

А.И. Медвецкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ, МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АЛПРАЗОЛАМА*Пятигорский филиал ВолГМУ, пр. Калинина, 11, тел. 8-(8442)-38-50-05, г. Пятигорск***Резюме**

Статья представляет обзор литературы, посвященный проблемам психического состояния человека в современном мире. Тревожные расстройства являются одними из наиболее часто встречающихся в условиях общей медицинской практики психических заболеваний. Для лечения тревожных, тревожно-депрессивных и панических расстройств преимущественно используют только те бензодиазепины, которые обладают лучшей переносимостью при выраженной избирательности действия и не имеют побочных эффектов. Одним из таких препаратов является алпразолам, являющийся тимотранквилизатором. В настоящее время он выпускается только в пероральной форме. Несмотря на высокий терапевтический потенциал алпразолам имеет ряд существенных недостатков. Поэтому требуется разработка более эффективной лекарственной формы.

Ключевые слова: алпразолам, тревожно-депрессивные расстройства, панические расстройства.

A.I. Medveckyi

GENERAL CHARACTERISTIC, APPLICATION IN MEDICINE, METHODS OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF ALPROZOLAM (THE LITERATURE REVIEW)*Pyatigorsk affiliate of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk***Summary**

The article presents an overview of literature on mental health in the modern world. Anxiety disorders are among the most frequently encountered mental illness in general practice. For the treatment of anxiety, anxiety-depression and panic disorders benzodiazepines are mainly used, due to a good tolerance, selectivity of action and few side effects. One drug of this group is Alprazolam, it is thymotranquilizer. At present, it is available only in oral form. Despite a high therapeutic potential, Alprazolam has some significant drawbacks. That is why a more effective form of this medication is to be worked out.

Key words: alprazolam, anxiety-depressive disorder, panic disorder.

Тревожные расстройства являются одними из наиболее часто встречающихся в условиях общей медицинской практики психических заболеваний [1]. Согласно Всемирной организации здравоохранения 10 % населения нашей планеты страдают паническим расстройством, а генерализованным тревожным расстройством – 3 % [6].

Распространение тревожных расстройств среди населения обусловлено особенностью их течения. Оно имеет хроническое течение, поэтому возможность полного выздоровления крайне мала [28]. Даже после полного выздоровления пациента существует вероятность рецидивирования заболевания. Тревожные расстройства различного генеза могут способствовать развитию социальной дезадаптации вплоть до полной инвалидизации и смерти [32].

В основе появления тревожных расстройств лежит нейроанатомическая система страха или тревоги. В организме она представлена префронтальной корой, гиппокампом и таламусом головного мозга, которые обеспечивают координацию различных видов ответов при тревоге [37].

Поэтому тревожные состояния гетерогенны. Например, при паническом расстройстве вегетативный ответ реализуется за счет миндалин головного мозга [27].

Одной из самых распространенных форм тревожных состояний является паническое расстройство. Его распространенность среди населения достигает от 1,8

до 4,0 % [4, 27]. Ведущее место в лечении тревожных расстройств различной структуры занимают анксиолитические препараты [15]. Помимо применения в психиатрической практике они успешно используются в неврологической, анестезиологической, хирургической практике и других областях медицины [1, 15].

Основной группой анксиолитических лекарственных средств продолжают оставаться производные бензодиазепинового ряда. Первые бензодиазепины появились более полвека назад. В 1957 году Штернбахом был синтезирован 2-амино-1,4-бензодиазепин-4-оксид-хлордизепоксид под торговым названием «Либриум», с последующим введением в клиническую практику в 1960 году [40]. С этого времени было синтезировано более трех тысяч соединений бензодиазепинового ряда, в том числе диазепам, феназепам и многие другие, которые стали применяться в медицинской практике [38].

В основе структуры механизма действия бензодиазепиновых препаратов лежит влияние ГАМК-А рецептор. Он представляет собой гетероолигомер с пентамерной структурой. На сегодняшний день различают несколько подтипов рецепторов: альфа, бета, гамма, омега, а из них известны 6 различных вариантов альфа и 2 варианта бета. Например, ГАМК-А рецептор содержит 2-альфа, 2-бета, 1-гамма и 1-омега подтипы [24].

