

Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики

Д.В. Иващенко^{1,2}, Е.В. Иванова³, М.С. Застрожин^{1,2}, А.Д. Агузаров², В.В. Шипицын², Л.М. Савченко¹, Е.А. Брюн^{1,2}, Д.А. Сычев¹

¹ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава РФ,

² ГБУЗ “Московский научно-практический центр наркологии” ДЗМ,

³ ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава РФ (Сеченовский университет)

Цель. Установить частоту применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя в условиях наркологического стационара, а также изучить структуру нежелательных побочных реакций (НПР) у данной категории больных в зависимости от рациональности фармакотерапии.

Материал и методы. В случайном порядке были отобраны истории болезни пациентов, госпитализированных в стационарные наркологические отделения с диагнозом “Синдром отмены алкоголя” (СОА). Оценивали клинико-демографические параметры, применяемые бензодиазепиновые транквилизаторы, их дозы, сроки применения, сопутствующую психофармакотерапию. Рациональность применения бензодиазепинов определяли с помощью Medical Appropriateness Index (MAI) – Индекса рациональности фармакотерапии, безопасность – с помощью международного стандартизованного Метода глобальных триггеров Global Trigger Tool (GTT).

Результаты. В результате скрининга была отобрана 231 из 700 историй болезней. В 98,7% случаев для лечения пациентов с хроническим алкоголизмом применяли бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам) в течение в среднем $10,42 \pm 6,07$ дней. Суточная доза препарата ни разу не превышала максимальную допустимую и в среднем равнялась $5,82 \pm 2,14$ мг. При изучении безопасности фармакотерапии по алгоритму GTT были выявлены 55 триггеров; в 19 случаях было подтверждено наличие НПР, в том числе “повышение уровня креатинина в сыворотке” ($n=13$), “повышение активности АЛТ/АСТ более 20% по сравнению с исходным” ($n=4$) и “чрезмерная седация” ($n=2$). Доза и длительность применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, сопутствующая психофармакотерапия, а также индекс рациональности MAI не оказывали существенного влияния на риск развития НПР или наличие триггера.

Заключение. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин является основным бензодиазепином, применяемым для купирования СОА и лечения постабстинентных рас-

стройств. Клинико-демографические факторы не оказывали существенного влияния на частоту и структуру триггеров и НПР. Для выявления факторов, влияющих на риск развития НПР при применении бензодиазепиновых транквилизаторов, необходимо изучение межиндивидуальных различий пациентов.

Ключевые слова. Бензодиазепины, безопасность, фармакоэпидемиология, синдром отмены алкоголя, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 70-76.

Терапевтическое действие транквилизаторов бензодиазепинового ряда опосредуется стимуляцией тормозной ГАМК-ергической активности в ЦНС. При связывании бензодиазепинов (БД) с ГАМК-А рецептором учащается открытие каналов для хлоридных ионов и образуются так называемые переходные постсинаптические ингибирующие токи [1-3]. В результате БД вызывают конформационные изменения активного центра рецептора, что потенцирует эффект ГАМК в ЦНС [1,2]. Участок связывания расположен между α - и γ -субъединицами ГАМК-А рецептора [4]. В низких дозах БД обладают противотревожным и противосудорожным эффектами, а увеличение дозы приводит к седативному и снотворному действию [2,5,6].

БД широко применяются в психиатрической, наркологической, анестезиологической и общей врачебной практике. По данным недавно проведенного исследования в нескольких европейских странах, частота применения данной группы лекарственных средств (ЛС) варьируется от 570 до 1600 на 10000 человеко-лет [7]. Частота длительного применения БД в общей популяции составляет 3%, причем в 2 раза чаще это пожилые пациенты [8].

Показаниями к назначению препаратов данной группы служат тревожные и панические расстройства, нарушения сна, реактивные состояния (в том числе психотические), посттравматические стрессовые расстройства, премедикация при общей анестезии, синдром отмены алкоголя (СОА), необходимость седации при биполярном расстройстве и шизофрении [7,9-11].

БД чаще всего применяют с целью седации и для купирования тревожной симптоматики и бессонницы [7,12,13]. Однако, препараты этой группы с успехом используют для предотвращения и купирования судорожных припадков [14,15], в частности у пациентов с СОА [16,17]. Основные фармакологические эффекты БД: анксиолитический, противосудорожный, седативный, снотворный [13,18].

