

Прегабалин и бензодиазепины: механизмы синдрома отмены

Обзор с проверкой источников и цифр. Составлено на основе научных публикаций (PubMed, Springer, Journal of Neuroscience, Journal of Physiology и др.), сентябрь 2026.

1. Прегабалин и кальциевые каналы

1.1 Механизм действия

Прегабалин связывается с субъединицей $\alpha 2\delta$ потенциал-зависимых кальциевых каналов и за счёт этого снижает кальций-зависимый выброс возбуждающих нейромедиаторов — глутамата, норадреналина и субстанции P [4, 5, 6]. Это канонический механизм, описанный в базовой обзорной статье Taylor, Angelotti и Fauman (Epilepsy Research, 2007) [4] и подтверждаемый более поздними клиническими работами.

Важная оговорка. Даже в первоисточниках формулировки осторожные: «apparently by binding», «possibly accounting for» [4] — то есть механизм считается наиболее вероятным объяснением, но не закрытым вопросом на 100%. Есть и альтернативная линия в литературе: часть клинических статей описывает прегабалин не как «чистый блокатор кальциевых каналов», а как аналог ГАМК длительного действия, а синдром отмены — как рикошетное падение ГАМК-активности, по механизму, близкому к бензодиазепиновому [7, 8]. Однозначного консенсуса «это только про кальций» в науке нет.

1.2 Физиология концентраций кальция (хорошо подтверждено)

Показатель	Значение	Источник
Внутриклеточный Ca^{2+} в покое	10–100 нМ (чаще всего ~100 нМ)	[1, 2, 3]
Внеклеточный Ca^{2+}	~1–2 мМ	[1]
Разница концентраций	~10 000-кратная	[1]
Подъём при обычной нейрональной активации	до ~500–1000 нМ	[2]
Уровень при летальной эксайтотоксичности (NMDA-активация)	>5 мкМ (>5000 нМ); нелетальная AMPA-активация — <1,5 мкМ	[3]

Все эти цифры — подтверждённая, десятилетиями воспроизводимая нейрофизиология, не выдумка.

1.3 Что при отмене доказано, а что — экстраполяция

Сама идея, что при эксайтотоксичности кальций внутри клетки может подниматься в микромолярный диапазон, подтверждена экспериментально [3] — но **эти измерения сделаны в моделях глутаматной/NMDA-эксайтотоксичности, а не непосредственно при отмене прегабалина у человека**. Прямых измерений внутриклеточного кальция у человека в момент отмены прегабалина в литературе нет. Конкретная цифра «подъём в 20–50 раз», которая звучала в более раннем ответе, — правдоподобная, но не документированная именно для этого сценария экстраполяция из общей литературы по эксайтотоксичности. Термин «кальциевый шторм» — образная, не общепринятая медицинская формулировка.

Задokumentированные клинические последствия отмены прегабалина: бессонница, желудочно-кишечные расстройства, тахикардия, головная боль, тревога, агитация, в отдельных случаях — делирий и психоз [5, 6, 9].

2. Бензодиазепины и хлоридные каналы

2.1 Механизм действия

ГАМК-А рецептор — это лиганд-управляемый **хлорный** канал, а не кальциевый. ГАМК опосредует приток ионов хлора; когда хлор входит в клетку, мембрана гиперполяризуется, что тормозит возбуждение нейрона [16]. Бензодиазепины связываются на границе α - и γ -субъединиц этого рецептора и повышают частоту открытия хлорного канала в присутствии ГАМК [16].

2.2 Физиология хлорида — конкретные цифры (проверено)

Это отдельный вопрос, и цифры здесь заметно отличаются от кальциевых:

Показатель	Значение	Источник
Внутриклеточный Cl^- в зрелых нейронах ЦНС	~6–13 мМ (чаще ~6–8 мМ)	[19]
Внеклеточный Cl^-	~110 мМ (in vivo, ликвор) — ~140 мМ (стандартный раствор Рингера)	[19]
Разница концентраций	всего ~15–20-кратная (не тысячи раз, как у кальция)	[19]
Равновесный потенциал хлора (E_{Cl}) в зрелых нейронах ЦНС	около –65...–78 мВ	[19, 20]
Потенциал покоя мембраны	обычно –60...–70 мВ	[19]

Поскольку E_{Cl} немного отрицательнее потенциала покоя, открытие ГАМК-А канала у взрослых нейронов ЦНС обычно гиперполяризует клетку или создаёт «шунтирующее» торможение [21].

