

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

П.А. Бакумов, А.В. Евсеев

Кафедра клинической фармакологии Волгоградского медицинского университета

По данным литературы за последние 15 лет, психофармакологические препараты принимают от 1/5 до 1/3 населения различных стран. Конец 50-х годов и 60-е годы характеризовались в основном поиском направлений для применения психотропных средств в соматической медицине, уточнением показаний их назначения. Психофармакотерапия во внепсихиатрической практике не была массовой. В последние годы ситуация изменилась. В настоящее время психофармакологические препараты находят применение при различной соматической патологии.

Обращает на себя внимание преимущественное использование в клинической практике транквилизаторов как препаратов, не требующих сложной методики терапии, достаточно свободных от побочных эффектов и безопасных даже в амбулаторных условиях. В странах Запада 10—20% населения принимают эти препараты для снятия тревоги. По данным обследований, каждый десятый мужчина и каждая пятая женщина в течение года какое-то время принимают транквилизаторы, чаще бензодиазепины (БДТ). Наблюдается активное использование транквилизаторов в комплексном лечении болезней не только внутренних органов, но и нервной системы, кожи и др. Диазепам назначают в США 97% терапевтов и врачей общей практики. По результатам ряда опросов, 60% больных принимают транквилизаторы самостоятельно, без назначения врача.

В настоящее время из транквилизаторов наиболее широко используются производные бензодиазепина. Бензодиазепины обладают транквилизирующим, снотворным, противосудорожным, миорелаксирующим действием. Несмотря на общность химической структуры, бензодиазепины весьма различны по фармакокинетике. К короткодействующим относятся лоразепам, триазолам, темазеям (период полужизни до 10 ч); к длительно действующим относятся флуразепам, нитразепам, диазепам, тазепам (период полужизни до 100 ч).

В России зарегистрировано 17 классических транквилизаторов.

Классификация транквилизаторов по химической структуре

1. Бензодиазепиновые транквилизаторы:

А

- Альпразолам (алзолам, кассадан, ксанакс, неурол, золдак)
- Брозмазепам (калнепам, бромидсм, лекслиум, нормок)
- Хлордиазпоксид (хлосепид, элениум, напотон)

- Диазепам (седуксен, реланиум, сибазон, валиум)
- Клобазам
- Клоразепат (транксен)
- Эстазолам
- Оксазепам (нозепам, тазепам)
- Темазепам (сигнопам)
- Гидазепам

В

По мощности психолептического действия близки к нейролептикам:

- Феназепам
- Клоназепам
- Лоразепам

С

"Дневные" транквилизаторы:

- Грандаксин (тофизолам)
- Медазепам (рудотель, мезапам, нобритем)

2. Производные карбамата:

- Мепробамат (мепротан, андаксин)

3. Небензодиазепиновые транквилизаторы:

- Гидроксизин (атаракс)
- Буспирон
- Суриклон (зуриклон)
- Зопиклон (имован)
- Алпидем
- Абекарнил
- Мексидол (препарат с дополнительным антиоксидантным действием)
- Гепирон

4. Антагонист бензодиазепиновых рецепторов:

- Анексат (в России не зарегистрирован)

Классификация транквилизаторов на основании психофармакологических эффектов

1. Препараты с недостаточно дифференцированным анксиолитическим-седативным (противотревожным) действием:

- Альпразолам
- Хлордиазпоксид
- Диазепам
- Клоразепат
- Оксазепам
- Феназепам

2. Препараты с селективным анксиолитическим действием:

- Транквилоантидепрессивное влияние - *нозепам, нитразепам, транксен, гидазепам, ксанакс*

- Противосудорожное - *клоназепам*
- Транквилоstimулирующее - *грандаксин*
- Избирательное вегетотропное - *грандаксин*
- Миорелаксирующее - *мепробамат, мидокалм*
- Сомнолентное - *имован*

Биохимические механизмы функционирования бензодиазепиновых рецепторов

Бензодиазепиновые рецепторы локализованы на постсинаптических мембранах ГАМК-ергических систем ЦНС. Именно с усилением ГАМК-ергической синаптической передачи, показанным электрофизиологически, и связывают проявление функциональной активности бензодиазепиновых рецепторов. Узнающие центры ГАМК, бензодиазепинов, а также центры связывания С1 тесно взаимодействуют друг с другом и, возможно, входят в состав одного макромолекулярного комплекса. По результатам исследований, места специфического связывания бензодиазепина находятся на молекулах белка, входящего в структуру рецепторов к ГАМК.

