

«Малые» транквилизаторы и нормотимики

Собрал все в кучу, чтобы в одном месте лежало. Там нет ни слова про афобазол, адаптол и прочие «народные транки», - это отдельная история. Информация техническая и неадаптированная, для не специалистов интереса не представляет.

Бензодиазепины

Существует неимоверное количество препаратов BDZ. Все они обладают обще-тормозящим действием, это препараты анксиолитики, седатики, антиконвульсанты, гипнотики, анальгетики и миорелаксанты. Но у каждого BDZ может быть ярко выражены все, либо только некоторые из эффектов (либо вовсе один), в самых причудливых комбинациях и сочетаниях. Классический набор осложнений един, - сонливость, головокружение, нарушение концентрации внимания, снижение когнитивных функций и памяти, сексуальную дисфункцию, замедление психических и двигательных реакций. У всех бензодиазепинов тенденция к росту толерантности. У всех могут быть парадоксальные эффекты, - возбуждение, опьянение и агрессия. Все в качестве снотворного ломают архитектуру сна (REM-фазу). У большинства - более или менее выражен аддитивный потенциал и синдром отмены. Подавляющее большинство бензодиазепинов выведены из медицинской практики из-за рисков злоупотребления.

Механизм действия связан с принудительным открытием хлорного канала тормозящего ГАМК рецептора. ГАМК-рецептор бывает GABA-A GABA-B. GABA-A состоит их 2 х альфа, 2 х бета и 1 гамма-субъединиц. Альфа бывают гистидиновые (альфа-1, 2, 3 и 5) и аргининовые. Бензодиазепины связываются с гистидиновыми типами альфа-субъединицы (собственно BDZ-рецептор) в GABA-A рецепторе.

Хлордиазепоксид (Элениум). Самый первый, создан в 50е годы. С него все началось в РФ продается как Элениум (производства Польфа) 10 мг 200 руб / 50 табл. Амиксид (амитриптилин 25 мг + хлордиазепоксид 10 мг) (пр-ва Индия) 400 руб / 100 штук. Действие слабое, селективность низкая, побочных эффектов много. В настоящее время интересен в основном историкам медицины, практическое применение не имеет смысла.

2 ключевых бензодиазепина и примкнувший к ним феназепам.

Диазепам Сибазон, Седуксен, Реланиум, Валиум. Золотой стандарт. The Benzodiazepine. Замены нет и не предвидится. Сильный анксиолитик, седатик, гипнотик, антиконвульсант и миорелаксант. Ярко выражены все положительные и все отрицательные стороны класса. Особо расписывать смысла нет, - диазепам он и в Африке диазепам.

Феназепам. 0,5 и 1 мг 70-100 руб / 50 шт. Очевидный успех советского таблеткостроения. В UK апрещен к импорту с 2011. Сильный седатик, сильный гипнотик (сильнее диазепам), относительно сильный анксиолитик (слабее диазепам). В целом- эффективный классический бензодиазепин со всеми вытекающими +/- . При передозировках бывают неприятные дисфорические оглушения. Обладает некоторой антипсихотической активностью. Низкий аддитивный потенциал.

Альпразолам (Ксанакс) 1981 г.р. Альпразолам 0,25 и 1 мг 70-220 руб / 50 шт. T1/2 10-15 часов. Самый популярный БД, и вообще,- самый продаваемый психотропный препарат в мире, 11 место в общем зачете за 2010. Выраженный анксиолитик и умеренный седатик, широкое терапевтическое окно, - поэтому очень удобен в использовании. Прямые показания- GAD и панатаки, но можно использовать везде,- тревожно-депрессивных состояниях, генерализованных тревожных расстройствах, посттравматическом стрессе, психосоматических заболеваниях, агорафобиях, социальных фобиях. Побочные эффекты как для всех прочих, но менее выражены и преходящи. Бывают парадоксальные реакции. Синдром отмены для недолгих курсов порядка 5% , если принимать больше 8 месяцев,- частота увеличивается до 43%.

Сибазон и нозепам на сверхстрогом учете, феназепам тяжелый, мезапам и грандаксин слабые: альпразолам практически монополист в своем сегменте.

