

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛПРАЗОЛАМА В ТЕРАПИИ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Н. Е. Завьялова,¹ О. И. Салмина-Хвостова²

*Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница¹
Новокузнецкий институт усовершенствования врачей²*

Паническое расстройство – диагностическая категория, критерии которой включают панические атаки (ПА), развивающиеся с определенной частотой. За последние десятилетия по мере накопления клинического опыта и дальнейшего изучения панического расстройства (ПР) в критерии диагностики вносились определенные изменения, которые нашли свое отражение в пересмотренных вариантах DSM III-IV и МКБ-10 [6, 14]. Эти изменения касались в основном условий возникновения приступа, его феноменологии и круга заболеваний, в картине которых ПА могут наблюдаться. В последней версии DSM-IV ПА определяется как дискретный период интенсивного страха или дискомфорта, в котором 4 или более нижеперечисленных симптомов развиваются внезапно и достигают своего пика в течение 10 минут: 1) пульсации, сильное сердцебиение, учащенный пульс; 2) потливость; 3) озноб, тремор; 4) ощущение нехватки воздуха, одышка; 5) затруднение дыхания, удушье; 6) боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; 7) тошнота или абдоминальный дискомфорт; 8) ощущение головокружения, неустойчивость или предобморочное состояние; 9) ощущение дереализации, деперсонализации; 10) страх сойти с ума; 11) страх смерти; 12) ощущение онемения или покалывания (парестезии); 13) волны жара или холода [14].

Паническое расстройство включает следующие диагностические критерии. 1 – повторное возникновение неожиданных ПА; 2 – по крайней мере, одна ПА должна сопровождаться в течение 1 месяца или более следующими симптомами: а) постоянной озабоченностью по поводу повторения ПА, б) беспокойством по поводу осложнений ПА или их последствий (утрата контроля, появление сердечного приступа, «сумасшествие») и в) значительными изменениями поведения, связанными с атаками; 3 – возникновение ПА не обусловлено непосредственным физиологическим действием каких-либо веществ (например, лекарственной зависимостью или приемом препаратов) или соматическими заболеваниями; 4 – в большинстве случаев ПА возникает не в результате других психических расстройств.

Таким образом, если суммировать условия, необходимые для диагностики ПА, то они включают в себя: 1) пароксизмальность, 2) полисистемность вегетативных симптомов, 3) наличие эмоциональных расстройств, выраженность которых может колебаться от ощущения «дискомфорта» до «паники».

Диагностика ПР учитывает также: 1) повторяемость ПА; 2) беспокойство, озабоченность или изменение поведения, связанные с повторными ПА или их возможными последствиями; 3) исключает непосредственную причинную связь с лекарственными факторами, соматическими болезнями и другими клиническими единицами, включенными в класс «Тревожных расстройств» (DSM-IV).

В МКБ-10 панические расстройства (F41.0) включены в рубрику «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства».

ПР имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома «тревоги ожидания» приступа, который в свою очередь закрепляет повторяемость атак. Повторение атак в сходных ситуациях (транспорт, пребывание в толпе и т.д.) способствует формированию ограничительного поведения, то есть избегания потенциально опасных для развития ПА мест и ситуаций. Тревога по поводу возможного развития атаки в определенном месте (ситуации) и избегание данного места (ситуации) определяется как агорафобия. Нарастание агорафобической симптоматики приводит к социальной дезадаптации пациента. Из-за страха пациенты зачастую бывают не в состоянии покинуть дом или оставаться в одиночестве. Несмотря на то, что интенсивность тревоги и выраженность избегающего поведения могут быть различны, этот синдром наиболее дезадаптирует пациентов, а некоторых полностью «приковывает» к дому. Наличие агорафобии при ПР указывает на большую тяжесть, худший прогноз и требует особой терапевтической тактики [1, 8].

