

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРИЕМ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ ТРАНквиЛИЗАТОРОВ, В ЧАСТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

Е. Иванова^{1, 2},

Д. Иващенко³,

Л. Савченко⁴, кандидат медицинских наук,

Е. Брюн^{4, 5}, доктор медицинских наук, профессор,

Д. Сычев⁴, доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

¹Школа молодых ученых по фармакогенетике,
фармакогеномике и персонализированной медицине
Российской медицинской академии
непрерывного образования (РМАНПО), Москва

²Научный центр психического здоровья, Москва

³Сектор прикладных проблем персонализированной
медицины НИЦ РМАНПО, Москва

⁴РМАНПО, Москва

⁵Московский научно-практический центр наркологии
Департамента здравоохранения Москвы

E-mail: iva67856@gmail.com

Описаны механизм действия, классификация, эффекты, специфические и неспецифические неблагоприятные побочные реакции на прием бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ). Рассмотрены побочные реакции, развивающиеся при лечении пациентов с синдромом отмены алкоголя. Побочные реакции на БТ развиваются у значительной части пациентов, преимущественно связаны с седативным действием препаратов и носят дозозависимый характер. В связи с этим актуально изучение факторов риска и биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие побочных реакций.

Ключевые слова: фармакология, бензодиазепины, алкоголизм, синдром отмены алкоголя, безопасность, неблагоприятные побочные реакции.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ КАК КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бензодиазепиновые транквилизаторы (БТ) широко применяются в современной психиатрии, наркологии и неврологии [1, 2]. Эффект лекарственных средств (ЛС) данной группы реализуется посредством стимуляции тормозной ГАМКергической активности в центральной нервной системе (ЦНС). При связывании БТ с рецептором гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-А учащается открытие каналов для хлорид-ионов, образуются так называемые переходные постсинаптические ингибирующие токи [3–5]. В результате происходят конформационные изменения активного центра рецептора, что потенцирует эффект ГАМК в ЦНС [3, 4]. Участок связывания расположен между α - и γ -субъединицами рецептора ГАМК-А [6]. БТ принято классифицировать по длительности выведения из организма действующего вещества и его метаболитов: различают длительно

действующие БТ (период полувыведения – $T_{1/2}$ – >24 ч: диазепам, хлордиазепоксид, феназепам), промежуточные ($T_{1/2}$ – 5–24 ч: лоразепам, алпразолам, клоназепам, оксазепам) и короткодействующие ($T_{1/2}$ – <5 ч: мидазолам, триазолам) [7, 8]. Основные эффекты БТ: транквилизирующий, миорелаксирующий, противосудорожный, гипнотический, вегетостабилизирующий [1, 9]. Препараты данной группы применяются с осторожностью и короткими курсами (от 1 нед до 1 мес) ввиду наличия побочных эффектов.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Неблагоприятная побочная реакция (НПР) – любая вредная и нежелательная для организма реакция на ЛС, применяемое в стандартных дозах с целью диагностики, лечения, профилактики или модификации физиологической функции. Метод выявления НПР значительно влияет на результат исследования – проспективные методики в несколько раз увеличивают выявляемость НПР [10]. Наиболее распространен метод спонтанных сообщений, однако существуют другие методики, в частности метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool – GTT) [11–13], основанный на учете определенных событий или показателей, которые отображаются в медицинской документации и с большой вероятностью являются следствием развившейся НПР (например, применение флумазенила – блокатора бензодиазепиновых рецепторов – является триггером развития НПР вследствие приема БТ).

Установление причинно-следственной связи между НПР и приемом ЛС с точки зрения терапии БТ особенно актуально, так как большая часть НПР при приеме БТ неспецифична. Для оценки причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием НПР наиболее широко используется шкала Наранжо (Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale – APS) [14]. С недавнего времени применяется также Ливерпульская шкала оценки причины НПР (The Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool – The Liverpool ADRCAT) [15]. Обе методики позволяют определить вероятность взаимосвязи между медицинским вмешательством и НПР.

