



# **Дифференцированная фармакотерапия коморбидных тревожных и депрессивных состояний**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2012

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ФГБУ «СПб НИПНИ им.  
В.М. Бехтерева»  
Минздравсоцразвития России,  
д.м.н., профессор



## **Дифференцированная фармакотерапия коморбидных тревожных и депрессивных состояний**

*Методические рекомендации*

Разработаны в рамках реализации подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (на 2007–2011 годы)» по государственному контракту №К-16-НИР/133 от 3 сентября 2009 г. на выполнение научно-исследовательских работ по теме: «Разработка программ комплексной терапии коморбидных психических расстройства тревожного и депрессивного спектра»

Санкт-Петербург  
2012

## Аннотация

Диагностика коморбидных тревожных и депрессивных расстройств предполагает проведение специфической фармакотерапии у больных с различной патологией.

Препараты для лечения этих заболеваний выбирают, как правило, среди двух основных классов: антидепрессантов или транквилизаторов. При этом оба класса психотропных средств гетерогенны, что определяет сложность проведения соответствующего специфического лечения.

Вопросам выбора, а также стратегии и тактики назначения препаратов при лечении коморбидных депрессивных и тревожных состояний, посвящены предлагаемые рекомендации. Кратко представлены данные о фармакологии и клинической фармакологии психотропных средств. Освещены основные положения, определяющие критерии выбора препаратов, целесообразность проведения моно- и комбинированной терапии, сроки проведения терапии в соответствии с появлением терапевтического действия и побочных эффектов. Рекомендации по стратегии и тактике проведения соответствующей фармакотерапии базируются на данных фундаментальной и клинической фармакологии психотропных средств, результатах собственных исследований и данных литературы, представленной в мировой научной периодике.

Рекомендации предназначены для врачей психиатрических и соматических лечебных учреждений, сталкивающихся в ходе врачебной практики с пациентами, имеющими коморбидные тревожные и депрессивные расстройства.

Организация-разработчик: Санкт-Петербургский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Автор: руководитель отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств, доктор медицинских наук Козловский В.Л.

## Обозначения и сокращения

ТрцА — Трициклические антидепрессанты;  
СИОЗСН — Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;  
СИОЗС — Ингибиторы обратного захвата серотонина;  
БСР — Блокаторы серотониновых рецептов;  
МАО — Моноаминоксидаза;  
ИМАО — Ингибиторы МАО

## Нормативные ссылки

Без ссылок на нормативные документы.

## Введение

Лечение тревоги и депрессии является актуальной задачей современной психиатрии. Частота депрессивного расстройства в общей популяции составляет примерно 8%, тревожных нарушений – до 6%. Среди больных с соматическими расстройствами эти показатели в 2–3 раза выше. Они могут достигать 20–30% для депрессий и 12–15% для тревожных расстройств. В связи с этим, считается, что от 20 до 60% больных, находящихся в лечебных учреждениях соматического профиля, нуждаются в оказании психиатрической помощи.

Выраженность коморбидных нарушений тревоги и депрессии может в значительной степени затруднять лечебный процесс и ставить в тупик лечащего врача. Например, результаты некоторых исследований показывают, что от 30% до 70% пациентов, обратившихся к гастроэнтерологам, преимущественно страдают нарушениями функциональной природы; при этом, около 50% этих больных с соматопсихическими гастроэнтерологическими жалобами нуждаются только в коррекции эмоционального состояния.

Диагностика у пациента тревоги и/или депрессии, наряду с известной патологией, способствует процветанию полипрагмазии и недооценке/переоценке тяжести заболевания. Безусловно, коморбидность приобретает особое значение в терапии детей и лиц пожилого возраста, что требует проведения особых мероприятий. Достаточно часто тревога и депрессия оказываются коморбидны по отношению к заболеваниям, связанным с употреблением психоактивных средств (F10-F19). В психиатрической практике известно, что коморбидность тревоги

и депрессии наиболее часто встречается у больных с аффективными расстройствами (F48). Однако, при ограниченном знании этиологии и патогенеза психических заболеваний, а также данных о независимом течении тех или иных заболеваний и расстройств, термин коморбидность имеет неоднозначную трактовку. Например, сочетание симптомов шизофрении и эндогенной депрессии (постпсихотические депрессии у больных шизофренией); депрессивные и тревожные расстройства (сочетание большого депрессивного эпизода, панического и обсессивно-компульсивного расстройств) тревожные расстройства и соматические нарушения (сочетание соматоформных расстройств с паническим расстройством) и др. позволяет думать о наличии соответствующих симптомов в структуре «основного» заболевания.

