

## Алимемазин во врачебной практике

Д.Ф. ИБРАГИМОВ

### Alimemazine in medical practice

D.F. IBRAGIMOV

Научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

В этом году вновь появился препарат, который ранее успешно применялся при разных формах психической и другой патологии, но затем длительное время отсутствовал на российском рынке. Речь идет о препарате алимемазин (тералиджен, ОАО «Валента», Россия), ранее известном как терален. В настоящей статье представлен краткий обзор литературы, целью которого является обобщение ранее установленных особенностей клинического действия этого средства, знание которых должно способствовать его активному и адекватному применению в неврологии и психиатрии.

Современные психотропные средства завоевывают все более прочные позиции в терапии психических расстройств благодаря своему избирательному действию и лучшей переносимости. Однако в клинической практике наблюдается тенденция к «шаблонному» переводу пациентов на «новые» препараты, с опорой лишь на принцип меньшей выраженности побочных эффектов. Вместе с тем далеко не все «старые» и получившие забвение лекарственные средства отличаются широким спектром нежелательных явлений, а по эффективности некоторые из них, введенные в психиатрическую практику более 50 лет назад, могут и в настоящее время конкурировать с современными препаратами. Одним из таких препаратов, получивших широкое распространение за последние 50 лет, является алимемазин.

Алимемазин был синтезирован во Франции в лаборатории фирмы «Thegarlix» в 1958 г. и достаточно быстро нашел свое применение как сильный «нейростатический, антигистаминный и вегетотропный препарат» [7]. Он получил распространение под торговыми названиями: *panecil* — в Канаде, *repeltin* — в Германии, *temaril* — в США, *theralen* — во Франции и Италии, *vallergan* — в Англии и др. Алимемазин относится к числу производных фенотиазина — 10-(3-диметиламино-2-метилпропил)-фенотиазина гидротартрат и по химическому строению близок к дипразину и левомепромазину.

Пионерами в изучении фармакологических свойств алимемазина были S. Courvoisier [7], I. Rosenblum [16] и A. Fernandez-Zoila [8]. Они установили, что алимемазин обладает менее выраженным адренолитическим действием, чем аминазин, и уступает ему по выраженности антиэметического, а также общего депримирующего действия. Вместе с тем он превосходит аминазин по своему действию на общий тонус вегетативной нервной системы, по спазмолитическому действию на гладкую мускулатуру, а также наблюдающемуся антигистаминовому и антисеротониновому действию (последними аминазин практически не обладает). Оказалось, что алимемазин сочетает нейростатические и анксиолитические свойства и, кроме того, он обладает меньшим паркинсоническим и гипотензивным действием, чем другие производные фенотиазина.

Благодаря «мягкости» своего антипсихотического действия, отсутствию выраженной токсичности и антигиста-

минным свойствам алимемазин очень быстро нашел применение в самых разных областях клинической медицины. Как средство, оказывающее антиаллергическое действие и влияющее на общий тонус вегетативной нервной системы, он стал незаменим в практике лечения кожных (зудящие и аллергические дерматозы) и внутренних болезней (при диспноэтических расстройствах), оториноларингологии (болезнь Меньера и меньероподобные приступы), различных аллергических заболеваний [4]. Кроме того, алимемазин используется в период подготовки больных к таким болезненным и сложным процедурам и исследованиям, как эзофагоскопия, гастроскопия и др. В гастроэнтерологии он применяется также для купирования боли при язвенной болезни и хроническом колите. В гинекологической практике алимемазин используется при предменструальном синдроме, дисменорее, хронических воспалительных процессах в малом тазу, люмбалгиях и др. [15].

Наиболее широкое применение алимемазин нашел в психиатрии. По данным A. Fernandez-Zoila [8], исследовавшего препарат в условиях амбулаторной практики, он обладает выраженным транквилизирующим и снотворным действием. При лечении психотических расстройств позволяет смягчить проявления состояний психомоторного возбуждения, галлюцинаций и нормализовать сон. Он используется также в терапии депрессий, особенно в сочетании с имипрамином и левомепромазином. По мнению V. Blenfet и соавт. [6], алимемазин занимает одно из наиболее важных мест среди анксиолитиков, причем комбинированное лечение в сочетании с антидепрессантами в зависимости от особенностей структуры психопатологического синдрома значительно повышает его терапевтический эффект.

