

Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований)

Ю.Ю. Осадший, Р.А. Вобленко, Д.С. Арчаков, Е.А. Тараканова

ООО Научно-производственное объединение «Волгоградский центр профилактики болезней «ЮгМед»», г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор исследований, проведенных с 1980 по 2016 г., касающихся назначения бензодиазепинов при различных психических заболеваниях. Основной целью исследований являлась оценка эффективности и безопасности применения бензодиазепинов. Были проанализированы доказательные исследования на английском и русском языках, доступ к которым был получен через базы данных PubMed и Medline, а также рекомендации международных организаций, занимающихся вопросами психиатрической помощи. Сделаны выводы об ограничении использования бензодиазепинов при ПТСР, в пожилом возрасте, у пациентов со склонностью к зависимостям и когнитивными нарушениями. В то же время бензодиазепины остаются неотъемлемой частью лечения алкогольной абстиненции, кататонического синдрома и купирования пароксизмальной тревоги. Назначать бензодиазепины следует с учетом их фармакокинетических свойств в минимально возможных дозах сроком не более чем на 2–4 недели с обязательным информированием пациентов и родственников о возможных побочных эффектах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бензодиазепины, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, кататония, алкоголизм, инсомнические расстройства, зависимость от бензодиазепинов, пожилой возраст.

КОНТАКТ: Osadshiy@mail.ru

Введение

История применения бензодиазепиновых транквилизаторов (БЗД) весьма драматична. Появившись на фармацевтическом рынке в конце 1950-х годов, позднее нейролептиков и антидепрессантов, они за относительно короткий период пережили бурный взлет популярности и не менее катастрофическое падение. Их популярность была обусловлена сочетанием эффективности и безопасности. Меньше чем за 10 лет этот класс препаратов занял более 90 % рынка, на котором ранее доминировали барбитураты [1]. В 1970–1980-х годах БЗД являлись самыми часто назначаемыми препаратами в мире [2]. В начале 1980-х годов в Западной Европе и США БЗД использовали 12–14 % населения [3]. В Великобритании более 23 % населения принимали БЗД по крайней мере 1 раз в год, дольше 4 месяцев – 35 % (3,5 млн человек) из них [4]. В Испании 2/3 назначаемых психотропных препаратов являлись БЗД [4]. В Чили эти препараты назначались примерно 90 % больным всех психиатрических служб [4].

В 1980-е годы отношение к бензодиазепинам резко изменилось, они стали рассматриваться как «опиум для масс» [4]. Обнаружились побочные эффекты терапии: было показано, что препараты этой группы могут усиливать синдром отмены алкоголя и барбитуратов. Также было выявлено, что высокие дозы бензодиазепинов могут вызывать зависимость, синдром отмены, увеличивать риск падений и переломов, ухудшать когнитивные функции и т. д. [5]. Именно в 1980-е годы отношение к БЗД разделило врачей на два лагеря, которые существуют и сейчас: одни приравнивают препараты этой группы к наркотическим и пропагандируют максимальное ограничение их использования с внесением в соответствующую номенклатуру; другие считают, что БЗД являются препаратами выбора при многочисленных психических и соматических заболеваниях и что на их использование не должно накладываться ограничений.

В настоящее время БЗД продолжают широко применяться не только врачами-психиатрами при лечении шизофрении, деменции, аффективных и тревожных расстройств, синдрома отмены и т. д., но и врачами общей практики. Такие препараты, как алпразолам, золпидем, клоназепам и лоразепам, занимали 1, 2, 6 и 7-е места соответственно среди наиболее часто выписываемых психотропных препаратов в США в 2009 г. [7]. В том же году в США было выписано 150 миллионов рецептов на БЗД [8]. Однако тенденцией последних 10 лет является снижение количества назначений БЗД, особенно в пожилом возрасте, хотя популярность Z-препаратов (золпидем, залеплон, зопиклон) продолжает расти [9, 10].

В этом обзоре мы попытались объективно оценить данные, поддерживающие каждую из этих позиций, в зависимости от той или иной клинической категории.

Мы не будем отдельно останавливаться на фармакологии БЗД, которая подробно изучена и описана в литературе [11–18], и перейдем непосредственно к нозологическим формам.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Бензодиазепины широко применяются при лечении тревожных расстройств, одним из их основных эффектов является именно анксиолитический. В соответствии с отечественным «Стандартом специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве» [19], назначать производные бензодиазепина следует в 80 % случаев. В других странах БЗД также остаются одними из наиболее часто назначаемых психотропных препаратов при подобных состояниях, в том числе и при **посттравматических**

стрессовых расстройств (ПТСР) [20], несмотря на все большее количество исследований, утверждающих необходимость изменения этого подхода.

Guina et al. (2015) [21] провели мета-анализ, включивший в себя 18 клинических исследований с общим количеством 5236 участников. Этот анализ показал, что БЗД неэффективны не только в лечении, но и в предотвращении ПТСР, а риск, связанный с их использованием, как правило, превышает потенциальную выгоду [21]. В дополнение к нежелательным эффектам, которые наблюдаются в общей популяции, прием БЗД был ассоциирован со специфическими проблемами у пациентов с ПТСР. Так, несмотря на предположения о том, что БЗД могут оказывать положительный эффект на течение ПТСР при их назначении в первые часы после травмы [22], исследования, проведенные на животных, и данные последних мета-анализов показали, что назначение БЗД непосредственно после травмы приводит к утяжелению симптоматики и увеличению риска развития ПТСР [23–25], менее эффективным результатам психотерапии и увеличению вероятности агрессии и депрессии [21].

В пересмотренной версии клинических рекомендаций Департамента по делам ветеранов США и Департамента обороны США 2010 г. также не рекомендуется длительное использование БЗД на основании отсутствия достаточных данных об их эффективности и увеличивающемся объеме доказательств о возможном вреде [26]. Схожие рекомендации были даны Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии в 2012 г. [27] и Британской ассоциацией психофармакологов [28].

Однако Американская психиатрическая ассоциация, хотя и не относит БЗД к препаратам первой линии терапии, указывает, что использование БЗД коротким курсом может быть приемлемо при тревоге и нарушениях сна у больных с ПТСР [29]. Исследования, проведенные после выхода этих рекомендаций, обнаружили малую эффективность БЗД при нарушениях сна при ПТСР. Например, Cates et al. (2004) показали отсутствие эффекта клоназепама при нарушениях сна, особенно в отношении ночных кошмаров у пациентов с ПТСР [30].

И все-таки, необходимо ли назначение БЗД при ПТСР? Bruce (2012) описывает несколько ситуаций, когда назначение БЗД в минимально требуемой дозе и минимально необходимым курсом при ПТСР может быть оправдано: некоторые случаи инсомнии, дополнительная терапия панических атак и некоторые неврологические состояния [31]. В других случаях БЗД могут не только быть неэффективными, но и ухудшать результат лечения [21, 23–25].

Паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство

Многочисленные исследования показывают, что тревожные расстройства в большинстве своем имеют хронический характер и влекут за собой многомиллионные расходы. Из заболеваний тревожного спектра пациенты с паническим расстройством

(ПР) и генерализованным тревожным расстройством (ГТР) при обращении за медицинской помощью получают наибольшее количество услуг, что делает эти заболевания одними из самых экономически затратных в этой группе [32–34].

Последние годы в лечении подобного рода расстройств акценты переместились с БЗД на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина СИОЗСиН [35–37]. Berney (2008) провел систематический обзор исследований, в которых сравнивалась эффективность БЗД и новых антидепрессантов при тревожных расстройствах. На то время имелось лишь одно сравнительное клиническое исследование эффективности БЗД и СИОЗСиН, которое не показало превосходства антидепрессантов, что позволило сделать вывод об отсутствии достаточных доказательств для подобного рода перемещения акцентов в лечении [38].

В 1980-х годах мы уже наблюдали попытку трициклических антидепрессантов (ТЦА) занять место БЗД в терапии тревожных расстройств, хотя до конца 1990-х годов БЗД оставались препаратами выбора. Исследования тех лет не обнаружили статистически значимых различий в эффективности между БЗД и ТЦА, но переносимость БЗД была выше [39, 40], а в недавнем мета-анализе Offidani et al. (2013) отметили, что при ГТР, осложненном фобиями или смешанным тревожно-депрессивным расстройством, БЗД переносились не только лучше, чем ТЦА, но и чем СИОЗС/СИОЗСиН, и реже приводили к прерыванию терапии в связи с побочными эффектами [41].

Хотя эффективность в отношении ГТР и ПР основных представителей группы БЗД (алпразолам, диазепам, лоразепам и клоназепам) доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и не подвергается сомнению [42, 43], в схватке с антидепрессантами нового поколения БЗД пока смогли удержать лишь некоторые позиции. Например, результаты мета-анализа, проведенного Baldwin et al. (2011), показали, что СИОЗС являются наиболее эффективными препаратами для пациентов с ГТР [28]. Это также отражено в большинстве существующих клинических рекомендаций, которые предписывают использование СИОЗС/СИОЗСиН как препаратов первой линии длительной терапии ГТР и ПР [44, 45]. Отмечая доказанную эффективность БЗД в отношении этих расстройств, рекомендации [44, 45] все-таки относят их к препаратам второй линии, оставляя им роль дополнительной терапии при приступах острой тревоги или до начала ответа на терапию СИОЗС/СИОЗСиН [45].

Однако по-прежнему периодически появляются исследования, показывающие преимущества монотерапии БЗД над современными антидепрессантами. Например, Nardi et al. (2012) показали, что трехлетняя монотерапия ПР клоназепамом была высокоэффективна и имела меньшее количество побочных эффектов, чем терапия пароксетином [45]. Несмотря на это в настоящее время монотерапия или же длительное использование БЗД при ГТР и ПР считаются возможными лишь при резистентных случаях или у пациентов с непереносимостью препаратов первой линии, но со строгим учетом индивидуальных особенностей, возраста и склонности к зависимостям [20]. Однако гово-

речь об окончательной победе СИОЗС/СИОЗСиН в терапии ГТР и ПР пока нельзя, так как на данный момент существует недостаточно прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности БЗД и антидепрессантов нового поколения.

Шизофрения и биполярное аффективное расстройство

БЗД широко распространены в лечении больных биполярным аффективным расстройством (БАР), шизофренией или другими психотическими расстройствами. Они назначаются в основном как дополнительная терапия к нейролептикам или стабилизаторам настроения с целью достижения короткого седативного эффекта для уменьшения симптомов маниакального или психотического возбуждения, агрессивности, поведенческих нарушений или проблем со сном [46, 47]. В настоящий момент в литературе недостаточно достоверных данных об эффективности БЗД при тревоге и депрессии у больных шизофренией. В ряде исследований даются предупреждения о необходимости более скрупулезного анализа эффективности БЗД в качестве монотерапии агрессии и ажитации, вызванных психозом, и указывается на то, что их преимущества в качестве дополнительной терапии трудно оценить из-за большого количества имеющихся побочных эффектов, а также недостаточного качества сравнительных исследований [46–48]. Несмотря на это некоторые рекомендации позволяют использовать БЗД при подобных симптомах у этой группы больных [49, 50].

Кроме симптоматического использования при шизофрении и БАР есть достаточное количество данных об эффективности БЗД в качестве длительной монотерапии или как дополнительного средства к терапии нейролептиками [51]. Например, Hwang et al. (2006) говорят об эффективности длительного использования клоназепама как дополнительного средства при БАР. Это позволяет снизить количество и длительность повторных госпитализаций, связанных с манией, депрессией и гипоманиакальными эпизодами, в то время как число повторных госпитализаций, связанных со смешанными эпизодами, не меняется [52]. Что касается шизофрении, то в последнем систематическом обзоре авторы показывают превосходство БЗД над плацебо в отношении некоторых симптомов, но в конечном итоге делают выводы о необходимости ограничения использования БЗД у больных шизофренией по причине недостаточного количества исследований надлежащего качества [53]. В раннем Кохрейновском обзоре также показано, что в настоящее время нет достоверных данных об эффективности БЗД ни в качестве моно-, ни в качестве дополнительной к нейролептикам терапии шизофрении и шизофреноформных психозов. Достаточно лишь данных об эффективности БЗД для краткосрочной седации: БЗД показали достоверное улучшение в качестве дополнительного седативного средства к проводимой терапии нейролептиками в среднем лишь в первые 30 минут после введения [48].

Использование БЗД у пациентов с шизофренией было ассоциировано с повышением риска смертности как от суицида, так и по другим причинам [54, 55]. При этом повышение этого риска не было обнаруже-

но среди пациентов, получающих два нейролептика или нейролептик и антидепрессант [54].

Имеющиеся данные указывают на необходимость сдержанного использования БЗД у больных шизофренией и БАР в связи с недостаточным количеством исследований об их эффективности и данных о соотношении пользы и вреда, оставляя им место в качестве дополнительной терапии для короткого купирования психомоторного возбуждения, тревоги или нарушений сна и при невозможности использования препаратов выбора (нейролептики, стабилизаторы настроения).

Гериатрическая практика

Использование БЗД в пожилом возрасте получило широкое распространение не только в психиатрической, но и общесоматической практике. Распространенность использования в целом психотропных препаратов у пожилых пациентов (старше 65 лет) очень высока и достигает 73 % [56, 57]. Частота же назначения БЗД в пожилом возрасте колеблется около 12–20 %. Например, в Германии она составляет 15 % [58], а в Канаде 18,9 % [11].

Как правило, БЗД назначаются пациентам пожилого возраста с целью коррекции инсомнических нарушений, тревоги и депрессии [57]. Они стали востребованы благодаря быстрой редукции симптомов и удовлетворению ожиданий пациента. Несмотря на настороженное отношение врачей к назначению БЗД более молодым пациентам в связи с риском развития зависимости и других побочных эффектов, большинство недооценивают риски, сопряженные с использованием БЗД в пожилом возрасте. Если в возрасте от 18 до 35 лет БЗД применяют лишь 2,6 % населения, то в возрасте от 65 до 80 их используют уже почти 9 %. При этом назначение БЗД растет за счет врачей общей практики, а не психиатров. С возрастом отмечается не только увеличение числа назначений, но и увеличение длительности использования БЗД (более 8 недель): с 14,7 % в возрасте 18–35 лет до 31,4 % у пациентов старше 65 лет [58]. Среди пациентов старше 65 лет средняя продолжительность приема БЗД составляет уже 7 лет [59].

