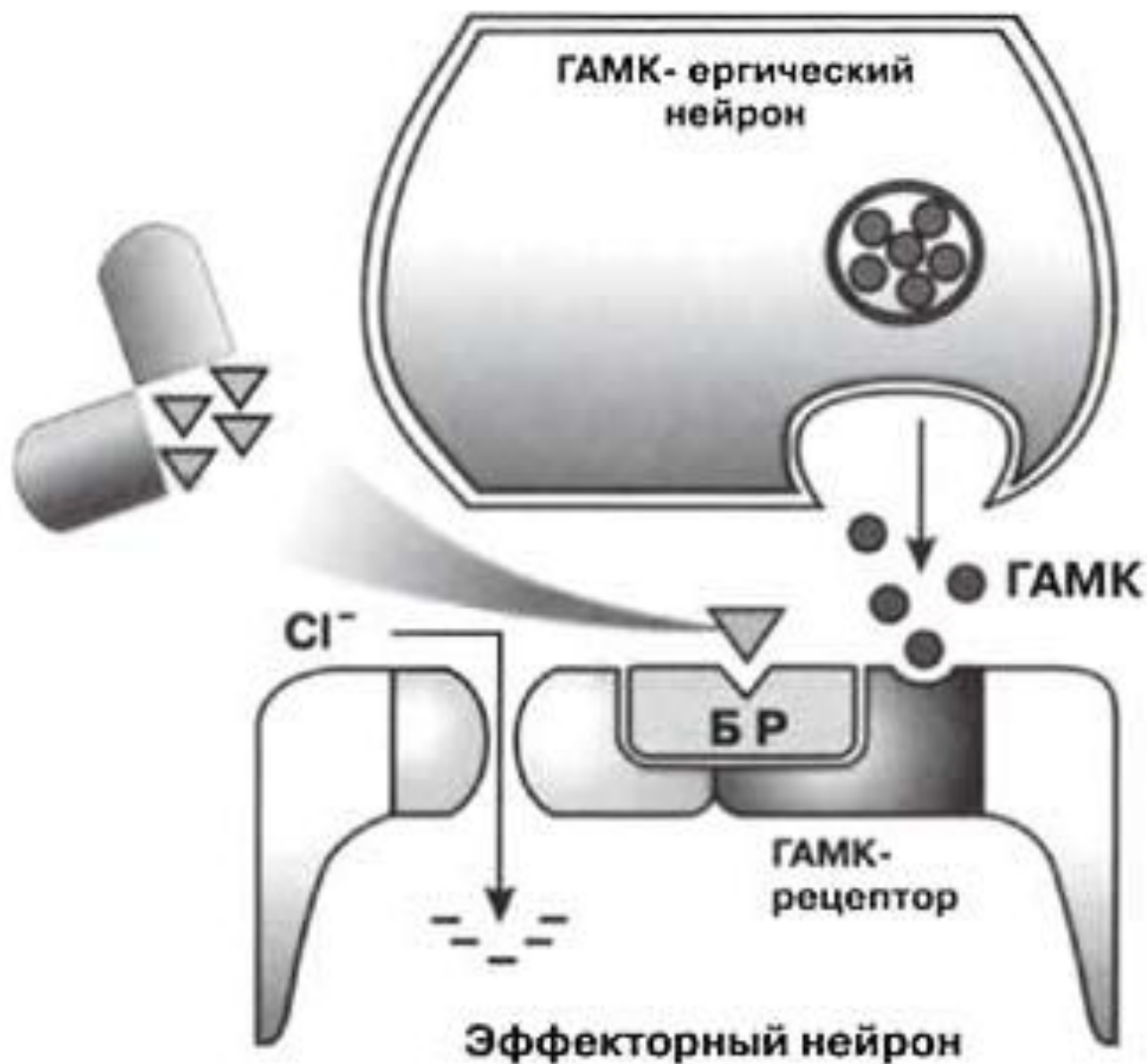
СИОЗС + ПСИХО-терапия



Клиническое применение производных бензодиазепина

- | | |
|---|--|
| Психические расстройства | Соматические заболевания |
| <ul style="list-style-type: none">• Неврозы• Личностные расстройства• Аффективные заболевания• Шизофрения• Органические заболевания ЦНС• Алкоголизм• Наркомания | <ul style="list-style-type: none">• Неврологические заболевания• Сердечно-сосудистые заболевания• Бронхолегочные заболевания• Заболевания желудочно-кишечного тракта• Онкологические заболевания• Гинекологические заболевания• Инфекционные болезни• Реаниматология• Анестезиология |

