

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра терапии и клинической фармакологии

Е. Г. Порошина

НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ АНКСИОЛИТИКИ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2019

УДК 615.214:616.89 (07)

П59

П59 Порошина, Е. Г. Небензодиазепиновые анксиолитики в практике терапевта : учебно-методическое пособие. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019. – 36 с.

В учебно-методическом пособии рассматриваются вопросы противотревожной терапии в практике терапевта у пациентов с пограничными психическими расстройствами. Излагаются современные подходы к назначению анксиолитической терапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной подготовки ординаторов по специальности 31.08.49 «терапия».

Рецензент: В. А. Винокур, профессор, д-р мед. наук кафедры психотерапии и сексологии Санкт-Петербург ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Утверждено в качестве учебно-методического пособия методическим советом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, протокол № 1 от 15 марта 2019 г.

УДК 615.214:616.89(07)

© Е. Г. Порошина, 2019

© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019

I. **Тема:** «Небензодиазепиновые анксиолитики в практике терапевта».

II. **Направление подготовки:** 31.08.49 «терапия».

III. **Актуальность.** Терапевтическая стратегия, основанная на лечении больного, а не болезни, включает персонифицированный подход к каждому пациенту. Наличие тревожно-депрессивных или соматоформных расстройств резко ухудшает течение и прогноз соматического заболевания, изменяет клинику соматического заболевания, ослабляет эффективность соматической терапии. Без подключения психотерапии, а иногда психофармакотерапии не удастся купировать соматические и психические симптомы.

IV. **Цель дисциплины:** подготовка квалифицированного врача-терапевта, обладающего системой знаний, умений, навыков в области психотропной терапии, способного и готового для самостоятельной профессиональной деятельности.

V. **Задачи:**

- формирование базовых, фундаментальных медицинских знаний по специальности 31.08.49 «терапия»;
- подготовка врача-терапевта, обладающего клиническим мышлением, хорошо ориентирующегося в сложной патологии, имеющего углубленные знания смежных дисциплин;
- формирование умений в освоении новейших технологий и методик в сфере своих профессиональных интересов;
- формирование компетенций врача-терапевта в профилактической, диагностической, лечебной, реабилитационной областях.

VI. **Формируемые компетенции:**

- готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (УК-1);
- в профилактической деятельности – готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
- готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения (ПК-2);

– готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5);

– готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании кардиологической медицинской помощи (ПК-60);

– готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-8);

– готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (ПК-9);

– в организационно-управленческой деятельности – готовность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных подразделениях (ПК-10).

VIII. В результате изучения учебной дисциплины обучающиеся должны

знать:

– пациент-ориентированный подход в современной медицине;

– роль специалистов в сохранении и укреплении здоровья населения;

– принципы организации работы отделений профилактики, центров здоровья, формы и методы профилактического консультирования по вопросам медицинской профилактики основных неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни;

– уровни и методы первичной профилактики, методы диагностики и профилактики иммунологических заболеваний;

– принципы ведения типовой учетно-отчетной медицинской документации, требования и правила получения информированного согласия на диагностические процедуры, правила составления диспансерных групп;

– основные принципы диспансеризации больных с заболеваниями иммунной системы;

– современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики больных с заболеваниями иммунной системы, необходимые для постановки диагноза в соответствии с Международной

статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем;

- основные характеристики лекарственных препаратов, используемых в терапевтической практике, показания и противопоказания к их назначению, показания к применению методов лечения с учетом этиотропных и патогенетических факторов;

- методы лечения заболеваний согласно установленным стандартам;

- основные подходы к рекомендациям и назначению оптимального режима питания, труда, отдыха в зависимости от морфофункционального статуса;

- показания и противопоказания к назначению физиотерапии, рефлексотерапии, фитотерапии, гомеопатии и других средств немедикаментозной терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы;

- механизм лечебно-реабилитационного воздействия физиотерапии, рефлексотерапии, фитотерапии, гомеопатии и других средств немедикаментозной терапии;

- основные курортные факторы при лечении пациентов с заболеваниями иммунной системы;

- основные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, гендерные аспекты, формирование здорового образа жизни в семье;

- формы и методы профилактического консультирования по профилактике различных зависимостей, в том числе курения табака;

- основы законодательства о здравоохранении и санитарно-эпидемиологическом благополучии населения; основные официальные документы, регламентирующие охрану здоровья населения; нормативные документы по профилактике заболеваний иммунной системы среди населения;

уметь:

- проводить организацию самостоятельного умственного труда (мышления) и работы с информацией (синтез);

- применять современные информационные технологии для решения профессиональных задач, анализировать медицинскую информацию, опираясь на всеобъемлющие принципы доказательной медицины;

- применять нормативно-правовую базу в медицинской профилактике; предпринимать меры профилактики, направленные на предупреждение возникновения или распространения заболеваний, использовать знания по профилактике заболеваний иммунной системы, использовать

различные формы мотивации, обучения, консультирования в области формирования здорового образа жизни и навыков медицинской профилактики;

- провести общеклиническое исследование по показаниям, выяснять жалобы пациента, собирать анамнез заболевания и жизни, заполнять документацию; проводить клиническое обследование пациента, внешний осмотр, формировать диспансерные группы;

- выбирать и использовать в профессиональной деятельности возможности различных методов клинико-инструментального обследования и оценки функционального состояния организма для своевременной диагностики заболевания и патологических процессов; оформлять медицинскую документацию. Интерпретировать результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, поставить диагноз согласно Международной классификации болезней на основании данных основных и дополнительных методов исследования;

- оказывать первую помощь, лечебные мероприятия при наиболее часто встречающихся заболеваниях и состояниях, осуществить выбор, обосновать необходимость применения лекарственных средств;

- обосновать выбор физиотерапевтического воздействия, природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии;

- предпринимать меры профилактики осложнений при физиотерапевтическом лечении; лекарственной, немедикаментозной терапии; разработать оптимальную тактику лечения заболеваний с использованием физиотерапевтических методов, природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии;

- применять нормативно-правовую базу в отделениях профилактики, центрах здоровья;

- применять методы мотивации, медикаментозной и немедикаментозной коррекции, контроля за основными факторами риска хронических заболеваний, в том числе табакокурения;

- использовать знания для предотвращения врачебных ошибок;

владеть:

- нормативной и распорядительной документацией; современными образовательными технологиями;

- методами оценки природных и медико-социальных факторов среды в развитии болезней, их коррекции, проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни с учетом возрастного-половых групп и состояния здоровья, навыками проведения мероприятий по гигиеническому воспитанию и формированию здорового образа жизни

населения, самостоятельной разработки программ и проектов популяционной и индивидуальной профилактики;