Популярность БЗД в пожилом возрасте остается высокой, несмотря на то что отмена БЗД у пожилых пациентов приводит к значительному снижению посещений ими врача за год, что исследователи связывают с устранением побочных эффектов препаратов [60], и тем, что БЗД относятся к препаратам, потенциально опасным в пожилом возрасте и включенным в так называемые критерии Бирса (руководство для работников здравоохранения, направленное на помощь в назначении больным старше 65 лет наиболее безопасных препаратов) [61]. Этот список пересматривается с определенной регулярностью (1997, 2003, 2012, 2015) Американской гериатрической ассоциацией. Последний пересмотр указывает на то, что для лечения инсомнии, ажитации или делирия в пожилом возрасте следует избегать любых БЗД [61–63]. Причин для этого достаточно много, и зависимость не единственная из них. В течение последних 25 лет в эпидемиологических исследованиях сообщается, что использование БЗД в пожилом возрасте в 1,5 раза увеличивает риск падений и переломов [64]. Этот побочный эффект

осложняется наличием явлений остеопороза в пожилом возрасте [65–67].

Существует ряд работ, в которых указывается на увеличение риска падений и переломов при применении в пожилом возрасте БЗД с длительным периодом полувыведения [68, 69]. Однако последние исследования показывают, что период полувыведения БЗД не играет существенной роли [70], в отличие от дозы препарата, увеличение которой связано с еще большей вероятностью падений и переломов [71].

Нельзя не указать, что риск падений вследствие приема БЗД схож с риском падений в следствие приема других препаратов, часто назначаемых в пожилом возрасте, включая антидепрессанты, антигипертензивные препараты, диуретики, бета-блокаторы, нейролептики и седативные препараты [72]. А некоторые исследования показывают, что риск падений у пациентов с деменцией значительно увеличивается вследствие приема антидепрессантов и нейролептиков по сравнению с БЗД [73], что говорит о необходимости строгого контроля назначения любых психотропных средств в этом возрасте.

Прием БЗД в пожилом возрасте приводит и к другим побочным эффектам, включая запоры [74], задержку мочи [75], увеличение количества аварий, особенно при сочетании БЗД с антидепрессантами [76], и более раннюю смерть [77]. Атипичная реакция на БЗД в виде психомоторного возбуждения, галлюцинаций и бреда также более характерна для лиц пожилого возраста [78].

Когнитивные нарушения у этой группы больных вследствие приема БЗД имеют особо важное значение [79], так как БЗД часто назначают больным с высоким риском развития деменции. Результаты двух ретроспективных исследований показывают, что при приеме БЗД более 3 месяцев возможно повышение риска развития деменции [80, 81]. При этом БЗД с длительным периодом полувыведения могут более негативно влиять на когнитивные способности [79]. В мета-анализах приводятся данные об увеличении риска развития деменции у больных, принимающих БЗД, в 1,5–2 раза по сравнению с пациентами, которые никогда не использовали препараты этой группы [82]. Этот эффект зависит от длительности применения БЗД: при использовании их в течение 3–6 месяцев риск развития болезни Альцгеймера повышается на 32 %, а более 6 месяцев – на 84 % [83].

Использование БЗД пациентами с установленным диагнозом деменции приводит к более выраженным когнитивным нарушениям и ведет к быстрому появлению таких побочных эффектов, как амнезия и седация [84, 85]. Rosenberg et al. (2012) показали положительную корреляцию между применением БЗД и усилением тяжести деменции [86]. Однако другие авторы обнаруживали уменьшение частоты приема БЗД при утяжелении деменции [87].

Частота инсомнических нарушений и состояний психомоторного возбуждения при деменции заставляют искать альтернативу БЗД. Исследование Glass et al. (2005) не обнаружило статистически значимых различий между БЗД и Z-препаратами в отношении расстройств сна [88]. Авторы пришли к выводу, что преимущества, связанные с использованием бензодиазепинов, являются спорными особенно если па-

циенты находятся в группе риска падений или когнитивных нарушений.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией сравнивался эффект внутримышечного назначения лоразепама, оланзапина и плацебо и было обнаружено превосходство лоразепама и оланзапина над плацебо без значимых различий между активными препаратами. При этом побочные эффекты чаще отмечались в группе БЗД [89].

Таким образом, использование БЗД в пожилом возрасте, по-видимому, необходимо ограничить, особенно в общемедицинской сети, учитывая частую неосведомленность врачей об их побочных эффектах. Dell'Osso (2015) приводит три клинических правила назначения БЗД у пациентов этой возрастной группы: наиболее короткий период лечения, предпочтение БЗД с коротким периодом полувыведения и медленная титрация дозы [20].

Кататония

Кататонический синдром встречается почти у 10 % пациентов психиатрических стационаров [90]. И, как это ни странно, большинство пациентов с кататонией страдают БАР (43 %), а вовсе не шизофренией (30 %) [91, 92]. Кататония в меньшей степени связана с другими психическими расстройствами (ПТСР, аутизм, синдром отмены алкоголя и т. д.), однако она является ведущим синдромом у большинства больных с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом [93, 94], и эффективное лечение должно начинаться с установки точного диагноза. Одним из надежных способов диагностики кататонии является лоразепамовый тест (Lorazepam Challenge Test). После обнаружения у пациента симптомов кататонии ему назначают внутривенно 1–2 мг лоразепама. Через 5 минут пациента осматривают снова, и если изменений нет, делают еще одну инъекцию лоразепама. Тест считается положительным при редукции кататонической симптоматики не менее чем на 50 % в соответствии со стандартизированными оценочными шкалами. Ответ на тест при внутримышечном введении обычно развивается через 10 минут, при пероральном приеме время ответа увеличивается до 15 и 30 минут [95].

БЗД являются препаратами выбора при кататонии с эффективностью до 70–80 % [96–99]. После положительного теста продолжают назначение лоразепама в дозе от 8 до 24 мг/сут, начиная с 1–2 мг каждые 4–12 часов с постепенным подъемом дозы [100, 101]. Лоразепам обычно является препаратом выбора при кататонии [97], однако также доказана эффективность диазепама [99], оксазепама [102] и клоназепама [103].

Следует учесть, что большинство данных литературы свидетельствует о незначительной эффективности БЗД при кататоническом синдроме, развивающемся в рамках шизофрении. Так, в проведенном Beckmann et al. (1992) 5-летнем исследовании не было выявлено эффективности БЗД при лечении хронической кататонии при шизофрении [103], схожие результаты были обнаружены и в исследовании лоразепама [104].

При неэффективности БЗД при кататонии, а также в тяжелых случаях, угрожающих жизни, рекомендовано проводить электросудорожную терапию [95].

