

# Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности

Д.В. Ястребов

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

**Резюме.** Статья представляет обзор литературы, посвященный вопросам терапии с использованием высокопотентного бензодиазепинового транквилизатора алпразолама. Обсуждаются вопросы его безопасного применения, особый акцент сделан на проблеме длительной терапии и возможных ее осложнениях.

**Ключевые** слова: длительная терапия, анксиолитики, бензодиазепины, алпразолам.

Прогресс психофармакологии, недавно отметившей 60-летний юбилей, на всем протяжении ее развития неизменно приводит к постоянному появлению новых препаратов, отличающихся улучшенными характеристиками переносимости, безопасности и (не всегда!) эффективности. Вторым важным следствием этого процесса является последовательное вытеснение препаратов, внедренных на предыдущих этапах, новыми. Это явление затрагивает многие классы препаратов, например антипсихотических, антидепрессивных, и в несколько меньшей степени выражено разве только в отношении нормотимиков. Примером может служить значительное уменьшение по сравнению с 1970–1980 гг. ассортимента трициклических антидепрессантов. Аналогичная ситуация отмечается в отношении многих классических нейролептиков.

В некоторых случаях целый класс препарата может вытесняться другим, более новым, с расширенным спектром показаний и улучшенным профилем безопасности. Такую попытку мы наблюдаем в отношении транквилизаторов, которые практически в отношении всех их показаний предлагается заменять современными антидепрессантами селективного действия. И хотя этот процесс пока далек от своего завершения, пожалуй, именно в стане бензодиазепиновых транквилизаторов мы наблюдаем одно из наиболее драматических сокращений номенклатуры: из нескольких десятков зарегистрированных в свое время препаратов к сегодняшнему дню сохранили свои позиции лишь примерно 5–6 (в основном диазепам, клоназепам, медазепам, алпразолам и феназепам).

Тем не менее некоторые из представителей групп препаратов, в большинстве своем постепенно покидающих полки аптек и лекарственных кабинетов, вследствие тех или иных причин сохраняют до настоящего времени статус эталонных и вряд ли прекратят использоваться в обозримом будущем. Даже прогрессивно настроенные молодые психиатры назначают такие препараты, как галоперидол, имипрамин, амитриптилин и диазепам наравне с врачами «старой школы». Одним из препаратов этого списка, без-

условно, является и транквилизатор алпразолам.

Первые соединения триазолобензодиазепиновой структуры были синтезированы коллективом специалистов компании Upjohn<sup>1</sup> (США) под руководством J.Hester<sup>2</sup> в конце 1960-х годов. Тем не менее прошло не менее 10 лет до момента появления на рынке транквилизаторов из группы триазолобензодиазепинов.

По химическому строению семейство триазолобензодиазепинов отличается от классических 1,4-дибензодиазепинов наличием дополнительной структуры в виде триазольного кольца (рис. 1).

Несмотря на то что эта группа включает в себя несколько представителей, целый ряд из них был зарегистрирован для показаний, не связанных с их анксиолитическими свойствами: мидазолам до настоящего времени используется для премедикации при инвазивных вмешательствах, триазолам – для терапии инсомний. Многие из этих препаратов сейчас используются ограниченно, и только алпразолам, появившийся в продаже с 1981 г., удерживает свои позиции, по-прежнему являясь самым назначаемым психофармакологическим препаратом.

Изначально препарат выпускался лишь в таблетированной форме. Несколько позже были разработаны сублингвальные таблетки и таблетки замедленного высвобождения (XR). Несмотря на то что в фармакологических исследованиях фигурируют данные о внутривенном введении препарата, инъекционная форма так и не была выпущена на рынок (R.Smith, 1984).

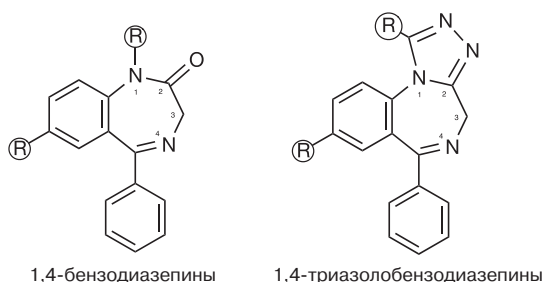
## Фармакокинетика алпразолама

В процессе биотрансформации, происходящей в печени, алпразолам преобразуется, помимо прочих, в два основных метаболита, обладающих значительно меньшей по сравнению с исходным препаратом фармакологической активностью. Трансформация в 4-гидроксиалпразолам составляет до 84% клиренса алпразолама, остальное приходится на  $\alpha$ -гидроксиалпразолам и другие метаболиты, число которых приближается к 30. Большинство авторов указывается, что до 25% исходной дозы препарата

<sup>1</sup>В настоящее время является подразделением компании «Pfizer» (США).

<sup>2</sup>Д-р Jackson B. Hester (мл.) – один из ведущих специалистов компании Upjohn, работавший в ней с начала 1960-х годов и занимавшийся вопросом усовершенствования анксиолитических свойств транквилизаторов путем модификации основного ядра (в отличие от практиковавшегося тогда метода добавления боковых цепочек). Эта работа привела его к созданию новой группы соединений – триазолобензодиазепинов, заметно отличавшихся от других бензодиазепиновых производных своим действием.