Бензодиазепиновые транквилизаторы являются небезопасными препаратами. До 90% пациентов, принимающих БД, отмечают нежелательные побочные реакции (НПР) [19]. Наиболее распространенные побочные эффекты БД включают в себя снижение скорости реакций, сонливость, повышенную утомляемость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головную боль, головокружение, раздражительность, мышечную слабость, тревогу, кошмарные сновидения, раздражительность, приступы ярости, спутанность сознания, атаксию, антероградную амнезию, формирование зависимости, синдром отмены [2,8,18]. Наиболее серьезными считают развитие лекарственной зависимости (от 20 до 100%), падения (особенно у пожилых пациентов), синдром отмены [20].

БД, часто в виде монотерапии, широко применяют для купирования СОА. У пациентов с алкоголизмом повышен риск развития зависимости от препаратов этой группы [21]. Кроме того, перекрестная толерантность к алкоголю и БД часто приводит к применению ЛС в высоких дозах (примерно у 10-30% пациентов наблюдается резистентный к лечению СОА), что увеличивает риск развития НПР [21-23]. Зарубежные исследования подтверждают, что НПР, такие как головокружение, седация, дневная сонливость, артериальная гипотензия, представляют серьезную проблему при применении БД для лечения СОА и могут послужить причиной отказа от лечения [22,24,25].

В России частота и структура НПР при применении БД у больных с СОА практически не изучались. В 2013 году произошли изменения в регулировании оборота данной группы ЛС: постановлением Правительства РФ от 04.02.2013 № 78 “О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации” диазепам был внесен в список препаратов строгого учета, что ограничило его применение [26].

Целью исследования было установить частоту применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с неосложненным СОА в условиях наркологического стационара, а также изучить структуру НПР у данной категории больных в зависимости от рациональности фармакотерапии.

Материал и методы

В случайном порядке были отобраны истории болезни пациентов, госпитализированных в стационарные наркологические отделения ГБУЗ “МНПЦ Наркологии” ДЗМ с 01.01.2014 г. по 31.12.2016 г.

Критерии включения:

- Диагноз при поступлении “Синдром отмены алкоголя. F10.3”.

- Отсутствие сопутствующей зависимости от других психоактивных веществ.
- Отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации.
- Срок госпитализации – не менее 4 дней.

Данные из историй болезни извлекали по специально разработанному алгоритму, для чего была подготовлена регистрационная карта. Учитывали следующие параметры: срок госпитализации, сопутствующие диагнозы, назначенный транквилизатор, суточная доза, длительность применения транквилизатора, парентеральное введение диазепама, суточная доза диазепама, длительность применения диазепама, назначение и прием сопутствующей психофармакотерапии, психотропные препараты и их суточные дозы.

Метод глобальных триггеров. Для анализа частоты и структуры НПР у пациентов с СОА был использован метод глобальных триггеров – Global Trigger Tool (GTT), который представляет собой специально разработанный инструмент для выявления триггеров нежелательных событий, в том числе НПР, с оценкой характера и тяжести вреда здоровью пациента. Данная методика направлена преимущественно на выявление событий, вызванных лечебно-диагностическими мероприятиями [27]. В рамках GTT выделено 6 групп (или модулей) триггеров: для перинатального отделения, для отделения реанимации и интенсивной терапии, для оказания неотложной помощи, хирургического вмешательства, медикаментозной терапии, ухода и наблюдения за пациентом. Стоит отметить, что GTT не применяется в психиатрических стационарах [27]. В среднем для оценки одного клинического случая требовалось до 20 минут. В случайно отобранных историях болезни оценивали наличие триггеров нежелательных событий. При обнаружении триггера соответствующий раздел истории болезни изучали более подробно, чтобы определить, действительно ли возникла НПР, и найти документальное подтверждение причиненного пациенту вреда [27]. При наличии НПР определяли ее тип, вероятность предотвратимости события, степень тяжести вреда, причиненного здоровью пациента, вероятную причину. Отобранные для исследования триггеры и соответствующие им НПР приведены в табл. 1, а шкалы, использованные для определения предотвратимости НПР, их типов и степени вреда здоровью, – в табл. 2.

