



Dlhodobé účinky benzodiazepínov

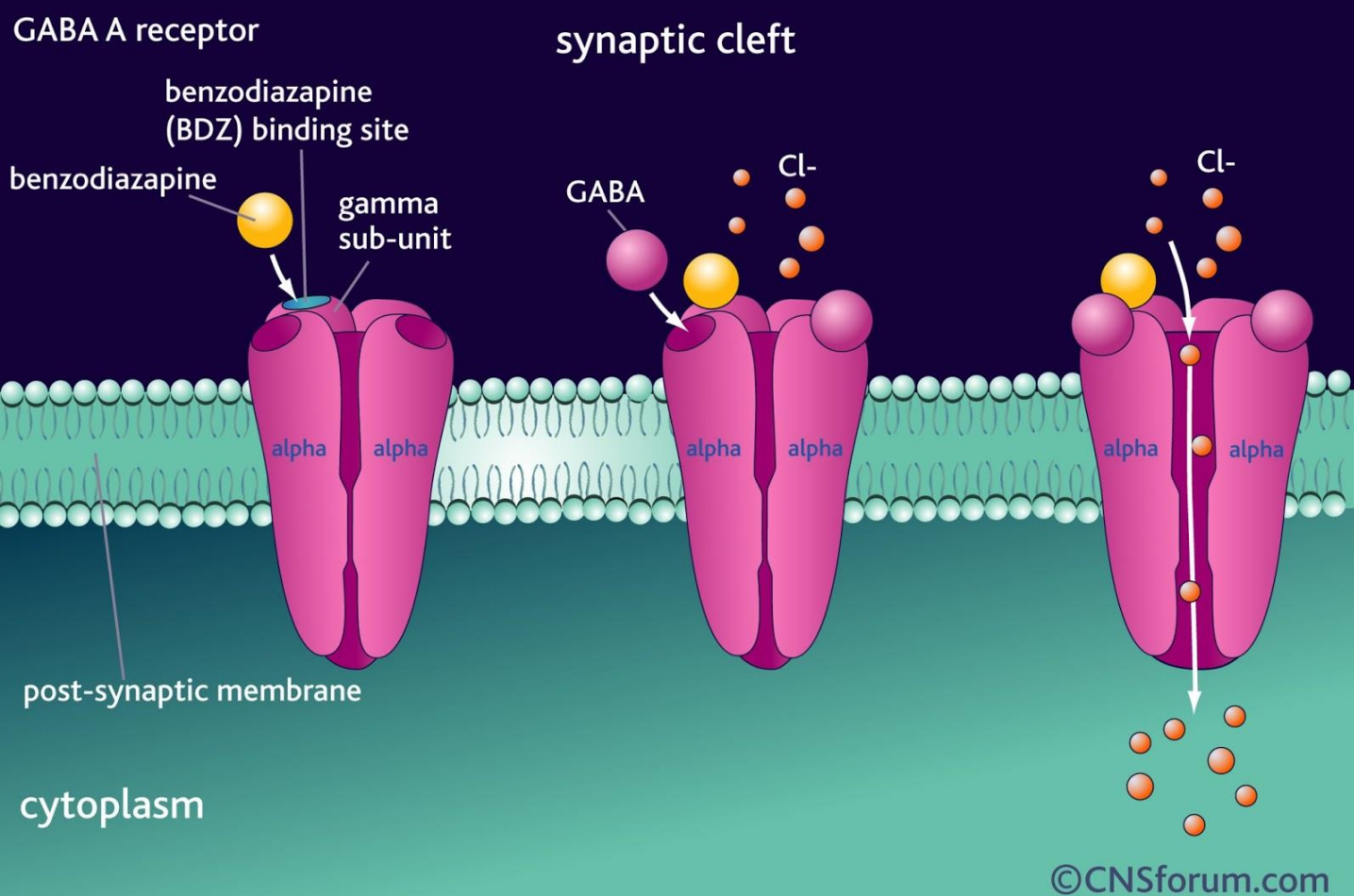
MUDr Iuliia Ershova
CPLDZ BB

Dlhodobé účinky benzodiazepínov zahrňajú závislosť od benzodiazepínových liekov, a tiež zhoršenie kognitívnych schopností, fyzického a duševného zdravia. Negatívne účinky však nie sú pozorované u všetkých pacientov užívajúcich benzodiazepíny dlhodobo.

Zatiaľ čo benzodiazepíny sú v krátkodobom horizonte veľmi účinné, negatívne účinky spojené s ich dlhodobým užívaním prevažujú nad ich pozitívnymi účinkami. Okrem toho sú benzodiazepíny považované za návykové lieky: fyzická závislosť sa môže vyvinúť v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov od začiatku užívania. Mnohé z týchto negatívnych účinkov dlhodobého užívania sa znižujú alebo vymiznú do troch až šiestich mesiacov po ukončení liečby benzodiazepínmi.

Odôvodnenie dlhodobého užívania týchto liekov je kontroverzná otázka, ktorá spôsobuje vážne nezhody medzi lekármi.





Mechanizmus účinku

Benzodiazepíny, alostericky interagujúce s receptormi GABA_A, zvyšujú afinitu kyseliny gama-aminomaslovej (GABA) k týmto receptorom, čím zvyšujú tok iónov chlóru do neurónov a zvyšujú inhibičný postsynaptický potenciál, čo znižuje excitabilitu neurónov.

Kyselina gama-aminomaslová (GABA) znižuje excitabilitu neurónov väzbou na receptory GABA_A. GABA_A receptor je heteroméerny proteínový komplex, ktorý sa nachádza v synapsách neurónov a pozostáva z piatich podjednotiek, z ktorých najbežnejšou kombináciou sú dve α , dve β a jedna γ ($\alpha_2\beta_2\gamma$). Každá podjednotka má veľa podtypov (α_1-6 , β_1-3 , γ_1-3 atď.). Receptory GABA_A, ktoré tvoria rôzne kombinácie podtypov, majú rôzne vlastnosti, distribúciu v mozgu, farmakologické a klinické účinky. Okrem toho sú subtypy receptorov GABA_A distribuované rôzne v rôznych oblastiach mozgu. Preto aktivácia rôznych podtypov receptorov GABA_A benzodiazepínmi môže viesť k rôznym farmakologickým účinkom.

História

Benzodiazepínové lieky sa objavili v roku 1961 a boli považované za bezpečné lieky, ale neskôr sa zistili závažné nežiaduce účinky spojené s ich dlhodobým užívaním. Väčšina problémov vzniká práve v dôsledku dlhodobého a nie krátkodobého príjmu benzodiazepínov. Štúdie ukázali, že ich predĺžený príjem spôsobuje značné poškodenie tela, najmä vo vysokých dávkach. Ministerstvo zdravotníctva Spojeného kráľovstva odporúča, aby pacienti užívajúci benzodiazepíny po dlhú dobu podstúpili osobitné vyšetrenie aspoň každé tri mesiace. Dlhodobé účinky užívania benzodiazepínov sú veľmi podobné dlhodobým účinkom závislosti na alkohole a iných sedatívach.

Správa z Kráľovského Kolégia Psychiatrov v roku 1987 ukázala, že negatívne účinky dlhodobého príjmu benzodiazepínov vo väčšine prípadov sú oveľa väčšie ako akékoľvek pozitívne účinky. Napriek tomu sú benzodiazepíny stále široko predpisované. Sociologické a ekonomické štúdie ukázali, že negatívne účinky ich dlhodobého užívania majú významný negatívny vplyv na verejný život a hospodárstvo.





Poruchy fyzického a duševného zdravia

Dlhodobé užívanie benzodiazepínov môže viesť k vzniku alebo zhoršeniu somatických a psychických problémov, ktoré spravidla zmiznú niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Príznaky dlhodobého užívania benzodiazepínov zahŕňajú depresiu, emocionálnu otupenosť, nevoľnosť, bolesti hlavy, závraty, podráždenosť, letargiu, problémy so spánkom, problémy s pamäťou, zmeny osobnosti, agresiu, agorafóbiu (strach z otvorených priestorov alebo zhukov ľudí), úzkosť, záchvaty paniky, sociálne dezadaptácie, príznaky podobné chrípke. Dlhodobé účinky príjmu môžu zahŕňať aj inhibované správanie, poruchy koncentrácie a sexuálnu dysfunkciu .

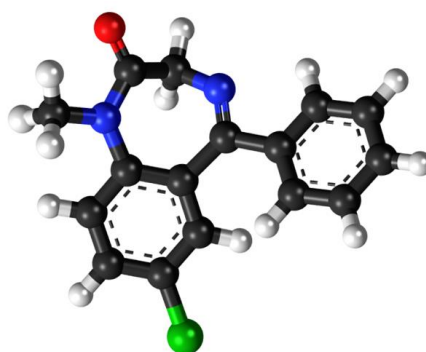
Väčšina pacientov, ktorí prestali užívať benzodiazepíny počas 6 mesiacov, hlásili pokles úzkostných porúch, problémov so spánkom, depresívnych stavov a hlásili všeobecné zlepšenie pohody počas nasledujúcich 6 mesiacov .

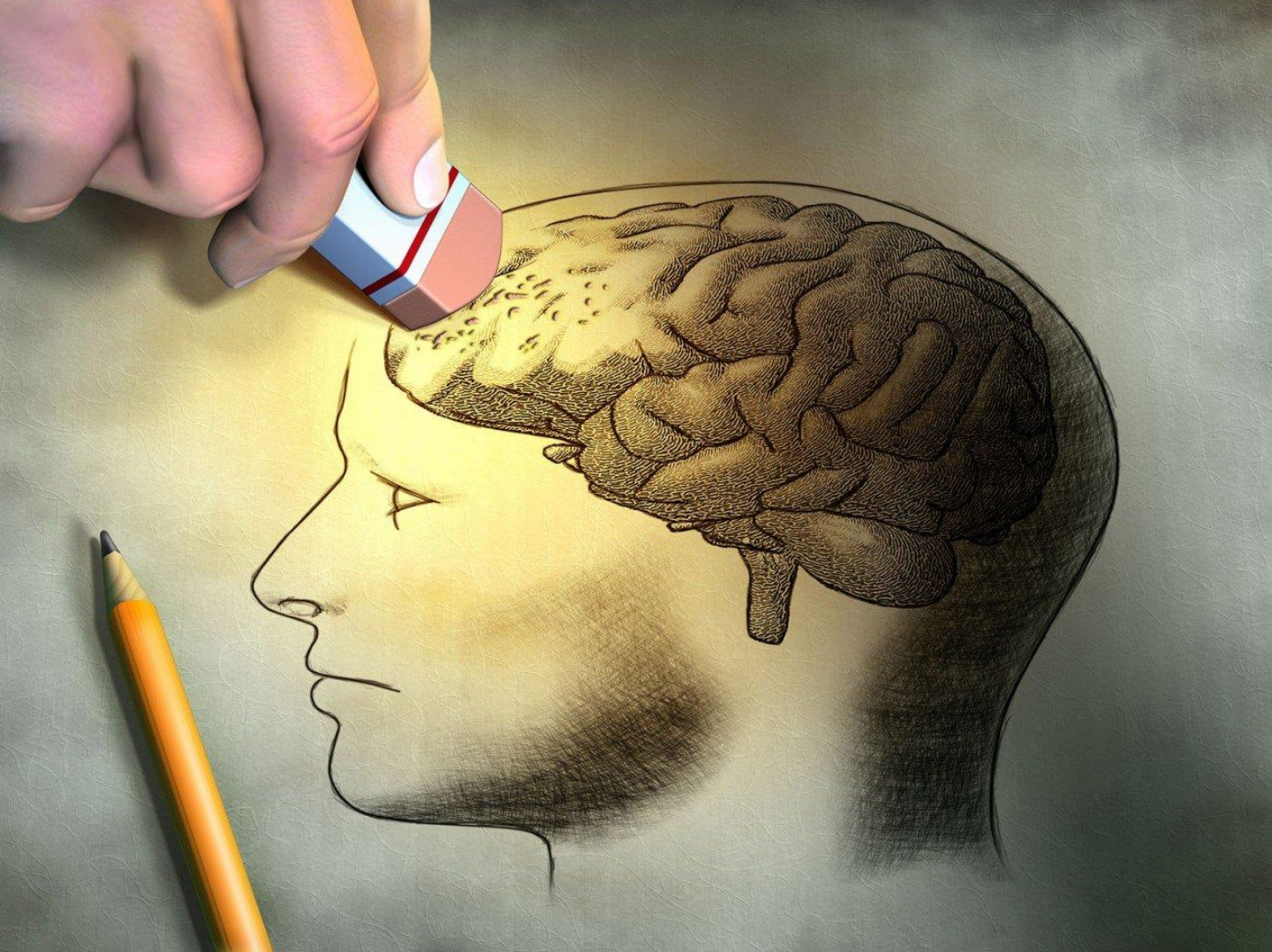
Štúdie ukázali, že problémy u približne polovice pacientov, ktorí sa obrátili na psychiatra so sťažnosťami na úzkostné poruchy, ako sú záchvaty paniky alebo sociálna fóbia, sú pravdepodobne dôsledkom závislosti od liekov alebo alkoholu. V niektorých prípadoch sa úzkostné poruchy vyskytli pred nástupom závislosti od alkoholu alebo benzodiazepínov, ale táto závislosť vo väčšine prípadov spôsobila, že tieto stavy sú trvalé alebo sa zhoršujú.

Chronické dlhodobé užívanie benzodiazepínov je spojené so zvýšeným rizikom impulzívneho, agresívneho správania a násilia. Jedna štúdia ukázala, že 53% pacientov, ktorí dlhodobo užívali benzodiazepíny, vykazovalo násilné správanie, zatiaľ čo iba 5,3% pacientov podstupujúcich psychoterapiu (bez užívania liekov) prejavilo agresívne tendencie. Ďalšia štúdia ukázala, že približne tretina zo 42 pacientov, ktorí užívali Alprazolam (Xanax) po dlhú dobu, vyvinula klinickú depresiu, často charakterizovanú zvýšeným samovražedným rizikom a všeobecne zvýšenou mortalitou.

Jedna štúdia, ktorá skúmala 50 pacientov na klinike špecializujúcej sa na liečbu závislosti od benzodiazepínov, ukázala, že po niekoľkých rokoch chronického užívania týchto liekov sa u značnej časti pacientov vyvinuli rôzne poruchy fyzického a duševného zdravia, vrátane agorafóbiu, syndrómu dráždivého čreva, parestézie, zvýšenej vzrušenosti a záchvatov paniky (napriek skutočnosti, že tieto príznaky neboli prítomné pred užitím benzodiazepínov). Fyzické a psychické symptómy spôsobené chronickým užívaním postupne vymiznú do jedného roka po ukončení postupného vysadzovania. V tejto štúdii tri z 50 pacientov nesprávne urobili predbežnú diagnózu sklerózy multiplex, ale ukázalo sa, že symptómy boli spôsobené chronickým užívaním benzodiazepínov. Dospelo sa k záveru, že zhoršenie fyzického a duševného zdravia významnej časti pacientov bolo pravdepodobne spôsobené závislosťou od liekov a potrebou zvýšiť dávku z dôvodu výskytu abstinenčných príznakov pri používaní predchádzajúcich dávok. Podľa ďalšej hypotézy, chronické užívanie benzodiazepínov spôsobuje latentnú rastúcu intoxikáciu tela, čo vedie k zvýšeniu psychopatologických stavov u chronických užívateľov benzodiazepínov.

Dlhodobé užívanie benzodiazepínov u niektorých pacientov spôsobuje poruchy vnímania a depersonalizáciu aj pri použití konštantnej predpísanej dávky.





Kognitívne schopnosti

Dlhodobé užívanie benzodiazepínov môže viesť k všeobecnému poškodeniu kognitívnych funkcií, vrátane zhoršenej pozornosti, artikulácie reči, pamäti, ako aj psychomotorických porúch a porúch zrakového vnímania. S ukončením dlhodobého užívania týchto liekov sa zlepšujú kognitívne schopnosti pacientov, hoci v niektorých prípadoch sú poruchy trvalé alebo vyžadujú viac ako pol roka na zotavenie.

U starších ľudí dlhodobý príjem benzodiazepínov spôsobuje riziko rozsiahlej degradácie kognitívnych schopností, ale s postupným ukončovaním užívania liekov sa väčšinou zaznamenáva ich zotavenie.



Nebezpečenstvo auto-agresie a samovraždy

Použitie benzodiazepínov je vo veľkej miere spojené s rizikom samovraždy. Benzodiazepíny sa majú predpisovať s opatrnosťou, najmä u rizikových pacientov. Pri predpisovaní benzodiazepínov mladistvým s diagnózou depresie je potrebná osobitná opatrnosť.

Závislosť od benzodiazepínov často vedie k progresívnej degradácii, vrátane sociálneho nesprávneho prispôsobenia, po ktorom nasleduje alkoholizmus a drogová závislosť. Výsledkom chronickej závislosti od benzodiazepínov sa často stáva samovražda. Štúdie ukazujú, že zneužívanie benzodiazepínov zvyšuje riziko samovraždy. Podľa štatistík približne 11% mužov a 23% žien chronicky zneužívajúcich sedatíva spácha samovraždu.

Imunitný systém

Jedna štúdia ukázala, že chronické užívanie benzodiazepínov spôsobuje závažné poškodenie imunitného systému. Výskum sa robil na potkanoch.

Starší ľudia

U starších pacientov môže dlhodobé užívanie benzodiazepínov viesť k závažnej toxicite. Benzodiazepíny spolu s niektorými ďalšími liekmi sú najčastejšou príčinou demencie spôsobenej liekmi - sú príčinou tejto poruchy u 10% pacientov liečených na poruchy pamäti. Okrem toho môžu spôsobiť syndróm charakterizovaný ospalosťou, ataxiou (porucha motorickej koordinácie), únavou alebo strnulosťou, slabosťou, závratmi, reverzibilnou demenciou, depresiou, poruchami intelektu, psychomotorickou a sexuálnou dysfunkciou, sluchovými a vizuálnymi halucináciami, paranoidnými záchvatmi paniky, delíriom, depersonalizáciu, námesačnosť, agresivitu, ortostatické kolapsy a nespavosť.

Použitie týchto liekov u starších ľudí je navyše spojené so zhoršenou pohyblivosťou a poruchami vestibulárneho aparátu, čo môže viesť k pádom. Prerušenie liečby benzodiazepínmi vedie k zlepšeniu motorických a kognitívnych funkcií u starších ľudí bez zvýšenia problémov spojených s nespavosťou.





Vplyv na novorodencov

Zistilo sa, že benzodiazepíny spôsobujú teratogénne poruchy. Vo všeobecnosti je literatúra o bezpečnom používaní benzodiazepínov počas tehotenstva nejasná a kontroverzná. Štúdia švédskeho registračného centra pre novorodencov spájala benzodiazepíny s predčasným pôrodom, nízkou pôrodnou hmotnosťou a zvýšeným rizikom vrodených malformácií.

U detí vystavených benzodiazepínom počas gravidity sa často vyskytujú poruchy neurologického vývoja. Takéto deti majú nízku pôrodnú hmotnosť, ktorá sa zvyčajne vracia do normálu v pomerne krátkom čase; avšak relatívne malý obvod hlavy je zachovaný celoživotne. Ďalšie negatívne účinky užívania benzodiazepínov počas tehotenstva zahŕňajú také klinické príznaky, ako sú kraniofaciálne deformity, oneskorený vývoj reflexu uchopenia, abnormality vo vývoji svalového tonusu a motility. Poruchy motility u detí sa pozorujú až jeden rok po narodení. Významné motorické dysfunkcie zvyčajne vymiznú po 18 mesiacoch, ale motorické dysfunkcie zostávajú trvalo . Okrem toho, že v priebehu gravidity sa u detí pod vplyvom benzodiazepínov neustále vyskytuje malý obvod hlavy, občas dochádza k mentálnej retardácii, zhoršenému funkčnému vývoju, predĺženým odchýlkam v správaní a nízkym intelektuálnym schopnostiam .

Benzodiazepíny, podobne ako mnohé iné sedatíva, spôsobujú apoptotickú smrť nervových buniek, však v menšej miere ako alkohol .

Diskusia na sociálno-politickej úrovni

V roku 2009 britský parlament odporučil, aby vláda preskúmala dlhodobé účinky príjmu benzodiazepínov .

Súdna žaloba v Spojenom kráľovstve

Benzodiazepíny sa stali v histórii príčinou najväčšej súdnej žaloby proti farmaceutickým spoločnostiam a lekárom vo Veľkej Británii. Súd v tejto žalobe, do ktorého bolo zapojených 14 000 pacientov a 1 800 advokátskych kancelárií, ktorí tvrdia, že výrobcovia zatajujú lekárom ich návykové vlastnosti, sa uskutočnil koncom osemdesiatych a začiatkom deväťdesiatych rokov. Žaloba bola podaná proti 117 lekárom a 50 zdravotníckym a preventívnym liečebným ústavom, od ktorých požadovali náhradu za škody spojené so škodlivými účinkami benzodiazepínov a liečbu závislosti. V tejto veci však nebolo prijaté žiadne rozhodnutie .



Ayers, Susan. Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine. — 2nd. — Cambridge University Press, 23 August 2007. — P. 677. — [ISBN 978-0-521-87997-2](#).

Madeira, G.; Montmirail, Ch.; Decat, M.; Gersdorff, M. [TRT: results after one year treatment] // Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). — 2007. — T. 128, № 3. — C. 145—148. — [PMID 18323325](#).

Hammersley D, Beeley L. The effects of medication on counselling // [Counselling: The BACP Counselling Reader](#) / Palmer S, Dainow S, Milner P (eds.). — Sage, 1996. — Vol. 1. — P. 211—4. — [ISBN 978-0-8039-7477-7](#).

Galanter, Marc. [The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment \(American Psychiatric Press Textbook of Substance Abuse Treatment\)](#). — 4. — American Psychiatric Publishing, Inc., 1 July 2008. — P. 197. — [ISBN 978-1-58562-276-4](#).

[The Handbook of Clinical Adult Psychology](#). — 2nd. — Routledge, 28 July 1998. — P. 173. — [ISBN 978-0-415-07215-1](#).

[Benzodiazepine dependence // Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A clinical guide](#). — Oxford University Press, 27 May 2004. — P. 240—252. — [ISBN 978-0-19-852748-0](#).

Onyett S. R. The benzodiazepine withdrawal syndrome and its management // [J R Coll Gen Pract](#) : journal. — 1989. — April (vol. 39, no. 321). — P. 160—163. — [PMID 2576073](#).

National Drug Strategy; National Drug Law Enforcement Research Fund. [Benzodiazepine and pharmaceutical opioid misuse and their relationship to crime - An examination of illicit prescription drug markets in Melbourne, Hobart and Darwin](#) (PDF) (2007)

Juergens, Sm; Morse, Rm. Alprazolam dependence in seven patients // [American Journal of Psychiatry](#) : journal. — 1988. — May (vol. 145, no. 5). — P. 625—627. — [ISSN 0002-953X](#). — [PMID 3258735](#).

Denis, C.; Fatséas, M.; Lavie, E.; Auriacombe, M.; Denis, Cecile. [Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings](#) // [Cochrane Database Syst Rev](#) / Cecile. — 2006. — July (т. 3). — C. CD005194. — [DOI:10.1002/14651858.CD005194.pub2](#). — [PMID 16856084](#).

Rickels K., Lucki I., Schweizer E., García-España F., Case W. G. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation // [J Clin Psychopharmacol](#) : journal. — 1999. — April (vol. 19, no. 2). — P. 107—113. — [DOI:10.1097/00004714-199904000-00003](#). — [PMID 10211911](#).

Belleville G., Morin C. M. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia: impact of psychological distress, readiness to change, and self-efficacy // [Health Psychol](#) : journal. — 2008. — March (vol. 27, no. 2). — P. 239—248. — [DOI:10.1037/0278-6133.27.2.239](#). — [PMID 18377143](#).

Mr. Phil Woolas; Mr. John Hutton. [Benzodiazepines](#). England: www.parliament.uk

King M. B. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? // [Br J Gen Pract](#) : journal. — 1992. — Vol. 42, no. 358. — P. 202—205. — [PMID 1389432](#).

Marshall, KP.; Georgievskava, Z.; Georgievsky, I. Social reactions to Valium and Prozac: a cultural lag perspective of drug diffusion and adoption // Res Social Adm Pharm : journal. — 2009. — June (vol. 5, no. 2). — P. 94—107. — [DOI:10.1016/j.sapharm.2008.06.005](#). — [PMID 19524858](#).

Fraser A. D. [Use and abuse of the benzodiazepines](#) // Ther Drug Monit. — 1998. — October (т. 20, № 5). — C. 481—489. — [DOI:10.1097/00007691-199810000-00007](#). — [PMID 9780123](#).

Ashton H. [Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use](#) // [Drugs](#) : journal. — [Adis International](#) (1994. — Vol. 48, no. 1. — P. 25—40. — [DOI:10.2165/00003495-199448010-00004](#). — [PMID 7525193](#).

National Treatment Agency for Substance Misuse. [Drug misuse and dependence - UK guidelines on clinical management](#) (PDF). United Kingdom: Department of Health (2007)

Gitlow, Stuart. [Substance Use Disorders: A Practical Guide](#). — 2nd. — USA : Lippincott Williams and Wilkins, 1 October 2006. — P. 101—103. — [ISBN 978-0-7817-6998-3](#).

Authier, N.; Balayssac, D.; Sautereau, M.; Zangarelli, A.; Courty, P.; Somogyi, AA.; Vennat, B.; Llorca, PM.; Eschaliér, A. Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome // [Ann Pharm Fr](#) : journal. — 2009. — November (vol. 67, no. 6). — P. 408—413. — [DOI:10.1016/j.pharma.2009.07.001](#). — [PMID 19900604](#).

Semple, David. 13 // Oxford Handbook of Psychiatry. — United Kingdom : Oxford University Press, 2007. — P. 540. — [ISBN 0-19-852783-7](#).

Collier, Judith. 4 // Oxford Handbook of Clinical Specialties / Judith Collier, Murray Longmore. — 6. — Oxford University Press, 2003. — P. 366. — [ISBN 978-0-19-852518-9](#).

Cohen L. S., Rosenbaum J. F. Clonazepam: new uses and potential problems // [J Clin Psychiatry](#) : journal. — 1987. — October (vol. 48 Suppl). — P. 50—6. — [PMID 2889724](#).

Cohen S. I. Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobias // [J R Soc Med](#) : journal. — 1995. — February (vol. 88, no. 2). — P. 73—7. — [PMID 7769598](#).

Mathew VM; Dursun S. M.; Reveley M. A. [Increased Aggressive, Violent, and Impulsive Behaviour in Patients During Chronic-Prolonged Benzodiazepine Use](#) // [Can J Psychiatry](#): journal. — BCNC, 2000. — February (vol. 45, no. 1). — P. 89—90. — [PMID 10696503](#).

Lydiard, Rb; Laraia, Mt; Ballenger, Jc; Howell, Ef. Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder // [American Journal of Psychiatry](#) : journal. — 1987. — May (vol. 144, no. 5). — P. 664—665. — [ISSN 0002-953X](#). — [PMID 3578580](#).

Nathan RG; Robinson D., Cherek D. R., Davison S., Sebastian S., Hack M. [Long-term benzodiazepine use and depression](#) // [American Journal of Psychiatry](#) : journal. — American Journal of Psychiatry, 1985. — 1 January (vol. 142, no. 1). — P. 144—145. — [PMID 2857068](#).

Kripke D. F. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo // BMC Psychiatry : journal. — pubmed, 2007. — 21 August (vol. 7). — P. 42. — [DOI:10.1186/1471-244X-7-42](#). — [PMID 17711589](#).

Professor C Heather Ashton. [Benzodiazepine Withdrawal: Outcome in 50 Patients](#) // British Journal of Addiction. — 1987. — T. 82. — C. 655—671.

Michellini S; Cassano G. B., Frare F., Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders // Pharmacopsychiatry : journal. — 1996. — July (vol. 29, no. 4). — P. 127—134. — [DOI:10.1055/s-2007-979558](#). — [PMID 8858711](#).

Ashton H. [Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines](#) // [J Subst Abuse Treat](#) : journal. — benzo.org.uk, 1991. — Vol. 8, no. 1—2. — P. 19—28. — [DOI:10.1016/0740-5472\(91\)90023-4](#). — [PMID 1675688](#).

Barker M. J., Greenwood K. M., Jackson M., Crowe S. F. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis // *Drugs* : journal. — *Adis International* 2004. — Vol. 18, no. 1. — P. 37—48. — DOI:10.2165/00023210-200418010-00004. — PMID 14731058.

Golombok S; Moodley P., Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users // *Psychol Med* — 1988. — May (т. 18, № 2). — С. 365—374. — DOI:10.1017/S0033291700007911. — PMID 2899898.

Barker M. J., Greenwood K. M., Jackson M., Crowe S. F. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis // *Arch Clin Neuropsychol* : journal. — 2004. — April (vol. 19, no. 3). — P. 437—454. — DOI:10.1016/S0887-6177(03)00096-9. — PMID 15033227.

Tata PR; Rollings J., Collins M., Pickering A., Jacobson R. R. Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use // *Psychol Med* : journal. — 1994. — February (vol. 24, no. 1). — P. 203—213. — DOI:10.1017/S0033291700026969. — PMID 8208885.

Paterniti S., Dufouil C., Alépovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study // *J Clin Psychopharmacol* : journal. — 2002. — June (vol. 22, no. 3). — P. 285—293. — DOI:10.1097/00004714-200206000-00009. — PMID 12006899.

Carl Salzman; Janina Fisher, Kenneth Nobel, Randy Glassman, Abbie Wolfson, Margaret Kelley. Cognitive improvement following benzodiazepine discontinuation in elderly nursing home residents // *International Journal of Geriatric Psychiatry* : journal. — 2004. — Vol. 7, no. 2. — P. 89—93. — DOI:10.1002/gps.930070205.

Lee-chiong, Teofilo. *Sleep Medicine: Essentials and Review*. — Oxford University Press, USA, 24 April 2008. — P. 105. — ISBN 0-19-530659-7.

Neutel C. I., Patten S. B. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use // *Ann Epidemiol* : journal. — 1997. — November (vol. 7, no. 8). — P. 568—574. — DOI:10.1016/S1047-2797(97)00126-9. — PMID 9408553.

Taiminen T. J. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients // *Acta Psychiatr Scand* : journal. — 1993. — January (vol. 87, no. 1). — P. 45—7. — DOI:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03328.x. — PMID 8093823.

Brent DA; Emslie GJ; Clarke GN; Asarnow, J.; Spirito, A.; Ritz, L.; Vitiello, B.; Iyengar, S.; Birmaher, B. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study // *American Journal of Psychiatry* : journal. — 2009. — April (vol. 166, no. 4). — P. 418—426. — DOI:10.1176/appi.ajp.2008.08070976. — PMID 19223438.

Allgulander C., Borg S., Vikander B. A 4-6-year follow-up of 50 patients with primary dependence on sedative and hypnotic drugs // *American Journal of Psychiatry* : journal. — 1984. — December (vol. 141, no. 12). — P. 1580—1582. — PMID 6507663.

Wines J. D., Saitz R., Horton N. J., Lloyd-Travaglini C., Samet J. H. Suicidal behavior, drug use and depressive symptoms after detoxification: a 2-year prospective study // *Drug Alcohol Depend* : journal. — 2004. — December (vol. 76, no. Suppl). — P. S21—9. — DOI:10.1016/j.drugalcdep.2004.08.004. — PMID 15555813.

Allgulander C., Ljungberg L., Fisher L. D. Long-term prognosis in addiction on sedative and hypnotic drugs analyzed with the Cox regression model // *Acta Psychiatr Scand* : journal. — 1987. — May (vol. 75, no. 5). — P. 521—531. — DOI:10.1111/j.1600-0447.1987.tb02828.x. — PMID 3604738.

Lechin F; van der Dijs B., Vitelli-Flores G., Báez S., Lechin M. E., Lechin A. E., Orozco B., Rada I., León G., Jiménez V. Peripheral blood immunological parameters in long-term benzodiazepine users // *Clin Neuropharmacol* — 1994. — February (т. 17, № 1). — С. 63—72. — DOI:10.1097/00002826-199402000-00007. — PMID 7908607.

Klein-Schwartz W., Oderda G. M. Poisoning in the elderly. Epidemiological, clinical and management considerations // *Drugs Aging* journal. — 1991. — January (vol. 1, no. 1). — P. 67—89. — DOI:10.2165/00002512-199101010-00008. — PMID 1794007.

Starr J. M., Whalley L. J. Drug-induced dementia. Incidence, management and prevention // *Drug Saf* : journal. — 1994. — November (vol. 11, no. 5). — P. 310—317. — DOI:10.2165/00002018-199411050-00003. — PMID 7873091.

Inada K., Ishigooka J. [Dementia induced by anti-anxiety drugs] // *Nippon Rinsho*. — 2004. — Январь (т. 62 Suppl). — С. 461—465. — PMID 15011406.

Lechin F., van der Dijs B., Benaim M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients // *Psychother Psychosom* — 1996. — Т. 65, № 4. — С. 171—182. — DOI:10.1159/000289072. — PMID 8843497.

Wolkove, N.; Elkholly, O.; Baltzan, M.; Palayew, M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people // *CMAJ* — 2007. — May (т. 176, № 10). — С. 1449—1454. — DOI:10.1503/cmaj.070335. — PMID 17485699.

Tsunoda, K.; Uchida, H.; Suzuki, T.; Watanabe, K.; Yamashima, T.; Kashima, H. Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly // *Int J Geriatr Psychiatry* : journal. — 2010. — January (vol. 25, no. 12). — P. 1259—1265. — DOI:10.1002/gps.2465. — PMID 20054834.

Mazaira S. [Effects of psychiatric drugs on the fetus and newborn children. Consequences of the treatment of psychiatric disorders during pregnancy and lactation] (Spanish; Castilian) // *Vertex*. — 2005. — Т. 16, № 59. — С. 35—42. — PMID 15785787.

Wikner B. N., Stiller C. O., Bergman U., Asker C., Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. — 2007. — November (т. 16, № 11). — С. 1203—1210. — DOI:10.1002/pds.1457. — PMID 17894421.

L, Laegreid; Hagberg G., Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study // *Neuropediatrics* : journal. — 1992. — April (vol. 23, no. 2). — P. 60—7. — DOI:10.1055/s-2008-1071314. — PMID 1351263.

L, Laegreid. Clinical observations in children after prenatal benzodiazepine exposure // *Dev Pharmacol Ther* : journal. — 1990. — Vol. 15, no. 3—4. — P. 186—188. — PMID 1983095.

Karkos, J. The neurotoxicity of benzodiazepines // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. — 1991. — December (т. 59, № 12). — С. 498—520. — DOI:10.1055/s-2007-1000726. — PMID 1685467.

Ikonomidou C; Bittigau P; Koch C; Genz, K; Hoerster, F; Felderhoff-Mueser, U; Tenkova, T; Dikranian, K; Olney, J. W. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain (англ.) // *Biochem. Pharmacol.* : journal. — 2001. — August (vol. 62, no. 4). — P. 401—405. — DOI:10.1016/S0006-2952(01)00696-7. — PMID 11448448.

Gressens P., Mesples B., Sahir N., Marret S., Sola A. Environmental factors and disturbances of brain development // *Semin Neonatol* : journal. — 2001. — April (vol. 6, no. 2). — P. 185—194. — DOI:10.1053/siny.2001.0048. — PMID 11483023.

Farber N. B., Olney J. W. Drugs of abuse that cause developing neurons to commit suicide // *Brain Res. Dev. Brain Res.* : journal. — 2003. — December (vol. 147, no. 1—2). — P. 37—45. — DOI:10.1016/j.devbrainres.2003.09.009. — PMID 14741749.

DrugScope; Gemma Reay, Dr Brian Iddon MP. *All-Party Parliamentary Drugs Misuse Group - An Inquiry into Physical Dependence and Addiction to Prescription and Over-the-Counter Medication* (PDF). UK: DrugScope.org.uk (2007—2008).

Pearl R. *Memorandum by Dr Reg Pearl. Minutes of Evidence*. Select Committee on Health, House of Commons, UK Parliament .

Johnston G. A. GABA_A receptor pharmacology // *Pharmacol Ther* : journal. — 1996. — Vol. 69, no. 3. — P. 173—198. — DOI:10.1016/0163-7258(95)02043-8. — PMID 8783370.