Классические БД,- диазепам, оксазепам, нитразепам (выводится из обращения, практически не доступен), клоназепам (выводится из обращения, практически не доступен), темазепам (сигнопам) (не подлежит продаже), празепам (в РФ не доступен), флюразепам (в РФ не доступен), бромазепам (в РФ фактически не доступен), хлоразепат (в РФ не доступен), нордазепам (в РФ не доступен).

Оксазепам (Нозепам, Тазепам) . Известен с 60х. T0,5 5-15часов. Активный метаболит диазепам. Седатик и анксиолитик. Широкое терапевтическое окно. Относительно диазепам,- сравнимый анксиолитический эффект, меньший седативный и менее выражены побочки и постэффекты. Медленно наращивает активность, - 1-2 часа до разворачивания действия. Как прочие БД демонстрирует рост толерантности. Относительно соседей по классу ниже аддитивный потенциал и злоупотребление. Из побочек,- относительно чаще развиваются осложнения со стороны ЖКТ, **Нитразепам (Радедор)** 5 мг 55 руб / 20 шт. T0,5 16-38 часов. В первую очередь- превосходный гипнотик. Также обладает седативным, анксиолитическим и миорелаксирующим действием. Высокий аддитивный потенциал, поэтому практически выведен из обращения.

Клоназепам. 2 мг 130 руб / 30 шт. Дериват нитразепам. T1/2 18-50 часов. Изначально антиконвульсант. Также обладает выраженной снотворной и анксиолитической активностью. Седативное действие уступает диазепаму, лучше переносится. Хороший препарат, но тоже обладает высоким аддитивным потенциалом. Практически выведен из обращения.

Лоразепам . 1971 г.р. Лорафен 180 руб / 25 табл. T0,5 9-16 часов. Большой классический БД, быстро разворачивает действие, высокий аддитивный потенциал. Гипнотик, седатик, вызывает антероградную амнезию (высокое родство к собственно GABA в GABA-A рецепторе) . Относительно хорош при лечении тяжелых тревожных расстройств на коротких дистанциях. Синдром отмены может проявиться уже после недельного курса. Практически выведен из обращения.

«Дневные» транквилизаторы

Медазепам (Мезапам, Рудотель). Мезапам 10 мг 70-100 руб / 50 шт. Умеренный анксиолитик, слабый седатик, очень слабый гипнотик и миорелаксант. Удачный «дневной» транквилизатор. Хорошо переносится, может вызывать некоторую заторможенность.

Тофизопам (Грандаксин) 50 мг 300 руб / 60 табл. Умеренный анксиолитический эффект. В отличие от прочих БД, не обладает седативным, противосудорожным и миорелаксирующим действием. Обладает умеренным стимулирующим эффектом, стабилизирует вегетатику. Может назначаться как «дневной» транквилизатор, не снижает работоспособность, не вызывает сонливости. По анксиолитической эффективности примерно соответствует мезапаму, но по причине отсутствия седативного действия не помогает при нарушениях сна, при возбуждении. Иногда может обострять беспкойство и раздражительность. Выпускается в странах Вос.Европы и бывш СССР, Японии. В США, Канаде и Зап.Европе не используется.

Мезапам и Грандаксин примерно одинаковы в собственно анксиолитической эффективности. Оба по силе действия очень скромны, это самые слабые из бензодиазепинов, однако и побочные эффекты у них крайне мало выражены. Разница в том, что мезапам обладает некоторым успокаивающим действием, поэтому может назначаться при возбуждении, раздражительности, ажитации. Грандаксин обладает некоторым стимулирующим эффектом, поэтому применим при слабости, подавленности и апатии.

Небензодиазепиновые транквилизаторы

Гидроксизин (Атаракс) 1956 г.р. Древний антигистамин, самый первый пиперазин, основатель ветвистого семейства препаратов. Они все в данном контексте нам не интересны, а вот атаракс до сих пор имеет ограниченное применение. Хороший блокатор H1, слабый блокатор 5HT-2с серотониновых (что обеспечивает анксиолитический эффект). С приходом бензодиазепинов вытеснен на периферию практики, но и с него есть польза. Сильный седатик, сильный гипнотик, слабый анксиолитик. Главное достоинство,- не подавляет когнитивные процессы, память и внимание. Нет роста толерантности, нет синдрома отмены. Может назначаться пожилым пациентам.

