

Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня?

Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г.

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В статье дан обзор исследований эффективности и безопасности бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ) при тревожном синдроме и отдельных тревожных расстройствах, включая паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социально-фобическое расстройство и тревожно-депрессивные состояния. Приведены краткие сведения о ГАМКергической системе как мишени действия БТ, фармакокинетические и фармакодинамические показатели препаратов этой группы. Подробно рассматриваются многочисленные клинические эффекты БТ, в том числе побочные эффекты и формирование зависимости. Большая часть статьи посвящена практическим аспектам применения БТ в комплексной терапии тревожных расстройств, включая их достоинства и недостатки; даны рекомендации по минимизации риска развития зависимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бензодиазепины, тревожные расстройства, тревога, феназепам.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Появление группы бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ) в конце 50-х годов прошлого века, начавшееся с открытия хлордiazепоксид [36], принципиально изменило терапевтический подход к лечению тревоги и нарушений сна и практически полностью вытеснило применявшиеся ранее в этих целях барбитураты. БТ оказались особенно востребованными в области пограничной психиатрии (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), различные невротические, психастенические, тревожно-невротические состояния и др.). В отличие от препаратов, используемых до появления БТ (прежде всего барбитураты, мепробамат, нейролептики), в распоряжении психиатров оказались препараты с селективным анксиолитическим эффектом и широким терапевтическим индексом. Многочисленные исследования показали высокую эффективность БТ при тревожном синдроме с наступлением эффекта уже в первую неделю лечения. По самой скромной оценке, БТ во всем мире за последние 25 лет принимало около полумиллиарда человек [24].

К сожалению, из-за выявившегося аддиктивного потенциала разработка БТ практически завершилась к концу XX века. Вместе с тем наши знания о нейроанатомии и нейрохимии тревоги в последние годы значительно расширились, что позволяет лучше понять их место в современной фармакотерапии тревожных расстройств. В связи с тем, что ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС, а ГАМКергические синапсы составляют 40 % всех синапсов в ЦНС и представлены практически во всех отделах головного мозга (кора, мозжечок, лимбическая система, базальные ганглии и др.), БТ воздействует на большую часть психических функций. На сегодняшний день известно множество подтипов ГАМКергических рецепторов. ГАМК-A-рецептор состоит из α , β , γ и δ -субъединиц, причем каждая из этих субъединиц имеет несколько разновидностей. БТ взаимодействуют только с теми рецепторами, которые содержат δ -субъединицу и являются их полными агонистами. Агонистическое воздействие на подтипы бензодиазепиновых рецепторов имеет клинические последствия:

- ГАМК-A1 α оказывает седативное и анксиолитическое действие;
- ГАМК-A2 ϕ – анксиолитическое действие;
- ГАМК-A3 α – миорелаксирующее действие;

• ГАМК-A5 α – миорелаксирующее действие, а также влияет на память.

Несмотря на участие других механизмов в патогенезе тревоги, влияние на ГАМКергическую систему остается незаменимым способом быстрого контроля тревожной симптоматики. Фактически БТ усиливают тормозное влияние ГАМКергических вставочных нейронов на возбуждающие амигдаллярные нейроны и препятствуют выбросу глутамата. Любопытно, что аналогичное опосредованное действие на ГАМКергические вставочные нейроны оказывают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) путем стимуляции серотониновых рецепторов, расположенных на этих нейронах. Механизм действия БТ показан на рис. 1.

Среди БТ наиболее распространенными и популярными являются 1,4-бензодиазепины. К этой группе относятся хлордiazепоксид, лоразепам, клоназепам, нитразепам, диазепам, медазепам и феназепам.

