

Опыт применения алпразолама в комплексной терапии психических расстройств

Тювина Н.А., Данилов Д.С., Балабанова В.В., Прохорова С.В., Коробкова И.Г.

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

РЕЗЮМЕ. Проанализированы данные литературы, характеризующие особенности механизма действия алпразолама, его психотропные эффекты, переносимость, возможности его применения при различных психических расстройствах, подтвержденные многочисленными научными исследованиями. Представлен собственный опыт использования алпразолама, преимущественно в сочетании с препаратами других психофармакологических групп (антидепрессантами, нейролептиками, антиконвульсантами), при психических заболеваниях: депрессиях различного генеза, расстройствах тревожно-фобического спектра, навязчивостях. Показаны высокая эффективность и хорошая переносимость алпразолама у 124 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в психиатрической клинике, отсутствие синдрома зависимости и синдрома отмены при использовании небольших суточных доз препарата (от 0,5 до 1,5 мг).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алпразолам, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство, шизофрения, аффективные расстройства.

КОНТАКТ: Нина Аркадьевна Тювина (nativina@yandex.ru).

Транквилизаторы (бензодиазепины) составляют один из основных классов психотропных средств и используются в клинической медицине уже более 50 лет. В настоящее время применяется около 30 различных препаратов бензодиазепиновой структуры (анксиолитиков и гипнотиков). Несмотря на то что в 1983 г. ВОЗ признала способность бензодиазепинов вызывать лекарственную зависимость, тем не менее они до сих пор широко используются не только в психиатрии, но и в других областях медицины, а в целом ряде случаев являются незаменимыми. Разработка антидепрессантов с выраженным анксиолитическим действием (особенно селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), анксиолитиков и гипнотиков небензодиазепиновой структуры способствовала некоторому вытеснению бензодиазепинов из лечебной практики, однако благодаря специфическому механизму действия, обеспечивающему высокую и быстро развивающуюся психотропную активность и хорошую переносимость, они неизменно занимают свою нишу в терапии психических расстройств невротического уровня.

В спектре действия бензодиазепинов традиционно выделяется несколько основных эффектов: анксиолитический (противотревожный), седативный, снотворный, миорелаксирующий, противосудорожный и амнестический. В настоящее время для клинической практики наиболее важны их анксиолитическое и снотворное действия, тогда как остальные почти не используются или рассматриваются в качестве побочных эффектов [10].

Алпразолам – типичный представитель бензодиазепиновых анксиолитиков – в разной степени обладает всеми свойствами препаратов данной группы. Основным же для него является анксиолитическое действие. Алпразолам относится к высокопотентным бензодиазепинам, то есть выраженный анксиолитический эффект развивается при использовании невысоких доз препарата. Это объясняется тем, что алпразолам имеет более высокое сродство к специфическим бензодиазепиновым рецепторам [1]. Существуют и другие свойства, отличающие алпразолам от прочих представителей данной группы: средняя длительность действия, менее выраженная седация и поведенческая токсичность. Эти особенности позволяют широко использовать алпразолам

в том числе и в амбулаторной практике. Кроме того, в терапии психических расстройств используется способность алпразолама ослаблять проявления депрессии. Считается, что алпразолам является единственным бензодиазепиновым транквилизатором, проявляющим антидепрессивную активность [44].

Спектр клинических эффектов алпразолама, как и других бензодиазепинов, основан на модуляции ГАМК_A-рецепторов, за которой следуют вторичные нейрохимические и гормональные перестройки. Обсуждается, что стимуляция ГАМК-рецепторов приводит к изменению активности моноаминергической системы [10]. Одновременно описывается ослабление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [57]. Длительное применение бензодиазепинов, в том числе алпразолама, приводит к снижению чувствительности ГАМК-рецепторов [34]. На этом основано развитие феномена привыкания. Однако считается, что толерантность формируется не ко всем эффектам бензодиазепинов. Она безусловна в отношении снотворного, миорелаксирующего и противосудорожного действия и оспаривается в отношении анксиолитического эффекта [10]. И действительно, многие больные длительно принимают алпразолам для ослабления тревоги без снижения эффективности лечения.

