

Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов

Городничев А.В., Костюкова Е.Г.

Московский НИИ психиатрии Минздрава России, отдел терапии психических заболеваний

РЕЗЮМЕ В статье в историческом аспекте освещаются вопросы клинического применения бензодиазепиновых транквилизаторов и детально описываются свойства оригинального отечественного препарата этой группы – феназепама. Показано место феназепама в ряду современных анксиолитических средств. На основании данных литературы дан анализ его клинического применения в различных областях психиатрии и у больных с соматическими заболеваниями.

С появлением в 60-ых годах бензодиазепиновых транквилизаторов практически завершилась психофармакологическая революция. К возникшим несколько раньше нейролептикам и антидепрессантам добавилась группа транквилизаторов, что позволило специалистам в области психического здоровья сформировать широкий арсенал лекарственных средств для лечения психических расстройств. В нашей стране наиболее известным и изученным бензодиазепиновым транквилизатором является отечественный препарат Феназепам. Изучение свойств Феназепама началось в ряде ведущих клиник страны, в том числе и Московском НИИ психиатрии, с 1976 года. Уже первые исследования [1,2,3], проведенные в нашей клинике с вовлечением значительного количества больных (143 пациента) убедительно показали, что препарат обладает быстрой (3–5 дней) и выраженной способностью редуцировать тревогу, страх, различные нарушения сна, вегетативные расстройства, сенесто-ипохондрический и обсессивный синдромы. Таким образом, открытие бензодиазепиновых транквилизаторов позволило существенно расширить возможности психиатра, особенно в области малой психиатрии (неврозы, обсессивно – компульсивное расстройство, постстрессовые расстройства и др.).

Однако после десятилетий широкого и успешного применения бензодиазепинов в мировой психиатрии начали возникать и проблемы, связанные с применением этой группы препаратов. Так, бесконтрольное, зачастую неоправданное применение этой группы лекарств привело к злоупотреблению ими и формированию зависимости.

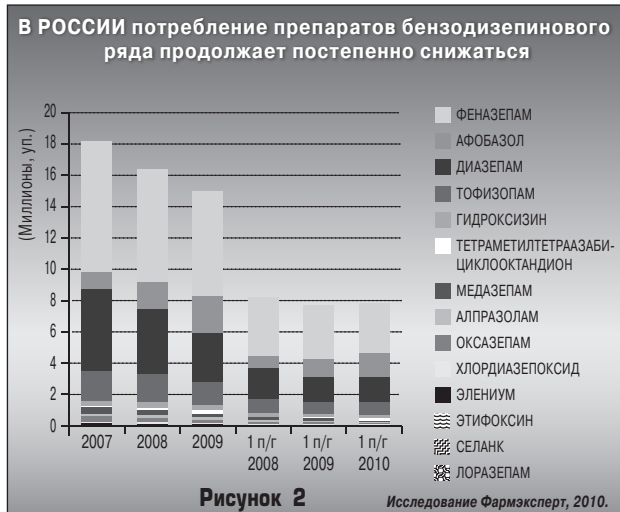
Трагичность судьбы бензодиазепиновых транквилизаторов заключается в том, что помимо мощного и быстрого фармакотерапевтического действия эти препараты обладают и некоторым аддиктивным потенциалом. Способность производных бензодиазепинов вызывать формирование лекарственной зависимости, широко описана в литературе [4,5,6,7,8]. Однако дать взвешенную оценку этого эффекта еще предстоит.

В настоящее время проделана большая работа по определению длительности курсов терапии бензодиазепинами, так как основной проблемой, приводящей к формированию зависимости, является необоснованно длительный прием этой группы транквилизаторов. Так, в широко известном исследовании Balter M.B. [9] показано, что в США к 1979 году более 15% пациентов, принимавших бензодиазепины, получали их более 1 года, а к 1990 году это число увеличилось до четверти всех принимавших анксиолитики.

При проведении фармакоэпидемиологического исследования амбулаторных больных выявлено, что среди пациентов, принимавших производные бензодиазепина, лишь 5,6% принимали их менее полугода, а остальные получали их в течение более длительных сроков [10]. Приведенные данные убедительно показывают, что проблема злоупотребления препаратами данной группы связана в первую очередь с неоправданно длительными курсами лечения.