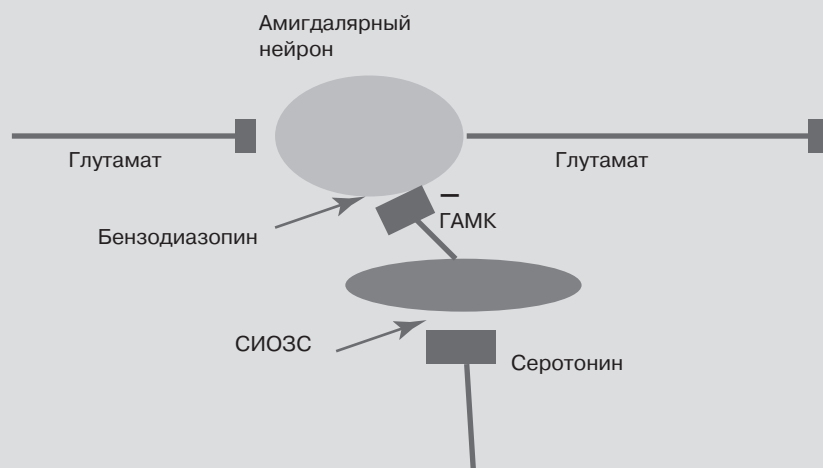
Важнейшим психофармакологическим параметром, определяющим клинические показания к применению БТ, служит период полувыведения из организма. По периоду полувыведения БТ делятся на короткие (до 5 ч), средние (5–24 ч) и длительные (более 24 ч). Клинические эффекты БТ различаются в зависимости от двух фармакокинетических показателей: начала эффекта и периода полувыведения. Эти данные приведены в табл. 1.

Бензодиазепины с быстрым временем создания максимальной концентрации в плазме крови и коротким периодом полувыведения, как правило, эффективны для кратковременного купирования острых состояний, а БТ с длительным периодом выведения успешно применяются при стойких формах тревоги (например, ГТР). В связи с этим каждый БТ имеет свой индивидуальный клинический профиль, что определяет показания к его применению. Эти данные приведены в табл. 2.

По клиническому действию транквилизаторы делятся на большие и малые (дневные), а также на анксиолитики и гипнотики.

Все производные 1,4-бензодиазепина обладают следующими эффектами [8]:

- 1) транквилизирующий или анксиолитический (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряженность);



КРФ – кортикотропин релизингфактор

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Gjrvfn J. M. (2003)

Рисунок 1. Взаимодействие ГАМКергических рецепторов и БТ

2) седативный (вызывающий психомоторную заторможенность, дневную сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение скорости реакции, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих ЦНС средств);

3) миорелаксирующий (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);

4) противосудорожный (подавляющий пароксизмальные, эпилептические проявления; в эксперименте на животных свойственен всем препаратам, у человека для купирования судорожного синдрома применяются внутривенные вливания диазепама, для лечения различных форм эпилепсии – клоназепама);

5) гипнотический (вызывающий сон; в зависимости от применяемой дозы свойственен всем бензодиазепинам, но особенно препаратам с коротким периодом полувыведения);

6) вегетостабилизирующий (регулирующий деятельность вегетативной нервной системы; обнаруживается при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов);

Таблица 1. Сравнительные фармакокинетические параметры бензодиазепиновых транквилизаторов [10]

Генерическое название	Время абсорбции при приеме внутрь t_{max} , ч	Период полувыведения, ч
Алпразолам	1–2	10–12
Диазепам	0,5–1,5	15–60
Клоназепам	1–2	18–50
Лоразепам	1–2	10–12
Нитразепам	1,5–2	18–25
Оксазепам	1–2	8–10
Темазепам	0,3–0,7	5–15
Триазолам	0,5–1	3–4
Феназепам	1–3	48–149(?)
Флунитразепам	1–1,5	20–30
Хлордиазепоксид	2–5	5–30

* По данным [14, 51].