НПР НА БТ

Наиболее распространенные побочные эффекты БТ – снижение скорости реакций; сонливость; повышенная утомляемость; увеличение массы тела; снижение либидо; нервозность; головная боль; головокружение; раздражительность; мышечная слабость; тревога; кошмарные сновидения; приступы ярости; спутанность сознания; атаксия; антероградная амнезия; формирование зависимости; синдром отмены [1, 9, 16]. Применение БТ увеличивает риск падений, что является серьезной проблемой для пожилых пациентов [17, 18]. При длительном применении побочные эффекты развиваются более чем у 90% больных [19].

Помимо перечисленных НПР, в отдельных исследованиях описаны специфические для БТ нежелательные события. Так, D. Nott и соавт. (1993) описали ишемию тканей с развитием гангрены конечностей после внутриартериального введения темазепама лицам, злоупотребляющим БТ. Прогноз был особенно неблагоприятен при введении темазепама в лучевую артерию (во всех случаях требовалась ампутация) [20]. Внутривенное введение темазепама приводило к тромбозам периферических вен (82,5% наблюдений), абсцессам кожи (34,5%), тромбозам глубоких вен (17%) [21]. У лиц, злоупотребляющих инъекциями темазепама, отмеча-

лись также блэкауты и потеря памяти (52% случаев), изменения настроения – гнев, раздражительность, склонность к агрессивному поведению (43,5%), паранойя (9%), синдром отмены (9%), бессонница (4,5%) [21].

Таким образом, спектр НПР на БТ отличается неспецифичностью и обусловлен седативным действием на ЦНС. Отрицать серьезность наблюдаемых НПР нельзя – БТ широко применяются в современной клинической практике, и создается ложное впечатление об их безопасности, что повышает риск развития дозозависимых НПР.

Особая категория пациентов, принимающих БТ, – госпитализированные лица с синдромом отмены алкоголя (СОА). Купирование данного состояния предполагает монотерапию БТ. Перекрестная толерантность к алкоголю и агонистам рецепторов ГАМК создает потенциально опасную ситуацию: такие пациенты могут не отвечать на минимальные дозировки, но повышение дозы до максимально допустимой сопряжено с высоким риском развития НПР [22]. СОА может привести к опасным для жизни осложнениям – судорожным припадкам, алкогольному психозу (Schaefer, 2013). Рациональная фармакотерапия СОА не только позволяет привести больного в стабильное состояние, но и влияет

на его комплаентность при дальнейшей терапии синдрома алкогольной зависимости [23].

БЕЗОПАСНОСТЬ БТ У ПАЦИЕНТОВ С СОА

Ниже нами подробнее рассмотрена безопасность БТ у больных с СОА. В таблице обобщены наблюдаемые НПР.

ДИАЗЕПАМ

Диазепам – наиболее распространенный БТ. G. Rubio и соавт. (2010) сравнивали эффективность и безопасность антиконвульсанта зонисамида и диазепама у пациентов с СОА. В группу диазепама вошли 20 человек. В первые 2 нед лечение проводилось в стационаре, осмотр проводился ежедневно. На 3-й неделе больных переводили на амбулаторное лечение, и они приходили на осмотр в последний (21-й) день исследования. При каждом осмотре пациентов спрашивали о НПР; связь НПР с приемом препарата оценивалась «ослепленным» клиницистом. Пациенты получали диазепам в дозе 50–130 мг/сут на 1-й неделе лечения, 20–30 мг/сут – на 2-й и 5–15 мг/сут – на 3-й. Средние дозы диазепама составили 41,2 мг/сут на 1-й неделе, 27,4 мг/сут – на 2-й и 7,5 мг/сут – на 3-й. При необходимости больные получали дополнительно 2 мг лоразепама.