Алкоголизм

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) является одним из основных проявлений синдрома зависимости. Предположительный патогенез ААС связан с адаптивными изменениями в работе нервной системы, которые включают снижение уровня ГАМК и чувствительности ГАМК-рецепторов [105, 106], а также с активацией глутаматных систем [107], что при отсутствии алкоголя приводит к гиперактивации нервной системы. При хроническом воздействии алкоголя ГАМК-рецепторы становятся менее чувствительными, и для достижения того же уровня воздействия требуются более высокие концентрации спирта, что и вызывает «толерантность» [105]. БЗД имеют перекрестную толерантность с алкоголем, воздействуя на ГАМК-А-рецепторы [108], что позволяет заменить один агент (алкоголь) другим (БЗД).

БЗД зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты, которые являются основой лечения синдрома отмены алкоголя [105]. Они имеют достаточные доказательства в отношении предотвращения развития алкогольного делирия, судорожных пароксизмов и вегетативных нарушений [109, 110]. Эффективность при лечении ААС внутри группы БЗД примерно одинакова, выбор зачастую зависит от особенностей пациента (возраст, судорожные пароксизмы в анамнезе и т. д.).

БЗД рекомендуется назначать в течение 1 недели и не рекомендуется их использование более 4 недель [111] вследствие высокого риска развития зависимости [112]. И хотя ряд авторов указывали на то, что замена алкогольной зависимости на бензодиазепиновую может иметь более благоприятные последствия для пациента [113], в настоящее время использование БЗД рекомендуется ограничить периодом детоксикации [114].

Существует несколько режимов дозирования БЗД при ААС, при одних из которых пациенты получают 20 мг в диазепамовом эквиваленте каждые 2 часа [115], при других БЗД назначаются в зависимости от степени тяжести ААС [116] или же по расписанию (3–4 раза в сутки), последний вариант чаще используется у амбулаторных пациентов [111]. Начальная доза для пациентов пожилого возраста обычно сокращается на 30–50 % [111].

Пациенты, которые имеют судорожные пароксизмы в течение текущего ААС или в анамнезе, должны получить инъекцию 2 мг лоразепама, который считается более эффективным по сравнению с диазепамом в отношении предотвращения судорожных пароксизмов [117].

Таким образом, БЗД остаются препаратами выбора при лечении ААС, но их длительное использование у больных с синдромом зависимости в анамнезе должно быть ограничено.

Инсомнические расстройства

Благодаря быстрому наступлению эффекта БЗД остаются одними из самых часто назначаемых препаратов для лечения нарушений сна [118]. Так, в соответствии с последними исследованиями до 33 % взрослого населения Северной Америки принимают

БЗД или Z-препараты для коррекции нарушений сна [119]. Эти препараты доказали свою эффективность в многочисленных исследованиях и мета-анализах [120, 121, 122]. Однако в большинстве исследований оценивалась эффективность и безопасность применения БЗД при инсомнии в течение короткого времени (2–4 недели), что не дает возможности с уверенностью говорить о результатах более длительных сроков лечения [88], а с учетом риска развития зависимости и других побочных эффектов БЗД не рекомендуются для длительного (более 2–4 недель) лечения инсомнии [118, 119]. Поскольку БЗД и Z-препараты на сегодняшний день являются наиболее эффективными средствами для лечения инсомнии, многие пациенты продолжают их прием без предписания врача, поэтому каждому пациенту необходимо разъяснять риск развития зависимости, синдрома отмены и других побочных эффектов, сопряженных с приемом БЗД.

В мета-анализе А. Holbrook (2000) прием БЗД по сравнению с Z-препаратами и антидепрессантами ассоциировался с большим количеством побочных эффектов в виде дневной сонливости, головокружения, слабости, когнитивных нарушений [123], а также в большей степени приводил к увеличению риска аварий [124]. Однако эти побочные эффекты не отражались на увеличении числа выбываний пациентов из исследований, что некоторые авторы связывали с появлением зависимости [125]. Еще один побочный эффект, наблюдаемый при использовании БЗД, это «синдром отдачи» (rebound), который проявляется при резкой отмене препаратов этой группы в виде возврата имеющихся симптомов, часто в еще более выраженной форме [123]. И хотя это непродолжительный синдром, длящийся в течение 2–3 дней, он может привести к появлению выраженного беспокойства у пациента и возобновлению приема БЗД, поэтому все пациенты, принимающие БЗД, должны быть предупреждены о необходимости консультации с врачом при желании изменить дозу или режим приема препарата [5].

И хотя БЗД показывают достаточную эффективность в отношении инсомнии, их применение должно ограничиваться 2–4 неделями и учитывать ряд клинических характеристик пациента (возраст, склонность к зависимостям, течение инсомнии и др.). Большинство рекомендаций сводится к тому, что длительное использование БЗД в лечении инсомнии возможно только в тяжелых случаях, которые существенно нарушают качество жизни больного [126].

Зависимость от БЗД

Одним из основных побочных эффектов, который остановил победоносное продвижение БЗД в 1980-х годах, оказался риск развития зависимости. Однако многие авторы все еще не считают этот факт доказанным. Так, O'Brien C.P. et al. (2005) указывают на то, что было проведено более тысячи исследований, касающихся зависимости от бензодиазепинов, однако результаты многих из них несопоставимы [127]. Другие ссылаются на то, что большинство исследований касаются вопросов клинического злоупотребления бензодиазепинами в аспекте коморбидности данного расстройства с наркоманиями

или алкоголизмом [127–130]. Большой разброс данных о распространенности зависимости от БЗД (от 0,5 до 7 %) А.Б. Смулевич (2005) объясняет тем, что существуют концептуальные разногласия в наличии специфических критериев бензодиазепиновой зависимости, а также сложности в дифференциальной диагностике синдрома отмены, rebound-синдромов и обострения тревожной симптоматики [131]. Другие авторы пытаются найти причины этой проблемы в назначении препаратов с коротким периодом полувыведения и явлениях «междозовой симптоматики» или «симптомов прорыва», основным следствием чего является самостоятельное сокращение пациентом временного интервала между последовательными приемами препарата, вызванное нарастанием симптомов тревоги по мере падения концентрации препарата в крови [132]. Существуют два основных варианта трактовки феномена зависимости от БЗД: 1) рассмотрение его в рамках проблемы лекарственной зависимости и 2) в результате ятрогенного воздействия (этот вариант может быть исключен изначальным выбором адекватного режима дозирования или заменой на препарат с более подходящими фармакокинетическими параметрами) [133].

Современные данные не дают оснований долго дискутировать на эту тему и отрицать факт наличия явлений зависимости от БЗД. Использование препаратов этой группы от 3 до 6 недель даже в терапевтической дозе связано с риском развития зависимости [2, 134]. Около 25 % пациентов, длительно использующих БЗД, становятся физически зависимыми [135], и до 60 % больных, принимающих их в течение длительного времени, испытывают различные по выраженности симптомы отмены при резком прекращении приема [136, 137].

