

Бензодиазепины и антидепрессанты в терапии тревожно-фобических расстройств — альтернатива или нет?

 А.С. Аведисова

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

Драматическая история **бензодиазепиновых транквилизаторов** (БДТ) с быстрым взлетом и не менее катастрофичным падением во многом объясняется сменой воззрений на тревогу и стресс, которая наблюдается на протяжении последних 50 лет. Эти представления долгое время находились в плену обыденных житейских толкований или психологических (психоаналитических) концепций, что отразилось на отношении специалистов-психиатров к больным с тревожными расстройствами. В научной психиатрической литературе на протяжении многих лет эти проблемы не были предметом специального рассмотрения.

Тревога на первом этапе своей клинической истории признавалась важнейшим элементом ряда психопатологических состояний — агорафобии (С. Westphal), неврастении (G. Beard). Первые классификационные системы — DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1952 г.) и DSM-II (1968 г.) применяли к тревожным расстройствам термин “невроз”, таким образом, концептуализируя эти расстройства применительно к происхождению невротических нарушений.

Следующий этап развития представлений о тревоге был связан со значительным расширением этого понятия, которое оказалось в центре психоаналитической, экзистенциальной и психосоматической концепций. По определению З. Фрейда, тревога является расплывчатым опасением и “космическим переживанием”, а главное отличие ее от страха заключается в том, что страх представляет собой реакцию на конкретную опасность, в то время как объектом тревоги служит опасность неконкретная, неопределенная, лишняя объекта. Особенностью тревоги слу-

жит ощущение неуверенности и беспомощности перед лицом опасности. Выделяя невроз тревоги, Фрейд рассматривал в его структуре четыре основных симптома: общая раздражительность, хроническое предчувствие или тревожное ожидание, тревожные атаки и фобическое избегание. Такие образом, понятие невроза тревоги объединяло современные представления о **генерализованном тревожном расстройстве** (ГТР) и **паническом расстройстве** (ПР). Тревога при этом стала рассматриваться как предпочтительное выражение стресса. В это время и наблюдалось резкое охлаждение к приему БДТ, который рассматривался как признак “слабости характера” человека в стрессовой ситуации. Тогда же определенный интерес вызывала концепция “стимулированного тревожного расстройства”, которая отражала крайнюю степень негативного отношения к БДТ и постулировала, что эти препараты сами могут вызывать соответствующие симптомы.

Только после введения в широкую практику **селективных ингибиторов обратного захвата серотонина** (СИОЗС) и появления доказательств их эффективности при лечении **тревожно-фобических расстройств** (ТФР) изменилось отношение к тревоге и стрессу. Об этом говорит даже тот факт, что известная работа Кляйна, написанная в 1964 г. и демонстрирующая эффективность мелипрамина при ПР (в отличие от БДТ при ГТР), пролежала более 20 лет, “ожидая” появления на фармацевтическом рынке СИОЗС. Эта работа не только имела важное значение в смысле ограничения ПР (как спонтанных эпизодов интенсивной тревоги) от ГТР (как резидуальной категории у больных с хронической непрерывной тревогой без панических атак), но и иници-

рвала все большее клиническое “дробление” тревожных расстройств, что нашло отражение в дальнейших классификационных системах поведенческих и психических нарушений – DSM-III (1980 г.), DSM-III-R (1987 г.), DSM-IV (1994 г.) и DSM-IV-TR (2000 г.) (таблица). Таким образом, этот новый этап истории представлений о тревоге был связан с психофармакотерапией и сопровождался нозологической дифференциацией тревожных расстройств в поисках их биологических коррелятов.