Применение диазепама в настоящем исследовании было связано с такими НПР, как сонливость (у 60% пациентов), головокружение (у 30%), снижение массы тела (у 20%), анорексия (у 15%). НПР отмечались у 85% пациентов – чаще, чем у принимавших зонисамид (n=20), особенно в отношении сонливости (анорексия и снижение массы тела в группе диазепама, напротив, наблюдались реже) [24].

Выявленная частота НПР может сильно варьировать в зависимости от способов оценки НПР и размера выборки. В частности, в исследовании, включавшем в себя 19 амбулаторных пациентов с СОА, не выявлено ни одной НПР. Пациенты получали диазепам внутрь в дозе 0,50–0,75 мг/кг/сут (6 раз в сутки) со снижением дозы на 25% с 7-го по 10-й дни лечения; состояние пациентов оценивалось врачом ежедневно с 1-х по 5-е сутки, а также на 10-е сутки; забор крови для определения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и МСV проводили на 1-е и 10-е сутки. НПР не проявились ни в период лечения, ни в период отмены препарата (аналогично не выявлено НПР во 2-й группе – 18 человек, получавших баклофен) [25].

M. Lucht и соавт. (2003) сравнивали применение карбамазепина/тиаприда, клонетиазола, диазепама у пациентов с концентрацией алкоголя в выдыхаемом воздухе <1 г/л и применение тиаприда/карбамазепина у лиц с концентрацией алкоголя в выдыхаемом воздухе ≥1 г/л. Диазепам получали 34 человека, лечение проводилось в течение 9 дней (исключение составил 1 пациент, получавший диазепам в течение 13 сут). Дозы определяли в зависимости от наличия симптомов и их выраженности; в 1-е сутки – 10–90 мг (в среднем – 39,9 мг), на 2-е сутки – 25–90 мг (в среднем – 59,7 мг). Состояние больных оценивалось ежедневно. При использовании диазепама НПР не наблюдали [26].

Таким образом, в приведенных исследованиях диазепам не вызывал серьезных, жизнеугрожающих НПР. В то же время распространенность нетяжелых, безопасных для жизни НПР диазепама до конца не выяснена. Частота подобных НПР диазепама варьирует от 0 до 85% в разных исследованиях, что зависит от субъективного мнения исследователей и выбранного способа выявления НПР.

Частота отдельных НПР на БТ при лечении СОА

Применяемый БТ	НПР	Частота данной НПР; n (%)	Источник
Диазепам	Отсутствуют	0	[25]
Клоназепам	Головокружение/вялость	10 (26,3)	[31]
	Атаксия	9 (23,7)	
	Бессонница	5 (13,2)	
	Дисфория/аффективные колебания	6 (15,8)	
	Парестезии	4 (10,5)	
	Тошнота	3 (7,9)	
	Гриппоподобные симптомы	3 (7,9)	
	Беспокойство, тревога	2 (5,3)	
Лоразепам, мидазолам	Брадикардия	5 (15,2)	[32]
	Гипотензия	4 (12,1)	
Хлордиазепоксид, лоразепам	Головокружение	1	[29]
	Вялость	1	
Диазепам	Отсутствуют	0	[26]
Лоразепам	Седация	1 (2,7)	[27]
Лоразепам	Седация	Нет данных	[28]
Лоразепам, хлордиазепоксид	Гепатотоксичность	0	[30]
Диазепам	Сонливость	12 (60)	[24]
	Головокружение	6 (30)	
	Снижение массы тела	4 (20)	
	Анорексия	3 (15)	
Диазепам, алпрозолам, хлордиазепоксид, клоназепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам	Гипотензия	30,3%	[34]

ЛОРАЗЕПАМ

Лоразепам — БТ с промежуточным $T_{1/2}$. Преимуществом данного препарата является то, что он не метаболизируется в печени и поэтому не противопоказан при печеночной недостаточности, нередкой у больных хроническим алкоголизмом [1, 2, 8].