Развитие синдрома зависимости предположительно схоже с зависимостью от других психоактивных веществ (бензодиазепины приводят к выбросу дофамина в вентральной области покрышки) и последующим изменениям в экспрессии рецепторов глутаматергической системы [138]. Ряд авторов описали как острый (5–28 дней), так и затяжной (до 12 месяцев и дольше) вариант абстинентного синдрома [139], отмечая, что около 10–25 % пациентов, регулярно принимающих БЗД, испытывают затяжной вариант. Психические и физические симптомы также подробно описаны в литературе [140, 141].

И хотя большинство рекомендаций предписывают использование БЗД короткими курсами (2–4 недели) в минимальных дозах и их ограниченное использование в группах пациентов с высоким риском формирования зависимости, это правило часто игнорируется врачами [142] или же пациенты получают недостаточно полную информацию о правилах приема БЗД и риске формирования зависимости. Наличие зависимости от любых других психоактивных веществ в анамнезе, особенно полинаркомании, является достоверным фактором увеличения риска развития бензодиазепиновой аддикции [142]. Даже курение табака является фактором, увеличивающим вероятность формирования зависимости от БЗД [143], к другим факторам относятся молодой возраст и сексуальное насилие в детстве [144], проблемы с законом, особенно судимость за хранение

наркотиков или вождение автомобиля в состоянии опьянения [143].

При назначении БЗД следует помнить, что некоторые из них обладают более выраженным аддиктивным потенциалом [145]. Причины этого разнообразны, но в основном зависят от личностных особенностей, периода полувыведения (чем он меньше, тем выше риск развития синдрома отмены и зависимости [146]), мощности в диазепамовом эквиваленте (так, 2 мг алпразолама эквивалентны 20 мг диазепаму, что необходимо учитывать, если предполагается его длительное применение) [145].

При длительном применении БЗД очень важна тактика, выбираемая для отмены препарата. Одна из предлагаемых схем отмены БЗД при их длительном применении – это «фармакологическая», включающая в себя замену БЗД на препараты других групп [147]. Наиболее часто с этой целью используются бупропион, мелатонин, тразодон, прегабалин и флумазенил, который показал уменьшение проявлений синдрома отмены БЗД, уменьшение риска развития рецидива и снижение тяги к повторному приему [146, 148, 149]. Однако большинство из этих препаратов имеет недостаточную доказательную базу и требует проведения дополнительных исследований. Еще одна имеющаяся в арсенале врача схема – это «постепенное снижение дозы». Наиболее часто используют схему, при которой доза БЗД снижается на 25 % еженедельно (принимается 75 % первоначальной дозы в течение недели, затем 50 % в течение недели и затем 25 % начальной дозы в течение недели) [148, 149]. Следующая возможная стратегия – «психологическая», которая подразумевает использование психологических интервенций и психотерапии (в наибольшей степени доказана эффективность когнитивно-поведенческой терапии), но последние исследования показывают преимущества сочетанных схем. Так, использование когнитивно-поведенческой терапии совместно с «постепенной редукцией дозы» было более эффективно по сравнению с использованием одной из методик [150]. В недавнем Кохрейновском обзоре РКИ различных психосоциальных интервенций также подтвердилась эффективность когнитивно-поведенческой терапии, техник релаксации и писем пациентам с рекомендациями отказа от БЗД, однако в нем не было обнаружено убедительных доказательств относительно эффективности мотивирующих интервью [151].

Выводы

На основании проанализированных литературных данных мы можем сделать вывод о достаточно больших ограничениях в использовании БЗД в клинической практике, которые особенно касаются больных с ПТСР, пациентов пожилого возраста, пациентов со склонностью к зависимостям и когнитивными нарушениями. БЗД остаются препаратами выбора при таких нозологиях, как алкогольный абстинентный синдром, кататонический синдром, и при необходимости кратковременной седации или быстрого купирования пароксизмальной тревоги. В остальных же случаях БЗД должны назначаться как препараты второй линии терапии в минимально возможных дозах, на период не более 2–4 недель. При

назначение БЗД необходимо учитывать фармакокинетические свойства назначаемых препаратов, а при их отмене использовать имеющиеся схемы, включающие постепенное снижение дозы и присоединение психотерапевтических методик. Пациент,

получающий БЗД, или его родственники должны быть обязательно проинформированы о возможных побочных эффектах, чтобы предотвратить риск развития зависимости, автомобильных аварий, падений и переломов и т. д.