Рис. 1. Строение 1,4-бензодиазепинов в сравнении с 1,4-триазолобензодиазепинами.



выводится в неизменном виде почками и через кишечник. При назначении препарата необходимо учитывать, что совместное назначение алпразолама с препаратами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибирующими СУРЗА4, приводит к заметному (до 30%) замедлению его выведения. В наибольшей степени этим свойством обладает метаболит флуоксетина норфлуоксетин. При назначении в виде монотерапии длительность клинического эффекта стандартной таблетированной формы находится в диапазоне 3–6 ч (J.Fawcett, 1982; L.Moltke, 1994).

#### Правила назначения и вопросы безопасности

Основные клинико-фармакологические характеристики бензодиазепинов, особенности препаратов триазолобензодиазепиновой структуры и самого алпразолама к настоящему времени считаются изученными достаточно хорошо (хотя в отношении некоторых данных до настоящего времени наблюдаются существенные расхождения). Начиная примерно с середины 1980-х годов основной акцент в фармакологических исследованиях смещается на изучение вопросов, связанных с безопасностью применения всего семейства бензодиазепиновых транквилизаторов и осложнениями, связанными с последствиями их длительного приема. Анализ этих работ показывает явную тенденцию к последовательному расширению рассматриваемого в них понятия, в первую очередь за счет включения симптомов, происхождение которых носит заведомо дискуссионный характер. В связи с этим мы считаем необходимым осветить современное состояние данной проблематики с того момента, как эти аспекты впервые стали предметом сначала широкой дискуссии, а впоследствии были зафиксированы в качестве устоявшегося мнения и нашли свое отражение в официальных рекомендациях по использованию бензодиазепинов.

Считается, что введение на фармацевтический рынок триазолобензодиазепинов в начале 1980-х годов в определенной степени стимулировало «увядший» уже к тому времени интерес (по крайней мере, со стороны врачей) к классу бензодиазепинов. Триазоловое кольцо, связанное с основной диазепамовой структурой, содействовало, согласно общему мнению, их уникальным свойствам. Ключевыми из них являлись: высокая степень сродства к ГАМК-рецепторам, быстрота и кратковременность действия. Также существовали данные, что препаратам этой группы свойственны некоторые дополнительные эффекты (например, антидепрессивный). Многие авторы пишут, что вскоре, однако, первоначальный интерес (по крайней мере, со стороны врачей) к новым препаратам ослабел, поскольку, как стало ясно из клинических сообщений и данных ряда исследований, их использование связано с частыми и тяжелыми нежелательными явлениями в 3 больших категориях:

- амнезия и другие когнитивные повреждения;

Анксиолитическое средство

# АЛПРАЗОЛАМ

**Мощный транквилизатор с уникальным сочетанием анксиолитического и тимоаналептического действия.**

- тревожные состояния и неврозы с тревогой, напряжением, беспокойством, раздражительностью, соматическими нарушениями, ухудшением сна;
- тревожность, связанная с депрессией;
- панические расстройства;
- тремор (старческий, эссенциальный);
- бессонница.



**Приходит на подмогу, чтобы прогнать тревогу!**



[www.organica-nk.ru](http://www.organica-nk.ru)

**ОРГАНИКА**  
Вместе к исцелению!

г. Новокузнецк, Кузнецкое ш. 3  
т. (3843) 37-46-40, e-mail: [inform@organica.ru](mailto:inform@organica.ru)

- дневная тревога, напряжение и паника, ранняя инсомния;
- развитие толерантности и трудности отмены из-за явлений «лекарственного рикошета» (А.С.Аведисова, 2006)<sup>3</sup>.

Эти данные послужили основой для принятых в настоящее время ограничений по использованию всего семейства транквилизаторов, включая алпразолам. Основным их содержанием является тщательное соблюдение ограничений по длительности проводимых курсов терапии с обязательной отменой или заменой препарата по достижении ее (WHO. Programme on substance abuse. Rational use of benzodiazepines 1996).

При рассмотрении основных составляющих этого подхода, на наш взгляд, необходимо учитывать не только результаты клинических наблюдений и клинико-фармакологических исследований, но также и фармакоэпидемиологические показатели. Именно последние показывают со всей очевидностью разрыв между принятыми стандартами лечения и практической реальностью. Назначения врачей в малой степени соответствуют «ограничительным» рекомендациям. Достаточно неожиданным и даже парадоксальным можно назвать тот факт, что, в частности, алпразолам до настоящего времени остается самым назначаемым препаратом психофармакологического действия. Одной из причин этого может быть недостаточная эффективность препаратов, предлагаемых стандартами для терапии тревожных расстройств, в сравнении с бензодиазепинами – эталоном быстроты и выраженности анксиолитического эффекта.