Начиная с 90-ых годов, в связи с описанными проблемами, большинство международных и отечественных рекомендаций предлагает резко ограничить длительность лечения бензодиазепиновыми транквилизаторами до 1 месяца или даже 1–2 недель для купирования острой симптоматики [7, 11, 12]. Был проведен ряд мероприятий, ограничивающих частоту назначений, приведших, однако к спорным результатам. Так, программа, проводившаяся в штате Нью-Йорк с 1988 по 1990 годы, ограничивающая выписку рецептов на транквилизаторы, привела к снижению их употребления на 57%, однако, параллельно увеличилось употребление других психоактивных веществ, в первую очередь барбитуратов и алкоголя [13]. При этом, несмотря на появление новых высокоэффективных психотропных препаратов, в первую очередь антидепрессантов последних поколений (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН) и прегабалина, спектр применения бензодиазепиновых транквилизаторов остается широким и охватывает практически все нозологии. В области малой психиатрии бензо-





дiazепины остаются незаменимыми. В последние годы в США и Европейском союзе применение (выпуска рецептов на бензодиазепины) остается достаточно стабильным (рис. 1), в то время как в России – неуклонно снижается (рис. 2).

По мнению А.Б. Смулевича с соавт. (1976) [14], бензодиазепиновые транквилизаторы принципиально не отличаются по спектру психотропной активности, а особенности их терапевтического действия зависят от мощности анксиолитического эффекта. Феназепам, по данным Ю.И. Вихляева, Т.А. Ворониной [10], в этом отношении является одним из наиболее высокопотентных (мощных) транквилизаторов. В свете проблем, связанных со злоупотреблением бензодиазепиновыми транквилизаторами, современные руководства рекомендуют использование препаратов этой группы с длительным периодом полувыведения, к которым относится Феназепам [15]. Кроме того, важным фактором для возможности гибкого применения препарата является существование его инъекционной формы.

Мишенью действия Феназепама являются ГАМК-ергические рецепторы. В связи с тем, что ГАМК-ергические синапсы распространены практически во всех отделах головного мозга (кора, мозжечок, лимбическая система, базальные ганглии и др.), препарат воздействует на большую часть функций головного мозга.

Как все производные 1,4-бензодиазепина, Феназепам обладает следующими эффектами: анксиолитическим, антиобсессивным, седативным, снотворным, вегетотропным, противосудорожным, миорелаксирующим. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ, время достижения максимальной концентрации Феназепама в крови от 1 до 2 часов, период полувыведения из организма от 6 до 10 часов, экскреция препарата в основном осуществляется через почки.

Главной клинической мишенью Феназепама является тревожный синдром любого происхождения (неврозы, депрессия, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, социальная фобия, обсессивно – компульсивное расстройство, психозы). По анксиолитическому действию Феназепам является одним из наиболее мощных транквилизаторов, сопоставимым по активности с лоразепамом, выгодно отличаясь от него длительностью эффекта, более чем в 2 раза превосходит диазепам, в 5 раз клоназепам и нитразепам [11]. В 1988 году был сделан обзор 15 клинических исследований, включивших более полутора тысяч пациентов [16]. В большинстве случаев (60%) Феназепам

применялся в виде монотерапии, в 40% комбинировался с препаратами других групп (нейролептики, антидепрессанты, нормотимики). Суточные дозы составляли в среднем 3–5 мг/сут. В результате проведенного лечения значительное улучшение было зарегистрировано у 63,3%, у 28,8% эффект был незначительным и лишь у 7,9% эффект отсутствовал. Наиболее эффективным Феназепам оказался при лечении психических нарушений невротического уровня, в структуре которых преобладала тревога. Уже в первые дни после назначения Феназепама наблюдалось значительное уменьшение тревожного напряжения, раздражительности, нарушений сна, соматовегетативных расстройств. Было также отмечено, что достигнутый после одного месяца терапии эффект оказался стойким. Кроме того, было установлено, что применение препарата при аффективных расстройствах оказалось эффективным в случае преобладания в структуре депрессивного синдрома тревоги и, наоборот, наименее действенным – при преобладании в клинической картине проявлений витальной депрессии и адинамических расстройств. На основании обобщенных данных было выяснено, что использование препарата в качестве монотерапии психотических расстройств являлось малоэффективным. Таким образом, эффективность препарата снижалась, если уровень расстройств смещался от невротического уровня к психотическому.