Список литературы

- Shorter E. Benzodiazepines. A Historical Dictionary of Psychiatry. – Oxford: Oxford University Press, 2005. – P. 41–42.
- Hood S., Norman A., Hince D.A. et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil // Br J Clin Pharmacol. – 2014. – Feb. – Vol. 77 (2). – P. 285–294.
- Тиганов А.С. Экзогенные психические расстройства. – М., 1999. – 234 с.
- Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 2.
- Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? // Br J Clin Pharmacol. – 2014. – Feb. – Vol. 77 (2). – P. 295–301. – doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x.
- Ashton H. Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw. – 2013. – URL: <http://www.benzo.org.uk/manual/bzsched> (дата обращения 02.02.2016).
- Johnson J., Streltzer B. Risks Associated with Long-Term Benzodiazepine Use // Am Fam Physician. – 2013. – Aug. 15. – Vol. 88 (4). – P. 224–225.
- Greenblatt D.J. et al. Psychotropic drug prescribing in the United States // J Clin Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 1–3.
- Alessi-Severini S., Boulton J.M. et al. Use of benzodiazepines and related drugs in Manitoba: a population-based study // CMAJ Open. – 2014. – Vol. 2. – P. 208–216.
- Ford E.S., Wheaton A.G., Cunningham T.J., Giles W.H., Chapman D.P., Croft J.B. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the national ambulatory medical care survey. 1999–2010 // Sleep. – 2014. – Vol. 37. – P. 1283–1293.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М., 1996.
- Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
- Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М., 2012.
- Клиническая фармакология / под общ. ред. В.Г. Кукеса. – М., 2004.
- Griffin C.E. 3rd, Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System – Mediated Effects // The Ochsner Journal. – 2013. – Vol. 13. – P. 214–223.
- Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update // J Psychiatry Neurosci. – 1994. – Jan. – Vol. 19 (1). – P. 24–29.
- Rudolph U., Crestani F., Benke D. et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes // Nature. – 1999. – Oct. 21. – Vol. 01 (6755). P. 796–800. Erratum in: Nature. – 2000. – Apr. 6. – Vol. 404 (6778). – P. 629.
- Kaufmann W.A., Humpel C., Alheid G.F., Marksteiner J. Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptor subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action // Brain Res. – 2003. – Feb. 21. – Vol. 964 (1). – P. 91–99.
- Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1234-н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144525/31fd454769165076385e2aba5d17a352455dfc1c/ (дата обращения 02.02.2016).
- Dell'Osso B. et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2015. – Vol. 11. – P. 1885–1909.
- Guina J., Rosseter S.R., De Rhodes B.J., Nahhas R.W., Welton R.S. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Psychiatr Pract. – 2015. – Jul. – Vol. 21 (4). – P. 281–303.
- Gelpin E., Bonne O., Peri T. et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57. – P. 390–394.
- Zohar J., Juven-Wetzler A., Sonino R. et al. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder // Dialogues Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 13. – P. 301–309.
- Carmassi C., Akiskal H.S., Yong S.S. et al. Post-traumatic stress disorder in DSM-5: estimates of prevalence and criteria comparison versus DSM-IV-TR in a non-clinical sample of earthquake survivors // J Affect Disord. – 2013. – Vol. 151 (3). – P. 843–848.
- Matar M.A., Zohar J., Kaplan Z. et al. Alprazolam treatment immediately after stress exposure interferes with the normal HPA-stress response and increases vulnerability to subsequent stress in an animal model of PTSD // Eur Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19. – P. 283–295.
- US Department of Veterans Affairs. Clinical practice guideline for management of post-traumatic stress. – Washington, DC, USA: Department of Defense, Quality Management Division, United States Army, 2010. – URL: <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/> (дата обращения 04.02.2016).
- Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // Int J Psychiatry Clin Pract. – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 77–84.
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psycho-pharmacology // J Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 28 (5). – P. 403–439.
- Ursano R.J., Bell C., Eth S. et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161 (Suppl. 11). – P. 3–31.
- Cates M.E., Bishop M.H., Davis L.L., Lowe J.S., Woolley T.W. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder // Annals of Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 38. – P. 1395–1399.
- Bruce P., Capehart. Benzodiazepines, Posttraumatic Stress Disorder, and Veterans: Good News and Why We're Not Done Yet // J Clin Psychiatry. – 2012. – Vol. 73 (3). – P. 307–309.
- Greenberg P.E., Sisitsky T., Kessler R.C., Finkelstein S.N., Berndt E.R., Davidson J.R., Ballenger J.C., Fyer A.J. The economic burden of anxiety disorders in the 1990. // J Clin Psychiatry. – 1999. – Jul. – Vol. 60 (7). – P. 427–435.
- Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C. (eds.). Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress. – Philadelphia: American College of Neuropsychopharmacology, 2002. – P. 981–992.
- Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. Costs of anxiety disorders in Europe // Eur J Neurol. – 2005. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 39–44.
- Uhlenhuth E.H., Balter M.B., Ban T.A., Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications. VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992–1997 // Depress Anxiety. – 1999. – Vol. 9. – P. 107–116.
- Pirraglia P.A., Stafford R.S., Singer D.E. Trends in prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. Prim Care Companion // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 5. – P. 153–157.
- Baldwin D.S., Allgulander C., Bandelow B., Ferre F., Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – P. 510–516.
- Berney P., Halperin D., Tango R., Daeniker-Dayer I., Schulz P. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders // Psychopharmacol Bull. – 2008. – Vol. 41. – P. 39–47.
- Draper R.J., Daly I. Alprazolam and amitriptyline: a double blind comparison of anxiolytic and anti-depressant activity // Ir Med J. – 1983. – Vol. 76. – P. 453–456.
- Allsopp L.F., Cooper G.L., Poole P.H. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice // Curr Med Res pin. – 1984. – Vol. 9 (1). – P. 64–70.
- Offidani E., Guidi J., Tomba E., Fava G.A. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis // Psychother Psychosom. – 2013. – Vol. 82 (6). – P. 355–362. – doi: 10.1159/000353198.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51 (Suppl. 2). – P. 9S–91S. – URL: https://www1.cpa-apc.org/Publications/CJP/supplements/july2006/anxiety_guidelines_2006.pdf (дата обращения 04.02.2016).
- Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2011. – Mar. – Vol. 11. – P. 342.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care. NICE clinical guideline 113. – URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/guidance> (дата обращения 06.02.2016).
- Nardi A.E., Freire R.C., Versiani M. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine // J Clin Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 32. – P. 120–126.
- Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и лечение. – М: Медпресс, 2008. – 383 с.
- Мосолов С.Н., Цукерман З.З., Капиляк С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
- Gillies D., Sampson S., Beck A., Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 9. – CD003079.
- Цукерман З.З. Парентеральная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 32–36.
- Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // Bipolar Disord. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 1–44.

51. Gaillard R., Ouanas A., Spadone C., Llorca P.M., L  o H., Bayl   F.J. Benzodiazepines and schizophrenia: a review of the literature *Encephale*. – 2006. – Nov.-Dec. – Vol. 32 (6 Pt 1). – P. 1003–1010.
52. Hwan G., Kim H.R., Park S.H., Kim S.H., Park S.R., Kim G.H. Do benzodiazepines extend the duration of follow-up treatment in patients with bipolar disorder? // *Hum Psychopharmacol*. – 2006. – Jul. – Vol. 21 (5). – P. 319–325.
53. Sim F., Sweetman L., Kapur S., Patel M.X. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 212–223.
54. Tiihonen J., Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69 (5). – P. 476–483.
55. Baandrup L., Gasse C., Jensen V.D. et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (2). – P. 103–108.
56. Ster M., Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia: cross-sectional study // *Croatian medical journal*. – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 16–24. – PMID: 21328716.
57. Lesen E., Carlsen A., Skoog I. et al. Psychotropic drug use in relation to mental disorders and institutionalization among 95-year-olds: a population-based study // *International psychogeriatrics / IPA*. – 2011. – Vol. 23 (8). – P. 1270–1277.
58. Linden M., Bar T., Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE) // *International psychogeriatrics / IPA*. – 2004. – Vol. 16 (4). – P. 461–480.
59. Mamdani M., Rapoport M., Shulman K.L., Herrmann N., Rochon P.A. Mental health-related drug utilization among older adults: prevalence, trends, and costs // *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13 (10). – P. 892–900. – PMID: 16223968/
60. Puustinen J., Nurminen J., Kukola M., Vahlberg T., Laine K., Kivela S.L. Associations between use of benzodiazepines or related drugs and health, physical abilities and cognitive function: a non-randomised clinical study in the elderly // *Drugs & aging*. – 2007. – Vol. 24 (12). – P. 1045–1059.
61. Beers M/H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update // *Arch Intern Med*. – 1997. – Vol. 157. – P. 153.
62. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // *J Am Geriatr Soc*. – 2012. – Vol. 60. – P. 616.
63. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // *J Am Geriatr Soc*. – 2015. – Vol. 63. – P. 2227.
64. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs // *J Am Geriatr Soc*. – 1999. – Vol. 47 (1). – P. 30–39.
65. Koike T. Fall and fracture risk // *Clin Calcium*. – 2010. – Vol. 20 (9). – P. 1341–1347.
66. Oikola K.T., Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines // *Handb Exp Pharmacol*. – 2008. – Vol. 182. – P. 335–360. – doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16.
67. Rang H., Dale M., Ritter J., Flower R. The nervous system–37. Anxiolytic and hypnotic drugs. Rang & Dale's pharmacology. 6. – London: Churchill Livingstone; 2007. – P. 536–542.
68. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., Stone K., Fox K.M., Ensrud K.E. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 332 (12). – P. 767–773. – doi: 10.1056/NEJM199503233321202.
69. Koski K., Luukinen H., Laipala P., Kivela S.L. Risk factors for major injurious falls among the home-dwelling elderly by functional abilities. A prospective population-based study // *Gerontology*. – 1998. – Vol. 44 (4). – P. 232–238. – doi: 10.1159/000022017.
70. Khong T.P., de Vries F., Goldenberg J.S. B. et al. Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States // *Calcif Tissue Int*. – 2012. – Jul. – Vol. 91 (1). – P. 24–31.
71. Herings R.M., Stricker B.H., de Boer A. et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life // *Arch Intern Med*. – 1995. – Vol. 155. – P. 1801.
72. Tran K., Cimon K., Severn M. et al. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines // *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. – 2011. – Jan.
73. Sterne C.S., van Beeck E.F., van der Velde N. et al. New insights: dose-response relationship between psychotropic drugs and falls: a study in nursing home residents with dementia // *J Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 52. – P. 947–955.
74. Fosnes G., Lydersen S., Farup P.G. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? // *Gastroenterol Res Pract*. – 2012. – Article ID 290231.
75. Verhamme K., Sturkenboom M., Stricker B., Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention // *Drug Saf*. – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 373–388.
76. Fournier J.P., Wilchesky M., Patenaude V., Suissa S. Concurrent Use of Benzodiazepines and Antidepressants and the Risk of Motor Vehicle Accident in Older Drivers: A Nested Case-Control Study // *Neurology and therapy*. – 2015. – Jun. – Vol. 4:1. – P. 39–51.
77. Lopez O.L., Wisniewski S.R., Becker J.T., Boller F., DeKosky S.T. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – P. 1266–1272.
78. Mancuso C.E., Tanzi M.G., Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Sep. – Vol. 24 (9). – P. 1177–1185.
79. Bierman E., Comijs H., Gundy C., Sonnenberg C., Jonker C., Beekman A. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22 (12). – P. 194–200.
80. Lagnaoui R., Begaud B., Moore N., Chaslerie A., Fournier A., Letenneur L., Dartigues J.F., Moride Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study // *J Clin Epidemiol*. – 2002. – Vol. 55. – P. 314–318.
81. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., Kurth T., Verdoux H., Tournier M., Pariente A., Bigaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study // *BMJ*. – 2014. – Vol. 9. – P. 349.
82. Billioti de Gage S., Begaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues J.F., Peres K., Kurth T., Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. 6231.
83. Billioti de Gage S., Pariente A., Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? // *Expert opinion on drug safety*. – 2015. – Vol. 1. – P. 15.
84. Petrovic M., Mariman A., Warie H., Afschrift M., Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? // *Review of the literature. Acta Clin Belg*. – 2003. – Vol. 58. – P. 27–36.
85. Madhusoodanan S., Bogunovic O.J. Safety of benzodiazepines in the geriatric population // *Expert Opin Drug Saf*. – 2004. – Vol. 3. – P. 485–493.
86. Rosenberg P.B., Mielke M.M., Han D., Leoutsakos J.S., Lyketsos C.G., Rabins P.V., Zandi P.P., Breitner J.C., Norton M.C., Welsh-Bohmer K.A., Zuckerman I.H., Rattinger G.B., Green R.C., Corcoran C., Tschann J.T. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2012. – Vol. 27. – P. 1248–1257.
87. Steve T.A., Kirk A., Crossley M., Morgan D., D'Arcy C., Biem J., Forbes D., Stewart N. Medication use in patients presenting to a rural and remote memory clinic // *Can J Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 35. – P. 669–671.
88. Glass J., Lancet K.L., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *J Law Med*. – 2005. – Vol. 331 (7526). – P. 1169–1173.
89. Meehan K.M., Wang H., David S.R., Nisivocchia J.R., Jones B., Beasley C.M., Jr, Feldman P.D., Mintzer J.E., Beckett L.M., Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26. – P. 494–504.
90. Rosebush P.I., Mazurek M.F. Catatonia and its treatment // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 239–242. – doi:10.1093/schbul/sbp141.
91. Pommepuy N., Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature // *Encephale*. – 2002. – Vol. 28 (6 Pt 1). – P. 481–492.
92. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G., Rossi J.E., Peng X., Lai M. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7 (12). – P. 1091–1098. – doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
93. Gulyayeva N.A., Massie M.J., Duhamel K.N. Anti-NMDA receptor encephalitis: psychiatric presentation and diagnostic challenges from psychosomatic medicine perspective // *Palliat Support Care*. – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 159–163. – doi: 10.1017/S1478951513000515.
94. Fink M., Taylor M.A. Catatonia: A Clinician's Guideto Diagnosis and Treatment. – New York, NY: Cambridge University Press, 2003. – 256 p.
95. Sienaert P., Dhossche M., Van Campfort D., DeHert M., G  bor G. A clinical review of the treatment of catatonia // *Front Psychiatry*. – 2014. – Dec. 9. – Vol. 5. – P. 181. – doi: 10.3389/fpsy.2014.00181.
96. Hawkins J.M., Archer K.J., Strakowski S.M., Keck P.E. Somatic treatment of catatonia // *Int J Psychiatry Med*. – 1995. – Vol. 25 (4). – P. 345–369.
97. Payee H., Chandrasekaran R., Raju G.V. Catatonic syndrome: treatment response to Lorazepam // *Indian J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 41 (1). – P. 49–53.
98. Hung Y.Y., Huang T.L. Lorazepam and diazepam rapidly relieve catatonic features in major depression // *Clin Neuropharmacol*. – 2006. – Vol. 29 (3). – P. 144–147.
99. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2009. – Vol. 21 (4). – P. 371–380. – doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.4.
100. Dhossche D.M., Wachtel L.E., Goetz M., Sienaert P. Catatonia in psychiatric illnesses // *Fatemi H., Clayton P. (eds.). The Medical Basis of Psychiatry*. – New York: Springer, 2014.
101. Schmeider J., Standhart H., Deuschle M., Drancoli J., Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46 (3). – P. 437–441. – doi: 10.1016/S0006-3223(98)00312-6.
102. Benazzi F. Parenteral clonazepam for catatonia // *Can J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 36 (4). – P. 312.
103. Beckmann H., Fritze J., Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year follow-up study of 50 chronic schizophrenics // *Neuropsychobiology*. – 1992. – Vol. 26 (1–2). – P. 50–58. – doi: 10.1159/000118896.
104. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y., Lau B.S., Tang W.K. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Vol. 142 (4). – P. 393–398. – doi: 10.1007/s002130050904.
105. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Sep. – Vol. 9 (9). – P. VE01–VE07. – doi: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538. Epub 2015. Sep. 1.
106. Nutt D., Adinoff B., Linnoila M. Benzodiazepines in the treatment of alcoholism // *Galanter M. (ed.). Recent Development in Alcoholism*. – Vol. 8. New York: Plenum Press, 1989. – P. 283–313.

