

Сычев Д.А.¹, Жучков А.В.¹, Терещенко О.В.², Иващенко Д.В.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов

Депрескрайбинг — процесс, обратный назначению лекарств, целью которого являются улучшение качества жизни пациента и снижение риска развития нежелательных лекарственных реакций. В статье рассмотрен процесс депрескрайбинга бензодиазепинов. Проанализированы актуальные исследования, посвященные данной проблеме, и рекомендации, помогающие принять решение о необходимости депрескрайбинга и правильном его проведении. Также представлены результаты оригинальных исследований, демонстрирующих постепенную отмену бензодиазепиновых транквилизаторов: сравнение простой отмены, применения психотерапии или замещающей фармакотерапии. Использование алгоритма депрескрайбинга — наиболее безопасный способ отмены бензодиазепинов у пациентов, у которых нет серьезных показаний для их длительного приема.

Ключевые слова: депрескрайбинг; бензодиазепины; психиатрия; отмена бензодиазепинов.

Контакты: Антон Владимирович Жучков; anton.zhuchkov93@gmail.com

Для ссылки: Сычев ДА, Жучков АВ, Терещенко ОВ, Иващенко ДВ. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):89–95.

Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers

Sychev D.A.¹, Zhuchkov A.V.¹, Tereshchenko O.V.², Ivashchenko D.V.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Deprescribing is the opposite of prescribing drugs, the purpose of which is to improve quality of life and reduce the risk of adverse drug reactions. The paper considers the process of deprescribing benzodiazepines. It analyzes relevant studies on this problem, as well as recommendations to help decide whether it is a need for deprescribing and how to accurately do this. There are also the results of original investigations demonstrating the tapering of benzodiazepine tranquilizers: comparison of simple tapering, use of psychotherapy, or replacement pharmacotherapy. The use of a deprescribing algorithm is the safest way to discontinue benzodiazepines in patients who do not have serious indications for their long-term use.

Keywords: deprescribing; benzodiazepines; psychiatry; discontinuation of benzodiazepines.

Contact: Anton Vladimirovich Zhuchkov; anton.zhuchkov93@gmail.com

For reference: Sychev DA, Zhuchkov AV, Tereshchenko OV, Ivashchenko DV. Tapering (deprescribing) of benzodiazepine tranquilizers. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):89–95.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-89-95

Депрескрайбинг (от англ. Deprescribing: de — отрицание; prescribing — назначение лекарственных препаратов) — процесс, обратный назначению лекарств, т. е. планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы с целью улучшения качества жизни пациента и уменьшения риска развития нежелательных лекарственных реакций. Правильной отмены требуют многие группы препаратов, но в данной статье мы рассмотрим лекарства из группы бензодиазепиновых транквилизаторов и так называемых Z-анксиолитиков (зопиклон, золпидем, залеплон) — агонистов бензодиазепиновых рецепторов (Benzodiazepine receptor agonist — BZRA). Следующие рекомендации актуальны для лиц старше 18 лет, получающих терапию BZRA для лечения первичной инсомнии или инсомнии с наличием коморбидных расстройств [1].

Бензодиазепиновые транквилизаторы принято классифицировать по длительности выведения из организма действующего вещества и его метаболитов (см. таблицу) [2, 3].

Зачем нужен депрескрайбинг?

Использование BZRA может повлечь за собой вред для здоровья разной степени тяжести. Данный вред может выражаться в возникновении психической и физической зависимости, сонливости, нарушений равновесия, падений, переломов, когнитивных нарушений, расстройств памяти [3]. Наибольшему риску подвержены пожилые пациенты (хотя все перечисленные эффекты наблюдаются и в молодом возрасте). Успешный депрескрайбинг бензодиазепинов поможет избежать нежелательных реакций (НР), снизить затраты на лечение, предотвратить осложнения основного заболевания [1]. Депрескрайбинг в первую очередь

Классификация бензодиазепиновых транквилизаторов в зависимости от периода полувыведения из организма

Название подгруппы	Период полувыведения, ч	Название препарата
Длиннодействующие	>24	Диазепам, хлордиазепоксид, феназепам
Промежуточные	5–24	Лоразепам, алпразолам, клоназепам, оксазепам
Короткодействующие	<5	Мидазолам, триазолам

рекомендован лицам пожилого возраста (старше 65), так как именно у этой категории пациентов риск развития НР при приеме бензодиазепинов наиболее высок [1].