G. Martinotti и соавт. (2010) в мультицентровом исследовании сравнивали применение лоразепама, прегабалина и тиаприда при СОА. Лоразепам получал 21 человек; НПР отмечены у 1 пациента — избыточное седативное действие, что не привело к отмене препарата. Ни у одного пациента не выявлено симптомов отмены лоразепама. Максимальная доза составляла 10 мг/сут; доза у каждого пациента определялась тяжестью состояния по CIWA-Ag (шкала оценки тяжести СОА). Допускался дополнительный прием диазепам в дозе 0,75 мг/кг внутрь (число баллов по CIWA-Ag — >10, несмотря на проведенную терапию, либо повышение числа баллов по CIWA-Ag в течение первых 2 ч). Длительность лечения составляла 14 дней. В начале лечения и на 14-е сутки проводились лабораторные и инструментальные исследования (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ); по их результатам значимых различий между группами не было. Жалобы пациентов учитывались, тяжесть состояния оценивалась ежедневно в первые 7 дней, а также на 14-й день [27].

В исследовании, проведенном с участием амбулаторных пациентов зрелого возраста без тяжелой сопутствующей патологии с длительным стажем алкоголизма, включая лиц с судорожными припадками при СОА в анамнезе, сравнивали эффекты лоразепама и габапентина. Длительность лечения составляла 4 сут, лоразепам получали 28 человек, его дозы в среднем составили 7,6 мг в 1-е сутки, 7,3 мг — на 2-е, 7 мг — на 3-и, 5,3 мг — на 4-е. Наблюдение проводилось по 12-й день включительно с момента начала лечения (с 1 по 5-е сутки — ежедневно, а также на 7-е и 12-е сутки). При каждом визите отмечали жалобы пациентов, а также результаты по шкале EPS (Epworth Sleepiness Scale — Эпвортская шкала дневной сонливости) и по визуальным аналоговым шкалам (по ним, в частности, оценивали способность к выполнению работы). Причинно-следственную связь между НПР и приемом лоразепама оценивал «ослепленный» клиницист. Пациенты, принимавшие лоразепам, чаще предъявляли жалобы на чрезмерное седативное действие препарата, чем получавшие габапентин [28].

При сравнении действия лоразепама (по 8 мг/сут в первые 2 сут со снижением дозы на 2 мг каждые 2 сут; n=50) и хлордiazепоксид (по 80 мг/сут со снижением дозы на 20 мг каждые 2 сут; n=50) в исследовании С. Kuntag и соавт. (2001) состояние больных оценивалось 3 раза в сутки в течение 12 дней (4 дня после приема последней дозы препарата). Безопасность лечения определяли по перечню симптомов, выполняемому врачом с учетом как данных наблюдения, так и жалоб пациента: делирий, судорожные припадки, головокружение, усталость, дневная сонливость, головная боль, снижение остроты зрения, абдоминальные боли и симптомы диспепсии, боли другой локализации. Измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД, проводили лабораторные исследования. Помимо БТ, пациенты получали витамины (V_1 — 100 мг/сут, V_6 — 50 мг/сут, V_{12} — 1 мг/сут, V_3 — 50 мг/сут). В группе хлордiazепоксид 1 пациент испытывал тяжелое головокружение; в группе лоразепама 1 предъявлял жалобы на усталость, вялость. Другие возможные НПР на БТ были временными и проходили без лечения. ЧСС, АД у пациен-

тов, получавших лоразепам, и у лиц, получавших хлордiazепоксид, существенно не различались. Не было значительных отклонений от нормы и по результатам лабораторных тестов (анализы крови, мочи, тесты на функцию печени, определение уровня глюкозы, электролитов), в указанных группах эти данные существенно не различались. Уровни АЛТ и АСТ к концу лечения снизились. В связи с отсутствием контрольной группы и схожими НПР при приеме лоразепама и хлордiazепоксид по данным литературы авторы статьи не выделяли упомянутые неблагоприятные события, как НПР на БТ [29].