– навыками осуществления санитарно-просветительской работы с взрослым населением, направленной на пропаганду здоровья, предупреждение заболеваний иммунной системы, навыками заполнения учетно-отчетной документации, навыками оформления информированного согласия, методами контроля за эффективностью диспансеризации;

– методами обследования (расспрос, сбор объективной и субъективной информации) с целью диагностики и дифференциальной диагностики основных клинических синдромов при заболеваниях иммунной системы; алгоритмом постановки развернутого клинического диагноза пациентам на основании Международной классификации болезней;

– алгоритмом выполнения основных врачебных диагностических и лечебных мероприятий при заболеваниях иммунной системы; оценки тяжести состояния больного: определения объема первой и неотложной помощи и оказания ее; выявления показаний к срочной или плановой госпитализации; составления обоснованного плана лечения; выявления возможных осложнений лекарственной терапии; коррекции плана лечения при отсутствии эффекта или развитии осложнений; своевременно выявлять жизнеопасные нарушения;

– реабилитационными навыками, основами физиотерапии, лекарственной, немедикаментозной терапии, использовать в профессиональной деятельности возможности различных методов немедикаментозной терапии с учетом современных подходов к назначению средств;

– навыками психолого-педагогического консультирования для мотивации преодоления основных факторов риска хронических заболеваний у населения, в том числе табакокурения;

– навыками применения основ законодательства о здравоохранении и санитарно-эпидемиологическом благополучии населения; основных официальных документов, регламентирующих охрану здоровья населения.

ВВЕДЕНИЕ

Анксиолитики (от лат. *anxietas* – тревожное состояние, страх + греч. *lytikos* – способный растворять, ослабляющий), или транквилизаторы (от лат. *tranquillo* – успокаивать), или атарактики (от греч. *ataraxia* – невозмутимость) – психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение.

Эта группа препаратов является наиболее эффективной в быстром купировании тревоги. Наиболее изучены бензодиазепиновые анксиолитики. Терапевтический эффект начинает проявляться с началом приема препарата. Дозозависимое противотревожное средство позволяет врачу выбрать препарат и дозу во время первого визита пациента, нет необходимости титровать дозу и ждать наступления эффекта 2–3 нед, он наступает быстро. Сам пациент не испытывает субъективных неприятных нежелательных действий с начала приема препарата, оценивает противотревожное действие как «мягкое» и «естественное», и почти никогда не отказывается от приема препарата. Бензодиазепиновые анксиолитики имеют высокое соотношение между средней летальной и средней эффективной дозами ($LD_{50}:ED_{50}$). Передозировка бензодиазепинов умышленная или случайная реже, чем другие психотропы, приводит к развитию комы, остановки дыхания и смерти. Главным лимитирующим фактором для назначения бензодиазепинов являются развитие привыкания, повышение толерантности, необходимость увеличения дозы для поддержания эффекта при длительном употреблении и формирование лекарственной зависимости несмотря на то, что многие авторы считают возможность развития зависимости сильно преувеличенной. В этой связи Согласительная комиссия ВОЗ (1996) не рекомендует применять бензодиазепиновые препараты непрерывно более 2–3 нед. Бензодиазепиновые производные также обладают феноменом «поведенческой токсичности» (заторможенность, миорелаксация, отсутствие мотиваций) и способностью вызывать мнестические нарушения. В последние годы наблюдается новый всплеск интереса к анксиолитикам с небензодиазепиновым механизмом, у которых противотревожный эффект приближается к бензодиазепиновым производным, а проявления нежелательных эффектов несколько ниже. Небензодиазепиновые анксиолитики имеют совершенно другую химическую структуру и, следовательно, не имеют отношения к бензодиазепинам на молекулярном уровне.

НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ АНКСИОЛИТИКИ

Согласно классификациям М.Д. Машковского и Д.А. Харкевича, к небензодиазепиновым анксиолитикам относятся препараты различных классов химических соединений:

- карбаминовые эфиры замещенного пропандиола (мепробамат);
- производные дифенилметана (бенактизин, гидроксизин);
- агонисты серотониновых рецепторов (буспирон);
- транквилизаторы разных химических групп (бензоклидин, мебикар, этифоксин, фабомотизол, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и др.).

К небензодиазепиновым анксиолитикам относятся так называемые «Z-препараты», по названию первых препаратов из этой группы (зопиклон, золпидем, залеплон). Они являются селективными агонистами омега-1-подтипа (зопиклон, золпидем) и омега-2-подтипа (залеплон) бензодиазепиновых рецепторов макромолекулярного ГАМК_A-рецепторного комплекса. Повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что приводит к повышению частоты открытия нейрональных ионофорных каналов для входящих токов ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны и усилению процессов торможения в ЦНС. Оказывают выраженный снотворный эффект и назначаются при тяжелых нарушениях сна короткими курсами (не более 2 нед). Этой группе будет посвящено следующее учебно-методическое пособие «Снотворные средства».

С.Н. Мосолов выделяет отдельную группу «транквилоноотропы», куда входят так называемые «переходные препараты», обладающие свойствами как ноотропов, так и анксиолитиков (аминофенилмасляная кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, дипептиды пирролидинкарбоновых кислот).

Мепробамат (мепротан) был синтезирован в 1952 г., является одним из первых анксиолитиков. Был синтезирован при поиске центральных миорелаксантов. В настоящее время в Российской Федерации не зарегистрирован.

В 60-х годах в ряде клинических исследований были обнаружены анксиолитические свойства (при приеме в высоких дозах – 100–400 мг/сут) у гидроксизина (атаракс) – одного из первых противогистаминных средств, антагониста H₁-гистаминовых рецепторов, применявшегося в дерматологии с 1955 г.

За последнее двадцатилетие на аптечном рынке появились новые синтезированные анксиолитики с небензодиазепиновым механизмом действия.

Наибольшей доказательной базой обладает буспирон и этифоксин. В архиве Кохрановской библиотеки найдено 9 метаанализов с буспироном и 5 рандомизированных плацебо контролируемых исследований по этифоксину.