В.М. Шаманина и Г.И. Завидовская [5] отмечали выраженный терапевтический эффект алимемазина при депрессиях. Как показал анализ полученных авторами данных, результаты лечения алимемазинотерапией зависят не столько от нозологической принадлежности депрессивного синдрома, сколько от его клинических особенностей — наличия ажитации, тревоги и аффективного напряжения. Уже в течение первых дней лечения малыми дозами (от 25 до 75 мг в сутки) проявлялось действие препарата: снижалось общее аффективное напряжение и тревога. Параллельно с этим у некоторых больных наступало состояние мышечного расслабления и общей физической слабости. Это состояние было непродолжительным и при небольшом уменьшении дозы исчезало. Данное нежелательное явление, по мнению авторов, отличает алимемазин от других известных транквилизаторов и сближает его с релаксантами. При этом препарат оказывает незначительное адренолитическое действие, в связи с чем его можно применять у больных, склонных к гипотонии. Вслед за периодом транквилизирующего действия (спустя 1,5–2 нед), в психофармакологической активности алимемазина на первый план начинает выступать прямой тимоаналептический стимулирующий эффект. В связи с этим авторы сочли возможным выделить две последовательные фазы действия препарата — транквилизирующую и антидепрессивную. При этом ни в одной из фаз не было обнаружено осложнений нейростатического типа.

По мнению Т.А. Немчина и Ю.Я. Тупицына [3], алимемазин, устраняя при депрессии проявления тревоги, тем самым изменяет характер, приближая ее к «классическому» типу. Вместе с тем отсутствует прямая корреляция между выраженностью тревоги и ажитации в первые дни терапии и степенью редукции депрессивной симптоматики в конце лечения. У больных с «классическим» типом депрессий с выраженным чувством тоски, психической анестезией и психомоторной заторможенностью алимемазин улучшал настроение и редуцировал моторную заторможенность без выраженной транквилизирующей фазы. При этом отчетливая терапевтическая активность его как антидепрессанта обнаруживалась при депрессиях средней тяжести продолжительностью до 3 мес. Вместе с тем у больных с длительно протекающими депрессиями, клиническая картина которых отличалась торпидностью, монотонностью, однообразием и слабой выраженностью симптомов, фармакологическая активность алимемазина была минимальна, несмотря на применение высоких доз препарата. Авторами выявилась определенная закономерность действия препарата — его повышенная избирательность по отношению к различным психопатологическим состояниям, включенным в структуру депрессивного синдрома, и некоторое снижение эффективности в отношении этих состояний в структуре паранойяльного или параноидного синдрома.

I. Rosenblum и B. Zweifach [16] установили аналогичные описанные закономерности при изучении влияния алимемазина на навязчивости с депрессией. Для действия препарата в первую очередь имели значение характер депрессии и навязчивостей, а также высокая степень их аффективной напряженности. Более низкая терапевтическая эффективность наблюдалась при аффективно нейтральных и индифферентных по содержанию для больного obsessions.

B. Naviau и соавт. [14] определили высокую эффективность алимемазина при меланхолиях позднего возраста, а также при ипохондрических депрессиях. В 25 случаях депрессий с тревожно-фобическими проявлениями препарат, принимаемый в дозах 100—600 мг в сутки в течение 1 мес, привел к почти полной ремиссии у 16 больных и значительному улучшению у 9. В случаях атипичных и смешанных состояний препарат также вызывал ремиссию при использовании больших дозировок (500—800 мг в сутки).

При терапии биполярных расстройств [6] наблюдался выраженный анксиолитический эффект алимемазина. В этих случаях его применение смягчало аффективный компонент переживаний и фобий, не влияя на их содержание. Высокую терапевтическую эффективность при лечении сенильной депрессии отмечали G. Iosse и M. Lavuane [10], применявшие препарат у больных в дозах до 600 мг в сутки. Авторы отмечали бифазный характер алимемазина — в малых и средних дозах препарат вызывал отчетливый антидепрессивный эффект, тогда как в более высоких дозах оказывал седативное и отчасти антипсихотическое действие.