Важный нюанс, отсутствующий в кальциевой истории: этот расклад — не универсален для всех нейронов и не одинаков всю жизнь.

- У незрелых нейронов внутриклеточный хлорид заметно выше: около 25 мМ в первую постнатальную неделю, падает до ~5 мМ ко второй неделе (данные на грызунах) — это происходит за счёт возрастного смещения баланса между транспортёрами NKCC1 (закачивает хлорид внутрь) и KCC2 (выкачивает наружу) [20, 22]. Пока доминирует NKCC1, ГАМК действует не тормозяще, а возбуждающе — это известный «ГАМК-переключатель» развития мозга.
- В периферических сенсорных нейронах (задние корешковые ганглии) хлорид всю жизнь остаётся высоким (~50 мМ), а равновесный потенциал сильно варьирует (от –20 до –70 мВ) — там открытие того же типа каналов может быть возбуждающим [58, 61]. То есть «хлор всегда тормозит» — правило для зрелых нейронов ЦНС, а не универсальный закон.

2.3 Что происходит с хлоридом при хроническом приёме и отмене — прямые данные

Здесь есть настоящие функциональные измерения (не только подсчёт рецепторов):

Классическая серия работ Miller, Greenblatt и соавт. (1988, J Pharmacol Exp Ther) прямо измеряла функцию хлорного канала через стимулированный мусцимолом захват хлорида у мышей на хроническом клоназепаме:

- На фоне хронического приёма клоназепама (7–14 дней) захват хлорида, стимулированный мусцимолом, был **снижен** — это и есть функциональная толерантность на уровне самого хлорного тока, а не только на уровне связывания рецептора [71].
- После отмены клоназепама, на 4-й день, связывание бензодиазепинов (in vivo и in vitro) и TBPS-связывание были **повышены** выше исходного уровня, и стимулированный мусцимолом захват хлорида **тоже был повышен** в этот момент [71]. Это прямое экспериментальное подтверждение «рикошета» именно на уровне хлорного тока, а не только рецепторного связывания.

Важная оговорка о неоднородности. Эффект не универсален для всех бензодиазепинов. В отдельном исследовании с хроническим лоразепамом связывание рецептора снижалось, но сам функциональный захват хлорида мусцимолом статистически значимо не менялся ни на 1-й, ни на 14-й день [75, 77] — то есть снижение количества «мест связывания» не всегда напрямую переводится в такое же по величине изменение хлорного тока. Авторы прямо пишут, что изменения связывания не обязательно сопровождаются столь же выраженными изменениями функции рецептора [75].

2.4 Компенсаторный рост глутамата и «киндлинг»

Параллельно с изменениями хлорного тока при хроническом приёме бензодиазепинов растёт возбуждающая, глутаматная/AMPA-ветка передачи, с выбросом нейротрофического фактора мозга (BDNF) [15]. После отмены глутаматергическая гиперактивность перестаёт маскироваться усиленным тормозным эффектом ГАМК, что может приводить к судорогам, повышенному мышечному тону и тревоге [13].

Отдельный и клинически важный эффект — **киндлинг**: хроническое подавление ГАМК-А седативно-гипнотическими препаратами вызывает их стойкое снижение чувствительности и глутаматную гиперактивность, что может вести к сенсibilизации и гипервозбудимости ЦНС [10]. При повторных отменах бензодиазепинов меняются AMPA-рецепторы именно в зонах мозга, отвечающих за тревогу и судорожный порог, из-за чего каждая следующая отмена потенциально протекает тяжелее [10]. У прегабалина такой хорошо задокументированный эффект накопления тяжести от раза к разу в литературе не описан так явно.

3. Сравнение механизмов

	Прегабалин	Бензодиазепины
Основная мишень	$\alpha 2\delta$ -субъединица кальциевых каналов	ГАМК-А рецептор (хлорный канал)
Ион, о котором речь	Ca^{2+}	Cl^-
Разница концентраций ион вне/внутри клетки	$\sim 10\,000\times$	$\sim 15\text{--}20\times$
Прямой эффект препарата	Снижает выброс медиаторов (пресинаптически)	Усиливает ток хлора (пост- и пресинаптически)
Компенсация при хроническом приёме	Предполагается повышение чувствительности/числа каналов (данные ограничены)	Задокументированное снижение функции ГАМК-А + рост AMPA/глутамата
Что происходит при резкой отмене	Растормаживание кальциевого входа → предположительно избыток глутамата (не измерено напрямую у человека)	Задокументированное снижение хлорного тока + сохранившийся избыток глутамата → судороги, гипервозбуждение
Эффект «накопления» при повторных отменах	Не описан явно	Задокументированный киндлинг
Типичные сроки начала отмены	Обычно часы—дни	2–3 дня (короткого действия) до 5–10 дней, иногда до 3 недель (длительного действия) [18]

4. Клиническая картина и что подтверждено слабее

- Резкая отмена обоих препаратов после длительного приёма считается потенциально опасной и требует постепенного снижения дозы под наблюдением врача — это стандарт клинических рекомендаций [18].
 - Тезис «частота судорог при резкой отмене бензодиазепинов на практике ниже, чем принято считать» — основан на одном ретроспективном исследовании с низкой встречаемостью в конкретной выборке [17], а не на общепринятом выводе. Это не повод недооценивать риск, а просто отдельное наблюдение, которое стоит воспринимать с осторожностью.
 - Делирий как осложнение отмены описан в литературе для обоих препаратов отдельными кейс-репортами [9, 18] — это задокументированные, но немногочисленные случаи, не массовая статистика.
-

5. Пересечение: прегабалин при отмене бензодиазепинов

Отдельная гипотеза в литературе: габапентиноиды (прегабалин, габапентин) через субъединицу $\alpha 2\delta 1$ могут ослаблять избыточную AMPA-активность именно в фазе отмены бензодиазепинов [12]. Авторы прямо называют это гипотезой («we hypothesize»), не установленным фактом. Клинически прегабалин действительно иногда используют как вспомогательное средство при снятии с бензодиазепинов [12], но конкретный рецепторный механизм этого эффекта — предположение, требующее дальнейших исследований.

6. Итоговая таблица достоверности утверждений

Утверждение	Статус
Разница концентраций Ca^{2+} вне/внутри клетки $\sim 10\,000\times$	✓ Твёрдо подтверждено
Разница концентраций Cl^- вне/внутри клетки $\sim 15\text{--}20\times$	✓ Твёрдо подтверждено
Механизм $\alpha 2\delta$ у прегабалина	✓ Подтверждено обзорами, но формулировки в первоисточниках осторожные
Механизм хлорного канала ГАМК-А у бензодиазепинов	✓ Твёрдо подтверждено
Снижение функции ГАМК-А / рост AMPA при хроническом приёме бензо	✓ Подтверждено, включая прямые измерения хлоридного тока (клоназепам)
То же самое верно для всех бензодиазепинов одинаково	Нет — есть данные, что у лоразепама функциональный эффект по хлориду слабее выражен
Киндлинг при повторных отменах бензодиазепинов	✓ Подтверждено
«Кальциевый шторм» / подъём Ca^{2+} в $20\text{--}50\times$ именно при отмене прегабалина	Экстраполяция из общей эксайтотоксичности, не измерено напрямую для этого сценария
Роль $\alpha 2\delta 1$ прегабалина в помощи при отмене бензодиазепинов	Названо гипотезой самими авторами
Судороги при отмене бензодиазепинов	Основано на одном исследовании, не

