

Появится ли альтернатива бензодиазепинам?

А.С.Аведисова

ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

История применения бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ), как никаких других психотропных препаратов, драматична. Появившись на фармацевтическом рынке несколько позднее нейролептиков и антидепрессантов, они за относительно короткий период “пережили” бурный “взлет” и не менее катастрофическое “падение”.

С тех пор как в 1960 г. в клиническую практику был введен первый анксиолитик этой группы – либриум (хлордиазепоксид), в мире начался “бум” бензодиазепинов, в результате которого было синтезировано более 100 активных соединений и зарегистрировано более 20 лекарственных препаратов; например, у нас в стране были зарегистрированы и широко использовались 22 БДТ (табл. 1). Их появление даже рассматривалось некоторыми авторами как более важное событие, чем открытие пенициллина. В основе “успеха” бензодиазепинов, которые стали широко использоваться как анксиолитики, гипнотики, миорелаксанты и антиконвульсанты, лежала их быстрая и достаточно мощная анксиолитическая, седативная и антисудорожная активность, незначительное число противопоказаний (миастения, дыхательная недостаточность и др.), очень низкая токсичность и удобство применения.

Вряд ли существовали и существуют другие классы психотропных препаратов, показания для назначения которых были бы столь обширны: инсомния, тревога, панические расстройства, социальная фобия, изолированная фобия, посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР), синдром отмены, эпилептические приступы и др. Они использовались при таких разнообразных состояниях, как тяжелая утрата, послеродовая депрессия, расстройства адаптации, соматизированные психические расстройства и пр. Их часто применяли в общесоматической практике – при терапии головных болей, гипертензии, артритов, мышечных спазмов, синдрома предменструального напряжения, для премедикации и еще чаще в неметрических случаях – для коррекции беспокойства, одиночества, при различных стрессозависимых и ситуационных состояниях тревоги. Эффективность и безопасность сделали их панацеей от многих болезней, а их популярность в 70–80-е годы прошлого века при-

вела к тому, что они стали самыми часто назначаемыми и принимаемыми лекарственными средствами. Так, в США в 1977 г. было использовано 8000 БДТ (было выписано 13 млн рецептов на хлордиазепоксид и 54 млн рецептов на диазепам). В Великобритании более 23% населения принимали бензодиазепин (БЗД) по крайней мере 1 раз в год. Из них 35% (3,5 млн человек) принимали их в течение более 4 мес. В Испании 2/3 назначаемых психотропных препаратов являлись БЗД. В Чили около 90% больных всех психиатрических служб принимали эти препараты.

Популярность БДТ обусловлена не только их отчетливой эффективностью, но также малой выраженностью побочных эффектов и безопасностью в мегадозах. Эти характеристики сделали их очень привлекательными в сравнении с другими анксиолитиками, доступными в то время (например, барбитураты и мепробамат), в связи с чем они рассматривались как более безопасная альтернатива для терапии тревоги. Их лучший профиль переносимости и общий терапевтический оптимизм новой психофармакологической эры привели больных и врачей к вере, что примененные транквилизаторы “почти как норма”. Широко обсуждались, как правило, в популярной литературе синдромы, выделенные как специфические для назначения БЗД: “синдром современной женщины”, “синдром современного мужчины”, “синдром домохозяйки”, “синдром пожилых”. Были даже написаны слова для песни, ставшей популярной, в которой БЗД выступали в роли “маленькой помощницы матери”.

Этот чрезмерный энтузиазм в назначении БДТ привел к явной озабоченности врачей и общественности столь быстрым и широким распространением этих препаратов и как следствие этого к стигматизации БЗД. Сначала в популярной медицинской литературе начали появляться статьи о нежелательных эффектах БЗД, к которым относились прежде всего слишком сильная приверженность пациентов к этим препаратам, а также проблемы, возникающие при их отмене. Стигматизация БДТ стала “закрепляться” в прессе, где эти препараты характеризовались как “специально назначаемые врачами-мужчинами женщинам с целью их лучшей адаптации к социальным и экономическим условиям”, признак “слабости характера”, “приводящей к неспособности”, “назначаемые для контроля беспокойных пациентов при нехватке медперсонала”. Критики БЗД подчеркивали, что вместо того, чтобы справиться с трудностями жизни, люди принимают БДТ, а врачи вместо того, чтобы тратить время на реальную медицинскую помощь больным, потворствуют им и выбирают более легкий путь, назначая таблетки. БЗД стали рассматривать как “опиум для масс”.

Таблица 1. Бензодиазепины, зарегистрированные в СССР

Альпрозолам
Бромазепам
Гидазепам
Диазепам
Клобазам
Клоназепам
Клоразепат
Лоразепам
Лорметазепам
Медазепам
Мидазепам
Нитразепам
Оксазепам
Празепам
Темазепам
Тофизолам
Триазолам
Флуразепам
Флунифразепам
Феназепам
Хлордиазепоксид
Эстазолам

Таблица 2. Число БЗД уменьшилось более чем на 50%

Альпрозолам
Диазепам
Клоназепам
Лоразепам
Медазепам
Нитразепам
Оксазепам
Тофизолам
Феназепам
Хлордиазепоксид

Специалисты не могли не прислушаться к такому общественному мнению, тем более что ряд явлений, сопровождающих прием БДТ, действительно вызывал у них озабоченность. Прежде всего это касалось приверженности к ним больных. Так, было показано, что 1 из 5 пациентов, которые начинали принимать бензодиазепины, становились их длительным пользователем на протяжении 6 мес и более. При этом феномен длительного приема БДТ и трудности, возникающие при их отмене, сразу были охарактеризованы как явление зависимости. В начале 80-х годов XX века было показано, что проблемы отмены могут появляться даже в тех случаях, когда БДТ принимаются в обычных дозах. Это было началом их длительным пользователем: вчерашние “чудотворные” препараты стали согласно сообщениям в прессе “хуже, чем героин”, и врачей жестоко критиковали за их назначение.

В результате этих процессов в 80-е годы среди врачей-психиатров наступила резкая поляризация мнений о БДТ.

Согласно точке зрения наиболее негативно настроенных психиатров, бензодиазепины “всегда вызывают злоупотребление и зависимость”, им “нет места в клинической практике” или они требуют “особо строгой учетности, так как на самом деле являются наркотиками”. Их выводы опирались на работы, в которых была продемонстрирована перекрестная зависимость между либриумом и барбитуратами, показано, что бензодиазепины могут усиливать синдром отмены алкоголя и барбитуратов, выявлено, что высокие дозы бензодиазепинов могут вызывать физическую зависимость, а реакция отмены бензодиазепинов подобна той, которая наблюдается при отмене алкоголя и барбитуратов. Такая точка зрения существует и до настоящего времени и особенно принята среди психиатров-наркологов.

Другие психиатры, которые занимались изучением проблем длительного применения БДТ, как правило, в общемедицинской практике, напротив, отмечали, что эти препараты быстро вызывают снижение тревоги и инсомнии, хорошо переносятся, уникальны в смысле возможности применения при необходимости. Кроме того, как справедливо они отмечали, нет точных сведений о возникновении злоупотребления и зависимости при использовании бензодиазепинов. При этом они ссылались на данные FDA, согласно которым эффект БЗД в течение более 4 мес лечения не оценен в систематических исследованиях. Наиболее крайней точкой зрения этой группы психиатров являлось представление, что БДТ могут назначаться без рецепта, так как являются лучшей стратегией, чем альтернативная, например алкоголизм и наркомания. Апеллируя своим оппонентам, эти психиатры подчеркивали, что негативное отношение к БДТ объясняется генерализацией на эти препараты данных, полученных при изучении наркотических средств.

Консенсус специалистов относительно использования БДТ, который сформировался уже в те годы, гласил: эти препараты показывают отчетливую эффективность при терапии острых тревожных и инсомнических расстройств, но при необходимости длительного лечения рекомендуется снижать их дозировки вплоть до полной отмены. Таким образом, баланс между риском и пользой был установлен.

В конце 70-х – начале 80-х годов XX века интерес к БДТ несколько стимулировалось введением на фармацевтический рынок триазолобензодиазепинов (триазолам и альпразолам). Эти препараты отличались по химической структуре от классических 1,4-бензодиазе-

пинов. Триазоловое кольцо, связанное с основной диазепамовой структурой, содействовало согласно общему мнению их уникальным свойствам. Однако, как вскоре стало ясно из клинических сообщений, постмаркетинговых данных и контролируемых исследований, их использование связано с частыми и тяжелыми нежелательными явлениями в трех больших категориях: амнезия и другие когнитивные повреждения; дневная тревога, напряжение и паника, ранняя инсомния; трудности отмены, такие как ребаунд инсомния и ребаунд тревога.

Примерно с 90-х годов прошлого века и по настоящее время начинается неуклонное “падение” интереса к БЗД и резкое ограничение их номенклатуры. Этому способствовало принятое практически во всех странах мира ограничение длительности их применения (от 1 до 4 мес), введение в список В (перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ), строгость в регулировании рецептов, замена БЗД на более приемлемые психофармакологические стратегии (в частности, терапия антидепрессантами). В результате этого процесса число зарегистрированных и тем более имеющих на рынке БЗД сократилось, например в России более чем на 50% (табл. 2). С 1990 г. в мире не было зарегистрировано ни одного нового бензодиазепина.

Ограничительные рекомендации практически всем врачам по использованию БДТ в клинической практике, отражающие консервативную позицию регуляторных органов, следуют из нескольких больших проблем, связанных с применением этих препаратов, – толерантности, расстройств, возникающих при их отмене, злоупотреблении и зависимости.

Толерантность обозначает редуцицию эффекта лекарственного средства при повторном назначении. Толерантность – характерная особенность использования БДТ. Однако время ее появления различается в зависимости от психофармакологических эффектов этих препаратов. Так, первыми редуцируются седативный и атаксический эффекты, затем – противосудорожные и в последнюю очередь – анксиолитический. Этот факт последовательного “исчезновения” клинико-фармакологического действия лекарственного средства (как в пре-, так и в клинической практике) чрезвычайно важен, так как указывает на различную адаптацию БЗД-рецепторов, вовлеченных в механизмы развития толерантности.

Симптомы, возникающие при отмене БДТ, особенно при их длительном применении, наблюдаются достаточно часто и связаны с различными патогенетическими механизмами. Они включают тревожные расстройства, возбуждение, напряжение, расстройство сна, головную боль, боль в мышцах, тошноту, металлический привкус во рту, нарушения зрения, нарушения чувствительности, головокружение, потерю аппетита и многие другие. Иногда встречаются тяжелые реакции, в том числе эпилептические припадки и делирий.

Проблема зависимости к БДТ более сложная, но ей придается самое большое значение в оценке соотношения риск/польза при терапии этими препаратами. Социопсихологические и биологические аспекты этой проблемы – предмет повышенного интереса среди специалистов, общепрактикующих врачей, общественности и больных. Изучающие явления зависимости надеются, что существенным результатом таких исследований является обеспечение фармакологической помощи тем, кто надеется прекратить

принимать вещество, к которому существует привыкание.

Необходимость решения этой задачи не вызывает сомнений, но при некоторых условиях. Во-первых, следует признать, что широко распространенное мнение о риске, связанном с приемом БДТ, полностью игнорирует высокий уровень заболеваемости теми болезнями, при которых назначаются данные препараты, прежде всего при тревожных расстройствах. Трудно понять, как для лечения этих нарушений, длящихся часто на протяжении всей жизни, может быть использована краткосрочная терапия. Возможность последней при расстройствах адаптации, реактивных тревожных расстройствах и т.д. понятна, однако как может быть отменен препарат при хронических генерализованных тревожных расстройствах, если он эффективен? В этом смысле анксиолитики должны использоваться сходным образом, как при длительной терапии других хронических соматических заболеваний, таких, например, как эпилепсия, диабет или гипертония. Во-вторых, отсутствие необходимой анксиолитической терапии связано с высоким риском “замещающих” токсичных альтернативных терапевтических стратегий (алкоголь и наркотики).

Эти противоречия между концепциями длительной терапии тревожных расстройств и лекарственной зависимости, связанной с приемом БДТ, требуют разработки новых анксиолитиков, лишенных нежелательных свойств последних. Только при создании таких препаратов противостояние больных, врачей, обществу и анксиолитиков ликвидируется.

Примерно 20 лет назад прогресс в анксиолитической терапии связывался с веществами, взаимодействующими с БЗД-рецепторами через селективные лиганды омега1-рецептора или через соединения, имею-

щие пропорцию парциальных агонистов. Определенные надежды при поиске “полезных” анксиолитиков возлагались на такие парциальные агонисты БЗД-рецепторов, как абесарнил или бетазенил. Однако исследования этих препаратов не привели к успеху. Широко рекламируемый парциальный агонист типа 1А-серотонинергических рецепторов бушпирон хотя и был зарегистрирован во многих странах мира, также не смог стать полноценной заменой БДТ.

Цель настоящих и будущих открытий – выявить вещества, которые являются эффективными, но не седативными анксиолитиками без проблем, связанных с БДТ. Возможно, для открытия таких препаратов требуется совершенно иной, более современный подход, например, основанный на подтвержденной многочисленными исследованиями оригинальной фармакогенетической концепции анксиолитического эффекта, разработанной в Институте фармакологии РАМН. На основе представлений о возможности фармакологической коррекции эмоционально-стрессовых реакций был разработан новый селективный не бензодиазепиновый анксиолитик афобазол, обладающий отчетливым анксиолитическим действием, но при этом лишенный всех нежелательных эффектов, свойственных БЗД. Такая фармакологическая стратегия уже была с успехом использована при синтезе новых анальгетиков, таких как селективные парциальные опиоидные агонисты, практически не вызывающих возникновения потенциальной зависимости морфина и психомиметического действия. Эта область исследований способствует нашему пониманию структуры и патогенеза тревожных расстройств – самых распространенных из всех психических нарушений.

— * —