

doi: 10.17116/jnevro201511511250-64

## Отдаленные последствия длительного неконтролируемого употребления анксиолитических и снотворных препаратов в пожилом возрасте: когнитивные расстройства

Н.Н. ИВАНЕЦ\*, М.А. КИНКУЛЬКИНА, Т.И. АВДЕЕВА, В.П. СЫСОЕВА

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва; Научно-исследовательский отдел «Психического здоровья» Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

### Remote consequences of the long-term uncontrolled use of anxiolytic and hypnotic drugs by elderly patients: cognitive disorders

N.N. IVANETS, M.A. KINKULKINA, T.I. AVDEEVA, V.P. SYSOEVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Research Department of Mental Health of Research Center of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**Цель исследования.** Актуальной проблемой мировой медицины является распространение случаев регулярного длительного употребления анксиолитических и снотворных препаратов (преимущественно из группы бензодиазепинов) без врачебного наблюдения и контроля — среди 10—30% пожилой популяции. Частым и тяжелым последствием в этих случаях является развитие тяжелых и необратимых когнитивных расстройств. Их изучение было целью исследования.

**Материал и методы.** Репрезентативная выборка была сформирована из пожилых больных психиатрического стационара. Исследование включало 56 больных (женщин) старше 50 лет, госпитализированных для лечения различных психических расстройств, и до момента госпитализации регулярно самостоятельно принимавших бензодиазепиновые препараты более 2 мес. В дальнейшем анксиолитики отменялись в течение 1—5 дней. В течение 4 нед больные наблюдались в условиях стационара. Для оценки тяжести и динамики состояния применялись шкалы MADRS, HAM-A и MMSE. **Результаты и заключение.** У 57,2% больных были обнаружены тяжелые когнитивные расстройства, достигающие уровня деменции, минимальные/умеренные когнитивные расстройства — у 32,1%, у 10,7% больных когнитивные функции оставались в пределах нормы. Обследование после 4 нед отмены бензодиазепинов выявило существенную положительную динамику: доля больных с деменцией снизилась до 21,4%, тяжесть расстройств когнитивных функций была только легкой и умеренной. Число больных без когнитивной патологии увеличилось до 37,5%. Значимым отрицательным предиктором динамики были более старший возраст больных и более высокая доза анксиолитиков. Длительность психического расстройства и длительность самостоятельного употребления анксиолитиков и снотворных пожилыми больными не влияли на вероятность развития и обратимость когнитивных расстройств. Сочетание приема анксиолитиков с алкоголем повышает риск развития деменции и не влияет на обратимость когнитивной патологии.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, анксиолитики, снотворные препараты, пожилой возраст, когнитивные функции.

**Objective.** Frequent cases (10—30% of the elderly population) of regular long-term use of anxiolytic and hypnotic drugs, in particular, benzodiazepines, without control of the physician is an urgent problem of medicine worldwide. Severe and irreversible cognitive impairment is a frequent and severe consequence of this use. Authors studied cognitive impairment in these cases.

**Material and methods.** Patients were enrolled in the study from a psychiatric hospital. The study included 56 women, aged over 50 years, admitted to the hospital with the diagnosis of a mental disorder. Before admission, the patients regularly used benzodiazepines without a prescription for more than 2 months. Later on, anxiolytics were withdrawn during 1—5 days. The patients were studied during 4 weeks in the hospital. To assess the severity and dynamics of their condition, authors used MADRS, HAM-A, MMSE. **Results and conclusion.** Severe cognitive impairment, achieving the level of dementia, was found in 57.2% of the patients, mild or moderate of cognitive impairment was in 32.1% and only 10.7% had normal level of cognitive functioning. After 4 weeks of benzodiazepine withdrawal, the percentage of patients with dementia reduced to 21.4%, the severity of cognitive impairment was estimated as mild or moderate. A number of patients without cognitive impairment increased to 37.5%. The old age of patients was a significant negative predictor of the dynamics. An impact of the high anxiolytic dose was shown on trend level. The duration of a mental disorder and duration of uncontrollable consumption of anxiolytics and hypnotics did not exert an effect on the development and reversibility of cognitive impairment. A combination of anxiolytics with alcohol increased the risk of dementia and did not reverse the cognitive pathology.

**Keywords:** benzodiazepines, anxiolytics, hypnotics, elderly, cognitive functions.

Одной из актуальных проблем мировой медицины является распространение случаев бесконтрольного употребления анксиолитических и снотворных лекарств. Последствия их регулярного приема (в большинстве случаев бензодиазепины разных поколений) без наблюдения врача наиболее опасны для людей пожилого возраста. Помимо лекарственной зависимости быстро формируются тяжелые и нередко необратимые когнитивные расстройства [1–19].

Выявление в популяции пожилого возраста лиц, регулярно употребляющих анксиолитические и снотворные препараты без врачебного контроля, является сложной задачей. Разработку методов диагностики осложняет недостаточная изученность данной группы больных. Кроме того, диагностика осложняется анозогнозией, диссимуляцией и недооценкой тяжести проблемы родственниками и врачами.

Появление и быстрое прогрессирование тяжелых мнестико-интеллектуальных нарушений у пожилого человека направляет диагностический поиск в первую очередь на выявление признаков органической патологии ЦНС в рамках сосудистых поражений, нейродегенеративных заболеваний, объемных патологических процессов. Должны быть также исключены соматогенные причины. Квалифицированные и опытные клиницисты часто не находят связи между анамнестическими сведениями о многолетнем ежедневном приеме пожилым больным 1–2 таблеток феназепамом (или другой бензодиазепин) без назначения и наблюдения врача и развитием тяжелой амнезии и слабоумия. Наиболее часто ошибочно диагностируется органическая деменция. Отсутствие признаков органического поражения мозга при нейровизуализации не опровергает клинический диагноз, а обнаружение «молчащих» очагов сосудистого поражения вещества мозга и явлений атрофии коры и подкорковых структур (существующие у многих пожилых) подтверждают диагноз сосудистого, атрофического или смешанного органического заболевания мозга. Больным назначают препараты (ингибиторы холинэстеразы, блокаторы рецепторов глутамата, ноотропы), частым побочным действием которых являются новые психопатологические симптомы, дополнительно искажающие клиническую картину [1, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 20–27].

Внедрение рекомендаций ВОЗ по ограничению медицинского применения бензодиазепиновых анксиолитиков не принесло ожидаемого эффекта. Тем не менее их применение позволило разделить регулярно употребляющих бензодиазепиновые анксиолитики и снотворные на две независимые группы: больных, предпочитающих принимать бензодиазепины по назначению и под наблюдением врача (большая «врачебная» группа), и «скрытую» группу предпочитающих самостоятельное регулирование приема бензодиазепинов [2, 6, 9, 14, 20, 24, 28–35]. В связи с этим возникает закономерный вопрос: почему характеристики доступной для обследования «врачебной» группы не позволяют смоделировать параметры «скрытой» группы с достаточной точностью? Оказалось, что, с одной стороны, это связано с тем, что часть больных из одной группы мигрирует в другую, а с другой, — разделение групп произошло достаточно быстро и четко, и не отмечено тенденций к их сближению и объединению. Взаимная миграция больных происходит в основном в результате давления внешних факторов, которые, однако,

практически бессильны перед «скрытой» группой, доля которой всегда остается выше 25%. Наблюдаемое существование двух независимых групп позволяет предположить, что под маской социально-клинических причин существуют скрытые биологические факторы. Неизвестность причин дивергенции групп в целом требует учета большой погрешности при экстраполяции характеристик «врачебной» группы на «скрытую» [4, 6, 7, 11, 14, 16, 17, 29, 30, 36–40].

В практических исследованиях включение больных в «скрытую» или «врачебную» группу часто не является очевидным. Многие врачи назначают анксиолитики по просьбе больных и в течение многих лет продлевают назначения, не интересуясь состоянием больного. Данные официальной медицинской статистики не позволяют определить истинную цель посещения врача: полноценная консультация или формальное получение/продление рецепта на анксиолитик. В литературе описаны многочисленные случаи лечения пожилых больных по схемам, диаметрально противоположным клиническим рекомендациям: высокопотентными анксиолитиками, препаратами с длительной элиминацией и активными метаболитами в течение нескольких месяцев и лет по назначению врача. При внимательном изучении данных случаев мотивация врачей становится очевидной: подталкивание больных к переходу в группу самостоятельного приема бензодиазепинов. Больные, принимающие высокопотентные анксиолитики длительного действия, реже нуждаются в контакте с врачом, получают максимальную свободу для самостоятельного выбора режима употребления лекарств и часто переходят к полной автономии в употреблении анксиолитиков. Врач экономит время и силы, урежая частоту визитов больных и сокращая длительность приема многих из них до продления рецепта без клинико-психопатологического обследования. Результатом формализации посещений врача становится рост общей длительности терапии: продление назначения анксиолитика может продолжаться месяцы и годы. Таким образом, при снижении врачом своей нагрузки большинство больных оказываются в группе самостоятельно употребляющих анксиолитические и снотворные препараты (заметим, что официальная медицинская статистика не регистрирует этой динамики). Более того, кроме бессонницы и тревоги (в пожилом возрасте могут быть крайними вариантами нормы) в рамках утяжеления основного психического расстройства без адекватной терапии появляются новые, более тяжелые состояния. К таковым относятся и обусловленные регулярным длительным приемом высокопотентных анксиолитиков явления когнитивного дефицита [2, 5, 9, 10, 14, 24, 29, 33, 35, 36, 41–47].

Одна из немногих известных характеристик «скрытой» группы — ее возрастная структура. В пожилом возрасте чаще, достигая 10–35% пожилой популяции, встречаются случаи регулярного употребления анксиолитиков и снотворных препаратов без контроля врача. На **рис. 1** представлены результаты нескольких соответствующих зарубежных эпидемиологических исследований [6, 10, 14, 33, 35, 42, 43, 48].