Все бензодиазепиновые рецепторы по месту расположения делятся на 2 типа: центральные и пери-

ферические. Они отличаются друг от друга избирательностью действия, расположением в различных структурах мозга, чувствительностью мозга и различными значениями R_f [19]. В головном мозге первый тип бензодиазепиновых рецепторов преимущественно располагается в передней части дорсального гиппокампа–лимбической системы, а второй тип – в зубчатой извилине.

Бензодиазепины обладают хорошими фармакокинетическими свойствами. Они липофильны, хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и за короткий срок достигают максимума концентрации в крови.

В настоящее время существует большое количество классификаций бензодиазепинов, но наиболее емкой является фармакокинетическая классификация, в основе которой лежит время полураспада препаратов и нахождение в организме их метаболитов.

Согласно ей все бензодиазепины делятся на три группы:

- короткого действия, которые имеют период полувыведения 1-12 часов (триазолам, мидазолам, лоразепам);
- средней продолжительности действия, которые имеют период полувыведения 12-40 часов (алпразолам, хлордизепоксид, темазепам);
- длительного действия с периодом полувыведения 40-250 часов (диазепам, нитрозепа, фенозепам, циназепам) [2].

В зависимости от вида фармакологической активности бензодиазепины делят на три группы:

- бензодиазепины, обладающие противотревожным эффектом (диазепам, феназепам, лоразепам, медазепам, рисперидон, алпразолам, хлордизепоксид и др.);
- бензодиазепины, обладающие снотворным эффектом (триазолам, нитразепам, флуразепам и др.);
- бензодиазепины, обладающие противосудорожным эффектом (клоназепам) [5].

Бензодиазепины применяют при различных видах тревоги, страхе, бессоннице, напряжении, фобии и агарофобии, навязчивости, обсессивно-конвульсивных расстройствах, ипохондрических синдромах, панических и неглубоких депрессивных состояниях [2, 35, 36]. Кроме этого, препараты бензодиазепинового ряда применяют в анестезиологии, ревматологии, гинекологии, неврологии и в стоматологической практике [12, 22].

По данным многих авторов бензодиазепины сочетают в себе все виды фармакологической активности. В настоящее время у бензодиазепинов выделяют следующие фармакологические эффекты: анксиолитический, седативный, снотворный, противосудорожный и миорелаксирующий [22]. Помимо основных действий ряд ученых выявили и дополнительные фармакологические эффекты: антифобический, антигипоксический, гипотензивный, антиаритмический и другие эффекты [2]. Антидепрессивный эффект у большинства бензодиазепинов не выявлен [11], однако только у алпразолама выявлено антидепрессивное действие [13].

Одним из наиболее ярких представителей бензодиазепинов является алпразолам. Однако в отличие от «классических анксиолитиков» он обладает более умеренным тимоаналептическим действием. Впервые

данный препарат появился на фармацевтическом рынке в начале 80-х годов. Синтез и клинические исследования алпразолама проводила американская фирма «Апджон» и выпустила препарат под торговым названием «Ксанакс» [17]. В 1990 году в США он стал одним из первых бензодиазепинов, который был разрешен FDA для лечения панических расстройств.

На территории Российской Федерации зарегистрировано большое количество отечественных и зарубежных препаратов, в который входит алпразолам. Имеются сведения о выпуске только одной лекарственной формы – сублингвальных таблеток [7, 18] и нет данных, подтверждающих наличие других форм выпуска.

По данным литературы, алпразолам обладает анксиолитическим действием, поэтому он относится к группе высокопотенциальных бензодиазепинов [3]. Анксиолитическое действие алпразолама реализуется за счет влияния на ГАМКергическую систему, которая является одним из главных звеньев «системы контроля тревоги» [8]. Алпразолам, активируя α_2 -адренорецепторы, способствует уменьшению норадренергической активности, следствием чего реализуется противотревожный эффект. Имея высокое сродство к GABA-рецепторам лимбической системы, достижение анксиолитического эффекта возможно при применении препарата в низких дозах [3].

Помимо анксиолитического действия, алпразолам обладает антидепрессивным действием, которое реализуется путем взаимодействия с α_2 -адренорецепторами [3].

Поэтому основными показаниями к применению алпразолама в клинической практике является лечение генерализованных тревожных, панических расстройств и депрессии [3,17].