В исследовании R. Ramanujam и соавт. (2015) вошли 60 человек (30 пациентов получали лоразепам, 30 — хлордiazепоксид). Лоразепам назначали в дозе 8 мг/сут на первые 2 дня с последующим снижением дозы на 2 мг каждые 2 сут, хлордiazепоксид — в дозе 80 мг/сут на первые 2 дня со снижением дозы на 20 мг каждые 2 сут. Все пациенты получали также инъекции витаминов. Оценивали состояние печени — определяли уровни общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, глобулинов, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы. Ни лоразепам, ни хлордiazепоксид не оказывали гепатотоксического действия; значимых различий данных исследований, проведенных в начале и конце лечения, не обнаружено [30].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при применении лоразепама в лечении СОА основные НПР связаны с избыточной седацией. Подобные НПР развиваются у сравнительно небольшого числа пациентов. В случаях применения в терапевтических дозах лоразепам не оказывает значимого токсического действия на печень у подавляющего большинства больных.

ДРУГИЕ БТ

U. Vonnet и соавт. (2011) сравнивали эффекты клоназепама и клонетиазола. В группу клоназепама вошли 38 пациентов, дозы клоназепама различались в зависимости от тяжести симптомов; в среднем в 1-е сутки доза составляла 2,8 мг и впоследствии снижалась на 0,5 мг каждые сутки. При бессоннице, аффективных колебаниях, тревожности назначали бутирофенон (20–40 мг). В 1-е сутки состояние пациентов (АД, ЧСС, наличие тремора, гипергидроза, тревожности и других симптомов) оценивали каждый час, затем — 3 раза в сутки. При применении клоназепама отмечались следующие НПР: головокружение и вялость (26,3% наблюдений), атакия (23,7%), бессонница (13,2%), дисфория и аффективные колебания (15,8%), парестезии (10,5%), тошнота (7,9%), гриппоподобные симптомы (7,9%), тревога (5,3%). В группе пациентов, получавших клонетиазол, эти события наблюдались практически с той же частотой. Все НПР были легкой или умеренной тяжести, не привели к отмене препарата. Между пациентами обеих групп не было значимых различий по результатам лабораторных тестов и ЭКГ [31].

При инфузионной терапии СОА с применением БТ (мидазолам либо алпрозолам) в ретроспективном исследовании А. Crispo и соавт. (2014) БТ получали 33 человека, не подвергавшиеся интубации при текущем эпизоде отмены; сравнение проводилось с группой из 28 человек, получавших дексметомидин. Из всех НПР учитывались только брадикардия и гипотензия (по данным историй болезни). Средняя общая доза БТ в эквиваленте лоразепама составила 105 мг, средний темп инфузии — 2,1 мг/ч, средняя длительность инфузионной терапии — 55,5 ч. Некоторые пациенты получали галоперидол, оланзапин, клонидин и фенобарбитал. В 1-е сутки брадикар-

дия (ЧСС < 50 в минуту) отмечалась у 5 (15,2%) пациентов, гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) – у 4 (12,1%). В группе БТ брадикардия и гипотензия отмечались значительно реже, чем в группе дексметомидина. Отдельного сравнения НПР при приеме мидазолама и алпрозолама не проводилось. В связи с назначением дополнительных препаратов в дополнение к основной терапии невозможно точно установить, являлись ли брадикардия и гипотензия следствием применения БТ [32].