Паническое расстройство является одной из самых частых клинических форм тревожных расстройств. Распространенность ПР в общей популяции составляет 1,9–4% [1, 3, 10]. Приблизительно 6%

лиц, первично обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики, имеют ПА. Обращаемость больных ПР к врачам различных специальностей варьирует, оставаясь неизменно высокой в общесоматической практике, особенно в службе скорой медицинской помощи и кардиологии. Распространенность панического расстройства у пациентов, имеющих кардиологическую патологию, выше, чем в общей популяции (9–10%) [5]. Пациенты, страдающие ПР, имеют повышенный риск заболеваний органов дыхания, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Среди больных, обратившихся к психиатрам, диагноз ПР имеет каждый 10–20-й пациент. Однако эпидемиологические исследования учитывают только случаи панических атак, удовлетворяющих по частоте критериям панического расстройства, случаи редких или спровоцированных атак не учитываются. Следовательно, истинная распространенность панических атак как клинического феномена существенно выше. Это положение иллюстрируют международные эпидемиологические исследования, по данным которых панические атаки как эпизодический феномен, без явных вторичных последствий этих атак, испытывают свыше 10% в популяции и только 2% в популяции имеют паническое расстройство [15]. При учете одиночных атак, оказывается, что панику хотя бы раз в жизни испытали 35,9–46% населения [13, 14].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности терапии панического расстройства алпразоламом.

Алпразолам относится к группе высокопотентных бензодиазепинов. Антипаническое действие алпразолама можно объяснить через его влияние на ГАМК-ергическую систему, главное звено «системы контроля тревоги», поскольку общей характеристикой высокопотентных бензодиазепинов является их высокий аффинитет к центральным бензодиазепиновым рецепторам и, следовательно, высокое потенцирование ГАМК-ергических эффектов. В то же время частично антипанический эффект алпразолама объясняется его активирующим влиянием на альфа-2-адренорецепторы, что, в свою очередь, уменьшает норадренергическую активность [12]; частично – возможным влиянием на функциональную активность постсинаптических бета-адренорецепторов, что также ведет к снижению функциональной активности норадренергической системы [15]. По сравнению с другими бензодиазепинами, воздействующими на GABA-рецепторы лимбической системы, он обнаруживает более высокое сродство к ним, чем объясняется достижение анксиолитического эффекта при применении его в самых низких дозах – 1–1,5 мг [3, 4, 8, 9]. Описано антидепрессивное действие алпразолама, связанное с воздействием его на альфа-2-адренорецепторы [9]. С 80-х годов этот препарат широко используется в клинической практике для лечения генерализованных тревожных и панических расстройств [2, 4, 6, 7, 11, 12].

Материал и методы

На базе отделения пограничных нервно-психических расстройств ГБУЗ КО «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница» проведено открытое несравнительное исследование 34 пациентов с различными проявлениями ПР. Все пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия «дополнительных» симптомов, помимо указанных в DSM-IV и МКБ-10.

В первую группу были включены пациенты с типичными паническими атаками (по А.М.Вейну) – где структура приступа состояла исключительно из симптомов, обозначенных в критериях ПА по вышеуказанным классификациям (23 случая).

Вторую группу (11 наблюдений) составили пациенты, у которых панические атаки носили атипичный («конверсионный») [1] характер. Помимо типичных симптомов, в структуре приступа наблюдались истерические феномены – ощущение «кома в горле», слабости в руке или ноге, нарушения зрения или слуха, походки, речи или голоса, судороги в руках или ногах, аллопатические ощущения и т.д. Следует подчеркнуть, что в обеих группах в структуре пароксизмов доминировали вегетативные феномены, что и позволило отнести их к категории ПА.

У пациентов I группы (9 муж., 14 жен., средний возраст 31,5 года) в период ПА наблюдались выраженные вегетативные симптомы в виде сердцебиения, кардиалгий, диспноэ, потливости, озноба, учащенного мочеиспускания, сопровождавшиеся чувством паники, безотчетным страхом, страхом смерти (87%). Частота ПА составляла 2–14 раз в месяц, длительность пароксизма от пяти до 40 минут.