Выраженное действие алимемазина наблюдалось, по данным С. Lincoln и соавт. [12], при приступах пароксизмальной тревоги и панических состояниях. При этом отмечалось, что наличие защитных ритуалов в структуре фобического синдрома, как правило, снижало эффективность проводимой терапии. Это происходило в тех случаях, когда фобический синдром представлял собой не острое или подостро развившееся состояние, а был следствием длительного (на протяжении многих лет) развития, сопровождавшегося формированием личностных особенностей тревожно-фобического круга.

В исследовании, выполненном В.М. Воловиком и соавт. [1], была выявлена высокая эффективность алимемазина, редуцирующего тревожный аффект при биполярных расстройствах и при расстройствах невротического спектра. Наряду с этим авторами отмечалось положительное влия-

ние препарата на симптоматику навязчивостей в случае их спаянности с тревожным аффектом.

Алимемазин оказывал выраженное действие при лечении инсомнии. R. Suttel и S. Augier [17] наблюдали как с одновременным улучшением сна у этих больных заметно снижался уровень тревоги. При этом сон, вызванный алимемазином, обычно был «легким» и не сопровождался чувством тяжести и вялости в утренние часы. Результаты исследования O. Lingjaerde и соавт. [13] показали, что алимемазин оказывал выраженное гипногенное действие у больных с многолетней инсомнией, не поддающейся воздействию других снотворных. Авторами отмечался хороший терапевтический эффект препарата, купирующего аффективную напряженность при синдроме «ожидания сна».

Широкое применение алимемазин получил в детской психиатрической практике. J. Gurtler и G. Goralsky [9], исследуя влияние алимемазина на эмоционально возбудимых и умственно отсталых детей, выделили седативное действие этого препарата. Авторы наблюдали у детей значительное улучшение, выразившееся в снижении возбудимости, в появлении большей податливости воспитательным мероприятиям и улучшении возможностей контакта с окружающими. S. Cougvoisier и соавт. [7] подчеркивают выраженное действие этого препарата на часто наблюдающиеся в детской психиатрической практике симптомы повышенной раздражительности и возбудимости, напряженности, негативизма и расстройства сна.

При лечении больных с выраженными вегетативными нарушениями алимемазин также оказался весьма эффективным [10]. У большинства больных быстро устранялись «извращенные» вегетативные реакции и восстанавливался нормальный вегетативный тонус. Этот эффект препарата E. Lear и соавт. [11] определили как вегетотропный и направленный в сторону возрастания амфотонических реакций. При этом удельный вес амфотонических реакций со стороны вегетативной нервной системы после лечения алимемазином возрос в 6 раз за счет снижения возбудимости симпатического и парасимпатического ее отделов.

R. Suttel и S. Augier [17] применяли алимемазин для лечения алкогольных психозов. Редукция симптоматики наблюдалась при лечении психозов с ажитацией, при психомоторном возбуждении и хронических галлюцинаторных синдромах. При этом менее чувствительными оказались психические расстройства с парафренией и явлениями мутизма. В.В. Калинин [2], применив алимемазин у больных хроническим алкоголизмом, установил его положительное влияние на вегетативные нарушения, связанные с состояниями похмелья. Уменьшались явления гипергидроза, жажда, дрожание рук, наступало общее успокоение больных, ослабление аффекта страха, восстановление сна. Алимемазин оказывал на пациентов более мягкое и менее токсическое действие, чем аминазин, нозинан и галоперидол. При абстинентном синдроме подтвердилось спазмолитическое действие препарата, выразившееся в уменьшении судорожных явлений и болевых ощущений в скелетной мускулатуре.

Известно, что применение антипсихотиков у больных с церебрально-органической недостаточностью может приводить к ухудшению состояния и способствовать появлению экстрапирамидных расстройств, нейролепсии, углублению вегетативных нарушений и астении, что в свою очередь нередко приводит к депрессии. Алимемазин в таких случаях является более эффективным [7].