В психиатрической практике известно, что коморбидность тревоги и депрессии наиболее часто встречается у больных с аффективными расстройствами (F48). Указанные состояния нередко сочетаются друг с другом (до 45% тревожных расстройств сочетается с депрессиями).

Помимо коморбидности тревоги и депрессии, при психических нарушениях выделяют также смешанное тревожно-депрессивное расстройство. Однако, проблема дифференциальной диагностики крайне сложна между постановкой диагноза коморбидности тревоги и депрессии и смешанным расстройством.

Несмотря на то, что вопросы клинического разграничения коморбидных и смешанных состояний не являются прерогативой психофармакологов, в тяжелых диагностических случаях можно обратиться к исследованиям, рекомендующим проводить дифференциальную диагностику этих состояний с использованием фармакологических средств. Например, по результатам трактовки диазепамового теста, проведенной после введения препарата, появляется возможность выявить осевой симптом психического нарушения у данного пациента.

Сказанное свидетельствует о том, что коморбидная аффективная патология может занимать особое место в структуре патологии конкретного индивидуума, отягощая диагностические мероприятия и проведение терапевтических процедур. Поэтому особое значение приобретает разработка адекватных дифференцированных подходов фармакотерапии к коррекции коморбидных расстройств в соответствии с имеющейся патологией.

Современная, психофармакология располагает значительным арсеналом лекарственных средств способных корректировать депрессивные и тревожные расстройства. Однако, конкретные положения, связанные с использованием психотропной терапии при коморбидных состояниях, включающих тревожный и депрессивный синдром, не разработаны. Отсутствуют и ясные представления о том, когда начинать терапию анксиолитиками и/или антидепрессантами, какой группе препаратов отдать предпочтение в первую очередь, когда при назначении препаратов следует ожидать редукцию патологической симптоматики, какова вероятность развития побочных эффектов при использовании моно- и политерапии психотропными средствами, в каких дозах назначать, как увеличивать дозировку, и как проводить отмену психотропной фармакотерапии, следует ли назначать один класс психотропных препаратов при лечении коморбидных расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Однако, если наряду со смешанной тревожно-депрессивной патологией отдельно рассматривать коморбидное сосуществование тревоги и депрессии, то вероятно можно допустить наличие разных механизмов, участвующих патогенезе смешанных и коморбидных нарушений, либо можно говорить о разной временной этапности формирования психических нарушений.

Данное заключение позволяет полагать, что если патогенез одного психического расстройства отличается от другого, то высока вероятность того, что отличаться должны и способы адекватного проведения фармакотерапии при этих нарушениях.

В связи со сказанным, настоящие рекомендации посвящены стратегии использования психотропных препаратов при терапии коморбидных тревожных и депрессивных состояний.

## **Основная часть**

### **Стратегия и тактика лечения коморбидных тревожных и депрессивных состояний**

Фармакотерапия тревожных и депрессивных расстройств включает, по большей части, применение препаратов, обладающих антидепрессивной и анксиолитической активностью. В большинстве своем, это классы антидепрессантов, транкви-

лизаторов, а также отдельных представителей группы ноотропов и антипсихотиков.

### **Антидепрессивные средства**

Применительно к рассматриваемой тематике, наиболее полиморфной является группа антидепрессивных средств, включающая гетерогенные, с химической точки зрения, препараты, обладающие в большинстве своем сходным механизмом действия, имеющим в своей основе моноаминопозитивный компонент, поскольку моноаминовая теория формирования депрессий является определяющей при разработке антидепрессивных средств.