Буспирон (спитомин)

Буспирона гидрохлорид принадлежит к классу азаспиродекандионовых (азаспиронов). Он занимает особое место среди всех нейрофармакологических средств, и его можно рассматривать как препарат, сочетающий в себе свойства анксиолитика и антидепрессанта. Такой профиль фармакологической активности определяется своеобразным комплексным механизмом действия буспирона. В основе эффектов этого анксиолитика лежит, прежде всего, серотонинергическое действие. Он является специфическим агонистом одного из подтипов серотониновых рецепторов – 5-НТ_{1А}. Как известно, 5-НТ_{1А}-рецепторы располагаются в ЦНС как пре-, так и постсинаптически. Если через постсинаптические 5-НТ_{1А}-рецепторы реализуются основные физиологические функции серотонина (в том числе регуляция психоэмоционального статуса, сна, нейроэндокринных функций), то пресинаптические 5-НТ_{1А}-рецепторы регулируют по принципу обратной связи интенсивность высвобождения серотонина из пресинаптических нервных окончаний. При активации последних в условиях избыточной синаптической концентрации серотонина происходит ослабление выброса медиатора в синаптическую щель. Сегодня достаточно обоснованно положение о том, что в патогенезе тревожности, наряду с ослаблением ГАМК-ергических влияний, существенное место занимает патологическая активация серотонинергической системы в целом, и при этом – повышение пресинаптической чувствительности 5-НТ_{1А}-рецепторов. Буспирон обладает свойствами фармакологического «корректора» серотонинергической медиации. При тревожности, в условиях гиперактивности серотонинергической системы (прежде всего в структурах лимбико-ретикулярного комплекса), он стимулирует пресинаптические 5-НТ_{1А}-рецепторы, блокирующие выброс серотонина, то есть действует как антисеротонинергический препарат, влияя на важнейшие нейромедиаторные механизмы развития синдрома тревоги. В то же время при ослаблении серотонин-

ергической медиации, в частности при депрессивных состояниях, сопровождающихся снижением синаптической концентрации серотонина, буспирон как агонист преимущественно взаимодействует с постсинаптическими 5-НТ_{1А}-рецепторами, тем самым способствуя активации серотонинергических процессов. Именно с этим механизмом действия связаны перспективы применения буспирона в лечении депрессивных расстройств. Кроме того, данный препарат является блокатором дофаминовых D₂-рецепторов (как пре-, так и постсинаптических). Он непосредственно не взаимодействует с ГАМК-рецепторами (в том числе и с участками связывания бензодиазепинов), однако есть основания предполагать наличие у буспирона ГАМК-ергических эффектов, возможно, определяющихся взаимодействием с какими-либо другими компонентами ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Наконец, буспирон в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – 1-фенилпиперазина (1-ФП), активно связывающегося с α-адренорецепторами и обладающего адренергическим влиянием. В частности, 1-ФП ускоряет передачу импульсов в адренергических нейронах голубого пятна. Этим также могут объясняться антидепрессивные эффекты буспирона, особенно в клинических случаях, резистентных к терапии препаратами СИОЗС. Буспирон не обладает какими-либо эффектами в отношении других нейромедиаторных систем (холин-, гистамин-, глутаматергической, нейропептидных и др.). В итоге комплексное мультимодальное действие буспирона определяет перспективы его применения в клинической практике. Прежде всего, буспирон оказался эффективным инструментом фармакотерапии наиболее сложных в курабельном плане форм тревожных расстройств, в частности генерализованных тревожных расстройств (ГТР).

При 12-месячном курсе терапии тяжелой формы ГТР препарат в дозах 15–20 мг/сут выраженно улучшал состояние пациентов по критериям шкалы НАМА (шкала тревоги Гамильтона). Основное улучшение достигалось уже в течение 3–6 мес лечения с последующей незначительной положительной динамикой. При этом в прямых сравнительных исследованиях была показана сопоставимость эффективности буспирона и эталонных анксиолитиков – бензодиазепинов (диазепама, лоразепама, алпразолама и др.), однако при существенно лучшей переносимости буспирона (минимум побочных эффектов, отсутствие привыкания и синдрома отмены) и соответственно при значительно меньшем числе случаев отказа от лечения. Особо следует подчеркнуть эффективность буспирона (в дозах до 40 мг/сут) при сочетании ГТР и депрессии при

оценке динамики симптомов одновременно по шкалам НАМА и НАМД (шкала депрессии Гамильтона), что свидетельствует о наличии двух параллельных независимых клинических эффектов препарата – анксиолитического и антидепрессивного. В итоге сегодня буспирон рассматривают как один из препаратов выбора в лечении ГТР, характеризующийся высокой степенью эффективности и безопасности. Было также выявлено благоприятное воздействие буспирона на клиническую симптоматику при одной из наиболее распространенных форм тревожных расстройств – социальной фобии (СФ). При 12-недельной терапии буспироном в дозе до 45 мг/сут у двух третей пациентов с СФ отмечалось выраженное улучшение состояния по шкале CGI. В то же время при панических атаках эффективность терапии буспироном остается под сомнением.

Препарат может использоваться для повышения эффективности антидепрессивной терапии препаратами СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) в случаях резистентных депрессий как психотического, так и реактивного генеза. Добавление буспирона к стандартным схемам назначения СИОЗС приводило к значительному снижению доли резистентных пациентов и повышению клинической эффективности. При этом включение в терапию буспирона способствовало существенному снижению риска развития сексуальной дисфункции – одного из серьезных осложнений терапии СИОЗС. Следует помнить, что в отличие от бензодиазепинов первые проявления действия буспирона отмечаются только на 2–3-й неделе терапии, что связано с поликомпонентной перестройкой рецепторного аппарата в ЦНС и достижением нейромедиаторного баланса. Поэтому в данной ситуации необходима готовность врача и пациента к более длительной терапии для достижения желаемого результата. У буспирона нет риска развития привыкания и зависимости, ему совершенно не свойствен синдром отмены; препарат также не обладает негативным влиянием на когнитивные функции и сексуальную сферу, не вызывает развитие серотонинового синдрома, не повышает судорожную готовность мозга.

Фармакокинетика. После приема внутрь буспирон быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. Буспирон подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения через печень. Поэтому неизмененное вещество обнаруживается в системном кровотоке в небольшой концентрации, которая имеет значительные индивидуальные различия. Биодоступность составляет 4%. C_{\max} в плазме крови достигается через 60–90 мин после приема препарата. У здоровых добровольцев

буспирон имел линейную (пропорциональную дозе) фармакокинетику после приема 10–40 мг. Аналогичные фармакокинетические параметры обнаружены у пожилых пациентов. После однократного приема внутрь 20 мг препарата его уровни в плазме крови составляют от 1 до 6 нг/мл. Примерно 95% буспилона связывается с белками плазмы крови (86% – с альбумином плазмы, остальная часть с α_1 -кислым гликопротеином).