Таблица 2. Влияние периода полувыведения БТ на их использование в клинической практике

Длительный период полувыведения		Короткий период полувыведения	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Менее частый прием	Кумуляция (проблема для пожилых больных)	Отсутствие кумуляции	Более частый прием препаратов
Отсутствие рецидивов тревоги и бессонницы в промежутках между приемами	При лечении бессонницы высокий риск седации на следующий день после приема препарата	При длительном использовании снотворных реже развивается дневная сонливость	Рецидивы бессонницы (особенно после применения высокопотентных препаратов несколько ночей подряд)
Менее выраженные симптомы отмены	–	–	Рецидивы тревоги по утрам и в промежутках между приемами (для высокопотентных препаратов)

7) психостимулирующий (триоксазин, медазепам, клоразепат, оксазепам, тофизепам, клобазам и другие так называемые дневные транквилизаторы) и даже тимоаналептический (алпразолам, адиназолам) компоненты действия;

8) антифобический (паническое расстройство, фобии, навязчивости: альпразолам, клоназепам).

Соотношение всех этих клинко-фармакологических свойств в спектре действия отдельного препарата определяет особенности его психотропного эффекта, клинические показания и побочное действие. В зависимости от преобладания в спектре того или иного компонента действия выделяют БТ с преимущественно противотревожным действием (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, оксазепам, лоразепам, клозепам, медазепам, алпразолам, грандаксин), БТ с преимущественно снотворным действием (нитразепам, флунитразепам, темазепам, триазолам, мидазолам, эстазолам) и БТ с преимущественно противосудорожным действием (клоназепам).

Наиболее мощными БТ с сильным противотревожным эффектом являются лоразепам (короткий период полувыведения), клоназепам, диазепам (особенно в инъекционной форме), феназепам и алпразолам. Высокопотентные БТ обычно назначают короткими (1–2 недели) курсами. Это связано с тем, что для препаратов с коротким периодом полувыведения значительно быстрее формируется зависимость и чаще встречается выраженный синдром отмены. Исключение составляет отечественный транквилизатор феназепам, который, обладая самым длительным периодом выведения и мощным анксиолитическим действием, значительно реже дает синдром отмены [5, 12]. Другая группа БТ обладает умеренным аксиолитическим эффектом (хлордиазепоксид, клобазам, медазепам, оксазепам, тофизепам), они оказывают меньшее седативное и миорелаксирующее влияние, поэтому их иногда называют дневными транквилизаторами.

Главная клиническая мишень БТ – тревожный синдром при различных заболеваниях (тревожная депрессия, ГТР, посттравматическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия и др.).

Паническое расстройство (ПР)

Для купирования острого периода ПР успешно используется лоразепам – мощный БТ с коротким периодом полувыведения, для более длительного использования также рекомендованы клоназепам и альпразолам. Известно, что эффективность БТ значительно снижается при наличии в клинической картине ПР стойкой агорафобии. Альпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как препараты сравнения в ряде исследований [25, 27]. Клоназепам был эффективен в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [33, 26]. Диазепам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как альпразолам в двух исследованиях [19, 27]. Лоразепам был столь же эффективен, как альпразолам, и оба препарата превосходили плацебо [17]. В открытых исследованиях на небольших выборках показана также эффективность отечественного бензодиазепинового анксиолитика феназепама при тревожно-фобических расстройствах, близких по своей структуре к ПР [12].

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

Многочисленные исследования и обзоры литературы показали, что общая эффективность БТ при ГТР составляет 65–75 %, при этом эффект появляется уже в первую неделю лечения [21 и др.]. Интересны результаты открытого исследования феназепама, проведенного на небольшой выборке больных с ГТР [12], которые показывают, что в первые две недели терапии значительное улучшение состояния наблюдалось у 50 % больных, а умеренное улучшение – у 25 %.

Однако при длительной терапии БТ малоэффективны [31]. Это связано с истощением противотревожного действия, а также с тем, что бензодиазепины не купируют депрессивную симптоматику. Так, в двойном слепом исследовании [30] диазепам был менее эффективен, чем имипрамин и тразодон, хотя и значительно превосходил плацебо. Результаты этого исследования приведены на рис. 2. На графике видно, что в отличие от антидепрессантов диазепам действовал значительно быстрее и уже на первой-второй неделе терапии значительно превосходил плацебо.