В исследовании с участием 167 пациентов отделения интенсивной терапии оценивали эффективность и безопасность разных вариантов симптом-регулируемого протокола назначения БТ (назначение доз в зависимости от наличия и тяжести симптомов). Из 167 человек у 135 (данные собраны ретроспективно, на основании историй болезни) использовался протокол, основанный на количестве баллов по CIWA-Ag (шкала оценки тяжести COA): ≤ 10 – от 1 до 3 мг БТ в эквиваленте лоразепама через каждые 6 ч, 8 раз; от 11 до 14 баллов – 2 мг БТ внутривенно, через 10 мин при необходимости – повторно, не более 10 мг/ч; ≥ 15 – 4 мг БТ внутривенно, через 10 мин при необходимости – повторно, не более 10 мг/ч, при неэффективности – инфузионная терапия. У других 32 человек применялся протокол, основанный на SAS (Riker Sedation Agitation Scale – шкала седации/возбуждения по Riker) и CIWA-Ag: SAS < 4 баллов – повторная оценка состояния через 10 мин, БТ не назначаются; CIWA-Ag – < 8 баллов или SAS – 4 балла: по 0,5–2,0 мг (в эквиваленте лоразепама) внутрь каждые 6 ч, 4 раза; CIWA-Ag – от 8 до 15 баллов или SAS – 5 баллов: 2 мг внутривенно, при необходимости через 10 мин – повторно, часовая доза не ограничена; CIWA > 15 баллов или SAS > 5 баллов: 4 мг внутривенно, при необходимости – повторно через 10 мин, часовая доза не ограничена, инфузионная терапия БТ не проводится. Пациенты получали лоразепам, диазепам либо мидазолам (1 мг лоразепама = 10 мг диазепама = 3 мг мидазолама), при необходимости – галоперидол, кветиапин, пропофол, дексметомидин, клонидин, лабетамол, габапентин. Суммарные дозы БТ в эквиваленте лоразепама составили в среднем 450 мг в 1-й группе (при средней длительности лечения в отделении интенсивной терапии 7 дней) и 74 мг – во 2-й (при средней длительности лечения 4 дня). При ведении пациентов по протоколу, основанному только на CIWA-Ag, чаще возникала потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – у 77 (57%) человек; во 2-й группе, при применении CIWA-Ag и SAS – у 10 (31,3%). Частота пневмонии в 1-й группе (CIWA-Ag) составила 37,8% (у 51 человека), во 2-й (CIWA-Ag и SAS) – 25% (у 8). Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что при ведении пациентов по протоколу, основанному только на CIWA-Ag, назначали более высокие дозы БТ, чем при ведении по протоколу, основанному на CIWA-Ag и SAS. Не выявлено различий между пациентами, получавшими разные БТ. Следует также отметить, что в данном исследовании повышенная потребность в ИВЛ и частота пневмонии могли быть связаны с дополнительной терапией, а не с БТ [33].

При резистентном к БТ COA (COA, при котором требуется ≥ 40 мг диазепама в 1 ч) в исследовании A. Wong и соавт. (2015) у 33 пациентов отделения интенсивной терапии применялись следующие БТ: диазепам, алпрозолам, хлордиазепоксид, клоназепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам. Средняя недельная доза составила 576,7 мг в эквиваленте диазепама (1 мг алпрозолама = 25 мг хлордиазепоксида = 0,5 мг клоназепама = 10 мг диазепама = 1,5 мг лоразепама =

1 мг мидазолама = 30 мг оксазепама). Из НПР учитывалась только гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст. по данным историй болезни). В исследовании не проводилось различий между разными БТ. Во время госпитализации гипотензия развивалась с частотой 30,3% [34].

Данные о влиянии БТ на риск падений и переломов бедра неоднозначны. По результатам некоторых исследований, прием бензодиазепинов связан с повышенным риском падений у пожилых пациентов (отношение рисков – ОР – 2,26; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,21–4,23) [35, 36]. Риск падений повышается при дозе бензодиазепинов > 1 мг/сут в эквиваленте диазепама (ОР – 2,14; 95% ДИ – 1,04–4,39) [35] и при использовании БТ длительного действия, а также у пациентов старше 85 лет (риск переломов бедренной кости возрастал в 2–3 раза) [37]. В одном из исследований длительный прием БТ пожилыми пациентами с психическими заболеваниями повышал риск падений, в то время как их кратковременное использование снижало этот риск. Однако в ряде других исследований связь между приемом БТ и риском падений отсутствовала или была в целом незначительной [35, 37].