Этифоксин (Стрезам) разработан в 60-е во Франции. 50 мг 130-200 руб / 24. Умеренно эффективный транквилизатор не-BDZ. Эмулирует действие BDZ, блокируя GABA-A рецепторы, но биндит бета1 и 3 субъединицы. Придуман как антиконвульсант, но также умеренный анксиолитик. Минус- эффект не дотягивает до классических БД. Плюс- отсутствуют характерные побочки БД, может использоваться как дневной препарат у работающих людей. Кроме того, за счет разных точек приложения, можно сочетать с обычным БД для снижения дозировки и/или повышения эффективности лечения.

Буспирон (Спитамин). 1986 г.р. Патент снят в 2001. Теоретически продается в РФ как Спитамин, практически не найти. Частичный агонист 5HT-1a серотониновых рецепторов.

FDA утвержден только для лечения GAD средней степени. Не показан при пан.атаках, не одобрен для ОКР и фобий. Off-label назначается вместе с СИОЗС для потенцирования действия и скрадывания постэффектов. Нет роста толерантности и аддиктивного потенциала. Потенциально очень хороший препарат, трудно сказать, почему его практически нет в аптечной сети. Вообще, в группе азапиранов, к которой относится буспирон, сейчас в разработке под десяток препаратов,- анксиолитиков и антипсихотиков, на разных стадиях готовности. Возможно, в ближайшие годы значимость этого класса вырастет.

Z-drug

Небензодиазепиновые препараты, действующие подобно бензодиазепину. Все гипнотики. Обладают селективным действием к некоторым подтипам альфа-субъединиц GABA-A рецептора, вследствие чего снотворный эффект проявляется с меньших доз и гораздо раньше седативного, противотревожного и миорелаксирующего. У всех короткие периоды полураспада. По этой причине собственно как анксиолитик не используются, это чистые снотворные. Решают проблему засыпания, не решают проблему плохого сна. Братья залеплон, зопиклон и золпидем.

Зопиклон 1986 г.р. В РФ Имован 7,5 мг 270 руб / 30шт, Релаксон 125 руб / 20 шт, Сомнол 140 руб / 20 шт, Торсон, Пиклодорм, Слипвэлл. Полураспад 6 часов (9 ч после 65 лет).

В US официально не продается, продается в Канаде и UK. Начиная со 2й недели может нарастать зависимость, поэтому не рекомендуется применение более 4 недель. Активен к альфа-2 (в большей степени) и альфа-1 (в меньшей степени) субъединицам ГАМК-рецептора. Умеренно деформирует структуру сна. При злоупотреблении вызывает зависимость. Не рекомендовано управление автотранспортом. В списке риска для суцидодов, но в чистом виде летальная передозировка сомнительна, возможно только в комплексе с опиатами и/или алкоголем. Взаимоусиливается с алкоголем, и может провоцировать амнестический эпизод, как Рогипнол.

В US производится препарат Эзопиклон (Lunesta). Активный стереоизомер Зопиклона, отличается только меньшей действующей дозой, в остальном идентичен. Причины вывода препарата на рынок чисто маркетинговые, в ЕС и РФ не поставляется.

Залеплон. В РФ Анданте 10 мг 250 руб / 7 капс. Полураспад 1 час,- самый быстрый из всех Z. Высоко селективен, биндит в основном альфа1-субъединицу GABA-A рецептора. Не меняет структуру сна (из за быстрого выведения). По этой же причине на следующий день крайне редка седация. Распространен в US, в UK выписывается редко, т.к. NHS рекомендует зопиклон.

Золпидем1992 г.р. Ивадал 10 мг 850 руб / 7 шт, Санвал 350 руб / 7 шт, Нитрест, Гипноген, Зольсана, в общей сложности 8 торговых названий.

2 часа полувыведения. Установлено, что при приеме 3-5 табл / неделю с промежутками, общим курсом до 12 недель,- риски роста толерантности и зависимости минимальны. Но в целом,- такой же рост толерантности, такая же зависимость. Принципиально от предыдущих двух не отличается, относительно их несколько удачней баланс по силе действия/побочным эффектам. Как и к золиплону, к препарату предъявлялись претензии, что может провоцировать амнезию, однако на деле это скорее всего просоночные состояния у больных, которые они впоследствии забывают. Еще хочу отметить шикарную инструкцию к золпидему, - сразу видно, не сами придумывали, а у буржуев списали.