Современную классификацию антидепрессантов целесообразно представить следующим образом (Таблица 1).

*Таблица 1*

#### **Классификация современных антидепрессивных препаратов**

Группа	Препараты	Преимущественное действие
Трициклические средства (ТрцА)	Амитриптилин, имипрамин, анафранил, тианептин	Блокируют обратный захват моноаминов, накапливая в синапсах
		Ускоряет обратный захват преимущественно серотонина
Ингибиторы захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)	Милнаципран, дулоксетин, венлафаксин	Блокируют обратный захват серотонина и норадреналина, накапливая их в синапсах
Ингибиторы захвата серотонина (СИОЗС)	Флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, ципрамил, сертарлин	Блокируют обратный захват серотонина, накапливая их в синапсах

*Продолжение таблицы 1*

Блокаторы серотониновых рецептов (БСР)	Миансерин, миртазепин, тразодон	Блокируют ауторецепторы для моноаминов и усиливают выброс серотонина и норадреналина
Ингибиторы МАО (ИМАО)	Пирлиндол, препараты гиперидина	Накапливают моноамины в цитозольном пуле
Прочие	Агомелатин	Стимулирует мелатониновые рецепторы, повышает тонус моноаминовых систем мозга

Практически, рассматривая вопросы оптимизации фармакотерапии коморбидных депрессивных состояний, следует подчеркнуть, что в идеальных условиях (отсутствие соматической отягощенности) можно прибегнуть к назначению любого препарата антидепрессанта, если речь идет о подавлении депрессивной симптоматики. Однако, при назначении антидепрессантов с целью коррекции коморбидной депрессии отдать предпочтение следует средствам, обладающим минимальным количеством побочных эффектов. В то же время, следует помнить, что такие препараты, как правило, имеют и менее выраженный антидепрессивный компонент действия. Нельзя исключать того, что выраженность антидепрессивной активности также может быть связана со способностью высокопотентных средств оказывать центральное холинолитическое действие. Рассматривая психофармакологию антидепрессантов с позиций их адьювантного использования, нужно подчеркнуть, что существует несколько критериев дифференцированного назначения этих средств:

Потребность получения или исключения неспецифических эффектов (возбуждающих или тормозящих) в зависимости от клинических проявлений коморбидной патологии;

Оценка соотношения потенциальной терапевтической активности при назначении конкретного препарата и вероятности развития нежелательных побочных эффектов;

Оценка перспективы клинического ведения пациента, используя только психотропную монотерапию или комбинированное лечение психотропными препаратами разных классов.

В соответствии с этими положениями составлен рейтинг преимущественного применения антидепрессантов при:

1. а) достижение активирующего неспецифического эффекта (в представленном ряду препаратов снижается):



имипрамин, анафранил, венлафаксин, флуоксетин (для остальных антидепрессантов этот параметр действия малозначим),

б) достижение седативного неспецифического действия (в представленном ряду препаратов снижается): амитриптилин, тразодон, миансерин, пароксетин.

При выборе препарата в зависимости от потенциальной оценки в соответствии с критерием «польза/вред» следует руководствоваться тем, что наиболее потентные препараты вызывают и более выраженные побочные нежелательные эффекты.

Поскольку данные экспериментальных исследований на животных указывают на генетическую основу формирования коррелятов депрессивного поведения, то это позволяет предполагать и то, что антидепрессивное действие препаратов также может зависеть от механизмов непосредственно связанных с изменением активности генома – супрессии и/или дерепрессии отдельных генов участвующих в формировании лекарственного метаболизма, определяющего чувствительность пациента к препаратам. Нельзя не упомянуть о том, что обнаруженные в эксперименте антидепрессивные эффекты стимуляторов мелатониновых рецепторов, в дальнейшем получили продолжение в виде рекомендаций по применению нативного мелатонина с одной стороны, и, с другой, явились основой для разработки препарата агомелатина. Эффективность этих средств при депрессивных расстройствах была подтверждена в клинике. Следует приветствовать широкое распространение СИОЗС, поскольку эти препараты обладают минимальным количеством побочных эффектов, оказывая как антидепрессивное, так и противотревожное действие однако, при этом следует иметь в виду способность препаратов этого класса в первые дни назначения оказывать стимулирующее действие, что в известной мере может повышать риск суицидального поведения. Как правило, в связи с этим рекомендуется назначать на короткий период производные бензодиазепа (спустя 24–48ч после начала приема СИОЗС адьювантно присоединяются производные бензодиазепа, имеющие седативный эффект в спектре психотропной активности).