Буспирон подвергается окислительному метаболизму, в основном с участием изоферментов CYP3A4. Образуются различные гидроксильированные метаболиты. Основной метаболит (5-ОН-буспирон) неактивен. Деалкилированный метаболит (1-(2-пиримидинил)-пиперазин, 1-PP) активен. Его анксиолитическая активность в 4–5 раз ниже, чем у исходного вещества, но его уровень в плазме крови выше, и $T_{1/2}$ приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспилона. После однократного введения ^{14}C -меченого буспилона 29–63% радиоактивности выделяются с мочой в течение 24 ч, в основном в форме метаболитов. Примерно 18–38% введенной дозы выводится с калом. После однократного приема 10–40 мг $T_{1/2}$ исходного вещества составляет примерно 2–3 ч, а $T_{1/2}$ активного метаболита равен 4,8 ч.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание буспилона, но благодаря снижению досистемного клиренса (эффект первого прохождения) при этом значительно повышается биодоступность буспилона. После приема с пищей значение AUC (площадь под фармакологической кривой) буспилона повышается на 84%, а его C_{\max} – на 16%. C_{ss} в плазме крови может быть достигнута примерно через 2 дня после начала регулярного приема. Кажущийся V_d составляет 5,3 л/кг.

Буспирон выделяется в грудное молоко, однако данные по плацентарной передаче отсутствуют.

Повышенные уровни буспилона в плазме и значения AUC, а также удлинение $T_{1/2}$ могут наблюдаться при нарушении функции печени. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь возможен второй пик концентрации буспилона в плазме крови. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

При почечной недостаточности клиренс буспилона может снижаться на 50%. При почечной недостаточности буспирон следует назначать с осторожностью и в сниженных дозах.

Фармакокинетика буспилона у пожилых пациентов не изменена.

Показания: ГТР, паническое расстройство (ПР), синдром вегетативной дисфункции, алкогольный абстинентный синдром (в качестве

вспомогательной терапии), депрессивные расстройства (вспомогательная терапия; препарат не назначается для монотерапии депрессии).

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – ниже 10 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность (ПВ – более 18 с); одновременное применение ингибиторов МАО или 14-дневный период после отмены необратимого ингибитора МАО, или 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО; глаукома, миастения, лактация, беременность или подозрение на беременность, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспирона для этой возрастной группы не доказаны).

С осторожностью: цирроз печени, почечная недостаточность.

Побочные действия: буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: часто (более 1/100); нечасто (от 1/100 до 1/1000); редко (менее 1/1000); очень редко (<1/10000) (во многих случаях при отсутствии препарата сравнения связь нежелательных эффектов с приемом препарата не могла быть доказана).

Со стороны ССС: часто – боль в груди; нечасто – обморок, гипотония, гипертония; редко – нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, миокардиопатия, брадикардия.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна; нечасто – дисфорические реакции, деперсонализация, дисфория, повышенная чувствительность к шуму, эйфория, гиперкинезы, страх, апатия, галлюцинации, спутанность сознания, удлинение времени реакции, суицидальные мысли, эпилептические припадки, парестезии, нарушение координации движений, тремор; редко – клаустрофобия, непереносимость холода, ступор, заикание, экстрапирамидные расстройства, психотические расстройства.

Со стороны органов зрения и слуха: часто – шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа; нечасто – нечеткость зрения, зуд в глазах, покраснение глаз, конъюнктивит, нарушение вкусовых и обонятельных ощущений; редко – нарушения внутреннего уха, боль в глазах, фотофобия, повышение ВГД.

Со стороны эндокринной системы: редко – галакторея и поражение щитовидной железы.

Со стороны ЖКТ: нечасто – тошнота, метеоризм, анорексия, повышение аппетита, слюнотечение, кишечное кровотечение; редко – диарея, жжение в языке.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – дизурические расстройства (в том числе учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания), нарушения менструального цикла, снижение полового влечения; редко – аменорея, воспаление тазовых органов, ночное недержание мочи, задержка эякуляции, импотенция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – мышечные спазмы, ригидность мышц, артралгия; редко – мышечная слабость.

Со стороны органов дыхания: нечасто – гипервентиляция, нехватка воздуха, ощущение тяжести в груди; редко – носовое кровотечение.

Со стороны кожи: нечасто – отек, зуд, приливы, выпадение волос, сухость кожи, отек лица, ранимость кожи, сыпь.

Прочие: увеличение массы тела, лихорадка, снижение массы тела, боль в мышцах и костях; редко – злоупотребление алкоголем, потеря голоса, шум в ушах, икота.

Изменения лабораторных показателей: нечасто – повышение уровней АЛТ и АСТ сыворотки крови; редко – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

Взаимодействие. Учитывая фармакокинетические свойства препарата (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, высокое связывание с белками), имеется высокая вероятность взаимодействия буспирона с одновременно вводимыми ЛС; однако поскольку буспирон имеет значительную терапевтическую широту, фармакокинетические взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям.

Ингибиторы МАО (ИМАО). Описано повышение АД и возникновение гипертонических кризов после одновременного введения буспирона и препаратов, действующих на МАО (моклобемид, селегилин); в связи с этим буспирон нельзя сочетать с ИМАО. После отмены необратимого ИМАО (например, селегилин) до начала введения препарата спитомин (и наоборот) должно пройти не менее 14 дней. Аналогичным образом должно пройти не менее 14 дней после отмены препарата спитомин до начала введения моклобемида (обратимый ИМАО). Однако спитомин можно давать через 1 день после отмены моклобемида.

Ингибиторы и индукторы СYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что буспирон в основном метаболизируется изоферментами СYP3A4 цитохрома P₄₅₀. Одновременное введение буспилона и ингибиторов СYP3A4 (эритромицин, итраконазол, нефазодон, дилтиазем, верапамил и грейпфрутовый сок) может привести к лекарственным взаимодействиям, а при введении сильного ингибитора также повысить уровень буспилона в плазме крови; поэтому необходимо снижение дозы буспилона (например, до 2,5 мг 2 раза в день).

Сильные индукторы СYP3A4 (например, рифампицин) могут значительно снизить уровни буспилона в плазме крови и ослабить его фармакодинамические эффекты.

Препараты, сильно связанные с белками. Поскольку буспирон сильно связывается с белками (95%), постоянно существует вероятность взаимодействия с другими белковосвязанными активными веществами. Исследования *in vitro* показали, что буспирон не может вытеснять из белков сильно связанные препараты (варфарин, фенитоин, пропранолол), но может замещать слабосвязанные препараты, например дигоксин.

При совместном введении циметидина с буспилоном C_{\max} буспилона возрастает на 40%, а его AUC не изменяется. Совместное введение этих препаратов требует тщательного медицинского наблюдения.

При совместном введении диазепамов с буспилоном уровень нордизапама несколько повышается, и могут возникнуть побочные эффекты: системное головокружение, головная боль, тошнота.