Другая причина состоит в том, что в отличие от других препаратов, требующих строгого курсового применения, без возможности отследить действие конкретного его приема, бензодиазепины чрезвычайно удобны для приема «по необходимости». При этом само понятие «необходимости» является достаточно неопределенным (в большей степени для врача, назначающего терапию, чем для пациента, ее получающего). Традиционные указания в отношении оправданности назначения бензодиазепинов свидетельствуют, что показанием к их назначению «является тревожная симптоматика, выраженная в степени, достаточной для того, чтобы вызывать серьезные нарушения в повседневной деятельности». Как отмечает J.Marks, расплывчатость этой формулировки «помещает большое количество пациентов на «линию раздела» между такими вариантами лечения, как психотерапия и фармакотерапия транквилизаторами» (J.Marks, 1978). Согласно результатам анкетирования врачей назначение транквилизаторов, с их точки зрения, зачастую является предпочтительным, поскольку из-за высокой эффективности и быстроты наступления терапевтического действия снижаются количество и длительность контактов с пациентами (А.Б.Смулевич, 1999). Это позволяет говорить о том, что в случае первичного назначения анксиолитиков важную роль играют не только особенности клинической картины состояния и ее выраженность, но и персональные предпочтения врача.

Подобным образом вопрос о длительности применения транквилизаторов определяется не только сроками персистенции выраженных тревожных и инсомнических проявлений (которые, как правило, достаточно очерчены по времени и в большинстве случаев напрямую коррелируют с текущим уровнем стресса). M.Lader и H.Petursson

(1984 г.) показали, что при предложении смены терапии многие пациенты, уже принимающие транквилизаторы, под разными предлогами отказываются от альтернативных методик. Было высказано предположение, что тревожный аффект, напряжение и прочие конгруэнтные симптомы часто соматизируются, манифестируя в виде автономных соматических жалоб: мышечное напряжение, головные боли, гастроинтестинальные расстройства, нарушение сна и прочие симптомы, которые часто выступают в качестве соматических эквивалентов психического напряжения; после их возникновения вектор тревоги обычно становится направленным на сами эти соматические симптомы, благодаря чему первоначальные факторы, вызвавшие ее появление, «отходят на задний план», дезактуализируясь эмоционально. Таким образом, становится возможным объяснить причину столь широкого круга «точек приложения» транквилизаторов, в том числе и вне психиатрии, включая внутреннюю медицину, ревматологию, гинекологию и пр. Как врачами, так и самими пациентами анксиолитики часто позиционируются в качестве лекарств с необычайно широким кругом целевых потребителей и широким спектром симптомов-«мишеней». В отношении большинства этих случаев становится актуальным вопрос о том, могут ли иные фармако- или психотерапевтические методики выступить в качестве адекватной альтернативы бензодиазепинам для коррекции соматических симптомов, или более оправданным является своевременное назначение высокоэффективного и быстродействующего анксиолитика, способного избавить пациентов от этих симптомов?

В целом, с учетом динамики использования как самих транквилизаторов, так и других упомянутых препаратов иных психофармакологических классов, с определенной уверенностью можно предположить, что даже при сохранении текущего уровня регуляторного контроля над их распространением в ближайшие несколько лет позиция бензодиазепинов, в том числе и высокопотентных (алпразолам), существенно не изменится.

### **Длительный прием бензодиазепиновых производных**

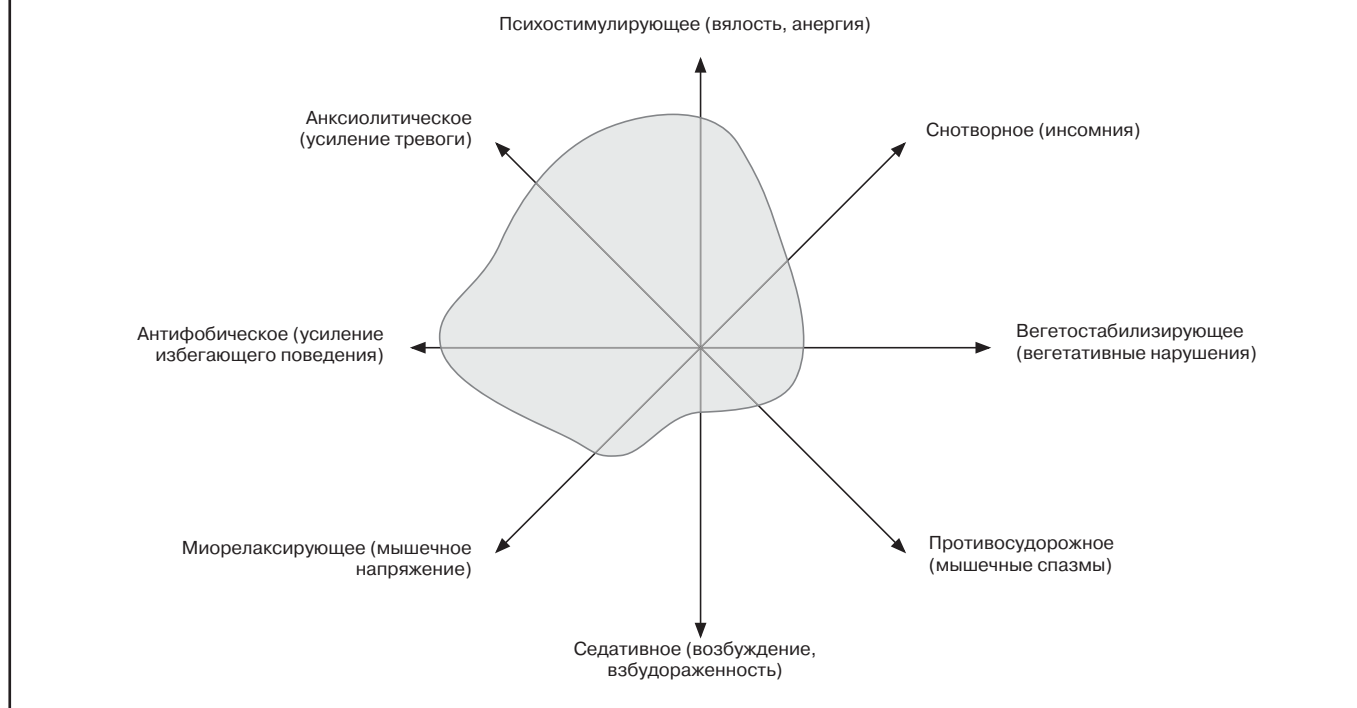
Несмотря на то что в качестве основной причины необходимости сохранения контроля над приемом бензодиазепинов традиционно называется риск развития расстройств приема (А.Б.Смулевич, 1999), также отмечается, что в результате длительного применения этих препаратов по медицинским показаниям существенную роль в состоянии пациента начинают играть и некоторые другие оказываемые ими неблагоприятные эффекты.