В период между ПА у подавляющего большинства больных наблюдалась вегетативная дисфункция, при этом ее выраженность варьировала от минимальной, когда больные в межприступном периоде считали себя практически здоровыми, до максимальной, при которой больные затруднялись провести четкую границу между кризом и межкризовым состоянием. Клинические проявления вегетативной дисфункции в межприступном периоде характеризовались полисистемностью и динамичностью (замена одного симптома на другой, спонтанное исчезновение симптома и вновь его появление). Симптомы вегетативной дисфункции межприступного периода во многом повторяли вегетативные симптомы приступа, но характеризовались меньшей степенью выраженности. Чаще всего у больных обнаруживались органические расстройства:

- в сердечно-сосудистой системе – тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения в груди, кардиалгия, артериальная гипер- и гипотония, дистальный акроцианоз, волны жара и холода;

- в респираторной системе – ощущение нехватки воздуха, одышка, чувство удушья, затрудненное дыхание, ощущение утраты автоматизма дыхания, зевота, непродуктивный кашель;

- в гастро-интестинальной системе – сухость во рту, диспептические расстройства (тошнота, отрыжка и т.д.), абдоминальные боли, дискинетические феномены (метеоризм, урчание), запоры либо поносы;

- в системе терморегуляции – неинфекционный субфебрилитет, периодические «ознобы», диффузный или локальный гипергидроз, холодные и влажные ладони и т.д.;

- в нервной системе – несистемное головокружение, ощущение неустойчивости, чувство дурноты, предобморочные состояния, тремор, парестезии;

- в мышечной системе – тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, повышение тонуса скелетных мышц, миалгия [12].

При анализе эмоционально-психологических синдромов было обнаружено, что у большинства больных с типичной панической атакой (ТПА) имели место тревожные и тревожно-фобические расстройства (84%), затем астенические и депрессивные.

У 11 пациентов II группы (4 муж., 7 жен.; средний возраст 35,6 года) в клинической картине ПА наряду с вегетативными симптомами наблюдались такие феномены, как дереализация и деперсонализация, ком в горле, страх сойти с ума, алгические (цефалгические) проявления. В этой группе панические феномены встречались менее чем в половине случаев (47%), однако значительно чаще, чем в I группе встречались депрессивные расстройства и конкретные фобии. В межприступном периоде у пациентов II группы самым частым синдромом был сенесто-ипохондрический, затем депрессивный, тревожный и астенический.

Все пациенты получали алпразолам (ОАО «Органика», Россия) в дозе 1,5–4 мг в сутки в 3 приема. Дозу подбирали индивидуально путем постепенного увеличения, начальная доза составляла 0,75 мг в сутки. Обследование проводили до лечения и через 4 недели терапии алпразоламом.

Для оценки эффективности терапии использовались шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д.Спилберга, Ю.Л.Ханина.

Результаты

Из 34 больных, включенных в исследование, полностью завершили курс терапии 32 (94%) пациентов, что является высоким показателем анксиолитической активности и толерантности к препарату. Средняя эффективная доза алпразолама составила 3 мг/сут (от 0,75 до 4 мг). Доля пациентов, получавших максимальные терапевтические дозировки препарата (3,5–4 мг/сут), была равна 56% (18 из 32 пациентов, закончивших исследование), что также характеризует переносимость препарата.

Причинами исключения из исследования были выраженные побочные эффекты, не поддающиеся коррекции симптоматическими средствами или снижением дозы препарата (выраженная дневная сонли-

вость при амбулаторном применении препарата, вялость, атаксия, замедление психических и двигательных реакций).

Оценка уровня тревоги по шкалам Гамильтона (HARS) и Спилберга-Ханина проводилась в начале исследования и через 4 недели после завершения курса терапии. Средний суммарный балл по шкале Гамильтона у пациентов первой группы в начале исследования составил 25,2, по шкале Спилберга-Ханина – 57,3. Во второй группе, соответственно – 18,5 и 39,7.