Вещества, угнетающие ЦНС и алкоголь. Совместное введение буспилона с триазоламом или флуразепамом не увеличивает длительность или силу эффекта этих бензодиазепинов. После однократной дозы 20 мг буспилона его эффекты на ЦНС не усиливаются. Опыт совместного применения буспилона и других анксиолитиков или других средств, действующих на ЦНС (например, нейролептики и антидепрессанты), недостаточен. Поэтому в таких случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Из-за недостаточности соответствующих клинических данных совместное применение буспилона с антигипертензивными препаратами, сердечными гликозидами, пероральными контрацептивами и противодиабетическими средствами возможно лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения.

Способ применения и дозы. Внутрь, всегда в одно и то же время дня, до или после еды (чтобы избежать значительных колебаний кон-

центрации активного вещества в плазме крови на протяжении суток).

Препарат нельзя принимать эпизодически для лечения тревоги, поскольку терапевтический эффект препарата спитомин развивается только после многократного приема и проявляется не ранее чем через 7–14 дней лечения.

Доза должна подбираться для каждого пациента индивидуально. Рекомендуемая доза 15 мг; ее можно повышать по 5 мг/сут каждые 2 или 3 дня. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема. Обычная суточная доза 20–30 мг в день. Максимальная однократная доза составляет 30 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг.

Передозировка: желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, головокружение и сонливость; угнетение сознания различной степени тяжести (при тяжелых формах).

Лечение: промывание желудка и симптоматическая терапия. Диализ неэффективен.

Имеющийся к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что даже крайне высокие дозы (однократный прием внутрь 375 мг) не обязательно вызывают тяжелые симптомы.

Особые указания.

Печеночная недостаточность. Буспирон подвергается интенсивному метаболизму в печени. Однократное введение 30 мг пациентам с циррозом печени повышает уровни буспирона плазмы крови и увеличивает АУС с удлинением продолжительности $T_{1/2}$ препарата. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Препарат противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

Почечная недостаточность. При умеренной или тяжелой почечной недостаточности клиренс буспирона может снижаться на 50%. Препарат противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью при СКФ менее 10 мл/мин. При легкой (СКФ более 30 мл/мин) и умеренной (СКФ 10–30 мл/мин) почечной недостаточности буспирон можно применять, однако при этом следует соблюдать осторожность и назначать сниженные дозы.

Пожилые пациенты. Пожилой возраст сам по себе не требует уточнения дозы, однако рекомендуется соблюдение осторожности (например, в связи с возможным снижением функции почек и/или печени и повышенной вероятностью возникновения побочных эффектов). Паци-

ентам следует назначать низшие возможные эффективные дозы, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом.

Применение препарата требует особой осторожности у больных прямоугольной глаукомой и миастенией.

Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу грейпфруты и не пить грейпфрутовый сок в больших количествах, так как эти продукты могут повысить уровень буспилона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.

Перевод пациентов с бензодиазепинов на буспирон. Буспирон не может устранить симптомы отмены бензодиазепинов. Если пациента переводят на буспирон после длительной бензодиазепиновой терапии, буспирон следует назначать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов.

Буспирон не вызывает пристрастия к препарату, однако его введение пациентам с установленной или подозреваемой предрасположенностью к лекарственной зависимости требует тщательного медицинского контроля.

Поскольку анксиолитический эффект проявляется после 7–14 дней приема препарата, а полный терапевтический эффект развивается примерно за 4 нед, пациенты с сильной тревогой нуждаются в тщательном медицинском наблюдении в начальном периоде терапии.

На протяжении всего курса лечения буспиноном следует избегать употребления алкогольных напитков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Результаты клинических исследований показали, что монотерапия буспиноном не влияет на показатели психомоторной деятельности пациентов. Несмотря на это, в начале курса лечения возможны преходящие нежелательные эффекты, в связи с чем пациентов следует предупреждать о том, что вождение транспортных средств и управление механизмами возможно только при полной уверенности пациента в своих психомоторных функциях. Способность пациента управлять транспортными средствами и механизмами следует определять индивидуально, в зависимости от реакции пациента на лечение и применение сопутствующей терапии.

Этифоксин (стрезам)

Фармакологическое наименование – 6-хлоро-2-этиламино-4-метил-4-фенил 4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид – небензодиазепиновое со-

единение, применяемое во Франции с 1979 г. для лечения тревожных расстройств. В России зарегистрирован в 2008 г.

Препарат обладает сродством к хлорному каналу, соединенному с комплексом ГАМК_A-рецептора, и связывается с этими рецепторами путем аллостерического взаимодействия на участках, отличных от места связывания бензодиазепинов. В этой связи было показано, что этифоксин действует преимущественно на ГАМК_A-рецепторы бета-2- или бета-3-подтипа. Другой возможный механизм может включать стимуляцию бензодиазепиновых рецепторов митохондриального типа, про которые известно, что они контролируют синтез нейростероидов, подобных аллопрегнанолону, являющемуся положительным модулятором ГАМК_A-рецепторов и имеющему анксиолитические свойства. Поскольку анксиолитический эффект бензодиазепинов обусловлен ГАМК_A-рецепторами альфа-1-подтипа, этифоксин, в соответствии с его фармакологическими характеристиками, отличается от бензодиазепинов как по клиническому эффекту, так и по представленности нежелательных эффектов. Анксиолитический эффект наступает быстро, через 2–6 дней, и усиливается при последующем лечении.

Этифоксин обладает менее выраженными тенденциями к формированию физической зависимости, и длительность назначения его определена производителем до 6 нед.

В связи с отсутствием формирования синдрома отмены и зависимости от препарата этифоксин успешно применяется в наркологии. Этифоксин в суточной дозе 100 мг снижает проявления синдрома отмены алкоголя, уменьшая тремор, тревогу и пароксизмальный пот. Влияя на редукцию аффективного и вегетативного компонентов, этифоксин способствует уменьшению патологического влечения к алкоголю, снижая тем самым риск алкогольных эксцессов в постабстинентном периоде. Уменьшая личностную и реактивную тревожность и влияя на уровень психоэмоционального благополучия, межличностные контакты и духовную реализацию, этифоксин значительно улучшает показатели качества жизни в постабстинентном периоде. Кроме того, отмечено, что на фоне приема этифоксина статистически значимыми были показатели замедления выбывания пациентов из терапевтической программы на протяжении первого месяца антиалкогольной терапии.

Фармакологическое действие этифоксина – седативное, анксиолитическое. Обладает анксиолитической активностью, в меньшей степени оказывает седативное действие.

Фармакокинетика. После приема внутрь препарат быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения C_{\max} в крови – 23 ч. Проникает через плацентарный барьер. Быстро метаболизируется в печени до образования нескольких метаболитов. Один из метаболитов – диэтилэтифоксин – является активным. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов, а также в небольших количествах в неизмененном виде. $T_{1/2}$ этифоксина – около 6 ч, $T_{1/2}$ активного метаболита – 20 ч.