**Явления повышенной седации (oversedation) и поведенческой токсичности** обычно вызываются длительным накоплением (кумуляцией) препаратов и их активных метаболитов с длительным временем выведения и проявляются нарушением психомоторных функций, атаксией, дизартрией, расстройствами координации, мышечной слабостью, головокружениями, нарушением памяти и способности к концентрации. Этот эффект в большей степени свойствен таким препаратам, как диазепам, обладающим преимущественно седативным профилем действия (A.Nikaido, 1987; S.Golombok, 1988).

**Влияние на профиль аффективного и поведенче-**

<sup>3</sup>Другим не менее важным моментом, по нашему мнению, является и тот факт, что к началу 1990-х годов эволюция всего семейства триазолобензодиазепинов прекратилась после отказа FDA регистрировать результат дальнейших трудов коллектива J.Hester – адиназолам, прошедший к тому времени весь круг клинических испытаний. После этого продвижение адиназолама в других странах также было остановлено производителем. Подробная история последовательного ужесточения регуляторных норм в отношении транквилизаторов с детальным рассмотрением политических, юридических, экономических и др. причин изложена в книге E.Shorter. Before Prozac. The troubled history of mood disorders in psychiatry. Oxford University press 2009 (см. гл. 5; с. 95–125). Обстоятельное рассмотрение этих вопросов, к нашему сожалению, выходит за рамки настоящей работы.

Рис. 2. Схема соответствия фармакологических эффектов алпразолама и ассоциированных с прекращением его приема «рикошетных» нарушений (указаны курсивом) (по С.Н.Мосолову, 1996; с изменениями).



ского реагирования может быть двойким. Указывается, что хроническое применение бензодиазепинов может вызывать появление депрессивной симптоматики и анестико-апатических нарушений. Также у лиц, длительно принимающих эти препараты, депрессивные расстройства протекают стерто, затрудняя диагностику и снижая возможность адекватной оценки степени суицидального риска (С.Salzman, 1992). Вторым вариантом, в большей степени свойственным триазолобензодиазепинам, является вероятность развития парадоксальных реакций (эйфория, житация, возбуждение) наряду с другими проявлениями поведенческого расторможения. В этом случае возможно появление агрессивных реакций (J.Ditch, 1988), что чаще проявляется в семейном окружении (вариант «симптом избивания детей» – baby-battering; D.Wysowski, 1991).

Некоторые авторы, учитывая осложнения длительного применения бензодиазепинов, склонны к проведению прямых параллелей между больными с пограничными психическими нарушениями, принимающими препараты по назначению врача, и пациентами, злоупотребляющими алкоголем и другими психоактивными веществами (W.Miller, 1984). При этом отмечают общие закономерности в формировании зависимости и злоупотребления при длительном употреблении лекарственных и других психоактивных веществ. По их мнению, нежелательные последствия длительного приема в сочетании со сформировавшимся аддиктивным поведением клинически проявляются в виде своеобразной психопатизации, позволяющей говорить об аналогии с расстройствами приема других психоактивных веществ, т.е. о «бензодиазепиновом периоде» в динамике аддиктивной болезни. В таком случае указанные нарушения определяются как конгруэнтные неблагоприятным последствиям приема других психоактивных ве-

ществ, особенно при применении больших доз бензодиазепинов. При этом большинство авторов сходятся во мнении, что в отличие от пациентов наркологических клиник в случае длительного приема бензодиазепинов в терапевтических дозировках нежелательные явления, если и имеют место, то протекают стерто, а частота их развития значительно ниже (E.Sweizer, 1990). Также стоит отметить, что большинство пациентов, которым бензодиазепины были первично назначены врачом, опровергают эту симптоматику: у них не отмечается ни смены препаратов на более активные, ни изменения толерантности, ведущего к необходимости повышения доз.