7. Источники

1. Structural and Functional Diversity of Voltage-Activated Calcium Channels (Ion Channels, Springer, 1996) — <https://iro.uiowa.edu/esploro/outputs/bookChapter/Structural-and-Functional-Diversity-of-Voltage-Activated/9984068271202771>
2. What is the concentration of calcium inside cells? (AAT Bioquest) — <https://aatbio.com/resources/faq-frequently-asked-questions/What-is-the-concentration-of-calcium-inside-cells>
3. Hyrc et al., Ionized Intracellular Calcium Concentration Predicts Excitotoxic Neuronal Death, J Neuroscience 1997 — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6573145>
4. Taylor, Angelotti, Fauman. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin, Epilepsy Res. 2007 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17126531/>
5. Pregabalin dependence, case report, PMC — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11553582>
6. Barrett, Kittler, Singarajah. Acute Pregabalin Withdrawal: A Case Report — <https://www.swjpcc.com/critical-care/2015/5/29/acute-pregabalin-withdrawal-a-case-report-and-review-of-the.html>
7. Case report, pregabalin withdrawal and depressive symptoms — <https://periodicos.usp.br/acp/article/download/231739/209952/731265>
8. Letter to the Editor, pregabalin discontinuation risk — <https://scielo.br/j/rpc/a/3QsXtk6JzSt7CypcqVNJfwr/?lang=en>
9. Çalışkan et al. Delirium after pregabalin withdrawal, Alpha Psychiatry 2021 — <https://www.imrpress.com/journal/AP/22/2/10.5455/apd.117770>
10. Kindling (sedative–hypnotic withdrawal), Wikipedia — [https://en.wikipedia.org/wiki/Kindling_\(sedative%20%80%93hypnotic_withdrawal\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Kindling_(sedative%20%80%93hypnotic_withdrawal))
11. Springer review, gabapentinoids and BZD withdrawal, AMPA/ α 2 δ 1 hypothesis — <https://link.springer.com/doi/10.1007/s11033-022-08110-9>
12. Neurotoxicity Research review, GABAA/NMDA/AMPA in BZD tolerance and withdrawal — <https://link.springer.com/10.1007/s12640-017-9810-1>
13. Oxford J. Pharm. Pharmacol. review, AMPA upregulation and BDNF with chronic BZD — <https://academic.oup.com/jpp/article/77/3/335/7901252>
14. Benzodiazepine Withdrawal Syndrome, FindZebra — <https://www.findzebra.com/details/nwR9ypP-benzodiazepine-withdrawal-syndrome>
15. Acute benzodiazepine withdrawal, low incidence of seizures (single study) — <https://journals.ku.edu/kjm/article/download/14653/13768>
16. Clinical guideline on benzodiazepine withdrawal, RubiconMD — <https://www.rubiconmd.com/wp-content/uploads/2023/04/RMD23-CP-Benzodiazepines-1.pdf>
17. Chloride gradient physiology, Nernst equation modeling, mature neurons 6–13 mM — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4215762>
18. Lecture materials, developmental Cl^- change and $E_{\text{Cl}} \approx -78$ mV — <https://elearning.uniroma1.it/mod/resource/view.php?id=762303>
19. Review, GABA-A reversal potential vs resting membrane potential, NKCC1/KCC2 — <https://0-www-mdpi-com.brum.beds.ac.uk/2075-1729/14/1>
20. KCC2/NKCC1 developmental mechanism figure, J Neurosci Res 2017 — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5120602/figure/F1>
21. Chloride homeostasis in primary afferent (DRG) neurons, Frontiers — <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.00287/pdf>
22. Intracellular Cl^- and E_{Cl} in DRG neurons, functional data — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3424090/figure/F5>

23. Miller, Greenblatt et al. Chronic benzodiazepine administration I & II, J Pharmacol Exp Ther 1988 (цит. по) — <https://link.springer.com/doi/10.1007/BF02244183>
24. Chronic lorazepam, muscimol-stimulated chloride uptake unchanged — <https://channelpedia.epfl.ch/pubmeds/226494>
25. Kang, Miller. Decreased GABAA receptor subunit mRNA after chronic lorazepam, Br J Pharmacol 1991 — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1908383>
-

Важно

Это образовательный материал, не медицинская рекомендация и не схема снижения дозы. Резкая отмена прегабалина или бензодиазепинов после длительного приёма потенциально опасна (риск судорог, делирия) и должна обсуждаться и проводиться только с лечащим врачом, по индивидуальной схеме.