Исследование вегетотропного действия Феназепама у пациентов невротического уровня в суточной дозе 3 мг в сравнении с диазепамом в дозе 40 мг/сут показало, что действие Феназепама проявлялось на 4–5-й день, совпадая с анксиолитическим действием. Выраженный вегетотропный эффект наступал на 10–12-й день. Применение Феназепама оказалось более действенным при симпато-адреналовой структуре вегетативного криза, чем при вагоинсулярной. По терапевтическому действию на вегетативную симптоматику Феназепам оказался более эффективным, чем диазепам [17].

Изучение действия Феназепама при агрипнических расстройствах показало отчетливое положительное влияние на все виды расстройств сна (нарушения засыпания, ночные пробуждения, ранняя бессонница), превосходящее по степени выраженности и скорости наступления все другие транквилизаторы, включая диазепам. Действие препарата, как правило, не сопровождалось утренней сонливостью и вялостью [18]. Эффективен Феназепам и при нарушениях сна алкогольного происхождения [19]. Необходимо подчеркнуть, что назначение Феназепама в качестве снотворного препарата должно учитывать рекомендованные в настоящее время ВОЗ и отечественными руководствами сроки, то есть длительностью не более 1 месяца [7, 11, 12].

В обзоре, обобщающем применение бензодиазепиновых транквилизаторов при эпилепсии, отмечается, что Феназепам успешно применяется в комбинированной терапии с антиконвульсантами для лечения различных видов припадков [19, 20]. Введение в схему Феназепама при терапии резистентных полиморфных припадков приводило к полному прекращению или уменьшению их частоты вдвое у 60% больных [21, 22].

Важную роль бензодиазепиновые транквилизаторы играют в терапии соматических и психосоматических заболеваний. Так, в обзорной работе В.А. Райского [21] отмечена высокая эффективность бензодиазепинов при тревожных, тревожно-фобических и сопровождающих их вегетативных расстройствах при сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, легочных и других заболеваниях. При этом, в за-

висимости от поставленной задачи, препарат оказывал как основное анксиолитическое, так и гипно-седативное, противосудорожное и миорелаксантное действие. Отмечено, что Феназепам в дозах 1,5–2 мг/сут превосходил по всем видам действия диазепам и нитразепам и показывал равные результаты с лоразепамом. Также было отмечено его умеренное анальгезирующее действие [23].

Широкое применение получил Феназепам в кардиологии. Основным показанием для лечения Феназепамом являются нейрогуморальные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде вегетативных пароксизмов симпатико-адреналового типа с кардиалгией, гипергидрозом, тахикардией, сопровождающихся страхом смерти и психомоторным возбуждением. Применение Феназепама в дозе 1–3 мг/сут купирует вегетативные пароксизмы, нарушения сна, кардиалгии [24]. Есть данные, что Феназепам в дозе 1,5 мг/сут оказывает антиаритмическое действие на различные нарушения сердечного ритма – предсердную, желудочковую, наджелудочковую экстрасистолию, пароксизмы мерцания предсердий. Наиболее эффективен Феназепам (69%) у пациентов с ассоциацией нарушений сердечного ритма с невротическими расстройствами [14].

Феназепам с успехом используется в комплексной терапии при ишемической болезни сердца (ИБС). Так, уже в первые дни приема препарата нормализуется ночной сон, уменьшаются тревога и страх за свою жизнь и здоровье, раздражительность, фиксация на различных проявлениях болезни. Значительное положительное действие Феназепама оказывает на вегетативно-сосудистые дисфункции – головную боль, потливость, дыхательную аритмию. Было установлено, что Феназепам при невротоподобных расстройствах у больных с ИБС более эффективен (70%) по сравнению с диазепамом (62%) и хлордиазепоксидом (49%) [25].

Бензодиазепины широко применяются в анестезиологии и реаниматологии. Их используют для предоперационной седации, в качестве вводного препарата для общей анестезии и потенцирования ее эффекта.

Феназепам применяется для седации тяжелобольных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Препарат обладает способностью блокировать механизмы психогенной провокации приступов бронхиальной астмы, которая наблюдается у 19–51% больных [26].

Феназепам используется в гинекологической практике при лечении синдрома предменструального напряжения. Показано, что он более эффективен, чем традиционно используемая гормональная терапия [27].

