

УДК 544.116

DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-8

«Журнал НАМН України» | 2023 | т. 29 | № 1-2 | С. 100-113

БЕНЗОДІАЗЕПІНИ: КАМО ГРЯДЕШИ?

М. Я. Головенко

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, вул. Люстдорфська дорога, 86, Одеса 65080, Україна

Вступ. Бензодіазепіни (БДЗ) належать до лікарських засобів, які найчастіше призначають у світі, оскільки вони ефективні у лікуванні серйозних фізичних і психічних розладів. Висока частота клінічного застосування пояснюється їх анксиолітичними, протисудомними, амнестичними, міорелаксантами та седативно-снодійними властивостями. На жаль, БДЗ також викликають небажані побічні ефекти, наприклад, надмірну (або небажану) седацию, толерантність, залежність і зловживання.

Мета роботи – поєднанням власних досягнень в галузі фармакології та медицини з систематизованим літературним матеріалом визначити історичні чинники, які сприяли БДЗ очолити усі списки «найчастіше призначених» препаратів з наступним забуттям. Встановити майбутні орієнтири для цих сполук. Камо грядеші БДЗ? Куди ми йдемо? Прогнозувати можливі випробування, які зустрінуться на тернистому шляху використання уже відомих та створення новаторських препаратів похідних БДЗ.

Матеріали та методи. Як матеріал дослідження використовувалися репрезентативні бази даних з пошуку наукових джерел PubMed та Google Scholar. Пошук літератури проводився у період із 1970 по 2022 роки.

Результати та висновки. Систематизовано доступні наукові джерела та коротко представлено відомості, що стосуються медичного використання лікарських засобів похідних БДЗ. Виявлено, що у більшості випадків, упродовж/ довгого періоду відношення до БДЗ, все ще є негативно упередженими та часто не мають наукової доказової бази. Все частіше лунають заклики до повернення обговорення проблем використання в медичній практиці БДЗ з дотриманням чітких визначень і концептуальної строгості в коментарях щодо них. Обговорено соціальні аспекти застосування БДЗ. Зроблено загальний висновок, що переваги від використання БДЗ у межах належної медичної практики значно переважають їхні проблеми. Розглядаються можливості створення селективних новаторських лікарських засобів, похідних БДЗ, та переваги їх застосування.

Ключові слова: бензодіазепіни, показання, побічна дія, «дизайнерські бензодіазепіни», доступність.

Відомості про автора

Головенко Микола Якович – д. б. н., проф., академік НАМН України, завідувач відділу біомедицини Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна; *ORCID: 0000-0003-1485-128X*

Для цитування: Головенко МЯ. Бензодіазепіни: Камо грядеші? Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1-2);100-113. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-8.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2023 року

Направлена на рецензування 15.02.2023 року

Прийнята до друку 07.04.2023 року

BENZODIAZEPINES: KAMO GRIADESHI?

Mykolay Ya. Golovenko

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lyustdorfs'ka doroha Str., 86, Odesa 65080, Ukraine

Introduction. Benzodiazepines are among the most prescribed medications in the world because of their demonstrated effectiveness at treating serious physical and mental disorders. The high frequency of clinical use is because of their anxiolytic, anticonvulsant, amnestic, muscle relaxant, and sedative-hypnotic properties. Unfortunately, benzodiazepines also cause unwanted side effects, for example excessive (or unwanted) sedation, tolerance, dependence, and a abuse.

The aim – by combining own pharmacological and medical studies together with the systematized literature data to determine the historical circumstances, which facilitated BDZs to lead the all the lists of "the most frequently prescribed" following by oblivion. To set up the future way marks for these compounds. Quo vadis, BDZs? And toward what our path lies? To foresee the possible obstacles and challenges on the thorny way of use of well-known and creating of innovative BDZs derivatives.

Materials and methods. When writing the review, searches were undertaken in two representative databases: PubMed and Google Scholar. The search of scientific articles published from 1970 to 2022 was performed.

Results and conclusions. The available publication data were systemized and the brief information concerning the BDZs derivatives administration was provided. It was found that in most of the cases throughout the long period, BDZs perceiving still remains negatively biased without substantial scientific background. More and more often the appeals rise to renew the deliberations of problems of the medical use of BDZs in adherence to the exact prescriptions and conceptual stringency in the related comments. The social aspects of benzodiazepines administrations were discussed. The common conclusion was made that benzodiazepines use in the ranges of corresponding medical practice significantly overbalances the possible problems. Considered the possibilities of creating selective innovative medicines as new BDZs derivatives and the conveniences of their use.

Keywords: benzodiazepines, indications, side effects, «designer benzodiazepine», improving access.