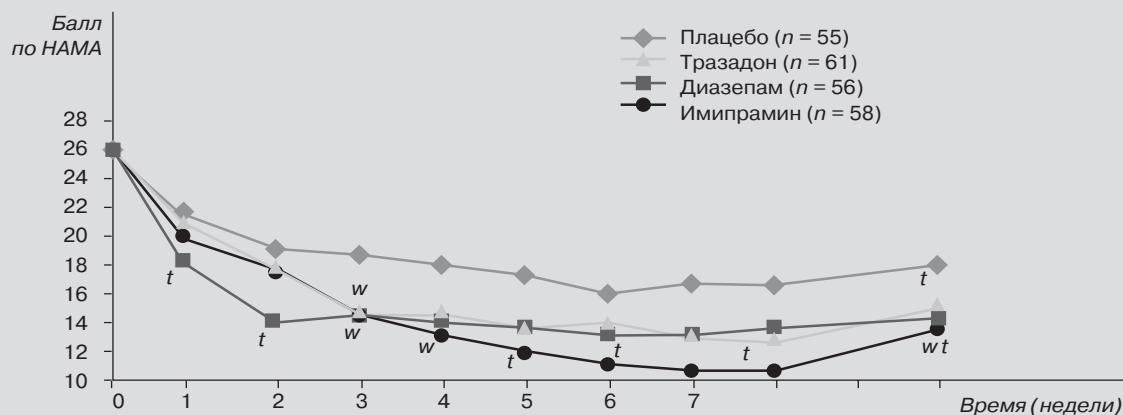


Рисунок 2. Эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов при ГТР

Социальное тревожное расстройство (СТР)

БТ эффективны для краткосрочного лечения СТР [23]. Так, клоназепам превосходил плацебо в двух исследованиях [18]. Несмотря на высокую (сопоставимую с СИОЗС) эффективность бензодиазепинов, при их применении возникает множество нежелательных явлений, злоупотреблений; также достаточно высок риск рецидива после отмены БТ [28]. Несмотря на незаменимость БТ на начальном этапе терапии СТР (6 недель), в дальнейшем рекомендован переход на антидепрессанты нового поколения или клонипрамин из-за риска возникновения депрессии и возможности физической зависимости [38].

БТ также активно применяются при сочетанной терапии депрессий, в составе которых значительный удельный вес занимает тревога. Роль антидепрессантов особенно велика в первые недели терапии. Данные Кохрановского обзора показывают [20] преимущество комбинации антидепрессантов и БТ по сравнению с монотерапией антидепрессантами. У пациентов, принимавших комбинацию препаратов, значительно быстрее уменьшалась выраженность тревожной симптоматики, а также скорее наступал антидепрессивный эффект. Однако эти выгоды от комбинирования препаратов не должны приводить к пролонгированию терапии БТ.

Побочные явления и осложнения при терапии БТ

Переносимость БТ при правильной, индивидуально подобранной терапии достаточно высока даже с учетом современных стандартов. Производные 1,4-бензодиазепина до сих пор являются одной из наиболее безопасных групп препаратов в медицине, что обусловлено достаточно широким коридором между терапевтическими и токсическими дозами. Данных о летальных исходах при лечении БТ в терапевтических дозах не выявлено [37], крайне редки летальные исходы даже при значительной передозировке бензодиазепинов [22]. Препараты не оказывают значимого влияния на сердечно-сосудистую, печеночную, эндокринную и мочевыделительную системы [10, 13]. Однако при назначении БТ нужно учиты-

вать возможность их взаимодействия с некоторыми препаратами, применяемыми как в психиатрической, так и в соматической терапии. Особенно стоит упомянуть о способности БТ в сочетании с барбитуратами и опиатами угнетать дыхательный центр. Необходимо учитывать это возможное осложнение и при назначении бензодиазепинов у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [3, 7]. Данные о некоторых побочных эффектах БТ приведены в табл. 3. Парадоксальные реакции с неожиданными вспышками агрессии, раздражительности, гнева, усилением симптомов тревоги и депрессии наблюдаются редко.