В тоже время, следует учитывать, что перспектива проведения политерапии психотропными препаратами открывает дополнительную возможность использования низкопотентных антидепрессантов в комбинации с анксиолитиками, ноотропами или антипсихотиками. Следует предостеречь врача от

использования комбинации препаратов, включающих более двух наименований. Оптимальным следует признать назначение антидепрессантов группы СИОЗС с низкопентными метаболизирующими производными бензодиазепаина в течение 7-10 дней. Противотревожную способность СИОЗС связывают с их действием постепенно понижать гиперактивность нейронов голубого пятна, приводя к снижению в мозге катехоламинергической передачи. При снижении действия СИОЗС возможность потенцирования их эффектов может быть реализована при назначении бета-адреноблокаторов, в частности пиндолола. Эффекты последнего могут сказываться и на скорости развития антидепрессивного эффекта.

В заключение следует подчеркнуть, что появление на фармацевтическом рынке России в конце XX в препаратов, включающих в состав активную вытяжку травы зверобой — гиперичин, способствовало оптимизации терапии больных с депрессивными расстройствами. Специальные исследования показали значительную эффективность терапии гиперичином депрессивных расстройств легкой и среднетяжелой степени у больных амбулаторного профиля. Препараты, содержащие в своем составе это вещество, в целом не уступают в терапевтической эффективности группе СИОЗС у пациентов этой группы.

Включение в терапевтический арсенал препаратов агомелатина, можно рассматривать как своеобразный прорыв в лечении пациентов с психическими расстройствами, поскольку агомелатин практически не вызывает развития нежелательных побочных эффектов. Последнее делает его и препараты гиперичина средствами первого выбора у амбулаторных пациентов с коморбидными депрессивными нарушениями и отягощенным соматическим состоянием.

В соответствии с предпочтением монотерапии, к комбинированному лечению следует прибегать после проведения всех адекватных приемов использования одного препарата. Критериями к проведению комбинированной терапии должны быть:

1. установление отсутствия эффективности от использования антидепрессантов из классов средств разного механизма действия (трициклические (кроме тианептина), ИМАО, БСР) по прошествии трех недель назначения. Отсутствие эффекта при использовании трициклических средств избавляет врача от выбора препаратов в группе

СИОЗСН и СИОЗС, поскольку механизм действия трициклических препаратов поглощает действие указанных препаратов указанных групп, также тормозящих обратный захват моноаминов.

Однако, следует упомянуть о том, что примерно половина пациентов начинает реагировать на любую смену антидепрессанта положительным образом. Также не следует забывать и о том, что эффекты от назначения антидепрессантов развиваются по истечении латентного периода, составляющего не менее 2 недель;

2. невозможности применения высокопотентных антидепрессантов из-за потенциальной возможности развития нежелательных побочных эффектов;
3. при соматической патологии, когда структура коморбидного тревожно-депрессивного расстройства сложна и, вероятно, имеет общие патогенетические звенья развития коморбидных состояний (эквиваленты панического расстройства в сочетании с симптомами депрессии, депрессивные симптомы переплетаются с обсессивно-компульсивными проявлениями, расстройства связанные с употреблением психоактивных веществ в сочетании с аффективными нарушениями тревожного и депрессивного спектров).