Предполагается, что за счет избирательного воздействия на $\alpha 2$ - и $\alpha 3$ -субъединицы ГАМК_A-рецепторов реализуется антидепрессивный эффект алпразолама, отсутствующий в спектре психотропной активности других транквилизаторов, действие которых связано со стимуляцией ГАМК_A-рецепторов [44].

Интересны данные о биполярности нейрохимического действия алпразолама в зависимости от исходного эмоционального состояния: при депрессии препарат способствует усилению норадренергической активности (особенно в префронтальной коре и гиппокампе), а при тревоге приводит к ее ослаблению [46].

Бензодиазепины не обладают сродством к дофаминовым, серотониновым, холинергическим, адренергическим, гистаминовым и другим рецепторам ЦНС и вегетативной нервной системы. Это определяет отсутствие при их применении побочных эффектов, столь характерных для других классов психотропных средств.

Средний период достижения максимальной концентрации алпразолама в крови составляет 1,5 часа [35, 36]. Благодаря высокой липофильности препарата, как и другие бензодиазепины, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, что объясняет быстрое наступление его терапевтического эффекта. Алпразолам относится к бензодиазепинам средней продолжительности действия: средний период полувыведения препарата составляет 11 часов [19].

По данным различных литературных источников, алпразолам обладает уникальным, по сравнению с другими транквилизаторами, спектром психотропной активности [2, 11]. Препарат наиболее эффективен в терапии расстройств, клиническая картина которых преимущественно определяется тревожной симптоматикой различной степени выраженности. К таким состояниям относятся прежде всего паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, различные тревожно-депрессивные состояния, в том числе реактивные и соматогенные. Кроме того, алпразолам зарекомендовал себя в лечении обсессивно-компульсивного расстройства, изолированных фобий, абстинентных состояний.

Об эффективности алпразолама при лечении панического расстройства свидетельствуют результаты многочисленных сравнительных исследований [45]. В ряде исследований [11] указывается, что при лечении панического расстройства, по сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами, алпразолам в большей степени уменьшает частоту развития панических атак, сокращает выраженность тревожной и депрессивной симптоматики. Если принимать во внимание случаи частичного улучшения, то алпразолам оказывается эффективным в 80% случаев [9, 15]. Считается, что в этом отношении действие алпразолама сопоставимо только с клоназепамом [7, 11]. Установлено, что алпразолам в средней дозе от 4 до 7 мг/сут. эффективнее плацебо в течение 4-х недель наблюдения [12]. При этом не было отмечено прямой зависимости между концентрацией препарата в крови и эффективностью терапии. Это означает, что эффективность лечения в большей степени зависит не от дозы препарата, а от клинико-психопатологических факторов. Кроме того, указывается, что препарат действует не только на тревогу ожидания, но и на симптоматику самих панических приступов, уменьшая их тяжесть и предотвращая развитие повторных панических атак [6]. Диапазон доз алпразолама при терапии панического расстройства шире, чем при лечении других тревожных состояний, и составляет до 10 мг/сут. (в среднем 2–6 мг/сут.) [1, 47], разделенных на 3–4 приема.

Многочисленные исследования посвящены применению алпразолама при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР). Симптоматика ГТР эффективно редуцируется на терапии алпразоламом в среднесуточной дозировке 0,5–4,0 мг, разделенных на 3–4 приема, в различных возрастных группах больных, что подтверждается результатами многочисленных плацебо-контролируемых исследований [14, 24, 25, 26, 29]. При этом установлено, что, по сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами, применение алпразолама сопровождается меньшим количеством побочных эффектов [6, 14, 27, 32]. Следует отметить и сравнительно быстрое наступление

эффекта, проявляющееся уже в течение первой недели лечения [33]. Несмотря на высокую эффективность алпразолама в терапии ГТР, в настоящее время предпочтение при лечении данной патологии отдается антидепрессантам [3, 48, 49]. Однако и в этом случае роль бензодиазепинов в лечении ГТР нельзя недооценивать. Учитывая тот факт, что эффект антидепрессантов проявляется только через несколько недель после начала терапии, использование бензодиазепинов в начале лечения для купирования тревоги и бессонницы пока не имеет альтернативы. В связи с риском развития лекарственной зависимости рекомендуется использовать алпразолам в течение нескольких недель с последующей постепенной отменой. В случаях, когда этого периода недостаточно для развития стойкого терапевтического эффекта, возможно и более длительное применение препарата при условии тщательного динамического наблюдения.

В исследовании эффективности алпразолама у больных с ГТР, проявляющимся синдромом раздраженного кишечника, через 4 недели терапии отмечалось значительное уменьшение как симптомов тревоги (у 98% пациентов), так и жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (у 89% пациентов) [58]. Препарат также зарекомендовал себя при лечении тревоги в рамках алкогольных абстинентных состояний [40].

В литературе неоднократно упоминается, что, помимо собственно анксиолитического эффекта, препарат обладает также и антидепрессивным действием, которое не было выявлено у других транквилизаторов [6, 17, 41, 60]. Его наличие было обнаружено вскоре после активного внедрения алпразолама в клиническую практику и подтвердилось в целом ряде дальнейших исследований. Имеются указания на эффективность алпразолама не только при невротических, но и при эндогенных депрессиях [6]. При этом его эффект сопоставим с трицическими антидепрессантами [17, 39, 53, 55]. Многие авторы указывают на предпочтительность его использования при синдромах, в структуре которых наблюдается сочетание тревожной и депрессивной симптоматики [4, 5, 10].

Имеются данные, указывающие на эффективность алпразолама в терапии предменструального синдрома [30, 37].

Описано успешное использование алпразолама в лечении острых стрессовых и обсессивно-компульсивных расстройств. При этом препарат назначался либо в начале курса в дополнение к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) для купирования выраженной тревоги, либо в качестве монотерапии при резистентности или непереносимости СИОЗС [16, 42]. Однако, несмотря на выдвигаемые предположения, алпразолам оказался неэффективным при лечении посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [23].

Получены данные о применении алпразолама в качестве корректора экстрапирамидной симптоматики (особенно острой дистонии и акатизии), вызванной приемом нейролептиков [38]. Однако при наличии других высокоэффективных средств коррекции нейролептического синдрома алпразолам не может рассматриваться в качестве препарата первого ряда.

Наиболее часто встречающимися побочными явлениями при терапии алпразоламом являются

седация и сонливость [31], что объясняется взаимодействием препарата с ГАМК_A-рецепторами. На протяжении курса лечения вышеуказанные побочные эффекты снижаются в значительной степени.

Прекращение регулярного приема алпразолама следует 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 [54]. В ряде исследований [43, 48, 54] отмечается, что снижение дозы бензодиазепиновых транквилизаторов может сопровождаться синдромом отмены и возвращением клинических проявлений основного заболевания, особенно в случаях резкого прекращения терапии.

Несмотря на распространенное представление об имеющемся риске формирования лекарственной зависимости, данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что частота зависимости среди пациентов, получающих алпразолам, относительно невелика [50, 51, 52]. Авторы отмечают, что зависимость от бензодиазепинов явление сравнительно редкое и встречается в основном у лиц, злоупотребляющих алкоголем или наркотическими средствами.

Следует упомянуть и некоторые другие побочные эффекты алпразолама. Ряд исследований выявил ухудшение процессов восприятия и воспроизведения новой информации [28, 56]. Эту особенность необходимо учитывать при управлении автомобилем [18]. Важно отметить и взаимодействие алпразолама с алкоголем, т.к. многие пациенты с тревожной симптоматикой самостоятельно прибегают к приему алкоголя для облегчения состояния. Их сочетанное употребление приводит к значительному ухудшению результатов при выполнении психологических тестов [20], а у ряда пациентов увеличивает агрессию и раздражительность [21, 22].

Таким образом, как показывают многочисленные данные, в том числе последних лет, алпразолам остается достаточно популярным и эффективным транквилизатором. Однако многие вопросы требуют уточнения и дополнительного изучения. В частности, нуждается в рассмотрении место алпразолама в комплексной терапии психических расстройств наряду с новыми препаратами из других психофармакологических групп. Остаются не совсем ясными вопросы, касающиеся применяемых дозировок алпразолама, возможной длительности его использования, а также частоты и условий формирования зависимости.

Цель исследования: анализ применения алпразолама в комплексной терапии различных психических расстройств для уточнения показаний к его назначению.

Изучены истории болезни 124 пациентов, находившихся на стационарном (58 чел. – 46,8%) и амбулаторном (66 чел. – 53,2%) лечении в психиатрической клинике им. С.С. Корсакова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и принимавших алпразолам на определенной стадии терапии. Всем больным было проведено тщательное психиатрическое и соматоневрологическое обследование с применением необходимых параклинических методов для оценки эффективности терапии и возможных побочных явлений.

Среди пациентов было 74 женщины (59,7%) и 50 (40,3%) мужчин в возрасте от 26 до 70 лет. Длительность

заболеваний составляла от 2 месяцев до 40 лет.

По результатам оценки психических расстройств по МКБ-10 больные распределились следующим образом: шизофрения F20 установлена у 24 пациентов (19,4%), из них параноидная F20.0 – у 10 (8,1%), вялотекущая F21 – у 14 (11,3%); аффективные расстройства F3 – у 46 (37,2%), в том числе депрессивный эпизод различной степени тяжести F32 – у 8 (6,5%), рекуррентное депрессивное расстройство F33 – у 26 (21,0%), биполярное расстройство F31 – у 12 (9,7%); органические поражения головного мозга F06 – у 6 (4,8%), из них тревожное органическое расстройство F06.4 – у 4 (6,4%), органическое расстройство личности F07.0 – у 2 (1,6%); психогенные расстройства F4 – у 48 (38,7%), в том числе паническое расстройство F41.0 – у 16 (12,9%), генерализованное тревожное расстройство F41.1 – у 4 (3,2%), обсессивно-компульсивное расстройство F42.2 – у 2 (1,6%), нарушения адаптации в виде депрессивной F43.21 и тревожно-депрессивной реакции F43.22 – у 26 (21,0%).

Все пациенты получали лечение психотропными препаратами различных фармакологических групп в соответствии с ведущим психопатологическим синдромом. В составе комплексной терапии в качестве основного или вспомогательного средства всем больным назначался алпразолам в суточной дозе от 0,5 до 1,5 мг в 2–3 приема¹. Около половины пациентов 59 чел. (47,6%) заболели впервые: у них выявлены впервые возникший депрессивный эпизод (8), нарушения адаптации (26), невротические тревожно-фобические расстройства (14), органические расстройства (4), шизофрения вялотекущая (5) и параноидная (2). Эти больные до поступления в клинику практически не получали (за исключением некоторых рекомендаций неврологов) психотропных средств, в том числе транквилизаторов. Остальные пациенты ранее принимали различные препараты, включая бензодиазепины, однако ни у одного из пациентов на момент обращения в клинику не было зафиксировано симптомов сформированной лекарственной зависимости.

При назначении алпразолама учитывались прежде всего его анксиолитический и антидепрессивный эффекты. Слабо выраженное седативное, снотворное, миорелаксирующее и амнестическое действие, особенно в малых дозах, дало возможность использовать его в качестве дневного транквилизатора у амбулаторных больных, в том числе работающих.

Как известно, одним из основных показаний к применению алпразолама является генерализованное тревожное расстройство (ГТР), однако критерии диагностики ГТР до сих пор являются спорными [3], а тревога часто присутствует при других формах неврозов и депрессии. В нашем исследовании больных с таким диагнозом было мало, и все они принимали алпразолам в сочетании с антидепрессантами из группы СИОЗС, в основном пароксетином. Противотревожный эффект этих антидепрессантов сравним с алпразоламом [48], однако он проявляется через несколько недель после начала терапии. В первые же недели лечения может усиливаться тревога и нарушиться сон. Именно в этот период назначение транквилизаторов, и в частности алпразолама, не имеет альтернативы. Длительность лече-

¹ В исследовании был использован препарат алпразолам производства ОАО «Органика».

ния у больных с ГТР – от двух недель до двух месяцев в средней дозе 0,75 мг в сутки (по 0,25 мг 3 раза в день).

При лечении пациентов с паническим расстройством применялись дозы до 1 мг в сутки, в 3–4 приема. Длительность терапии составляла от 3 до 8 месяцев. Наблюдение больных в динамике показывает, что вначале довольно быстро исчезают панические атаки, затем постепенно редуцируется тревожное ожидание приступа, уменьшаются страхи и, соответственно, исчезает избегающее поведение. В ряде случаев при наличии симптомов депрессии и в целях профилактики панических атак дополнительно назначались антидепрессанты из группы СИОЗС, в частности ципралекс.

При обсессивно-компульсивном расстройстве алпразолам (доза – 0,5 мг в сутки) в одном случае использовался в сочетании с флуоксетином в течение 1 месяца, затем в связи с недостаточной эффективностью была произведена замена терапии. В другом случае у больной с разнообразными навязчивостями (страхи, представления, компульсии) в сочетании с паническими атаками и избегающим поведением алпразолам в дозе до 1,5 мг в сутки в сочетании с этаперазином до 8 мг в сутки успешно применялся в течение длительного времени (более 4 лет) практически с полной редукцией симптоматики и восстановлением социального функционирования, при отсутствии симптомов зависимости.

Пациенты с депрессивными расстройствами, включая эндогенные и невротические депрессии, в нашем исследовании составили более половины всех наблюдений – 58,2%. В большинстве случаев в структуре депрессивного синдрома отмечались симптомы тревоги, что и являлось показанием для назначения алпразолама, особенно в первые недели терапии, до наступления анксиолитического эффекта антидепрессантов. При первичном депрессивном эпизоде и рекуррентной депрессии алпразолам применялся в основном в составе комплексной терапии наряду с антидепрессантами различных поколений (мапротилин, азафен, пароксетин, миртазапин, симбалта, вальдоксан и др.), небольшими дозами некоторых нейролептиков (сульпирид). В ряде случаев при нарушениях сна дополнительно назначались гипнотики (зопиклон). Лечение депрессии в рамках биполярного расстройства (БАР) имело свои особенности с учетом возможности перехода в маниакальную фазу, особенно при БАР-I. Использовались антидепрессанты, не вызывающие инверсию аффекта (азафен, вальдоксан, феварин). Уже в ходе купирующей терапии назначались антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин), антипсихотики (кветиапин, оланзапин), которые больные продолжали принимать в период ремиссии в качестве поддерживающей терапии. При БАР-II депрессивную симптоматику купировали антидепрессантами из группы СИОЗС, венлафаксином, вальдоксаном в комплексе с алпразоламом, оказывающим анксиолитическое действие, особенно в первые недели терапии до развития собственных эффектов антидепрессантов, и потенцирующим их антидепрессивную активность [5]. Из антиконвульсантов предпочтение отдавалось ламотриджину и препаратам вальпроевой кислоты, из антипсихотиков – кветиапину. Почти в половине случаев невротической депрессии (12 чел.) алпразолам использовался в качестве монотерапии, в дозе 0,75–1 мг в течение 4–7 недель с хорошим эффектом, т.е. практически полным выздоровлением.

Это лишний раз свидетельствует о наличии у алпразолама антидепрессивного эффекта.

У многих больных с депрессией отмечались симптомы соматической тревоги (включая соматизированную депрессию), которые исчезали вместе с психической тревогой. Возможно, в этом случае можно говорить о вегетотропном действии алпразолама, как и других бензодиазепинов (феназепам, диазепам). Возможно и другое объяснение: вместе с тревогой уходит и ее сомато-вегетативное «сопровождение».

В анамнезе многих пациентов с паническим расстройством, тревожно-фобическими нарушениями, рекуррентной депрессией отмечались эпизоды эффективного применения алпразолама с тианептином с довольно быстрой редукцией симптоматики и восстановлением социального функционирования.

При органических поражениях головного мозга алпразолам использовался в качестве противотревожного и успокаивающего средства в сочетании с малыми дозами седативных антипсихотиков (клозапин, оланзапин), ноотропами. Длительность терапии – не более месяца, суточные дозы – до 0,75 мг. Антипсихотики в этих случаях назначались в качестве корректоров поведения, а алпразолам «смягчал» побочные эффекты.

При вялотекущей шизофрении алпразолам назначался в рамках полиморфного неврозоподобного синдрома, в составе которого отмечались тревожно-фобические, панические, обсессивно-компульсивные и депрессивные нарушения. Как правило, он использовался в сочетании с антидепрессантами (рексетин, миртазапин, амитриптилин), нейролептиками (сульпирид, сонапакс, хлорпротиксен, кветиапин), гипнотиками (зопиклон, золпидем), короткими курсами от двух до четырех недель в дозе 0,5–0,75 мг в сутки.

Особую группу составляли больные параноидной шизофренией, которым алпразолам назначался в дополнение к нейролептикам (клозапин, оланзапин, палиперидон, рисперидон) в качестве противотревожного средства и потенцирующего седативный эффект. Это позволяло снизить дозы антипсихотиков, что особенно важно при проведении лечения в амбулаторных условиях в целях улучшения социальной адаптации и качества жизни. Курсы терапии различной длительности, от двух недель до нескольких месяцев, в зависимости от показаний, дозы препарата – 1–1,5 мг в сутки.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что алпразолам обладает высокой анксиолитической активностью даже в малых дозах при незначительной выраженности седативного и гипнотического эффектов, что позволяет его использование в качестве дневного транквилизатора и анксиолитика у больных с широким спектром тревожно-фобических и панических расстройств различного генеза. Алпразолам выгодно отличается от других бензодиазепинов наличием антидепрессивного действия, поэтому может применяться для лечения не только тревожных, но и депрессивных расстройств. Отмечается хорошая переносимость и высокая безопасность препарата, а также практическое отсутствие риска возникновения лекарственной зависимости при использовании малых доз и строгом соблюдении показаний к применению. Алпразолам можно назначать в стационарных и амбулаторных условиях, как короткими курсами, так и длительно, в зависимости от характера психических нарушений.

Список литературы

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. – М.: Бино, 2004. – 416 с.
2. 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.
3. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. – № 1. – С. 56–64.
4. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И. и др. Лекарственные средства в психиатрии. – Киев: Здоров'я; Харьков: Торсинг, 1997. – 288 с.
5. Данилов Д.С. Оптимизация терапии депрессий на современном этапе развития психиатрии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 1:22–27.
6. Калинин В.В. Препарат Ксанакс (Алпразолам): Применение в клинической практике // Новые лекарственные препараты. 1998; 12:15–28.
7. Калинин В.В. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Бино, 2002. – С. 409–431.
8. Калинин В.В., Засорина М.А., Волошин В.М. и др. Симптоматика панического расстройства, алекситимия и эффективность терапии алпразоламом // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993; 3(3):100–106.
9. Калинин В.В., Максимова М.А. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993; 3(2):128–142.
10. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. / Под ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика, 2006. – 1648 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 560 с.
12. Мосолов С.Н. Алпразолам – первый бензодиазепин с тимоанксиолитическим эффектом // Врач. 1999; 8:23–24.
13. Фурсов Б.Б., Палсуев О.О. Применение алпразолама в клинической практике // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012; 22(1):95–100.
14. Aden G.C., Thein S.G. Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety // J. Clin. Psychiatry. 1980; 41:245–248.
15. Ballenger J., Burrows G., DuPont R. et al. Outcome of panic disorder // Archives General Psychiatry. – 1988; 45(5):413–421.
16. Bandelow B. The medical treatment of obsessive-compulsive disorder and anxiety // CNS Spectr. 2008; 9(Suppl 14):37–46.
17. 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; 158:110–113.
18. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G. et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use // Lancet. 1998; 352:1331–1336.
19. Baselt R.S., Cravey R.H. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. – Foster City, CA: Chemical Toxicology Institute, 1995.
20. 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; 6:219–228.
21. Bond A.J., Silveira J.C. The combination of alprazolam and alcohol on behavioral aggression // J. Stud. Alcohol. 1993; 11(Suppl):30–39.
22. 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; 35:117–123.
23. Bruce T.J., Spiegel D.A., Gregg S.F., Nuzzarelli A. Predictors of alprazolam discontinuation with and without cognitive behavior therapy in panic disorder // Am. J. Psychiatry. 1995; 152:1156–1160.
24. Chouinard G.F., Annable L., Fontaine R. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study // Psychopharmacology. – 1982; 77(3):229–233.
25. Cohn J.B. Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder // Current Therapeutic Research. – 1984; 35:100–112.
26. Cohn J.B. Double-Blind Efficacy and Safety Study Comparing Alprazolam, Diazepam and Placebo in Clinically Anxious Patients // Journal Clinical Psychiatry. – 1981; 42(9):347–351.
27. 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; 47:409–412.
28. Curran H.V. Benzodiazepines, memory and mood: A review // Psychopharmacology. 1991; 105:1–8.
29. Davison K., Farquharson R.G., Khan M.C. A double blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of anxious out-patients // Psychopharmacology. – 1983; 80(4):308–310.
30. Diegoli M.S.C., da Fonseca A.M., Diegoli C.A. et al. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome // Int. J. Gynecol. Obstet. 1998; 62:63–67.
31. Edwards J.G., Inman W.H.W., Pearce G.L. et al. Prescription-event monitoring of 10895 patients treated with alprazolam // Br. J. Psychiatry. 1991; 158:387–392.
32. Elie R., Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety // J. Clin. Psychopharmacol. 1984; 4:125–129.
33. Enkelman R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder // Psychopharmacology. 1991; 105:428–432.
34. Galpern W.R., Miller L.G., Greenblatt D.J. et al. Differential effects of chronic lorazepam and alprazolam on benzodiazepine binding and GABA_A-receptor function // British Journal Pharmacology. – 1990; 101(4):839–842.
35. Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Harmatz J.S. et al. Alprazolam pharmacokinetics, metabolism, and plasma levels: clinical implications // Journal Clinical Psychiatry. – 1993; 54 (Suppl.):4–11.
36. Greenblatt D.J., Wright C.E. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications // Clinical Pharmacokinetics. – 1993; 24(6):453–471.
37. Harrison W.M., Endicott J., Nee J. Treatment of dysphoria with alprazolam. A controlled study // Arch. Gen. Psychiatry. 1990; 47:270–275.
38. Jordan H.W., Williams B.C. Tardive dyskinesia successfully treated with alprazolam // Journal National Medical Association. – 1990; 82(9): 673–675.
39. Keller M.B., Lavori P.W., Goldenberg I.M. et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo // Journal Affective Disorders. – 1993; 28(1):27–38.
40. Kolin I.S., Linet O.J. Double-blind comparison of alprazolam and diazepam for subchronic withdrawal from alcohol // J. Clin. Psychiatry. 1981; 42:169–173.
41. Laakman G., Faltermaier-Temzel M., Bossert-Zaudig S. et al. Treatment of depressive outpatients with lorazepam, alprazolam, amitriptyline and placebo // Psychopharmacology. 1995; 120:109–115.
42. 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].
43. McLeod D.R., Hoehn-Saric R., Zimmerli W.D. et al. Treatment effects of alprazolam and imipramine: Physiological vs subjective changes in patients with generalized anxiety disorder // Biol Psychiatry 1990; 28:849–861.
44. Mühler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential // Neuropharmacology. – 2012; 62(1):42–53.
45. Moylan S., Giorlando F., Nordfarn T. et al. The role of alprazolam for the treatment of panic disorder in Australia // Australian New Zealand Journal Psychiatry. – 2012; 46(3):212–224.
46. Petty F., Trivedi M.H., Fulton M. et al. Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? // Biological Psychiatry. – 1995; 38(9):578–591.
47. Physicians' desk reference. – Montvale, N.J.: P. Medical Economics Data Production Company, 1995.
48. Rickels K., Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation // J.Clin.Psychopharmacol. 1998; 2:12–18.
49. Rocca P., Fonzo V., Scotta M. et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1997; 95(5):44–450.
50. Romach M.K., Busto U.E., Sobell L.C. et al. Long-term alprazolam use: Abuse, dependence or treatment? // Psychopharmacol. Bull. 1991; 27:391–395.
51. Romach M., Busto U., Somer G. et al. Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam // Am. J. Psychiatry. 1995; 152:1161–1167.
52. Sellers E.M., Ciraulo D.A., DuPont R.L. et al. Alprazolam and benzodiazepine dependence // J. Clin. Psychiatry. 1993; 54(Suppl 10):64–75.
53. Singh A.N., Nair N.P., Suranyi-Cadotte B. et al. A double blind comparison of alprazolam and amitriptyline hydrochloride in the treatment of nonpsychotic depression // Canadian Journal Psychiatry. – 1988; 33(3):218–222.
54. Spiegel D.A. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment // J Clin Psychopharmacol 1999; 19:175–225.
55. Srisurapanont M., Boonyanaruthee V. Alprazolam and standard antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of the antidepressant effect // Journal Medical Association Thailand. – 1997; 80(3):183–188.
56. Sumner D.D. Benzodiazepine-induced persisting amnesic disorder: Are older adults at risk? // Arch. Psychiat. Nursing. 1998; 12:119–125.
57. Surwit R.S., McCubbin J.A., Kuhn C.M. et al. Alprazolam reduces stress hyperglycemia in ob/ob mice // Psychosomatic Medicine. – 1986; 48(3-4):278–282.
58. 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; 52:502–508.
59. Torres-Ruiz A.T. A double-blind study of alprazolam and lorazepam in the treatment of anxiety // J. Clin. Psychiatry. 1983; 44:60–62.
60. Weissman M.M., Prusoff B., Sholomskas A.J. et al. A double-blind clinical trial of alprazolam, or placebo in the depressed elderly // J. Clin. Psychopharmacol. 1992; 12:175–182.

Experience of alprazolam usage in a complex therapy of psychiatric disorders.

N. A. Tuvina, D.S. Danilov, V.V. Balabanova, S.V. Prochorova, I.G. Korobkova

Department of Psychiatry and Addiction

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

SUMMARY: Literary data, defining peculiarities of alprazolam action, its psychotropic effects, tolerability, possibility of its usage in various psychiatric disorders proved by numerous studies, were analyzed. Our own experience of alprazolam use, mainly in combination with drugs of other psychopharmacological groups (antidepressants, neuroleptics, anticonvulsants) in the treatment of psychiatric disorders: depressions of various genesis, disorders of anxiety and phobic spectrum, obsessions was represented. 124 psychiatric in- and outpatients showed high efficacy and good tolerability of small daily doses (from 0.5 to 1.5 mg) of alprazolam and the absence of dependence and withdrawal syndrome.

KEY-WORDS: alprazolam, panic disorder, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, acute stress disorder, schizophrenia, affective disorder.

CONTACT: N.A. Tuvina (natuvina@yandex.ru).