Значительно более серьезным аспектом неадекватного использования БТ является синдром отмены. Наиболее часто этот феномен возникает при резкой отмене препарата или отмене после неоправданно длительного (более 1 месяца) курса терапии. Типичными симптомами отмены являются тревога, раздражительность, нарушения сна, головные боли, мышечные подергивания, тремор, повышенное потоотделение, головокружение [32]. Различают легкий и тяжелый клинические варианты синдрома отмены. Для тяжелого варианта характерны:

- судорожный синдром;
- спутанность сознания;
- нарушение походки (атаксия);
- расстройства восприятия, кинестетические иллюзии;

- деперсонализация, дереализация;
- мышечные подергивания;
- сенсорная гиперестезия (гиперакузия и др.).

Легкий вариант сопровождается:

- усилением тревоги;
- бессонницей;
- раздражительностью (дисфорией);
- тошнотой;
- сердцебиением;
- головными болями;
- повышением мышечного тонуса;
- тремором;
- повышенным потоотделением;
- снижением аппетита и массы тела;
- головокружением;
- нарушением концентрации внимания.

В подавляющем большинстве случаев для купирования явлений синдрома отмены достаточно использовать отмененный препарат. Так, при опросе врачей

Таблица 3. Побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов

Группа эффектов	Описание эффекта
Психические	Седация, когнитивные нарушения (нарушение кратковременной памяти, трудности обучения, антероградная амнезия), синдром зависимости, парадоксальные реакции
Неврологические	Миорелаксация, нарушения моторной координации, дизартрия
Сердечно-сосудистые	Снижение сократимости миокарда и, как следствие, сердечного выброса. Невыраженная артериальная гипотония при передозировке. Сосудорасширяющее действие (диазепам)
Бронхолегочные	Умеренное угнетающее действие на дыхательный центр преимущественно у пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких
Пищеварительные	Замедление пассажа пищи по кишечнику (клоназепам, лоразепам)

общей практики и психиатров г. Москвы из случаев, оцененных как синдром отмены, в 83 % отмечалась легкая форма расстройства, не потребовавшая медикаментозного лечения [13]. Часто сложно отличить феномен отмены от проявлений основного заболевания, протекающего преимущественно с тревожной симптоматикой [32]. Есть данные об эффективности когнитивно-бихевиоральной психотерапии (КБТ) при синдроме отмены БТ. Так, назначение КБТ на этапе отмены БТ существенно снижало проявления синдрома отмены [16].

Трагичность судьбы БТ заключается в том, что помимо мощного и быстрого фармакотерапевтического действия эти препараты обладают и некоторым аддиктивным потенциалом. Способность производных бензодиазепинов вызывать формирование лекарственной зависимости, широко описано в литературе [1, 3, 4, 8, 35]. Так, в США к 1979 г. более 15 % пациентов, принимавших бензодиазепины, получали их более 1 года, а к 1990 г. это число увеличилось до четверти всех принимавших анксиолитики [14]. При проведении фармакоэпидемиологического исследования амбулаторных больных выявлено, что среди пациентов, принимавших производные бензодиазепина, лишь 5,6 % принимали их менее полугода, а остальные получали их более длительное время [2]. Согласно обобщенным данным ВОЗ, собранным в 44 странах, зависимость развивается у 10 % пациентов при применении БТ менее 1 года и у 25–50 % больных при приеме более 1 года [37]. Приведенные данные показывают, что проблема злоупотребления БТ связана в первую очередь с неоправданно длительными курсами лечения. В настоящее время проделана большая работа по определению длительности курсов терапии бензодиазепинами, так как основной проблемой, приводящей к формированию зависимости, является необоснованно длительный прием транквилизаторов этой группы. Начиная с 1990-х годов в связи с описанными проблемами в большинстве международных и отечественных рекомендаций предлагается резко ограничить продолжительность лечения БТ сроком до 1 месяца или даже одной-двух недель для купирования острой тревожной симптоматики [6]. Был проведен ряд мероприятий, ограничивающих частоту назначений, приведших, тем не менее, к спорным результатам. Так, программа, проводившаяся в штате Нью-Йорк с 1988 по 1990 г. и ограничивающая выписку рецептов на транквилизаторы, привела к снижению их использования на 57 %, однако параллельно увеличилось злоупотребление другими психоактивными веществами, в первую очередь барбитуратами и алкоголем [29]. Существует ряд рекомендаций по минимизации риска развития зависимости при применении БТ:

- ограничение длительности курса и дозы (контроль явлений тахифилаксии и скорости эскалации дозировок, включая самопроизвольное повышение дозы);
- ограничение применения у лиц с признаками зависимости к психоактивным веществам в анамнезе (алкоголь, наркотики, психостимуляторы, седативные средства и др.);
- психообразование;
- постепенная отмена с крайне медленной титрацией (4–6 недель);

- терапия «прикрытия» (назначение анксиолитических препаратов другого механизма действия, бета-блокаторов или бензодиазепинов с более длительным периодом полувыведения, подключение активной психотерапии);

- рациональная терапия с ограничением симптоматического подхода и полипрогмазии;

- выявление пациентов с гипертрофированной установкой их на лечение и склонностью к самолечению.

Таким образом, анализируя итоги 50-летнего опыта применения БТ, можно отметить удивительную широту их действия и клинических эффектов. Вместе с тем в настоящее время сформулирован базовый принцип применения препаратов этой группы, ограничивающий длительность курса терапии одним месяцем [6]. Ожидания того, что другие более современные препараты вытеснят бензодиазепины из клинической практики, во многом не оправдались. Они по-прежнему имеют широкое применение, особенно в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам или психотерапевтическим методам для быстрого симптоматического купирования симптомов тревоги [33]. Хотя спектр применения БТ в настоящее время очерчен более узко, тем не менее новые препараты также не решили всех клинических задач, связанных с терапией тревожных расстройств. Антидепрессанты достигают терапевтического эффекта в лучшем случае через три-четыре недели лечения. Влияние БТ на ГАМКергическую систему (наиболее мощную тормозную нейротрансмиттерную систему мозга) обуславливает широту терапевтического действия, мощность и быстроту наступления анксиолитического эффекта при достаточно высокой переносимости. Рациональное использование бензодиазепинов позволяет значительно повысить эффективность фармакотерапии всего спектра тревожных расстройств. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов в клинической практике обладает следующими достоинствами:

- быстрота и мощность анксиолитического эффекта;
- вегетостабилизирующий эффект;
- высокая безопасность (в том числе при передозировке);

- редкие лекарственные взаимодействия;
- экономическая эффективность;
- возможность парентерального введения.

Недостатками применения БТ являются:

- нарушения памяти;
- поведенческая токсичность (снижение уровня бодрствования и внимания, усиление эффектов алкоголя, нарушение моторной координации);
- зависимость (толерантность, синдром отмены);
- противопоказания при беременности;
- невозможность длительного использования при хронических тревожных расстройствах.

Несмотря на экспансию современных антидепрессантов при лечении тревожных расстройств и существенное усложнение выписки рецептов в РФ, применение бензодиазепиновых анксиолитиков при строгом соблюдении длительности курса терапии по-прежнему остается широко востребованным в психоневрологической практике.

