

Токсикомании, обусловленные злоупотреблением транквилизат

Содержание:

1. Механизм действия.
2. Клинические проявления.
3. Последствия длительного злоупотребления транквилизаторами.

К транквилизаторам относится большая группа веществ, оказывающих успокаивающее, противотревожное (анксиолитическое) действие.

Злоупотребление транквилизаторами стало в настоящее время одной из распространенных форм токсикоманий. Это обусловлено тем, что они являются относительно доступными психоактивными средствами, широко назначаются врачами всех специальностей, а многие лица используют их и без назначения врача. Особенно широкое применение нашли производные бензодиазепинов (наряду с сердечно-сосудистыми средствами они являются наиболее распространенными лекарственными препаратами в мире). Бензодиазепины широко используются во врачебной практике как противотревожные (анксиолитические), снотворные, противосудорожные, миорелаксирующие препараты [Смулевич А.Б., 1998]. Наиболее часто средствами злоупотребления служат диазепам (седуксен, реланиум, сибазон), лоразепам (ативан), нитразепам (радедорм, зуноктин), феназепам, альпразолам (ксанакс), клоназепам, реже — хлордиазепоксид (элениум) и др. Они используются внутрь, внутривенно и внутримышечно.

В начале 80-х годов в Западной Европе и США принимали транквилизаторы до 12—14 % населения [Mollhof J., 1981]. В странах Западной Европы, США и Канаде 10—17 % населения принимали бензодиазепины [Laux Y., Konig W., 1985]. По данным A.Feline, Y. Le Gos (1985), J.Denis-Zempereur (1989), бензодиазепины составляют 15 % назначений французских врачей. A.M.Grion, R.M.Gafon и соавт. (1991) нашли, что в Италии бензодиазепины назначаются 18 % больных, обращающихся к врачам общей практики. Эта ситуация сохраняется и в настоящее время.

1. Механизм действия.

Принятые внутрь бензодиазепины быстро всасываются и пик их концентрации в крови наблюдается примерно через 1 ч. Эти препараты хорошо связываются с белками, в течение 7—10 ч распределяются по всему организму, метаболизируются в печени, выделяются из организма в течение 2—6 дней. Бензодиазепины оказывают тормозящее влияние на ЦНС (особенно на лимбическую систему мозга). Они повышают активность тормозящего нейротрансмиттера — ГАМК. Бензодиазепиновые рецепторы расположены вблизи ГАМК-рецепторов и в процессе активации могут усилить их функцию.

Клиническая практика показывает, что эффективность бензодиазепинов при длительном их применении снижается. Это ведет к развитию толерантности и "синдрома отмены", т.е. возникают основные признаки зависимости — токсикоманий. Толерантность к бензодиазепинам развивается в разные сроки по отношению к различным эффектам последних: в первую очередь к седативному, миорелаксирующему, а затем к противотревожному. Считается, что толерантность к бензодиазепинам больше связана с фармакодинамическими механизмами (изменение активности

рецепторов), нежели с метаболическими. Имеется перекрестная толерантность с барбитуратами, алкоголем, другими седативно-гипнотическими препаратами.

Характерными для привыкания к бензодиазепинам являются нарушения циркадного ритма сон — бодрствование с ночными пробуждениями и невозможностью заснуть без приема очередной дозы препарата.

Возможность развития *абстинентного синдрома* после отмены бензодиазепинов впервые описали J.E.Hollister, F.P.Motzenbecker и R.C.Degan (1961), наблюдавшие 11 больных, которые в течение нескольких месяцев лечились хлордиазепоксидом (элениумом) в дозе 300—600 мг в день. Отмена терапии привела к развитию симптомокомплекса, который напоминал абс-тиненцию при отмене барбитуратов, хотя и был несколько отсрочен по времени; у 2 больных авторы наблюдали судороги. В дальнейшем синдром отмены был описан многими авторами и подробно проанализирован в обзорных публикациях [Горьков В.А., Тарасова Т.П., Герцик Л.Г., 1989; Mackinnon J.L., Parker W.A., 1982; Schopf J., 1983; Cappel H.D. et al., 1986; Noyes R., Garrey N.J. et al., 1988; Grion A.M., Gaton A.M. et al., 1991]. Большинство авторов отмечают, что риск развития физической зависимости у этих больных резко увеличивается при длительном (свыше 6 мес) приеме препаратов и при употреблении чрезмерно высоких доз. Но описаны случаи развития абстинентного синдрома при отмене бензодиазепинов и после менее длительного их приема (2—3 мес). Выраженность абстинентного синдрома зависит от дозы принимаемого препарата. Наиболее часто привыкание и развитие абстинентного синдрома при отмене вызывают лоразепам (ативан), альпрозолам, клоназепам и диазепам. Проявления абстинентного синдрома после отмены транквилизаторов могут напоминать симптомы самой болезни [Смулевич А.Б., 1998; Freyberger H., 1989]. Дифференциальная диагностика в этих случаях представляет известные трудности. H.Freyberger (1989) считает, что постановка диагноза может основываться на скорости развития соответствующей симптоматики: медленное ее нарастание свидетельствует о возобновлении первичной симптоматики заболевания, в связи с которым были назначены транквилизаторы, быстрое — о развитии синдрома отмены.