Information about author

Mykolay Ya. Golovenko – Dr Sci. (Biology), Prof., Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Biomedicine, A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine; *ORCID: 0000-0003-1485-128X*

For citation: *Golovenko MYa, Benzodiazepines: Kamo griadeshi? Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2023;29(1-2);100-113. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-8.*

The article was received on 09.02.2023

For review, 15.02.2023

Accepted for publication on 07.04.2023

Mykolay Ya. Golovenko
ORCID: 0000-0003-1485-128X
n.golovenko@gmail.com

ВСТУП

У цьому році виповнюється 60 років, появи на фармацевтичному ринку діазепаму, який до цього часу все ще є основним препаратом бензодіазепінової (БДЗ) родини, історія якої належить до драматичного періоду світового розвитку психофармакології. З появою на початку 1960-х років хлордіазепоксиду (лібріум) та діазепаму (валіум), почалася нова ера в лікуванні безсоння та тривоги, оскільки вони були ефективнішими та набагато безпечнішими, ніж старі препарати (барбітурати, мепробамат, глутетимід), які призначалися для цих цілей. На протязі 10 років препарати похідні БДЗ зайняли понад 90 % ринку і стали найчастіше призначатися у світі [1], що дозволило фахівцям зазначати цей період як початок «саги про бензодіазепіни» [2].

Попри значний терапевтичний успіх, БДЗ не обійшлися без критики. Висловлювалися побоювання щодо масштабів їх використання, негативних наслідків і, зокрема, соціологічних аспектів вживання транквілізаторів здоровими людьми. Саме у 1980-і роки ставлення до БДЗ розділило лікарів на два протилежних табори, які існують і тепер. Одні відносять препарати цієї групи до наркотичних та пропагують максимальне обмеження їх використання із внесенням до відповідної номенклатури. Інші зазначають необхідність оцінки побічної дії ліків не ізольовано, а стосовно/щодо їх ефективності та наявності альтернатив [3] і що на їх використання не повинно накладатися обмеження.

Ці сполуки зацікавили автора у 1973 році, коли він був учасником створення низки препаратів, похідних БДЗ у СРСР [4] і цей інтерес зберігся протягом багатьох років. Зараз у цій серії доступним є широкий спектр сполук, деякі з яких діють як неселективні або зворотні та часткові агоністи, а також як антагоністи та сьогодні ми маємо вичерпні знання про рецептори центральної нервової системи, з якими ці речовини взаємодіють [5].

Мета роботи – провести ретроспективний аналіз основних положень, що стосуються зазначеної проблеми. Визначити чинники, які відносно за короткий період, змусили БДЗ пережити бурхливий зліт популярності і не менш катастрофічне падіння. Встановити майбутні орієнтири для цих сполук. Камо грядеші БДЗ? Куди ми йдемо? Які ще випробування надішлють нам наукові дослідження на тернистому шляху використання уже відомих та створення новаторських препаратів похідних БДЗ.

Тернистий шлях відкриття БДЗ

У 1950-х роках відбулася так звана «психофармакологічна революція» з впровадженням у клінічне лікування трьох основних фармакологічних груп, які сьогодні використовуються для лікування психічних розладів [6]. З них анксиолітики були останніми у фармакологічному арсеналі, після антипсихотичних засобів і антидепресантів. Шлях відкриття психотропних препаратів був різним, іноді він починався із випадкових спостережень (наприклад, відкриття Роландом Куном антидепресивних властивостей іміпраміну), а потім йшли більш цілеспрямовані дослідження з метою розширення арсеналу подібних сполук. У середині 1940-х років Френк Бергер помітив, що препарат мефенезин мав такі недоліки, як дуже короткий термін дії та слабка активність, тому він з колегою з Carter-Wallace пізніше синтезували мепробамат, який до середини 1950-х років був найбільш популярним під назвою Мілтаун [7]. Проте, «Епоха тривоги» продовжувалась, але лікарського засобу для психічного полегшення від життєвих стресів не вистачало. Барбітурати, такі як фенобарбітал, були відкинуті як потенційно смертельні засоби, а мілтаун викликав сонливість і був токсичним у високих дозах. Тому фармацевтична компанія Roche Pharmaceuticals доручила Лео Штернбаху розробити препарат, кращий за мепробамат. У цей час він займався сполуками двадцятирічної давності та одна із них, (Ro-5-0690), мала деяку заспокійливу дію у людей. Препарат отримав назву Лібріум (прототип хлордіазепоксиду). У 1963 році, синтезований зі спрощеної версії молекули Лібріуму, новий препарат був у п'ятьдесят разів активнішими за свого попередника і був охрещеним Валіумом. Його назва походить від слова *valere*, що латиною означає «бути сильним».

Пізніше він синтезував флунітразепам та клоназепам [8]. До 1977 року БДЗ стали ліками, які найчастіше призначали у всьому світі. Їх цінували не тільки за анксиолітичні властивості, але й за їх корисність при безсонні, збудженні, судомах, м'язових спазмах, відміні вживання алкоголю та у хірургічній премедикації, що було доведено клінічними випробуваннями у період 1960-х по 1990-ті роки [9].

