

# Феназепам в XXI веке: реальность и современность

А.В. Городничев

Московский НИИ психиатрии Росздрава

С появлением в 60 годах бензодиазепиновых транквилизаторов 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 [1–3], 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 обсессивно-компульсивный синдромы. Таким образом, открытие бензодиазепиновых транквилизаторов позволило существенно расширить возможности по лечению, 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 у ряда больных.

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

В настоящее время проделана большая работа по определению длительности курсов терапии бензодиазепинами, так как основной проблемой, приводящей к формированию зависимости, является необоснованно длительный приём этой группы транквилизаторов. Так, в широко известном исследовании М.В. Balter [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]. Приведённые данные убедительно показывают, что проблема злоупотребления препаратами данной группы связана в первую очередь с неоправданно длительными курсами лечения.

Начиная с 90 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 недели для купирования острой симптоматики [7, 11, 34]. Был проведён ряд мероприятий, ограничивающих частоту назначений, приведших к спорным результатам. Так, программа, проводившаяся в штате Нью-Йорк с 1988 по 1990 г., 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 [12]. 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), спектр применения бензодиазепиновых транквилизаторов остаётся широким и охватывает практически все нозологические формы. В области малой психиатрии бензодиазепины остаются незаменимыми.

По мнению А.Б. Смулевича с соавт., 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 (от термина «потенция» – возможность) 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 приёме 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 длитель-

ностью эффекта, более чем в 2 раза превосходит диазепам, в 5 раз – клоназепам и нитразепам [16]. В 1982 году был сделан обзор 15 клинических исследований, включивших более полутора тысяч пациентов [17]. 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 % пациентов, 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 [18].

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 [19]. Эффективен феназепам и при нарушениях сна алкогольного происхождения [20]. Необходимо подчеркнуть, что назначение феназепама в качестве снотворного препарата должно учитывать рекомендованные в настоящее время ВОЗ и отечественными руководствами сроки, т. е. длительность не более 1 месяца [7, 11, 34].

В обзоре, обобщающем применение бензодиазепиновых транквилизаторов при эпилепсии, отмечается, что феназепам успешно применяется в комбинированной терапии с антиконвульсантами для лечения различных видов припадков [20, 21]. Введение в схему феназепама при терапии резистентных полиморфных припадков приводило к полному прекращению или уменьшению их частоты вдвое у 60 % больных [22, 23].

Важную роль бензодиазепиновые транквилизаторы играют в терапии соматических и психосоматических заболеваний. Так, в обзорной работе В.А. Райского отмечена высокая эффективность

бензодиазепинов при тревожных, тревожно-фобических и сопровождающих их вегетативных расстройствах при сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, лёгочных и других заболеваниях. При этом, в зависимости от поставленной задачи, препарат оказывал как основное анксиолитическое, так и гипно-седативное, противосудорожное и миорелаксирующее 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 [24].

Широкое применение получил феназепам в кардиологии. Основным показанием для лечения феназепамом являются нейрогуморальные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде вегетативных пароксизмов симпато-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 [25]. 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 [26].

Феназепам с успехом используется в комплексной терапии при ишемической болезни сердца (ИБС). Так, уже в первые дни приёма препарата нормализуется ночной сон, уменьшаются тревога и страх за свою жизнь и здоровье, раздражительность, фиксация на различных проявлениях болезни. Значительное положительное действие феназепам оказывает на вегетативно-сосудистые дисфункции – головную боль, потливость, дыхательную аритмию. Было установлено, что феназепам при неврозоподобных расстройствах у больных с ИБС более эффективен (70 %) по сравнению с диазепамом (62 %) и хлордиазепоксидом (49 %) [27]. Бензодиазепины широко применяются в анестезиологии и реаниматологии. Их используют для предоперационной седации, в качестве вводного препарата для общей анестезии и потенцирования её эффекта.

Феназепам применяется для седации тяжелобольных, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Препарат обладает способностью блокировать механизмы психогенной провокации приступов бронхиальной астмы, которая наблюдается у 19–51 % больных [28].

Феназепам используется в гинекологической практике при лечении синдрома предменструального напряжения. Показано, что он более эффективен, чем традиционно используемая гормональная терапия [29].