Помимо больных, которые длительное время до формирования зависимости принимали бензодиазепины с терапевтической целью, существует группа лиц, которые сразу начинают прием транквилизаторов в поисках эйфории [Coppel H.D., 1986].

С наркотической целью транквилизаторы используются как отдельно, так и в сочетании с другими психоактивными веществами. Наиболее частым является комбинированный прием транквилизаторов и алкоголя. В некоторых случаях речь идет о винарной наркотизации.

2. Клинические проявления.

Клиническая картина токсикоманий, обусловленных злоупотреблением бензодиазепинами, сходна с таковой при барбитуровой наркомании, но при злоупотреблении бензодиазепинами развитие соответствующих симптомов происходит более медленно, а выраженность аффективных нарушений и глубина интеллектуально-мнестического снижения меньше и они не столь brutальны.

Клиническая картина интоксикации, вызванной бензодиазепинами, напоминает таковую при барбитуровом опьянении, но частично зависит и от принимаемого препарата. Так, радедорм вызывает опьянение, сходное с алкогольным, сочетающимся с выраженной заторможенностью, сонливостью, миорелаксацией; феназепам вызывает расторможенность, немотивированную двигательную активность; диазепам вызывает эйфорию. Следует, однако, отметить, что больные, злоупотребляющие производными бензодиазепинов, чаще всего чередуют или комбинируют разные препараты этой группы.

Доза, необходимая для достижения эйфории, обычно в несколько раз превосходит терапевтическую. При однократном приеме 4—5 таблеток (20—25 мг) диазепама (седуксена, реланиума) внутрь можно испытать состояние эйфории. Последняя характеризуется повышенным настроением, неусидчивостью, стремлением куда-то идти, что-то делать. При этом может снижаться четкость восприятия окружающего, затрудняется переключение внимания, снижается скорость реакций. Некоторые больные отмечают ощущение полета, невесомости.

Внешне пациенты в описанном состоянии производят впечатление людей, находящихся в состоянии выраженного алкогольного опьянения. У них нарушена координация, походка становится неуверенной, с пошатыванием. Они оживлены, болтливы. Речь дизартрична. В речевой продукции обнаруживаются персеверации. Отмечается бледность кожных покровов, лица. Зрачки расширены, с вялой реакцией на свет. Язык обложен плотным беловатым налетом. Слизистые оболочки сухие. Мышечный тонус (особенно нижних конечностей) резко снижен. Опьянение заканчивается сном или постепенно проходит и сменяется состоянием вялости, физической слабости, "руки не поднимаются, ноги как ватные". Нарушается аппетит. После прекращения приема диазепама состояние нормализуется через сутки. Внутривенное введение диазепама в дозе, превышающей терапевтическую, вызывает эйфорию, похожую на барбитуровую. При этом в действии внутривенно введенного диазепама отчетливо выражен снотворный эффект.

Через 3—4 нед после начала систематического приема бензодиазепинов прежние дозы уже не вызывают эйфории. Количество принимаемого препарата увеличивается. Растет толерантность. Постепенно изменяется форма опьянения. Неусидчивость, болтливость остаются, но нарушения моторики, статики почти не выражены. По мере вытрезвления в значительно большей степени становится выраженным постинтоксикационное состояние в виде вялости, безразличия, слабости, апатии, подавленности. Наряду с этим отмечаются раздражительность, злобные реакции, плаксивость. Дозы, значительно превышающие терапевтические, могут вызывать психомоторное возбуждение, иногда сопровождающееся иллюзиями и галлюцинациями, расстройствами сознания по типу сумеречного. Описаны психозы, вызванные острой интоксикацией бензодиазепинами, в частности феназепамом, развивающиеся преимущественно по типу делирия.