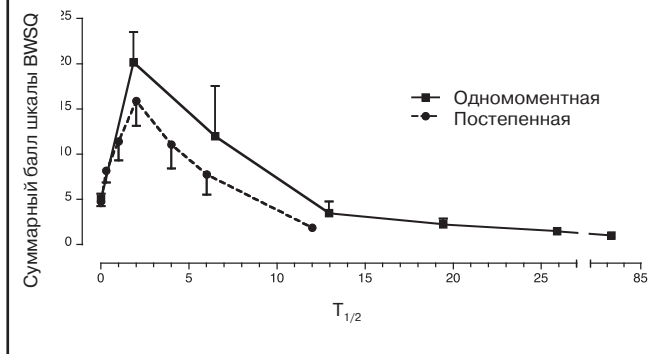
#### Толерантность и развитие терапевтической резистентности

По мнению рабочей группы Американской психиатрической ассоциации и ряда других источников, в некоторых случаях не существует альтернативы длительному применению бензодиазепиновых транквилизаторов. Одним из таких вариантов является терапевтическая резистентность к другим видам терапии или ее недостаточная эффективность. С другой стороны, указывается, что развитие толерантности к терапевтическим эффектам таких высокопотентных транквилизаторов, как алпразолам, является фактором, ухудшающим прогноз в отношении результатов последующей терапии. Сразу укажем, что частота данного осложнения невелика.

Сам по себе феномен толерантности проявляется редукцией эффекта лекарственного средства при его регулярном использовании. Толерантность – характерная особенность использования бензодиазепинов. Однако время ее появления различается в зависимости от психофармакологических эффектов этих препаратов. Предполагается,

<sup>4</sup>Феномен лекарственного рикошета (rebound) – широко распространенное явление, зарегистрированное при использовании различных фармакологических средств и характеризующееся быстрой манифестацией симптоматики, обратно конгруэнтной фармакологическому профилю препарата непосредственно вслед за его отменой. Одним из первых описание данного явления (применительно к нитратам) привел G.Laws (1898 г.), сообщивший о своих наблюдениях над рабочими, занятыми в производстве динамита, которые во время выходных жаловались на ухудшение самочувствия, разрешавшееся после выхода на работу. Впоследствии явления лекарственного «рикошета» были описаны для самых различных классов лекарственных препаратов, включая назальные спреи, ингибиторы протонной помпы (кислотный рикошет), антигипертензивные препараты, антикоагулянты, инсулин и многие другие (подробный обзор вопроса см. R.Lipolover, 1982).

**Рис. 3.** Динамика рикошетной симптоматики в зависимости от методики отмены бензодиазепиновых транквилизаторов (диазепам и алпразолам): однократной ( $n=20$ ) или постепенной ( $n=37$ ); по оси абсцисс указаны рассчитанные периоды 2-кратного снижения концентрации препарата.

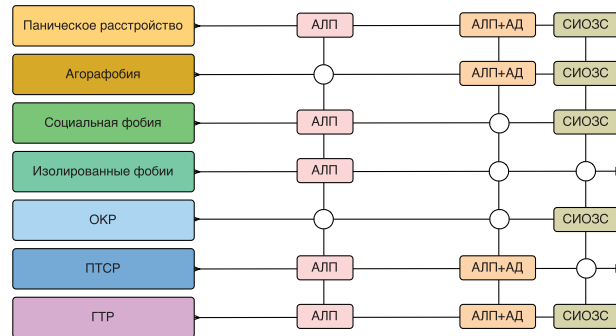


что первыми редуцируются седативный и атаксический эффекты, затем – противосудорожные и в последнюю очередь – анксиолитические. Возможность развития толерантности в отношении анксиолитического действия до настоящего времени является предметом дискуссий. В самом деле, имеющиеся сообщения обычно исходят из того, что выраженность тревоги, воздействие на которую проводится в настоящее время, остается неизменной на всем протяжении курса. Рост интенсивности симптомов тревоги, как правило, относится на счет развития толерантности, а сам пациент исключается из дальнейшего рассмотрения. Если в отношении, например, эффектов «поведенческой токсичности» данный подход оправдан, то оценка динамики внешних проявлений тревоги должна подразумевать не только учет действия препарата, но и анализ «подлежащего слоя симптомов». На наш взгляд, только использование многофакторной модели могло бы позволить объективно оценить риск развития толерантности и избежать чрезмерного расширения границ явления. Работы, выполненные с этих позиций, подтверждают такое мнение (R.Smith, 1987; P.Kroboth, 1988; J.Verster, 2004).