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ



Локализация БД-рецепторов в структурах мозга

- лимбическая система,
- таламус,
- гипоталамус,
- восходящая активирующая ретикулярная формация ствола мозга,
- вставочные нейроны боковых рогов спинного мозга

Торможение межнейрональной передачи посредством усиления эффектов ГАМК

Корреляция между аффинитетом к бензодиазепиновым рецепторам и средней терапевтической дозой
($r=0,79$; $p<0,005$)



Фармакокинетика БЗ

- БЗ классифицируются в зависимости от периода полувыведения
 - Короткого действия (триазолам, алпразолам)
 - 1-12 часов
 - Средней продолжительности действия (лоразепам, флунитразепам, нитразепам)
 - 12-40 часов
 - Длительного действия (диазепам)
 - 40-250 часов
 - эффект кумуляции
 - ниже риск с-ма отмены

Фармакокинетика БЗ

Генерическое название	Время абсорбции при приеме внутрь (t макс), ч	Период полувыведения, ч
Алпразолам	1-2	10-12
Бромазепам	0.5-1.5	8-20
Диазепам	0.5-1.5	15-48
Клобазам	2-4	10-30
Клоназепам	1-4	20-60
Лоразепам	1-2	10-12
Мидазолам	0.5-1	1.5-3.5
Нитразепам	1.5-2	18-25
Оксазепам	1-2	8-10
Темазепам	0.3-0.7	5-15
Тофизопам	?	6-8
Триазолам	0.5-1	3-4
Феназепам*	?	
Флунитразепам	1-1.5	20-30
Флуразепам	?	2-3
Хлордиазепоксид	2-5	5-30
Эстазолам	1-1.5	18-24

Терапевтические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов

- анксиолитический (транквилизирующий, антифобический) - снимающий тревогу страх, эмоциональную напряженность
- седативный - успокаивающий, снимающий психомоторное возбуждение, вызывающий дневную сонливость и снижение концентрации внимания
- снотворный (гипнотический) - вызывающий сон
- миорелаксирующий - мышечная слабость, усталость, вялость
- противосудорожный
- вегетостабилизирующий - смягчающий флуктуации возбудимости вегетативной нервной системы
- тимоаналептический (психостимулирующий, антидепрессивный) - активирующее действие при снятии тревожного напряжения

Эффекты отдельных препаратов

- **Анксиолитический** - феназепам, диазепам, лоразепам, алпразолам (умеренно выражен: хлордиазепоксид, бромазепам, гидазепам, клобазам, оксазепам)
- **Седативно-гипнотический** - нитразепам, флунифразепам, флуразепам, темазепам, триазолам, мидазолам, эстазолам
- **Миорелаксирующий** - диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам, тетразепам
- **Противосудорожный** - клоназепам, диазепам, нитразепам

Адъювантное применение БЗ

Широко применяются в составе комбинированных терапевтических схем с антипсихотиками, антидепрессантами и др. препаратами

- Анксиолитический, седативный, гипнотический эффекты
“препараты спасения” (ажитация, тревога, инсомния)
- Миорелаксирующий эффект – коррекция ЭПС (острая дистония)

Рекомендации

- Избегать БЗ длительного действия
(предпочтительно лоразепам, алпразолам)
- Применять только в острой фазе лечения
- Не применять более 2 недель

Бензодиазепины – недостатки

- Побочные эффекты
 - связанные с седативным и миорелаксирующим действием
 - когнитивная дисфункция (амнезия)
- Парадоксальные эффекты
 - острое возбуждение;
 - тревога;
 - галлюцинации;
 - кошмарные сновидения;
 - приступы ярости;
 - неадекватное поведение
- Толерантность, привыкание, с-м отмены

Типичные симптомы отмены производных бензодиазепина

Тревога

Раздражительность

Инсомния

Слабость

Головные боли

Мышечные подергивания и боли

Тремор, дрожь

Повышенное потоотделение

Головокружение

Нарушения концентрации внимания

Тошнота, утрата аппетита

Объективные признаки депрессии

Деперсонализация, дереализация

Повышенная чувствительность к сенсорным стимулам
(обонятельным, осязательным, зрительным)

Нарушения восприятия или кинестетические иллюзии

Рекомендуемая ВОЗ схема отмены терапии производными бензодиазепина

Неделя

1-я – замена бензодиазепинового анксиолитика с коротким периодом полувыведения на диазепам в эквивалентной суточной дозе (от исходной суточной дозы)

2-я – 7/8

3-я – 6/8

4-я – 5/8

5-я – 4/8

6-я – 3/8

7-я – 2/8

8-я – 1/8

Противопоказания к назначению БЗ

- Индивидуальная гиперчувствительность;
- Выраженная печеночная недостаточность;
- Тяжелая миастения;
- Глаукома;
- Выраженная дыхательная недостаточность;
- Атаксия;
- Суицидальные наклонности (монотерапия);
- Наркотическая или алкогольная зависимость (за исключением лечения острого абстинентного синдрома);
- Следует избегать приема бензодиазепинов во время беременности (особенно в I триместре) и в период кормления грудью.

