

## **Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии**

**В.И. Бородин**

**ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, Москва**

### **Введение**

Проблема побочных эффектов лекарственных средств была актуальной на протяжении всей истории развития психофармакологии. В последние годы методология системного подхода, уже проникшая в психиатрию под видом известной всем осевой диагностики (МКБ-10, DSM-IV), так называемой биопсихосоциальной модели заболевания (G. Engel, 1980) и концепции барьера психической адаптации (Ю.А. Александровский, 1993), довольно быстро находит свое обоснование и в области психофармакотерапии, которая, по мнению многих исследователей, строится на приоритете безопасности использования психотропных препаратов. Учет риска развития побочных явлений и осложнений выступает в качестве одного из основных критериев назначения эффективного психофармакологического лечения (С.Н. Мосолов, 1996; Ф.Дж. Яничак и соавт., 1999). А.С. Аведисова (1999) указывает на необходимость при использовании психотропных средств различения и обязательного сопоставления их клинической эффективности (так называемая польза лечения) и нежелательного, побочного действия или переносимости (так называемый риск лечения).

Такой подход, связанный со смещением акцента от клинической эффективности лечения на его безопасность и являющийся по существу генеральной линией развития современной психофармакологии, прежде всего соответствует принципам и задачам терапии пограничных психических расстройств. С учетом его большую актуальность приобрели такие “неклинические” понятия, как “качество жизни” (Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт, 1991) психически больных в период лекарственного воздействия, индекс так называемой поведенческой токсичности (1986), показывающий степень нарушения психомоторного и когнитивного функционирования под влиянием психотропных препаратов, а также ряд других понятий. Все сказанное необходимо учитывать при внедрении в практику формулярной системы (2000) использования лекарственных средств, в том числе и психотропных.

### **Общая характеристика транквилизаторов**

К основным группам транквилизаторов по химической структуре относятся:

1) *производные глицерола (мепробамат);*

2) *производные бензодиазепина (элениум, диазепам, лоразепам, феназепам, клоназепам, альпразолам и многие другие);*

3) *производные триметоксибензойной кислоты (триоксазин);*

4) *производные азапирона (буспирон);*

5) производные другой химической структуры (амизил, гидроксизин, оксипрометазин, мексидол и другие).

Выделяют следующие клинико-фармакологические эффекты транквилизаторов:

- 1) транквилизирующий или анксиолитический;
- 2) седативный;
- 3) миорелаксирующий;
- 4) противосудорожный или антиконвульсивный;
- 5) снотворный или гипнотический;
- 6) вегетостабилизирующий.

Дополнительно указывают на психостимулирующий и антифобический эффекты.

Следовательно, основной мишенью применения транквилизаторов считаются различные тревожно-фобические синдромы непсихотического уровня как острые, так и хронические, развивающиеся в рамках так называемых пограничных состояний (Ю.А. Александровский, 1993). При этом побочные эффекты, возникающие на фоне их использования, обычно связаны с превышением вышеуказанных фармакологических влияний данных препаратов, то есть по общепринятой классификации видов побочных реакций относятся к реакциям первого типа (тип А).

### **Побочные эффекты транквилизаторов**

Как известно, транквилизаторы в отличие от нейролептиков и антидепрессантов не дают выраженных побочных эффектов и хорошо переносятся больными. Во многом именно поэтому сразу после введения в клиническую практику хлордиазепоксида (элениума) в 1959 г. число вновь синтезированных транквилизаторов росло лавинообразно, и в настоящее время они получили наиболее массовое распространение среди всех лекарственных средств, поскольку широко используются не только в психиатрии, но и в соматической медицине, а также здоровыми людьми для снятия негативной составляющей эмоционального стресса. По некоторым данным, от 10 до 15 % всего населения в разных странах раз в год получают рецепты с прописью того или иного транквилизатора. Следует добавить, что интенсивность поиска новых препаратов этого класса в современной психофармакологии продолжает оставаться на весьма высоком уровне, и к настоящему времени группа наиболее популярных из них - бензодиазепиновых транквилизаторов - включает более 50 наименований.

**К основным побочным эффектам транквилизаторов относятся:**

**1. Явления гиперседации - субъективно отмечаемые, дозозависимые дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение концентрации внимания, забывчивость и другие.**

**2. Миорелаксация - общая слабость, слабость в различных группах мышц.**

**3. “Поведенческая токсичность” - объективно отмечаемые при нейропсихологическом тестировании и проявляющиеся даже при минимальных дозировках легкие нарушения когнитивных функций и психомоторных навыков.**

**4. “Парадоксальные” реакции - усиление ажитации и агрессивности, нарушения сна (обычно проходят спонтанно или при снижении дозы).**

**5. Психическая и физическая зависимость - возникает при длительном применении (6-12 мес непрерывного приема) и проявляется феноменами, схожими с невротической тревогой.**

Наиболее частым побочным эффектом, наблюдающимся во время использования транквилизаторов (прежде всего бензодиазепинов), являются вялость и сонливость - примерно у 10 % пациентов (Н. Kaplan и соавт., 1994). Данные симптомы могут присутствовать в течение всего следующего дня после приема препарата накануне вечером (так называемая остаточная дневная сонливость). Менее чем 1% пациентов отмечают головокружения и менее 2% - атаксию, во многом обусловленные степенью миорелаксирующего действия транквилизаторов. Следует отметить, что наши предварительные данные свидетельствуют о гораздо большей частоте возникновения данных нежелательных явлений, особенно у лиц пожилого возраста.

Более серьезные побочные реакции могут проявляться при сочетанном использовании бензодиазепиновых транквилизаторов и алкоголя: выраженная сонливость, психомоторная заторможенность и даже угнетение дыхания.

Другие, заметно более редкие побочные эффекты транквилизаторов связаны с мягким когнитивным дефицитом (“поведенческая токсичность”), тем не менее нередко приводящим к снижению работоспособности и вызывающим жалобы со стороны больных. Кратковременные периоды антероградной амнезии обычно возникают при использовании короткодействующих бензодиазепинов-гипнотиков на пике их концентрации в крови (С.Н. Мосолов, 1996). Наши же данные говорят о легких обратимых нарушениях запоминания и воспроизведения, субъективно отмечаемых больными, длительно принимающими диазепам (валиум) и феназепам в средних терапевтических дозировках. При этом относительно новые препараты этой группы - ксанакс (алпразолам) и шпитомин (буспирон) - практически не вызывали каких-либо значимых симптомов “поведенческой токсичности”.

“Парадоксальные” реакции, такие как усиление ажитации и агрессивности, пока не находят окончательного подтверждения их связи с приемом тех или иных транквилизаторов. Однако есть сведения о том, что триазолам, например, достаточно часто способствует манифестации выраженного агрессивного поведения до такой степени, что компания, производящая данный препарат, рекомендовала ограничить его прием 10-дневным курсом и использовать лишь в качестве снотворного средства. В единичных случаях парадоксальные реакции в виде ощущения беспокойства и нарушений сна были отмечены нами у пациентов при

приеме шпиромина (буспирон).

Не следует забывать, что транквилизаторы свободно проникают через плацентарный барьер и могут угнетать дыхательную деятельность ребенка, а также нарушать правильное развитие плода (“бензодиазепиновые дети” - L. Laegreid и соавт., 1987). В связи с этим их не рекомендуется применять в период беременности и лактации. Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании среди побочных эффектов бензодиазепинов, принимаемых беременными и кормящими женщинами, называет: гипотермию, гипотонию и угнетение дыхания у плода, а также физическую зависимость и синдром отмены у новорожденных.

Возникновение синдрома отмены, свидетельствующего о формировании зависимости, прямо коррелирует с продолжительностью лечения транквилизаторами. Причем некоторые исследования подтверждают его вероятность у части больных даже в отношении курсового применения малых доз бензодиазепинов. К наиболее часто встречающимся признакам синдрома отмены транквилизаторов относятся: желудочно-кишечные расстройства, повышенное потоотделение, тремор, сонливость, головокружения, головные боли, непереносимость резкого звука и запаха, шум в ушах, деперсонализационные ощущения, а также раздражительность, беспокойство, бессонница. У ряда больных проявления синдрома отмены транквилизаторов могут быть очень тяжелыми и длиться до 0,5-1 года (Н. Ashton, 1984, 1987; А. Higgitt и соавт., 1985). Н. Ashton утверждает, что тяжесть и длительность расстройств при этом часто недооцениваются медицинским персоналом, ошибочно принимающим симптомы абстиненции за невротические феномены.

В ходе наблюдений мы также выявили случаи формирования своеобразной нетоксикоманической (непатологической или психологической) формы зависимости при лечении, когда любая попытка или предложение снизить дозу препарата вызывала быстрое увеличение уровня тревожности и ипохондрической настроенности, а представление о возможной психотравмирующей ситуации в будущем обуславливала дополнительный прием лекарственного средства.

Говоря о роли побочных эффектов транквилизаторов при терапии пограничных психических расстройств, следует указать на связанные с этим сравнительно нередкие отказы больных, особенно занимающихся активной профессиональной деятельностью, от продолжения лечения теми или иными препаратами этой группы. Кроме того, необходимо также отметить возникновение так называемых вторичных невротических и непатологических или психологических реакций (в форме кратковременных тревожных и тревожно-ипохондрических состояний), хотя бы на время ухудшавших общее психическое состояние пациентов и требовавших психотерапевтической коррекции.

## Заключение

Суммируя представленные сведения, нужно в первую очередь указать на то, что:

1. Разнообразные побочные эффекты достаточно часто возникают даже при

терапии такими “мягкими” и безопасными в этом смысле психотропными препаратами, как транквилизаторы, особенно классические бензодиазепиновые.

2. При этом могут возникать так называемые вторичные как патологические (т.е. невротические), так и непатологические (т.е. психологические), в основном тревожные и тревожно-ипохондрические реакции, требующие, несмотря на свою кратковременность, психотерапевтической коррекции.

3. В отдельных случаях возможны и отказы от терапии со стороны пациентов в связи с возникновением тех или иных побочных эффектов транквилизаторов.

4. Возможно формирование особых нетоксикоманических (психологических) форм зависимости от препаратов, которые тем не менее могут представлять проблему в ходе дальнейшей реабилитации больных.

Литература:

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М., Медицина, 1993; 400.

2. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Побочные эффекты лекарственных веществ // Клиническая фармакология: В 2 т. - Т. 1: Пер с англ. М., Медицина, 1991; 265-305.

3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996; 288.

4. Яничак Ф.Дж., Дэвис Д.М., Прескорн Ш.Х., Айд мл. Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев, 1999; 728.

5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Вып. 1. - М., 2000; 975.

6. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. - Br J Addiction 1987; 82: 665-71.

7. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model // Am J Psychiatry 1980; 137: 535.

8. Higgitt A.C., Lader M.H., Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. Br Med J 1985; 291: 688-90.

9. Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A. Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition. 1994; 911-2.