При передозировке производными бензодиазепинов развивается сопорозное расстройство сознания, переходящее в кому. Опасными для жизни являются нарушения внешнего дыхания, функций сердечно-сосудистой системы и почек. Отмечаются арефлексия и мидриаз.

В структуре *абстинентного синдрома* после отмены бензодиазепинов имеются психические и соматоневрологические расстройства. К первым относятся раздражительность, вплоть до тяжелых дисфорий, напряженность, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, ажитация или, наоборот, вялость, повышенная утомляемость, а также деперсонализация и выраженные расстройства сна, нередко с кошмарными сновидениями. Соматоневрологические расстройства включают вегетативные нарушения: повышенную потливость, гипергидроз, тахикардию (до 100 ударов и более в минуту), гипотензию, иногда гипертермию. Кроме того, отмечаются анорексия, тошнота, рвота. Могут быть головокружения, головная боль. Наблюдаются мелкоамплитудный тремор пальцев вытянутых рук, нарушения координации движений, зрения, затруднения речи. На 2—3-й сутки после отмены бензодиазепинов возможны фибриллярные подергивания мышц лица и конечностей. Кожные покровы бледны. Зрачки широкие, вялореагирующие на свет. Выражен мелкий горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок.

M.Lader (1983) выделяет три группы симптомов при отмене бензодиазепинов: психические, соматические, расстройства восприятия. К последним он относит парестезии, светобоязнь, гиперракузию, обонятельную и тактильную гиперчувствительность, чувство жара и холода.

После отмены бензодиазепинов, так же как и после отмены барбитуратов, могут наблюдаться судорожные припадки и психозы, развивающиеся в основном по типу делирия.

Y.L.Mackinnen, W.A.Packer (1982) указывают на возможность развития в абстиненции параноидных психозов с галлюцинациями. В.Wolf, R.Grohmann и соавт. (1988) выделяют четыре типа психозов при отмене бензодиазепинов: делириозный синдром с субступором и агитацией; шизофреноподобный параноидно-галлюцинаторный синдром; тревожно-депрессивный синдром; психоз, при котором на первый план выступают причудливые ощущения изменений тела и явления деперсонализации.

Продолжительность абстинентного синдрома после отмены бензодиазепинов — до 2—3 нед, иногда 1 мес. В отдельных случаях абстинентный синдром после отмены бензодиазепинов может продолжаться от 3 до 6 мес.

Кроме производных бензодиазепинов, для наркотизации применяются транквилизаторы и других химических групп. К их числу относятся мепробамат (принадлежащий группе карбаминовых эфиров замещенного пропандиола) и триоксазин. Фармакологическое действие этих препаратов сходно с действием производных бензодиазепинов. Они вызывают психическую релаксацию, уменьшают напряженность и в то же время не вызывают сонливости и заторможенности. С наркотической целью принимаются в дозах, значительно превышающих терапевтические. Способ приема — только внутрь. Эффект наступает спустя 30—40 мин. Вначале появляются ощущения изменения своего состояния, расслабленности в теле, чувство опьянения, сопровождающееся повышением активности и настроения. Возникает желание что-либо делать, общаться с окружающими. Такое состояние удерживается в течение 5—7 ч, после чего отмечается неглубокая астения с сонливостью и двигательной заторможенностью. Внешний вид больных напоминает таковой при алкогольном опьянении: лицо гиперемировано, глаза с характерным блеском, зрачки расширены; наблюдаются дизартрия и расстройство координации. Психотическая симптоматика обычно не выражена.

3. Последствия длительного злоупотребления транквилизаторами.

В этих случаях, так же как и при злоупотреблении барбитуратами и другими снотворными, формируется своеобразный дефект личности, напоминающий органический с изменением всей структуры личности. У больных наблюдаются интеллектуально-мнестические нарушения. Лицо становится маскообразным, мимика бедной. Замедлена речь и все движения. Нарастает вялость. Наблюдаются черствость, грубость, эгоистичность, жестокость по отношению к близким. Нарушаются нравственные и этические нормы поведения. Резко падает работоспособность. Больные становятся непригодными к работе, связанной с умственной и физической нагрузкой