Всеми перечисленными авторами при применении алимемазина отмечались редкие нежелательные явления [2, 5, 7, 11]. Как правило, речь шла о сонливости, вялости, тахикардии, утомляемости в начале терапии и затем они достаточно быстро после нескольких дней приема препарата редуцировались. Привыкания к препарату отмечено не было. При длительном применении алимемазина у психотических больных его положительный эффект со временем несколь-

ко ослабевал, что требовало постепенного увеличения доз [3, 12].

Таким образом, алимемазин обладает оригинальным спектром психотропной активности, который по широте и выраженности своего эффекта отличается как от транквилизаторов бензодиазепинового ряда, так и ряда нейролептиков, к которым он близок в структурном отношении.

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод, что алимемазин является препаратом, характеризующимся особенно выраженным действием по отношению к ажити-

рованным и тревожным депрессиям. Сочетание отчетливого транквилизирующего и тимоаналептического действия с вегетостабилизирующим, а также наличие антигистаминных свойств определяют широкий спектр использования алимемазина не только в психиатрии и неврологии, но и в соматической медицине. Отмеченный многими авторами большой диапазон терапевтических доз, хорошая переносимость препарата и отсутствие осложнений определяют безопасность его применения в амбулаторных условиях и значительно расширяют спектр использования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воловик В.М., Михаленко И.Н., Немчин Т.А. Нейропсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. В кн.: Труды ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. Л 1970;217—226.
2. Калинин В.В. Терален: применение в клинической практике. Соц и клин психиат 1993;3:2:143—147.
3. Немчин Т.А., Тупицын Ю.Я. Опыт лечебного применения тералена в клинике неврозов. Вопр психиат и невропатол 1965;11: 218—230.
4. Тимофеев Н.Н., Тимофеева А.Н., Замахов Ш.М. Терален и его терапевтическое влияние на структуру депрессии. Журн невропатол и психиат 1966;66:12:1855—1864.
5. Шаманина В.М., Завидовская Г.И. Терапевтическая оценка тералена в клинике депрессивных состояний. Журн невропатол и психиат 1964;2:1741—1745.
6. Blenfet V., Levis S., Dauby J., Beelen L. Pharmacological study of a new tranquilizing agents. Acta Neurol Psychiat (Belgica) 1961.
7. Courvoisier S., Ducrot R., Fournel J. et al. Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine neuroleptique puissant à action neurovégétative discrète, le chlorhydrate de (méthyl-2 diméthylamino-3 propyl-1)-10 phénothiazine (6 549 R.P.). Arch Int Pharmacodyn Ther 1958;115:90.
8. Fernandez-Zoila A. Le Tartrate d'alimemazine en pratique en psychiatrie ambulatoire. Pratique Psychiat 1961;22:1355—1357.
9. Gurtler J., Goralsky G. Testing of theralene on 70 mentally-defective and unstable children and children with character disorders and mental retardation, in an I.M.P. medical unit. Rev Neuropsychiat Infant 1961;9:284—287.
10. Josse G., Lavuane M. Le Tartrate d'alimemazine in ambulatory psychiatric practice. Gasette Med (France) 1961;2:193.
11. Lear E., Suntay R. et al. Antihistamine drugs in pre-anesthetic medication. Anesthesiology 1961;22:529.
12. Lincoln C., Nordstrom B., Batts E. Treatment of itching; a preliminary report on results with anew oral antipruritic. California Med 1959;90: 2: 126—127.
13. Lingjaerde O., Berglund J., Bratland S. et al. Alimemazine (valler-gan) as hypnotic in general practice. Pilot project and double-blind comparison with placebo. Curr Ther Res 1978;24:4:388—396.
14. Naviau B., Fouche F., Serret J. Trials in psychiatric therapy. Ann Med Psychol 1961;119.
15. Pelissier H., Maserau P., Fornegran J. Pshychiatric disorder and gynaecological symptoms in middle aged women. Ann Med Psychol 1962;2:346.
16. Rosenblum I., Zweifach B. Treatment of obsessive-compulsive neurosis. A J Farmacol Exp Ther 1964;58—63.
17. Suttel R., Augier S. Alimemazine tartrate in psychiatric practice. Gazette Med (France) 1961;6:86.