Клиническое обследование пациентов первой группы с типичными паническими атаками показало наличие аффективных нарушений в виде внутреннего беспокойства, ощущения напряжения, выраженной тревоги, трудностей засыпания, беспокойного сна. Имелись вегетативные нарушения: парестезии в конечностях, изменение их окраски, повышенная потливость кистей и стоп, головокружение несистемного характера, сердцебиения, ощущение нехватки воздуха, дискомфорт в левой половине грудной клетки, а также алгический синдром, преимущественно представленный головными болями напряжения эпизодического, реже хронического характера.

После 4-недельного курса терапии алпразоламом в дозе 1,5–4 мг в сутки клиническая эффективность оценивалась как значительное улучшение у 54% (12) пациентов – оценка уровня тревоги по шкале Гамильтона составила 11,5 баллов, по шкале Спилберга-Ханина 25,2 баллов; как улучшение у 29% (7) пациентов – соответственно 17,2 баллов и 39,5 баллов; у 17% (4) пациентов улучшения не произошло.

В процессе терапии алпразоламом отмечалась тенденция к уменьшению всех клинических проявлений вегетативной дистонии, выраженности неприятных ощущений в левой половине грудной клетки, исчезновению головной боли, нормализации ночного сна. Пациенты отмечали существенное улучшение качества жизни.

Положительный клинический эффект в виде уменьшения выраженности ряда вегетативных нарушений, головной боли, улучшения социальной адаптации связан прежде всего с анксиолитическим действием препарата, то есть уменьшением тревожных расстройств.

У пациентов II группы с атипичными паническими атаками уровень тревоги изначально был ниже (18,5 и 39,7). В этой группе 2 пациента выбыли из исследования. После завершения 4-недельного курса терапии алпразоламом у 33,3% (3) пациентов клиническая эффективность оценивалась как улучшение – оценка уровня тревоги по шкале Гамильтона составила 15,5 баллов, по шкале Спилберга-Ханина 32,2 балла, у 66,7% (6) пациентов улучшения не произошло.

Анализ показателей в группах пациентов с высокой и низкой тревожностью обнаружил достоверную положительную динамику под влиянием лечения алпразоламом большинства исследованных параметров в группе с высокой тревожностью. В группе больных с низкой тревожностью после лечения алпразоламом

достоверных сдвигов было меньше. Редукция тревоги, исчезновение вегетативных нарушений, улучшение сна, уменьшение выраженности головной боли и повышение качества жизни обусловлены именно анксиолитическим действием алпразолама. Существенного влияния на депрессию и другие психические расстройства препарат не оказывает, поэтому его можно считать эффективным средством лечения панического расстройства с типичными паническими атаками. У пациентов, страдающих паническим расстройством с атипичными паническими атаками и меньшим уровнем тревожности, вегетативные расстройства в большей степени обусловлены наличием депрессии, ипохондрии, демонстративными особенностями личности. У этих больных следует использовать другие фармакологические средства.

Лечение панического расстройства – крайне сложная и ответственная задача. Очень часто пациенты трактуют панические атаки (особенно в их дебюте) как потенциально опасное для жизни заболевание.