Завершая рекомендации по применению антидепрессантов при коморбидных расстройствах, следует заметить, что рационально обоснованных комбинаций между отдельными препаратами немного. Безусловно, комбинирование может быть приемлемо в ряду препаратов, оказывающих высокоизбирательное действие в отношении отдельных моноаминергических систем, например, в назначении СИОЗС и препаратов гиперицина, миансерина, тразодана, мirtазепина, но даже в подобных ситуациях врачом должны быть исчерпаны все пути обоснованного выбора антидепрессанта для проведения адекватной монотерапии.

### **Препараты с транквилизирующей активностью**

Хорошо известно, что терапия острой тревоги состоит в назначении высокопотентных препаратов, относимых к классу производных бензодиазепа. При этом, по возможности, рекомендуется не использовать препараты в максимальных дозах, а продолжительность непрерывного назначения, как

правило, не должна превышать 2 недели. Указанные рекомендации основаны на том, что все производные бензодиазепина способны вызывать состояние психологической и физической зависимости. При необходимости более длительного использования противотревожных препаратов, предпочтение отдается группе антидепрессантов СИОЗС (за исключением флуоксетина) и анксиолитиков небензодиазепинового происхождения, включая средства с ноотропной активностью и низкопотентные антипсихотики с выраженным седативным действием.

В таблице 2 представлена классификация средств, применяемых для лечения коморбидных тревожных нарушений.

Таблица 2

**Препараты, обладающие потенциальной анксиолитической активностью**

Группа	Препараты	Механизм действия
Производные бензодиазепина: А). Образующие активные метаболиты; Б). Необразующие высокопотентных активных метаболитов	А). Диазепам, хлордиазепоксид, алпразолам, феназепам	Усиление действия эндогенной ГАМК через ГАМКА-хлорионофорный комплекс, вызывая гиперполяризацию постсинаптической мембраны нейронов
	Б). Оксазепам, лоразепам, мезапам, тофизопам	
Препараты небензодиазепиновой структуры с ГАМК позитивной активностью	Бензимидазола дигидрохлорид* (Афобазол)	* — стабилизирует ГАМК-рецепторы, предупреждая изменения мембран;
	Адамантилфениламин (Ладастен)**	** — усиливает оборот офамина, модулирует активность ГАМК-бензодиазепиново-хлорионофорного рецепторного комплекса при стрессе;
	Этифоксин (Стрезам)***	*** — Избирательно воздействует на подтипы супрамолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлорионофорного
	Золпидем (Гипноген)****;	
	Зопиклон ИМОВАН;	
Бета-фенил-		

	<p>гаммааминомасляная кислота (Фенибут) Лиоресал (Баклофен)*****</p> <p>Пантогам (гомопантотеновая кислота)*****</p>	<p>комплекса и митохондриальные рецепторы, контролирующие синтез нейростероидов, модуляторов ГАМК-ергической передачи. Не вызывает привыкания и синдрома отмены;</p> <p>**** — избирательно стимулируют отдельные подтипы ГАМК-ергических рецепторов;</p> <p>***** — оказывают стимулирующее действие на ГАМКБ-рецепторы модулируя высвобождение медиаторов в гетеросинапсах;</p> <p>***** — нейрометаболическое, нейропротективное и нейротрофическое действие</p>
	<p>Гидроксизин (ата- ракс), Доксиламин (Донормил)***</p>	<p>Гистаминолитическое и м-холиноблокирующее действие;</p>
СИОЗС	<p>Флувоксамин, флу- оксетин, пароксетин, ципрамил, сертар- лин</p>	<p>Блокируют обратный захват серотонина, накапливая их в синапсах, снижают тонус центральной адренергической системы</p>
Производные бензамида	<p>Сульпирид, тиаприд</p>	<p>Блокада дофаминергических рецепторов</p>
Антиадренергические	<p>Анаприлин, окспренолол, клофелин</p>	<p>Снижение центральной и периферической активности адренергических структур</p>

В целом, характеризуя действие препаратов, обладающих противотревожной активностью, следует заметить, что среди них встречаются средства с выраженным гипноседативным эффектом, однако, отнесение подобных препаратов к группе снотворных зачастую связано с маркетингом, а не с клиниче-