В настоящее время применение БТ практически безопасно для жизни, но тем не менее связано с развитием НПР, временно снижающих качество жизни. Это следует учитывать как на стационарном этапе терапии, так и на амбулаторном: сонливость, головокружение, нарушение концентрации внимания, снижение скорости реакций, атаксия и другие НПР, свойственные БТ, могут привести к преждевременному прекращению приема препарата. Показано также, что в условиях отделений интенсивной терапии БТ в высоких дозах могут значительно ухудшить состояние пациентов. Разнородность исследований, различия в методиках выявления НПР и оценки причинно-следственной связи между приемом препарата и НПР не позволяют точно определить частоту развития НПР при приеме БТ. Тем не менее исследования показывают, что данные НПР нередки, преимущественно связаны с седативным действием препаратов, носят дозозависимый характер и развиваются у части пациентов. В связи с этим актуален вопрос об индивидуальном подходе к выбору и дозированию БТ, что связано с выделением групп риска по развитию НПР, в том числе групп пациентов, у которых развитие НПР на прием БТ может иметь тяжелые последствия (в частности, повышенный риск падений и переломов). Подобных исследований в настоящее время немного. Проводились исследования, в которых пожилой возраст рассматривался как фактор риска, однако их результаты неоднозначны. Практически отсутствуют и исследования, направленные на поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие НПР, в частности биомаркеров, связанных с биотрансформацией различных БТ в организме. Таким образом, требуются дальнейшее изучение факторов риска и биомаркеров, связанных с развитием НПР на БТ, и разработка рекомендаций по назначению и дозированию этих препаратов в зависимости от полученных результатов.

Литература

1. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. – 2014; 2: 20–5.
2. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С. и др. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // Современная терапия психических расстройств. – 2016; 1: 2–10.

3. Olsen R., Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update // *Pharmacol. Rev.* – 2008; 60 (3): 243–60.
4. Saari T., Uusi-Oukari M., Ahonen, J. et al. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology // *Pharmacol. Rev.* – 2011; 63 (1): 243–67.
5. Belelli D. Extrasynaptic GABAA Receptors of Thalamocortical Neurons: A Molecular Target for Hypnotics // *J. Neurosci.* – 2005; 25 (50): 11513–20.
6. Ernst M., Brauchart D., Boretsch S. et al. Comparative modeling of GABAA receptors: Limits, insights, future developments // *Neuroscience.* – 2003; 119 (4): 933–43.
7. Greenblatt D., Shader R., Divoll M. et al. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1981; 11 (Suppl. 1): 11–6.
8. Bird R., Makela E. Alcohol withdrawal: What is the benzodiazepine of choice? // *Ann. Pharmacother.* – 1994; 28 (1): 67–71.
9. Kurko T., Saastamoinen L., Tähkäpää S. et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies // *Eur. Psychiatry.* – 2015; 30 (8): 1037–47.
10. Martins A., Giordani F., Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2014; 39 (6): 609–20.
11. Jick H. Drugs – remarkably nontoxic // *N. Engl. J. Med.* – 1974; 291 (16): 824–8.
12. Resar R., Rozich J., Simmonds T. et al. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit // *Jt. Comm. J. Qual. Patient. Saf.* – 2006; 32 (10): 585–90.
13. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А. и др. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре // *Клин. фармакол. и тер.* – 2015; 4 (24): 55–62.
14. Busto U., Naranjo C., Sellers E. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1982; 13 (2): 223–7.
15. Gallagher R., Kirkham J., Mason J. et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool // *PLoS One.* – 2011; 6 (12): e28096.
16. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004; 65 (Suppl. 5): 7–12.
17. Pariente A., Dartigues J.-F., Benichou J. et al. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders // *Drugs Aging.* – 2008; 25 (1): 61–70.
18. Uzun S., Kozumplik O., Jakovljević M. et al. Side effects of treatment with benzodiazepines // *Psychiatr. Danub.* – 2010; 22 (1): 90–3.
19. Arbanas G., Arbanas D., Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients // *Psychiatr. Danub.* – 2009; 21 (1): 103–7.
20. Nott D., Chandrasekar R., Enabi L. et al. Intra-arterial injection of temazepam in drug abusers // *Eur. J. Vasc. Surg.* – 1993; 7 (1): 87–9.
21. Ruben S., Morrison C. Temazepam misuse in a group of injecting drug users // *Br. J. Addict.* – 1992; 87 (10): 1387–92.
22. De Witte P., Pinto E., Ansseau M. et al. Alcohol and withdrawal: From animal research to clinical issues // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2003; 27 (3): 189–97.
23. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015; 9 (9): VE01–VE07.
24. Rubio G., López-Muñoz F., Ponce G. et al. Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome // *Pharmacopsychiatry.* – 2010; 43 (7): 257–62.
25. Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L. et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A comparative study vs diazepam // *Am. J. Med.* – 2006; 119 (3): 276.e13–276.e18.
26. Lucht M., Kuehn K., Armbruster J. et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: A controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam // *Alcohol and Alcoholism.* – 2003; 38 (2): 168–75.
27. Martinotti G., di Nicola M., Frustaci A. et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: A multi-centre, randomized, single-blind comparison trial // *Addiction.* – 2010; 105 (2): 288–99.
28. Myrick H., Malcolm R., Randall P. et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2009; 33 (9): 1582–8.
29. Kumar C., Andrade C., Murthy P. A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in patients with uncomplicated alcohol withdrawal // *J. Stud. Alcohol. Drugs.* – 2009; 70 (3): 467–74.
30. Ramanujam R., Lakshminarayana P., Gopalrao S. et al. A comparative study of the clinical efficacy and safety of Lorazepam and chlordiazepoxide in alcohol dependence syndrome // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015; 9 (3): FC10–FC13.
31. Bonnet U., Lensing M., Specka M., et al. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: Clomethiazole vs. Clonazepam // *Alcohol and Alcoholism.* – 2011; 46 (1): 68–73.
32. Crispo A., Daley M., Pepin J. et al. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: Dexmedetomidine versus benzodiazepines // *Pharmacotherapy.* – 2014; 34 (9): 910–7.
33. Sen S., Grgurich P., Tulolo A. et al. Evaluation of a Symptom-Triggered Benzodiazepine Protocol Utilizing SAS and CIWA-Ar Scoring for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in the Critically Ill // *Ann. Pharmacother.* – 2016; 51 (2): 101–10.
34. Wong A., Benedict N., Lohr B. et al. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2015; 154: 296–9.
35. Park H., Satoh H., Miki A. et al. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015; 71 (12): 1429–40.
36. Chang C.-M., Chen M.-J., Tsai C.-Y. et al. Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-control study // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011; 26 (6): 602–7.
37. Sgadari A., Lapane K., Mor V. et al. Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fracture. The Systematic Assessment of Geriatric Drug Use Via Epidemiology Study Group // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000; 20 (2): 234–9.

ADVERSE REACTIONS TO BENZODIAZEPINE TRANQUILIZERS, IN PARTICULAR IN THE TREATMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

E. Ivanova^{1,2}; D. Ivashchenko³; L. Savchenko⁴, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Bryun^{4,5}, MD; Professor D. Sychev⁴, MD, Corresponding Member of the Russia Academy of Sciences

¹Young Scientists' School of Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow

²Mental Health Research Center, Moscow

³Sector for Applied Problems of Personalized Medicine, Research Center, Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow

⁴Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow

⁵Moscow Research and Practical Center for Narcology, Moscow Healthcare Department

The paper describes the mechanism of action, classification, effects, specific and non-specific adverse reactions to benzodiazepine tranquilizers (BT). It considers the adverse reactions developing in the treatment of patients with alcohol withdrawal syndrome. The adverse reactions to BT develop in a significant proportion of patients; they are mainly associated with the sedative effects of the drugs and dose-dependent. In this connection, it is relevant to investigate the risk factors and biomarkers, which can predict the development of adverse reactions.

Key words: pharmacology, benzodiazepines, alcoholism, alcohol withdrawal syndrome, safety, adverse reactions.