Наличие у феназепама миорелаксирующего действия допускает его применение при неврологических расстройствах: экстрапирамидные нарушения, повышение мышечного тонуса (поздние дискинезии, эссенциальный тремор, синдром беспокойных ног) [30]. Имеется успешный опыт применения препарата при головных болях (головная боль напряжения, мигрень, посттравматическая энцефалопатия) [31]. Наличие у бензодиазепинов седативного и вегетостабилизирующего 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 язвенно-

го колита и др. [32]. В суточной дозе 2–3 мг феназепам оказался эффективен при кардио- и ангионеврозах, синдроме гипервентиляции, «раздраженного желудка», «раздраженной толстой кишки», «раздраженного мочевого пузыря» [33].

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 [34], крайне редки летальные исходы при передозировке бензодиазепинами [35]. Препараты не оказывают значимого влияния на сердечно-сосудистую, печёночную, эндокринную и мочевыделительную системы [36]. 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 obstructивными заболеваниями лёгких [3, 37].

Значительно более серьёзным 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. Наиболее типичными симптомами отмены являются тревога, раздражительность, нарушения сна, головные боли, мышечные подергивания, тремор, повышенное потоотделение, головокружение [38]. В подавляющем большинстве случаев для купирования явлений синдрома отмены достаточно использовать отменённый препарат. Так, при опросе врачей общей практики и психиатров г. Москвы, из случаев, оценённых как синдром отмены, в 83 % отмечалась лёгкая форма расстройства, не потребовавшая медикаментозного лечения [39]. В литературе по этому вопросу существуют полярные мнения. Число пациентов с синдромом отмены колеблется от 0,1 до 100 % [40, 41]. Зачастую крайне сложно отличить явления этого феномена от проявлений основного заболевания, протекающего преимущественно с тревожной симптоматикой [38].

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 бензодиазепина) в качестве длительной терапии. Курс лечения препаратом не должен превышать 1 месяц [11, 34]. 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 бензодиазепина 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. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. М.: Медицина. 1984; 288.
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. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2: 2.
13. Иванов С.В., Ильина Н.А., Бурлаков А.В. Спектр терапевтической эффективности и безопасность применения лоразепам при тревожных расстройствах // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 8: 4–22.
14. Карлов В.А., Лапин А.А. Неотложная помощь при судорожных состояниях. М.: Медицина. 1982; 143.
15. Каплан Г.И., Сэдок Б.Д. Клиническая психиатрия. 1994; 2: 412.
16. Косой М.Ю. Взаимодействие Феназепама с противосудорожными препаратами. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: 1981; 21.
17. Костовски В. Бензодиазепины: механизмы действия и применение. 1988. С. 28–37
18. Межевитинова А.Е. Предменструальный синдром (в помощь практикующему врачу) // Гинекология. 2002; 4: 23.
19. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: 1996; 288.
20. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России, Изд. 2-е, переработанное, М.: 2004; 301.
21. Пацерняк С.А. Стресс. Вегетозы. Психосоматика. СПб. АБК. 2002; 384.
22. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина. 1988; 256.
23. Руденко Г.М., Шатрова Н.Г., Лепяхин 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.
24. Руденко Г.М., Шатрова Н.Г., Лепяхин В.К. Психотропная активность и эффективность Феназепама при лечении различных состояний. Феназепам. Киев. 1982; 228–245.
25. Серединин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. Наука. 2007; 222.
26. Смулевич А.Б., Мазаева Н.А., Голованова Л.А. и др. Дифференцированная фармакотерапия невротических состояний (сравнительная эффективность производных бензодиазепина) // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1976; 2: 255–262.
27. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: 2005; 56.
28. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера. 2005; 88.
29. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине.



М.: Медиа Сфера. 2005; 68.

30. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: 2005; 51.

31. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story // Brit Med J 1984; 288: 1135–1140.