Началась “индустрия” коморбидности, понятие о которой примерно в это же время ввел в медицинскую литературу A.R. Feinstein (1970). Среди всех тревожных расстройств наибольшую “травму” понятие коморбидности нанесло ГТР. Представление о ГТР эволюционировало в соответствии с изменяющимися представлениями о коморбидности на протяжении более 20 лет. Первоначально отсутствие специфических признаков и схожесть ГТР с нормальной тревогой приводили

исследователей к мысли о недостаточной диагностической достоверности и валидности данного диагноза. Будучи обозначенным в DSM-III как остаточная категория (при выделении из невроза тревоги ПР), ГТР долгое время рассматривалось как “условный синдром”. Диагноз ГТР не мог быть установлен, если пациенты отвечали критериям других психических расстройств. Высокая коморбидность ГТР с большой депрессией, уже тогда отмечавшаяся многими авторами, предполагала, что это расстройство лучше осмысляется как продром, резидуальная категория или маркер тяжести, но не как независимое расстройство. Однако в некоторых исследованиях было показано, что коморбидность ГТР с другими расстройствами уменьшается со временем. Один из диагностических критериев ГТР (длительность не менее 1 мес) приводил к тому, что эту категорию путали с транзиторными реакциями адаптации. Это послужило основанием для того, чтобы уже в следующей классификации (DSM-III-R) вре-

Эволюция критериев ГТР в классификациях DSM

Признаки	DSM-III	DSM-III-R	DSM-IV	DSM-IV-TR
Основные симптомы	Генерализованная тревога	Чрезмерная тревога ≥2 причин для беспокойства	Чрезмерная тревога или беспокойство (предчувствие) Невозможность контроля Множественные причины для беспокойства	Чрезмерная тревога или беспокойство (предчувствие) Невозможность контроля Множественные причины для беспокойства
Связанные симптомы	Тревожные ожидания Бдительность/сканирование Моторное напряжение Вегетативная гиперактивность	Бдительность/сканирование Моторное напряжение Вегетативная гиперактивность Наличие ≥6 симптомов из 18	Бдительность/сканирование Моторное напряжение Наличие ≥3 симптомов из 6	Моторное напряжение Наличие ≥3 симптомов из 6
Повреждение	–	–	Значительный дистресс или нарушение функционирования	Значительный дистресс или нарушение функционирования
Исключение	Резидуальная категория	Независимый статус	Независимый статус	Независимый статус
Длительность	1 мес	6 мес	6 мес	6 мес

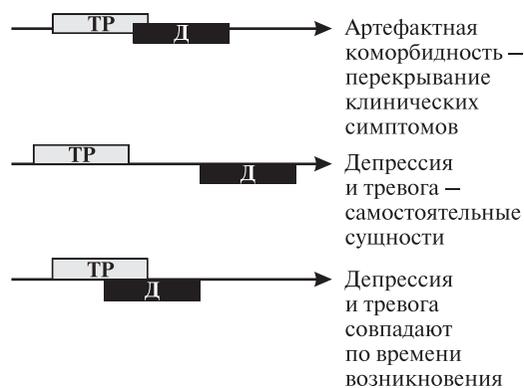


Рис. 1. Модели коморбидности: тревога и депрессия как самостоятельные расстройства (в основе временной фактор и патогенез).

менной критерий для ГТР был увеличен до 6 мес. Тем самым обращалось внимание на хронический (возможно, более эндогенный) характер течения этого нарушения. Кроме того, иерархические правила исключения были сужены и оставались только для тех случаев, в которых ГТР появлялось в рамках расстройств настроения или психотических расстройств. Таким образом, ГТР не могло служить диагнозом по оси I, если у пациента диагностировалась депрессия.

В классификации DSM-IV критерии для ГТР были существенно изменены: если в DSM-III-R критерий беспокойства требовал наличия не менее двух причин, то в DSM-IV подчеркивалось их множественное количество. Кроме того, в DSM-IV определялось, что беспокойство должно быть чрезмерным (по интенсивности, продолжительности и частоте непропорциональным стрессовому событию — вероятному или воздействующему), распространенным (т.е. возникать по поводу множества событий или действий на протяжении длительного периода — не менее 6 мес) и не поддаваться контролю (т.е. человеку трудно управлять беспокойством). Если в классификации DSM-III-R критерий связанных симптомов состоял из 18 симптомов, формирующих три кластера (моторная напряженность, повышенная бдительность/сканирование и вегетативная гиперактивность), то в DSM-IV — только из 6 симптомов. При этом многие из связанных симптомов моторной напряженности

и повышенной бдительности/сканирования, существующие в DSM-III-R, были сохранены в критериях DSM-IV, но были удалены все симптомы вегетативной гиперактивности (повышенное потоотделение, тахикардия и др.). Было показано, что дифференцирующими симптомами ГТР (в сравнении с ПР, социальной фобией и простой фобией) являются совсем не вегетативные нарушения (ГТР свойственна вегетативная ригидность), а частота и интенсивность симптомов моторной напряженности и бдительности/сканирования, которые в большей степени коррелировали с выраженностью беспокойства и тяжестью заболевания.

Ключевым критерием для диагностики ГТР стало чрезмерное или беспричинное и, главное, неконтролируемое беспокойство. При этом, однако, обращалось особое внимание на диагностические трудности, которые возникают при оценке того, насколько выраженность тревоги соответствует вызывающим ее факторам. Указывалось, что необходимо учитывать культурологические, средовые и индивидуальные особенности, поскольку поводы для тревоги у каждого человека различны и зависят от иерархии его ценностей, семейных традиций, личностных особенностей и многих других факторов.

Таким образом, все существующие в DSM-IV тревожные расстройства начали рассматриваться как самостоятельные психопатологические образования, независимые от других психических нарушений.

Одна из основных проблем, которая оставалась неразрешенной, — **иерархия взаимоотношений тревоги и депрессии**. В этом отношении рассматривались **три основных взаимоисключающих гипотезы коморбидности**.

Первая гипотеза коморбидности предполагала **независимость тревоги и депрессии**, являющихся самостоятельными расстройствами (рис. 1). В подтверждение этой гипотезы можно привести ряд фактов. Во-первых, тревога и депрессия отражают два наиболее важных, но различных состояния человека — страх и печаль. Во-вторых, данные некоторых исследований выявляют противоположные биологические корреляты (число глюкокортикостероидных рецепторов, дексаметазоновый тест и др.) при депрессии и тревоге. В-третьих, в

рамках этой гипотезы понятен факт, что электросудорожная терапия эффективна при депрессиях, но не при тревожных расстройствах.

Для подтверждения самостоятельности тревожных и депрессивных расстройств следует обратить внимание на дихотомию симптомов при тревоге и депрессии. При тревоге эмоциональные и поведенческие симптомы представлены напряженностью, нервозностью, раздражительностью, суетливостью, а при депрессии – подавленностью, отсутствием эмоций, апатией, ангедонией. При тревоге соматические симптомы включают повышение аппетита, учащенное дыхание, сердцебиение, тогда как при депрессии – наоборот, брадикардию, урежение дыхания, снижение аппетита. Но наибольшие различия отмечаются при анализе когнитивной сферы. У больных с тревогой имеются гипербдительность, страх, направленный в будущее, страх потери контроля над поведением, концентрация внимания на опасных событиях и угрозе, распознавание угрожаемого в нейтральном, селективные нарушения внимания; тогда как при депрессии – отсутствие бдительности, страх, направленный в прошлое, суицидальные поступки, концентрация внимания на тяжелых потерях, трудности мотивации, селективные нарушения памяти.

Вторая гипотеза коморбидности постулировала представление о том, что **депрессия является следствием тревоги (или тревога является причиной депрессии)** (рис. 2). В рамках этой гипотезы подчеркивается, что тревога, “сопровождающая разум человека, как его тень”, может являться не патологическим (как депрессия), а адаптивным феноменом – “объективная тревога”, как называл ее Фрейд. С его точки зрения, эта тревога является реакцией, которая адекватна объективной угрозе, не запускает механизмы вытеснения или другие механизмы, связанные с интрапсихическим конфликтом, а вследствие этого человек справляется с ней без их помощи. При этом человек либо конструктивно “обращается” с тревогой на сознательном уровне, либо тревога снижается при разрешении объективных причин. Некоторые исследователи предпочитали называть ситуацию, в которой человек переживает нормальную тревогу, “ситуацией потенциальной тревоги”, т.е. си-



Рис. 2. Модели коморбидности: тревога – причина депрессии.

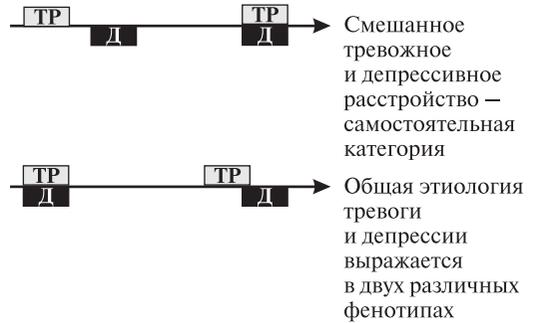


Рис. 3. Модели коморбидности: тревога и депрессия – единое заболевание.

туацией, в которой проявляется инстинкт самосохранения, обладающий с биологической точки зрения бесспорной ценностью. При этом подчеркивалось, что тревога является “первичным” феноменом, а не производным опасости. Действительно, с эволюционной точки зрения первичным феноменом является тревога, которая уже у животных проявляется беспокойством в отсутствие пищи и избеганием опасности. Более того, некоторые тревожные расстройства (впрочем, как и тревога) появляются у больных в более раннем возрасте, чем депрессия. Следует отметить, что наряду с представленной точкой зрения некоторые авторы рассматривают ГТР не как первичный феномен, а как общий финальный путь множества других психических нарушений. Возможно, речь идет о бимодальном распределении ГТР, отражающем два самостоятельных патогенетических механизма этого нарушения.

Третья гипотеза коморбидности предполагала, что **тревога и депрессия являются единым заболеванием** (рис. 3). Эта гипотеза концептуализирует представление о тревоге и депрессии как вариациях более широкого синдрома, лежащего в их основе (диатез, фактор уязвимости, стресс-синдром и др.) и ошибочно дифференцирующимся в классификацион-

ных системах. Эта гипотеза, конечно, более привлекательна как с клинической, так и с патогенетической точки зрения и подтверждается во многих исследованиях на всем протяжении изучения тревожных расстройств. Взаимосвязь тревожности и депрессии в рамках общего патогенетического вектора “острый стресс – тревога – хроническая тревога – депрессия” хорошо изучена как клинически (посттравматическое стрессовое расстройство), так и в экспериментальных моделях на животных. При этом подчеркивается генетическое родство тревоги и депрессии, высокая коморбидность тревоги и монополярной депрессии (но не биполярной), схожесть факторов риска при депрессии и тревоге. Не случайно относительно новая категория – тревожное и депрессивное расстройство (при всей спорности ее существования) востребована в клинической практике лишь потому, что в ряде случаев просто невозможно установить иерархические взаимоотношения между этими нарушениями.

В рамках этой гипотезы коморбидности тревоги и депрессии рассматривается ряд концептуальных моделей. К наиболее известным из них относится модель J. Lopez-Ibor, рассматривающая тимопатический цикл, в центре которого находится депрессивное и тревожное расстройство, как недифференцированное состояние, при витализации которого формируется витальная депрессия или витальная тревога.

Другая патогенетическая модель возникновения тревоги и депрессии предложена H.R. Kranzler и J. Tinsley. С их точки зрения, взаимосвязанные друг с другом тревога, депрессия, а также расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, возникают из особой “тревожной чувствительности” – “специфической тенденции чувствовать тревогу в ответ на разнообразные возбуждающие телесные ощущения”.

Еще одна модель, объясняющая высокую коморбидность депрессивных и тревожных нарушений, – трехсторонняя модель Clark & Watson нашла чрезвычайно широкое распространение первоначально в психологических исследованиях, а в последующем – и в клинике. Исследование психологии эмоций отличило две независимых эмоциональных систе-

мы, вовлекающие позитивный и негативные аффекты. Трехсторонняя модель подразумевает общий фактор или негативный аффект (общий субъективный дистресс, включающий разнообразные нежелательные эмоциональные состояния – гнев, презрение, отвращение, вину, страх и нервозность), который влияет на тревогу и депрессию, и два специфических фактора – физиологическое перевозбуждение, вовлеченное в формирование тревоги, и позитивный аффект (состояние высокой энергичности, полной концентрации и гедонии), снижение которого свойственно депрессии. В то время как тревога вовлекает систему негативного аффекта, депрессия вовлекает и выраженный негативный аффект, и (в меньшей степени) низкий позитивный аффект (печаль и апатия). По мысли авторов, негативный и позитивный аффекты являются наследственными, временно устойчивыми факторами риска, изучение которых в конечном счете может пролить свет на развитие тревоги и депрессии как симптоматической экспрессии. Изучение этой трехсторонней модели при ГТР и ПР, связанных с депрессией, позволило выяснить, что физиологическое перевозбуждение положительно коррелирует с ПР, а отрицательно – с ГТР.