ским эффектом или механизмом действия этих средств. Все эти препараты обладают наряду со снотворной, также и анксиолитической активностью. Экспериментальное изучение анксиолитического действия бензодиазепиновых и небензодиазепиновых препаратов указывает на способность разных средств проявлять специфическую анксиолитическую активность в разных моделях тревожного поведения. Это вполне согласуется с тем, что на отдельных этапах формирования тревоги имеет место гетерохимическая организация развития тревожного расстройства, течение которого может иметь неспецифический характер тревожного возбуждения. Скорее всего, именно по этой причине универсальной анксиолитической активностью обладают производные бензодиазепина. Тем не менее, недавно, получены экспериментальные результаты, свидетельствующие о половых различиях формирования анксиолитического эффекта. Стандартный анксиолитик диазепам сильнее проявляет свои анксиолитические свойства у самцов, чем у самок крыс в тесте конфликтной ситуации, что отражает с одной стороны половую гетерогенность формирования тревоги, а с другой, указывает на гендерные различия в механизмах развития тревожных нарушений и анксиолитического эффекта препаратов производных бензодиазепина. Последнее установлено и в отношении агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецептора фенибута (см. ниже). Из нестандартных эффектов агонистов бензодиазепиновых рецепторов следует также упомянуть их способность оказывать вторичное растормаживающее действие, которое высокочувствительно от режима дозирования препарата (в процессе титрования анксиолитических доз развитие противотревожного эффекта не всегда носит линейный характер).

Ранее было сказано, что ограничение использования производных бензодиазепинов вызвано их способностью при повторном использовании приводить к развитию толерантности и зависимости. Можно предполагать, что препараты, обладающие стабилизирующим мембранотропным действием (афобазол и ладастен) могут оказаться способными восстанавливать функциональное состояние ГАМК-ергической системы, предупреждая повреждение специфических синаптических образований. Ранее отмечалось, что и агонисты ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов при длительном применении также способны вызывать повторное повышение чувствительности к производным бензодиазепина. Не исключено, что такие эффекты пре-

паратов могут быть связаны с их длительным назначением, что само по себе, способно в отсутствие бензодиазепинов оказывать благотворное влияние на ГАМК-ергическую передачу.

Афобазол и ладастен раскрываются как избирательные анксиолитики при регулярном продолжительном использовании.

Из небензодиазепиновых транквилизаторов значительно внимания заслуживают препараты агонисты ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, которые оказывают в эксперименте анксиолитическое и антидепрессивное действие (фенибут). В тоже время, в зависимости от исходного функционального состояния ЦНС, ГАМК<sub>B</sub>-агонисты могут вызывать и потенциальные анксиогенные/прогрессивные реакции, обусловленные гендерными различиями (см. выше). Нельзя исключить также зависимость подобных реакций от дозировки препарата.

Безусловно то, что целесообразность комбинирования препаратов производных бензодиазепаина с другими анксиолитиками определяется скоростью развития терапевтического эффекта при использовании последних. Ввиду такой особенности действия анксиолитических препаратов, производные бензодиазепинов допустимо применять коротким курсом в комбинации с другими анксиолитиками, требующими некоторое время для развития противотревожного действия. Однако, одновременное применение нескольких производных бензодиазепаина (например, длительно и коротко действующих) не является оправданной практикой проведения комбинированной терапии. Это связано с риском формирования побочных реакций, обусловленных развитием седативного эффекта и сопутствующих этому явлению нежелательных эффектов (миорелаксация, атаксия, мнестические нарушения и т. п.). Эти явления могут развиваться в результате изменений фармакокинетических характеристик при взаимном конкурирующем характере действия средств одного класса на общие ферменты метаболизирующие производные бензодиазепаина.