Показания: устранение тревоги, страха, внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, снижения настроения (в том числе на фоне соматических заболеваний, особенно кардиоваскулярной природы).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; шоковые состояния; миастения; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; детский и подростковый возраст до 18 лет.

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Побочные действия: ЦНС – незначительная сонливость, появляющаяся в первые дни приема и обычно исчезающая самостоятельно в процессе лечения. Аллергические реакции: редко – кожные высыпания, крапивница, отек Квинке.

Взаимодействие. Стрезам потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС (в том числе опиоидных анальгетиков, барбитуратов, снотворных препаратов, антигистаминных средств, нейролептиков). Усиливает воздействие этанола.

Способ применения и дозы. Внутрь, запивая небольшим количеством воды, по 1 капс. 3 раза в сутки или по 2 капс. 2 раза в сутки. Курс лечения – обычно от нескольких дней до 4–6 нед.

Дозу и продолжительность курса лечения следует определять индивидуально, в зависимости от состояния пациента.

Передозировка: вялость, чрезмерная сонливость.

Лечение: промывание желудка большим количеством воды, симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами: в связи с риском возникновения сонливости следует избегать управления автотранспортом и деятельности, требующей повышенного внимания, например управления различными механизмами.

Гидроксизин (атаракс)

Несмотря на то, что этому препарату уже более 50 лет, он до настоящего времени остается востребованным благодаря своей безопасности и эффективности. Он разрешен к применению у детей от одного года.

Данный препарат является производным дифенилметана (Diphenylmetane), антагонистом рецепторов гистамина H_1 , обладает умеренной анксиолитической активностью; оказывает также седативное, противорвотное, антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Блокирует центральные м-холино- и H_1 -гистаминовые рецепторы и угнетает активность определенных субкортикальных зон. Не вызывает психической зависимости и привыкания, не дает явлений «рикошета» и не угнетает когнитивную функцию. Клинический эффект наступает через 15–30 мин после приема внутрь. Оказывает положительное влияние на когнитивные способности, улучшает память и внимание. Расслабляет скелетную и гладкую мускулатуру, обладает бронходилатирующим и анальгезирующим эффектами, умеренным ингибирующим влиянием на желудочную секрецию.

Помимо этого, он опосредованно уменьшает проявления вегетативной дисфункции, способен улучшить сон, прежде всего процесс засыпания, а его применение в психосоматической медицине также показывает его достаточную клиническую эффективность.

Атаракс принимают внутрь, во время еды, не разжевывая. Взрослым – 25–100 мг/сут в 1–4 приема, для премедикации – 50–200 мг за 1 ч до операции; в психиатрии – 100–300 мг/сут. В анестезиологии назначают 1 мг/кг на ночь перед операцией и за 1 ч до операции. Для кратковременного эффекта применяют половинную дозу; при необходимости получения быстрого терапевтического эффекта назначают в/м (в область крупных мышц) с последующим переходом на пероральный прием. У пожилых больных лечение начинают с половинной дозы. При почечной и/или печеночной недостаточности дозы должны быть уменьшены.

Особенно эффективен атаракс в дерматологической практике. Обладая антигистаминным действием, значительно уменьшает зуд у больных крапивницей, экземой и дерматитом.

Побочные эффекты в основном связаны с угнетением ЦНС или парадоксальным стимулирующим эффектом на ЦНС, антихолинергической активностью или реакцией гиперчувствительности.

При назначении с антидепрессантами не ослабляет антидепрессивное действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При приеме атаракса не отмечается негативного действия на мнестические функции, не ухудшает внимание, мышление, памяти. Однако ввиду наличия выраженной седации и холинолитических эффектов не является препаратом первой линии при лечении ГТР.

В Кохрановской библиотеке найдено 10 метаанализов, в которые включен гидроксизин.

Бензоклидин (оксилидин)

Химическое название: 3-бензоилоксихинуклидин (в виде гидрохлорида).

Механизм действия: уменьшает активность корковых нейронов и угнетает ретикулярную формацию ствола мозга. Снижает возбудимость сосудодвигательного центра. Обладает умеренным ганглио- и альфа-адреноблокирующим действием. Улучшает мозговое кровообращение. Хорошо всасывается при пероральном и парентеральном введении. Кумулятивных явлений не наблюдается. Показана эффективность при купировании гипертонических кризов (в/м 50–100 мг).

Противопоказания: гиперчувствительность, артериальная гипотензия, почечная недостаточность.

Побочные действия: нарушение координации движений, ощущение легкого опьянения, тошнота, сухость во рту, жажда, полиурия, кожная сыпь.

Взаимодействие: усиливает эффекты снотворных, наркотических и местноанестезирующих средств, анальгетиков, нейролептиков, алкоголя, гипотензивных препаратов.

Способ применения и дозы.

Внутри по 20–60 мг 3–4 раза в сутки; при необходимости суточную дозу увеличивают до 200–300 (до 500) мг. В/м и п/к по 20 мг (1 мл 2% раствора) 1–2 раза в сутки; постепенно разовую дозу увеличивают до 50–150 мг (1–2 мл 5% раствора), суточную – до 200–300 мг (4–6 мл 5% раствора). Курс лечения – от 15 дней до 2 мес и более. При необходимости курс повторяют.

В Кохрановской библиотеке нет публикаций, касающихся бензоклидина.

Тетраметилтетраазабициклооктандион (мебикар, адаптол, мебикс)

Тетраметилтетраазабициклооктандион (мебикар, адаптол, мебикс) относится к группе анксиолитических средств. Является близким по химической структуре к естественным метаболитам организма – его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры.

Действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы: ГАВА-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адренонегативного действия.

Имеет умеренный транквилизирующий эффект, уменьшает или устраняет ощущение беспокойства, страха, тревогу, раздражительность, эмоциональное напряжение. Действие не сопровождается изменением двигательных функций (координация движений) и миорелаксацией, поэтому адаптол считается дневным транквилизатором. Имеет свойства антагониста-агониста адренергической системы. Как нейромедиатор действует дофамин-позитивно, за счет чего наблюдается нормостеническое действие. Облегчает проявления абстиненции после прекращения табакокурения. Обладает противосудорожной активностью. Не проявляет центральных или периферических холинолитических свойств. Не обладает миорелаксирующим действием. Не нарушает координации движений.

Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений.

Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории.

Снотворным действием не обладает, но усиливает действие снотворных средств и улучшает течение сна при его нарушениях. Кроме успокаивающего оказывает ноотропное действие. Повышает логичность, связность и скорость мышления, улучшает внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптомы продуктивных пси-

хопатологических расстройств: бред, патологическую эмоциональную активность.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность (I триместр).