Для проведения достоверного выборочного исследования, позволяющего изучить пожилую часть популяционной группы, регулярно принимающей анксиолитики и снотворные препараты без врачебного контроля, может быть использована выборка из пожилых больных психиат-

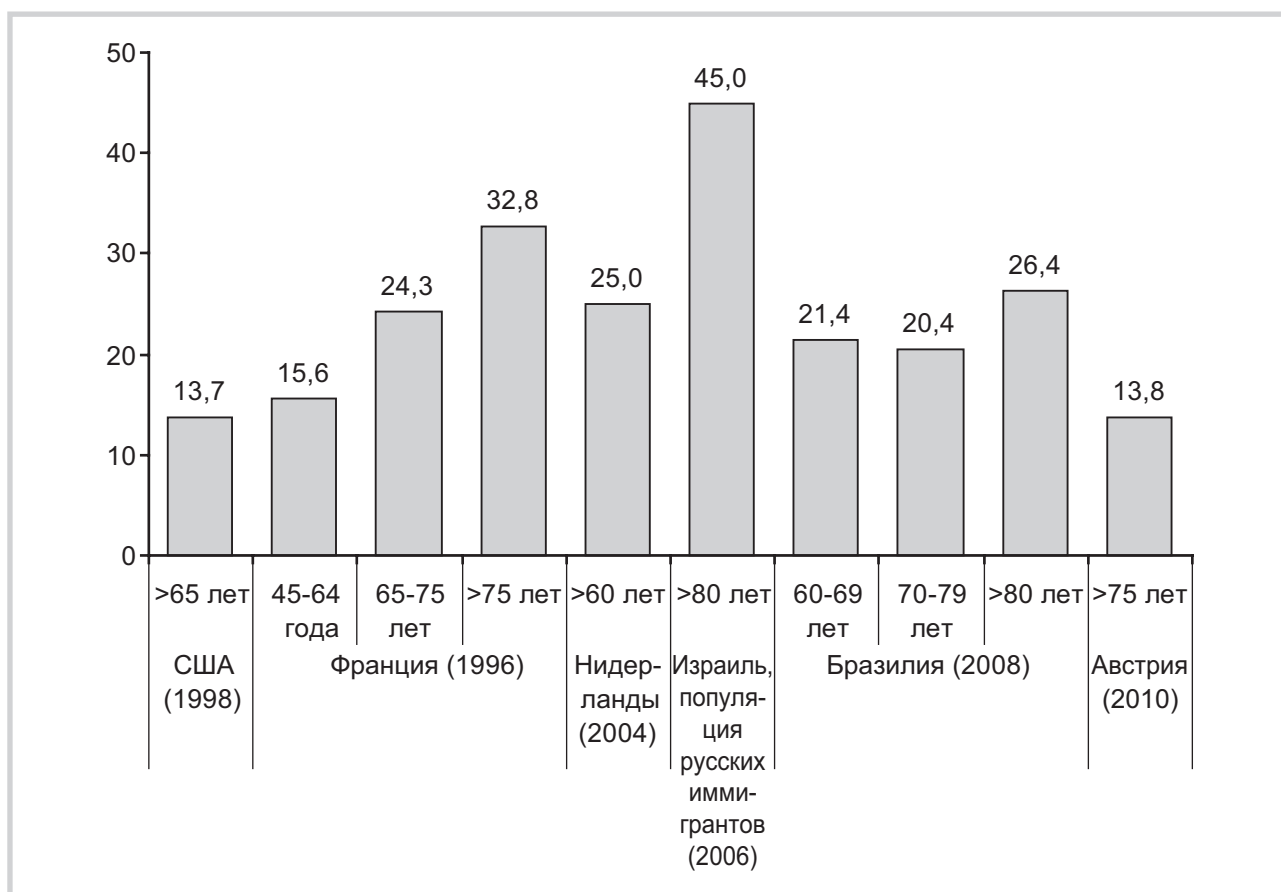


Рис. 1. Доля лиц (в %) пожилого возраста, регулярно принимающих анксиолитики и снотворные препараты, в общей популяции разных стран [6, 10, 14, 33, 35, 42, 43, 48].

рического стационара, регулярно длительно самостоятельно принимавших анксиолитики и снотворные до момента госпитализации. Она должна быть репрезентативной по отношению ко всем лицам пожилого возраста, самостоятельно употребляющим анксиолитики и снотворные. Это предположение основано на существующей в нашей стране ситуации, когда большинство анксиолитических и снотворных средств, в частности подлежащие строгому количественному учету препараты из класса бензодиазепинов, могут быть назначены преимущественно врачами-психиатрами. Следовательно, самостоятельно употребляющие анксиолитические и снотворные препараты лица с высокой вероятностью минимум однократно обращались к психиатру. Большинство больных при переключении на самостоятельный режим приема анксиолитиков организуют возобновляемый доступ к препаратам, обычно требующий достаточно регулярных контактов с врачом. Больные с хроническими психическими расстройствами остаются под наблюдением психиатра и при амбулаторном лечении принимают из назначаемых лекарств только бензодиазепины. Остальные больные находят другие источники продления или новых назначений бензодиазепинов при формальном участии или без участия врача [1, 3, 5—7, 11, 14, 16, 17, 23, 24, 30, 44].

Из предположения, что большинство пожилых, принимающих анксиолитики и снотворные препараты без

контроля врача, однократно или регулярно посещали психиатра, вытекает следующее: описание выборки употребляющих анксиолитические и снотворные препараты без врачебного контроля лиц пожилого возраста среди больных, обратившихся к психиатру по различным причинам, будет отражать ключевые характеристики общей популяции лиц пожилого возраста, самостоятельно принимающих анксиолитики и снотворные средства. Следовательно, большинство людей пожилого возраста, регулярно принимающих анксиолитики и снотворные препараты без контроля врача, представляют единую генеральную совокупность. Две выборки из этой совокупности — обратившиеся к психиатру с разными расстройствами и не посещающие психиатра пожилые больные будут иметь больше общих признаков, чем случайные выборки пожилых лиц, не принимающих анксиолитики, из общей популяции и пожилых больных психиатрического стационара.

Когнитивная сфера психики включает следующие функции: внимание, память, интеллект, речь, гнозис и праксис. Патологию когнитивных функций разделяют на два уровня тяжести: легкие и умеренные когнитивные расстройства (mild cognitive impairment; MCI) и деменция. Легкие и умеренные когнитивные нарушения включают симптомы нарушений внимания, обучения, памяти, вызывающие незначительные затруднения при выполнении

сложной деятельности; деменция — синдром, включающий грубое снижение памяти и интеллекта, разрушение мышления и речи, нарушение простых форм деятельности до полной беспомощности [21, 49—51].

По данным литературы, обратимое ухудшение когнитивных функций является типичным для всех возрастных групп. Однако в пожилом возрасте после отмены длительно употребляемых анксиолитиков когнитивные функции часто не восстанавливаются полностью. Сохраняется стойкий дефект от легкой забывчивости и рассеянного внимания до тяжелой деменции с преобладанием грубой патологии памяти, амнестической дезориентировкой. Повышенный риск развития деменции сохраняется в течение длительного времени после отмены бензодиазепинов, растет вместе с длительностью непрерывного приема анксиолитиков. До настоящего времени остается недостаточно понятным патогенетический механизм стойкого разрушения функций памяти и интеллекта бензодиазепиновыми препаратами [1, 4, 8, 10—13, 15, 22, 23, 25—27, 37—39, 52—59].

Вычисление точной связи длительности постоянного приема анксиолитиков с риском развития деменции, связь с отдельными лекарственными препаратами и дозами, соматическими, неврологическими и психическими расстройствами и другими возможными факторами риска требуют дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования — определение основных психопатологических характеристик лиц пожилого возраста, регулярно употребляющих анксиолитические и снотворные препараты без контроля врача среди больных психиатрического стационара, а также изучение распространенности и особенностей когнитивной патологии в данной группе больных.

## Материал и методы

В исследование были включены 56 женщин в возрасте старше 50 лет, которые обратились в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова для лечения различных психических расстройств.

*Критерием включения* пациентов в исследование являлся факт употребления бензодиазепиновых анксиолитиков до начала госпитализации непрерывно продолжительностью не менее 2 мес. «Непрерывность» употребления определялась как ежедневный прием анксиолитиков с возможностью пропуска не более 5 дней в течение 1 мес (при большей длительности перерыва начинается снижение толерантности) и не более 2 сут подряд. Максимальный интервал между двумя приемами анксиолитиков не должен был превышать 72 ч, так как даже с учетом замедленной элиминации и действия активных метаболитов у большинства пожилых больных на 3-и сутки появляются отчетливые симптомы отмены анксиолитиков. Субъективный анамнез верифицировался информацией родственников и близкого окружения. Скрининг-тест на наличие бензодиазепинов в моче проводился в случае отсутствия, недостаточных и неточных анамнестических сведений.

*Критерии исключения:* острые соматические и неврологические заболевания, требующие неотложного лечения в профильном стационаре; прием только небензодиазепиновых анксиолитиков, эффективность и

переносимость которых в пожилом возрасте изучены недостаточно.

Средний возраст больных составил  $64,2 \pm 9,9$  года (от 51 года до 86 лет). Продолжительность психического расстройства, послужившего причиной госпитализации, варьировала от 1 мес до 39 лет (в среднем  $9,7 \pm 10,4$  года). 55,4% больных госпитализировались в психиатрический стационар впервые, часть из них в анамнезе однократно обращались к психиатру или неврологу, лечились амбулаторно от одного посещения до 1—2 мес. Продолжительность текущего обострения заболевания составляла от 1 мес до 3 лет; в среднем  $8,2 \pm 8,9$  мес. Длительность регулярного самостоятельного приема анксиолитиков составляла от 1 мес до 13,5 лет (в среднем  $37,4 \pm 44,9$  мес).

Все больные были обследованы соматически и неврологически, проводились лабораторные (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и инструментальные (электрокардиография, электроэнцефалография; рентгенография органов грудной полости) исследования. Всех пациентов консультировали терапевт, гинеколог, окулист, невролог. При необходимости проводились дополнительные обследования и консультации других специалистов. Использовали также рентгеновскую или магнитно-резонансную компьютерную томографию головного мозга.