Клинические аспекты проведения депрескрайбинга

Отношение к депрескрайбингу

Отношение к депрескрайбингу у пациентов может быть разным — от крайне негативного (отсутствие веры в его результативность и боязнь рецидива инсомнии) до позитивного. Исследования показывают, что 60–80% пациентов способны прекратить прием BZRA в результате депрескрайбинга. При этом количество положительных исходов отмены препаратов составляет 25–80% при следовании алгоритму депрескрайбинга и 10–20% без его применения [4]. Окончательное решение о продолжении приема, снижении дозы или отмене BZRA должно быть принято после тщательной оценки соотношения риск/польза, при этом немаловажно отношение самого пациента или членов его семьи к данной проблеме [4].

Повышение комплаентности к депрескрайбингу

Чтобы инициировать процесс депрескрайбинга, необходимо разъяснить пациенту данную процедуру, ее цели и задачи. Приверженность депрескрайбингу выше, если пациент имеет подробный план снижения дозы препарата и представляет, что можно ожидать в процессе отмены. Требуется уделить особое внимание следующим аспектам [5]:

- разъяснение рисков продолжения приема бензодиазепинового транквилизатора (все упомянутые ранее НР), а также пользы отмены препарата (снижение риска падений, улучшение когнитивных способностей, уменьшение дневной сонливости и т. д.);
- терапевтический эффект бензодиазепиновых транквилизаторов может быть утерян в течение 4 нед в связи с приспособительными изменениями рецепторов ЦНС;
- непродолжительные НР умеренной выраженности могут наблюдаться во время постепенной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов.

Исследования показывают, что обучение пациентов — важная часть процесса депрескрайбинга [5, 6]. Пациент должен отчетливо представлять процесс отмены, знать правила гигиены сна, понимать, на какие симптомы следует обратить внимание и когда обратиться к врачу. Данные обучающие стратегии являются обязательным начальным этапом депрескрайбинга и повышают вероятность его успешного исхода [5, 6].

Как снизить дозу?

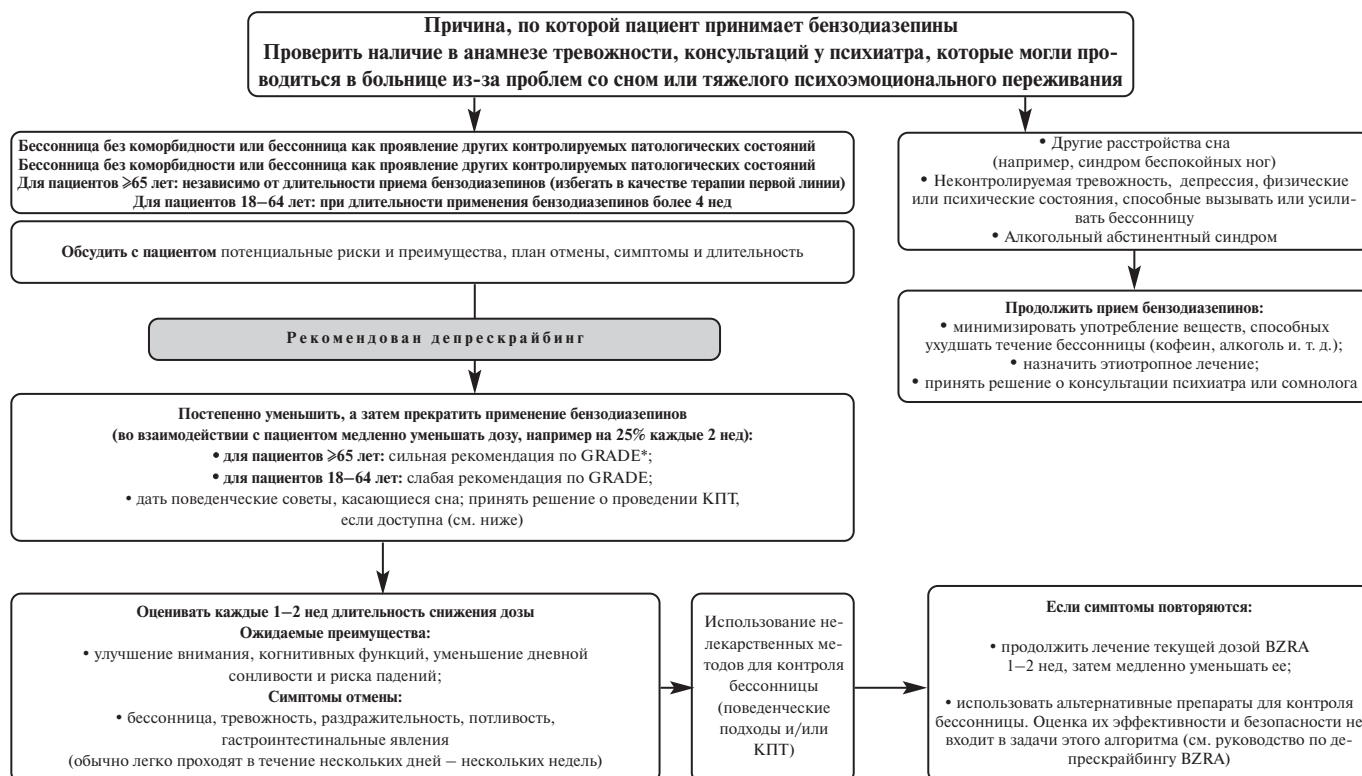
Алгоритм проведения депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов представлен на рисунке. Постепенное снижение дозы бензодиазепинов с последующей их отменой проводится при наличии соответствующих показаний. Методика очень плавного снижения (на 25% каждые 2 нед, далее на 12,5% каждые 2 нед до полной отмены). Переход на пролонгированные бензодиазепины перед депрескрайбингом не выявил значимого улучшения синдрома отмены [7, 8]. Меньший срок приема бензодиазепинов и меньшая суточная доза — прогностически благоприятные факторы успешной отмены. При наличии хронического стресса или сопутствующих заболеваний депрескрайбинг проводят с особой осторожностью, иногда стоит отложить его до улучшения состояния пациента [9, 10].

Синдром отмены бензодиазепиновых транквилизаторов при депрескрайбинге

При снижении дозы бензодиазепинов синдром отмены развивается практически всегда [11]. Наиболее серьезные проявления наблюдаются в первые 3 мес после начала депрескрайбинга, преимущественно это расстройства сна, а также раздражительность, диспепсия, вегетативные нарушения [11]. В большинстве случаев синдром отмены довольно скоротечен — от нескольких дней до 1 мес. При резком прекращении приема короткодействующих бензодиазепиновых транквилизаторов проявления синдрома отмены более выражены, чем при постепенном снижении дозы длиннодействующих препаратов [12, 13]. Опасные для жизни симптомы, такие как судорожные припадки, не наблюдаются при постепенной отмене лекарственных средств, но их риск возрастает при резкой отмене высоких доз бензодиазепинов и наличии судорог в анамнезе [11]. Пациента необходимо научить распознавать возможные осложнения депрескрайбинга для своевременного обращения за медицинской помощью.

Применение депрескрайбинга требует особой осторожности. Требуется точно оценивать риски для пациента, строго придерживаться алгоритма и не спешить с отменой препарата [1]. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов более 1 мес часто сопряжен с формированием психической и физической зависимости. Следовательно, депрескрайбинг будет сопровождаться эмоциональным дискомфортом и явлениями синдрома отмены.

Несмотря на недавнее появление доказательного алгоритма депрескрайбинга [1], исследования, посвященные постепенной отмене бензодиазепиновых транквилизаторов, проводятся более 20 лет. Ниже рассмотрены наиболее значимые работы в этой области. Благодаря проведенным исследованиям была накоплена доказательная база, на основе которой впоследствии и разработали основные принципы депрескрайбинга. Представленные исследования условно разделены нами на подгруппы в зависимости от того, проводилась в них простая отмена бензодиазепинов, применялась заместительная фармакотерапия или психотерапевтические методы.

**Дозы бензодиазепинов**

Бензодиазепины	Доза, мг
Алпразолам	0,25; 0,5; 1; 2
Бромезамепам	1,5; 3; 6
Хлордiazепоксид	5; 10; 25
Клоназепам	0,25; 0,5; 1; 2
Клоразепат	3,75; 7,5; 15
Диазепам	2; 5; 10
Флуразепам	15; 30
Лоразепам	0,5; 1; 2
Нитразепам	5; 10
Оксазепам	10; 15; 30
Тамезепам	15; 30
Триазолам	0,125; 0,25
Зопиклон	5; 7,5
Золпидем	5; 10
Феназепам	0,5; 1; 2,5

Побочные эффекты бензодиазепинов

- Физическая зависимость, падения, нарушения памяти, деменция, функциональные расстройства, дневная сонливость и двигательные нарушения.
- Риск выше у пожилых пациентов**

Привлечь пациентов и их опекунов

- Пациент должен понимать:**
- рациональность депрескрайбинга (уменьшение риска, ассоциированного с продолжением использования бензодиазепинов, снижением их эффективности из-за длительного приема);
 - симптомы отмены (бессонница, тревога) могут возникать, но обычно протекают легко и быстро проходят (от нескольких дней — до нескольких недель);
 - данные симптомы — часть процесса постепенного снижения дозы; помогают контролировать темп и длительность депрескрайбинга

Снижение дозы

- Нет опубликованных доказательств того, что бензодиазепины пролонгированного действия характеризуются более низкой частотой развития симптомов отмены по сравнению с бензодиазепинами короткого действия;
- если дозу конкретной формы невозможно снизить на 25%, можно прибегнуть сначала к ее снижению на 50% с введением дней без приема препарата на более поздних этапах курса лечения или с переходом на лоразепам или оксазепам для завершения депрескрайбинга

Контроль поведения**Основные правила при бессоннице:**

- 1) ложитесь в кровать, только если хотите спать;
- 2) не используйте кровать или спальню для чего-либо, кроме сна (или полового акта);
- 3) если вы не засыпаете в течение 20–30 мин после того, как легли спать или после ночного пробуждения, покиньте спальню;
- 4) если вы не засыпаете на протяжении 20–30 мин после возвращения в спальню, повторите шаг 3;
- 5) используйте будильник в одно и то же время каждое утро;
- 6) избегайте короткого сна днем;
- 7) не употребляйте продукты, содержащие кофеин, после обеда;
- 8) избегайте физических упражнений, употребления никотина, алкоголя и обильных приемов пищи за 2 ч до сна

Использование КПТ

Что такое КПТ?
 КПТ включает в себя 5–6 образовательных сессий, во время которых пациент получает информацию о сне/бессоннице, управлении стимулами, ограничении сна, гигиене сна, приемах релаксации

Это работает?

Исследования показали, что КПТ улучшает процессы сна и имеет долгосрочные преимущества

Кто может провести такой курс?

Клинический психолог или любой специалист, прошедший обучение КПТ, кроме того, доступны курсы для самих пациентов

Пояснения**Постоянный режим для профилактики бессонницы:**

- 1) поднимите занавески на окнах днем для получения экспозиции ярким светом;
- 2) установите звук будильника на минимальную громкость;
- 3) увеличьте дневную активность и откажитесь от дневного сна;
- 4) уменьшите продолжительность короткого сна днем (не более 30 мин и только до полудня);
- 5) выпейте горячий напиток без кофеина или горячее молоко перед сном;
- 6) ограничьте прием пищи, кофеина, никотина перед сном;
- 7) посетите туалет перед сном;
- 8) соблюдайте режим сна каждый день;
- 9) попросите сделать вам мягкий массаж (в том числе спины)

*GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Алгоритм депрескрайбинга бензодиазепинов (адаптировано из [1])

Исследования, посвященные изучению депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов

Исследования эффективности разных способов постепенной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов проводятся уже не одно десятилетие. Однако по этой теме опубликовано относительно небольшое число данных для такого временного промежутка. Ниже нами рассмотрены завершённые исследования депрескрайбинга бензодиазепинов, проведенного различными способами: постепенная отмена, применение заместительной фармакотерапии, применение психотерапии.

Отмена бензодиазепинов без заместительной фармакотерапии

Исследование R.C. Voshaar и соавт. [14] включало 180 пациентов, длительно принимавших бензодиазепины. Участники были поделены на три группы: в 1-й группе проводилось только уменьшение дозы бензодиазепа; во 2-й группе снижение дозы сочеталось с сеансами психотерапии; в 3-й (контрольной) группе продолжалась терапия бензодиазепинами. До начала депрескрайбинга участникам была проведена замена первоначального препарата на диазепам в эквивалентной дозе. Далее постепенная отмена препарата осуществлялась в режиме снижения суточной дозы на 25% каждую неделю в течение 4 нед, при этом последний этап возможно было разделить на два этапа, на протяжении которых доза уменьшалась на 12,5% через 4 дня. Психотерапия представляла собой 5 еженедельных двухчасовых сеансов групповой когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Результаты исследования оценивали с помощью опросника спустя 2 мес после отмены бензодиазепа. Полного прекращения приема бензодиазепинов удалось достичь в 1-й группе у 61% участников, во 2-й группе у 58% и в 3-й группе (контроль) у 21%. Лучшие результаты депрескрайбинга получены у пациентов, у которых эквивалентная доза диазепама составляла менее 10 мг/сут, по сравнению с пациентами, принимавшими более высокие дозы: прием бензодиазепинов прекратили 64 и 35% пациентов соответственно [14].

В похожем по дизайну исследовании L. Baillargeon и соавт. [15] при депрескрайбинге выявлено преимущество психотерапии перед простым снижением дозы бензодиазепинов. В качестве основного результата исследования рассматривался полный отказ пациентов от бензодиазепинов. Он был зафиксирован у 77% участников, которым проводили сеансы КПТ, и у 38% пациентов группы сравнения. Важным предиктором успешной отмены препарата была низкая доза — менее 5 мг/сут в эквиваленте диазепама.

K. Rickels и соавт. [16] провели долгосрочное наблюдение за пациентами, длительно принимавшими бензодиазепины, при этом средняя продолжительность приема бензодиазепинов короткого действия составила 6 лет, а препаратов длительного действия — 9 лет. Проведено постепенное снижение дозы препаратов до полной их отмены. Наблюдение за состоянием пациентов спустя 3 года после депрескрайбинга показало, что 55 из 123 пациентов не принимали бензодиазепины. Из 68 пациентов, продолживших фармакотерапию после завершения исследования, наименьшую среднюю суточную дозу бензодиазепинов использовали те, кто прекратил прием бензодиазепинов сразу после первоначального исследования (8,3 мг/сут в эквиваленте диазепама). Причинами

возобновления приема препаратов служили инсомния, тревожность, симптомы депрессии, панического расстройства, головной боли, а также колита.

B. Vikander и соавт. [17] у 34 пациентов постепенно отменяли транквилизаторы: суточную дозу снижали на 10% дважды в неделю. В течение года у пациентов отмечено значимое уменьшение тревожности, плохого настроения и инсомнии.

A.E. Nardi и соавт. [18] был изучен депрескрайбинг клоназепама у пациентов с паническим расстройством в состоянии медикаментозной ремиссии (n=81). В результате полной отмены препарата путем постепенного снижения дозы у 68,5% пациентов рецидива не возникло.

Максимальное количество побочных эффектов при отмене клоназепама приходилось на первый месяц снижения дозы препарата, постепенно уменьшаясь к окончанию процесса депрескрайбинга. Более чем у 10% участников исследования наблюдались следующие симптомы: тревожность или раздражительность, тошнота или рвота, инсомния, потливость, тахикардия или сердцебиение, головная боль, слабость, тремор, мышечная боль, одышка, панические атаки, фобии, деперсонализация, гипотимия. Но у 84% пациентов выраженность НР была слабой.

C. Vicens и соавт. [6] сравнивали различные подходы к депрескрайбингу: 1) постепенное снижение дозы препарата в сочетании с визитами к врачу каждые 2–3 нед и 2) снижение дозы согласно письменным инструкциям. Беседы с врачом по содержанию были идентичны письменным инструкциям: пациенту разъясняли схему депрескрайбинга, давали рекомендации по улучшению сна. Дозу снижали на 10–25% каждые 2–3 нед. Завершили исследование 523 пациента. Существенной разницы между двумя группами не выявлено: прием препарата прекратили 45,2% пациентов из группы, в которой депрескрайбинг сопровождался письменными инструкциями, и 45% пациентов, посещавших врача в ходе отмены препарата. Была выявлена зависимость эффективности депрескрайбинга от дозы бензодиазепа и уровня тревожности пациента. В каждой группе отказаться от приема бензодиазепинов успешнее удавалось пациентам, принимавшим менее 10 мг препарата в эквиваленте диазепама. Уровень тревожности, измеренный по госпитальной шкале тревоги и депрессии, в каждой группе был достоверно ниже у пациентов, прекративших терапию бензодиазепинами. Побочными эффектами депрескрайбинга явились инсомния, тревожность и раздражительность [6].

В исследовании EMPOWER оценивали значение непосредственного обучения пациентов депрескрайбингу для успешной отмены бензодиазепинов [5]. Под наблюдением находились 303 пациента 65–95 лет, принимавших как минимум 5 различных препаратов, один из которых — бензодиазепиновый транквилизатор, применяемый свыше 3 мес. Обучение пациентов отмене препарата проводилось с помощью буклета, содержавшего информацию о риске длительного приема бензодиазепинов, их лекарственных взаимодействиях, а также пошаговую инструкцию по снижению дозы бензодиазепинов вплоть до их отмены в течение 21 нед. Полностью прекратили прием бензодиазепинов 27% участников. О побочных эффектах отмены препаратов в виде инсомнии и тревожности сообщили 42% пациентов [5].

M. Salonoja и соавт. [19] изучали эффективность однократной консультации лечащего врача по поводу коррекции

фармакотерапии психотропными препаратами, в том числе бензодиазепинами, у 591 пациента 65 лет и старше. Врач проводил беседу с пациентами об отмене, снижении дозы или замене этих препаратов, кроме того, программа исследования включала также часовую лекцию о побочных эффектах психотропных средств. В течение 12 мес количество пациентов, регулярно принимавших бензодиазепины, уменьшилось на 35%.

П.В. Пчелина и соавт. [20] изучали эффективность КПТ в сравнении с приемом зопиклона при бессоннице. Авторы установили, что КПТ не уступает по эффективности фармакотерапевтическому лечению бессонницы.

Заместительная терапия Z-анксиолитиками

Отдельная группа небензодиазепиновых транквилизаторов — так называемые Z-анксиолитики (зопиклон, золпидем, залеплон) — применялась в качестве временной заместительной терапии в период отмены бензодиазепинов в нескольких исследованиях.

С.М. Shapiro и соавт. [21] рассматривали возможность облегчить отказ от бензодиазепинов путем их замены на зопиклон. Спустя 4 нед после перехода на зопиклон предполагалась его отмена. В исследовании участвовали 134 пациента, страдавших инсомнией, которые были распределены в три группы в соответствии с методом замены препарата: 1) между отменой бензодиазепамина и назначением зопиклона был промежуток без терапии; 2) прием зопиклона начинался сразу после отмены бензодиазепамина; 3) постепенное снижение дозы бензодиазепамина начиналось одновременно с приемом зопиклона. При последующей оценке состояния больных обнаружены следующие статистически значимые различия: у пациентов 1-й группы отмечались снижение внимания и ухудшение качества сна в перерыве между приемом лекарств, а затем значительное улучшение состояния при переходе на зопиклон; у участников 2-й группы — повышение концентрации внимания и улучшение качества сна при переходе на зопиклон, а у пациентов 3-й группы — улучшение общего состояния. Также после начала приема зопиклона у пациентов возникали жалобы на появление НР, однако они ограничивались сухостью и неприятным привкусом во рту. Спустя 12 мес было опрошено 99 участников исследования, из них 81 прекратил прием как бензодиазепинов, так и зопиклона.

В другом исследовании зопиклон применялся для облегчения отмены флунитразепама [22]. В исследование было включено 24 пациента, принимавших данный препарат не менее 3 мес по поводу инсомнии. Участников разделили на две группы — в одной добавляли зопиклон, в другой — плацебо. В обеих группах флунитразепам постепенно отменяли. Отмечено легкое протекание синдрома отмены бензодиазепамина на фоне приема зопиклона по сравнению с группой плацебо. Спустя 3 мес 84% участников сообщили о полном отказе от снотворных, оставшиеся пациенты отказались от употребления флунитразепама, однако нерегулярно принимали различные анксиолитики.

Заместительная терапия другими препаратами

Поскольку основным показанием для длительного приема бензодиазепиновых транквилизаторов являются нарушения сна, предпринимались попытки замещения данных препаратов агонистами мелатониновых рецепторов, в

частности мелатонином. Ниже приведены работы, в которых депрескрайбинг бензодиазепинов проводился путем их замены на мелатонин, а также одно исследование с заместительной терапией прегабалином, в котором участвовали пациенты с генерализованным тревожным расстройством.

Работа D. Garfinkel и соавт. [23] состояла из двух периодов по 6 нед и включала 34 пациента. Первый период подразумевал постепенную отмену бензодиазепиновых транквилизаторов и прием заместительной терапии — в основной группе 2 мг мелатонина, в контрольной — плацебо. В течение второго периода все участники исследования принимали мелатонин. По результатам первого периода достичь отмены бензодиазепинов удалось у 14 пациентов, принимавших мелатонин, и 4 пациентов, использовавших плацебо, что было статистически значимо. После перехода на мелатонин во втором периоде 6 пациентов, ранее получавших плацебо, отказались от приема бензодиазепинов. При последующем наблюдении спустя 6 мес 19 из 24 пациентов, прекративших терапию бензодиазепинами, не возобновили их прием. Таким образом, в данной работе применение мелатонина действительно облегчало отказ от приема бензодиазепинов.

Противоположные результаты получены в другом исследовании [24], в котором пациенты получали 3 мг мелатонина или плацебо в течение 6 нед, а доза бензодиазепамина снижалась на 50% каждые 2 нед вплоть до полной отмены. Завершили исследование 45 из 66 пациентов. При оценке качества сна, состояния после пробуждения и дневной бодрости на основе ежедневных отчетов пациентов не обнаружено статистически значимых различий между двумя группами, за исключением ухудшения качества сна в течение первых 2 нед у пациентов, принимавших мелатонин.

В сходном по дизайну исследовании у 38 пациентов с инсомнией, принимавших бензодиазепины более 3 мес, проводили постепенное снижение их дозы. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема мелатонина или плацебо. Не отмечено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов, прекративших прием бензодиазепинов и не возобновивших его через 12 мес [25].

В небольшом исследовании С. Garzon и соавт. [26] у 22 пациентов оценивали результаты депрескрайбинга бензодиазепинов с заместительной терапией мелатонином. В результате 11 пациентов прекратили прием препаратов. Из-за небольшого числа участников нет данных о статистической значимости.

L. Baandrup и соавт. [27] изучали эффективность мелатонина при отмене бензодиазепинов, а также золпидема, зопиклона и залеплона у 86 пациентов 21 года — 74 лет, страдавших шизофренией или биполярным расстройством. Дозу бензодиазепинов снижали на 10–20% каждые 2 нед, что сочеталось с приемом мелатонина или плацебо. Однако впоследствии статистически значимых различий между двумя группами по среднесуточной дозе бензодиазепинов и количеству пациентов, сокративших дозу препарата, а также по степени выраженности НР не обнаружено.

Интересны результаты исследования E. Peles и соавт. [28], в котором мелатонин применялся в качестве замены бензодиазепинов у 80 пациентов, одновременно получавших заместительную терапию метадонном. Суточную дозу бензодиазепинов уменьшали на 0,5 мг в неделю. При этом

пациенты получали 5 мг/сут мелатонина в течение 6 нед, а затем плацебо на протяжении 6 нед после недельного перерыва либо в обратной последовательности. Статистически значимых различий между группами не обнаружено, депрескрайбинг был удачно проведен у 30% участников.

Замену бензодиазепинов на прегабалин у пациентов с генерализованным тревожным расстройством изучали S.J. Hadley и соавт. [29]. До начала исследования пациентов на 2–4 нед переводили на алпразолам в эквивалентных предыдущим препаратам дозах. Затем снижали дозу алпразолама на 25% в неделю, одновременно пациенты на протяжении 12 нед принимали прегабалин или плацебо. Начальная доза прегабалина составляла 75 мг дважды в день, затем ее повышали до 150 мг дважды в день в течение последующих 2 нед. Далее проводили коррекцию суточной дозы прегабалина (от 150 до 600 мг). В исследование вошло 106 пациентов 18–65 лет, из них завершили исследование 30 (53,6%) из группы прегабалина и 19 (38,0%) из группы плацебо. Согласно результатам исследования, прегабалин не оказал значимого влияния на прекращение приема бензодиазепинов, однако уменьшал симптомы тревоги и способствовал меньшей выраженности симптомов отмены по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Заключение

Депрескрайбинг бензодиазепинов должен быть рассмотрен, если нет оснований принимать бензодиазепиновые транквилизаторы. Учитывая, что их назначение на срок более 30 дней не рекомендовано, в подавляющем большинстве случаев бензодиазепиновый транквилизатор может быть отменен или заменен препаратом другого класса.

Правильно проведенный депрескрайбинг является эффективным методом полной отмены бензодиазепиновых транквилизаторов — препаратов, длительный прием которых сопряжен с риском развития зависимости. Многочисленные исследования подтвердили, что успешность депрескрайбинга зависит от суточной дозы препарата, которую принимает пациент в настоящее время. Более высокая доза — повод рассмотреть заместительную фармакотерапию при отмене препарата. Роль КПТ может быть недооценена современными клиницистами, однако в настоящее время уже накоплено достаточно данных клинических исследований, подтверждающих эффективность этого метода [30]. Стоит рекомендовать более широкое его применение при лечении инсомнии. Наиболее безопасным вариантом является использование мелатонина, который нормализует цикл сон — бодрствование и не обладает аддитивным потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

- Pottier K, Thompson W, Davies S, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 May; 64(5):339–351.
- Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств. 2014;(2):20–5. [Ladyzhenskii MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: are they in demand today? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2014;(2):20–5. (In Russ.)].
- Осадший ЮЮ, Вобленко РА, Арчаков ДС и др. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). Современная терапия психических расстройств. 2016;(1):2–10. [Osadshii YuYu, Voblenko RA, Archakov DS, et al. Place of benzodiazepines in modern therapy of mental disorders (review of evidence-based studies). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2016;(1):2–10. (In Russ.)].
- Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):919–34. doi: 10.1517/14740338.2014.925444. Epub 2014 Jun 6.
- Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun; 174(6):890–8. doi: 10.1001/jamaintern-med.2014.949.
- Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry*. 2014 Jun;204(6):471–9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134650. Epub 2014 Feb 13.
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Oct;47(10):908–15.
- Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in out-patient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 18;(6):CD005194. doi: 10.1002/14651858.CD005194.pub3.
- O'Connor K, Marchand A, Brousseau L, et al. Cognitive-behavioural, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine. *Clin Psychol Psychother*. 2008 Jan-Feb;15(1):1–14. doi: 10.1002/cpp.556.
- Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry*. 2006 Jun;51(7):445–52.
- Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):919–34. doi: 10.1517/14740338.2014.925444. Epub 2014 Jun 6.
- Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 1986 Oct 2;315(14):854–9.
- Rickels K, Schweizer E, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Oct;47(10):899–907.
- Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Jun;182:498–504.
- Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ*. 2003 Nov 11;169(10):1015–20.
- Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry*. 1991 Jun;148(6):757–61.
- Vikander B, Koechling UM, Borg S, et al. Benzodiazepine tapering: A prospective study. *Nord J Psychiatry*. 2010 Aug;64(4):273–82. doi: 10.3109/08039481003624173.
- Nardi AE, Freire RC, Valenca AM, et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 years of treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Jun;30(3):290–3. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181dc2f3.
- Salonaja M, Salminen M, Aarnio P, et al. One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons. *Age Ageing*. 2010 May;39(3):313–9. doi: 10.1093/ageing/afp255. Epub 2010 Jan 20.
- Пчелина ПВ, Табидзе АА, Полуэктов МГ. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии. Журнал неврологии и психиатрии

- им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):48-55. [Pchelina PV, Tabidze AA, Poluektov MG. Comparative study of the effectiveness of cognitive behavioral therapy and zopiclon in chronic insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):48-55. (In Russ.)].
21. Shapiro CM, Sherman D, Peck DF. Withdrawal from benzodiazepines by initially switching to zopiclone. *Eur Psychiatry*. 1995;10 Suppl 3:145s-51s. doi: 10.1016/0924-9338(96)80096-4.
22. Pat-Horenczyk R, Hachon D, Herer P, et al. The effects of substituting zopiclone in withdrawal from chronic use of benzodiazepine hypnotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Dec; 140(4):450-7.
23. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 8; 159(20):2456-60.
24. Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, et al. A double-blind controlled study on melatonin efficacy to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002 Feb;23(1):55-60.
25. Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci*. 2007 Dec;29(6):641-6. Epub 2007 Jul 3.
26. Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, et al. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res*. 2009 Feb;21(1):38-42.
27. Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomized, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Oct;17(7):514-24. doi: 10.3109/15622975.2015.1048725. Epub 2015 Jun 18.
28. Peles E, Hetzroni T, Bar-Hamburger R, et al. Melatonin for perceived sleep disturbances associated with benzodiazepine withdrawal among patients in methadone maintenance treatment: A double-blind randomized clinical trial. *Addiction*. 2007 Dec;102(12):1947-53. Epub 2007 Oct 4.
29. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2012 Apr; 26(4):461-70. doi: 10.1177/0269881111405360. Epub 2011 Jun 21.
30. Шевцова ГЕ, Исайкин АИ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия как компонент междисциплинарной программы лечения послеоперационной неонкологической боли. *Российский журнал боли*. 2018; (1):64-9. [Shevtsova GE, Isaikin AI, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy as a component of interdisciplinary treatment program for postoperative non-oncological pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2018;(1):64-9. (In Russ.)].

Поступила 12.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.