Побочные действия: гипотензия, слабость, головокружение, гипотермия (на 1–1,5 °С), диспепсические явления, аллергические реакции (кожный зуд).

Взаимодействие: усиливает эффект снотворных средств.

Способ применения и дозы: внутрь независимо от приема пищи, по 0,3–0,6–0,9 г 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза 3 г, суточная – 10 г. Курс лечения от нескольких дней до 2–3 мес, при психических заболеваниях – до 6 мес, при никотиновой абстиненции – 5–6 нед.

Биодоступность при приеме внутрь 80%. В крови связывается эритроцитами (40% от введенной дозы) – большая часть продукта не связывается протеинами и циркулирует свободно, проникая сквозь различные мембраны. C_{max} в сыворотке крови наблюдается через 0,2 ч после перорального приема, плато действия 3–4 ч, затем концентрация продукта постепенно сокращается. Элиминируется из организма почками, не происходит кумуляции, не подвергается биотрансформации.

Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

В Кохрановской библиотеке не представлены публикации о тетраметилтетраазабициклооктандионе.

Бенактизин (амизил)

Бенактизин относится к центральным Н-холиноблокаторам, обладающим анксиолитическим действием.

Оказывает также периферическое м-холиноблокирующее, спазмолитическое, антигистаминное, антисеротониновое, местно-анестезирующее, противопаркинсоническое и транквилизирующее действие. Угнетает судорожное и токсическое действие антихолинэстеразных ЛС и холиностимуляторов; оказывает седативное действие; подавляет кашлевой рефлекс; блокирует эффекты возбуждения n. vagus; вызывает мириаза, уменьшение секреции желез, снижение тонуса гладкой мускулатуры. Расширение зрачка наступает через 10–30 мин и продолжается 1,5–3 ч.

В настоящее время в Российской Федерации не зарегистрирован.

Фабомотизол (афобазол)

Оригинальный небензодиазепиновый анксиолитик афобазол (производное 2-меркаптобензимидазола) разрабатывался в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова Российской академии медицинских наук (РАМН) более 20 лет.

Афобазол – селективный небензодиазепиновый анксиолитик. Действует на σ_1 -рецепторы в нервных клетках головного мозга, стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения. Афобазол также повышает биоэнергетический потенциал нервных клеток и защищает их от повреждения (оказывает нейропротективное действие).

Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожный) и легкого стимулирующего (активирующий) эффектов. Афобазол уменьшает или устраняет чувство тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженность (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), соматические проявления тревоги (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативные нарушения (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивные расстройства (трудности при концентрации внимания, ослабленная память). Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

Эффект препарата развивается на 5–7-й день лечения. Максимальный эффект достигается к концу 4-й недели лечения и сохраняется после окончания лечения в среднем 1–2 нед. Афобазол не вызывает мышечную слабость, сонливость и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены.

Фармакокинетика. После перорального приема афобазол хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. C_{\max} в плазме – $(0,13 \pm 0,073)$ мкг/мл; T_{\max} – $(0,85 \pm 0,13)$ ч.

Афобазол интенсивно распределяется по хорошо васкуляризованным органам, для него характерен быстрый перенос из центрального пула (плазма крови) в периферический (сильно васкуляризованные органы и ткани).

Афобазол подвергается эффекту первого прохождения через печень, основными направлениями метаболизма являются гидроксилирование по ароматическому кольцу бензимидазольного цикла и окисление по морфолиновому фрагменту.

$T_{1/2}$ препарата афобазол при приеме внутрь составляет $(0,82 \pm 0,54)$ ч. Короткий $T_{1/2}$ обусловлен интенсивной биотрансформацией препарата и быстрым распределением из плазмы крови в органы и ткани. Препарат выводится преимущественно в виде метаболитов и частично в неизменном виде с мочой и калом. При длительном применении не кумулирует в организме.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата, непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

Побочные действия: возможны аллергические реакции. Редко – головная боль, которая обычно проходит самостоятельно и не требует отмены препарата.

Взаимодействие: не взаимодействует с этанолом и не оказывает влияния на гипнотическое действие тиопентала. Усиливает противосудорожный эффект карбамазепина. Вызывает усиление анксиолитического действия диазепама.

Способ применения и дозы: внутрь после еды. Оптимальная разовая доза препарата 10 мг, суточная – 30 мг, распределенная на 3 приема в течение дня. Длительность курсового применения препарата составляет 2–4 нед.

При необходимости, по рекомендации врача, суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 мес.

Передозировка: возможно развитие седативного эффекта и повышенной сонливости без проявлений миорелаксации (при значительной передозировке и интоксикации).

Лечение: в качестве неотложной помощи вводят п/к 20% раствор кофеина бензоата натрия по 1 мл 2–3 раза в день.

Препарат не оказывает отрицательного влияния на вождение автотранспорта и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Зарегистрирован только в Российской Федерации.

В Кохрановской библиотеке не представлены материалы о афобазоле.

Закрытых, двойных слепых, плацебо контролируемых, рандомизированных исследований не проводилось.

Наряду с основным противотревожным действием афобазола обнаружены дополнительные ценные клинические эффекты препарата: *кардиология* – возможность соучастия в редукции аритмий за счет купирования тревоги, свойственной таким пациентам, а также более быстрого снижения АД при артериальной гипертензии; *неврология* – значительное улучшение мнестических функций у больных, перенесших ишемический инсульт; более выраженная редукция неврологических синдромов у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью; *гастроэнтерология* – более выраженная редукция болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки; *гинекология* – коррекция соматовегетативных и эмоциональных (тревога, раздражительность) расстройств в рамках предменструального, климактерического и посткастрационного синдрома. Афобазол характеризуется очень высокими показателями безопасности и переносимости у пациентов с соматическими заболеваниями.

Аминофенилмасляная кислота (фенибут, анвифен, ноофен)

По химической структуре может рассматриваться как фенильное производное ГАМК, а также как производное фенилэтиламина.

Фармакологическое действие – ноотропное, анксиолитическое.

Воздействует на ГАМК-рецепторы в ЦНС, облегчает ГАМК-ергическую передачу импульсов, улучшает биоэнергетические процессы в головном мозге. Устраняет напряженность, беспокойство, тревогу, страх и улучшает сон; удлиняет и усиливает действие снотворных и нейролептических средств, наркотических анальгетиков. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в том числе головную боль, чувство тяжести в голове, инсомнию, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность; улучшает внимание, память, скорость и точность сенсомоторных реакций. При астении улучшает самочувствие, повышает интерес и мотивацию деятельности. Удлиняет латентный период и уменьшает продолжительность и выраженность нистагма.

Абсорбция из ЖКТ высокая, хорошо проникает во все ткани и через ГЭБ (в ткани головного мозга обнаруживается около 0,1% введенной дозы, у людей молодого и пожилого возраста – значительно больше).

Метаболизируется преимущественно в печени (80–95%) до фармакологически неактивных метаболитов. Около 5% экскретируется с мочой в неизменном виде. Не кумулирует в организме.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Ограничения к применению: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью.

Применение при беременности и кормлении грудью: с осторожностью (отсутствует достаточный клинический опыт). В экспериментальных исследованиях не обнаружено мутагенного, тератогенного и эмбриотоксического действия.

Категория действия на плод по FDA не определена.

Побочные действия: сонливость, тошнота, головная боль (при первых приемах); усиление раздражительности, возбуждение, тревога, головокружение, аллергические реакции.

Взаимодействие: усиливает и удлиняет эффект снотворных, противопаркинсонических и противоэпилептических средств, нейролептиков, наркотических анальгетиков.

Передозировка (симптомы): выраженная сонливость, тошнота, рвота, жировая дистрофия печени (прием более 7 г), эозинофилия, снижение АД, нарушение функции почек. Лечение – промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия.

Способ применения и дозы. Взрослым и детям с 14 лет – по 0,25–0,5 г 3 раза в сутки, при необходимости – до 2,5 г/сут, курс 2–3 нед. Пациентам старше 60 лет – не более 0,5 г на прием. Детям до 8 лет – по 0,05–0,01 г, 8–14 лет – по 0,25 г 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза: взрослым – 0,75 г, пациентам старше 60 лет – 0,5 г, детям до 8 лет – 0,15 г, 8–14 лет – 0,25 г. Купирование алкогольного абстинентного синдрома: в первые дни лечения по 0,25–0,5 г 3 раза в дневное время и 0,75 на ночь, с постепенным снижением дозы до стандартной для взрослых. Отогенный лабиринтит и болезнь Меньера в период обострения: по 0,75 г 3–4 раза в сутки в течение 5–7 дней, далее при снижении выраженности вестибулярных расстройств по 0,25–0,5 г 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, затем по 0,25 г/сут в течение 5 дней. При легком течении заболеваний – по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 5–7 дней и далее 1 раз в сутки в течение 7–10 дней. Головокружение при дисфункции вестибулярного анализатора сосудистого и травматического генеза: 0,25 г 3 раза в сутки 12 дней. Профилактика укачивания: 0,25–0,5 г однократно за 1 ч до предполагаемого путешествия.

Меры предосторожности. При длительном применении необходим контроль показателей функции печени и периферической крови.

С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

В Кохрановской библиотеке не представлены исследования с использованием препаратов гамма-аминомаслянной кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Идеального» анксиолитика не существует. Поиск фармакологического препарата, обладающего мягким анксиолитическим действием, без побочных эффектов, не вызывающего развития зависимости, продолжается. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные новым небензодиазепиновым анксиолитикам (CGS-9896, CGS-20625, CL-218,872, ELB-139, GBLD-345, L-838,417, NS-2664, NS-2710, Pipequaline, RWJ-51204, SB-205,384, транслокатор протеина (18 kDa). Можно ожидать, что в ближайшем будущем появится новый препарат с более благоприятным профилем.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Арбузов, А. Расстройства психосоматического спектра. Патогенез, диагностика, лечение : руководство для врачей / А. Арбузов. – СПб. : СпецЛит, 2014. – 304 с.

Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.

Арана, Дж. Фармакотерапия психических расстройств / Дж. Арана, Дж. Розенбаум ; пер. с англ. / под ред. С.Н. Мосолова. – М. : Бином, 2004. – 416 с.

Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. / М.Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2005. – 1200 с.

Мосолов, С.Н. Основы психофармакотерапии / С.Н. Мосолов. – М. : Восток, 1996. – 282 с.

Психиатрия : национальное руководство / ред. Т.Б. Дмитриева, В.Н. Краснов, Н.Г. Незнанов, В.Я. Семке, А.С. Тиганов, Ю.А. Александровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с.

Самохвалов, В.П. Краткий курс психиатрии / В.П. Самохвалов. – Симферополь : Сонат, 2000.

Шабанов, П.Д. Психофармакология / П.Д. Шабанов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 384 с.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ

1. ОСНОВНОЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ
 - а) повышение интеллекта
 - б) снижение давления
 - в) повышение настроения
 - г) антипсихотическое
 - д) ноотропное
2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ
 - а) воздействие на канабиоидные рецепторы
 - б) блокада опиоидных рецепторов
 - в) блокада дофаминовых рецепторов
 - г) агонист серотонина
 - д) антагонист ацетилхолина
3. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ
 - а) диазепам
 - б) галоперидол
 - в) амитриптилин
 - г) дроперидол
 - д) промедол
4. ОСНОВНОЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНКСИОЛИТИКОВ
 - а) антидиуретическое
 - б) анальгетическое
 - в) антидепрессивное
 - г) антиастеническое
 - д) противотревожное
5. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ
 - а) блокада вазопрессина
 - б) антихолинергический
 - в) агонист норадреналина
 - г) непрямой агонист ГАМК
 - д) антагонист серотонина

6. ЭФФЕКТ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НАСТУПАЕТ

- а) через 3 дня
- б) через 10 ч
- в) через 3 нед
- г) через 2 мес
- д) через год

7. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПАНИЧЕСКИХ АТАК ЯВЛЯЕТСЯ

- а) рисперидон
- б) алпразолам
- в) доксепин
- г) аминазин
- д) атаракс

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1: г

4: д

6: в

2: в

5: г

7: б

3: а

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	8
Небензодиазепиновые анксиолитики.....	9
Буспирон (спитомин)	10
Этифоксин (стрезам)	18
Гидроксизин (атаракс)	21
Бензоклидин (оксилидин).....	22
Тетраметилтетраазабициклооктандион (мебикар, адаптол, мебикс).....	23
Бенактизин (амизил)	24
Фабомотизол (афобазол).....	25
Аминофенилмасляная кислота (фенибут, анвифен, ноофен).....	27
Заключение	30
Рекомендуемая литература	31
Тестовые задания	32
Ответы на тестовые задания	33

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Е. Г. Порошина

**Небензодиазепиновые анксиолитики
в практике терапевта**

Учебно-методическое пособие

Редактор *М. С. Башун*
Технический редактор *Г. С. Гайворонская*

Подписано в печать 29.04.2019. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура «таймс». Усл. печ. л. 2,25.
Тираж 100 экз. Заказ № 117

Санкт-Петербург, издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41
Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41