Штернбах пішов на пенсію в 1973 році з понад 230 патентами на своє ім'я; La Roche платила йому жалюгідні 10 000 доларів на рік протягом 10 років. Штернбах помер у 2008 році. БДЗ, мабуть, більше, ніж будь-який інший клас сучасних препаратів, визнавали й зневажали, цінували й нападали. Використовуючи хімію як інструмент, він присвятив своє життя допомозі іншим. Штернбах завжди був проти паплюження цього класу препаратів та будь-якого втручання, яке ускладнювало отримання БДЗ людьми, які потребували їх. Він розумів, що використання препаратів в рекреаційних цілях, особливо з алкоголем чи іншими наркотиками може призвести до серйозних наслідків.

Приблизно уже за 15 років з моменту появи БДЗ на медичній арені було синтезовано тисячі різних представників цього класу, а їхня фармакологія детально вивчена. Сьогодні у всьому світі доступними є близько 50 таких інноваційних препаратів і безліч генериків, деякі інші знаходяться на пізній стадії розробки.

Створення БДЗ у Радянському Союзі

Створення БДЗ препаратів в СРСР є одним із яскравих епізодів в історії вітчизняної фармакології. У середині 1970-х років в країні виникла нагальна потреба у вітчизняному транквілізаторі (країні потрібен був потужний анксиолітик). Пояснюється це тим, що у США психіатри та лікарі загальної практики почали широко вивчатись так звані посттравматичні стресові розлади, які виникли після В'єтнаму та Корейської війни. У той час уже існувала система військової медичної підтримки, яка була спрямована на збереження та відновлення здоров'я особового складу НАТО і, як наслідок, на сприяння збереженню оперативної спроможності сил членів і партнерів цього військового блоку вдома та під час бойових дій. Більш того, цей період характеризується бурхливим розвитком так званої «медицини катастроф» [10].

У СРСР формуванням військово-технічної політики та розвитку озброєння та військової техніки здійснював спеціальний орган – військово-промислова комісія (ВПК) Президії Ради Міністрів СРСР. Щодо створення анксиолітику в країні то настійно рекомендувалося, що це повинен бути препарат – похідне БДЗ. Задля цього в Одеському державному університеті ім. І. І. Мечникова було створено Проблемну лабораторію синтезу психотропних препаратів. Науковим керівником було призначено ректора університету доктора хімічних наук, професора Богатського О. В. (академік АН України, 1977 рік), а його замісником доктора хімічних наук, професора Андронаті С. А. (академік НАН України, 1988 рік). У 1973 році було запрошено керівником сектором біологічних досліджень кандидата біологічних наук, (у 1980 році доктор наук, професор) Головенка М. Я. (академік НАМН України, 1993 рік). Ці науковці провели значну роботу по синтезу та вивченню фармакокінетики (особливо метаболізму сполук), що знайшло відображення у відповідній літературі того часу [6, 11-13].

У той час в СРСР не було системи створення нових препаратів, фармацевтичної та прикладної біомедичної науки, розвиненої на сучасному рівні. Запити масового ринку задовольнялись генериками, які вироблялись в країнах РЕВ та Індії й значно меншою мірою в СРСР. Тому пошук партнерів медико-біологічного профілю в Україні задля розробки інноваційного анксиолітику не дав бажаного результату. Довелось звернутись до керівництва Інституту фармакології АМН СРСР (директор академік Закусов В. В.), де було проведено низку медико-біологічних та клінічних досліджень. Результатом такої сумісної роботи стало створення препарату феназепам (1 таблетка містить 0,5, 1 або 2,5 мг субстанції, розчина форма – 3 %). Перші клінічні випробування було проведено на 300 хворих в амбулаторних та стаціонарних умовах. Невдовзі, досить швидко набрався матеріал і було розроблено відповідні анкети, методичні рекомендації, а потім препарат розійшовся – хворих було вже сотні тисяч.

Феназепам переважно застосовувався у спеціальних цілях (космонавтами при тривалих польотах, усунення стресових наслідків у надзвичайних ситуаціях). Під час землетрусу в Спітакі (1988 рік) препарат продемонстрував позитивні якості належні для цієї групи лікарських засобів. Таку дію підтвердили не тільки радянські медичні працівники, а й американські, які допомагали ліквідувати наслідки землетрусу. Коли виник землетрус в Каліфорнії у 1989 році, екстрена медична допомога від СРСР вміщувала й феназепам.

Упродовж тривалого часу таблетки феназепаму (0,5 мг) використовувались, як штатний засіб медичної допомоги для силових структур і сил цивільної оборони в СРСР і входив до складу індивідуальних аптечок (АІ-1М), сумок медичних (СМВ) комплектів медичного майна (ПФ, В-2 тощо). І з огляду на те, що в нашій країні вперше з'явився вітчизняний препарат, він, природно, досить швидко завоював авторитет серед пацієнтів і лікарів. За його отримання (1974 рік), впровадження (1978 рік) та створення наукової основи нової галузі військової медицини (військова психофармакологія) групі радянських вчених було присуджено Державну премію СРСР (1980 рік).