При сравнении эффективности лечения панического расстройства алпразоламом и других бензодиазепиновых транквилизаторов было выявлено, что препарат также эффективен как лоразепам, диазепам и клоназепам [30, 34, 39]. Кроме того, ряд авторов отмечает, что алпразолам имеет ряд преимуществ по сравнению с диазепамом: уменьшение частоты развития панических атак и уменьшение симптомов тревоги и депрессии [13]. Именно поэтому алпразолам радикально отличается от других транквилизаторов бензодиазепинового ряда [10].

В исследовании эффективности лечения панического расстройства алпразоламом и имипрамино было выявлено улучшение симптоматики уже после первой недели в группе получавших алпразолам и одинаковая эффективность после 8-ми недели применения при средней дозе алпразолама 5,7 мг в сутки, а имипрамина – 155 мг в сутки [20, 23]. Кроме того в группе пациентов, получавших имипрамин было отмечено развитие холинергических побочных эффектов.

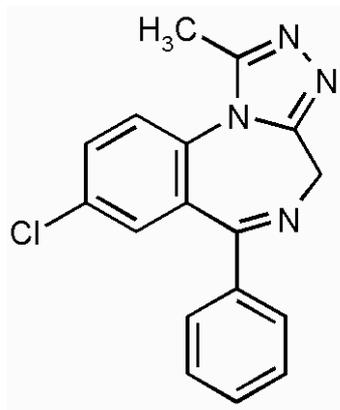
При сравнительной эффективности лечения генерализованных тревожных расстройств алпразоламом и диазепамом и лоразепамом было отмечено меньшее количество побочных эффектов у группы, получавших алпразолам [26, 41]. При этом ряд исследователей отмечают преимущество алпразолама перед диазепамом по противотревожному действию [25].

При длительном использовании бензодиазепинов существует опасность возникновения зависимости [33]. По литературным данным явления физической зависимости и тем более наркомании к алпразоламу описано не было, однако возможен риск развития адаптации к нему [9]. Возможно, поэтому алпразолам был включен в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (организациях), организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях и частнопрактикующими врачами [14] и применяется в условиях клиники специализированных отделений санаторного и амбулаторного типа [3].

Пациенты, лечащиеся амбулаторно, могут получать алпразолам в аптечных учреждениях только по рецепту, выписанному на 148-1у-88 форме бланка. При назначении алпразолама как в стационаре, так и амбулаторно, требуется активное участие больного в соблюдении терапевтического режима (частота приема, дозы лекарств). В связи с чем, возникает необходимость в разработке альтернативных методов введения алпразолама.

Химические и физико-химические свойства алпразолама

Алпразолам является анксиолитическим средством и имеет следующую структурную формулу:



8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4] бензодиазепин

Он представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха [16].

Он легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 95°, практически нерастворим в воде и эфире [16]. Алпразолам быстро и полно абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и биотрансформируется в печени с образованием двух основных метаболитов: 4-гидроксиалпразолам и α -гидроксиалпразолам, которые обладают меньшей фармакологической активностью, по сравнению с исходной формой алпразолама. Биотранс-формация в 4-гидроксиалпразолам составляет около 84 % клиренса алпразолама, а α -гидроксиалпразолам и других метаболитов около 16 % [18].

Его биодоступность колеблется в пределах от 70 до 80 %. Максимальная концентрация препарата в крови

обнаруживается через 1-2 часа после приема [18]. При регулярном приеме равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3 дней. При этом уровень содержания препарата в плазме крови пожилых людей выше, чем у молодых [31]. Около 25 % исходной дозы алпразолама выводится почками и кишечником в неизменном виде [16].

Идентификация алпразолама

Согласно ВФС 42-2877-97 для идентификации алпразолама используются ИК- и УФ-спектры. УФ-спектр раствора препарата в 95 % спирте в области от 220 до 350 нм имеет максимум поглощения при 223 нм и плечо в области от 240-250 нм, а ИК-спектр препарата в вазелиновом масле в области от 4 000 см⁻¹ до 700 см⁻¹ должен иметь максимумы поглощения при тех же длинах волн, что и на рисунке представленного в ВФС [16]. Согласно требованиям фармакопеи США и Британии ИК- и УФ-спектры должны быть идентичными с измеренными спектрами стандартных образцов [21, 42]. Японская фармакопея рекомендует идентифицировать алпразолам с помощью ЯМР-спектра [29].

Являясь производным барбитуровой кислоты, алпразолам, после предварительного гидролиза при кипячении в растворе хлороводородной кислоты, дает общую реакцию diazотирования и азосочетания.