После соматического обследования в течение первых дней лечения проводили отмену всех анксиолитических препаратов. Длительность и последовательность проведения отмены (от 1 до 5 сут) определяли индивидуально, в зависимости от степени привыкания и общей тяжести состояния. Одновременно назначали психофармакотерапию, соответствующую основному заболеванию и ведущему психопатологическому синдрому, учитывающую общую тяжесть психического и соматического состояния, индивидуальную переносимость лекарств. В течение 1-й недели после отмены анксиолитиков все больные получали антиконвульсанты для профилактики судорожных припадков, далее под контролем ЭЭГ их дозу снижали до отмены или при необходимости включали в основную схему лечения. Больные получали лекарственные назначения, рекомендованные терапевтом, неврологом и другими специалистами.

Первичную оценку психического состояния проводили до отмены анксиолитиков и снотворных средств, затем в течение 8 нед наблюдения больным не назначали препараты данной группы. Седативный, снотворный и противотревожный эффекты достигались применением других классов лекарств, составляющих основу психофармакотерапии заболевания: антидепрессанты, антиконвульсанты-нормотимики, антипсихотики (атипичные и типичные).

Психическое состояние больных оценивали при поступлении и в динамике с использованием клинко-психопатологического метода и стандартизированных психометрических шкал. Шкалу оценки депрессий Монтгомери—Асберга (MADRS) [60] применяли с целью выявления и описания депрессий, ставших причиной регулярного самостоятельного приема анксиолитиков и снотворных препаратов пожилыми. Для оценки тревоги в исследовании применяли шкалу тревоги Гамильтона (HAM-A) [61]. Краткую шкалу оценки психического состояния (MMSE) [51] использовали для динамической оценки когнитивных функций. Изучение корреляции динамики MMSE и

MADRS помогает выявить возможное участие «депрессивной псевдодеменции» в формировании когнитивных расстройств и проводить соответствующую коррекцию психофармакотерапии. Стойкие мнестико-интеллектуальные расстройства, не реагирующие на отмену анксиолитиков и адекватную комплексную психофармакотерапию, позволяют уверенно перейти к этапу диагностики и лечения деменции органического генеза [62].

Статистический анализ данных исследования и интерпретацию его результатов осложняла низкая специфичность анализируемой симптоматики. Один и тот же признак мог быть проявлением основного психического расстройства, сопутствующих соматических и неврологических заболеваний, побочных действий лекарственной терапии и других факторов. При статистической обработке и анализе данных применяли стандартные методы, рекомендованные для медико-биологических исследований [63].

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были проанализированы данные анамнеза, психическое, соматическое и неврологическое состояние больных до отмены анксиолитических и снотворных препаратов.

Описание клиничко-анамнестических характеристик больных приведено в **табл. 1**. 94,6% больных имели сопутствующие хронические соматические заболевания, в 88,7% случаев — два заболевания и более одновременно, что соответствует данным литературы о высокой распространенности соматических заболеваний среди лиц пожилого возраста, самостоятельно употребляющих бензодиазепиновые анксиолитики и снотворные [5, 9, 17, 29, 44].

По данным литературы, средняя длительность самостоятельного приема анксиолитиков пожилыми людьми в большинстве случаев значительно превышает рекомендованное ограничение (4 нед) их непрерывного приема в пожилом возрасте и составляет от 1 года до 5—10 лет и более, что совпадает с результатами нашего исследования [1, 2, 5—7, 11, 14, 16, 23, 24, 29, 30, 38—40]. Средняя продолжительность непрерывного приема анксиолитиков пожилыми больными по назначению врачей также значительно превышает рекомендации литературы и в большинстве случаев составляет более 1 года [2, 6, 9, 14, 24, 33, 35].

Многие авторы подчеркивают, что риск развития когнитивных расстройств и деменции при использовании бензодиазепинов в пожилом возрасте повышается с увеличением длительности их приема, причем не только при

**Таблица 1.** Клиничко-анамнестические характеристики больных

Признак	Абс.	%
Хронические соматические заболевания	53	94,6
одно	6	11,3
два	35	66,0
три и более	12	22,7
Первая госпитализация в психиатрический стационар	31	55,4
Анксиолитик впервые назначался врачом	43	76,8
психиатром	27	62,9
неврологом	9	20,9
поликлиническим терапевтом	5	11,6
врачами других специальностей	2	4,6
Начали регулярно принимать анксиолитики после психотравмирующей ситуации	23	41,1
Одновременно принимают более одного анксиолитика и/или снотворного препарата	21	37,5
В 25% случаев и чаще принимали анксиолитики в сочетании с алкоголем*	18	32,1
При приеме анксиолитиков отмечались парадоксальные реакции (у некоторых больных более одного типа)	29	51,8
раздражительность и плаксивость	14	48,3
дисфория, агрессия	7	24,1
бессонница	12	41,4
спутанность и транзиторные психотические симптомы	5	17,3
При приеме анксиолитиков отмечались падения и травмы, не связанные с объективными трудностями передвижения, сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями	17	30,4
	Диапазон	$M \pm m$
Возраст больных, годы	51—86	64,2±9,9
Индекс массы тела (ИМТ)=масса тела(кг)/рост(м <sup>2</sup> )	15—36	24,7±6,0
Длительность психического заболевания, годы	0,1—39,0	9,7±10,4
Длительность текущего обострения заболевания, мес	1—36	8,2±8,9
Длительность непрерывного приема анксиолитиков без контроля врачей, мес	1—162	37,4±44,9
Средний балл MMSE	8—29	21,3±6,0
Средний балл HAM-A	9—31	18,4±6,8
Средний балл MADRS	13—34	24,9±7,3

*Примечание.* \* — кроме комплексных спиртосодержащих препаратов (корвалол, валокордин, валосердин). Седативный эффект малых доз данных препаратов связан с высокой концентрацией фенобарбитала. Доза, равная одной таблетке (100 мг) фенобарбитала, содержит спирт в объеме, эквивалентном 6 мл 40% этанола, поэтому данные препараты бессмысленно рассматривать в качестве алкогольных напитков.

ежедневном, но и более редком употреблении. Разные исследователи отмечают различную длительность регулярного употребления бензодиазепинов, приводящую к статистически значимому повышению риска деменции у пожилых больных: от 1-го дня приема лекарств до нескольких месяцев или лет [1, 8, 11—13, 15, 19, 25, 27, 37, 38, 53, 54, 56, 57, 59].

Распределение психопатологических синдромов в обследуемой выборке больных демонстрирует значительное преобладание депрессивных расстройств (рис. 2). Синдромы тревожной и тоскливой депрессии явились причиной госпитализации в психиатрический стационар 62,5% пациенток, самостоятельно принимавших анксиолитики. Нозологический диагноз у большей части больных также был представлен депрессиями (30,4% — рекуррентная монополярная депрессия; 25,0% — депрессивный эпизод). Полученные результаты соответствуют данным ли-

тературы, утверждающим, что одной из главных причин регулярного самостоятельного употребления анксиолитиков и снотворных препаратов в пожилом возрасте является депрессия. В популяции пожилых депрессии встречаются чаще, диагностируются реже, еще реже больные получают адекватную терапию. Самостоятельный прием бензодиазепинов становится наиболее доступным способом коррекции симптомов бессонницы и тревоги. Депрессия у пожилых может вносить вклад в когнитивные нарушения за счет симптоматики «депрессивной псевдодеменции» [9, 14, 16—18, 23, 24, 29—35, 49, 64—70]. Непсихотические тревожные расстройства являлись причиной госпитализации значительно меньшего числа больных (тревожные и соматоформные расстройства диагностированы в 14,3% случаев). Подгруппы от 10% и менее составили больные шизофренией (галлюцинаторно-бредовые и бредовые психозы, непсихотические синдромы), органическими психическими расстройствами (синдромы с преобладанием когнитивной и аффективной симптоматики). У 2 (3,6%) больных основным диагнозом был алкоголизм.

Первый прием анксиолитика у 76,8% больных происходил по назначению врача. Среди врачебных специальностей наиболее часто анксиолитик впервые назначал психиатр — в 62,9% случаев (рис. 3), реже невролог — в 20,9%, поликлинический терапевт — в 11,6%, врачи других специальностей — в 4,6%. Меньшая часть (23,2%) больных впервые принимали анксиолитики без рекомендации врача (по совету родственников и знакомых, медработников, фармацевтов). При этом 44,6% обследованных начали принимать анксиолитики и снотворные препараты регулярно после значимой психотравмирующей ситуации, в основном не связанной с психическим расстройством, послужившим причиной текущей госпитализации.

Полученные результаты соответствуют данным отечественной и зарубежной литературы: в большинстве случаев самостоятельного употребления пожилыми людьми анксиолитиков и снотворных лекарств впервые препарат был назначен врачом, наиболее часто — психиатром или врачом общей практики [2, 5, 6, 9, 14, 20, 24, 28—31, 34, 42, 64].