32. Balter M.B., Uhlenhuth E.H. The beneficial and adverse effects of hypnotics // J Clin Psychiatry.

33. British national formulary № 31, 1996.

34. Holmgren P., Jones A.W. J. Forensic Sci. 2003; 48: 6: 1416–1421.

35. Karobath M. Molecular basis of benzodiazepine action // Trends Neurosci. 1979; 2: 166.

36. Reidenberger M.M. Effect of requirement for triplicate prescription for benzodiazepines in New York state // Clin Pharmacol Therap. 1991; 50: 129–131.

37. Roy-Byrne P.P., Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety // Am J Med. 1988; 84: 1041–1052.

38. Schmauss C, Krieg J.C. Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine users // Psychol Med. 1987; 17: 869–873.

39. Laughren T.P., Baltey Y., Greenblat D.J. Chronic diazepam treatment in psychiatric outpatients // Acta Psychiatr Scand. 1982; 65: 171–179.

40. Wapler F. Cardiac and thoracic vascular surgery // Clin Anaesthesiol. 2003; 17; 2: 219–233.

41. WHO. Programme on substance abuse. Rational use benzodiazepines. 1996.

## Повышение эффективности амбулаторной терапии Рисполептом Конста у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями с помощью психообразовательной программы

Л.А. Бурыгина, Ю.В. Ушаков, Е.Е. Кузнецова

Психоневрологический диспансер № 21  
Центрального административного округа  
г. Москвы

### РЕЗЮМЕ

В статье приводятся сравнительные данные исследования различий клинической эффективности медикаментозной (Рисполепт Конста) и комплексной – медикаментозной (Рисполепт Конста) терапии в сочетании с психообразовательной программой у больных параноидной шизофренией в процессе длительного амбулаторного наблюдения и лечения. Исследование проводилось с помощью сравнительного ретроспективного и проспективного методов с использованием психометрических шкал у 33 больных параноидной шизофренией с частыми развёрнутыми психотического уровня обострениями. Результатами лечения больных параноидной шизофренией в активном периоде течения заболевания с использованием комплексных методов терапии пролонгированным инъекционным рисперидоном в сочетании с психообразовательной программой явилось отчётливое улучшение со-

стояния и уменьшение степени выраженности проявлений болезни на протяжении годового проспективного исследования. Хотя изменение показателей средних баллов психометрических шкал у изученных пациентов в целом было умеренным, оно достоверно отражало явную тенденцию к непрерывному постепенному улучшению в исследуемой группе больных.

### ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозная терапия больных шизофренией может рассматриваться как необходимый, но не исчерпывающий элемент адекватного терапевтического воздействия. Рациональное комбинирование фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами, с активным вовлечением больного и его родственников в лечебный процесс может способствовать увеличению эффективности долгосрочной фармакотерапии, главным образом, за счёт улучшения показателей комплаентности, и, таким образом, снижению частоты рецидивов [2, 16, 17]. Из вариантов психосоциальных стратегий для улучшения соблюдения режима терапии эксперты в качестве первой линии называют комплаенс-терапию (фокусированную бихевиоральную терапию, направленную на повышение понимания необходимости соблюдения режима терапии), программную коррекцию (например, индивидуальные социальные программы) и в качестве одной из ведущих методик – психообразовательные программы [14].

В связи с тем, что основной парадигмой лечения шизофрении в настоящее время является долгосрочная антипсихотическая терапия, несоблюдение режима лечения в значительной степени компрометирует стратегию долгосрочной терапии, отрицательно влияя на результаты лечения. Поэтому, психосоциальные мероприятия, повышающие комплаенс, становятся не менее важными, чем собственно фармакотерапия.

Сочетание медикаментозной терапии с психообразовательной работой может активизировать участие пациента в партнерстве с врачом, повысить вероятность получения ответственного согласия больного на длительное лечение и соблюдение режима терапии, стать одним из адекватных вариантов, продлевающих противорецидивный эффект [16, 18].

До настоящего времени в нашей стране расширенных сравнительных исследований, касающихся сочетания психофармакотерапии и психосоциальных вмешательств, повышающих эффективность длительной поддерживающей терапии не проводилось. Это обуславливалось трудностями сравнения эффективности различных подходов из-за больших различий в методологии исследований, с одной стороны, и с другой – слишком обширными задачами психосоциальных методик, направленными на улучшение функционирования и качества жизни больных, повышение коммуникабельности,