Как соединение, содержащее третичный атом азота, алпразолам образует различные окрашенные осадки с общеалкалоидными реактивами. Например с реактивом Фреде дает розовую окраску, а с реактивом Марки – желтую окраску.

Органические связанные атомы хлора в алпразоламе обнаруживаются с помощью пробы Бельштейна.

Наличие посторонних органических примесей в алпразоламе устанавливают методом ТСХ. Методика заключается в следующем: 0,1 г препарата растворяют в 5 мл хлороформа (раствор А); 0,05 г препарата растворяют в 50 мл хлороформа (раствор Б). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл, 3 мл и 5 мл раствора Б, доводят объемы растворов хлороформом до метки и перемешивают (растворы свидетеля). На линию старта пластинки Merck, размером 8 x 10 см наносят 0,005 мл раствора А и по 0,005 мл растворов свидетеля (0,1; 0,3 и 0,5 мкг соответственно). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин., затем помещают в камеру со смесью растворителей и хроматографируют восходящим методом. В качестве подвижной фазы используют верхний слой смеси этилацетат – спирт метиловый – концентрированный раствор аммиака (40:10:15). После того как фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин. и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Пятна примесей на хроматограмме испытуемого образца (раствор А) сравнивают с пятнами растворов свидетелей по совокупности величины и интенсивности окраски. Индивидуальной примеси должно быть не более 0,3 %, сумма примесей не должна превышать 1,0 % [16].

Количественное определение алпразолама

Для количественной оценки алпразолама описаны как титриметрические, так и физико-химические

методы анализа. Так, одним из общих титриметрических методов для производных барбитуровой кислоты является метод неводного титрования. Методика заключается в следующем: около 0,1 г точной навески препарата растворяют в 20 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до желтого окрашивания, параллельно проводя контрольный опыт. В качестве индикатора выступает раствор кристаллического фиолетового [16].

Фармакопея США рекомендует для количественного определения метод ВЭЖХ с внутренним стандартом (триазолом) в подвижной фазе ацетонитрил – хлороформ – н-бутанол–вода–кислота уксусная ледяная (850:80:50:20:0.5), детектируют спектрофотометрически при 254 нм [42].

Согласно японской и британской фармакопеи, количественное определение алпразолама проводят потенциометрическим титрованием. Методика за-

ключается в следующем: около 0,25г алпразолама растворяют в 100 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до конечной точки потенциометрического титрования [21, 29].

Выводы

При анализе литературных данных было выявлено актуальность и острота проблем психического состояния человека в современном мире. Для лечения тревожных, тревожно-депрессивных и панических расстройств преимущественно используют алпразолам, который обладает лучшей переносимостью при выраженной избирательности действия и не имеет побочных эффектов. В настоящее время он выпускается только в пероральной форме. Несмотря на высокий терапевтический потенциал алпразолам имеет ряд существенных недостатков. Поэтому требуется разработка более эффективной лекарственной формы.

Литература

1. Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Николин О.П., Мартынов А.И.. Влияние терапии алпразоламом на качество жизни и синдром вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 1. – С. 64–68.
2. Арушунян Э.Б. Анксиолитические средства. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2001. – 248 с.
3. Бондарев, В.Г. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 4. – С. 14–17.
4. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки. – М.: Эйдос Медиа, 2004. – 403 с.
5. Воронина, Т.А. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – № 5. – С. 4–17.
6. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. – М.: ВОЗ, 2002.
7. Гаврилин М.В., Медвецкий А.И., Щербакова Л.И., Компанцев В.А., Дьякова И.Н., Маркова О.М. Скрининг-анализ экспериментальной пролонгированной лекарственной формы алпразолама на основе полилактид-ко-гликолида // Разработка, исследование, и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов Пятигорской государственной фармацевтической академии. – Пятигорск, 2012. – Вып. 67. – С. 315–316.
8. Завьялова, Н.Е., Салмина-Хвостова О.И. Алпразолам в лечении панического расстройства в амбулаторных условиях // Псих. расстройства в общей медицине. – 2012. – № 1. – С. 39–41.
9. Калинин, В.В. Новые данные по применению алпразолама в психиатрии (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 116–118.
10. Калинин В.В. Препарат Ксанакс (Алпразолам): Применение в клинической практике // Новые лекарственные препараты. – 1998. – № 12. – С. 15–28.
11. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый селективный анксиолитик афобазол // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 4. – С. 35–40.
12. Межевитинова, А.Е. Предменструальный синдром в помощь практикующему врачу // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 23.
13. Мосолов С.Н. Алпразолам – первый бензодиазепин с тимотранквилизирующим эффектом // Врач. – 1999. – № 8. – С. 23–24.
14. Перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (организациях), организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях и частнопрактикующими врачами. – <http://www.cpkz.ru/main.php?id=70>.
15. Смулевич, А.Б. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005. – 88 с.
16. ВФС 42-2877-97 Алпразолам. – 5 с.
17. Четвериков В. Алпразолам в лечении пограничных нервно-психических расстройствах // Журнал Врач. – 2003. – № 5. – С. 45–47.
18. Ястребов, Д. В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 62–68.
19. Abadie P., Boulenger J., Benali K.. Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET study // Eur. J. Neurosci. – 1999. – Vol. 11. – P. 1470–1478.
20. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: A meta-analysis // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1995. – № 10. – P. 45–49.
21. British Pharmacopoeia, 2009.
22. Cemaianu A.C., Del Rossi A.J., Flum D.R. et al. Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: a randomized, prospective, multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy and cost // Critical care Medicine. – 1996. – Vol. 24. – P. 222–228.
23. Curtis G.C., Massana J., Udina C. et al. Maintenance drug therapy of panic disorder // J. Psychiat. Res. – 1993. – Vol. 27 (Suppl 1), – P. 127–142.