Подтверждая единый патогенез тревожных и депрессивных расстройств, можно обратить внимание на общность многих симптомов тревоги и депрессии, таких как страх, предчувствие, хроническая боль, беспокойство, трудности концентрации, инсомния и др. Но самым главным свидетельством в пользу такой гипотезы служит тот факт, что СИОЗС эффективны как при депрессивных, так и при тревожных расстройствах.

Если клинико-психопатологический подход в рамках первого и второго варианта коморбидности вел к дифференциации тревожных расстройств с депрессиями (самостоятельные или последовательно появляющиеся расстройства), то третий тип коморбидности (единый патогенез тревоги и депрессии) подтверждался данными фармакобиологического подхода к классификации психических расстройств, а именно концепцией спектров – шизофренического, биполярного, депрессивно-тревожного. В таком значении классификация психических расстройств начинается всё

больше соответствовать дихотомическому патогенетическому принципу, при котором монополярная депрессия и тревожные расстройства (серотонинозависимые), дистанцируются от шизофрении и биполярных расстройств (дофаминозависимых). В соответствии с этим и терапевтический выбор, ориентирующийся на эти две нейротрансмиттерные системы, включает СИОЗС (или другие антидепрессанты серотонинергического действия) и нейролептики.

Впервые антидепрессанты для терапии тревожных расстройств начали применяться в 1980–1990-е годы. Первым антидепрессантом, показавшим свою эффективность при паническом расстройстве, был имипрамин, при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) — кломипрамин, при ГТР — пароксетин, при социальной фобии — моклобемид, при посттравматическом стрессовом расстройстве — флувоксамин. В настоящее время СИОЗС рассматриваются в соответствии с принципами доказательной медицины как стандарт при терапии всех тревожно-фобических расстройств. Однако для отдельных антидепрессантов в России зарегистрированы различные показания. Так, пароксетин зарегистрирован и показал высокую эффективность при всем спектре ТФР, флувоксамин и флуоксетин — при ОКР, сертралин — при ПР, агорафобии с/без ПР, ОКР и посттравматическом стрессовом расстройстве, циталопрам — при ПР, агорафобии с/без ПР, ОКР, а эсциталопрам — при агорафобии с/без ПР.

Однако, несмотря на доказанную эффективность СИОЗС при лечении больных с ТФР, БДТ по-прежнему остаются востребованными клинической практикой. Достаточно привести данные недавно проведенного фармакоэпидемиологического исследования, согласно которому в амбулаторной психиатрической практике на момент обследования 42–70% больных принимали БДТ, показанием для назначения которых в 62% случаях служила тревога.

Противопоставление БДТ и СИОЗС при лечении ТФР вряд ли является конструктивным. Объяснение широкому применению в психиатрической практике БДТ несмотря на доказанную при ТФР эффективность СИОЗС требует объяснения. Им может стать пред-

ставление о разных способах достижения терапевтического эффекта при психопатологических (в том числе и при ТФР) и ряде соматических состояний.

Одним из способов достижения терапевтического эффекта является **контролирование симптомов**. Терапевтическое действие препарата в этом случае характеризуется быстрой, но кратковременной редуцией болезненных расстройств. Причем объективно регистрируемая быстрая редуция болезненных симптомов сочетается с отчетливым и быстрым субъективным облегчением состояния (что пациенты, без сомнения, связывают с действием препарата). Это объясняет субъективную желательность повторных приемов лекарственного средства с целью облегчения состояния или предупреждения тягостных симптомов. С этим связаны и возникающие из-за необходимости повторных приемов препаратов (с целью достижения быстрого эффекта) риск злоупотребления ими, снижение толерантности и т.д.

Особенностью препаратов, контролирующих симптомы, является наличие в спектре их психофармакологической активности только “быстрых” эффектов. Эти эффекты проявляются сразу после применения даже единственной дозы лекарственного средства и зависят только от его фармакокинетических характеристик (всасывания, распределения, метаболизма, выведения). Кроме того, механизм действия таких препаратов непосредственный, конкретный, достаточно изученный.