У 1977 році в Одесі створено Фізико-хімічний інститут АН України, в якому одним із пріоритетним науковим напрямом є розробка та впровадження в медичну практику психотропних та імунотропних лікарських засобів. Виходячи з того, що феназепаму були притаманні деякі побічні властивості, які обмежували його використання нами до арсеналу психотропних препаратів було додано денний транквілізатор гідазепам (1 таблетка містить 0,02 г або 0,05 г субстанції), сублінгвальна форма містить 20 або 50 мг субстанції та снодійний — левана (1 таблетка містить 0,5, 1 або 2 мг субстанції). Гідазепам, на сьогодні є найуживанішим анксиолітиком за умов як стаціонарного, так і амбулаторного лікування.

Фахівців інституту та Товариства з додатковою відповідальністю «Інтерхім» де виробляються зазначені препарати, відзначено у 2017 році Державною премією України в галузі науки та техніки.

Аргументи та докази за і проти використання БДЗ

Тривале широке використання БДЗ за різними показаннями є свідченням їх постійної корисності та, як правило, суперечить твердженням, що їх слід використовувати короткочасно, якщо взагалі застосовувати [9]. БДЗ залишаються початковим вибором для початку лікування первинних тривожних розладів і тривожної депресії та остаточного лікування гострої ситуативної тривоги та безсоння, ажитації, кататонії та відміни вживання алкоголю.

На жаль, після десятирічного досвіду стало зрозуміло, що ними можна зловживати, і маятник почав хитатися у бік підозр щодо них. Для клінічних публікацій про БДЗ стало майже стандартним попередження про залежність, зловживання, звикання, толерантність або небезпеку, навіть якщо їх основна тема не пов'язана з ними. Клініцисти, які виступають за використання БДЗ ризикують осудом з боку колег та установ. Таке упереджене ставлення проти корисного класу ліків стало настільки вкоріненим, що само по собі є предметом дослідження.

Перш за все, необхідно зазначити, що захоплення та розчарування БДЗ у світі стало можливим завдяки розвитку фарміндустрії США та Великобританії. Усі наслідки, які мали місце при цьому копіювались і у Європі. Приведемо основні випадки необґрунтованих переконань щодо БДЗ, які були особливо шкідливими для медичної практики. Їх можна умовно звести до медичних та соціальних чинників.

Медичні чинники

1. БДЗ мають короткий період заспокійливого або седативного ефекту, що може зробити їх привабливими для людей, які зловживають хімічними речовинами. Водночас, добре відомо, що попри такі потенційні ризики як когнітивні та психомоторні порушення, і можливий абстинентний синдром при тривалому використанні БДЗ, не існує підтвердження, що ці препарати є основними наркотиками або препаратами, що призводять до зловживання

іншими психоактивними речовинами. Це було доведено ще в 1980-х і 1990-х роках у серії великих оглядів, замовлених і опублікованих Американською психіатричною асоціацією [14]. Загалом вони містять понад 2000 літературних посилань, присвячених дослідженням як на тваринах, так і на людях, які зловживають або невірно використовують БДЗ. Їх автори зазначають, що ці препарати «значно не підсилюють» їх власне вживання та не є наркотиками, якими широко зловживають. У більшості випадків це трапляється серед осіб, які зловживають алкоголем, опіатами чи іншими седативними або снодійними засобами. Не зважаючи на те, що спільне зловживання БДЗ зросло в результаті так званої епідемії, залежної від опіоїдів, не було нових доказів того, що таке збільшення обумовлене тим, що у свій час такі пацієнти лікувались БДЗ. У своєму огляді зловживання та залежності від БДЗ ще у 2005 році О'Брайен [15] стверджував, що «БДЗ, як правило, є вторинними препаратами, що викликають зловживання та використовуються в основному для посилення задоволення, отриманого від іншого препарату, або для компенсації несприятливих ефектів інших препаратів і тільки незначна кількість випадків залежності зареєстровано в наслідок «законного» їх використання».

2. Пацієнти, яким призначають БДЗ, мають тенденцію до підвищення їхніх доз і що тривале лікування препаратами пов'язане з толерантністю до їхніх анксиолітичних ефектів. Накопичені докази свідчать про протилежне: тривале лікування пов'язане зі збереженням терапевтичних переваг і без підвищення дози. Однак, розвивається толерантність до седативної та психомоторної дії БДЗ [16]. Нездатність визначити зазначену різницю щодо толерантності може бути підставою для відмови від БДЗ або для скасування їх у пацієнтів, які добре справлялися з ними під час невідкладної терапії.

3. БДЗ небезпечні при передозуванні й це при тому, що вони є одними з найбезпечніших психотропних препаратів, оскільки оцінки летальної дози LD_{50} для більшості знаходяться в діапазоні тисяч мг/кг. Навіть алпразолам, який може бути більш токсичним, має орієнтовний діапазон LD_{50} 300–2000 мг/кг [9]. Той факт, що БДЗ безпечні для переважної більшості людей із тривожними розладами, яким їх призначають, приховується такими загальноживаними фразами, як «смерть, пов'язана з БДЗ», приписуючи основну смертельну дію комбінації опіоїдів і БДЗ, останнім.

