**К вопросу о зависимости к бензодиазепинам**

С тех пор, как в психиатрическую практику был введен первый препарат из группы бензодиазепинов (хлордиазепоксид) прошло почти 40 лет. Все эти годы именно эта группа психотропных препаратов (которая в настоящее время насчитывает более 20 лекарственных средств) вызывала наиболее острые дискуссии, касающиеся возможности их длительного применения.

Эта ситуация в некоторой степени парадоксальна, поскольку на сегодняшний день бензодиазепины остаются наиболее изученным классом психотропных средств – достаточно полно известен механизм их действия, фармакологические свойства и т.д. [2]. Бензодиазепины считаются наиболее "качественными" препаратами, отличаясь высокой эффективностью и безопасностью, низкой токсичностью [1]. Более того, спектр их психофармакологического действия чрезвычайно широк и включает анксиолитическое, противосудорожное, гипнотическое, миолелаксирующее, амнестическое действия [3], что соответствует разнообразным областям их клинического применения. Частота назначения этих препаратов занимает второе место (после сердечнососудистых) среди всех лекарственных средств. В то же время именно к бензодиазепинам, как к никаким другим психотропным препаратам, остается критическое отношение как со стороны врачей и больных, так и в научных публикациях и в прессе. Эта парадоксальная ситуация сохраняется, несмотря на появление все новых и новых данных о том, что мнение о злоупотреблении этими препаратами преувеличено, и риск привыкания на самом деле достаточно низок.

Непредвзятого отношения к бензодиазепинам трудно добиться, поскольку мнения специалистов часто не учитывают противоречивость данных о возможности привыкания, а мнения больных основываются в значительной степени на негативном отношении к психотропным препаратам вообще. Причем, если с необходимостью применения антипсихотических препаратов и антидепрессантов многие пациенты и их родственники мирятся как с неизбежностью, то с обывательской точки зрения прием бензодиазепинов до сих пор является признаком "слабости характера". Это расхожее мнение возвращает нас к 70 годам, когда высказывалось предположение, что бензодиазепины специально назначаются врачами-мужчинами женщинам с целью их лучшей адаптации к социальным и экономическим условиям [9].

Между тем, *во-первых* , распространенное общественное мнение о риске, связанном с приемом бензодиазепинов, полностью игнорирует высокий уровень распространенности нарушений, при которых они назначаются. *Во-вторых* , последние данные исследований свидетельствуют о хроническом течении тревожных расстройств, что предполагает длительное, а не краткосрочное, применение соответствующих препаратов по аналогии с долгосрочной терапией в других областях медицины. *В-третьих,* общественное мнение о риске применения бензодиазепинов не учитывает токсичность использования альтернативных терапевтических средств.

Показательны в этом отношении данные о введении программы тройного регулирования выписывания рецептов на бензодиазепины в штате Нью-Йорк (введенная 1 января 1989 г.). Результаты, оцененные в 1991 году [14], показали 57% снижения назначения бензодиазепинов в штате Нью-Йорк по сравнению с 11% снижением на протяжении этого же периода в штате Пенсильвания, где не было введено никакого регулирования. Однако наряду со снижением назначения бензодиазепинов в штате Нью-Йорк произошло параллельное увеличение потребления других психоактивных средств (барбитуратов и алкоголя), а цена препаратов из класса бензодиазепинов на черном рынке увеличилась в 4 раза.

В последние годы появились научные работы, в которых поднимаются вопросы возможности злоупотребления и зависимости при длительном применении бензодиазепинов [5,11]. Во многих из этих исследований показано, что настоящее привыкание к бензодиазепинам возникает редко и злоупотребление этим классом препаратов обычно ограничено больными с расстройствами личности и/или злоупотребляющими другими психоактивными средствами. Другими словами, поведение "истинно зависящего" сильно отличается от поведения обычного человека, принимающего бензодиазепины. Последний использует лекарственный препарат в тех дозах и то время, которое рекомендуется врачом, и предпочитает скорее уменьшить дозировку и сократить время лечения, чем увеличить дозу и продлить прием препарата. Таким образом, в настоящее время при рассмотрении проблемы зависимости акцент перемещается с используемого препарата (бензодиазепина) на больного, принимающего его.

Впервые в таком ракурсе на проблему зависимости обратил внимание Tyrer P. [17], который и сформулировал кардинальный вопрос – почему только более половины людей, принимающих бензодиазепины, способны отменить их сразу или почему проблемы отмены выявляются только у некоторых больных? Этот вопрос был поднят после проведенного Tyrer P. et al. [18] плацебо-контролируемого исследования. Его результаты показали, что у 22% пациентов, продолжающих принимать бензодиазепин, но полагающих, что они принимают плацебо, возникали симптомы отмены. В то же время в другой группе больных, в которой активный препарат был действительно заменен на плацебо, синдром отмены возникал в 44% случаев.