В тесном отношении с проблемой лекарственной толерантности находится вопрос о том, повышают ли пациенты дозировку бензодиазепина в ходе терапии? Детальные исследования показывают, что это происходит редко и в большей степени актуально у пациентов с злоупотреблениями в анамнезе либо у больных, настроенных на самостоятельную модификацию предписаний в рамках самолечения («лекомания» по Г.Я.Авруцкому, 1975). В остальных случаях даже длительный прием таких высокопотентных препаратов, как алпразолам, чаще всего приводит не к повышению дозировок, а, напротив, к последовательному их снижению до низких терапевтических или субтерапевтических доз на уровне 5 мг диазепамового эквивалента в сутки (J.Davidson, 1990; J.Ishigooka, 1998; S.Soumerai, 2003).

При обсуждении вопросов, связанных с дозированием бензодиазепинов, нельзя не отметить проблему, чаще возникающую при назначении препаратов с коротким временем действия (менее 8–12 ч). Речь идет о по большей части субклинически выраженных явлениях, обозначаемых обычно как «междозовая симптоматика» (от англ. *interdose symptoms*) или «симптомы прорыва» (от англ. *breakthrough*). Основным следствием этого является самостоятельное сокращение пациентом временного интервала между последовательными приемами препарата, вызванное нарастанием симптомов тревоги по мере падения концентрации препарата в крови. Существуют 2 основных варианта трактовки этого феномена. По мнению одних авторов, это явление следует рассматривать в рамках проблемы лекарственной зависимости. Другие, напротив, считают, что причина его появления скорее носит ятрогенный харак-

**Рис. 4.** Варианты использования применения алпразолама в составе комбинированной курсовой (совместно с антидепрессантами) или симптоматической терапии (совместно с препаратами селективного действия, например СИОЗС) при тревожно-фобических нарушениях.



Примечание. АЛП – алпразолам, АД – антидепрессанты, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ГТР – генерализованное тревожное расстройство.

тер и может быть исключена изначальным выбором адекватного режима дозирования или заменой на препарат с более подходящими фармакокинетическими параметрами (A.Higgit, 1985). Стоит отметить, что этой проблемы обычно не возникает при совместном назначении с препаратами группы СИОЗС, которые, с одной стороны, замедляют метаболизм транквилизаторов, а с другой – оказывают самостоятельный терапевтический эффект на ту же симптоматику.

#### Понятие спектра нарушений, ассоциированных с прекращением приема бензодиазепинов

Подавляющее большинство нарушений, традиционно включаемых в различные варианты синдрома отмены бензодиазепинов, в зависимости от механизма возникновения может быть отнесено к одному (или одновременно к нескольким) из перечисленных ниже классов (А.С.Аведисова, 2006).

**Расстройства, связанные с первоначальным невротическим состоянием**, по поводу которого была назначена терапия. Для симптоматики, манифестирующей в соответствии с этим механизмом, характерным является соответствие ее профилю и интенсивности проявлений доремиссионному невротическому состоянию. Динамика их развития обычно носит протрагированный характер с тенденцией к последующему персистированию вплоть до начала терапевтического действия лекарственного средства, прием которого возобновляется, либо назначаемого в качестве заместительного.

**Симптоматика, связанная с физиологически обусловленной реакцией рецепторных систем** на отмену препарата. Эти нарушения, получившие название «рикошетных»<sup>4</sup>, характеризуются стремительной манифестацией симптоматики, «зеркально отражающей» профиль действия отменяемого препарата (рис. 2), и столь же стремительным ее обратным развитием в течение одного – нескольких дней в соответствии с фармакокинетическими параметрами конкретного препарата, который был отменен.

Одним из наиболее типичных проявлений является многократно усиленная по сравнению даже с доремиссионным уровнем «пиковая тревога», вызванная, как принято считать, быстрым падением концентрации препарата и носящая характер острого тревожного (вплоть до субпсихотического) ралгуса, возникающего в отрезок времени, соответствующий 2–4 периода  $T_{1/2}$  отменяемого пре-

парата. Обычно для предотвращения «лекарственного рикошета» рекомендуется проводить отмену постепенно, избегая тем самым резкого «скачка» концентрации препарата. Конкретные рекомендации по темпам и срокам постепенной отмены варьируют в широких пределах: от краткосрочной (снижение по 0,5 мг алпразолама каждые 3–4 дня; E.Gonzalez, 1982) до длительной, в течение нескольких месяцев и даже лет (sic! Lader, 1986). Целесообразность столь существенного «затягивания» мероприятий по отмене бензодиазепинов с трудом может быть объяснена с учетом одних лишь фармакологических параметров этих препаратов и скорее подразумевает постепенное преодоление стереотипа регулярного приема препарата, являясь, таким образом, в большей степени разновидностью поведенческой терапии. Кроме того, как нами было показано, выраженность и характер рикошетной симптоматики лишь в незначительной степени зависит от методики отмены (одномоментная или постепенная; Д.В.Ястребов, 2008) (рис. 3). Эти данные поднимают вопрос об актуальности использования других методов отмены бензодиазепинов, таких как использование заместительной терапии.