Соціальні (кон'юнктуруючі) чинники

1. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) протягом багатьох років гальмувало впровадження ліків у США, іноді навіть на шкоду самим пацієнтами. Тому в інших країнах розробка та впровадження в широку медичну практику похідних БДЗ проходило швидше та в іншому обсязі. Крім того, патентні закони означали, що кількість копій оригінальних ліків у більшості країнах різна. У такій швидко зростаючій серії, як БДЗ, неможливо було скласти точний оновлений список усіх доступних препаратів. Це демонструє широкі варіації, які існують у БДЗ, які можуть призначатися на міжнародному рівні.

2. Одним із факторів також є те, що великі фармацевтичні компанії давно відмовилися від БДЗ на користь антидепресантів, що мало значний вплив на лікарів з практикою та пацієнтів. У цій атмосфері думок та дискусій щодо БДЗ, часто не враховувалися важливі відмінності їх клінічної фармакології, і більш того, описувалися у неточних та принизливих термінах. Це було пов'язано з тим, що у 1990-х роках з'явилися нові антидепресанти – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), схвалених для лікування депресивних розладів. Цього фармацевтичним компаніям було замало і вони почали шукати додаткового дозволу, принаймні для лікування тривожних розладів. Оскільки деякі психіатри історично боялися призначати БДЗ (переважно через страх перед зловживанням), кількість рецептів на них у цьому випадку зменшилася. Таким чином, БДЗ поступово було замінено на СІЗЗС для цих показань.

Чому психіатри віддали перевагу СІЗЗС перед БДЗ при тривожних розладах без достатніх доказів кращої ефективності та переносимості [17]? По-перше, через історичні обставини, які

торкнулися й регуляторних органів, які були не вигідними для БДЗ. Більшість із психіатричних діагнозів було схвалено до появи Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів (DSM-III) коли було доступно лише 3 діагнози тривожних розладів – тривожний невроз, фобічний невроз і обсесивно-компульсивний розлад. У посібнику DSM-III було встановлено нові діагнози тривожного розладу; панічного розладу, генералізованого тривожного розладу, соціальної фобії, посттравматичного стресового розладу тощо [18]. Препарати СІЗЗС було схвалено для багатьох із цих діагнозів, оскільки препарати БДЗ не були запатентовані й виробники не бажали витратити кошти на нові клінічні випробування. Винятком були альпразолам та клоназепам, яких було досліджено і схвалено для лікування панічного розладу. Окрім того, появу СІЗЗС зустріли з великим ентузіазмом, у той час як низка їхніх недоліків, були або невідомі, або пропущені. Так синдром відміни після їх припинення взагалі не згадувався, що вважалося значною перевагою перед БДЗ, які часто зображувалися як небезпечні. Таким чином, фармацевтична промисловість виконала чудову роботу, просуваючи СІЗЗС, водночас тонко згадуючи про шкідливі властивості БДЗ, попри те, що вони або більш ефективні та мають менше побічних ефектів, ніж старі антидепресанти в лікуванні генералізованого тривожного розладу, або що СІЗЗС мають менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж БДЗ при гострому лікуванні панічного розладу [19]. БДЗ також постійно дорікалося не тільки зловживаннями, але й синдромом відміни й це у той час, коли цей термін у психіатричній літературі стосувався антидепресантів. Це можна вважати ключовим чинником, який змусив клініцистів повірити, що БДЗ викликають залежність, а антидепресанти – ні [20]. У зв'язку з тим, що когнітивно-поведінкова терапія набувала популярності в лікуванні тривожних розладів, психіатри вважали (без жодних доказів), що поєднання такої терапії з БДЗ є шкідливою, а з антидепресантами може бути корисною.

3. Безконтрольний, часто кустарний, синтез нових БДЗ, які отримали назву дизайнерські наркотики. Вони є психоактивними синтетичними речовинами, які розробляються для того, щоб обійти чинне законодавство в галузі заборони обороту наркотичних препаратів. Ці речовини не мають відношення до дизайну чи мистецтва, а назва є калькою англійської, де означає «створено, розроблено». Вони можуть рекламуватися як біологічно активні добавки, засоби для схуднення, солі для ванн, добрива тощо. Нагадаю, що лікарськими засобами в усіх країнах є тільки ті, що зареєстровані відповідними регуляторними органами. Тому використовувати це поняття для паплюження БДЗ, які розроблено по всім правилам відповідної країни не є правомірним. На якій підставі феназепам було віднесено до дизайнерських? Очевидно на тій, що його не зареєстровано FDA.