Нормотимики

Антиконвульсанты. Помимо прямого использования как проитвозипилептических средств, в психиатрической практике применяются в основном для лечения биполярного расстройства (в основном маниакальных эпизодов). FDA не одобрило ни один антиконвульсант для лечения тревоги, в ЕС к лечению GAD допущен прегабалин. Широчайшее off-label применение антиконвульсантов в отечественной практике для лечения самой разнообразной психопатологии, - вопрос обсуждаемый.

Карбамазепин. 1963 г.р. 200 мг 35 руб / 50 табл. Из группы карбоксамидов. FDA одобряет: эпилепсия, невралгия тройничного нерва, биполярное расстройство-маниакальный эпизод. Off-label используется за свое седативное действие+потенцирует действие всех тормозящих препаратов. Побочки, - сонливость заторможенность, гол.боли, нарушение координации, желудочное расстройство. Механизм действия связан с блоком закрытия Na-каналов. Na-каналы формируют потенциал действия в нейроне, после чего инактивируются. Карбамазепин подавляет их закрытие, вследствие чего они становятся не способны к проведению следующего возбуждения. В меньшей степени потенцирует ГАМК-рецепторы через альфа1, бета2 и гамма2- субъединицы.

Прозводные карбазмазепина, - Окскарбазепин (1990) и эсикарбазепина ацетат (2009) при сходной эффективности не имеют седативного сопутствующего действия, поэтому применяются только в рамках лечения эпилепсии.

Ламотриджин 1990 г.р. Ламиктал 25 и 50 мг 500 руб / 30 шт, Ламитор 25 мг 400 руб / 30 шт, Конвульсан 100 мг 670 руб / 50 шт. Группа триазинов. Как и карбоксамиды, - ингибитор закрытия Na-канала, но с более широким спектром действия. Основное применение, - антиконвульсант. Применим для лечения депрессивной фазы биполярного расстройства. Психиатрическое off-label использование, - деперсонализации, шизоаффективное расстройство, пограничное личностное и пост-травматический стресс-синдром. В качестве дополнительного средства возможно использование для униполярных депрессий. Из осложнений, - в первую очередь следует учитывать кожные проявления (возможны от аллергической сыпи до тяжелых некротических форм). В остальном, - обычный седативный набор.

Габапентин 1993 г.р. Габапентин 300 мг 320 руб / 45 шт, Конвалис 400 руб / 50 шт, Тебантин 900 руб / 50 шт, Нейронтин 1400 руб / 50 шт. ГАМК-аналог. Изначальные предположение о препарате как агонисте ГАМК не подтверждаются. Биндит альфа-2-дельта субъединицу Ca-канала, подавляет прохождение нейронального сигнала. Снижает высвобождение глутамата, норадреналина и нейропептида P, активирует глутамат-декарбоксилазу (отвечает за превращение возбуждающего нейротрансмиттера глутамат в тормозящий ГАМК). Прямые показания, - судороги, фибромалгия, нейропатические боли. Дополнительные, - мигренозные боли и биполярное расстройство. Ограниченно полезен в лечении расстройств тревожно-депрессивного круга. Вызывает прибавку веса. Побочки: Головокружение 45%, сонливость 28%, увеличение веса 16%, сухость в рту 15%, тремор 11%. Возможны периферические отеки. Есть сведения, что повышает суицидальные риски (как и традиционные АД, дает «депрессивное окно»). Синдром отмены только при резком обрыве.

Прегабалин 2004 г.р. Лирика 75, 150, 300 мг. 150 мг- 620 руб / 14 капс, 2400 руб / 56 капс. Прямые показания аналогичны габапентину. После скандала с фармпроизводителем FAD так и не допустил препарат к лечению тревожных расстройств. Однако в ЕС признан средством для лечения GAD, эффективность в этом сравнима с альпразоламом и венлафаксином. Восстанавливает сон, не влияет на его структуру. Нет роста толерантности и зависимости. Относительно габапентина легче переносится, меньше побочных эффектов. Эффективность относительно предшественника- выше чем у габапентина(не доказано), идентична габапентину (не доказано).

Нейролептики

Из-за высоких рисков осложнений и побочных эффектов решение о применении «малых» нейролептиков всегда принимается в индивидуальном порядке. Ни в коем случае они не могут считаться препаратами первой линии.