Рекомендуемые дозы бензодиазепинов

Генерическое, торговое (в скобках) название препарата	Путь введения, суточная доза (мг)	
	средняя	максимальная
Алпразолам (алзам, алзолам, алпракс, зенакс, кассадан, ксанакс, ксанаксретард, ламос, неурол, трайка, хелекс)	1-2 внутрь	10 внутрь
Бромазепам (бромазепам ланнахер, калмипам, лексилиум, лексотанил, лексотан Рош, нормок)	4-6 внутрь	36 внутрь
Бротизолам (лендормин)	0.25 внутрь	0,5 внутрь
Гидазепам	60-200 внутрь	500 внутрь
Диазепам (апаурин, апо-дiazепам, валиум Рош, diaзепабене, diaзепам ратиофарм, diaзепам ривофарм, diazепам-тева, diaзепекс, диапам 5, калмпоз, реланиум, седуксен, сибазон, сикотрин, фаустан, фаустан 5)	15-45 внутрь, 20 внутривенно,	60 внутрь 80 внутривенно

Клобазам (фризиум)	20-40 внутрь	80 внутрь
Клоназепам (антелепсин, ривотрил Рош)	4-6 внутрь, 1 внутривенно	8 внутрь, 2 внутривенно
Дикалий клоразепат (апо-клоразепат, транекс, транксен)	20 внутрь	60 внутрь
Лоразепам (апо-лоразепам, ативан, лоракс, лорам, лоратил, мерлит, тавор, теместа, трапекс, ю-пан)	2 внутривенно	6-9 внутрь, 6 внутривенно
Медазепам (анкситол, бензол, имазепам, медаурин, мезапам, нобритем, нобриум, рудотель)	30-40 внутрь	70 внутрь
Мидазолам (дормикум Рош, флормидал)	7.5-15 внутрь	15 внутрь
Нитразепам (бензалин, берлидорм 5/10, магадон, неозепам, нитрам, нитросан, радедорм, сонербон, эуноктин)	5-10 внутрь	25 внутрь

- **Оксазепам (адумбран, апо-оксазепам, бензотран, нозепам, оксазепам ратиофарм, тазепам, сереста)** **30-50 внутрь** **180 внутрь**
- **Празепам (деметрил)** **20 внутрь** **60 внутрь**
- **Темазепам (леванксол, сигнопам)** **40-50 внутрь** **60 внутрь**
- **Тофизопам (грандаксин)** **50 внутрь** **300 внутрь**
- **Триазолам (хальцион)** **0,25 внутрь** **1 внутрь**
- **Феназепам** **2-3 внутрь** **10 внутрь**
- **Флуразепам (апо-флуразепам, долмадорм, далман)** **30 внутрь** **60 внутрь**
- **Флунитразепам (рогипнол Рош, сомнубене, флунитразепамтева)** **1-2 внутрь** **4 внутрь**

Хлордиазепоксид (анксиал, апо-хлордиазепоксид, дроксол, напотон, радепур, сонимен, тимозин, хлозепид, элениум)	30-50 внутрь	100 внутрь
---	---------------------	-------------------

Эстазолам (домнамид, нукталон)	2 внутрь	4 внутрь
---------------------------------------	-----------------	-----------------

Комбинированные препараты

Хлордиазепоксид и amitриптилин (лимбитрол, амиксид-5, амиксид-Н)	3 таблетка	6 таблеток
---	-------------------	-------------------

Хлордиазепоксид и клидиния бромид (либракс Рош)	1-3 драже	4 драже
--	------------------	----------------

Диазепам и циклобарбитал (реладорм)	1 таблетка	2 таблетки
--	-------------------	-------------------

Небензодиазепиновые транквилизаторы

- Бензимидазола дигидрохлорид (Афобазол)
- Адамантилбромфениламин (Ладастен)
- Гидроксизин (Атаракс)