4. Особлива роль громадськості США в популяризації та дискредитації БДЗ. США є однією з провідних світових держав, яка досягла значних показників у різних сферах розвитку. Займаючи центральне місце на світовій арені, Америка пропагує свої цінності, у центрі яких ідеальна модель людини яка повинна почувати себе щасливою. Якщо людина не спроможна досягти щастя, користуючись своїми здібностями, то було запропоновано «таблетки щастя» (Happy Pills). Взагалі, це культурна історія сучасних психотропних препаратів, яка створювалась навколо історій трьох найвідоміших і найпоширеніших препаратів у післявоєнну еру (Мілтауна, Валіуму та Прозаку, відповідно 1950; 1970 та 1990 роки). Результат – це більше, ніж історія лікарів і пацієнтів [21]. Вона торкнулася маркетингових кампаній, політичної активності феміністок і борців за боротьбу з наркотиками та усе це не могло не позначитися на розвитку психофармакології.

Використання БДЗ стало модним серед знаменитих осіб, оскільки Елізабет Тейлор зізналася, що дотримується суворої дієти з валіумом, а Теммі Фей Беккер визнала прихильність до коктейлю з валіумом і назальним спреєм. А колишній радник Рональда Рейгана Майкл Дівер, який потрапив у халепу за брехню федеральному великому журі, пояснив своє лжесвідчення валіумним туманом [22].

Розмови про валіум повторювалися знову і знову, оскільки психотропні препарати ставали все більш потужними та поширеними. Більша частина американців почала негативно

ставитися до препаратів, які змушують їх почувати себе занадто добре, і таке ставлення у 1970 році психіатр Джеральд Клерман назвав «фармакологічним кальвінізмом». Термін описує загальну недовіру до вживання психотропних препаратів з метою відновлення або досягнення задоволення чи щастя і, що єдиним їх законним використанням є лікування хвороб.

Ще у 1967 році Стенлі Йолс, тодішній директор Національного інституту психічного здоров'я в Бетесді, був стурбований тим, що таблетка може перешкодити амбіціям і розмірковував «Як західна культура може зміниться через широке використання транквілізаторів?» Коли валіум став регулярним доповненням до сімейної аптечки, у суспільстві почалася паніка, що лікарі створюють націю наркоманів, яка може сягнути 10 мільйонів. Нажаханий підкомітет Сенату США з питань охорони здоров'я провів слухання про залежність від транквілізаторів, під час яких один лікар порівняв БДЗ з героїном. Як частина зворотної реакції, колишній чудо-препарат почали призначати винним за хронічне нездужання або хамську поведінку людини.

Не залишились осторонь і ЗМІ та діячі мистецтва. Так у своїй пісні «Mother's Little Helper» (1966 рік) гурт Rolling Stones співали про домогосподарок, які приймають «маленьку жовту таблетку», щоб пережити день. Текст пісні попереджував про можливе передозування та смерть. Доповнювали картину щодо негативного відношення до БДЗ такі кінофільми як: «Strong Medicine», 1978, Англія, США (за книгою Артура Хейлі, Сильнодействующее лекарство), та «Лекарство против страха», 1978, СРСР.

Деякі популярні кримінальні драми допомагали людям дізнатися про БДЗ та їхній потенціал дії. У телешоу «Закон і порядок: SVU», зокрема, демонстрували епізоди про флунітразепам, який ніби то використовували для згвалтування на побаченні. Його таємно підмішували в алкогольний напій, що викликало сонливість, міорелаксацію та антероградну амнезію. Жертва згвалтування не усвідомлює, що вона зазнала насильства. Виробнику (Hoffmann-La Roche) довелось навіть змінити таблетку, щоб зменшити її розчинення, і додали барвник, який забарвлює напої в синій колір. [23]. Більшість експертів все ж вважають, що занепокоєння щодо флунітразепаму є перебільшеним, і що найпоширенішим препаратом для згвалтування на побаченні є алкоголь [24]. Темна сторона Валіуму також знайшла своє місце в художній літературі. Так Жаклін Сюзанн у блокбастері «Долина ляльок» (1966 рік) описав, як амбітні кар'єрні дівчата займалися самолікуванням валіумом, щоб впоратися з жорстокістю міста [25]. Біографія Барбари Гордон і фільм «Я танцюю так швидко, як можу» задокументували її напади тривоги, що паралізують, які привели до діазепамової залежності [26].

Після таких заяв «чудо-препарат» валіум різко впав у списку продаж і став 189-м, який найчастіше призначають у США.

Стан контролю застосування БДЗ

Наступним кроком розправи з БДЗ стало віднесення тридцяти трьох їх представників до списку IV Конвенції ООН про психотропні речовини (Відень, 1971 рік). Згодом до Списку було додано мідазолам (1990 рік) та бротизолам (1995 рік). У 1995 р. його перенесли зі Списку IV у Список III, тому що Міжнародна рада з контролю над наркотиками (International Narcotics Control Board, INCB) заявила, що це один із найбільш зловживаних БДЗ, а також через часті витоки на нелегальний ринок. У 2016 році до списку внесли феназепам, а у 2021 році – клоназолам, диклазепам та флубромазолам [27].