Особенностью состояния больных при использовании препаратов, контролирующих симптомы, является субъективно непереносимый, часто хронический или повторяющийся характер симптомов (хроническая или рецидивирующая тревога, хроническая инсомния, хроническая боль, аллергические состояния и др.).

К лекарственным средствам и веществам, контролирующим симптомы, следует отнести (кроме БДТ) гипнотики, анальгетики, антигистаминные препараты и алкоголь. Таким образом, клиническая необходимость назначения БДТ при ТФР не уникальна и касается любых терапевтических стратегий, сопровождающихся быстрым подавлением симптомов.

Другим способом достижения терапевтического эффекта является **лечение расстройств** (в данном случае тревожно-фобического). К особенностям терапевтического действия препарата в этих случаях следует отнести отсроченный, постепенно развивающийся, но стойкий эффект. В связи с этим объективная эффективность данных препаратов оценивается после достаточно длительного применения: например, при терапии СИОЗС от 2–3 нед в случае ПР до 8–9 нед в случае ОКР. Чувство субъективного облегчения наступает, но иногда не связывается пациентом с приемом препарата, а объясняется любимыми благоприятными событиями, изменениями в жизни и применением других средств (в том числе биологически активных добавок, гомеопатических средств и т.д.). Повторный прием препарата связан не столько с субъективной желательностью для больного, сколько с факторами комплайнса.

К особенностям фармакологии подобных препаратов относится наличие в спектре психофармакологической активности “медленного” эффекта, а также более сложный механизм действия, часто связанный с рецепторными адаптационными процессами, наступающими при их длительном применении.

К препаратам, лечащим расстройства, относятся антидепрессанты (в том числе СИОЗС при ТФР), антипсихотики и многие другие.

Понимание достижения различных терапевтических целей при назначении БДТ и СИОЗС научно обосновывает давно применяемое в рутинной психиатрической практике и рекомендуемое во многих клинических руководствах комбинированное использование этих препаратов (на ранних стадиях терапии) у больных с тревожно-фобическими расстройствами.

Рекомендуемая литература

Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 2. С. 41–44.

- Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костычева Е.А. и др. Модель назначения производных бензодиазепина в амбулаторных лечебных учреждениях психиатрического профиля // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 2. С. 63–68.
- Калуев А.В. Перспективы использования транзиторных моделей тревоги и депрессии // I Международный симпозиум “Стресс и экстремальные состояния”. Феодосия, 2002.
- Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4. № 2. С. 35–37.
- Boer M., Belde W. Fluvoxamine treatment for chronic PTSD // Psychother. Psychosomat. 1991. V. 57. P. 158–163.
- Clark L.A., Steer R.A., Beck A.T. Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression. Implications for the cognitive and tripartite models // J. Abnormal Psychology. 1994. V. 103. № 4. P. 645–654.
- Clark L.A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression. Psychometric evidence and taxonomic implications // J. Abnormal Psychology. 1991. V. 100. № 3. P. 316–336.
- Dual Diagnosis and Psychiatric Treatment: Substance Abuse and Comorbid Disorders / Ed. by Kranzler H.R., Tinsley J.A. 2nd ed. N.Y., 2004. P. 261–316.
- Fernandez C., Lopez-Ibor J. Monochlorimipramine in the treatment of psychiatric patients resistant to other therapies // Amer. J. Psychiat. 1967. V. 143. P. 437–441.
- Finlay-Jones R., Brown G. Types of stressful life event and the onset of anxiety and depression disorders // Psychol. Med. 1981. V. 11. P. 803–815.
- Klein D.F., Fink M. // Amer. J. Psychiat. 1962. V. 119. P. 432–438.
- Lopez-Ibor J. Anxiety and depression: relevance for clinical studies // New Pharmacological Approaches to the Therapy of Depressive Disorders. Brussels, 1992. P. 119–130.
- Rocca P., Fonzo V., Scotta M. et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder // Acta Psychiatr. Scand. 1997. V. 95. P. 444–450.
- Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D. et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine // Br. J. Psychiat. 1992. V. 161. P. 353–360.