24. David J. Nutt. Making sense of GABAA receptor subtypes: is a new nomenclature needed // J. of Psychopharmacology. – 2005. – Vol. 19. – P. 219–220.
25. Dawson G.W., Jue S.G., Brogden R.N. Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression // Drugs. – 1984. – Vol. 27. – № 2. – P. 132–47.
26. Elie R., Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety // J. Clin. Psychopharmacol. – 1984. – Vol. 4. – P. 125–129.
27. Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M., et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised // Am. J. Psychiatry. – Vol. 157. – P. 403–405.
28. Hirschfeld, R.M.A. Placebo response in the treatment of panic disorder // Bulletin of Menninger Clinic. – 1996. – Vol. 60. – P. A76–A86.
29. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition, 2011.
30. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H., et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1996. – Vol. 57. – P. 349–355.
31. Muhlberg W., Rieck W., Arnold E. et al. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases // Arch. Gerontol. Geriatr. – 1997. – Vol. 25. – P. 91–100.
32. Roy-Byrne P.P. Generalized anxiety disorder in primary care: The precursor/ modifier pathway to increased health care utilization // Journal of clinical psychiatry. – 1997. – Vol. 58 (3) – P. 34–38.
33. Rupperecht R., Moller H.J. Diagnosis and treatment of panic disorder // MMW Fortschr Med. – 2004. – Vol. 146. – P. 45–46.
34. Tesar G.E., Rosenbaum J.F., Pollach M.H., et al. Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: Interim analysis of data from a prospective, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. – 1987. – Vol. 48(Suppl 10). – P. 16–19.
35. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff et al. – Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc, 2004. – 1248 p.
36. Tony, A. Listening to the part : history, psychiatry and anxiety // Canad. J. Psychiat. – 2005. – Vol.50. – № 7, P. 373–380.
37. Toth M. Neurobiology of anxiety // Handbook of contemporary Neuropharmacology, Volume 2 / eds. D. R. Simbley, I. Hanin, M. Kuhar, P. Skolnick. – Hoboken, New Jersey. – 2007. – P. 3–57.
38. The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. Prevalence of Mental disorders in Europe. Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // Acta Psychiatr. Scand. – 2004. – Vol. 109, Suppl. 420. – P. 21–27.
39. Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder // Pharmacopsychiatry. – 1990. – Vol. 23. – P. 90–93.
40. Sternbach L.H. The benzodiazepines Story. – Basle, 1978. – 51p.
41. Wang Y., Roy A., Sun L., Lau C.E. A Double-Peak Phenomenon in the Pharmacokinetics of Alprazolam after Oral Administration // Drug. Metab. Dispos. – 1999. – Vol. 27. – P. 855–859.
42. US Pharmacopoeia 30 – NF25, 2007.

Координаты для связи авторами: Медвецкий Александр Игоревич – аспирант Пятигорского филиала ВолГМУ, тел. +7-928-014-57-78, e-mail: Santip87@yandex.ru.