Комбинированная терапия иных препаратов с анксиолитическими средствами группы производных бензодиазепаина является обыденной клинической практикой. Наиболее широко комбинированная терапия включает производные бензодиазепаина, которые адьювантно применяют совместно с любыми другими психотропными и не психотропными средствами. При этом риск развития побочных эффектов ограничен, как правило, потенциальной возможностью угнетения дыхания (парентеральное введение бензодиазепинов), особенно в

комбинациях с препаратами, оказывающими депримирующее действие на ЦНС — седативные антипсихотики (клозапин) и противосудорожные/тимостабилизаторы (сульфат магния, препараты для наркоза). Конкурентным антагонистом бензодиазепиновых транквилизаторов является коротко действующий препарат флумазенил, применяющийся при передозировках.

Безусловно, применение производных бензодиазепинов как в качестве монотерапии, так и адьювантных средств, не должно быть продолжительным. Целесообразность применения этих препаратов свыше 1,5–2 месяцев вызывает большие сомнения, поскольку к этому времени потенциально возможно достижение анксиолитического действия при использовании анксиолитиков иных химических групп или психотропных препаратов другого класса (антидепрессантов). В заключение этой части работы, нельзя не заметить, что позиционирование высокопотентных производных бензодиазепина в качестве снотворных средств, отражает скорее маркетинговую политику производителей препаратов, чем какие-либо иные свойства фармакодинамического действия или фармакокинетических особенностей. Также необходимо подчеркнуть, что парентеральному способу введения производных бензодиазепинов следует отдавать предпочтение исходя только из скорости развития гипноседативного эффекта, поскольку в остальных случаях энтеральный путь введения имеет преимущество в связи с низким риском развития побочных эффектов. Также следует иметь в виду то, что предпочтение в использовании имеют препараты средней продолжительности действия, не образующие активных метаболитов (лорафен, нозепам).

Учитывая представленную фармакодинамику препаратов с транквилизирующим действием, следует придерживаться известных принципов, лежащих в основе проведения адекватной терапии тревоги:

1. применять производные бензодиазепинов при острой тревоге, коротким курсом до 2-4 недель, в минимальных терапевтических дозах, не допускающих развития растормаживающего эффекта. Период титрования дозы – максимально 2-3 дня.
2. По возможности использовать препараты с коротким периодом полувыведения и/или, не образующие активных метаболитов.
3. Избегать назначения производных бензодиазепина лицам, имеющим высокий риск злоупотребления пси-



- хоактивными средствами (алкоголизация, наркокомания и токсикомания в анамнезе).
4. Максимально избегать назначения препаратов лицам пожилого возраста и подросткам.
  5. Если в начале терапии выявляются предпосылки для длительного назначения противотревожных средств, параллельно с производными бензодиазепа следует применять классы препаратов СИОЗС, афобазол, ладастен.
  6. Отмена препаратов производных бензодиазепа должна быть тем дольше, чем более длительное время они назначались (если период экспозиции составлял свыше 4-6 недель – отмена производится путем уменьшения дозы на 1/8 за неделю);
  7. Препараты, обладающие выраженным гипноседативным действием с ГАМК-эргическим механизмом действия должны назначаться коротким курсом при соблюдении мер предосторожности, равных по значению, в случае использования производных бензодиазепа.

### **Другие средства, применяемые при коморбидных тревожных и депрессивных расстройствах**

Хорошо известно, что сульпирид является одним из самых применяемых антипсихотиков при лечении коморбидных тревожных и депрессивных расстройств. Выбор сульпирида для лечения пациентов с коморбидными расстройствами обусловлен тем, что это низкопотентный, но достаточно селективно действующий на дофаминергические структуры препарат. В связи с этим, при широком терапевтическом коридоре, в зависимости от изменения дозы можно прогнозируемо «изменять» спектр клинической активности препарата: от стимулирующего, до успокаивающего. Это вполне согласуется с экспериментальными данными, свидетельствующими о способности сульпирида оказывать стимулирующее/анксиогенное действие. Скорее всего, в данном случае речь может идти о неспецифическом стимулирующем действии на дофаминергическую передачу через активацию  $DA_1$ -рецепторов, поскольку использование антагонистов этого подтипа рецепторов предупреждает такое нежелательное действие. В целом же, развитие терапевтических эффектов сульпирида связано с комплексной блокадой  $DA_2/DA_3$

рецепторов. В качестве альтернативы сульпириду, при терапии коморбиной тревоги и депрессии можно рассматривать тиаприд, также являющийся производным бензамида и имеющий достаточно широкий терапевтический коридор.