**Поведенческие реакции на отмену длительно принимаемого лекарственного средства** (А.С.Аведисова, 2006). Данные нарушения, описанные применительно к различным (не только психотропным) лекарственным средствам с выраженным немедленным (в противоположность курсовому) действием, могут быть объединены на основании своей нестойкости и отсутствия характерных проявлений, позволяющих отнести их к перечисленным выше вариантам. Типичными являются конверсионные, психогенные физиологические, поведенческие и соматоформные нарушения. В динамике данных нарушений может быть определена тенденция к более или менее постепенному спонтанному обратному развитию, причем назначение различных вариантов заместительной терапии (вплоть до плацебо) и психотерапевтические мероприятия позволяют минимизировать их проявления.

Существующие к настоящему времени данные позволяют предположить, что длительность курса терапии бензодиазепинами не является решающим фактором, определяющим развитие расстройств их приема. Имеются указания, что эти нарушения чаще развиваются у отдельных групп пациентов, характеризующихся определенными сочетаниями преморбидных личностных особенностей, ведущей психопатологической симптоматики и социодемографических показателей.

Определение этих групп делает возможность выявления клинических предикторов развития данного рода нарушений, что позволит выделить из широкого контингента пациентов с показаниями к назначению бензодиазепинов лиц с повышенным риском развития злоупотребления и лекарственной зависимости.

#### **Индивидуальные показания к безопасному назначению: практические рекомендации**

В настоящее время существуют лишь отдельные указания, позволяющие предположить последующую динамику действия препарата на пациента и отношения пациента к этим эффектам.

Предполагается, что клинико-фармакологическое действие бензодиазепинов может коррелировать с личностным профилем пациентов. В частности, для пациентов с возбудимыми индивидуально-типологическими чертами характерен быстрый ответ на проводимую терапию, который впоследствии уступает место персистенции редуцированных психопатологических нарушений вне зависимости от последующей коррекции суточной дозировки. В дальнейшем значительного улучшения состояния не наблюдается, что может приводить пациента к самостоя-

тельному повышению дозировки. У пациентов с тормозимыми индивидуально-типологическими чертами происходит медленно прогрессирующая редукция психопатологической симптоматики, что обычно не приводит к развитию расстройств приема (И.О.Хруленко-Варницкий, 1986). P.Tyler (1988 г.) также не рекомендует проводить даже первичное назначение бензодиазепинов лицам с эмоционально-неустойчивым (импульсивный тип) и пассивно-зависимым личностными расстройствами, так как, по мнению автора, склонность к формированию злоупотребления у таких лиц повышена. В числе других факторов, способствующих длительному приему бензодиазепинов без возможности беспрепятственной отмены, указывается ипохондрическая установка на лечение у пациентов с пограничными психическими расстройствами (A.Higgitt, 1985). В этом случае речь идет о том, что предстоящая отмена препарата, действие которого хорошо изучено пациентом, зачастую вызывает опасения ухудшения состояния; этот страх precipитирует проявление соматических симптомов тревоги. При этом другие способы преодоления (копинг-стратегии) стресса чаще всего не разработаны.

Учет этих факторов позволяет заранее выделить из широкого контингента пациентов с показаниями к назначению таких высокопотентных бензодиазепинов, как алпразолам, лиц с повышенным риском развития расстройств их приема.

Другое важное и вполне резонное пожелание к назначению алпразолама, которое в равной степени относится ко всему остальному классу бензодиазепинов, – не присваивать монотерапии этими препаратами статуса первоочередной (first-line). При этом очевидным является также тот факт, что в цепи терапевтических предпочтений алпразолам играет существенную роль, значение которой не может быть недооценено (J.Verster, 2004).

Один из вариантов назначения терапии транквилизаторами подразумевают их использование в качестве симптоматического средства в начале терапии до проявления эффекта от основного препарата, такого как СИОЗС, с последующей отменой или переходу на прием «по необходимости». Также до настоящего времени продолжает применяться использование бензодиазепинов на всем протяжении курса терапии антидепрессантами в случае, если эффект последнего оказывается недостаточно эффективным. Выбор высокопотентного транквилизатора, такого как алпразолам, зачастую оказывает решающее действие (J.Nash, 2005) (рис. 4).

Традиционно считается, что анксиолитический эффект от назначения алпразолама пациентам с тревожно-фобическими нарушениями регистрируется уже при первом их назначении, что делает их особенно подходящими для симптоматической терапии, особенно в начале лечения, когда требуется некоторое время для становления терапевтического действия препаратов антидепрессивного действия. Применение дифференцированного подхода позволяет очертить круг состояний, при которых выраженное анксиолитическое действие оказывается решающим: наиболее предпочтительным использованием высокоанксиолитического потенциала алпразолама представляется в случае определяющих клиническую картину проявлений тревоги непсихотического уровня (например, паническое расстройство). Затяжные состояния, при которых тревога зачастую носит ситуационно обусловленный или генерализованный характер и не достигает уровня клинически очерченных состояний синдромального уровня, зачастую требуют иного подхода. В ряде работ показано, что эффект от монотерапии бензодиазепинами при генерализованном тревожном расстройстве оказывается даже ниже, чем при назначении как селективных ан-

тидепрессантов, так и эталонных трициклических. В то же время эффект от сочетанной терапии (антидепрессант + транквилизатор) оказывается выше, чем при использовании отдельных ее составляющих, не только благодаря более быстрой редукции проявлений психической тревоги, но и во многом за счет свойственного транквилизаторам положительного воздействия на сопутствующие соматические симптомы (кардиоваскулярные, респираторные, соматосенсорные, мышечные и ряд других) – эффекта, отсутствующего у большинства антидепрессантов (R.Lydiard, 2010).