Наличие у Феназепама миорелаксантного действия допускает его применение при неврологических расстройствах: экстрапирамидные нарушения, повышение мышечного тонуса (поздние дискинезии, эссенциальный тремор, синдром беспокойных ног) [28]. Имеется успешный опыт применения препарата при головных болях (головная боль напряжения, мигрень, посттравматическая энцефалопатия) [29]. Наличие у бензодиазепинов седативного и вегетостатизирующего действия, способности редуцировать спастические явления, снижать содержание в желудочном соке пепсинов и соляной кислоты обосновывает их применение в гастроэнтерологической практике при лечении язвенной болезни желудка, дискинезии желудочно-кишечного тракта, неспецифического язвенного колита и др. [9]. В суточной дозе 2–3 мг Феназепам оказался эффективен при кардио- и ангионеврозах, синдроме гипервентиляции, «раздраженного желудка», «раздраженной толстой кишки», «раздраженного мочевого пузыря» [30].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о широком использовании Феназепама в общесоматической практике. Широта и многообразие клинического профиля Феназепама делает возможным его применение во многих областях медицины.

В тоже время необходимо учитывать важнейшие вопросы переносимости, нежелательных явлений, а также режим дозирования и критерии длительности курсов терапии бензодиазепинами. Производные 1,4 бензодиазепина являются одной из наиболее безопасных групп препаратов в медицине, что обусловлено «широким коридором» между терапевтическими и токсическими дозами. Данных о летальных исходах как следствии лечения Феназепамом и другими транквилизаторами в терапевтических дозах не выявлено [12], крайне редки летальные исходы при передозировке бензодиазепинами [31]. Препараты не оказывают значимого влияния на сердечно-сосудистую, печеночную, эндокринную и мочевыделительную системы [32]. Однако при назначении Феназепама стоит учитывать возможность его взаимодействия с некоторыми препаратами, применяемыми как в психиатрической, так и соматической практике. Нужно упомянуть о способности бензодиазепиновых транквилизаторов в сочетании с барбитуратами и опиатами угнетать дыхательный центр. Стоит учитывать это возможное осложнение и при назначении Феназепама у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [3, 18].

Значительно более серьезным аспектом неадекватного использования бензодиазепиновых анксиолитиков является синдром отмены. Наиболее часто этот феномен возникает при резкой отмене препарата или отмене после неоправданно длительного (более 1 месяца) курса терапии. Типичными симптомами отмены являются тревога, раздражительность, нарушения сна, головные боли, мышечные подергивания, тремор, повышенное потоотделение, головокружение [33]. В подавляющем большинстве случаев для купирования явлений синдрома отмены достаточно использовать отмененный препарат. Так, при опросе врачей общей практики и психиатров г. Москвы, из случаев, оцененных как синдром отмены, в 83% отмечалась легкая форма расстройства, не потребовавшая медикаментозного лечения. В литературе по этому вопросу существуют полярные мнения. Число пациентов с синдромом отмены колеблется от 0,1 до 100% [34]. Зачастую крайне сложно отличить явления этого феномена от проявлений основного заболевания, протекающего преимущественно с тревожной симптоматикой [35]. Чтобы избежать развития

Таблица 1.

Минимизация риска развития зависимости и синдрома отмены при применении бензодиазепиновых транквилизаторов

- ограничение длительности курса и дозы (контроль явлений тахифилаксии и скорости эскалации дозирования, включая самопроизвольное повышение дозы)
- ограничение применения у лиц с признаками зависимости к психоактивным веществам в анамнезе (алкоголь, наркотики, психостимуляторы, седативные средства и др.)
- психообразование
- постепенная отмена с карине медленной титрацией (4–6 недель)
- терапия «прикрытия» (назначение анксиолитических препаратов другого механизма действия, бета-блокаторов или бензодиазепинов с более длительным периодом полувыведения, подключение активной психотерапии)
- рациональная терапия с ограничением симптоматического подхода и полипрагмазии
- выявление пациентов с гипертрофированной установкой их на лечение и склонностью к самолечению

Мосолов С.Н. (2002)

синдрома отмены и формирования зависимости при применении бензодиазепиновых транквилизаторов, помимо ограничения курсовой длительности, можно пользоваться несколькими простыми рекомендациями, приведенными в таблице 1.

Таким образом, Феназепам эффективен при различных состояниях и имеет сферу применения практически в любой области медицины, являясь высокоэффективным, быстродействующим и безопасным средством для решения огромного количества тактических задач, с которыми

клиницисты часто сталкиваются в своей практике. В то же время не рекомендуется назначение Феназепама (как и всех производных бензодиазепаина) в качестве длительной терапии. Курс лечения препаратом не должен превышать 1 месяц [11, 12]. Очевидно, что совокупность широкого терапевтического профиля препарата, мощность и безопасность его действия по-прежнему определяют высокую востребованность Феназепама при лечении больных тревожными (невротическими) и психосоматическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатрия и психофармакотерапия. 1999; 1: 12–15.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костачева Е.А. и др. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепаина в психиатрических учреждениях // Российский психиатрический журнал. 2005; 4: 10–12.
3. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975; 311.
4. Авруцкий Г.Я., Александровский Ю.А., Березова Н.Ю. и др. Применение нового транквилизатора Феназепам в психиатрической практике // Журн невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1979; 3: 344–350.
5. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. Руководство для врачей. М.: 1988; 528.
6. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина, 1973.
7. Александровский Ю.А., Бенькович Б.И. и др. Место психофармакотерапии в лечении вегетативных дисфункций у больных с пограничными формами нервно-психических расстройств. Пароксизмальные вегетативные нарушения. М.: 1979.
8. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Богатский А.В. и др. Феназепам. Киев. 1982; 288.
9. Balter M.B., Uhlenhuth E.H. The beneficial and adverse effects of hypnotics // J Clin Psychiatry, vol.52 (Suppl.), 1991, 16–23
10. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. Фармакология Феназепама // Экспресс – информация: новые лекарственные препараты. М.: ВНИИМИ, 1978; 3: 265–279.
11. Воронина Т.А. Положение Феназепама среди препаратов бензодиазепинового ряда. Новые психотропные средства. Материалы симпозиума. Львов, 1978; 100.
12. Holmgren P., Jones A.W. J. Forensic Sci. 2003; 48: 6: 1416–1421.
13. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2: 2.
14. Смулевич А.Б., Мазеева Н.А., Голованова Л.А. и др. Дифференцированная фармакотерапия невротических состояний (сравнительная эффективность производных бензодиазепаина) // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1976; 2: 255–262.
15. Каплан Г.И., Сзод Б.Д. Клиническая психиатрия. 1994; 2: 412.
16. Костовски В. Бензодиазепины: механизмы действия и применение. 1988. С. 28–37
17. Межевитинова А.Е. Предменструальный синдром (в помощь практикующему врачу) // Гинекология. 2002; 4: 23.
18. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: 1996; 288.
19. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противозипелитические препараты, разрешенные к применению в России, Изд. 2-е, переработанное, М.: 2004; 301.
20. Пацерняк С.А. Стресс. Вегетозы. Психосоматика. СПб. АБК. 2002; 384.
21. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина. 1988; 256.
22. Руденко Г.М., Шатрова Н.Г., Лепехин В.К. Особенности психотропной активности и эффективность при лечении различных состояний оригинального отечественного транквилизатора Феназепама. Экспресс-информация: Новые лекарственные препараты. М.: ВНИИМИ. 1978; 3: 7–29.
23. Руденко Г.М., Шатрова Н.Г., Лепехин В.К. Психотропная активность и эффективность Феназепама при лечении различных состояний. Феназепам. Киев. 1982; 228–245.
24. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. Наука. 2007; 222.
25. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: 2005; 56.
26. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера. 2005; 88.
27. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера. 2005; 68.
28. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: 2005; 51.
29. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story // Brit Med J 1984; 288: 1135–1140.
30. British national formulary № 31, 1996.
31. Karobath M. Molecular basis of benzodiazepine action // Trends Neurosci. 1979; 2: 166.
32. Reidenberger M.M. Effect of requirement for triplicate prescription for benzodiazepines in New York state // Clin Pharmac and Therap. 1991; 50: 129–131.
33. Roy-Byrne P.P., Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety // Am J Med. 1988; 84: 1041–1052.
34. WHO. Programme on substance abuse. Rational use benzodiazepines. 1996.
35. Laughren T.P., Balley Y., Greenblat D.J. Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients // Acta Psychiat Scand. 1982; 65: 171–179