

ПРИМЕНЕНИЕ АЛПРАЗОЛАМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Б. Б. Фурсов, О. О. Папсуев

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Бензодиазепиновые транквилизаторы, получившие широкое распространение почти полвека назад, сохраняют лидирующие позиции в психиатрической практике и являются одними из наиболее часто предписываемых назначений среди врачей при лечении различных нозологических форм заболеваний с тревожно-депрессивным, тревожно-фобическим, обсессивно-компульсивным компонентом, нарушений сна, эпилепсии, экстрапирамидной симптоматики.

Алпразолам – производное 1,4-триазолбензодиазепина – в разной степени обладает всеми свойствами классических транквилизаторов: анксиолитическим, седативным, снотворным, миорелаксантным и противосудорожным. При этом у него обнаруживается более высокое, по сравнению с большинством других транквилизаторов, сродство к бензодиазепиновым рецепторам. Ввиду особенностей химического строения этот препарат имеет ряд фармакокинетических и фармакодинамических отличий от других представителей группы. К наиболее важным из них можно отнести среднюю длительность действия, менее выраженную седацию и поведенческую токсичность, благодаря которым алпразолам активно применяется в амбулаторной практике.

Рассматривая фармакокинетику и фармакодинамику алпразолама, необходимо учитывать следующие практические особенности. Пиковое содержание в плазме крови может достигаться значительно быстрее при оральном, чем сублингвальном назначении препарата [64]. Не отмечено выраженного влияния пола или менструального цикла на фармакокинетику [40, 49], однако, сопутствующий прием оральных контрацептивов может быть связан с некоторым увеличением выраженности психомоторных эффектов, затруднений при выполнении тестовых заданий. Алпразолам обнаруживается в грудном молоке, поэтому кормящим женщинам рекомендуется прекратить кормление на время приема препарата [54]. Применение у беременных на протяжении первого триместра может привести к появлению пороков развития у плода [36]. У пожилых людей уровень содержания препарата в плазме

выше, чем у молодых, а клиренс снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения [31, 52], но, в целом, по данным разных исследований, фармакокинетика алпразолама выражено не меняется на протяжении курса лечения и увеличения суточной дозировки. Около 80% препарата выводится почками в неизменном виде, а оставшаяся часть метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 до, принципиально, двух короткоживущих метаболитов, имеющих незначительный аффинитет к бензодиазепиновым рецепторам и, следовательно, не вносящих вклад в клинический эффект препарата. Это практически полностью исключает возможность его кумуляции и делает применение препарата более предсказуемым.

Исходя из особенностей метаболизма, как и в других подобных случаях, перед назначением препарата необходимо убедиться в функциональном состоянии печени, особенно у лиц с ее заболеваниями. Клиренс заметно снижается, а период полувыведения повышается у пациентов с воспалительными и фиброзными изменениями в печени [37]. Заболевания почек также могут вносить вклад в снижение клиренса, приводящее к аккумуляции в организме алпразолама и его метаболитов. Лекарственные средства с ингибирующим действием на изоферменты цитохрома P450, скорее всего, будут изменять фармакокинетику алпразолама – повышать период полувыведения и пиковую концентрацию в плазме крови. К наиболее значимым ингибиторам, которые могут встретиться в повседневной клинической практике, можно отнести противовирусные (атазанавир) и противогрибковые (кетоконазол, флуконазол) препараты, антибиотики (эритромицин, ципрофлоксацин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин), гистаминовые блокаторы (циметидин), ингибиторы протонной помпы (омепразол), антиконвульсанты (карбамазепин) [4, 5, 28, 30, 32, 45, 56, 78, 80]. Значимое ингибирование изоферментов сертиндолом [76] или компонентами сока грейпфрута [80] не получило эксперименталь-

ного подтверждения. Ввиду достаточно короткого клинического действия алпразолама (от 3 до 6 час.) необходимо принимать во внимание необходимость кратного назначения препарата в течение дня. Это может повлиять на колебания концентрации препарата в плазме крови. Кроме того, такие колебания могут быть следствием феномена «двойного пика» – двух максимумов повышения концентрации в плазме с интервалом в 1,5–2 часа после приема препарата. Это явление связано с временным ослаблением моторики кишечника из-за миорелаксирующего действия препарата [74].

Несмотря на то, что точный механизм действия бензодиазепинов неизвестен, по косвенным признакам можно провести некоторые практические параллели. Алпразолам неселективно связывается с GABA_A-бензодиазепиновым рецепторным комплексом, который может быть нескольких типов, исходя из наличия субъединиц трех классов – α , β , γ . Функциональное значение этих субъединиц еще остается в процессе изучения, но уже установлено, что α_1 -субъединицы, с наибольшей плотностью расположенные в мозжечке и наименьшей в гиппокампе, связаны с седацией и антероградной амнезией, а α_2 -субъединицы, в избытке представленные в гиппокампе, стриатуме и спинном мозге, непосредственно с анксиолитическим действием [20, 23, 62, 63]. Система GABA взаимодействует с другими нейротрансмиттерными системами, включая норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую и опиоидергическую. В частности, алпразолам взаимодействует с серотонинергическими и норадренергическими путями лимбической системы и структур ствола мозга, что проявляется повышением клинической эффективности при лечении тревожно-депрессивных состояний.

Многочисленные литературные данные указывают на то, что алпразолам обладает уникальным спектром психотропной активности в значительной степени отличающим его от других транквилизаторов [2]. Препарат наиболее эффективен в терапии расстройств, клиническая картина которых преимущественно определяется в разной степени выраженным тревожным компонентом. К ним можно отнести паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, разнообразные тревожно-депрессивные состояния, в том числе реактивного характера, тревожные состояния при соматических заболеваниях, некоторые варианты обсессивно-компульсивного расстройства, абстинентные состояния, изолированные фобии. При этом указывается, что кроме, собственно, анксиолитического эффекта препарат, по-видимому, обладает антидепрессивным действием, что отличает его от других представителей бензодиазепиновых транквилизаторов [3].

Так, в проведенном в 80–90-х годах в Европейских странах, США и Австралии масштабном исследовании алпразолама при лечении панического

расстройства, характеризующегося повторяющимися пароксизмами тревоги и сопутствующим избегающим поведением, была выявлена значительно большая эффективность препарата в сравнении с плацебо после 4 недели применения [41, 53, 67, 68], а средняя суточная дозировка, по данным разных авторов, составляла от 4 до 7 мг. При этом не было отмечено линейной зависимости между уровнем содержания препарата в плазме крови и клиническим улучшением, что подчеркивает необходимость индивидуального подбора дозировки для достижения оптимального эффекта.

В ряде сравнительных исследований эффективности алпразолама и других бензодиазепиновых транквилизаторов при лечении панического расстройства было выявлено, что препарат, по меньшей мере, так же эффективен, как диазепам [24, 53], клоназепам [71] или лоразепам [65]. Более того, в некоторых работах [2] указывается, что алпразолам в подобных случаях даже обладает преимуществами по сравнению с диазепамом: в большей степени уменьшает частоту развития панических атак, сокращая при этом выраженность тревожной и депрессивной симптоматики. Именно возможность влиять на, собственно, симптоматику панических атак, а не только на тревогу ожидания, по мнению ряда авторов, «радикально отличает его от других транквилизаторов бензодиазепинового ряда» [3].

Еще одним аспектом, на который обращается внимание при терапии панического расстройства, является возможность влияния на так называемую вторичную депрессивную симптоматику. В целом, в этих случаях предлагается использовать алпразолам в виде монотерапии без дополнительного назначения антидепрессантов [46].

При сравнении эффективности терапии панического расстройства алпразоламом и трициклическим антидепрессантом имипрамином было отмечено более быстрое (в течение первой недели) улучшение симптоматики в группе получающих алпразолам и равная эффективность после 8 недели использования [13, 16, 19]. Средняя дозировка алпразолама была равна 5,7 мг в сутки, а имипрамина – 155 мг в сутки. Кроме того, в группе пациентов, получавших имипрамин, было больше выбывших из-за развития холинергических побочных эффектов. Долговременное лечение (8 мес.) панического расстройства алпразоламом показало, что клиническое улучшение было достигнуто без существенных изменений дозировки [38, 39, 59, 67].

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР), проявляющееся стойкой диффузной тревогой, не ограниченной какими-либо обстоятельствами, сопровождающейся соматовегетативными проявлениями и отдельными страхами и предчувствиями, эффективно подвергается терапии алпразоламом в среднесуточной дозировке от 0,5 мг до 3 мг при сравнении с плацебо [27, 47, 50, 51]. При те-

рапии ГТР алпразолам не уступает по эффективности таким бензодиазепиновым транквилизаторам, как диазепам [6, 26] и лоразепам [17, 73], но количество побочных эффектов у алпразолама меньше. Более того, в некоторых исследованиях выявлено преимущество алпразолама перед диазепамом по противотревожному действию [21]. При сравнении с имипрамином, алпразолам был, по меньшей мере, равен по общей эффективности, но превосходил по купированию соматических симптомов [50]. Следует отметить достаточно быстрое наступление эффекта после начала приема препарата, проявляющееся уже в течение первой недели лечения [27].

В исследовании эффективности алпразолама при сочетании ГТР и синдрома раздраженного кишечника через 4 недели активного лечения было выявлено значительное снижение тревоги у 98% и редукция гастроинтестинальных жалоб у 89% участников. Эти результаты сохранялись на протяжении 4 недель постепенного снижения дозировки препарата и через 4 недели после прекращения терапии [72]. При лечении тревоги, сопутствующей тяжелым соматическим заболеваниям, например, онкологического характера, также достигались позитивные результаты уже на первой неделе использования. Эффект также наблюдался при лечении умеренной и тяжелой тревоги, сопутствующей алкогольным абстинентным состояниям [42].

Представленный выше механизм действия препарата, а также данные целого ряда исследований позволяют судить о некоторой антидепрессивной активности алпразолама. Показано, что алпразолам по меньшей мере также эффективен, как классические представители группы трициклических антидепрессантов, например, amitриптилин [8, 43] и имипрамин [75], однако, этот вывод подтверждается не во всех работах [35, 44]. Тем не менее, представляются существенными указания, что препарат может оказываться эффективным не только в случаях депрессий невротического уровня, но и при эндогенных депрессиях [3]. При этом отмечается, что, хотя при тяжелых формах меланхолических эндогенных депрессий результативность терапии алпразоламом подтверждена не была, его использование может быть полезным при разнообразных тревожно-депрессивных состояниях. В частности, алпразолам при назначении 605 амбулаторным пациентам с тревожно-депрессивной симптоматикой (двойное слепое исследование) не уступал такому эталонному антидепрессанту, как amitриптилин не только по способности нормализовать ночной сон и купировать тревогу, но и по воздействию на выраженность собственно депрессии [57].

К дополнительным показаниям для применения алпразолама можно отнести предменструальный синдром. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что алпразолам вызывает улучшение преимущественно в лютеиновую фазу

[22, 33]. При этом следует учитывать, что при лечении предменструального синдрома плацебо-эффект традиционно высокий и облегчает около 50% симптомов у 20–60% женщин [29] вне зависимости от времени контакта с врачом.

Также имеются данные успешного использования алпразолама для лечения острых стрессовых расстройств [1] и эффективности адьюнктивной терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами и, в частности, алпразоламом, обсессивно-компульсивных расстройств. Назначение препарата возможно в начале курса для лечения выраженной тревоги, а также при резистентности или непереносимости селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [7, 48]. Несмотря на выдвигаемые предположения, алпразолам не оказался эффективным при лечении посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [15]. При очевидной редукции тревожной симптоматики, специфические ключевые симптомы ПТСР – персистирующие воспоминания о травмирующем событии и избегающее поведение – оставались без изменений. Учитывая современную тенденцию эффективного применения бензодиазепиновых транквилизаторов для терапии кататонических состояний, такое показание для алпразолама, вероятнее всего, нецелесообразно по причине недостаточной длительности действия препарата, а также отсутствия в Российской Федерации зарегистрированных форм для парентерального введения.

Переходя к обсуждению побочных эффектов алпразолама, нельзя не учитывать широкий опыт безопасного применения препарата в США и Европейских странах на протяжении почти трех десятков лет. Хотя в сравнительных исследованиях отмечена большая выраженность побочных эффектов у алпразолама при сравнении с плацебо [55], пациенты, в основном, сообщают о свойственных всем препаратам бензодиазепинового ряда явлениях некоторой гиперседации, хотя в случае алпразолама они нередко менее выражены относительно других транквилизаторов. В частности, пост-маркетинговое исследование с участием более 10 000 пациентов в Великобритании не выявило каких-либо серьезных побочных эффектов, а наиболее часто встречающимися побочными явлениями были седация и сонливость [25]. В общем, на протяжении курса лечения вышеуказанные побочные эффекты сохраняются, но снижаются в значительной степени. Имеются данные, что побочные эффекты при применении алпразолама менее выражены, чем при назначении диазепама [6, 21].

Прекращение ежедневного приема алпразолама необходимо производить постепенно во избежание развития синдрома отмены. На протяжении такого периода, продолжительностью от нескольких недель до месяцев, дневная дозировка препарата постепенно снижается до полной отмены [69]. В ряде

исследований панического расстройства [50, 58, 69] отмечено, что снижение дозы бензодиазепиновых транквилизаторов может сопровождаться симптоматикой отмены и возвращения клинических проявлений, с увеличением показателей тревоги, в особенности, при резкой отмене терапии. Необходимо помнить о том, что у некоторых пациентов симптомы отмены и отдачи могут проявиться, несмотря на длительный период снижения дозировки, и поэтому данный аспект требует внимания на всех этапах терапии. В связи с вышеперечисленными особенностями важно отметить, что период эффективного снижения дозировки может длиться дольше, чем актуальная фаза лечения алпразоламом. При этом возраст старше 40 лет, низкий уровень тревоги до начала лечения, а также успешная редукция расстройств за период терапии коррелируют с меньшей выраженностью симптоматики отмены и отдачи [15, 77].

Несмотря на общепринятое представление, широкое применение алпразолама и данные исследований свидетельствуют, что частота неправильного употребления и зависимости среди пациентов относительно невелика [59, 60, 66].

Несмотря на это, учитывая частое амбулаторное применение алпразолама, нельзя не упомянуть важные эффекты, связанные с возможным снижением памяти и психомоторных реакций, общие для всех бензодиазепиновых транквилизаторов. В целом, на фоне приема препаратов этой группы на 15–30% снижается объем мозгового кровотока [61], а также отмечается снижение амплитуды специфических биоэлектрических потенциалов, отражающее ухудшение когнитивного функционирования и редук-

цию интенсивности процесса обработки информации [34]. Структуры мозга, участвующие в процессах, связанных с памятью, содержат значительное число GABA_A-бензодиазепиновых рецепторных комплексов и, следовательно, имеют высокое сродство к бензодиазепинам. Ряд исследований выявил дозозависимое ухудшение процессов восприятия [18] и воспроизведения [70] новой информации, в то время как более старая информация (полученная до назначения препарата) остается интактной. В связи с этим необходимо проявлять осторожность применения алпразолама при управлении автомобилем и другими механизмами, требующими сложных поведенческих навыков [9]. Взаимодействие алпразолама и алкоголя важно учитывать в связи с тем, что многие пациенты с тревогой или паническим расстройством самостоятельно прибегают к приему алкоголя для облегчения симптоматики. Их сочетанное употребление приводит к значительному ухудшению при выполнении психологических тестов [10], а у ряда пациентов увеличивалась поведенческая агрессия и раздражительность [11, 12].

Обобщая все вышесказанное, можно еще раз отметить следующие особенности алпразолама: это эффективное средство при терапии разнообразных состояний, в клинической картине которых присутствует симптоматика тревоги. В этих случаях алпразолам позволяет достичь снижения выраженности расстройств уже в течение первых недель после начала терапии и повысить комплаенс. В течение курса лечения алпразолам безопасен и хорошо переносится, отсутствует необходимость повышения дозировки, а риск развития зависимости среди пациентов при адекватном применении незначителен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев В.Г., Ширяев Г.П., Павлова Е.Н. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения) // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 4. С. 32–33.
2. Мосолов С.Н. Алпразолам – первый бензодиазепин с тимотранквилизирующим эффектом // Врач. 1999. № 8. С. 23–24.
3. Калинин В.В. Препарат Ксанакс (Алпразолам): Применение в клинической практике // Новые лекарственные препараты. 1998. № 12. С. 15–28.
4. Abernethy D.R., Greenblatt D.J., Divoll M. et al. Interaction of cimetidine with the triazolobenzodiazepines alprazolam and triazolam // Psychopharmacology. 1983. Vol. 80. P. 275–278.
5. Achmin J., Zarycranski W., Taylor K.P. et al. Effects of venlafaxine on the pharmacokinetics of alprazolam // Psychopharmacol. Bull. 1998. Vol. 34. P. 211–219.
6. Aden G.C., Thein S.G. Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety // J. Clin. Psychiatry. 1980. Vol. 41. P. 245–248.
7. Bandelow B. The medical treatment of obsessive-compulsive disorder and anxiety // CNS Spectr. 2008. Vol. 9, Suppl. 14. P. 37–46.
8. Banerji J.R., Brantingham P., McEwan G.D. et al. A comparison of alprazolam with amitriptyline in the treatment of patients with neurotic or reactive depression // Irish J. Med. Sci. 1989. Vol. 158. P. 110–113.
9. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G. et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1331–1336.
10. Bond A., Silveira J.C., Lader M. Effects of single doses of alprazolam and alcohol alone and in combination on psychological performance // Hum. Psychopharmacol. 1991. Vol. 6. P. 219–228.
11. Bond A.J., Silveira J.C. The combination of alprazolam and alcohol on behavioral aggression // J. Stud. Alcohol. 1993. Vol. 11. P. 30–39.
12. Bond A.J., Curran H.V., Bruce M.S. et al. Behavioural aggression in panic disorders after 8 weeks' treatment with alprazolam // J. Affect. Disord. 1995. Vol. 35. P. 117–123.
13. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: A meta-analysis // Int. Clin. Psychopharmacol. 1995. N 10. P. 45–49.
14. Braun P., Greenberg D., Dasberg H., Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment // J. Clin. Psychiatry. 1990. Vol. 51. P. 236–238.
15. Bruce T.J., Spiegel D.A., Gregg S.F., Nuzzarello A. Predictors of alprazolam discontinuation with and without cognitive behavior therapy in panic disorder // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152. P. 1156–1160.
16. Clark D.B., Taylor C.B., Roth W.T. et al. Surreptitious drug use by patients in a panic disorder study // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. P. 507–509.
17. Cohn J.B., Wilcox C.S. Low-sedation potential of buspirone compared with alprazolam and lorazepam in the treatment of anxious patients: A double-blind study // J. Clin. Psychiatry. 1986. Vol. 47. P. 409–412.
18. Curran H.V. Benzodiazepines, memory and mood: A review // Psychopharmacology. 1991. Vol. 105. P. 1–8.
19. Curtis G.C., Massana J., Udina C. et al. Maintenance drug therapy of panic disorder // J. Psychiat. Res. 1993. Vol. 27, Suppl. 1. P. 127–142.
20. Dämgen K., Lüddens H. Zaleplon displays a selectivity to recombinant GABA_A receptors different from zolpidem, zopiclone and benzodiazepines // Neurosci. Res. Commun. 1999. Vol. 25. P. 139–148.
21. Dawson G.W., Jue S.G., Brogden R.N. Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression // Drugs. 1984. Vol. 27, N 2. P. 132–147.
22. Diegoli M.S.C., da Fonseca A.M., Diegoli C.A., Pinotti J.A. A double-

- blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1998. Vol. 62. P. 63–67.
23. Doble A. New insights into the mechanisms of action hypnotics // *J. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 13, Suppl. 4. P. 11–20.
 24. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D.H. et al. Effects of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: A controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* 1986. Vol. 47. P. 458–460.
 25. Edwards J.G., Inman W.H.W., Pearce G.L., Rawson N.S.B. Prescription-event monitoring of 10895 patients treated with alprazolam // *Br. J. Psychiatry.* 1991. Vol. 158. P. 387–392.
 26. Elie R., Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1984. Vol. 4. P. 125–129.
 27. Enkelman R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology.* 1991. Vol. 105. P. 428–432.
 28. Fleishaker J.C., Hulst L.K. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994. Vol. 46. P. 35–39.
 29. Freeman E.W., Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 1403–1408.
 30. Furukori H., Otani K., Yasui N. et al. Effect of carbamazepine on the single oral dose pharmacokinetics of alprazolam // *Neuropsychopharmacology.* 1998. Vol. 18. P. 364–369.
 31. Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Shader R.I. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly // *Clin. Pharmacokinet.* 1991. Vol. 21. P. 165–177.
 32. Greenblatt D.J., Wright C.E., von Moltke L.L. et al. Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: Differential kinetic and dynamic consequences // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 64. P. 237–247.
 33. Harrison W.M., Endicott J., Nee J. Treatment of dysphoria with alprazolam. A controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1990. Vol. 47. P. 270–275.
 34. Hayashi R. Correlation between coefficient of variation of choice reaction time and components of event-related potentials (P300): Effect of a benzodiazepine // *J. Neurol. Sci.* 2000. Vol. 178. P. 52–56.
 35. Hubain P.P., Castro P., Mesters P. et al. Alprazolam and amitriptyline in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical and sleep EEG study // *J. Affect. Disord.* 1990. Vol. 18. P. 67–73.
 36. Iqbal M.M., Sobhan T., Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant // *Psychiatr. Serv.* 2002. Vol. 53. P. 39–49.
 37. Juhl R.P., van Thiel D.H., Dittert L.W., Smith R.B. Alprazolam pharmacokinetics in alcohol liver disease // *J. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 24. P. 113–119.
 38. Katschnig H., Amering M., Stolk J.M. et al. Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder // *Br. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 167. P. 487–494.
 39. Katschnig H., Amering M., Stolk J.M., Ballenger J.C. Predictors of quality of life in a long-term follow-up study in panic disorder patients after a clinical drug trial // *Psychopharmacol. Bull.* 1996. Vol. 32. P. 149–155.
 40. Kirkwood C., Moore A., Hayes P. et al. Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 50. P. 404–409.
 41. Klerman G.L. Overview of the cross-national collaborative panic study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45. P. 407–412.
 42. Kolin I.S., Linet O.I. Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol // *J. Clin. Psychiatry.* 1981. Vol. 42. P. 169–173.
 43. Laakman G., Faltermaier-Temizel M., Bossert-Zaudig S. et al. Treatment of depressive outpatients with lorazepam, alprazolam, amitriptyline and placebo // *Psychopharmacology.* 1995. Vol. 120. P. 109–115.
 44. Lappiere Y.D., Browne M., Oyewumi K., Sarantidis D. Alprazolam and amitriptyline in the treatment of moderate depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 9. P. 41–45.
 45. Lasher T.A., Fleishaker J.C., Steenwyk R.C., Antal E.J. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine // *Psychopharmacology.* 1991. Vol. 104. P. 323–327.
 46. Lesser I.M., Rubin R.T., Pecknold J.C. et al. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. I. Frequency, severity, and response to treatment // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45, N 5. P. 437–443.
 47. Lydiard R.B., Ballenger J.C., Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 1997. Vol. 58, Suppl. 11. P. 11–18.
 48. Marazziti D., Carlini M., Dell'osso L. Treatment strategies of obsessive-compulsive disorder and panic disorder/agoraphobia // *Curr. Top. Med. Chem.* 2012, Feb 1 [Epub ahead of print].
 49. McAuley J.W., Friedman C.I. Influence of endogenous progesterone on alprazolam pharmacodynamics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19. P. 233–239.
 50. McLoad D.R., Hoehn-Saric R., Zimmerli W.D. et al. Treatment effects of alprazolam and imipramine: Physiological v subjective changes in patients with generalized anxiety disorder // *Biol. Psychiatry.* 1990. Vol. 28. P. 849–861.
 51. Möller H.-J., Volz H.-P., Reimann I.W., Stoll K.-D. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 21. P. 59–65.
 52. Mühlberg W., Rieck W., Arnold E. et al. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1997. Vol. 25. P. 91–100.
 53. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 1996. Vol. 57. P. 349–355.
 54. Oo C.Y., Kuhn R.J., Wright C.E., McNamara J. Pharmacokinetics in lactating women: Prediction of alprazolam transfer into milk // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. Vol. 40. P. 231–236.
 55. O'Sullivan G.H., Noshirvani H., Basoglu M. et al. Safety and side effects of alprazolam. Controlled study in agoraphobia with panic disorder // *Br. J. Psychiatry.* 1994. Vol. 165. P. 79–86.
 56. Pourbaix S., Desager J.P., Hulhoven R. et al. Pharmacokinetic consequences of long term coadministration of cimetidine and triazolobenzodiazepines, alprazolam and triazolam, in healthy subjects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1985. Vol. 23. P. 447–451.
 57. Rickels K., Feighner J.P., Smith W.T. Alprazolam, amitriptyline, doxepin, and placebo in the treatment of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1985. Vol. 42. P. 134–141.
 58. Rickels K., Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998. Vol. 2. P. 12–18.
 59. Romach M.K., Busto U.E., Sobell L.C. et al. Long-term alprazolam use: Abuse, dependence or treatment? // *Psychopharmacol. Bull.* 1991. Vol. 27. P. 391–395.
 60. Romach M., Busto U., Somer G. et al. Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam // *Am. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 152. P. 1161–1167.
 61. Roy-Byrne P., Fleishaker J., Arnett C. et al. Effects of acute and chronic alprazolam treatment on cerebral blood flow, memory, sedation, and plasma catecholamines // *Neuropsychopharmacology.* 1993. Vol. 8. P. 161–169.
 62. Rudolph U., Crestani F., Möhler H. GABA_A receptor subtypes: Dissecting their pharmacological functions // *Trends. Pharmacol. Sci.* 2001. Vol. 22. P. 188–194.
 63. Sanger D.J., Benavides J., Perrault G. et al. Recent developments in the behavioral pharmacology of benzodiazepine receptors: Evidence for the functional significance of receptor subtypes // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994. Vol. 18. P. 355–372.
 64. Scavone J.M., Greenblatt D.J., Goddard J.E. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual and oral alprazolam in the post-prandial state // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992. Vol. 42. P. 439–443.
 65. Schweizer E., Pohl R., Balon R. et al. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder // *Pharmacopsychiatry.* 1990. Vol. 23. P. 90–93.
 66. Sellers E.M., Ciraulo D.A., DuPont R.L. et al. Alprazolam and benzodiazepine dependence // *J. Clin. Psychiatry.* 1993. Vol. 54, Suppl. 10. P. 64–75.
 67. Shelton R.C., Harvey D.S., Stewart P.M., Loosen P.T. Alprazolam in panic disorder: A retrospective analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1993. Vol. 17. P. 423–434.
 68. Spiegel D.A., Roth S.M., Weissman M. et al. Comment on the London/Toronto study of alprazolam and exposure in panic disorder with agoraphobia // *Br. J. Psychiatry.* 1993. Vol. 162. P. 788–789.
 69. Spiegel D.A. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19. P. 175–225.
 70. Sumner D.D. Benzodiazepine-induced persisting amnesic disorder: Are older adults at risk? // *Arch. Psychiat. Nursing.* 1998. Vol. 12. P. 119–125.
 71. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollach M.H. et al. Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: Interim analysis of data from a prospective, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry.* 1987. Vol. 48, Suppl. 10. P. 16–19.
 72. Tollefson G.D., Luxenberg M., Valentine R. et al. An open label trial of alprazolam in comorbid irritable bowel syndrome and generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 1991. Vol. 52. P. 502–508.
 73. Torres-Ruiz A.T. A double-blind study of alprazolam and lorazepam in the treatment of anxiety // *J. Clin. Psychiatry.* 1983. Vol. 44. P. 60–62.
 74. Wang Y., Roy A., Sun L., Lau C.E. A Double-peak phenomenon in

- the pharmacokinetics of alprazolam after oral administration // *Drug Metab. Dispos.* 1999. Vol. 27. P. 855–859.
75. Weissman M.M., Prusoff B., Sholomskas A.J., Greenwald S. A double-blind clinical trial of alprazolam, or placebo in the depressed elderly // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992. Vol. 12. P. 175–182.
76. Wong S.L., Locke C., Staser J., Granneman G.R. Lack of multiple dosing effects of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers // *Psychopharmacology.* 1998. Vol. 135. P. 236–241.
77. Woodman C.L., Noyes R., Ballenger J.C. et al. Predictors of response to alprazolam and placebo in patients with panic disorder // *J. Affect. Disord.* 1994. Vol. 30. P. 5–13.
78. Yasui N., Otani K., Kaneko S. et al. A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: In vitro evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 59. P. 514–519.
79. Yasui N., Kondo T., Otani K. et al. Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam // *Psychopharmacology.* 1998. Vol. 139. P. 269–273.
80. Yasui N., Kondo T., Furukori H. et al. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam // *Psychopharmacology.* 2000. Vol. 150. P. 185–190.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛПРАЗОЛАМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Б. Б. Фурсов, О. О. Папсуев

Алпразолам, типичный представитель бензодиазепиновых транквилизаторов, не уступающий по эффективности «эталонным» препаратам группы – это эффективное средство, широко применяемое в современной клинической практике при терапии разнообразных состояний. Обзор литературы показал, что алпразолам наиболее эффективен в терапии расстройств, клиническая картина которых преимущественно определяется в разной степени выраженным тревожным компонентом. К ним можно отнести паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, разнообразные тревожно-депрессивные состояния, в том числе реактивного характера, тревож-

ные состояния при соматических заболеваниях, некоторые варианты обсессивно-компульсивного расстройства, абстинентные состояния, изолированные фобии. В целом, данному препарату можно отдать предпочтение, если необходима быстрая редукция симптомов. В течение курса лечения алпразолам безопасен и хорошо переносится, отсутствует необходимость повышения дозировки, а риск развития зависимости среди пациентов при адекватном применении незначителен.

Ключевые слова: тревога, депрессия, терапия, алпразолам, бензодиазепиновые транквилизаторы.

ALPRAZOLAM IN CLINICAL PRACTICE

B. B. Foursov, O. O. Papsouev

Alprazolam is a typical benzodiazepine tranquilizer. The effect of alprazolam can be compared to that of 'model' benzodiazepines and it is widely used in current clinical practice for treatment of various conditions. A review of literature shows that alprazolam is especially effective in the treatment of conditions with noticeable anxiety component, such as panic disorder, generalized anxiety disorder, various anxious-depressive conditions, also reactive ones, anxious conditions in somatic disorders,

some variants of obsessive-compulsive disorder, withdrawal conditions and specific phobias. Alprazolam seems to be a medication of choice if the symptoms need to be reduced within short time. Treatment with alprazolam is safe and well tolerated by patients, its dose does not need to be raised, and the risk of dependence is low if the medication is used correctly.

Key words: anxiety, depression, treatment, alprazolam, benzodiazepine tranquilizers.

Фурсов Борис Борисович – врач-психиатр отделения психосоциальной реабилитации ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: fursovbb@gmail.com

Папсуев Олег Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: oleg.papsouev@gmail.com