#### Список использованной литературы

1. Аведисова АС. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? *Психиатр. и психофармакотер.* 2006; 11 (2). <http://consilium-medicum.com/magazines/special/psychiatry/article/10960>
2. Аведисова АС., Ястребов ДВ., Алкеева-Костычева ЕА. Расстройств, возникающие при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов. *Психиатр. и психофармакотер.* 2006; 8 (5): 20–3.
3. Авруцкий ГЯ., Вовин ЯР., Личко АЕ., Смулевич АБ. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975.
4. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996.
5. Смулевич АВ., Дробизев МЮ., Иванов С.В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. М., 1999.
6. Хруленко-Варницкий И.О. Особенности терапевтического действия фензепема при невротических расстройствах у больных с преобладанием возбудимых и тормозимых индивидуально-типологических черт. В кн.: Новое в терапии и организации помощи больным с пограничными нервно-психическими расстройствами. М., 1986; с. 56–8.
7. Ястребов ДВ., Алкеева-Костычева ЕА. Эффективность различных вариантов отмены бензодиазепиновых транквилизаторов, принимаемых в терапевтических дозах. *Рос. психиатр. журн.* 2008; 1: 67–74.
8. Davidson JR. Continuation treatment of panic disorder with high-potency benzodiazepines. *J Clin Psychiatr* 1990; 51 (Suppl. A): 31–7.
9. Ditch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatr* 1988; 49: 184–8.
10. Fawcett JA, Kravitz HM. Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy, and mechanism of action. *Pharmacother* 1982; 2: 243–54.
11. Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1988; 18: 365–74.
12. Gonzalez ER. Panic disorder may respond to new «antidepressants». *JAMA* 1982; 248: 3077–87.
13. Gorman JM. Treating generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatr* 2003; 64 (Suppl. 2): 24–9.
14. Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 1985; 291: 688–90.
15. Isbigooka J, Sugiyama T, Suzuki M et al. Survival analytic approach to long-term prescription of benzodiazepine hypnotics. *Psychiat and Clin Neurosciences* 1998; 52: 541–5.
16. Kroboth PD, Smith RB, Erb RJ. Tolerance to alprazolam after intravenous bolus and continuous infusion: psychomotor and EEG effects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 270–7.
17. Lupolover R, Dazzi H, Ward J. Rebound phenomena: results of a 10 year (1970–1980) literature review. *Int Pharmacopsychiat* 1982; 17 (4): 194–237.
18. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner E. Pregabalin for psychic and somatic symptoms of GAD. *International J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 229–41.
19. Marks J. The benzodiazepines: use, overuse, misuse, abuse. Lancaster UK: MTP 1978.
20. Miller W. Addictive behaviors: treatment of alcoholism, drug abuse, smoking and obesity. Oxford: Pergamon Press 1984.
21. von Moltke L, Greenblatt DJ, Cotreau-Bibbo MM et al. Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 23–31.
22. Nash JR, Nutt DJ. Pharmacotherapy of anxiety. In: *Handbook of experimental pharmacology. Anxiety and anxiolytic drugs*. Ed.: F.Holsboer, A.Strüble. Springer 2005; 169: 469–502.
23. Nikaido AM, Ellinwood EH. Comparison of the effects of quazepam and triazolam on cognitive-neuromotor performance. *Psychopharmacol* 1987; 92: 459–64.
24. Petursson H, Lader M. Dependence on tranquilizers. Oxford University Press 1984.
25. Rocca P, Fonzo V, Scotta M et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 444–50.
26. Salzman C. Behavioral side effects of benzodiazepines. In: J.Kane, J.Lieberman. *Adverse effects of psychotropic drugs*. NY: Guilford Press 1992.
27. Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. *Psychopharmacol* 1984; 84: 452–6.
28. Smith RB, Kroboth PD. Influence of dosing regimen on alprazolam and metabolite serum concentrations and tolerance to sedative and psychomotor effects. *Psychopharmacol* 1987; 93: 105–12.
29. Soumerai SB, Simoni-Wastla L, Singer C et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric Services* 2003; 54 (7): 1006–11.
30. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutics use for benzodiazepines. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatr* 1990; 47: 908–15.
31. Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquilizers. *Pharmacol Ther* 1988; 36: 173–188.
32. Verster JC, Volkerts EV. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Reviews* 2004; 10 (1): 45–76.
33. Wysowski DK, Barash D. Adverse behavioral reactions attributed to triazolam in the food and drug administration's spontaneous reporting system. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2003–8.

#### Сведения об авторе

**Д.В.Ястребов** – к.м.н., врач отделения новых средств и методов терапии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского.