

# НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ, ПСИХИАТРИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ



УДК 616.89

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АТАРАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

В.В.Дунаевский, Н.М.Кузнецов\*

## DIFFERENTIATED TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS BY ATRACTICS

V.V.Dunaevskii, N.M.Kuznetsov\*

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П.Павлова, vdunaevsky@yandex.ru*

*\*Институт медицинского образования НовГУ, dr.kuznetcov56@yandex.ru*

Рассматривается проблема медикаментозного лечения тревожных расстройств. Работа имеет междисциплинарный характер и может быть интересна специалистам в области психосоматики, наркологии и психотерапии. Авторами предпринимается попытка обобщения возможностей использования как некоторых новых, так и уже известных препаратов, в связи с анализом генетических факторов, участвующих в образовании тревожного синдрома.

**Ключевые слова:** *тревожные расстройства, психофармакология*

This article deals with the problem of drug treatment of anxiety disorders. The work has interdisciplinary character and may be of interest to specialists in psychosomatics, narcology and psychotherapy. The authors attempt to summarize the possibilities of using some new and already known drugs based on the mutual analysis of genetic factors involved in the formation of anxiety syndrome.

**Keywords:** *anxiety disorder, psychopharmacology*

В широком смысле к кругу атарактиков и анксиолитиков, наиболее часто применяющихся для лечения тревожных расстройств, могут быть отнесены различные психофармакологические препараты, включающие не только транквилизаторы, но и антиконвульсанты, нейролептики и антидепрессанты. Мишенью, определяющей их использование в клинической практике, являются симптомы тревоги, страха, доминирующие в статусе пациента. Изучение их терапевтической эффективности в современной научной литературе проводится на основе рубрификационных представлений, сформулированных в МКБ-10.

Не говоря уже о разделах «большой психиатрии», состояние тревоги приводится как одна из наиболее существенных характеристик статуса и в рубрике невротических, связанных стрессом и соматоформных расстройств (F 4), и в разделе поведенческих синдромов (F 5), и в рубрике расстройств личности (F 6). МКБ-10, по крайней мере, в области пограничных состояний, построена, главным образом, по феноменологически-описательному принципу, что позволяет формализовать и унифицировать диагностическую работу, упростить процесс терапии, а также стандартизировать эпидемиологические и фармакологические исследования. На практике это означает, что для изучения клинической эффективности атарактиков в качестве модели используется симптомокомплекс, обозначаемый как «генерализованное тревожное расстройство» (F 41.1) [1]. Критериями для выделения этого понятия в соответствии с DSM-IV являются:

- чрезмерная и неподдающаяся контролю тревога;
- перенесение тревоги на широкий спектр ситуаций;
- затруднения в повседневной деятельности;
- хронификация состояния и периодичность с длительностью более 6 месяцев;
- наличие хотя бы 3 из 6 следующих симптомов: 1) нервозность, 2) усталость, 3) трудность концентрации внимания, 4) раздражительность, 5) мышечное напряжение, 6) расстройства сна.

По данным L.Ludd [2], под эти критерии попадает примерно 14 млн. граждан США (по риску заболеваемости). Следовательно, всем им показано лечение атарактиками. Коммерческая эффективность подобных подходов очевидна, однако не является ли подобная тенденция попыткой реставрации принципа фельдшерской симптоматической терапии.

Гуманистическая традиция отечественной медицины ориентирует нас, скорее, в обратном направлении. Выбор тех или иных методов лечения должен опираться на анализ индивидуальной неповторимости психобиологического и социального единства личности с выявлением ведущих патогенетических механизмов патологического состояния.

Таким образом, ценность генетических (в отличие от феноменологических) подходов и в исследовательском плане требует ревалвации таких хорошо известных со времен Кречмера, Ганнушкина, Женил-Перрена понятий, как конституциональная и

реактивная, психопатическая и невротическая, личностная и ситуационная тревожность. Вопрос при этом состоит не только в том, что подобные представления являются для отечественного психиатра более привычными. Директор Международного центра по изучению эмоциональных состояний, профессор Н.С.Акишал [3] настаивает на возвращении в психиатрический лексикон категории «тревожный темперамент», которая не эквивалентна понятию генерализованной тревоги на том основании, что «симптоматика генерализованной тревоги лучше поддается лечению при помощи седативных анксиолитиков, тогда как при тревожном темпераменте более эффективны ингибиторы обратного захвата серотонина».

Цель настоящего сообщения представляет собой попытку обобщения возможностей использования как некоторых новых, так и уже известных препаратов в связи с анализом генетических факторов, участвующих в формировании тревожного синдрома. Речь идет о контингенте пациентов, обследованных на отделении, состояние которых на момент первичного осмотра по критериям МКБ-10 могло быть оценено как генерализованная тревога. Большая часть их обнаруживала тревожный симптомокомплекс в рамках:

- 1) эндогенных психозов;
- 2) хронического психосоматического заболевания;
- 3) церебральных изменений (сосудистые, травматические болезни, токсикоманы);
- 4) патологической реакции личности на болезнь (онкологические и некоторые другие пациенты).

Другая часть больных, госпитализированных в стационар (чаще всего по собственной инициативе) на реабилитационное отделение представлена пограничными расстройствами невротического характера, а также различными декомпенсациями личностных аномалий — ситуационными, сезонными, возрастными. Продолжительность тревожного состояния, как в первой, так и во второй группе колебалась от нескольких недель до нескольких лет. В большинстве случаев, особенно при затяжном течении, наряду с тревожными расстройствами у больных наблюдалась астеническая и депрессивная симптоматика как субпсихотического, так и психотического уровня. Практически все больные к моменту первичного осмотра имели эпизодический или систематический опыт употребления бензодиазепинов или трициклических антидепрессантов, что позволило дать сравнительную оценку эффектов использовавшихся препаратов.

Итак, независимо от всех прочих обстоятельств наиболее общей особенностью как в содержательном, так и в генетическом отношении, характеризующей этот контингент в целом, являлась значимость социальных факторов. В подавляющем большинстве случаев, в обеих группах обследованных больных эти факторы и по субъективным, и по объективным критериям играли ведущую роль. Указанная особенность должна рассматриваться в актуальном историческом контексте в качестве обстоятельства, определяющего своеобразие социально-психологического бытия подавляющего большинства

как пока еще здоровых членов социума, так и, безусловно, больных. Само собой разумеется, что увеличение удельного веса контингента тревожных больных, являющихся потенциальными пациентами отечественного врача любой специальности, тесным образом связано с различными негативными процессами, происходящими в нашем обществе. Подрыв чувства духовного единства нации, ревизия представлений об общечеловеческих ценностях, моральный упадок, криминализация общества, безработица, отсутствие чувства уверенности в завтрашнем дне, создают специфический фон социальной напряженности, который, будучи спроецирован в индивидуальное сознание, меняет экзистенциальную самооценку личности. Любое качественное изменение сознания собственно «Я», связанное с изменением не только биологического, но и социального статуса, подпадает под определение психопатологического понятия «деперсонализации», поскольку сопровождается, как правило, стрессовой реакцией и довольно часто отражается на состоянии психического здоровья. Подавляющее большинство наших пациентов в этом отношении можно было бы назвать жертвами социально-психологических фрустраций, а наблюдающиеся у них расстройства в широком смысле обозначить термином «экзистенциальная депрессия».

В круге этих пациентов, в первую очередь, речь идет о лицах пожилого возраста, не имеющих достаточной для удовлетворения актуальных потребностей пенсии пенсионерах, одиноких женщинах, матерях-одиночках, безработных. Во всех этих случаях наблюдающаяся на протяжении длительного времени тревога была связана не столько с декомпенсирующей ролью возрастного или сосудистого фактора, сколько с отсутствием социальной поддержки, необходимого материального обеспечения, доверия к институтам власти, утратой чувства положительной перспективы. Совершенно очевидно, что транквилизирующие препараты, а иногда антидепрессанты, приходится назначать им на протяжении длительного времени, а бензодиазепины, поскольку они вызывают привыкание, для этой цели малопригодны.

Препаратом выбора в этих случаях оказался Трилептал, который относится к группе противосудорожных средств, но в психиатрии используется как нормотимик. Противосудорожная фармакологическая активность Трилептала обусловлена, в первую очередь, действием его метаболита — моногидроксипроизводного (МГП). Механизм действия окскарбазепина и его МГП связан, в основном, с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов. Реализации противосудорожного действия препарата способствует повышение проводимости ионов калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны. Не было отмечено значительных взаимодействий с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами. Терапевтический эффект препарата Трилептал (окскарбазепина) обусловлен, в первую

очередь, действием его метаболита. Контроль концентрации МГП в плазме крови может применяться для уточнения соблюдения режима приема препарата пациентом (комплаентности) или в тех ситуациях, когда возможно изменение клиренса при изменении функции почек, беременности или при одновременном применении с препаратами, повышающими активность «печеночных» ферментов. В вышеперечисленных ситуациях следует корректировать дозу препарата Трилептал с учетом концентрации его метаболита в плазме крови (измеряют через 2-4 ч после приема), которую следует поддерживать на уровне <35 мг/л. В неврологической практике начальная доза трилептала составляет 600 мг/сут (8-10 мг/кг массы тела/сут), разделенных на 2 приема. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы. Дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю, до достижения желаемого терапевтического ответа. У пациентов, ранее не получавших терапию противэпилептическими средствами, эффективная доза составляет 1200 мг/сут, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противэпилептическими препаратами — 2400 мг/сут. В клинических исследованиях было показано, что нежелательные эффекты обычно слабо или умеренно выражены, носят транзиторный характер и наблюдаются в основном в начале терапии. Так, у пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, не было выявлено клинически значимых взаимодействий, но Трилептал может усиливать седативный эффект этанола. Одновременное применение препаратов лития и окскарбазепина может усиливать нейротоксичность. В инструкции к применению трилептала имеются особые указания по применению данного средства у пациентов, получавших противосудорожные препараты, в случае если у них отмечались эпизоды суицидального поведения и суицидальные мысли. Результаты метанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое повышение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм повышения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. Поэтому на всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими лечение препаратом.

В нашем исследовании трилептал применялся в дозировке 150-600 мг в сутки, при этом не только позволял купировать в большинстве случаев обострение тревожного состояния, но и в дальнейшем обеспечить поддерживающую терапию в течение продолжительного времени в значительно меньших дозах (75-150 мг). Пациенты из группы социально обеспеченных также далеко не всегда являлись благополучными в отношении здоровья. Речь здесь шла о так называемых «новых русских», деятельность которых, по известным причинам, также часто вела к развитию состояния хронического стресса с повышением уровня тревожности. Многие из этих пациентов, имея потребность в релаксации и удовлетворяя ее домашними средствами, постепенно приобретают зависимость от этанола и бензодиазепинов. Избыточный седатив-

ный эффект транквилизаторов, малосовместимый, в частности, с необходимостью управлять транспортными средствами, в свою очередь, весьма часто ведет к злоупотреблению бытовыми стимуляторами (кофе, крепкий чай, никотин). Таким образом, создается порочный токсикоманичный круг, ведущий к развитию пограничной психосоматической патологии. Назначение трилептала в дозе 150-300 мг позволяло в этих случаях не только понизить уровень экзистенциальной тревоги, но и купировать наблюдающиеся у них абстинентные расстройства, не нарушая когнитивных процессов. Подавляющее большинство пациентов субъективно отмечали наряду с исчезновением чувства тревожной напряженности к началу 3-й недели лечения улучшение концентрации внимания, ощущение упорядочивания психических процессов, повышение общей продуктивности.

Также положительно оценивали эффекты действия трилептала больные с травматической и токсической энцефалопатией. В первом случае чаще всего обращалось внимание на уменьшение раздражительности, вспыльчивости, редукцию поведенческих расстройств. Во втором акцент ставился на вегетонормализующем действии, включая и симптоматику абстинентных состояний. На протяжении первой недели приема трилептала большая часть больных алкоголизмом и наркоманией отмечали седативное и снотворное действие препарата, назначавшегося в дозе 150 мг на ночь. Атипичный эффект снотворного действия трилептала в этих случаях был связан, по видимому, с нарушением функций печени и увеличением периода полураспада препарата. Тем не менее, наркоманы, имевшие опыт употребления практически всех транквилизаторов и многих иных психотропных средств, во всех случаях давали высокую сравнительную оценку действия трилептала. При наличии в структуре тревожного состояния компульсивного влечения нами дополнительно назначался леривон или тиопридал.

Итак, приведенные выше соображения позволяют сделать два принципиальных вывода: во-первых, при изучении клинической эффективности атарактиков необходимо исходить не только из представлений относительно феноменологической наполненности тревожного синдрома, но и из генетического анализа его составляющих. Во-вторых, у отечественного психиатра, знакомящегося с известными зарубежными рекламными материалами, может сложиться впечатление о том, что основным показанием для назначения атарактиков является состояние генерализованной тревоги, в то время как круг их возможного практического применения реально оказывается гораздо более широким.

Таким образом, оценка показаний к назначению как отдельных препаратов, так и их комбинации для лечения тревожных расстройств у больных с пограничной психической и психосоматической патологией должна опираться на клинический анализ ведущих патогенетических механизмов, индивидуальных особенностей пациентов, жизненной ситуации в целом и, безусловно, носить динамический творческий характер.

1. Rickels K., Schweizer E. The clinical course and long-term management of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1990, vol. 10(3 Suppl), p.101S-110S.
2. Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P., Zeller P.V., Wittchen H.U., Kunovac J.L. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 1998, vol. 393, pp. 6-11.
3. Akiskal H.S., Judd L.L., Gillin J.C., Lemmi H. Sub-threshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *Journal of Affective Disorders*, 1997, vol. 45(1-2), pp. 53-63.