Выявлены отчетливые различия между социально-демографическими и клиническими характеристиками людей, принимающих анксиолитики – женщины, возраст за 40 лет, имеют отчетливую психопатологическую симптоматику, проблемы с алкоголем, и гипнотики – возраст за 60, счастливы, принимая лекарство, имеют множество соматических болезней [6]. При этом для пожилых людей наибольшей проблемой, вызывающей страх, является не предполагаемая зависимость, а возможная отмена снотворного или отсутствие соответствующего препарата в аптеках. Несмотря на различные контингенты больных, применяющих анксиолитики и гипнотики, возникает вопрос – почему количество выписываемых снотворных остается достаточно постоянной величиной, а анксиолитиков имеет тенденцию к уменьшению, хотя это препараты одной и той же фармакологической группы и механизма действия?

Важность психологических механизмов в генезе и контроле синдрома отмены подчеркивали авторы когнитивной теории Higgitt A. et al. [8]. Они предположили, что когнитивные и поведенческие расстройства играют ключевую роль в развитии бензодиазепиновой зависимости. Такие больные проявляют катастрофичность мышления и верят, что уменьшение доз препарата может привести к катастрофе личности. Тревога, в свою очередь, способствует усилению выраженности имеющихся симптомов.

Отмечая, что больные с явлениями отмены после назначения бензодиазепинов подобны пациентам с соматизированными расстройствами, Higgitt A. et al. предположили наличие единого лежащего в основе этих состояний когнитивного механизма, при котором телесные симптомы чрезмерно акцентированы, ошибочно определяются и затем интерпретируются.

Авторы предположили 5 механизмов, объясняющих развитие у некоторых больных синдрома отмены:

1. больные иррационально верят в мощность препаратов, и следовательно, ожидают возникновения более тяжелых симптомов отмены.
2. любые телесные симптомы во время уменьшения препарата есть мера (вина) за отмену препарата.
3. отмена препарата вызывает опасения, и этот страх способствует появлению соматических симптомов тревоги, которые присоединяются к симптомам отмены. При этом больные не способны отличить симптомы тревоги от симптомов отмены. По мнению Higgitt A. et al., этот факт может являться первичным дефектом в развитии пролонгированного синдрома отмены.
4. Бензодиазепины представляются больным как единственный путь контроля вегетативного возбуждения, в то время как другие стратегии преодоления стресса отсутствуют.
5. Больные отличаются особой структурой личности, сфокусированной в большей степени, чем в норме, на телесных симптомах.

С точки зрения Higgitt A. et al., патологические когнитивные установки можно с успехом заменить более адаптивными когнитивными стратегиями и тем самым предотвратить развитие синдрома отмены и зависимости.

На тот факт, что больные, у которых сформировалась зависимость к бензодиазепинам, обычно имеют проблемы еще до приема препаратов, обратил внимание Hallstrom С. [4], a Morphy S. [13] поаказал, что синдром отмены более часто отмечается у больных с пассивно-зависимыми чертами личности. В связи с этим предложено определять и учитывать тип личности еще до назначения бензодиазепинов, что может помочь предотвратить риск возникновения зависимости [10].

Helman С. [7] предложил психологическую классификацию людей, принимающих бензодиазепины. Эта классификация, основанная на отношении больных к терапии и вере в ее результат, включает 3 группы: "тоников", "пищевиков" и "топливников".

Группа больных-"тоников" имеет тенденцию контролировать применение препаратов и использовать их только при необходимости. Они верят, что препарат "действует на них", но не считают это действие "подавляющим их волю". Больные-"топливники" в меньшей степени контролируют применение препаратов и имеют тенденцию принимать их ежедневно, хотя многие из них понимают, что это привычка, а не необходимость. Они верят, что лекарство эффективно помогает им "справиться с жизнью". Больные-"пищевики" чувствуют, что они не контролируют прием препарата, и не могут нормально функционировать и "выжить" без него.

Категоризацию терапевтического и неправильного использования бензодиазепинов предложили Taylor К. & Laverty R. [16]. При терапевтическом использовании нормальные дозы препарата уменьшают длительно текущую тревогу. При неправильном использовании больной самостоятельно повышает дозы, чтобы вызвать продолжительный эффект лекарственного средства, и при уменьшении доз "страдает" от синдромов отмены.

Вероятно, необходимо различать бензодиазепиновую зависимость и трудности отмены эффективного препарата. Концептуальные разногласия в наличии специфических критериев бензодиазепиновой зависимости, а также сложности в дифференциальной диагностике синдрома отмены, "rebound"-синдромов и обострения тревожной симптоматики приводят к большому разбросу данных о распространенности привыкания к бензодиазепинам – от 0,5% до 7% [5, 11].