Сонапакс. Известен с 60 x 10 и 25 мг 300 руб / 60 табл. Типичный фенотиазид, иногда ошибочно относят к атипичным нейролептикам. Высокая кардиотоксичность, поэтому в лечении эндогенных заболеваний (где требуются высокие дозировки) применения не нашел, в малых дозах может использоваться в лечении расстройств до-психотического регистра. В древности применялся в Европе при лечении ажитированной депрессии и тревоги, эпилептической дисфории. В США, Канаде и ЕС выпуск препарата полностью прекращен с 2005, из практики изъят. В РФ в этом и других качествах применяется до сих пор, популярный «корректор поведения». Полный набор всех фенотиазидовых побочных, однако вследствие малых дозировок проявляются они относительно мягче, и относительно легче переносятся, нейролептический синдром редок. Типичными сопутствующими проявлениями является акатизия, заторможенность, подавление когнитивных функций, импотенция/аноргамия.

Хлорпротиксен 1959 г.р. 15 и 50 мг 80-150 руб / 30 табл. Типичный тиоксантен, ближайший родственник аминазина, в отличии от него гораздо мягче переносится. Как и все тиоксантены, обладает выраженным ингибирующим действием на 5HT₂, D₁, D₂, D₃, H₁, холино- и альфа1-рецепторы. Для западной медицины представляет исключительно исторический интерес, в РФ активно используется как «корректор поведения» при психопатоподобных расстройствах, для купирования возбуждения. Сильное седативное действие. Осложнения: все обычные для большого нейролептика, но менее ярко выражены.

Для атипичных нейролептиков общим является высокая селективная активность в отношении серотониновых и дофаминовых рецепторов, низкая- к холино-, гистамино- и адreno-рецепторам, что дает высокую эффективность при относительно неярких и легко переносимых побочных эффектах. Между тем, все они обладают седативным действием, вызывают прибавку веса и сексуальные дисфункции, с невысокой вероятностью может проявляться любое из характерных нейролептических побочных эффектов и

осложнений. Для вне-психотического круга расстройств в буржуазных странах обычно используются следующие атипичные антипсихотики.

Рисперидон 1994 г.р. Рисполепт 2 мг 4000 руб / 56табл, Рилепит 2 мг 600 руб / 20 табл Риссет 2 мг 900 руб / 20 табл. Допущен FDA для лечения шизофрении и биполярного расстройства. Off-label широко назначается как седатик и анксиолитик для разнообразных тревожных и депрессивных расстройствах непсихотического круга,- генерализованных тревожных расстройствах, резистентных депрессиях, ОКР, панатаках.

Кветиапин. Сероквель 25 мг 1600 руб / 60 таб, Лаквель 25 мг 620 руб / 60 табл, Кветилепт 100 мг 1500 / 60 табл, Допущен FDA для лечения шизофрении и биполярного расстройства. Как и рисперидон, Off-label широко назначается как седатик и анксиолитик для широкого спектра патологий,- тревожных расстройств, депрессий, ОКР, панических атак, алкоголизма и проч. По данным от 2004, приобретение сероквеля в рамках самолечения без назначений врача (как противотревожное, снотворное и успокаивающее средство) превысило использование по прямым показаниям.

Оланзапин. Зипрекса 5 мг 2200 руб / 28 табл. 1996 г.р., патент истекает в 2011, скоро будут дженерики, но пока нет. Высокоаффинен к 5HT2 серотониновым, в меньшей степени к D2 дофаминовым рецепторам, к гистамино-холино- и адрено-рецепторам активность низкая. Прямое применение- эндогенные психозы. В 2009 рекомендован FDA для назначения в комбинации с флуоксетином при резистентных депрессиях. Как дополнительное и средство резерва используется для лечения широкого спектра тяжелых тревожных расстройств (включая пантатаки) и большого депрессивного расстройства. Может использоваться для лечения нарушений сна. Нулевой аддиктивный потенциал. Побочные эффекты как правило связаны со снижением памяти и концентрации, набором веса, апатией, сонливостью и проч. обычными для нейролептиков проявлениями.

Зипрасидон. Зелдокс 60 мг 4200 руб / 30 табл 2001 г.р., патент до 2013. Лечение шизофрении. Вследствие высокой цены,- какое либо off-label применение препарата неактуально.

Автор - врач психиатр и психотерапевт Бесчастнов Павел Сергеевич