Это приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов различного профиля, проведению многочисленных диагностических исследований, что в свою очередь может привести к представлению пациента о трудности диагностики, наблюдающихся у него расстройствах. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к формированию ипохондрических идей, способствуют ухудшению течения болезни. Например, оценочная установка первой панической атаки является важным компонентом в развитии агорафобии. У пациентов с трактовкой первой панической атаки как катастрофического события быстрее развивается агорафобия по сравнению с теми, кто правильно понимает ПА как реакцию тревоги [1, 6, 16, 18]. Поэтому лечение ПР должно быть комплексным и включать, наряду со специфической фармакотерапией (транквилизаторы, антидепрессанты), психотерапевтическое воздействие с целью объяснения сути болезни, ее причин и возможностей эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. М.: Зевс, 1997. 576 с.
2. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. М.: Эйдос Медиа, 2004. 408 с.
3. Воробьева О.В., Петрова Е.П., Дюкова Г.М., Данилов А.Б. Алпразолам (кассадан) в терапии панических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5. С. 103–107.
4. Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Петрова Е.П. и соавт. Эффективность алпразолама в терапии панических расстройств // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1995. Т. 4. С. 9–13.
5. Ениколопов С. Тревога и гипертоническая болезнь. Порочный круг // Украинский ревматологический журнал. 2008. Т. 32, № 2. С. 27–28.
6. Шувалов А.В. Психиатрия, наркология, сексопатология // Новая классификация МКБ-10. М.: Советский спорт, 2001.
7. Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPontetal A. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy of short-term treatment // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. P. 413–422.
8. Cameron O.G., Lee M.A. et al. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects // Biol. Psychiatry. 1990. Vol. 28, N 1. P. 3–20.
9. Cross National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigations: Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo // Br. J. Psychiatry. 1992. Vol. 160. P. 191–202.
10. Davidson J.R. Continuation treatment of panic disorder with potency benzodiazepines // J. Clin. Psychiatry. 1990. Vol. 51. P. 31–37.
11. Dawson E.W. et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in panic disorder patients: results of a double-blind placebo controlled trial // Drugs. 1984. Vol. 27. P. 132–147.
12. Derogatis L.R., Lipman R.S., Covil et al. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. P. 13–28.
13. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised Third Ed. Washington, 1987.
14. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, 1990.
15. Greenblatt D.J. Comparative single-dose kinetics and dynamics of lorazepam, alprazolam, prozepam and placebo // Clin. Pharmacol. Ther. 1988. Vol. 44. P. 326–334.
16. Nagy L.M., Krystal J.H., Woods S.W. et al. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder: 2,5 year naturalistic follow-up study // Arch. Gen. Psychiatry. 1989. Vol. 46. P. 993–999.
17. Rosenberg R., Bech P., Møllergaard M., Ottosson J.O. Validation criteria for panic disorder as a nosological entity // Acta Psychiatr. Scand. 1991. Vol. 83. P. 46–52.
18. Sethy K.H., Hodges D.H. Antidepressant activity of alprazolam in a reserpine-induced model of depression // Drug Dev. Res. 1985. Vol. 5. P. 179–184.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛПРАЗОЛАМА В ТЕРАПИИ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Н. Е. Завьялова, О. И. Салмина-Хвостова

Изучена эффективность терапии панического расстройства с применением препарата алпразолам в двух группах пациентов – с типичными и атипичными паническими атаками. Анализ показателей в исследуемых группах обнаружил достоверную положительную динамику под влиянием лечения большинства исследованных параметров в группе пациентов с типичными паническими атаками (с высокой тре-

вожностью). В группе больных с атипичными паническими атаками (с низкой тревожностью) после лечения алпразоламом достоверных сдвигов было меньше. Эти пациенты нуждаются в других фармакологических средствах.

Ключевые слова: паническое расстройство, паническая атака, лечение, алпразолам.

EFFECTIVENESS OF PANIC DISORDER TREATMENT WITH ALPRAZOLAM

N. E. Zavyalova, O. I. Salmina-Khvostova

The effectiveness of treatment of panic disorder with alprazolam in two groups of patients – with typical and atypical panic attacks has been studied. After the therapy most of the investigated parameters had a significant positive trend in patients with typical panic attacks (with high

anxiety). There were less significant changes in patients with atypical panic attacks (low anxiety) after treatment with alprazolam. These patients require another pharmacological medication.

Key words: panic disorder, panic attack, medication, alprazolam.

Завьялова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ КО «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница»; e-mail: zavyalova@mail.ru

Салмина-Хвостова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей Минздравсоцразвития РФ; e-mail: Olga997006@rambler.ru