З метою досягнення гармонізації з міжнародними правилами Постановою Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 року № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» до Списку № 2. Психотропні речовини, обіг яких обмежено і стосовно яких допускаються виключення деяких заходів контролю, було віднесено усі перераховані БДЗ.

Поряд з цим почала насаджуватися жорстка система контролю, що вміщує низку наказів та інструкцій тому лікарі намагаються якомога рідше призначати БДЗ, щоб не мати зайвих проблем зі звітністю за спеціальними рецептами. Аптечним установам необхідно дотримуватись значної кількості всіляких приписів щодо контролю за психотропними препаратами, тому більшість з них не займаються їх реалізацією. Такий стан справ мотивується у кожній країні турботою про здоров'я громадян, загрозою виникнення залежності від БДЗ. Одночасно, значна частина фахівців вважають, що насправді самостійної масштабної проблеми залежності від БДЗ не існує і як правило, схильність до звикання щодо цих препаратів виявляють пацієнти, які зловживають алкоголем. Тим часом, як відомо, алкогольні напої у нас продаються буквально на кожному розі та цілодобово, а транквілізатори зберігаються за сімома замками. При цьому страждає категорія пацієнтів: з невротичними розладами соматогенного типу, ті, хто зазнає наслідків стресу, та інші, кому своєчасне призначення та застосування психотропних препаратів допомогло б зберегти здоров'я. Виходить, що, захищаючи одну категорію пацієнтів, «під удар» підставляється інша.

Якщо, до деякої міри, можна погодитися із зазначеними міжнародними та українськими списками психотропних речовин, у тому числі й БДЗ то внесення нових викликають занепокоєння. Більшість вчених у галузі права та медицини дотримуються точки зору, що для віднесення речовини до будь-якої групи необхідна наявність трьох критеріїв у сукупності: медичного, юридичного та соціального [28]. Медичний критерій полягає в тому, що речовина повинна мати специфічну (стимулювальну, седативну, галюциногенну тощо) дію на центральну нервову систему, і це є причиною її немедичного застосування. Медичний критерій є одним з основних щодо режимів контролю над тією чи іншою речовиною: враховуються фармакологічні та терапевтичні фактори, здатність призводити до зловживань, ступінь небезпеки для здоров'я населення.

Соціальний критерій передбачає, що немедичне споживання речовини набуває таких масштабів, що стає соціально значущим.

Юридичний критерій виходить з обох вищезгаданих передумов і вимагає, щоб відповідна інстанція, на те уповноважена, визнала цю речовину психотропною та віднесла до списку наркотичних засобів і психотропних речовин.

Відсутність будь-якого з цих критеріїв означає, що лікарський засіб або хімічна речовина не може бути визнана психотропною, навіть якщо вона є предметом зловживання і викликає хворобливий стан.

Великий сумнів викликають такі показники як «аналог» та «похідні психотропних речовин», які використовуються для віднесення сполук у відповідні Списки. Під аналогами розуміють речовини, хімічна структура та властивості яких подібні до хімічної структури та властивостей психотропних речовин, чия психоактивна дія вони відтворюють. Цей термін для багатьох вчених є сумнівним як з точки зору наукової обґрунтованості, так і з боку юриспруденції, а тому піддається критиці та стає предметом численних дискусій. Це пояснюється насамперед тим, що сьогодні немає єдиних критеріїв, за якими речовину можна віднести до «аналогів». Відсутність певних критеріїв обумовлена складністю та тривалістю дослідження ступеня впливу тих чи інших речовин на мозок людини. У випадку дефініції «похідні наркотичних засобів та психотропних речовин» мається на увазі хімічна структура, яких утворена заміною (формальним заміщенням) одного або декількох атомів водню, галогенів та/або гідроксильних груп у хімічній структурі відповідної психотропної речовини на інші одновалентні та/або двовалентні атоми або замісники [29].

Відмінності між бензодіазепінами

Насправді молекули БДЗ по своїм фізико-хімічним, фармако-токсикологічним та навіть терапевтичним властивостям відрізняються одна від одної. Наводимо основні приклади.

1. Між різними БДЗ існують значні відмінності в ефективності, тому еквівалентні дози відрізняються у 20 разів. Цей фактор враховується при переході пацієнта з одного БДЗ на інший. Особливо це стосується таких, сильнодійних препаратів як алпразолам, триазолам і лоразепам. Зазначена різниця трапляється серед протисудомних, снодійних та анксиолітичних БДЗ.

2. Швидкість проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр нейроактивної сполуки є одним з показників її ефективності. Доведено, що для оксазепаму цей процес є відносно повільним і як наслідок відстрочений початок дії, ніж у діазепаму. Таким чином, оксазепам менш придатний як снодійний, але також має менший потенціал зловживання. БДЗ також помітно відрізняються за швидкістю виведення (період напіввиведення коливається від 2 до 100 годин), а деякі мають фармакологічно активні метаболіти. Потужні БДЗ з відносно коротким періодом напіввиведення (триазолам, алпразолам, лоразепам) мають найвищий ризик виникнення проблем із залежністю [30].