107. Dodd P.R., Beckmann A.M., Davidson M.S., Wilce P.A. Glutamate mediated transmission, alcohol, and alcoholism // *Neurochem Int.* – 2000. – Vol. 37 (5–6). – P. 509–533.
108. Kohl R.R., Katner J.S., Chernet E., McBride W.J. Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats // *Psychopharmacology.* – 1998. – Vol. 139 (1–2). – P. 79–85.
109. Tsai G., Gastfriend D.R., Coyle J.T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (3). – P. 332–340.
110. Mayo-Smith M.F. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278 (2). – P. 144–151.
111. Rolland B., Paille F., Gillet C., Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K., Aubin H.J. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies // *CNS Neurosci Ther.* – 2016. – Jan. – Vol. 22 (1). – P. 25–37. – doi: 10.1111/cns.12489/
112. Schuster C.L., Humphries R.H. Benzodiazepine dependency in alcoholics // *Connecticut Medicine.* – 1981. – Vol. 45. – P. 11–13.
113. Jaffe J., Ciraulo D. Drugs used in the treatment of alcoholism // Mendelson J., Mello N. (eds.). *The diagnosis and treatment of alcoholism.* 2nd ed. – New York, NY: McGraw-Hill, 1985. – P. 355–389.
114. Zindel L.R., Kranzler H.R. Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorders: Seventy-Five Years of Progress // *J Stud Alcohol Drugs Suppl.* – 2014. – Mar. – Vol. 75 (Suppl. 17). – P. 79–88.
115. Manikant S., Tripathi B.M., Chavan B.S. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state // *Indian J Med Res.* – 1993. – Vol. 98. – P. 170–173.
116. Saitz R., Mayo-Smith M.F., Roberts M.S., Redmond H.A., Bernard D.R., Calkins D.R. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272. – P. 519–523.
117. D'Onofrio G., Rathlev N.K., Ulrich A.S., Fish S.S., Freedland E.S. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 915–919.
118. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Medicine Reviews.* – 2002. – Vol. 6. – P. 97–111.
119. Glass J., Lancôt K.L., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331 (7526). – P. 1169.
120. Buscemi N., Vandermeer B., Witmans M. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs Society of General Internal Medicine, 2007. – Vol. 22. – P. 1335–1350.
121. Smith M.T., Perlis M.L., Park A. et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia // *Am J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 5–11.
122. Glass J., Lancôt K., Herrmann N., Sproule B.A., Busto U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 1169.
123. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng Ch., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // *CMAJ.* – 2000. – Vol. 162 (2). – P. 225–233.
124. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J Clin Sleep Med.* – 2008. – Vol. 4 (5). – P. 487–504.
125. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24 (11). – P. 1577–1601.
126. Thomas R.E. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents // *Can Fam Physician.* – 1998. – Vol. 44. – P. 799–808.
127. O'Brien C.P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66 (Suppl. 2). – P. 28–33.
128. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Зависимость от психоактивных веществ // *Наркология.* – 2002. – № 9. – С. 2–9.
129. Busto U.E., Ruiz I., Busto M., Gacitua A. Benzodiazepine use in Chile: impact of availability on use, abuse and dependence // *J Clin Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 16 (5). – P. 363–372.
130. Ross J., Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95 (12). – P. 1785–1783.
131. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005.
132. Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показателях и безопасности // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2012. – № 1. – С. 62–68.
133. Higgitt A.C., Lader M.H., Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence // *Br Med J.* – 1985. – Vol. 291. – P. 688–690.
134. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России. Изд. 2-е, испр. и доп. / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
135. Lader M., Kyriacou A. Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders Curr // *Psychiatry Rep.* – 2016. – Jan. – Vol. 18 (1). – P. 8. – doi: 10.1007/s11920-015-0642-5.
136. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines // *J Subst Abuse Treat.* – 1991. – Vol. 8. – P. 19–28.
137. Cuevas C., Sanz E.J., de la Fuente J.A., Padilla J., Berenguer J.C. The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95. – P. 245–250.
138. NIDA Notes Staff. Well-known mechanism underlies benzodiazepines' addictive properties // *NIDA Notes.* – 2012. – Vol. 24. – P. 7–11.
139. Schweizer E., Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1998. – Vol. 393. – P. 95–101.
140. Ashton H. Protracted withdrawal from benzodiazepines: the post-withdrawal syndrome // *Psychiatr Ann.* – 1995. – Vol. 25. – P. 174–179.
141. Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106. – P. 2086–2109.
142. Weaver M.F. Prescription Sedative Misuse and Abuse // *Yale J Biol Med.* – 2015. – Sep. 3. – Vol. 88 (3). – P. 247–256.
143. Turk D.C., Swanson K.S., Gatchel R.J. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis // *Clin J Pain.* – 2008. – Vol. 24 (6). – P. 497–508.
144. Brett J., Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence // *Aust Prescr.* – 2015. – Oct. – Vol. 38 (5). – P. 152–155.
145. Ives T.J., Chelminski P.R., Hammett-Stabler C.A., Malone R.M., Perhac J.S., Potisek N.M. et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study // *BMC Health Serv Res.* – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 46.
146. Hallfors D., Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis // *Am J Public Health.* – 1993. – Sep. – Vol. 83 (9). – P. 1300–1304.
147. Pollmann A.S., Murphy A.L., Bergman J.C., Gardner D.M. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review // *MC Pharmacology and Toxicology.* – 2015. – Vol. 16. – P. 19. – doi: 10.1186/s40360-015-0019-8.
148. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Moi G., Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study // *Addict Biol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 385–395.
149. Guaglio G., Pattaro C., Gerra G., Mathewson S., Verbanck P., Desjarlais D.C., Lugoboni F. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 198. – P. 457–462.
150. Parr J.M., Kavanagh D.J., Cahill L., Mitchell G., Young R.McD. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis // *Addiction.* – 2009. – Vol. 104. – P. 13–24.
151. Darker C.D., Sweeney B.P., Barry J.M., Farrell M.F., Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence // *The Cochrane Library.* – 2015.

Benzodiazepines. An attempt to arrive at an informed consensus

Yuriy Osadshiy, Roman Voblenko, Danil Archakov, Elena Tarakanova

Scientific and Production Association "Vologograd Center for disease prevention YugMed", Vologograd, Russia

SUMMARY. This article represents the review of the available researches of benzodiazepines conducted from 1980 to 2016, concerning their prescription at various mental diseases which main objective was the assessment of their efficiency and safety. Evidential researches in English and Russian languages were analyzed. The access to them was got through the PubMed and Medline databases. The recommendations of the international organizations dealing with mental health services issues were analyzed too. On the basis of the obtained data we draw a conclusion about the available restrictions in use of benzodiazepines at patients with post traumatic stress disorder, elderly age patients, patients with the propensity to addiction and cognitive impairments. While, benzodiazepines remain an integral part of treatment of an alcohol withdrawal syndrome, a catatonic disorders and rapid relief of panic disorders, it is necessary to appoint benzodiazepines taking into account their pharmacokinetic properties, in minimum possible doses, for no more than 2–4 weeks and with obligatory informing patients and relatives on possible side effects.

KEY WORDS: benzodiazepines, traumatic stress disorder, panic disorder, general anxiety disorder, Schizophrenia, bipolar affective disorder, catatonia, alcoholism, insomnia, benzodiazepine dependence, elderly age.

CONTACT: Osadshiy@mail.ru