Бензодиазепиновые рецепторы, входящие в состав ГАМК-бензодиазепинсвязывающего комплекса, представляют собой димер с молекулярной массой 90 000-100 000 дальтон. Предполагается, что присоединение к данному комплексу ГАМК приводит к разделению двух трансмембранных белков (димера бензодиазепиновых рецепторов), что сопровождается открытием канала для С1. При открытом хлорном канале сродство к бензодиазепинам намного выше, чем при закрытом канале. Подобная модель функционирования рецептор-ионоформного комплекса предложена и для Н-холинорецептора.

Считается, что активация ГАМК-рецептора выделившимся нейромедиатором приводит к открытию этого канала, увеличению мембранной проводимости для С1 и, следовательно, к гиперполяризации постсинаптической мембраны, ведущей к увеличению устойчивости клетки к возбуждающим сигналам. Бензодиазепины удлиняют возможность существования "открытых" ионных каналов в ответ на воздействие ГАМК, не влияя на число каналов и движение С1.

Различные белковые компоненты, включая бензодиазепиновый рецептор, могут аллостерически взаимодействовать с ГАМК-рецептором и хлорным каналом. В присутствии бензодиазепинов возникают такие динамические межбелковые взаимодействия в ГАМК-рецепторном комплексе, которые сопровождаются усилением ГАМК-ергической синаптической передачи.

Поведенческие и электрофизиологические эффекты бензодиазепинов снижаются или предотвращаются после предварительного воздействия антагонистов ГАМК-рецепторов (например, бикакуллин).

При отсутствии ГАМК бензодиазепины не влияют на хлорную проводимость нейрональных мембран. Бензодиазепины сдвигают влево

кривую доза-эффект для ГАМК, не влияя на максимальную величину повышения хлорной проницаемости, вызываемого ГАМК.

В то же время следует отметить, что не все эффекты бензодиазепинов опосредуются ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом. В низких концентрациях бензодиазепины оказывают депрессивное действие на нейроны гиппокампа, которое не блокируется бикакуллином или микротоксином. В больших концентрациях бензодиазепины вызывают сон и амнезию, а также оказывают противосудорожные эффекты; в реализации этих эффектов могут принимать участие и другие механизмы - ингибирование поглощения аденозина, кальциевой проницаемости.

Компоненты клинического действия транквилизаторов

1. Психотропная активность

- Седативное действие
- Активирующее влияние
- Влияние на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность переживаний (включая тревогу и страх)
- Влияние на повышенную раздражительность
- Влияние на повышенную истощаемость
- Влияние на психастенические расстройства
- Влияние на депрессивную симптоматику
- Влияние на "навязчивости"
- Влияние на сенесто-ипохондрические расстройства

2. Нейровегетотропная активность

- Противосудорожное действие
- Влияние на вегетативные расстройства
- Влияние на расстройства засыпания
- Влияние на интрасомнические расстройства
- Влияние на постсомнические расстройства
- Миорелаксирующее действие

"ИДЕАЛЬНЫЙ" ТРАНКВИЛИЗАТОР

Требования к идеальному транквилизатору

- Высокоэффективен при лечении тревожных расстройств
- Оказывает селективное анксиолитическое действие
- Оказывает стресспротекторное влияние (также при эпизодическом применении)
- Высокая безопасность, определяемая возможностью приема без использования дополнительных методов исследования
- Хорошая переносимость
- Наличие "дополнительных" лечебных свойств (вегетотропное, активирующее, сомнолентное и т.д.)
- Оптимальные параметры фармакокинетики
- Оптимальная курсовая стоимость
- Эффективность при проведении монотерапии

- В качестве противосудорожного средства - $T_{1/2}$ должен быть длительным
- В качестве снотворного средства - необходимо быстрое наступление эффекта
- Для препарата, принимаемого эпизодически, - быстро наступающий эффект и средняя продолжительность действия
- Для длительного курсового лечения - учитывать психотропную активность

Распределение препаратов по основным фармакологическим свойствам и "терапевтические индексы" основных БДТ

По выраженности противотревожного действия:

Феназепам=альпразолам > диазепам > хлордиазепоксид > медазепам = грандаксин > темазепам > оксазепам > нитразепам >клоназепам.

По выраженности снотворного действия:

Нитразепам > темазепам > диазепам > хлордиазепоксид > клоназепам > оксазепам.

По выраженности противосудорожного действия:

Клоназепам > диазепам > нитразепам > темазепам > хлордиазепоксид > оксазепам.

По выраженности миорелаксирующего действия:

Диазепам > хлордиазепоксид > клоназепам > нитразепам > темазепам > оксазепам.

Частота и интенсивность побочных эффектов:

Оксазепам > феназепам > темазепам > лоразепам > клоназепам > нитразепам > хлордиазепоксид > диазепам > медазепам > грандаксин.

Таблица 1

"Терапевтические индексы" некоторых БДТ*

Препараты	Соотношение седативная/анксиолитическая активность	Соотношение миорелаксирующая/анксиолитическая активность
Альпразолам	8,06	8,7
Диазепам	3,7	3,6
Медазепам	4,4	2,7
Лоразепам	3,5	4,5
Феназепам	3,7	7,5
Грандаксин	7,9	7,6

Наименьший терапевтический индекс соответствует препарату с более избирательной анксиолитической активностью.

Таблица 2

Фармакокинетика основных бензодиазепинов

Исходный препарат и периоды полувыведения, ч	Клинически значимые метаболиты и периоды полувыведения, ч	Скорость наступления эффекта	Примерные эквивалентные дозы, мг
<i>Длительного действия</i>			
Хлордиазепоксид (5-30)	Дезметилхлорзепид (5-30) Демоксепам (14-59) Дезметилдиазепам (36-200) Оксазепам (5-15)	Средняя	10
Диазепам (20-100)	Дезметилдиазепам (36-200) Оксазепам (5-15) Темазепам (9,5-12,5)	Очень высокая	5
Клоразепат	Дезметилдиазепам (36-200) Оксазепам (5-15)	Высокая	7,5
Клоназепам (30-60)	—	Средняя	2
<i>Средней продолжительности действия</i>			
Альпразолам (12-15)	ОН-альпразолам Дезметилальпразолам	Высокая	0,5
Лоразепам (10-20)	—	Средняя	1
Оксазепам (4.....15)	—	Низкая	15
Темазепам (8-22)	—	Низкая	15
Грандаксин (8 10)	—	Высокая	50
<i>Сверхкороткого действия</i>			
Триазолам (3-5)	Гидрокситриазолам	Высокая	0,5

Диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, медазепам (рудотель) требуют коррекции доз у пожилых пациентов и при печеночной недостаточности (диметилирование в печени). При применении тофизопама коррекцию дозы можно не проводить, т.к. он метаболизируется путем глюкуронизации.

Применение транквилизаторов при основных патологиях

Транквилизаторы, являясь препаратами для борьбы с тревожными состояниями, нашли применение при следующих патологиях:

- Соматические (ИБС, ГБ, заболевания ЖКТ)
- Интоксикационные (алкогольные психозы)
- Психогенные (невроз страха); инволюционные психозы

Данные о применении транквилизаторов в лечении ИБС

По данным российских авторов (Скворцов К.Ю., 2001), у 34% больных стабильной стенокардией напряжения выявлен сформировавшийся синдром психологической депрессии, выраженность которого нарастала параллельно усугублению коронарной недостаточности. Результаты корреляционного и регрессионного анализа свидетельствуют о сильной прямой зависимости длительности преходящей безболезненной ишемии миокарда от выраженности психологической депрессии.

Задача применения транквилизаторов при ИБС - улучшить течение ИБС (снизить число приступов стенокардии, повысить толерантность к физическим нагрузкам, нормализовать сон). Применение транквилизаторов обусловлено существованием корреляций между возникновением ИБС и преморбидными свойствами личности. Получены данные о применении транквилизаторов у больных ИБС.

Обсуждаются следующие показания к применению БДТ при ИБС:

Тревожно-депрессивный синдром (препараты выбора):

- Транквилизаторы
- Транквилизаторы + нейролептики (эглонил по 100 мг/2-3р)

Лечение кардиофобических расстройств:

- Наличие у БДТ миорелаксирующего и холинергического эффектов ухудшает состояние пациентов
- Необходимо наличие у препарата активизирующие противотревожного действия и вегетотропного влияния
- Необходимо влияние на идеаторный компонент навязчивостей
- Препарат должен улучшать коронарный кровоток-

Лечение депрессивных расстройств с "тоскливым" радикалом:

- Транквилизаторы + нейролептик (эглонил) - 2-3 нед.
- Антидепрессант (пиразидол).

Астенодепрессивные расстройства:

- Транквилизатор + антидепрессант (азафен - 75-100 мг/сутки), затем перевод на монотерапию грандаксином (100-150 мг/сутки)
- Необходимо наличие активирующего противотревожного действия и вегетотропного влияния

Таблица 3

Эффективность БДТ у больных ИБС (реланиум, феназепам, тазепам, рудотель, грандаксин) (Зайцев В.П. и соавт., 1991)

Нарушения у больных ИБС	Эффективность БДТ*, %
Тревога	88,6
Кардиофобии (независимо от степени)	52,6
Ипохондрии	35,7
Ипохондрии (тяжелой степени)	15,4
Астения	52,0
Депрессия (легкая степень)	72,2

* В среднем для 5 препаратов (длительность курса 5-6 недель).

- Феназепам ухудшал состояние больных (сонливость, атаксия)
- Сульширид (у 3% больных) вызывал ажитированность
- Не использовать трициклические антидепрессанты (амитриптилин, мелипрамин) - тахикардия, запоры, задержка мочи
- Наиболее безопасна терапия грандаксином, анксиолитиком со стимулирующей активностью.

Данные о применении транквилизаторов в лечении аритмий

- **Меерсон Ф.З., Скибицкий В.В., 1992** - доказано, что активаторы ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы (БДТ)* **оказывают антиаритмический эффект** (2-3-недельный курс), снижая частоту экстрасистол
- Потенцируют эффект антиаритмических препаратов Ib и IV класса.

Применение транквилизаторов при гипертонической болезни

Показан хороший эффект при применении транквилизаторов при ГБ мягкой и умеренной формы.

Задачи лечения ГБ:

- Не ухудшить КЖ больных

- Способствовать устранению тревоги, жалоб астенического, соматовегетативного и депрессивного характера
- Способствовать снижению АД
- Способствовать снижению variability АД и ЧСС.

Данные о применении тофизопама (грандаксина) при заболеваниях ЖКТ

1. Эффективным средством коррекции синдрома тревожности и вегетативных дисфункций у больных с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта является грандаксин.

2. Нетипичный бензодиазепин тофизопам (грандаксин) оказывает положительное влияние на скорость транзита по кишечнику у больных с синдромом раздраженной кишки, особенно при ускоренном пассаже.

3. Клинические проявления функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта находятся в тесной корреляционной связи с выраженностью синдрома тревоги.

Побочные эффекты при применении транквилизаторов

Механизмы развития побочных эффектов

1. Снижение возбудимости лимбико-ретикулярного комплекса, гипоталамуса и таламуса, торможение полисинаптических рефлексов на уровне спинальных рецепторных систем.

2. Снижение активности дофаминергической и адренергической медиации.

3. Активация эндогенных адаптивных систем.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Большинство транквилизаторов не влияют на сердечно-сосудистую систему, за исключением парентерального назначения седуксена, который может вызывать брадикардию, тахикардию, гипотензию, изменения ЭКГ. При быстром увеличении дозы феназепам у пожилых возможно развитие коллапса.

Влияние на органы дыхания. Отмечено несколько случаев угнетения дыхательного центра при парентеральном введении седуксена.

Влияние на ЖКТ. Транквилизаторы, такие как диазепам и седуксен, способны вызывать запоры и тормозить моторику ЖКТ. Отмечались единичные случаи холестаза в печени.

Влияние транквилизаторов на систему крови. Мепробамат способен вызывать апластическую анемию, снижение количества тромбоцитов, агранулоцитоз.

Влияние на половую функцию. Отмечено анэякуляторное действие бензодиазепинов, особенно у лиц с поздней эякуляцией. Транквилизаторы способны снижать либидо и эрекцию. Эти эффекты исчезают после отмены транквилизаторов.

Редко при применении транквилизаторов отмечаются аллергические реакции, фотосенсибилизация, флебиты.

Неврологические побочные эффекты обусловлены индивидуальной повышенной чувствительностью, длительным приемом высоких доз или однократным парентеральным введением. В основном зависят от выраженности миорелаксации и проявляются вялостью, адинамией, неуверенной походкой, в редких случаях - дизартрией, дисфагией, затруднениями при глотании (антагонист - прозерин п/к по 1 мл 0,05% 1-2 раза в день).

Побочные эффекты зависят от индивидуальной чувствительности, возраста больного, доз и путей введения препаратов.

Психические побочные эффекты

Возникают очень редко.

1. Парадоксальные реакции (усиление тревоги, страха, раздражительности, бессонницы, двигательного беспокойства). Это индивидуальные биохимические реакции, поэтому они сохраняются при замене на другой транквилизатор, а также могут отмечаться у родственников больного.

2. Снижение настроения. У 2,4% может возникать эйфория.

3. При длительном приеме - враждебность, ярость.

Бензодиазепиновая зависимость

Истинная физическая зависимость при употреблении обычных доз классических бензодиазепинов возникает редко (менее 2%) при длительности приема менее 3 месяцев. Чаще это обусловлено идиосинক্রазией, предшествующим злоупотреблением алкоголем или транквилизаторами. Чаще физическую зависимость вызывают диазепам, адьпразолам, лоразепам. Физическая зависимость и абстинентный синдром свидетельствуют о том, что больной в течение 1 месяца или более принимал бензодиазепиновый транквилизатор в дозе, в 2-3 раза превышающей терапевтическую.

Признаки зависимости от бензодиазепиновых транквилизаторов

1. Непреодолимая тяга к препарату или аналогам.

2. Развитие толерантности (необходимо увеличение дозы).

3. Психическая зависимость. Активные поиски препарата, необходимость иметь его под рукой.

Физическая зависимость - появление абстинентного синдрома при интоксикации.

Синдром отмены транквилизаторов

Внезапное прекращение приема транквилизаторов, особенно бензодиазепинового ряда, почти у половины больных вызывает синдром отмены, который характеризуется следующими проявлениями: **невротические проявления** - развива-

ются на 12-й день после отмены и продолжают от 1 до 20 дней. Жалобы: тоска, злобное настроение (95%), тремор (42%), бессонница, усиление потоотделения, мышечные боли. **Психотические реакции** - формируются на 3-12-й день после отмены, длятся 7-21 день. Клиника: делирий, параноидный бред, эпилептические припадки. Психотические проявления синдрома отмены транквилизаторов встречаются очень редко (1 на 50 млн.).

Лечение синдрома отмены транквилизаторов

1. Назначить замещающие дозы барбитуратов.
2. Возврат к привычной дозе транквилизатора и постепенная его отмена - по 10-20% каждый 2-3-й день.
3. Замена на длительно действующий транквилизатор с постепенным снижением дозы.

Таблица 4

Клиника синдрома отмены БДТ

Симптом	Частота, %	Время появления	Длительность, сут.	Клиника
Тревожность	100	1 -е сутки	3-14	Беспокойство, предчувствие беды
Мышечная слабость	100	1-е сутки	3-14	Появляется при малейшей нагрузке
Тремор	100	1 -е сутки	3-14	Выраженный, ритмичный, мелко-размашистый, ослабевает в покое
Ортостатические реакции	60	1-е сутки	3-14	При резком вставании, снижаются САД и ДАД
Анорексия	50	1-2-е сутки	3-8	Обычно сочетается с повторной рвотой
Психоз или делирий	Очень редко	3-8-е сутки	3-14	Напоминает алкогольный делирий

Таблица 5

Взаимодействие БДТ с другими лекарственными средствами

	Группа лекарственных препаратов	Эффект взаимодействия
БДТ	Анальгетики Снотворные Седативные Нейролептики Миорелаксанты	Потенцирование основных эффектов
БДТ	Сердечные гликозиды	Повышение кардиотоксичности СГ
БДТ	Циметидин	Угнетение печеночного метаболизма БДТ
БДТ	Оральные контрацептивы	Усиливается инактивация О.К. Замедляется окисление БДТ (Т _{1/2} седуксена увеличивается на 47%, а активных метаболитов - на 67%!)
БДТ	Гепарин	Снижается активность гепарина
БДТ	Метилксантины	Ослабляется эффект теофиллинов
БДТ	Клофелин	Усиление гипотензивного действия. Потенцирование угнетающего влияния на ЦНС
БДТ	Альфа-блокаторы	Усиление гипотензивного действия
БДТ	Бета-блокаторы	Потенцирование угнетающего влияния на ЦНС
БДТ	Антиаритмики	Усиление антиаритмической активности препаратов IV (лидокаин), IV (АК) классов
БДТ	Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия

Аминофиллин, теофиллин и кофеин могут ослаблять эффекты диазепама, лоразепама и, вероятно, остальных бензодиазепинов. Возможный механизм - угнетение ГАМК-ергической передачи вследствие конкуренции за бензодиазепиновые рецепторы.

Миорелаксанты. По некоторым данным, диазепам усиливает блокаду нервно-мышечного проведения, вызванную галламином; при применении суксаметония эффект обратный. Эти данные, однако, в дальнейшем не подтвердились. Мидазолам не влияет на блокаду нервно-мышечного проведения, вызванную панкурониумом и суксаметониумом.

Антацидные средства. Превращение клоразепата в десметилдиазепам происходит в кислой среде, поэтому антацидные средства замедляют скорость образования десметилдиазепама в желудке. Однако при длительном применении клоразепата антацидные средства, как правило, на стационарную сывороточную концентрацию десметилдиазепама не влияют. Антацидные средства могут снизить скорость (но не степень) всасывания диазепама и хлордиазепоксида. Если на фоне приема антацидных средств бензодиазепиновый препарат назначают однократно, то наступление анксиолитического эффекта может быть замедлено.

Противосудорожные средства. Вальпроевая кислота вдвое увеличивает фракцию диазепама, не связанную с белками плазмы, что теоретически должно кратковременно усилить его эффект. По некоторым данным, вальпроевая кислота замедляет метаболизм диазепама. На метаболизм клоназепама она, видимо, не влияет, хотя у некоторых больных данная комбинация вызывает сильный седативный эффект и способствует появлению абсансов. Сообщается и о выраженном седативном действии при сочетании вальпроевой кислоты с нитразепамом.

По некоторым данным, диазепам может повысить сывороточную концентрацию фенитоина; сообщалось и об обратном эффекте. Хлордиазепоксид, клоназепам и в меньшей степени нитразепам тоже повышают сывороточную концентрацию фенитоина. Фенитоин увеличивает клиренс диазепама, клоназепама, оксазепама и, вероятно, других бензодиазепинов. Карбамазепин вызывает индукцию ферментов метаболизма клоназепама, алпразолама и, вероятно, других бензодиазепинов, метаболизируемых по окислительному пути.

Противотуберкулезные средства. Изониазид снижает клиренс диазепама, триазолама и, вероятно, всех других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется путем деметилирования и гидроксирования. Рифампицин вызывает индукцию ферментов окислительного метаболизма, а потому повышает клиренс диазепама и других бензодиазепинов, метаболизируемых по окислительному пути. После недельного

курса рифампицина в дозе 600-1200 мг/сут. клиренс диазепама увеличивается в 3 раза.

При сочетании барбитуратов с бензодиазепинами происходит усиление седативного действия. Барбитураты могут вызывать индукцию ферментов метаболизма бензодиазепинов.

Курение. По данным одного ретроспективно-исследования, у курильщиков седативный эффект диазепама снижен. Однако в контролируемых испытаниях показано, что курение не влияет на метаболизм хлордиазепоксида, лоразепама и триазолама; во многих исследованиях, хотя и не во всех, то же самое показано и для диазепама. Относительно клоразепата данные противоречивы. Прием бензодиазепинов на фоне курения, скорее всего, клинических последствий не имеет. Производители никотиновых пластырей совершенно напрасно предупреждают о взаимодействии никотина и оксазепама: взаимодействие табака и бензодиазепинов практически полностью обусловлено углеводородами, которые содержатся только в табачном дыме и активируют окислительный метаболизм бензодиазепинов.

Дигоксин. Диазепам может несколько увеличить $T_{1/2}$ дигоксина. Описан случай, когда такой же эффект оказал алпразолам, однако при массовом исследовании это не подтвердилось.

Дисульфирам замедляет метаболизм хлордиазепоксида, диазепама и, вероятно, других бензодиазепинов, метаболизируемых путем деметилирования и гидроксирования. На метаболизм лоразепама и оксазепама, который происходит путем конъюгации (в частности, с глюкуроновой кислотой), дисульфирам не влияет.

Этанол. Сочетание бензодиазепинов с этанолом вызывает выраженную психическую и двигательную заторможенность, угнетение дыхания. По некоторым данным, наименее выражен этот эффект у темазепама. Фармакокинетическое взаимодействие этанола с бензодиазепинами сложно, механизмы его не вполне ясны; здесь важен характер употребления алкоголя (при однократном употреблении - ингибирование метаболизма бензодиазепинов, при систематическом - активация), а также путь метаболизма конкретного препарата.

H_2 -блокаторы. Циметидин замедляет метаболизм хлордиазепоксида, диазепама, дезалкилфлуразепама (активного метаболита флуразепама), нитразепама, алпразолама и триазолама. Сведения о взаимодействии с мидазоламом противоречивы. Циметидин не влияет на метаболизм оксазепама, лоразепама и темазепама, но может замедлить всасывание лоразепама в ЖКТ. Если необходимо одновременно назначить бензодиазепины и H_2 -блокаторы, то предпочтительнее фамотидин или ранитидин. Циметидин слабее взаимодействует с теми бензодиазепинами, которые метаболизируются путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (например, лоразепам).

Гепарин. У здоровых, нормально питающихся людей на фоне введения гепарина возможно увеличение свободной фракции диазепама, хлордиазепоксида и оксазепама (но не лоразепама). Клинически этот эффект, как правило, не проявляется, поскольку усиление эффекта бензодиазепинов кратковременно.

Леводопа. Имеются единичные сообщения о том, что бензодиазепины могут ослабить антипаркинсоническое действие леводопы.

Пероральные контрацептивы снижают клиренс диазепама и хлордиазепоксида. По данным одного из исследований, клиренс триазолама и алпразолама у женщин, принимавших пероральные контрацептивы, не меняется, однако $T_{1/2}$ алпразолама возрастает на 29%. Сведения о препаратах, метаболизируемых путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (лоразепам, оксазепам, темазепам), противоречивы.

Трициклические антидепрессанты. При назначении алпразолама может возрасти сывороточная концентрация имипрамина. Взаимодействий с другими антидепрессантами не описано.

Бета-адреноблокаторы. Пропранолол может снизить клиренс диазепама, но не алпразолама и лоразепама. Метопролол тоже снижает клиренс диазепама, атенолол - нет. Взаимодействие с бета-адреноблокаторами более выражено у бензодиазепинов, метаболизируемых путем М-деметилирования и М-деалкилирования (диазепам, флуразепам).

Характеристика препаратов

Алпразолам

Действие: транквилизирующее, незначительная седация, антидепрессивное; эффективен при агорафобии и паническом расстройстве.

Показания. Неврозы всех видов, особенно с тревожным синдромом, нервное напряжение, тревога при психосоматических заболеваниях, эндогенные психозы, спазмы, ригидность мышц, контрактуры, эклампсия, судорожные состояния, двигательное беспокойство, расстройства сна, премедикация, начинающиеся преждевременные роды, облегчение родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, тяжелые нарушения функции печени и почек, миастения, порфирия, беременность, грудное вскармливание, глаукома, злоупотребление алкоголем, тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность, атаксия.

Побочные эффекты. Лихорадка, нарушения сна, повышенная утомляемость и слабость, нарушения памяти, депрессия, мышечная слабость, тремор, атаксия, желтуха, снижение аппетита, нарушение функции печени, недержание кала или задержка мочи, тошнота, рвота, диарея или запор. Реже-двигательное возбуждение, раздражительность, галлюцинации.

Дозы. Разовая - 0,25-0,5 мг, ср.-сут. 1-2 мг.

Гидроксизин (небензодиазепиновый)

Действие: седативное, миорелаксирующее, противорвотное, анальгезирующее, антигистаминное, противозудное.

Показания. Тревожный синдром, нервное напряжение, тревога при психосоматических заболеваниях, премедикация, возбудимость, раздражительность, зудящий дерматит.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, острая форма порфирии, беременность, грудное вскармливание, глаукома, гиперплазия простаты.

Побочные эффекты. Нарушения сна, сонливость, повышенная утомляемость и слабость, мышечная слабость, тремор, головная боль, сухость во рту. Реже — спутанность сознания.

Дозы. Внутрь, в/м - 25-100 мг в несколько приемов (в общей практике). В психиатрии - 100-300 мг.

Диазепам

Показания. Неврозы всех видов, особенно с тревожным синдромом, нервное напряжение, тревога при психосоматических заболеваниях, эндогенные психозы, спазмы, ригидность мышц, контрактуры, эклампсия, судорожные состояния, двигательное беспокойство, расстройства сна, премедикация, начинающиеся преждевременные роды, облегчение родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, тяжелые нарушения функции печени и почек, миастения, порфирия, беременность, грудное вскармливание, глаукома, злоупотребление алкоголем, тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность, атаксия.

Побочные эффекты. Лихорадка, нарушения сна, повышенная утомляемость и слабость, нарушения памяти, депрессия, мышечная слабость, тремор, атаксия, желтуха, снижение аппетита, нарушение функции печени, недержание кала или задержка мочи, тошнота, рвота, диарея или запор. Реже-двигательное возбуждение, раздражительность, галлюцинации.

Дозы. Внутрь: разовая - 5-10 мг, ср.-сут. 30 мг (макс. - 60 мг). В/м, в/в: ср.-разовая - 10 мг (макс. - 30 мг), ср.-сут.- 30 мг (макс. - 70 мг).

Клоразепат

Сильный анксиолитик, миорелаксирующий и седативный эффекты слабые.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же, что у диазепама.

Дозы. Ср. доза для взрослых - 30 мг в сут., нач. доза для пожилых и ослабленных - 3,75 мг на ночь.

Лоразепам

Показания, противопоказания и побочные эффекты - те же.

Противопоказан пациентам до 18 лет.

Дозы. Нач. доза - 2 мг в 2-3 приема внутрь, при необходимости дозу повышают до 6 мг/сут; пожилым и ослабленным - не более 0,5 мг в сутки.

Медазепам

Хорошо переносится ослабленными больными, пожилыми, так как миорелаксирующее действие выражено в значительно меньшей степени, чем у других бензодиазепинов. Благодаря этому применяется в качестве дневного транквилизатора.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же.

Дозы. Разовая доза - 10-20 мг, ср.-сут. - 20-30 мг. Пожилым и пациентам с нарушенной функцией почек - по 5-10 мг 1-2 раза в день или 10 мг на ночь.

Оксазепам

Уступает диазепаму по силе транквилизирующего действия. Применяют главным образом в амбулаторной практике. При длительном применении необходим контроль функции печени и состояния крови.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же.

Дозы. Разовая — 5—10 мг, ср.-сут. - 20—40 мг. Пожилым и пациентам с нарушением функции почек - по 10 мг 2-3 раза в день или по 10-20 мг на ночь.

Тофизопам

Обладает выраженной вегетостабилизирующей и стресспротективной активностью; оказывает значительное противотревожное действие, но не вызывает сонливости, не расслабляет мышцы, не дает противосудорожного эффекта. В связи с этим препарат относят к дневным транквилизаторам.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же.

Дозы. Разовая - 50-100 мг, ср.-сут. - 150-300 мг (в 2-3 приема).

Феназепам

Выраженное анксиолитическое и седативное действие; превосходит по транквилизирующей активности большинство др. препаратов этой группы.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же.

Дозы. Разовая - 0,5-1 мг, ср.-сут. - 2-3 мг, макс, доза 10 мг/сут.

Хлордиазепоксид

Выраженное анксиолитическое действие; повышает аппетит; слабые болеутоляющие свойства.

Показания, противопоказания и побочные эффекты те же.

Противопоказан при синдроме ночного апноэ.

Дозы. Разовая-5-10 мг, ср.-сут. -30-50 мг в 3-4 приема.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И.* Рецепторы. 1999.
2. *Райский В.А.* Психотропные средства в клинике внутренних болезней. 1988.
3. *Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С.* Осложнения психофармакологической терапии. 1988.
4. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. 2000.
5. *Кулешова Э.В.* Применение грандаксина для лечения больных ИБС // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - № 5.
6. *Осипенко М.Ф., Храмов Ю.А., Макарова Т.А., Вдовенко Е.Г.* Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний ЖКТ // Терапевтический архив. - Том 72.
7. *Шейдер Р., Гринблат Д., Сироло Д.* Зависимость от транквилизаторов и снотворных // Психиатрия / Под редакцией Шейдера Р.- 1998.
8. *Сироло Д., Шейдер Р., Гринблат Д.* Лекарственные взаимодействия психотропных средств // Психиатрия / Под ред. Шейдера Р.-1998.