Методика MAI. Анализ рациональности применения транквилизаторов у пациентов с СОА проводили при помощи инструмента Medical Appropriateness Index (Индекс рациональности терапии), который позволяет выразить рациональность применения препарата у пациента в баллах, что упрощает и формализует последующий анализ. Использование MAI предполагает последовательные ответы на вопросы специальной анкеты, где каждому ответу присвоен определенный балл. Итоговый балл анкеты отрицательно коррелирует с рациональностью применения ЛС. MAI применяется отдельно к каждому препарату, который назначен пациенту [28]. В настоящем исследовании MAI использован применительно к бромдигидрохлорфенилбензодиазепину (Феназепаму).

Для анализа причинно-следственной связи между приемом психотропных препаратов и развитием НПР применяли 2 инструмента: шкалу Наранжо [29] и Ливерпульскую шкалу оценки причины НПР (Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool) [30]. Каждый случай НПР нами рассматривался индивидуально и оценивался в соответствии с применяемыми инструментами. Шкала Наранжо на основе стандартного списка вопросов позволяет отнести нежелательное событие к НПР с разной долей вероятности: “Определенно”, “Сомнительно”, “Маловероятно” [29]. Ливерпульская шкала оценки причины нежелательных событий представляет собой логическую схему, следуя

ТАБЛИЦА 1. Триггеры и НПР, выбранные в рамках метод-ки Global Trigger Tool в настоящем исследовании

Триггер	НПР
Чрезмерная седация, падение	Чрезмерная седация
Число лейкоцитов $<3 \times 10^9/\text{л}$	Нейтропения
Блокаторы H_1 -рецепторов	Аллергические реакции
Сыпь	
Внезапная отмена препарата	Различные побочные реакции
Увеличение креатинина по сравнению с исходным	Увеличение креатинина по сравнению с исходным
Увеличение АЛТ и/или АСТ $>20\%$; АЛТ >150 Ед/л	Увеличение АЛТ и/или АСТ $>20\%$ по сравнению с исходным уровнем

которой, исследователь может отнести событие к одной из 4 категорий: “Маловероятно”, “Возможно”, “Вероятно”, “Определенно” [30].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистического программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Для сравнения количественных переменных между выделенными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ. Категориальные переменные сравнивали при помощи метода таблиц сопряженности (критерий χ^2).

Результаты

В фармакоэпидемиологическое исследование были включены 231 из 700 случайно отобранных историй болезни пациентов, госпитализированных в ГБУЗ “МНПЦ Наркологии” ДЗМ с 01.01.2014 по 31.12.2016 г. (табл. 3, 4).

Бензодиазепиновые транквилизаторы. Основным транквилизатором из группы БД, применяемым у пациентов с СОА, был бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам). Только в 3 (1,3%) случаях СОА купировали без применения БД. Суточная доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина ни разу не превышала максимально допустимую и равнялась $5,82 \pm 2,14$ мг. Срок применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина составил в среднем $10,42 \pm 6,07$ суток. Мы учитывали максимальную суточную дозу, которую назначали

для купирования СОА (5 суток или менее с момента госпитализации). Если бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначали пациенту на срок более 5 суток, то его суточная доза составляла не более 3 мг. Показаниями к продолжению приема БД в постабстинентном периоде служили сохраняющиеся нарушения сна.

Другой бензодиазепиновый транквилизатор – диазепам – применяли у 32 (13,9%) пациентов в дозе от 10 до 40 мг в течение 1-7 дней. Диазепам ни разу не использовали в виде монотерапии и всегда сочетали с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Показаниями к приему диазепама в 9 случаях служил развившийся после госпитализации алкогольный делирий, в остальных – тяжелое течение СОА, угроза развития психотической симптоматики или судорожных припадков, что не документировалось лечащим врачом в качестве изменения диагноза F10.3 (неосложненный СОА) на другой.

Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов. Анализ историй болезни по алгоритму GTT позволил выявить 55 триггеров. При наличии триггера историю болезни анализировали более подробно на предмет наличия НПР, которые были зафиксированы в 19 историй болезни с триггерами (табл. 5, 6).

Все выявленные НПР по категории вреда, причиненного здоровью пациента, были классифицированы как “Е” – временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения. Однако, дополнительное лечение пациенты с выявленными НПР, согласно медицинской документации, не получали. Анализ предотвратимости НПР по шкале J. Hallas и соавт. (1990) [31] показал, что большинство НПР не были предотвратимыми, так как возникали при применении стандартных схем лечения. Аналогичные НПР квалифицировались нами как вероятно предотвратимые, если происходили при повторной госпитализации и уже отмечались в анамнезе. Предотвратимая НПР, связан-

ТАБЛИЦА 2. Шкалы, использованные для характеристики НПР, выявленных в настоящем исследовании

Шкала оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью пациента вследствие НПР	
Е	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или удлинения срока госпитализации
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации
I	Смерть пациента
Шкала предотвратимости НПР по J.Hallas и соавт. (1990) [31]	
Определенно предотвратима	Событие произошло вследствие лечебной процедуры, несовместимой с современной медицинской практикой или было полностью несоответствующим известным обстоятельствам
Вероятно предотвратима	Назначение не было ошибочным, но событие могло быть предотвращено при помощи усилий, не входящих в обязательные требования
Не предотвратима	Событие не могло быть предотвращено какими-либо рациональными мерами или было непредсказуемым при проведении терапии, соответствующей современным подходам
Не поддается оценке	Данных для оценки недостаточно или данные противоречивы
Тип НПР	
A	Предсказуемые, дозозависимые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС
B	Непредсказуемые, не зависящие от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС. Аллергии, идиосинкразии и т.п.
C	Возникают при длительном приеме ЛС. Толерантность, лекарственная зависимость, синдром отмены.
D	Отсроченные эффекты

ТАБЛИЦА 3. Количественные клинические и демографические характеристики клинических случаев, изученных в настоящем исследовании

Параметр	M±SD	Мин.	Макс.
Возраст пациентов (лет)	40,6±10	23	64
Срок госпитализации (дней)	15,67±6,89	4	56
Доза Феназепама (мг/сут)	5,82±2,14	0	10
Длительность применения Феназепама (дней)	10,42±6,07	0	26
Доза диазепама (мг/сут) (n=32)	19,38±6,69	10	40
Длительность применения диазепама (дней) (n=32)	2,31±1,42	1	7

ТАБЛИЦА 4. Частота применения БД и сопутствующей психофармакотерапии, сопутствующие заболевания, установленные для клинических случаев, изученных в настоящем исследовании

Параметр	n	%
Частота применения Феназепама	228	98,7
Частота применения диазепама	32	13,9
Сопутствующая психофармакотерапия	223	96,3
Диагнозы		
Алкогольный делирий	12	5,2
Токсическая энцефалопатия	224	97,0
Алкогольный гепатит	209	90,5
Эпиприпадки в СОА	70	30,3
Артериальная гипертензия	7	3,0
Алкогольная кардиомиопатия	36	15,6
Токсическая полинейропатия	15	6,5
Хронический гепатит С	35	15,2
Шизофрения параноидная	2	0,9

ная с чрезмерной седацией пациента, могла быть обусловлена медленным развитием НПР, что отражалось в дневниках лечащего врача. Однако дозировка бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина не была своевременно снижена, что привело к выраженной седации, слабости, падениям пациента.

В качестве наиболее вероятной причины НПР во всех случаях рассматривали психофармакотерапию.

Выявленные НПР были отнесены к типу А – предсказуемые, дозозависимые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС. Один случай чрезмерной седации и падения пациента, отмеченный на второй день госпитализации, был непредсказуем и отнесен к типу В.

Анализ причинно-следственной связи по шкале Наранжо показал, что практически все НПР относились к категории “Возможно”. Ливерпульская шкала оценки причины нежелательных эффектов ЛС, с нашей точки зрения, является более удобным инструментом. Согласно данной методике 8 случаев повышения креатинина в сыворотке крови были отнесены к категории “Определенно”. Это позволили сделать данные об аналогичном НПР во время предыдущих госпитализаций.

Триггеры “Повышение уровня креатинина в сыворотке крови” и “Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от нормы” довольно часто встречались у пациентов с СОА. Основной причиной повышения активности аминотрансфераз был токсический гепатит. Повторный анализ крови проводился не во всех слу-

чаях, что не позволяло сделать вывод о возможном развитии НПР. Пациенты, у которых установлены НПР “Повышение уровня креатинина в сыворотке крови” и “Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального значения”, имели как минимум 2 биохимических анализа крови за период госпитализации.

Триггер “Чрезмерная седация”, выявленный в 2 историях болезни, позволил установить факт развития соответствующей НПР. В обоих случаях чрезмерная седация развивалась на фоне монотерапии БД на 2-3-й день госпитализации и фиксировалась в истории болезни как “сильная слабость, нарушения координации и падения”.

Триггер “Внезапная отмена БД”, указывающий на риск развития НПР у больного, ни разу не подтвердил наличие таковой. В обоих случаях отмена БД была связана с отсутствием препаратов в отделении и являлась вынужденной мерой.

Анализ рациональности фармакотерапии у пациентов с выявленными триггерами и НПР. Целью анализа был поиск взаимосвязей между разными подходами к применению БД и риском развития НПР (табл. 7, 8). Наличие триггеров или НПР не было связано с дозами, длительностью применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина, а также рациональностью фармакотерапии согласно индексу МАИ. В настоящем исследовании на изменение значения показателя МАИ влияло только дублирование назначений, т.е. одновременное назначение нескольких транквилизаторов из группы БД. Индекс МАИ не превышал 1 балла, так как другие показатели шкалы МАИ были равны нулю: у бензодиазепиновых транквилизаторов не обнаружено опасных взаимодействий с другими психотропными препаратами, сроки и дозы соответствовали инструкции препарата и действующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи больным СОА.

Обсуждение

В проведенном нами фармакоэпидемиологическом исследовании было установлено, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин применяется у 99% пациентов с СОА. Кроме того, большинство пациентов получают

ТАБЛИЦА 5. Общее количество выявленных триггеров и НПР

Параметр	n	%
Триггеры	55	100
Повышение креатинина в сыворотке крови	14	25,5
Повышение АЛТ/АСТ более 20% от нормы	37	67,3
Чрезмерная седация	2	3,6
Внезапная отмена БД	2	3,6
НПР	19	100
Повышение креатинина в сыворотке крови	13	68,4
Повышение АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального значения	4	21
Чрезмерная седация	2	10,5
НПР при триггере “Внезапная отмена БД”	0	0

ТАБЛИЦА 6. Описание выявленных НПР по алгоритму Global Trigger Tool

	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови		Повышение АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального		Чрезмерная седация	
	n	%	n	%	n	%
Категория НПР - E	13	100	4	100	2	100
Предотвратимость НПР						
непредотвратима	11	84,6	0	0	1	50
вероятно предотвратима	2	15,4	4	100	1	50
Причина НПР						
лечение	13	100	4	100	2	100
не выявлена	0	0	0	0	0	0
Тип НПР						
A	13	100	4	100	1	50
B	0	0	0	0	1	50
Причинно-следственная связь по шкале Наранжо						
возможна	13	100	4	100	1	50
сомнительна	0	0	0	0	1	50
Причинно-следственная связь по LADRCAT						
мало вероятна	0	0	0	0	1	50
возможна	7	55,9	4	100	1	50
определенная	8	46,2	0	0	0	0

Примечание: LADRCAT - Ливерпульская шкала оценки причинности нежелательных событий [30]

его также на стадии постабстинентных расстройств с целью достижения снотворного эффекта. Данный вывод следует из анализа среднего срока приема бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина. БД считают относительно безопасным классом ЛС, хотя они могут вызывать НПР. Наиболее часто встречались изменения лабораторных показателей в динамике (АЛТ, АСТ, креатинин), значимо реже – падения и чрезмерная седация. Возможно, что падения и выраженная седация у пациентов редко описывались лечащими врачами, поэтому оценить реальную частоту данных НПР мы не смогли (это недостаток любого ретроспективного исследования). Как следует из анализа подгрупп пациентов с НПР и без таковых, значимых различий паттерна применения бензодиазепиновых транквилизаторов и среднего значения индекса рациональности фармакотерапии MAI между ними не выявлено. В условиях наркологического стационара практически все пациенты получают психотропные препараты помимо БД, особенно на стадии постабстинентных расстройств, однако сопутствующая психофармакотерапия существенно не влияла на число выявленных триггеров и НПР. Суточная доза и срок применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина ни разу не превысили рекомендованные инструкцией по применению. Приведенные

данные позволяют сделать вывод, что причина возникновения НПР при терапии СОА бензодиазепинами кроется в межиндивидуальных различиях пациентов, которые невозможно учесть при фармакоэпидемиологическом анализе. В обсервационных исследованиях часто обнаруживают значимые различия в переносимости фармакотерапии при анализе относительно однородных когорт пациентов [19,20]. Но при этом предикторы НПР бензодиазепинов в подобных работах остаются неустановленными. Чтобы установить факторы риска развития НПР при приеме ЛС данной группы, необходимо проведение проспективных исследований у пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы для купирования СОА, с обязательным изучением биомаркеров (генотипических, фенотипических). Проспективное исследование позволит также максимально широко охватить НПР, развивающиеся на фоне терапии.

Заключение

В данной работе впервые проанализировано применение БД при лечении СОА после внесения диазепама в список III сильнодействующих лекарственных средств, что ограничило его использование в наркологическом стационаре [27]. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

ТАБЛИЦА 7. Результаты анализа различий применения БД среди клинических случаев с выявленными триггерами и НПР "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови" по алгоритму GTT

Параметр	Триггер "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови"			НПР "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови"		
	Да (n=14)	Нет (n=217)	p	Да (n=13)	Нет (n=217)	p
Доза феназепама, мг	5,64±2,53	5,83±2,12	0,753	5,69±2,63	5,83±2,12	0,828
Срок применения феназепама, дни	12,57±7,36	10,28±5,97	0,172	11,92±7,23	10,33±6	0,359
Срок госпитализации, дни	18,07±5,03	15,51±6,97	0,179	17,62±4,93	15,55±6,98	0,295
MAI, балл	0,43±0,51	0,25±0,43	0,138	0,38±0,51	0,25±0,44	0,293
Сопутствующая ПФТ, n (%)	14 (100)	209 (96,3)	0,602	13 (100)	210 (96,3)	0,590
Применение Феназепама, n (%)	13 (93,0)	215 (94,0)	0,900	12 (92,0)	216 (94,0)	0,850

Примечания: MAI - среднее значение показателя Medical Appropriateness Index; ПФТ - психофармакотерапия

ТАБЛИЦА 8. Результаты анализа различий применения БД среди клинических случаев с выявленными триггерами и НПР “Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального” по алгоритму ГТТ

Параметр	Триггер “Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20%”			НПР “Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального”		
	Да (n=37)	Нет (n=194)	p	Да (n=4)	Нет (n=337)	p
Доза феназепама, мг	5,57±2,08	5,87±2,16	0,439	5,25±1,26	5,83±2,16	0,594
Срок применения феназепама, дней	11,08±6,54	10,29±5,98	0,471	9,5±2,52	10,44±6,11	0,760
Срок госпитализации, дней	14,81±5,83	15,83±7,08	0,411	16,75±5,44	15,65±6,92	0,752
МАИ, балл	0,35±0,48	0,24±0,43	0,167	0,25±0,5	0,26±0,44	0,964
Сопутствующая ПФТ, n (%)	37 (100)	188 (95,9)	0,209	4 (100)	219 (96,5)	0,510
Применение Феназепама, n (%)	36 (97,3)	192 (99,0)	0,820	4 (100)	224 (98,7)	0,740

Примечания: МАИ - среднее значение показателя Medical Appropriateness Index; ПФТ - психофармакотерапия

— основной препарат, назначаемый пациентам в состоянии СОА. Не было выявлено факторов, которые влияли на частоту и структуру триггеров и НПР бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина. Для выявления факторов, влияющих на риск развития НПР при применении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с СОА, необходимо изучение межиндивидуальных различий пациентов в условиях когортного проспективного исследования. Наиболее вероятен вклад генотипических и фенотипических биомаркеров: их ассоциации с профилем безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина ранее не изучались.

- Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology, and Function. Update. *Pharmacol Rev* 2008;60(3): 243-60.
- Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev* 2011;63(1):243-67.
- Bellelli D, Peden DR, Rosahl TW, et al. Extrasynaptic GABA_A receptors of thalamocortical neurons: a molecular target for hypnotics. *J. Neuroscience* 2005; 50(25):11513-20.
- Ernst M, Brauchart D, Borech S, Sieghart W. Comparative modeling of GABA(A) receptors: limits, insights, future developments. *Neuroscience* 2003; 4(119):933-43.
- Gerak LR. Selective changes in sensitivity to benzodiazepines, and not other positive GABA_A modulators, in rats receiving flunitrazepam chronically. *Psychopharmacology* 2009;204(4):667-77.
- Hall RI, Schwieger IM, Hug CC. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology* 1988;68(6):862-6.
- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:56-65.
- Kurko TAT, Saastamoinen LK, 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.
- Preskorn SH. A way of conceptualizing benzodiazepines to guide clinical use. *J Psych Practice* 2015;21(6):436-41.
- Sim F, Sweetman I, Kapur S, Patel MX. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A systematic review. *J Psychopharmacol* 2015;29(2):212-23.
- Bienvenu OJ, Neufeld KJ. Post-traumatic stress disorder in medical settings: focus on the critically ill. *Curr Psych Rep* 2011;13(1):3-9.
- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Dis* 2008; 110(1-2):84-93.
- Осадчий Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). Современная терапия психических расстройств. 2016;1:2-10.
- Lagae L. Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. *Epileptic Dis* 2014;16(1):S44-9.
- Naylor DE. Treating acute seizures with benzodiazepines: does seizure duration matter? *Epileptic Dis* 2014;16(1):S69-83.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;6:CD008537.
- Schaefer TJ, Hafner JW. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? *Ann Emerg Med* 2013;62(1):34-5.
- Ладыженский М.Я., Горюничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств 2014;2:20-5

- Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatria Danubina* 2009;1(21):103-7.
- Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina* 2010;22(1):90-3.
- Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin* 2014;35(8):981-93.
- Wong A, Benedict N, Lohr BR, 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.
- Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: Clomethiazole vs. Clonazepam. *Alcohol Alcoholism* 2011;46(1):68-73.
- Rubio G, López-Muñoz F, Ponce G, et al. Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:257-62.
- Wong N, Abraham G. Managing delirium in the emergency department: tools for targeting underlying etiology. *Emerg Med Pract* 2015;17(10):1-21.
- Порцева Н.Ю., Дворская О.Н., Солонинина А.В. Регламентация обращения лекарственных препаратов, производных бензодиазепамина. Современные проблемы науки и образования. 2013; №3: 357.
- 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 тер* 2015; 24(4):55-62
- Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. *Клин фармакол тер* 2016;25(3):79-82
- Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(2):223-7.
- Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. *PLoS ONE* 2011;12(6):e28096.
- Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *Intern Med* 1990;228(2):83-90.

The safety of benzodiazepine tranquilizers in patients with alcohol withdrawal syndrome in real clinical practice

D.V. Ivashchenko, E.V. Ivanova, M.S. Zastrozhin, A.D. Aguzarov, V.V. Shypicyn, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev

Aim. To study the frequency of benzodiazepine tranquilizers' prescription in hospitalized patients with uncomplicated alcohol withdrawal syndrome and the structure of the adverse drug events (ADE) in those patients in relation to pharmacotherapy's rationality.

Material and methods. We randomly collected case records of patients with diagnosis of Alcohol withdrawal syndrome (F10.3 by ICD-10) hospitalized to the narcological department from 01.01.2014 to 31.12.2016. The following information was extracted: clinical and demographical data, prescribed benzodiazepine tranquilizer and it's dose, duration of administration, concomitant psychopharmacotherapy. The

rationality of benzodiazepine's prescription was evaluated by Medical Appropriateness Index (MAI). The safety of medicines was studied with the Global Trigger Tool (GTT).

Results. We selected for analysis 231 of 700 case records. Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine was prescribed in 98.7% patients with alcohol withdrawal syndrome. Daily dose never exceeded the maximum recommended dose and averaged 5.82 ± 2.14 mg. The mean duration of treatment was 10.42 ± 6.07 days. The study of safety with the GTT showed 55 triggers. ADE were confirmed in 19 cases and included "Elevated serum creatinine" (n=13), "Elevated serum ALT/AST by more than 20% of initial value" (n=4) and "Excessive sedation" (n=2). Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine's dose, duration of administration, MAI value and concomitant psychiatric medications had no impact on

ADE's risk or trigger's occurrence.

Conclusion. Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine was the most common benzodiazepine prescribed to patients with alcohol dependence syndrome and post-abstinent disorders. Clinical and demographic factors did not influence the frequency and structure of triggers and ADE. In order to reveal benzodiazepine-induced ADE's risk factors it is necessary to study interindividual differences between patients. The contribution of genotype and phenotype might be significant though their association with bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine safety profile requires additional studies.

Keywords. *Benzodiazepine tranquilizers, safety, pharmacoepidemiology, alcohol dependence syndrome, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 70-76.