Другие классы препаратов с анксиолитической активностью

- Антидепрессанты
- Ноотропы
- Антипсихотики
- Адренергические препараты

Афобазол

МНН: бензимидазола дигидрохлорид

- Механизм действия:
стабилизирует ГАМК-рецепторы, препятствуя развитию изменений мембран
- Клинические эффекты:
Анксиолитическое действие с активирующим компонентом
Отсутствуют гипноседативный и миорелаксирующий эффекты
Отсутствует негативное влияние на память и внимание
Не формируется зависимость и не развивается синдром отмены

Афобазол (продолжение)

- Показания: тревожные состояния у взрослых:
 - ГТР, неврастения, расстройства адаптации
 - различные соматические (бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, СКВ, ИБС, аритмии, артериальная гипертензия), дерматологические, онкологические и др. заболевания
 - нарушения сна, связанные с тревогой
 - нейроциркуляторная дистония
 - синдром предменструального напряжения
 - алкогольный абстинентный синдром
 - синдром отмены при отказе от курения
- Доза: 30-60 мг в 3 приема
Длительность лечения до 3 месяцев
Отпускается без рецепта
- Практически отсутствуют побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Ладастен

МНН: Адамантилбромфениламин (бромантан)

- Механизм действия:
 - модулирует активность ГАМК-бензодиазепинового-хлорионоформного рецепторного комплекса, нарушенную при стрессе
 - усиливает высвобождение дофамина, блокирует его обратный захват и усиливает синтез
- Клинические эффекты:
 - активирующее, анксиолитическое, иммуностимулирующее действие
 - улучшает физическую и умственную работоспособность
 - отсутствуют гипноседативные и миорелаксирующие свойства
 - не обладает аддиктивным потенциалом
 - в отличие от действия психостимуляторов, практически не развиваются явления гиперстимуляции, а также последствие в виде истощения функциональных возможностей организма

Ладастен (продолжение)

- Показания:
Астенические состояния различного генеза,
в т.ч. при соматических заболеваниях и после
перенесенных инфекционных заболеваний
Неврастения
- Разовая доза - 50-100 мг
Суточная доза 100-200 мг в 2 приема
Не применять после 16 ч.
Можно (и нужно) применять длительными курсами!
- Побочные эффекты (редко):
Расстройства засыпания
Явления гиперстимуляции

Атаракс

МНН: гидроксизин

- Механизм действия:
 - блокада H₁-рецепторов
 - блокада M-холинорецепторов
- Умеренная анксиолитическая активность
- Седативный/гипнотический эффект
- Не ухудшает память и внимание, не вызывает зависимости
- Противорвотное действие
- Показания:
 - симптомы тревоги при психических, неврологических и соматических заболеваниях
 - кожный зуд
- Доза: 25-100 мг/сут. в несколько приемов или на ночь
- Побочные эффекты:
 - Антихолинергическое действие
 - Угнетение ЦНС

Антидепрессанты

СИОЗС

ТЦА (кломипрамин)

- Механизм действия:
 - Блокада обратного захвата серотонина снижение тонуса центральных адренергических структур
 - снижение функциональной активности катехоламинергической передачи
- Эффект развивается медленно
В начале терапии возможно стимулирующее действия (особенно флуоксетин)
- Целесообразно назначать бензодиазепины в течение первых 7-10 дней

Адренергические препараты

Бета-блокаторы: пропранолол, пиндолол

Центральный альфа-2-адреномиметик: клонидин

- Механизм действия:
Снижение центральной и периферической активности адренергических структур
- Анксиолитический эффект доказан клиническими исследованиями
- Применять при выраженности вегетативного компонента тревоги
Можно назначать длительными курсами
- Обладают продепрессивным потенциалом
Избегать использования при наличии депрессивного радикала (бета-блокаторы можно комбинировать с СИОЗС для повышения эффективности последних и/или преодоления резистентности)

Ноотропы

Бетафенил-ГАМК (Фенибут)

- Механизм действия: стимуляция ГАМК-Б-рецепторов
- Анксиолитический и антидепрессивный эффект, нормализация сна
- Показания:
 - Астенические и тревожно-невротические состояния
 - Заикание и тики у детей, энурез
 - Бессонница у лиц пожилого возраста
 - Премедикация
 - Болезнь Меньера, головокружения, связанные с дисфункциями вестибулярного анализатора различного генеза; профилактика укачиваний при кинетозах
 - Вспомогательная терапия при алкоголизме (абстинентный синдром, пределириозные и делириозные состояния)
- Разовая доза: 20-750 мг (у детей 20-250 мг)
- Могут вызывать парадоксальные реакции (усиление тревоги, раздражительность, агрессия)
- С осторожностью применять при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, печеночной недостаточности

Ноотропы

Гопантеновая кислота (Пантогам)

- Механизм действия:
 - Метаболическое действие
 - Стимулирующее воздействие на ГАМК-рецепторы
- Анксиолитический эффект, седативное действие
- Показания:
 - Когнитивные нарушения при органических поражениях головного мозга и шизофрении
 - Экстрапирамидные нарушения (в т.ч. вызванные нейролептиками)
 - Эпилепсия в комбинации с противосудорожными средствами
 - Психоэмоциональные перегрузки
 - Нейрогенные расстройства мочеиспускания
 - Перинатальная энцефалопатия, ДЦП
 - Умственная отсталость, задержка психического развития
 - Синдром гиперактивности с дефицитом внимания
 - Неврозоподобные состояния (заикание, тики, энурез, энкопрез)
- Разовая доза: 0.25-1 г, суточная - 1.5-3 г

Антипсихотики

Производные бензамиды

Сульпирид (эглонил)

Тиаприд

- Механизм действия:
 - Блокада дофаминовых рецепторов
- Широкий терапевтический коридор
возможность прогнозируемо «изменять» спектр психотропной активности
от стимулирующего до седативного
- Сульпирид - способствует заживлению язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки

Спектр фармакологической активности седативных препаратов растительного происхождения

относительная выраженность действия

препарат	анксиолитическое	психоседативное	снотворное	активирующее	Дополнительные эффекты
перьяны настой	+	++	+	-	гидрохолеретический спазмолитический
перьяны настойка	++	++	++	+	гидрохолеретический спазмолитический
спельгерц мелисса	+++	+	+	++	антиаритмический антигипоксический гидрохолеретический обезболивающий спазмолитический
рмиплант	+++	++	+	+	антиаритмический антигипоксический гидрохолеретический обезболивающий спазмолитический
шицы настой	+++	++	+	+	антиангинальный антигипоксический муколитический обезболивающий противовирусный противовоспалительный противозудный противомикробный
ва (Антарес 120)	+++	++	+	-	обезболивающий спазмолитический
ва (Стрессплант)	++	+	+	-	обезболивающий спазмолитический

Мелиссы настой	+++	++	++	+	антиангинальный антиаритмический антигипертензивный антигипоксический обезболивающий противозудный спазмолитический
Пиона настойка	+	++	++	-	противовоспалительный спазмолитический
Пустырника настойка	++	++	+	-	антиаритмический кардиотонический
Отвар корневищ с корнями синюхи	+++	+++	+++	-	антигипертензивный антигипоксический белеутоляющий кровоостанавливающий отхаркивающий противомикробный ранозаживляющий
Хмеля настой	++	+++	+++	-	антигипоксический

Препарат	Состав	анксиоли- тическое	психосе- дативное	снотворное	активи- рующее	Вспомогательные эффекты
Нервофлукс	сухие экстракты: цветков померанца и лаванды, листьев мяты, корней валерианы и солодки, шишек хмеля	+++	++	++	-	антигипоксический, муколитический, обезболивающий, отхаркивающий, противовирусный противозудный эстрогеноподобный противомикробный спазмолитический
Ново-пассит	гвайфенезин, сухие экстракты: боярышника, бузины, валерианы, зверобоя, мелиссы, пассифлоры, хмеля	++	++	+	+	антиангинальный антиаритмический антигипоксический кардиотонический мочегонный обезболивающий противозудный
Пакс	экстракты лаванды, мака, мелиссы, витамины B1, B2, B5, B6, B9, B12, PP, H, матный	+++	++	++	-	витаминный обезболивающий противозудный спазмолитический
Персен	Экстракты валерианы, мелиссы, мяты	++	++	+	-	обезболивающий спазмолитический
Сироп	Спиртовой раствор эфирных масел лимона, мелиссы, мяты и ментол	-	+	±	±	обезболивающий противозудный спазмолитический

Общие принципы назначения анксиолитиков

- Применять производные БЗ при острой тревоге коротким курсом (до 2 недель), в минимальных дозах, не допускающих развития растормаживающего эффекта
- Не назначать БЗ при риске злоупотребления, подросткам, пожилым
- Отменять БЗ тем дольше, чем более длительное время они назначались
- Если изначально необходима продолжительная противотревожная терапия, то вместе с БЗ следует сразу назначать препараты, которые могут применяться длительное время: СИОЗС, афобазол, ладастен, пантогам, бета-блокаторы, клофелин
- Следует учитывать развитие неспецифических эффектов, особенно в начале лечения