Увеличение частоты врачебных назначений анксиолитиков и снотворных препаратов с возрастом больных в среднем имеет характер линейной корреляции. При анализе литературы было выявлено, что на силу корреляции значительно влияет специальность врача, назначающего лечение. Наиболее сильная корреляция выявлена у врачей общей практики: около 90% всех назначений анксиолитиков и снотворных препаратов врачи общей практики Франции и Великобритании адресуют больным старше 65 лет. Наименьшая корреляция с возрастом выявлена при анализе назначений психиатров. Врачи психоневрологических диспансеров и психиатрических больниц Москвы наиболее часто (около 25% больных) назначали бензодиазепиновые анксиолитики в возрастной группе 40—50 лет, реже (около 20%) — 50—60 лет, редко — больным старше 60 лет. Сокращение применения бензодиазепинов у больных старше 60 лет, вероятно, отражает в среднем более высокую квалификацию психиатров в вопросах психофармакотерапии пожилого возраста (знание о высоком риске осложнений). Другая причина — селективность диагностики. Врач общей практики при жалобах на тревогу и бессонницу назначает симптоматическое лечение

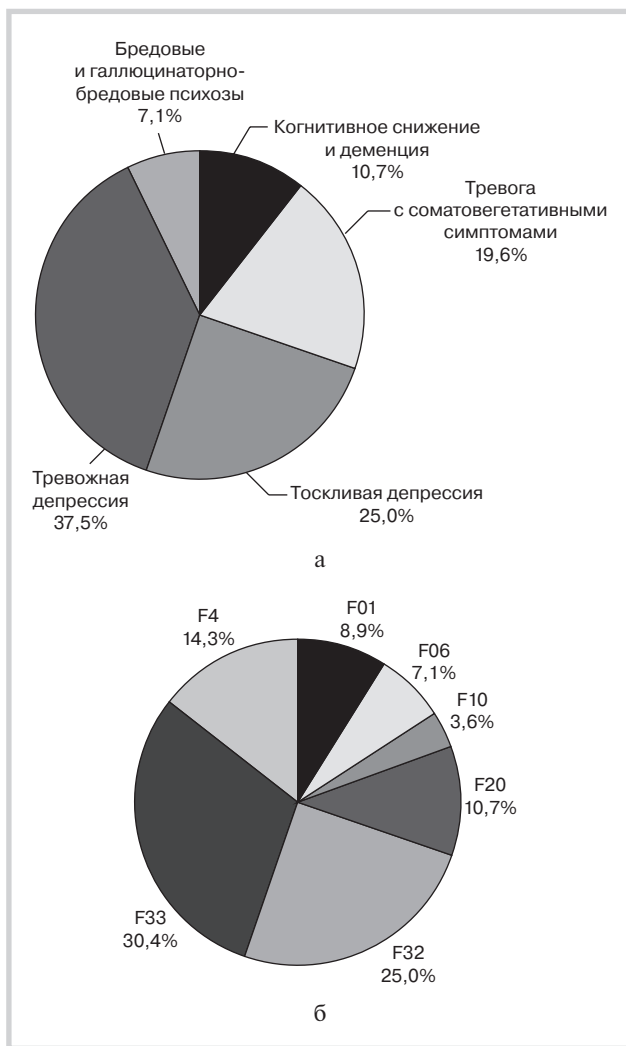


Рис. 2. Распределение психопатологических синдромов (а) и диагнозов по МКБ-10 (б) в изученной выборке.

F01 — сосудистая деменция; F06 — органическое депрессивное, эмоционально лабильное и легкое когнитивное расстройство; F10 — алкоголизм; F20 — шизофрения и шизотипическое расстройство; F32 — депрессивный эпизод; F33 — рекуррентная монополярная депрессия; F4 — агорафобия, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, ипохондрическое расстройство, соматоформная дисфункция, соматоформное болевое расстройство.

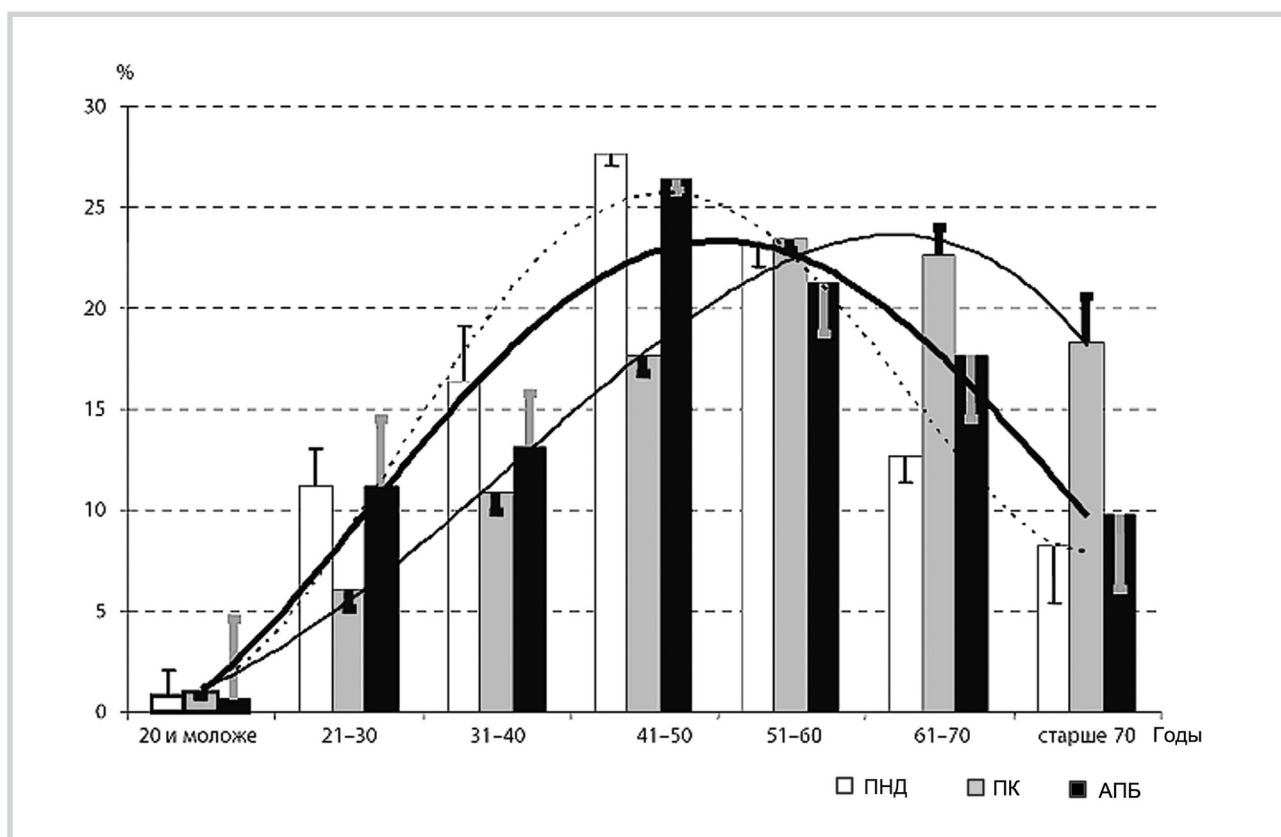


Рис. 3. Частота назначений психиатром бензодиазепиновых анксиолитиков больным разных возрастных групп [2].

ПНД — психоневрологический диспансер; ПК — психиатрический кабинет поликлиники; АПБ — амбулатория психиатрической больницы.

анксиолитиками и снотворными. Психиатр учитывает низкую специфичность данных симптомов и чаще диагностирует заболевания, требующие психофармакотерапии другими препаратами. У пожилых больных наиболее часто диагностируются депрессии и назначается терапия антидепрессантами [2, 5, 14, 20, 33, 35, 64, 67].

При анализе распределения отдельных препаратов, самостоятельно принимаемых пожилыми больными (табл. 2), было установлено, что наиболее часто (42,9% больных) употребляемым анксиолитиком являлся феназепам, несколько реже обследованные больные принимали диазепам (20,0%) и оксазепам (17,1%). Учитывая, что первое назначение анксиолитика наиболее часто выполнял врач-психиатр, можно предположить, что выбор анксиолитических препаратов во многих случаях связан с врачебным решением. Следовательно, мы наблюдаем существенное расхождение назначений врачей-психиатров с рекомендациями по терапии бензодиазепиновыми анксиолитиками у больных пожилого возраста. Неудивительно, что самостоятельный выбор больных тем более не соответствует данным рекомендациям. Из всех анксиолитиков, самостоятельно принимаемых больными в исследовании, только оксазепам входит в число бензодиазепиновых препаратов, рекомендованных для лечения пожилых больных (низкопотентный анксиолитик с низким риском кумуляции — являясь конечным этапом метаболизма большинства бензодиазепинов, своих активных метаболитов не имеет). Кроме оксазепам, из зарегистрирован-

ных в России препаратов требования фармакокинетики для пожилых больных выполняются только для лоразепам. Однако в ряде исследований было доказано, что в пожилом возрасте лоразепам создает высокий риск развития когнитивных расстройств и лекарственной зависимости. Диазепам и феназепам не рекомендованы в пожилом возрасте как препараты с длительным полувыведением и наличием активных метаболитов [4, 5, 7, 11, 15, 16, 23, 24, 29, 38, 39, 52, 71, 72]. В отечественной медицине феназепам, диазепам и оксазепам относятся к анксиолитикам, наиболее часто назначаемым пожилым больным врачами различных специальностей. В первую очередь это связано с их низкой стоимостью. Причиной высокой популярности феназепам среди анксиолитиков, употребляемых в России без врачебного назначения, является его доступность: он не входит в перечень лекарств строгого количественного учета. Легкая доступность во многом определила широкое распространение употребления в пожилой популяции России валокордина, корвалола и валосердина — комплексных препаратов, содержащих фенобарбитал и этиловый спирт [2—4, 15, 28, 29, 52].

В практической медицине среди врачебных назначений анксиолитиков больным пожилого возраста в мире преобладают высокопотентные бензодиазепины: лоразепам, альпразолам, клоназепам, бромазепам, этизол, триазолам, диазепам; в России эту группу дополняют феназепам и нитразепам. Как уже было отмечено, преобладание врачебных назначений, противоположных клини-

**Таблица 2.** Распространенность использования отдельных анксиолитических и снотворных препаратов и их комбинаций в популяции лиц пожилого возраста, применяющих данные лекарства без контроля и наблюдения врачей

Препарат	Принимают только один препарат, число больных		Принимают препарат в комбинации с другими анксиолитиками и снотворными	число больных	
	абс.	%		варианты сочетаний	абс.
Альпразолам	3	8,6	+ Диазепам	2	9,5
Диазепам	7	20,0	+ Феназепам	3	14,3
			+ Альпразолам		
Клоназепам	3	8,6	+ Оксазепам	2	8,5
Нитразепам	1	2,9	—	0	—
Оксазепам	6	17,1	+ Клоназепам	4	19,0
			+ Фенобарбитал*		
Феназепам	15	42,9	+ Диазепам	10	47,6
			+ Клоназепам		
			+ Фенобарбитал*		
Всего	35	62,5		21	37,5

Примечание. \* — в составе комплексных препаратов (корвалол, валокордин, валосердин).

ческим рекомендациям для пожилых больных, указывает на формальное отношение или низкую квалификацию врача. При любом из вариантов большинство пожилых пациентов данных врачей и лечебных учреждений при анализе данных необходимо относить в группу самостоятельного употребления анксиолитиков и снотворных [2, 5, 6, 9, 13, 14, 24, 29, 32, 33, 35, 36, 41, 45—47, 54].

По мнению большинства авторов, риск развития когнитивных расстройств повышает употребление пожилыми больными бензодиазепиновых препаратов любой активности и разной фармакокинетики. Многие исследователи отмечают, что бензодиазепины с длительной элиминацией и активными метаболитами создают большую опасность развития когнитивных расстройств [1, 8, 10, 12, 13, 19, 25, 27, 37, 38, 53, 54, 56, 57, 59, 72].

Среди обследованных больных 21 (37,5%) принимали анксиолитики в комбинации с другими анксиолитическими и снотворными препаратами, 18 (32,1%) употребляли их в сочетании с алкоголем (см. табл. 1 и 2). По данным литературы, данная форма употребления не только сигнализирует о лекарственной зависимости, но и является предиктором быстрого развития тяжелой и необратимой органической деменции вследствие возрастания токсического прессинга ЦНС [1, 3—6, 9—11, 13, 16, 17, 19, 22, 26, 38, 49, 57, 66, 68, 69, 72, 73].

В табл. 3 представлены средние суточные дозы анксиолитиков, принимаемых пожилыми больными без контроля врача, в сравнении с рекомендациями литературы. В некоторых источниках максимум доз анксиолитиков для пожилого возраста ниже значений, приведенных в таблице, и соответствует порогу минимального терапевтического эффекта [4, 5, 7, 11, 15, 16, 20, 23, 25, 29, 38—40, 46, 52]. Большинство больных в нашем исследовании при самостоятельном употреблении анксиолитических препаратов не превышали рекомендованных терапевтических доз. В пожилом возрасте наиболее частой причиной стремления к поддержанию стабильных доз бензодиазепинов, по данным литературы, являются плохая переносимость высоких доз и медленный рост толерантности даже при длительном регулярном приеме. В материале исследования только для комбинированных препаратов фенобарбитала и этанола (валокордин, корвалол, валосердин) дозировки увеличивались приблизи-

тельно в 10 раз, вероятно, отражая рост толерантности в процессе формирования зависимости одновременно к фенобарбиталу и алкоголю. Возможно участие в быстром росте толерантности индукции печеночного метаболизма лекарств, происходящей под влиянием и барбитуратов, и этанола [2—5, 9, 15, 23, 52].

В литературе отмечалось повышение риска развития когнитивных расстройств у больных пожилого возраста при приеме бензодиазепинов в любых дозах, включая минимальные и субтерапевтические. Часть авторов отмечают больший риск развития деменции у больных, принимавших более высокие дозы бензодиазепинов (эффект кумуляции) [1, 8, 11—13, 25, 27, 38, 53, 54, 56, 59, 72—74].

Результаты оценки уровня тревоги, депрессии и когнитивных функций по психометрическим шкалам на момент поступления в стационар соответствовали клинико-психопатологическим данным (см. табл. 1). Средний балл MADRS для всей выборки (включая больных без патологии настроения) составил  $24,9 \pm 7,3$ , что соответствует нижней границе депрессии умеренной тяжести. Средний балл HAM-A составил  $18,4 \pm 6,8$  (нижняя граница умеренной тревоги); кроме относительно малого числа больных с «чистыми» тревожными расстройствами существенный вклад в показатель HAM-A внесли больные с тревожными депрессиями. Средний показатель MMSE  $21,3 \pm 6,0$  с крайними значениями от 8 до 29 баллов отражает полный спектр возможного состояния когнитивной сферы: от нормы до тяжелой деменции. Необходимо отметить, что остаточное действие анксиолитических препаратов в момент первого осмотра больных могло ослаблять тяжесть тревоги и депрессии при психометрической оценке. Вопрос о степени влияния бензодиазепинов на когнитивную патологию в момент первого осмотра оставался открытым. Причинами дементного статуса в этой точке исследования могли быть тяжелое органическое поражение ЦНС в результате сосудистых и атрофических заболеваний; отдаленные последствия длительного употребления бензодиазепинов и/или алкоголя; в отдельных случаях остаточные побочные эффекты действия бензодиазепинов на пожилых больных: амнезия и амнестическая дезориентировка. Без отмены анксиолитиков и снотворных сложно дифференцировать их действие от симптомов острых неврологических расстройств, включая острые на-



Таблица 3. Средние суточные дозы анксиолитических и снотворных препаратов, принимаемых лицами пожилого возраста без контроля врачей

Препарат	Минимальная, максимальная и средняя суточные дозы, мг	Рекомендованные суточные дозы для больных пожилого возраста, мг	Период полувыведения в сумме с активными метаболитами, ч
Альпразолам	0,5—2,0 1,2±0,8	0,125—3,0	12—16
Корвалол, валокордин, валосердин, мл	10,0—50,0 мл 29,2±11,3 мл (200—1000 мг фенобарбитала)	1,0—5,0 мл (20—100 мг фенобарбитала)	48—96 (фенобарбитал)
Диазепам	5,0—20,0 10,0±5,0	2,0—10,0	20—90
Клоназепам	0,5—4,0 2,8±1,0	0,25—3,0	15—50
Нитразепам	10,0	2,5—10,0	18—34
Оксазепам	10,0—50,0 23,8±15,1	5,0—30,0	6—28
Феназепам	0,5—5,0 3,1±1,2	0,5—4,0	6—18

рушения мозгового кровообращения [1, 5, 6, 9, 11—14, 17—19, 23, 24, 30, 53, 56, 57, 73, 75].

На следующем этапе исследования изучали динамику состояния пожилых больных в течение 4 нед после отмены самостоятельно принимавшихся анксиолитиков. Одновременно больные получали лечение по поводу основного заболевания, которое послужило причиной обращения к психиатру.

Для прослеживания динамики тревоги, депрессии и состояния когнитивной сферы пожилых больных, включенных в исследование, проводили оценку по шкалам HAM-A, MADRS и MMSE до и в течение 4 нед после отмены анксиолитиков (соматовегетативные симптомы отмены оценивали по субшкале соматической тревоги HAM-A). Полученные результаты представлены на **рис. 4—6**.

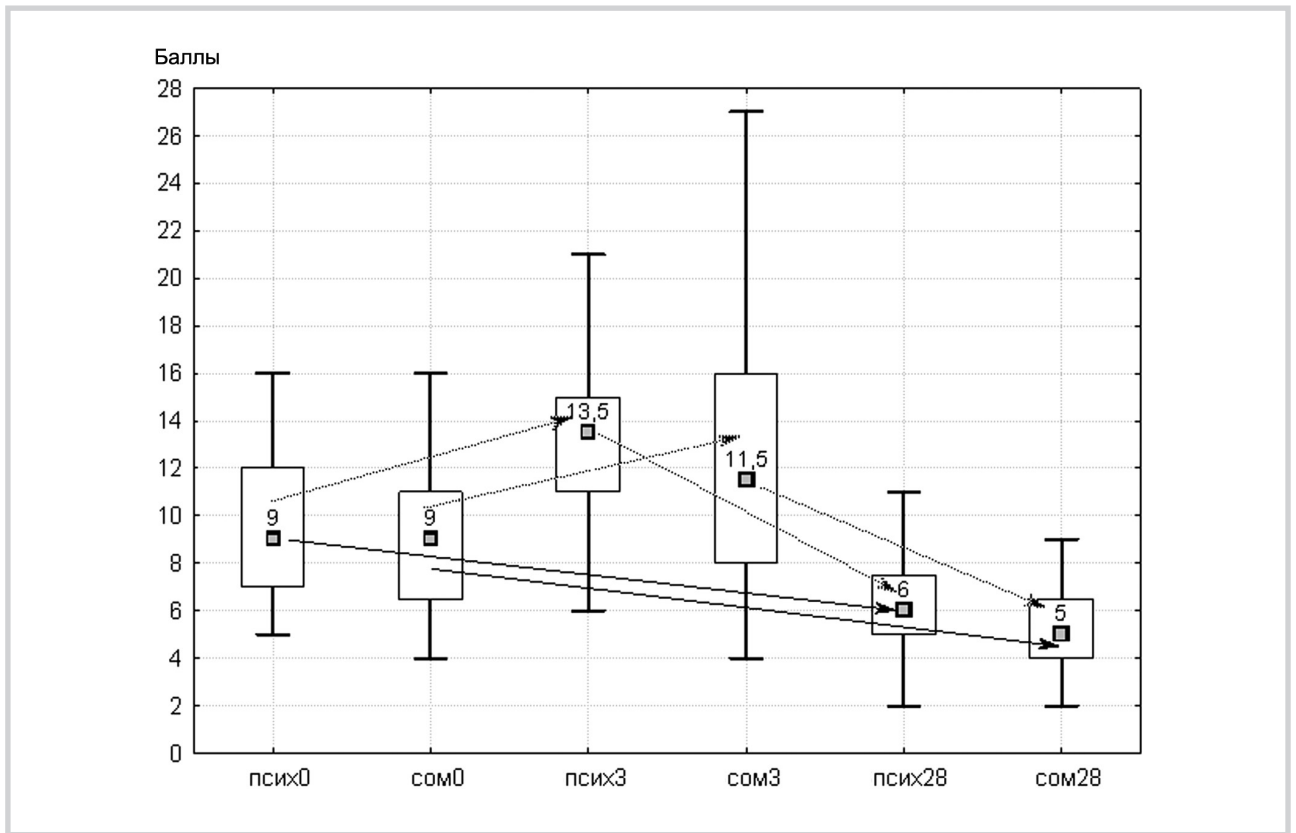
Было отмечено достоверное улучшение суммарных показателей тяжести психической и соматической тревоги, депрессии и когнитивных функций в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов. Динамика симптомов соматической и психической тревоги несколько отличалась, отражая типичное течение синдрома отмены анксиолитиков, несколько более длительного у пожилых больных. До 3—5-го дня наблюдения тяжесть тревоги возрастала, достигая уровня среднетяжелой для психической тревоги и более тяжелой — для соматической. Многие больные отмечали, что тяжесть тревоги, бессонницы, снижения настроения после отмены анксиолитиков и снотворных превысила доболезненный уровень. По данным литературы, такое состояние («gebound» — «перехлест», «рикошет») является типичным для синдрома отмены бензодиазепинов [3—5, 23, 41, 47, 52, 67, 73]. Преобладание тяжести соматовегетативных симптомов может являться специфической особенностью отмены анксиолитиков в пожилом возрасте. Тяжесть соматовегетативных симптомов отмены была достоверно выше у пожилых больных, сочетавших употребление бензодиазепинов с алкоголем (32,1%), отражая включение компонентов алкогольного абстинентного синдрома.

Кроме перечисленных расстройств, у многих больных в течение всего периода наблюдения отмечались симпто-

мы соматической и неврологической патологии — последствия длительного употребления анксиолитиков и снотворных препаратов в пожилом возрасте. В соматическом статусе часто обнаруживались следы мелких травм на разных этапах заживления: гематомы, ссадины, рубцы, обстоятельства получения которых больные не помнили. Отмечалась неспецифическая лабильность АД и пульса. В неврологическом статусе отмечались гипомимия, вялость рефлексов, мышечный гипотонус, нарушения координации движений, неустойчивость при ходьбе, вегетативная лабильность, постоянный низкоамплитудный тремор рук, языка, век.

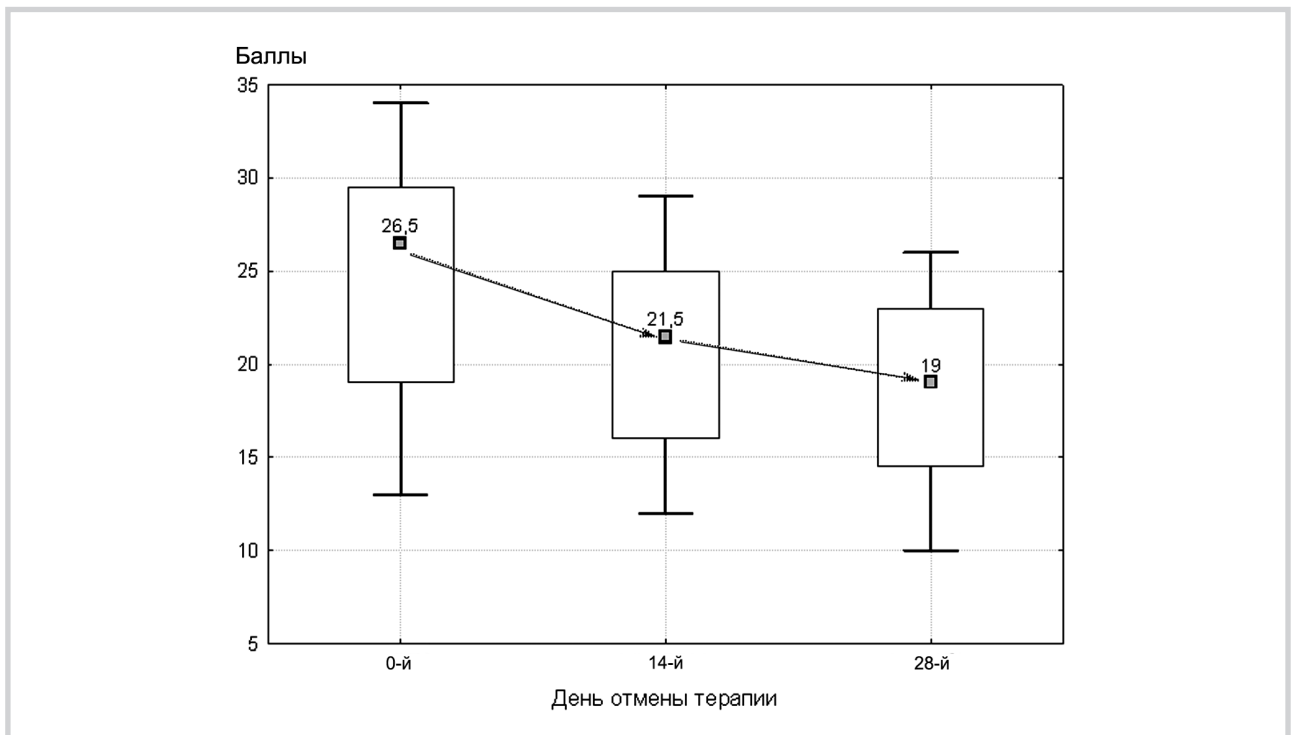
Следующий этап исследования был посвящен изучению когнитивных расстройств у больных пожилого возраста, регулярно принимавших анксиолитические и снотворные препараты без контроля врача.

Среди больных, включенных в исследование, когнитивные нарушения были описаны до отмены анксиолитиков и в динамике в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов. Проанализированы возможные причины появления и утяжеления когнитивных расстройств, изучены прогностические факторы обратимости когнитивной патологии и восстановления нормального когнитивного функционирования. Суммарная динамика когнитивных функций представлена на **рис. 6**. Затем больные были разделены по степени тяжести когнитивных расстройств на следующие группы: без когнитивной патологии, с минимальным когнитивным снижением (МСИ) и деменции легкой умеренной и тяжелой степени. Сравнение числа больных в каждой группе до и через 4 нед после отмены анксиолитиков выявило достоверные отличия: доля больных с деменцией снизилась с 57,2 до 21,4%; доля больных с МСИ увеличилась с 32,1 до 41,1%; доля больных без когнитивной патологии выросла с 10,7 до 37,5% (**табл. 4**). На **рис. 7** показанная в **таблице** динамика расшифрована в отношении «пути» каждого больного из групп разной тяжести когнитивной патологии от начала исследования до групп после 4 нед наблюдения. Большинство больных после 4 нед отмены бензодиазепинов и лечения основного заболевания «перемещались» в группу с лучшими когнитивными показателями, меньшая часть



**Рис. 4.** Динамика тревоги (по суммарной оценке HAM-A в баллах) в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов у больных пожилого возраста.

По оси абсцисс — субшкалы HAM-A и день отмены терапии (от 0 до 28-го). Все обозначенные стрелками показатели статистически значимы по отношению к дню 0) ( $p < 0,000$ ).



**Рис. 5.** Динамика депрессии (по суммарной оценке MADRS в баллах) в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов у больных пожилого возраста.

Обозначенные стрелками показатели статистически значимы ( $p < 0,000$ ).

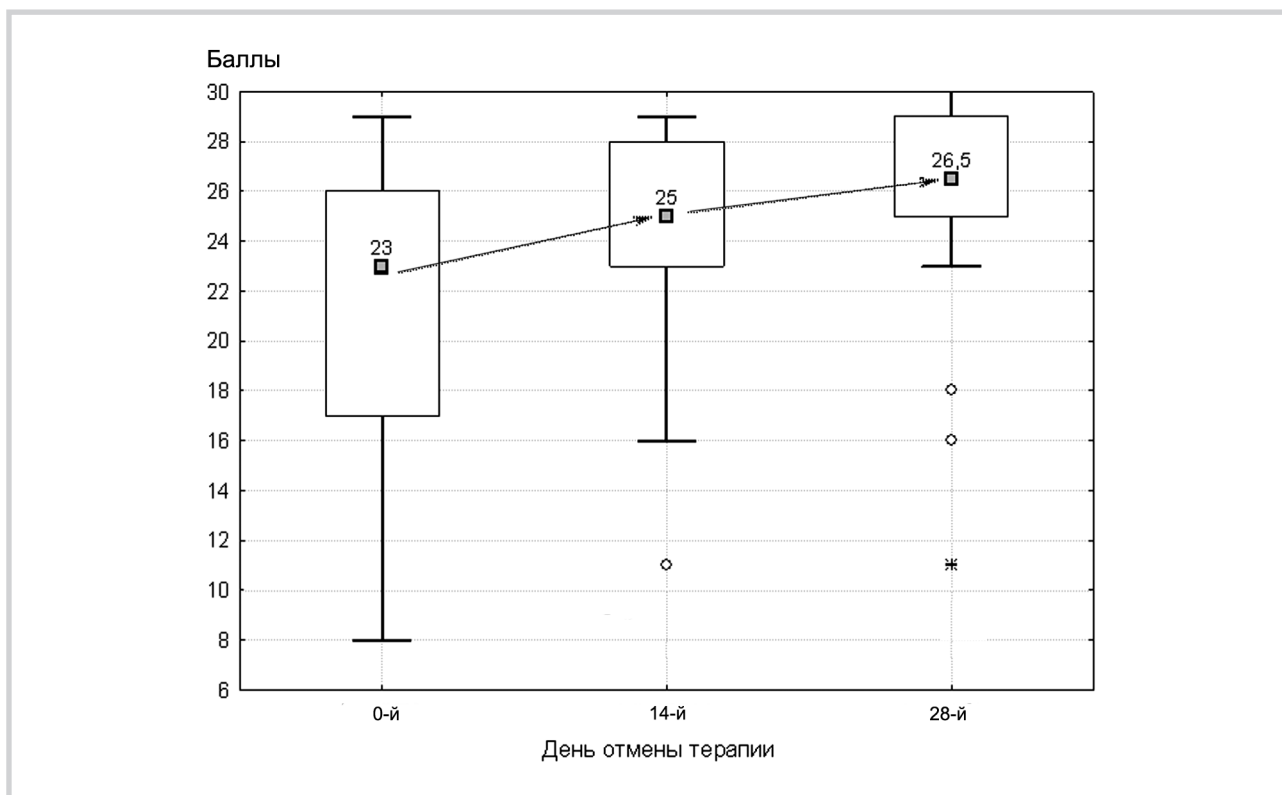


Рис. 6. Динамика когнитивных функций (по MMSE в баллах) в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов у больных пожилого возраста.

Отличия, обозначенные стрелками, статистически значимы ( $p < 0,000$ ).

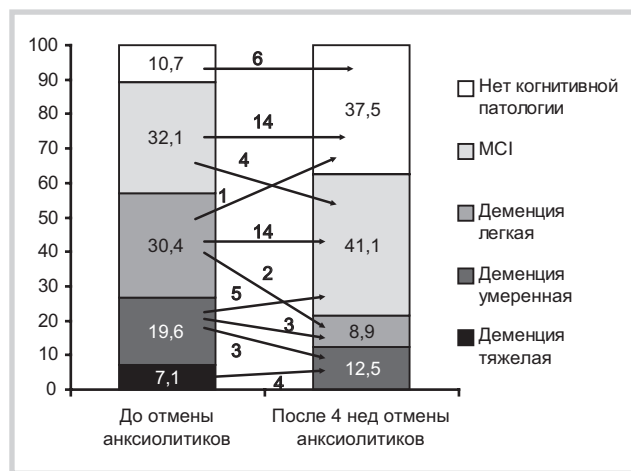


Рис. 7. Индивидуальная динамика состояния когнитивных функций по MMSE в течение 4 нед после отмены анксиолитических и снотворных препаратов.

По оси ординат — % больных.

остались в своей группе. Не было выявлено ни одного случая отрицательной динамики с переходом больных в группу с худшими когнитивными показателями.

В рамках исследования были также проанализированы клиничко-анамнестические факторы, связанные с тяжестью когнитивной патологии в обследованной выборке больных (табл. 5). Оказалось, что только два фактора обнаружили сильную и достоверную корреляцию с тяже-

стью когнитивной патологии: отмечена прямая корреляция показателей MMSE ( $r=0,52$ ) с тяжестью депрессии и обратная ( $r=-0,62$ ) — с возрастом больных. Вопреки ожиданиям и данным литературы, в обследованной выборке не было выявлено корреляции тяжести когнитивных расстройств с продолжительностью употребления анксиолитиков и конкретными препаратами. Доза анксиолитиков показала достаточно сильную обратную корреляцию со значением MMSE ( $r=-0,316$ ), но результат не достиг уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено достоверного влияния на тяжесть когнитивных расстройств суммарной длительности заболевания, нозологического диагноза и психопатологического синдрома. Достоверная связь лучшей сохранности когнитивных функций установлена только для большей длительности текущего обострения психического расстройства, послужившего причиной обращения к психиатру ( $r=0,362$ ). Употребление анксиолитиков в сочетании с другими анксиолитиками и с алкоголем влияло на когнитивные функции противоположным образом. Сочетание двух анксиолитиков достоверно повышало вероятность сохранности когнитивных функций выше порога диагностики деменции легкой степени ( $MMSE > 23$ ). Сочетание приема анксиолитиков с алкоголем достоверно повышало риск мнестико-интеллектуального снижения, достигающего степени деменции. Достоверно большая частота парадоксальных реакций при употреблении анксиолитиков больными с тяжелой когнитивной патологией, вероятно, является не причиной когнитивной дисфункции, а следствием однонаправленного влияния общих патогенетических факторов, вызывающих деменцию

**Таблица 4.** Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста, принимавших анксиолитические и снотворные препараты без врачебного контроля, до и через 4 нед после отмены анксиолитиков и снотворных

Интервал значений MMSE (баллы)	Число больных			
	до отмены анксиолитиков		через 4 нед после отмены анксиолитиков	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие когнитивной патологии (MMSE=28–30)	6	10,7	21	37,5
Легкое когнитивное снижение (MMSE=24–27)	18	32,1	23	41,1
Деменция (MMSE<23)	32	57,2	12	21,4*
легкой тяжести (MMSE=20–23)	17	30,4	5	8,9
умеренной тяжести (MMSE=11–19)	11	19,6	7	12,5
тяжелой степени (MMSE<10)	4	7,1	0	—
Всего	56	100	56	100

Примечание. \* — достоверность различий  $p=0,044$  (между числом больных с деменцией до и после отмены анксиолитиков).

**Таблица 5.** Факторы, влияющие на развитие и тяжесть когнитивных расстройств (значение MMSE\* до отмены анксиолитиков) у лиц пожилого возраста, принимающих анксиолитические и снотворные препараты без врачебного контроля

Количественные признаки: корреляция значений с суммарным баллом по MMSE	Значение коэффициента корреляции $r$	$p$
Возраст больных	-0,624	0,000
Тяжесть сопутствующей депрессии (MADRS)	0,516	0,005
Длительность самостоятельного приема анксиолитиков	0,152	0,436
Доза анксиолитиков	-0,316	0,109
Общая длительность психического расстройства	0,137	0,484
Длительность текущего обострения психического расстройства	0,362	0,050
Тяжесть психопатологических симптомов тревоги (HAM-A)	0,176	0,361
Тяжесть соматических симптомов тревоги (HAM-A)	0,036	0,853
Качественные признаки: связь с показателем MMSE<23 баллов	Статистический метод	Достоверность межгрупповых отличий
Сочетанное употребление анксиолитиков с алкоголем	Тест Манна—Уитни	0,063
Употребление не более одного анксиолитического препарата	То же	0,002
Парадоксальные реакции на прием анксиолитиков	»»	0,008
Падения и травмы при приеме анксиолитиков	»»	0,102
Начало регулярного употребления анксиолитиков после психотравмирующей ситуации	»»	0,670
Прием определенного анксиолитического препарата	Тест Краскала—Уоллиса	0,443
Ведущий психопатологический синдром	То же	0,363
Нозологический диагноз по МКБ-10	»»	0,260

Примечание. Здесь и в табл. 6: \* — в зависимости от непосредственной задачи этапа статистического анализа показатель MMSE включался в вычисления в форме количественного признака (абсолютное значение) или в форме порядкового признака с разбиением на интервалы, перечисленные в табл. 4.

и снижение переносимости психофармакологических препаратов.

Следующим предметом анализа стали факторы, способствующие или препятствующие восстановлению когнитивных функций у пожилых больных, длительно принимавших бензодиазепиновые анксиолитики и снотворные без контроля врачей после их отмены (табл. 6). Наиболее тяжелым препятствием для восстановления памяти, внимания и интеллекта стал пожилой возраст. После 4 нед отмены больные с обратимой когнитивной патологией по возможности восстановили мнестико-интеллектуальные функции, данные этих пациентов не влияли на результаты. В итоговой группе сконцентрировались больные со стойкой, необратимой когнитивной патологией, и факторы, связанные с возникновением и поддержанием данных расстройств, стали более заметными. Значение коэффициента отрицательной корреляции возраста с оценкой когнитивных функций достигло  $r = -0,727$ . Следовательно,

но, пожилой человек, регулярно самостоятельно принимающий бензодиазепиновые препараты, с каждым годом резко увеличивает риск формирования необратимой когнитивной патологии. Более высокие дозы самостоятельно принимаемых анксиолитиков явились вторым фактором, достоверно связанным с необратимостью возникающей когнитивной патологии ( $r = -0,365$ ). Большая тяжесть депрессии (по MADRS) до отмены анксиолитиков крайне тесно связана с прогнозом восстановления когнитивной сферы ( $r = 0,654$ ). Тяжесть депрессии после 4 нед отмены также связана с оценкой когнитивных функций достоверной положительной корреляцией, но сила корреляции снижается ( $r = 0,438$ ) за счет больных, частично и полностью восстановивших мнестико-интеллектуальные функции, грубо нарушенные в рамках симптоматики «депрессивной псевдодеменции». Влияние остальных факторов не достигало уровня статистической значимости, но значение коэффициента корреляции для отдельных факто-

Таблица 6. Факторы, влияющие на полноту восстановления когнитивных функций в течение 4 нед после отмены анксиолитиков и снотворных препаратов

Количественные признаки: корреляция значений с суммарным баллом по MMSE	Значение коэффициента корреляции $r$	$p$
Возраст больных	-0,727	0,000
Тяжесть депрессии до отмены анксиолитиков (MADRS)	0,654	0,000
Тяжесть депрессии на 4-й неделе после отмены анксиолитиков (MADRS)	0,438	0,021
Длительность самостоятельного приема анксиолитиков	0,049	0,806
Доза анксиолитиков	-0,365	0,051
Общая длительность психического расстройства	0,071	0,721
Длительность текущего обострения психического расстройства	0,237	0,224
Тяжесть психопатологических симптомов тревоги до отмены анксиолитиков (HAM-A)	0,276	0,151
Тяжесть соматических симптомов тревоги до отмены анксиолитиков (HAM-A)	0,170	0,365
Тяжесть психопатологических симптомов тревоги после 4-й недели отмены анксиолитиков (HAM-A)	0,104	0,198
Тяжесть соматических симптомов тревоги после 4-й недели отмены анксиолитиков (HAM-A)	-0,191	0,330
Качественные признаки: связь с показателем MMSE < 23 баллов	Статистический метод	Достоверность межгрупповых отличий
Сочетанное употребление анксиолитиков с алкоголем	Тест Манна—Уитни	0,628
Употребление не более одного анксиолитического препарата	То же	0,007
Прием определенного анксиолитического препарата	Тест Краскала—Уоллиса	0,334
Ведущий психопатологический синдром	Тест Манна—Уитни	0,003
Нозологический диагноз по МКБ-10: деменция сосудистая	То же	0,011

ров было высоким. Большая тяжесть симптомов тревоги до отмены анксиолитиков предсказывала лучшую динамику восстановления когнитивных расстройств (недостоверно). Прогностическое значение тяжести тревожной симптоматики после 4 нед отмены анксиолитиков уменьшалось и меняло знак: более тяжелая психическая тревога влияла на когнитивные функции скорее положительно, сохранение до 4 нед симптомов соматической тревоги ухудшало прогноз обратимости мнестико-интеллектуальных нарушений (недостоверно). Факторы общей длительности психического расстройства и продолжительности самостоятельного употребления анксиолитиков пожилыми людьми с высокой вероятностью не имели никакой связи с процессом восстановления когнитивных функций после отмены бензодиазепиновых препаратов. Употребление анксиолитиков в сочетании с алкоголем не обнаружило влияния на процесс нормализации когнитивных функций. Прогностическое значение одновременного употребления двух бензодиазепиновых препаратов и более требует внимательного анализа. Возвращаясь к предыдущей табл. 5, можно легко убедиться, что данную группу больных отличал исходно более высокий уровень сохранности когнитивной сферы (пожилые больные с деменцией достоверно реже пользовались схемой одновременного приема двух анксиолитиков и более). В данном случае результаты оценки когнитивных функций на 4-й неделе наблюдения приобретают иное значение. Сохранение достоверности отличий при почти трехкратном уменьшении числа деменций показывает, что сочетанное употребление двух анксиолитиков у пожилых больных

встречается достоверно реже именно при деменциях необратимого характера (т.е. органические). Одной из причин может быть быстрое падение переносимости психотропных лекарств. Главной причиной, вероятно, является облигатно прогрессивное течение органических деменций пожилого возраста, отражающее разрушение структур мозга нейродегенеративным процессом и ухудшением кровоснабжения. Решение задач самостоятельного планирования и проведения терапии двумя анксиолитиками выходит за предел возможностей больных на относительно ранних этапах парциального слабоумия.

Значительное сокращение влияния обратимых когнитивных расстройств после 4 нед отмены анксиолитиков вывело на уровень достоверности влияние синдромального и нозологического диагноза деменции. Очевидно, что прогностическое значение данных факторов на вероятность восстановления когнитивного дефекта является отрицательной.

В заключение еще раз подчеркнем, что в настоящее время в мире распространились случаи регулярного длительного употребления анксиолитических и снотворных препаратов (преимущественно из группы бензодиазепинов) без врачебного наблюдения и контроля. В пожилом возрасте число таких случаев достигает 10—30% популяции пожилого возраста. Частое и тяжелое осложнение длительного приема бензодиазепинов в пожилом возрасте — развитие необратимой патологии когнитивных функций. Сложность выявления описанных случаев в популяции затрудняет проведение исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

- Billioti de Gage S, Bégau B, Bazin F et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:6231. doi: 10.1136/bmj.e6231.
- Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костычева Е.А., Михайлова О.А., Чеберда О.А. Модель назначения производных бензодиазепина в амбулаторных лечебных учреждениях психиатрического профиля. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;7:2:63-68.
- Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. (под ред.). *Наркология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Мосолов С.Н. *Основы психофармакотерапии*. М.: Восток; 1996.
- Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине*. М.: Медиа Сфера; 2005.
- Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JO et al. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(1):7-11. doi: 10.1590/s1516-44462006005000062.
- Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. *Encephale*. 2010;36(4):340-347. doi: 10.1016/j.encep.2010.04.016.
- Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(11):49113. doi: 10.1371/journal.pone.0049113.
- Copeland JR, Abou-Saleh M, Blazer D. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
- Delaberto MJ, Mcavay GJ, Seeman T, Berkman L. Psychotropic drug and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12:567-574. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199705)12:5<567::aid-gps552>3.0.co;2-v.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(10):869-873. doi: 10.1136/jech-2011-200314.
- Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Eby EM. Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10:72-77.
- Lagnaoui R, Begaud B, Moore N et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:314-318. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00453-x.
- Lasserre A, Younès N, Blanchon T et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract*. 2010;60(573):156-162. doi: 10.3399/bjgp10x483922.
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-184. doi: 10.1124/pr.56.2.4.
- Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? *CNS Drugs*. 2002;16:99-109. doi: 10.2165/00023210-200216020-00003.
- Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(2):293-301. doi: 10.1007/s00127-011-0344-1.
- Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health*. 2007;31:379-381. doi: 10.1111/j.1753-6405.2007.00091.x.
- Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:614-620. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181a65210.
- Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *Русский медицинский журнал*. 2011;9:569-574.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян М.А. *Деменции: руководство для врачей*. М.: Медпресс-информ; 2010.
- Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K et al. Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis: a positron emission tomography study. *Stroke*. 2004;35:942-947. doi: 10.1161/01.str.0000122624.32167.e0.
- Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. *Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology*. Arlington: Am Psychiatr Publ; 2007.
- Nakao M, Sato M, Nomura K, Yano E. Benzodiazepine prescription and length of hospital stay at a Japanese university hospital. *Biopsychosoc Med*. 2009;3:10. doi: 10.1186/1751-0759-3-10.
- Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):9-13.
- Wan H, Warburton EC, Zhu XO et al. Benzodiazepine impairment of perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Eur J Neurosci*. 2004;20:2214-2224. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03688.x.
- Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:151-159. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181e049ca.
- Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Бензодиазепиновая проблема: о чем свидетельствует опыт применения тофизопама (грандаксина). *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;4:19-25.
- Краснов В.Н. *Расстройства аффективного спектра*. М.: Практическая медицина; 2011.
- Мосолов С.Н. *Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия*. М.: Артинфо Паблишинг; 2007.
- Одарченко С.С. *Непсихотические психические расстройства позднего возраста*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск. 2009. Доступно по: <http://www.vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/announcements/medicin/2009/06-04/OdarchenkoSS.doc>. Ссылка активна на 31.06.15.
- Смулевич А.Б. *Психические расстройства в клинической практике*. М.: Медпресс-информ; 2011.
- Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S et al. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(6):563-569. doi: 10.1002/gps.2155.
- Byrne GJ, Pachana NA. Anxiety and depression in the elderly: do we know any more? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(6):504-509. doi: 10.1097/ycp.0b013e32833f305f.
- Ohayon M, Caulet M, Lemoine P. The elderly, sleep habits and use of psychotropic drugs by the French population. *Encephale*. 1996;22(5):337-350.
- Ястребов Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;1:62-68.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18:37-48. doi: 10.2165/00023210-200418010-00004.
- Bierman EJ, Comijs HC, Gundy CM et al. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(12):1194-1200. doi: 10.1002/gps.1811.
- Goncalves DC, Byrne GJ. Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2012;26(1):1-11. doi: 10.1016/j.janxdis.2011.08.010.
- Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etiofoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(3):139-149. doi: 10.1002/hup.757.
- Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Алкеева-Костычева Е.А. Расстройства, возникающие при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006;8:5:20-23.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):55-64. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00331.x.

43. Gleason PP, Schulz R, Smith NL et al. Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community-dwelling elderly. *J Gen Intern Med.* 1998;13(4):243-250.  
doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00074.x.
44. Iqbal SP, Ahmer S, Farooq S et al. Benzodiazepine use among adults residing in the urban settlements of Karachi, Pakistan: a cross sectional study. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011;6:19.  
doi: 10.1186/1747-597x-6-19.
45. Ong MK, Xu H, Zhang L, Azocar F, Ettner SL. Effect of medicare part D benzodiazepine exclusion on psychotropic use in benzodiazepine users. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(7):1292-1297.  
doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04031.x.
46. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv.* 2003;54(7):1006-1011.  
doi: 10.1176/appi.ps.54.7.1006.
47. Verster JC, Volkerts EV. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev.* 2004;10(1):45-76. doi: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00003.x.
48. Isralowitz R, Reznik A, Borkin S. Late-life benzodiazepine use among Russian-speaking immigrants in Israel. *Gerontologist.* 2006;46(5):677-679.  
doi: 10.1093/geront/46.5.677.
49. *Психиатрия: национальное руководство.* Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
50. Davis HS, Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(4):313-319.  
doi: 10.1002/gps.1049.
51. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.  
doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
52. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. *Лечение психически больных.* М.: Медицина; 1988.
53. Hanlon JT, Horner RD, Schmadt KE et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(6):684-692.  
doi: 10.1016/s0009-9236(98)90059-5.
54. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing.* 2009;38(2):226-228.  
doi: 10.1093/ageing/afn277.
55. Licata SC, Shinday NM, Huizenga MN et al. Alterations in brain-derived neurotrophic factor in the mouse hippocampus following acute but not repeated benzodiazepine treatment. *PLoS One.* 2013;8(12):84806.  
doi: 10.1371/journal.pone.0084806.
56. McAndrews MP, Weiss RT, Sandor P et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2003;18:51-57.  
doi: 10.1002/hup.453.
57. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22:285-293.  
doi: 10.1097/00004714-200206000-00009.
58. Van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M et al. Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(5):500-588.  
doi: 10.1002/gps.2143.
59. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2005;35:307-315.  
doi: 10.1017/s0033291704003897.
60. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389.  
doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
61. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-55.  
doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
62. Burns A, Lawlor B, Craig S. Rating scales in old age psychiatry. *Br J Psychiatry.* 2002;180:161-167.  
doi: 10.1192/bjp.180.2.161.
63. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.* М.: МедиаСфера; 2002.
64. Сираничев М.А. *Неглубокие затяжные депрессии позднего возраста (поздние дистимии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М. 2003. Доступно по: <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2003/32/>. Ссылка активна на 31.06.15.
65. Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord.* 2012;136(3):789-796.  
doi: 10.1016/j.jad.2011.09.038.
66. Carlsten A, Waern M. Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? *BMC Geriatr.* 2009;9:20.  
doi: 10.1186/1471-2318-9-20.
67. Iliffe S, Curran HV, Collins R et al. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. *Aging Ment Health.* 2004;8(3):242-248. doi: 10.1080/13607860410001669778.
68. Johansson L, Guo X, Waern M et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain.* 2010;133:2217-2224.  
doi: 10.1093/brain/awq116.
69. Poole C, Jones D, Veitch B. Relationships between prescription and non-prescription drug use in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 1999;28(3):259-271.  
doi: 10.1016/s0167-4943(99)00013-8.
70. Subramaniam M, He VY, Vaingankar JA, Abidin E, Chong SA. Prevalence of and factors related to the use of antidepressants and benzodiazepines: results from the Singapore Mental Health Study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:231.  
doi: 10.1186/1471-244x-13-231.
71. Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Ромасенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование). *Российский психиатрический журнал.* 2010;1:80-84.
72. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* 2005;331(7526):1169.  
doi: 10.1136/bmj.38623.768588.47.
73. Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S et al. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(6). doi: 10.4088/pcc.09r00849bro.
74. Block RI, Devoe M, Stanley B, Stanley M, Pomara N. Memory performance in individuals with primary degenerative dementia: its similarity to diazepam-induced impairments. *Exp Aging Res.* 1985;11:151-155.  
doi: 10.1080/03610738508259179.
75. Ditch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatr.* 1988;49:184-188.