Трудности в отмене препарата уменьшаются прежде всего при назначении бензодиазепина с длительным периодом полувыведения. Так, у больных, принимающих клоразепат (транксен) – препарат с длительным периодом полувыведения (1 группа), и среднеживущий лоразепам (2 группа) при переходе на плацебо-терапию обострение тревоги возникло в 17% случаев в 1 группе и в 25% – во второй [15]. Таким образом, назначение транксена (клоразепат), как препарата с длительным периодом полувыведения снижает риск обострения тревожной симптоматики, а следовательно, уменьшает трудности, связанные с его отменой.

В отделе пограничной психиатрии ГНЦ ССП им. В.П. Сербского накоплен большой опыт применения транксена в амбулаторной практике (около 300 больных, принимающих препарат от двух недель до двух лет). При прекращении приема препарата ни в одном случае не отмечалось случаев возникновения явлений зависимости и трудностей отмены. Этому способствовала определенная тактика проведения лечения и его отмены.

При назначении бензодиазепинов следует: тщательно отбирать пациентов, учитывая клинико-психопатологическое состояние, возраст, особенности личности, склонность к возникновению зависимостей; при возможности поддерживать низкие или средние дозировки препарата или использовать различные "флюктуирующие" дозы, а также проводить дробные короткие курсы терапии. Отмена препарата должна проводиться в течение 1 – 2 месяцев с обязательным одновременным присоединением других терапевтических стратегий (плацебо, психотерапия и др.). Учитывая перекрестную толерантность, свойственную бензодиазепинам, возможна замена одного препарата на другой с использованием метода эквивалентных доз (например, короткоживущий на длительноживущий бензодиазепин) Важно придерживаться разумного темпа снижения дозы препарата [12]: приблизительно 25% на четверть периода отмены (например, если период отмены составляет 4 недели, то понижение дозы следует проводить с темпом 25% в неделю). Терапия бензодиазепинами может быть длительной (годами) у следующих категорий больных: больные пожилого возраста, у которых низкие и постоянные дозы бензодиазепинов полностью редуцируют симптоматику; больные с хроническими неврологическими и соматическими заболеваниями, контролируемыми препаратами; больные, у которых применение бензодиазепинов в непостоянных и дробных дозах приводит не только к редукции симптоматики, но и к улучшению функционирования и "качества жизни".

Бензодиазепиновая зависимость и отмена являются теми областями психофармакотерапии, где изобилуют мнения и недостаток научных верифицированных данных. В этом отношении будет полезным привести заключение из доклада на Международной коллегии нейропсихофармакологов, посвященного применению одного из препаратов из группы бензодиазепинов [5]: "Несмотря на сообщения о возникновении нежелательных эффектов при применении" бензодиазепинов, "научный вывод от изучения большой группы популяции и объективно контролируемых испытаний показываeт, что такие эффекты могут отражать индивидуальное состояние больного, например, расстройство личности или глубокое психическое расстройство, а не токсичность лекарственного средства".

Литература:

1. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. МД 1973. – 334с.
2. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов. В кн.: Гидазепам. Киев, 1992, 63-75.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996, 287с.
4. Hallstrom С. Coping with anxiety and patient’s predicament. ln:Wheatley D. The Anxiolytic Jungle: Where Next?, 1990, 99-III.
5. Hamphreys S., Hallstrom C. Benzodiazepine discontinuation phenomena. In: Hypnotics and Anxiolitics. 1995, 485-503.
6. Hawley С., Tatershall M., Dellaportas С., Hallstrom С. Comparison of long-term users in three settings. Br. J. of Psych., 1994,165,792-796.
7. Helman С. "Tonic", "Fuel" and "Food". Social and symbolic aspects of long-term use of psychotropic drugs. Social Science and Medicine. 1981,15В. 521-533.
8. Higgitt A.,Golombok SД Fonagy P., Lader M. Group treatment of benzodiazepine dependence. Br. J. of Addiction, 1984,82,517-532.
9. Lader M. The rise and fall of the benzodiazepines. J. of the Association of Europ. Psych., 1996, 11,4,219s.
10. Marriott S., Tyrer P. Benzodiazepine dependence, avoidance and wihtdrawal. Drug Safety,1993, 9,2, 511-516.
11. Mellinger G., Bailer W. Anti-anxiety agents duration of use and characteristics users in the USA. Current Medical Opinion and Research, 1984,4,21-36
12. Miller N., Gold M. Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. Am. Family Physician, 1998, July, 58,1, 139-147.
13. Morphy S., Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual wihtdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. Br. J. of Psych., 1991, 158, 511-516.
14. Reidenberg M. Effect of requirement for triplicate prescriptions for benzodiazepines in New York state. Clin. Pharmac. And Terap., 1991,50,129-131.