Список литературы

1. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 1. – С. 78–84.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костачева Е.А. и др. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепина в психиатрических учреждениях // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 10–12.
3. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1988.
4. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. – М.: Медицина, 1973.
5. Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 26–29.
6. Каплан Г.И., Сэдок Б.Д. Клиническая психиатрия. – М.: Медицина, 1994.
7. Костовски В. Бензодиазепины: механизмы действия и применение. – М.: Наука, 1988.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996.
9. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002.
10. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е. – М., 2004.
11. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Издательство, М., 2012.
12. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007.
13. Смуглевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005.
14. Balter M.B., Uhlenhuth E.H. The beneficial and adverse effects of hypnotics // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52, No 6. – Suppl. – P. 16–23.
15. British national formulary. – No 31. – London, 1996.
16. Barclay L. Cognitive Therapy With Supervised Taper Allows Benzodiazepine Discontinuation // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – P. 332–342.
17. Charney D.S., Woods S.W. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50. – P. 418–423.
18. Davidson J.R. Pharmacotherapy of social phobia // Acta Psychiatr Scand. – 2003. – Suppl. 417. – P. 65–71.
19. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D. et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47. – P. 458–460.
20. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T., Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression // Cochrane Database Syst Rev. – 2001. – No 2.
21. Gorman J.M. Treating generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – Suppl. 2. – P. 24–29.
22. Holmgren P., Jones A.W., Forensic S. Coexistence and concentrations of ethanol and diazepam in postmortem blood specimens: risk for enhanced toxicity? // Journal of Forensic Sciences. – 2003. – Vol. 48, No 6. – P. 1416–1422.
23. Jefferson J.M. Social Anxiety Disorder: More than Just a Little Shyness // J Clin Psychiatry. – 2001. – Vol. 2, 3 (1). – P. 4–9.
24. Leonard B. Fundamentals of Psychopharmacology / 3rd ed. – John Wiley & Sons. 2003. – P. 211.
25. Lydiard R.B., Lesser I.M., Ballenger J.C., Rubin R.T., Laraia M., DuPont R. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder // J Clin Psychopharmacol. – 1992. – Vol. 12. – P. 96–103.
26. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 604–612.
27. 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.
28. O'Connor K., Belanger L., Marchand A. et al. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines // Addictive Behaviors. – 1999. – No 24. – P. 537–541.
29. Reidenberger M.M. Effect of requirement for triplicate prescription for benzodiazepines in New York state // Clin Pharmacol Therap. – 1991. – Vol. 50. – P. 129.
30. Rickels K., Downing R., Schweizer E. et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam // Arch Gen Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 884–895.
31. Rickels K., Rinn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – Suppl. 14. – P. 9–16.
32. Roy-Byrne P.P., Hommer D. Problems discontinuation of benzodiazepines // Am J Med. – 1988. – Vol. 84. – P. 1041–1052.
33. Rosenbaum J.F., Moroz G., Bowden C.L. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group // J Clin Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 17. – P. 390–400.
34. Rosenbaum J.F. Attitudes toward benzodiazepines over the years // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66. – Suppl. 2. – P. 4–8.
35. Schmauss C., Krieg J.C. Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine users // Psychol Med. – 1987. – Vol. 17. – P. 869–873.
36. Sternbach L.H. The benzodiazepine story. – Basel: Издательство, 1978. – 51 p.
37. WHO. Programme on substance abuse. Rational use benzodiazepines. – Copenhagen: WHO, 1996.
38. Wiltink J., Haselbacher A., Knebel A. et al. Social Phobia – An Anxiety Disorder Underdiagnosed in Outpatient and Consultation-Liaison Service? // Psychother Psychosom. – 2009. – Vol. 6. – P. 18.

Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today?

Ladyjensky M.Y., Gorodnichev A.V., Kostyukova E.G.

Moscow research Institute of psychiatry Minzdrava Rossi

SUMMARY. Provides an overview of the studies of efficacy and safety benzodiazepine tranquilizers (BT) for anxiety syndrome and certain anxiety disorders, including panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and anxiety-depressive state. Presents brief information on GABA-ergic system as targets of action of BT, pharmacokinetic and pharmacodynamic performance of this group of drugs. Detail numerous clinical effects of BT, including side effects and addiction. Much of the article is devoted to practical aspects of the use of BT in the integrated treatment of anxiety disorders, including their advantages and disadvantages; provides guidance on minimizing the risk of addiction.

KEY WORDS: benzodiazepines, anxiety disorder, anxiety, fenaazepam.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru