



Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами

Ю.П. Сиволап

Адрес для переписки: Юрий Павлович Сиволап, yura-sivolap@yandex.ru

Неконтролируемое употребление снотворных средств, особенно в пожилом возрасте, сопровождается когнитивными и психомоторными нарушениями, сопряжено с высоким риском падения с переломом шейки бедра, повышает заболеваемость и смертность. Существуют различные подходы к лечению зависимости от снотворных препаратов, но основным является постепенная их отмена в сочетании с психотерапией. Альтернативой снотворным средствам в лечении тревоги и бессонницы могут стать антидепрессанты, в том числе тразодон.

Ключевые слова: бессонница, барбитураты, бензодиазепины, Z-препараты, лечение зависимости, когнитивно-поведенческая терапия, тразодон

Гипнотики и препараты, их замещающие

Выделяют следующие основные группы снотворных средств: барбитураты, бензодиазепины, Z-препараты.

Несмотря на принадлежность к разным химическим группам и неидентичные фармакологические свойства, препараты этих групп являются агонистами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), облегчая ее нейротрансмиссию. Все эти снотворные средства, подобно этанолу, относятся к супрессорам центральной нервной системы и оказывают преимущественно затормаживающее влияние на нервные процессы.

Барбитураты использовали как снотворные средства в период с 1910-х по 1960-е гг., затем их вытеснили хлордиазепоксид и диазепам, появившиеся в 1960-м

и 1963-м соответственно, а впоследствии и другие бензодиазепины. Бензодиазепины (в качестве средства лечения бессонницы, а не по другим клиническим показаниям) с начала 1990-х гг. постепенно начали уступать место Z-препаратам.

К снотворным препаратам в определенной мере можно отнести антигистаминные (противоаллергические) средства, седативное и снотворное действие которых обычно рассматривается в качестве побочных эффектов, но нередко используется и врачами, и пациентами как альтернатива истинным гипнотикам. При этом антигистаминные средства не являются агонистами ГАМК, и их прием не сопровождается возникновением зависимости и состоянием отмены после прекращения употребления. Однако в то же время антигистаминные пре-

параты могут оказывать сходное с истинными гипнотиками неблагоприятное влияние на нервные и психомоторные функции.

Последствия бесконтрольного приема снотворных средств

От 6 до 20% взрослого населения стран Западной Европы регулярно принимают снотворные препараты (гипнотики) – это происходит как под контролем врача, так и бесконтрольно [1, 2]. Лица, употребляющие снотворные препараты в связи с бессонницей, редко обращаются к врачам, в связи с чем данный вид зависимости определяется как тихая (или молчаливая) аддикция [3]. Чаще всего снотворные средства принимают пожилые люди, поскольку они в большей степени страдают расстройствами сна, подвержены депрессиям и склонны к необоснованным тревогам, однако риск для здоровья и жизни, связанный с приемом этих препаратов, в этом возрасте очень высок. Неконтролируемое употребление снотворных средств может привести:

- к привыканию при употреблении малых доз, что ведет к формированию зависимости от препаратов (необходимо увеличивать их дозу для достижения снотворного эффекта) и развитию состояния отмены;
- парадоксальным эффектам: повышается возбудимость или развивается спутанность сознания вместо ожидаемого седативного и снотворного действия;
- нарушению памяти, внимания и других когнитивных функций;



- нарушению координации и мышечной слабости;
- падению с возможными переломами костей (самым драматичным из которых является перелом шейки бедра), особенно в пожилом возрасте, причем риск падений зависит от принимаемого препарата (например, он существенно выше при употреблении диазепама в сравнении с другими бензодиазепинами, особенно с оксазепамом [4]);
- повышению риска смерти.

Для того чтобы оценить последствия употребления снотворных средств, D.F. Kripke и соавт. (2012) проанализировали электронные медицинские документы пациентов, принимавших и не принимавших препараты для лечения бессонницы (10 529 и 23 676 человек соответственно), при этом учитывались 12 типов коморбидных расстройств у больных. Средний возраст пациентов в группах – 54 года. Продолжительность динамического анализа составляла 2,5 года.

Исследование показало, что прием любых снотворных препаратов более чем в три раза повышал риск преждевременной смерти, причем риск зависел от дозы препаратов и частоты их употребления. Помимо увеличения смертности прием снотворных средств привел к росту частоты злокачественных опухолей, и это никак не было связано с имеющимися у пациентов заболеваниями [5]. Важно подчеркнуть, что отмеченные показатели были устойчивы в каждой группе. По некоторым данным, употребление снотворных средств повышает риск суицидов у пожилых лиц, в то время как прием антидепрессантов, напротив, способствует снижению частоты самоубийств в популяции [6, 7].

Барбитураты и лечение зависимости от них

По фармакологическим свойствам производные барбитуровой кислоты значительно уступают более современным аналогам – бензодиазепинам и Z-препаратам, что служит причиной все более редко-

го использования этих препаратов в клинической практике.

К недостаткам барбитуратов относят:

- узкий спектр фармакологического действия при отсутствии противотревожного (анксиолитического) эффекта и неудовлетворительной противосудорожной активности;
- быстрое развитие толерантности;
- нарушение структуры сна;
- выраженное последствие с дневной сонливостью;
- значительная способность вызывать зависимость.

Авторы Кембриджского руководства по лечению в психиатрии (Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry, 2011) отмечают отсутствие современных рандомизированных контролируемых исследований фармакотерапии зависимости от барбитуратов и объясняют это редкостью злоупотребления этими препаратами в наши дни, оговариваясь, что более ранние исследования, датированные 1970–1980-ми гг., характеризуются серьезными методологическими недостатками [2].

В связи с невысокой частотой применения барбитуратов расстройства, связанные с употреблением этих препаратов, представляют сравнительно редкую клиническую проблему. Однако в случае необходимости для лечения зависимости от барбитуратов следует заменить препараты короткого действия препаратами длительного действия (фенобарбиталом) либо диазепамом с последующей постепенной их отменой.

Бензодиазепины и лечение зависимости от них

Бензодиазепины являются агонистами рецепторов ГАМК и связываются со специфическими участками ГАМК_A-рецепторов (бензодиазепиновых рецепторов). Это лежит в основе их седативного, противотревожного, миорелаксирующего, противосудорожного и снотворного эффектов.

В зависимости от преобладающих фармакологических эффектов

бензодиазепины применяют в качестве снотворных средств, антиконвульсантов, транквилизаторов или средств для наркоза. Иногда один и тот же препарат (например, мидазолам) может использоваться как снотворное средство, а также как средство для неингаляционного наркоза или управляемой седации. Диазепам – один из наиболее мощных бензодиазепинов – применяется в качестве транквилизатора, снотворного препарата, средства лечения эпилепсии (в том числе эпилептического статуса) и препарата выбора в лечении синдрома отмены алкоголя.

Способность бензодиазепинов вызывать зависимость, или наркогенный потенциал (abuse potential), обусловлена быстротой их проникновения в мозг и развития клинических эффектов, что в свою очередь зависит от степени липофильности конкретного лекарственного средства. Например, скорость устранения тревоги и наркогенный потенциал короткодействующего алпразолама значительно превосходят соответствующие показатели хлордiazепоксиды, который отличается пролонгированным фармакологическим действием с отставленным началом.

Бензодиазепины (как и другие снотворные средства) по своим фармакологическим эффектам сходны с алкоголем, что определяет их способность облегчать состояние отмены последнего и предупреждать возникновение алкогольных судорожных припадков и алкогольного делирия. Этим же объясняется наркогенный потенциал данных веществ и близость клинических проявлений алкогольной зависимости и зависимости от бензодиазепинов.

Лечение зависимости от бензодиазепинов (как и от других снотворных средств) предполагает решение двух задач:

- 1) устранение собственно зависимости, включая физический (толерантность и состояние отмены) и психологический компоненты;
- 2) лечение бессонницы и тревоги, лежащее в основе немедицин-



ского употребления снотворных средств, альтернативными препаратами, не вызывающими зависимость.

В этой связи можно выделить следующие подходы к лечению зависимости [2]:

- постепенное снижение дозы препарата, вызвавшего зависимость;
- замена препаратов короткого действия аналогами длительного действия с последующим уменьшением их дозы;
- замена препаратов аналогами с менее выраженной способностью вызывать зависимость с последующей постепенной отменой;
- непосредственное лечение синдрома отмены.

Оптимальной стратегией лечения зависимости от бензодиазепинов в пожилом возрасте является постепенная контролируемая отмена, облегчаемая психотерапией, наиболее предпочтительной является когнитивно-поведенческая терапия [8].

Снотворные препараты в качестве средства лечения бессонницы обычно замещаются нейролептиками или антидепрессантами. Нейролептики в значительно меньшей степени, чем антидепрессанты, позволяют устранить бессонницу и тем более тревогу. Кроме того, нейролептики часто вызывают нарушение когнитивных функций и, что наиболее важно, их прием вне показаний (off label) ассоциирован с повышением смертности в пожилом возрасте. По этим причинам предпочтение отдается антидепрессантам.

К числу антидепрессантов выбора в лечении зависимости от бензодиазепинов можно отнести тразодон (препарат Триттико). Тразодон является единственным антидепрессантом, в перечне показаний к назначению которого указана зависимость от снотворных средств. Снотворные эффекты препарата обусловлены его способностью блокировать 5-HT₂-рецепторы (семейство серотониновых рецепторов).

Тразодон относится к антагонистам 5-HT_{2A/C}-рецепторов и ингибиторам обратного захвата серотонина. Сложным типом влияния на нейротрансмиссию серотонина объясняется особый фармакологический профиль препарата, а именно сочетание тимоаналептического (антидепрессивного) эффекта и отчетливого действия на состояние тревоги и бессонницу [9].

Препарат хорошо переносится пожилыми пациентами, что повышает его ценность как антидепрессанта, анксиолитика и средства лечения зависимости от гипнотиков в геронтологической практике.

Показано, что тразодон улучшает сон у пациентов, страдающих бессонницей на фоне болезни Альцгеймера.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном E.F. Samargos и соавт. (2014), тразодон, назначенный при болезни Альцгеймера в дозе 50 мг на ночь, увеличивал продолжительность сна на 42,5 минуты по сравнению с плацебо и способствовал увеличению удельной доли ночного времени, приходящегося на сон, на 8%. Как и плацебо, тразодон не вызывал дневной сонливости, когнитивных нарушений и нейромоторной дисфункции [10].

Z-препараты и лечение зависимости от них

Z-группа включает следующие лекарственные средства: зопиклон, золпидем, залеплон. Название группы определяется заглавной буквой Z в названиях большинства (но не всех) входящих в нее препаратов. Исключениями являются структурно близкий к золпидему анксиолитик алпидем и химически сходный с залеплоном индиплон, обладающий снотворно-седативным эффектом.

Z-препараты обладают сродством к бензодиазепиновым рецепторам и сходными с бензодиазепинами фармакодинамическими свойствами, но отличаются от них более выгодной фармакокинетикой.

По мнению многих врачей, назначение Z-препаратов позволяет избежать ряда проблем, связанных с приемом бензодиазепинов, но представление о большей безопасности первых по сравнению со вторыми не имеет, по мнению некоторых экспертов, достаточных оснований [2].

Несмотря на то что Z-препараты не оказывают или оказывают незначительное влияние на архитектуру сна, в целом они характеризуются тем же спектром побочных действий, что и бензодиазепины, включая нарушение когнитивных и психомоторных функций, неблагоприятное влияние на поведение и вождение автомобиля.

Экспериментальное плацебоконтролируемое исследование с участием 101 здорового добровольца в возрасте 21–45 лет (мужчин и женщин в равной пропорции) без расстройств сна показало существенное ухудшение внимания и других значимых для вождения автомобиля когнитивных функций в утренние часы (в среднем в течение 11 часов) после приема на ночь зопиклона в дозе 7,5 мг (что составляет среднюю терапевтическую дозу). Авторы подчеркивают, что врачи нередко рассматривают профиль фармакологического действия зопиклона как благоприятный и обычно недооценивают его неблагоприятное влияние на нейромоторные функции в безопасных, по их мнению, дозах [11].

Более того, по некоторым данным, Z-препараты чаще вызывают падение и переломы костей у пожилых лиц, чем препараты с более продолжительным фармакологическим действием, особенно если они принимаются в повышенных дозах или в сочетании с другими психоактивными веществами, включая алкоголь [12].

Прием Z-препаратов ассоциируется с повышением риска снохождения и галлюцинаций.