Важной составляющей терапии коморбидных тревожных и депрессивных расстройств может быть (особенно в случаях нейрокогнитивного дефицита) применение средств с ноотропной активностью (некоторые исследователи фенибут относят к группе ноотропов). Среди препаратов ноотропного действия выделяются средства, обладающие слабой стимулирующей активностью (пирарцетам) или напротив – седативным действием (гомпантотенат кальция), имеются средства сбалансированного действия (никотиноил гаммааминомасляная кислота). В соответствии с выраженностью симптомов коморбидных нарушений тревожного и депрессивного спектра, выбор указанных препаратов проводится в соответствии с принципом гомологичности.

Как известно, анксиолитической активностью обладают также средства с антиадренергическим действием – бета-адреноблокаторы (анаприлин, пиндолол и др.) и центральный альфа-адреномиметик – клофелин. Способность снижать тревожные симптомы для этих средств была убедительно показана в специальных исследованиях, что явилось основой для их практического использования как соответствующих корректоров. Однако, следует заметить, что в случае коморбидных состояний депрессивного радикала использование данных препаратов сопряжено с высоким риском усугубления тяжести депрессивной симптоматики (бета-блокаторы допустимо комбинировать с СИОЗС для преодоления терапевтической резистентности и/или ускорения достижения антидепрессивного эффекта).

## Резюме

1. СИОЗС, афобазол, ладастен, пантогам, клофелин, бета-блокаторы в случае эффективности могут применяться длительное время;
2. Отсутствие анксиолитического эффекта при использовании одного из препаратов группы СИОЗС, не исключает активности другого средства данной фармакологической группы;
3. Клофелин, анаприлин, производные бензамида предпоч-

- тительно назначаются, когда в клинической картине в первый ряд выступают вегетативные нарушения тревожного спектра;
4. Следует избегать использования бета-блокаторов и центральных альфа два адреномиметиков при наличии в структуре болезни симптомов депрессивного спектра.

**Общие положения, определяющие адекватное применение психотропных препаратов при коморбидных депрессивных и тревожных нарушениях:**

- при коморбидности тревоги и депрессии целесообразно назначать комбинированную терапию антидепрессантами и анксиолитиками, тогда как при смешанных расстройствах, использовать препараты, влияющие на оба синдрома комплекса;
- если соматическая отягощенность позволяет использовать препараты в адекватных дозах, назначать лекарства следует в среднетерапевтическом коридоре, сводя период титрования дозы до 1-3 дней (выяснение чувствительности больного к действию препарату);
- следует учитывать, что период развития терапевтического ответа при назначении психотропного препарата, предполагает в первую очередь формирование неспецифических эффектов, которые могут снижаться по мере развития отставленного специфического психотропного действия;
- продолжительность назначения психотропных средств должна быть тем дольше, чем длительнее определялись симптомы психического расстройства, а отмена психотропной терапии должна занимать тем большее время, чем дольше назначался препарат, и чем активнее было его действие (большинство психотропных средств вызывает при отмене развитие симптомов «лишения»).

Издательский центр Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева приглашает всех заинтересованных лиц воспользоваться следующими услугами:

- Оперативная печать авторефератов, брошюр, методических пособий, буклетов.
- Копировально-множительные работы.
- Издание монографий, сборников научных трудов, тезисов конференций малыми и средними тиражами.

Тел/факс: 365-20-80. E-mail: [onmi@bekhterev.ru](mailto:onmi@bekhterev.ru)

Адрес: Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, корп.6

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Подписано в печать 09.04.2012. Формат 60x84/16.

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева  
методом оперативной полиграфии.

Заказ № . Тираж 100 экз.

---

Типография СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева.  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3, тел. 365-20-80