Как и в случаях с бензодиазепинами, прием Z-препаратов может приводить к эскалации доз препаратов и появлению других признаков злоупотребления и зависимости, особенно у лиц, склонных к упо-



реблению психоактивных веществ, включая алкоголь, и пациентов с психическими расстройствами. L.G. Wang и соавт. (2011) сообщают о двух наблюдениях значительного превышения доз золпидема. В первом случае пациентка 43 лет принимала золпидем в дозе 200–400 мг на ночь для улучшения сна (рекомендуемая суточная доза препарата составляет 5–10 мг и лишь в некоторых случаях может повышаться до 15–20 мг), а во втором – пациентка 34 лет принимала золпидем каждые 15–30 минут с целью достижения эйфории и расслабления, общая суточная доза составила 400–500 мг. Отмена золпидема в обоих случаях

привела к быстрому развитию тревоги, беспокойства, бессонницы и тонических судорог [13].

Указав на то, что сегодня практически отсутствуют исследования оптимальных протоколов лечения зависимости от снотворных Z-группы, P. Tyrer и K.R. Silk (2011) отметили, что при назначении этих препаратов необходимо соблюдать такие же меры предосторожности, что и при применении бензодиазепинов [2].

Фармакологическое сходство бензодиазепинов и Z-препаратов, а также близость клинических проявлений зависимости от этих лекарств позволяют предполагать,

что оптимальные методы лечения зависимости от транквилизаторов с высокой вероятностью могут быть эффективными в устранении зависимости от золпидема и его аналогов.

Собственный опыт автора указывает на возможность успешного преодоления зависимости от Z-препаратов путем постепенного уменьшения их дозы с одновременным назначением противосудорожных препаратов (для предотвращения пароксизмальных состояний) и антидепрессантов, включая trazodon (Триттико), с целью нормализации сна и устранения тревоги. *

Литература

1. Latt N., Conigrave K., Saunders J.B. et al. *Addiction medicine*. New York: Oxford University Press, 2009.
2. Tyrer P., Silk K.R. *Effective treatment in psychiatry*. New York: Cambridge University Press, 2011.
3. Oude Voshaar R.C. Benzodiazepin addiction: a silent addiction among older people // *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 2012. Vol. 43. № 3. P. 137–147.
4. Balloková A., Peel N.M., Fialova D. et al. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study // *Drugs Aging*. 2014. Vol. 31. № 4. P. 299–310.
5. Kripke D.F., Langer R.D., Kline L.E. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study // *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. № 1.
6. Carlsten A., Waern M. Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? // *BMC Geriatr.* 2009. Vol. 9. P. 20.
7. Jagodic H.K., Agius M., Pregelj P. Psychopharmacotherapy prescription and suicidal behavior // *Psychiatr. Danub.* 2013. Vol. 25. Suppl. 2. P. 324–328.
8. Gould R.L., Coulson M.C., Howard R.J. et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. Vol. 60. № 2. P. 218–229.
9. Osváth P. Current treatment of depression and agitation in the elderly – clinical use of trazodone // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2013. Vol. 15. № 3. P. 147–155.
10. Camargos E.F., Louzada L.L., Quintas J.L. et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer's disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. P. 1064–7481.
11. Leufkens T.R., Vermeeren A. Zopiclone's residual effects on actual driving performance in a standardized test: a pooled analysis of age and sex effects in 4 placebo-controlled studies // *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36. № 1. P. 141–150.
12. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving // *J. Med. Toxicol.* 2013. Vol. 9. № 2. P. 163–171.
13. Wang L.J., Ree S.C., Chu C.L., Juang Y.Y. Zolpidem dependence and withdrawal seizure: report of two cases // *Psychiatr. Danub.* 2011. Vol. 23. № 1. P. 76–78.

'Silent' addiction: hypnotic drug abuse

Yu.P. Sivolap

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Psychiatry and Addiction Medicine Department

Contact person: Yury Pavlovich Sivolap, yura-sivolap@yandex.ru

Uncontrolled use of hypnotic drugs, especially by the elderly, is associated with cognitive and psychomotor disorders, increased risk of falls and hip fracture, higher morbidity and mortality. Despite the numerous approaches to the management of hypnotic drug abuse, gradual withdrawal in combination with psychotherapy is a mainstay of treatment. Antidepressants, e.g. trazodone, may be regarded as effective alternative to hypnotic drugs in the treatment of anxiety and insomnia.

Key words: insomnia, barbiturates, benzodiazepines, Z-drugs, management of abuse, cognitive-behavioral therapy, trazodone