3. Значна різниця між окремими БДЗ спостерігається й у їх можливості взаємодіяти із рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), які визначають відповідну терапевтичну дію препаратів. В експериментах *in vitro* флудіазепам продемонстрував найвищу спорідненість до рецептора, яка у 4 рази перевищувала діазепамовий показник, що підтверджувало дію препаратів *in vivo*. Навпаки, медазепам, клоксазолам і оксазолам показали надзвичайно низьку спорідненість з рецептором, незважаючи на помірну активність *in vivo*. Виявилось, що метаболіти цих препаратів мають як високу спорідненість з рецептором, а звідси й активність *in vivo* [31,32].

4. Через значні відмінності в спорідненості з рецепторами ГАМК окремих БДЗ, а також з його підтипами існують розбіжності і в активності окремих ефектів. Сьогодні відомо, що агоністичний вплив лігандів на ізоформи рецепторів ГАМК має клінічні наслідки. Достеменно є той факт, що такий рецепторний комплекс є гетерогенним і седативна, анксиолітична, протисудомна дія та антероградна амнезія зумовлені взаємодією цих сполук з рецептором, що містить $\alpha 1$ субодиницю. Анальгезія та міорелаксація залежать від субодиниць $\alpha 2$ і $\alpha 3$, а субодиниці $\alpha 4$ та $\alpha 5$ відповідають за когнітивні порушення, зловживання алкоголем та адиктивну поведінку [33-34]. Підтвердженням селективності препаратів щодо рецептора є флумазеніл – похідний імідазобензодіазепінів (антагоніст БДЗ, який шляхом конкурентної взаємодії специфічно блокує вплив речовин, що діють на рецептор ГАМК в центральній нервовій системі та з успіхом викорисовується як антидот препаратів похідних БДЗ.

Зростальне розуміння ролі рецепторів ГАМК може бути використано різними способами для розробки лікарських засобів. Селективні препарати можуть бути створені для націлювання на конкретні субодиниці рецептора, причетних до певних функцій, але без побічної дії. Оскільки рецептори $\alpha 2$ і $\alpha 3$ відповідають за деякі антиноціцептивні властивості лігандів [35] наша увага приділяється новим 3-зміщенням БДЗ (3-ариліден-, 3-алкокси-, 3-ацилокси- та 3-аріламінопохідні), які на традиційних моделях виявили анальгетичну та протизапальну дію, що дозволило побудувати наукову базу для створення нового ефективного і безпечного знеболювального засобу – пропоксазепаму. Сполуці притаманні антиконвульсантна, анальгетична та протизапальна дії [36].

5. Суб'єктивна оцінка рівня зловживання різних препаратів похідних БДЗ показала [37, 38], що цей показник для діазепаму є найвищим. Лоразепам і алпразолам мали дещо (але незначно) нижчі показники, а клоразепат отримав значно нижчу суб'єктивну оцінку від наркоманів, ніж діазепам або лоразепам. Оцінки були значно нижчими для оксазепаму та хлордіазепоксиду порівняно з діазепамом, лоразепамом та алпразоламом.

Отже, якщо сполука похідна БДЗ має належну фармакологічну дію і на підставі необхідних документів (досьє) зареєстрована в країні відповідним регуляторним органом, вона не може автоматично бути внесеною до Списку, тільки тому, що має таку хімічну структуру. Тому численні суперечки навколо поняття похідних наркотичних засобів та

психотропних речовин породили оскарження та перегляди судових рішень у багатьох країнах.

Висновки

З'явившись на фармацевтичному ринку наприкінці 1950-х років, БДЗ за відносно короткий період, пережили бурхливий зліт популярності й не менш катастрофічне падіння. Причому терапевтична успішність БДЗ не тільки була відома професійній медичній спільноті, а й стала широко популяризуватися в суспільстві, що знаходило відображення навіть у різних культурно-історичних подіях. Трагічність долі БТ полягає в тому, що крім потужної та швидкої фармакотерапевтичної дії ці препарати мають деяку побічну дію надмірну (або небажану) седацію, толерантність, залежність і зловживання. Саме ці проблеми стали основою для численних негативних публікацій у період 1980-2000-х років, а також регуляторних обмежень відпустки препаратів.

Разом з тим спостерігаються розбіжності у лікарів думок з одного й того питання і їх причина пояснюється відсутністю в той час належних клінічних випробувань, щодо реєстрації виникнення побічної дії БДЗ. Більшість з них використовували методи тривалих амбулаторних досліджень, які не давали вірогідних результатів. Настав час повернутися до доказів про БДЗ та до концептуальної строгості в їх тлумаченні [39].

Останнє десятиліття характеризується реалістичною оцінкою співвідношення ризику/користування БДЗ. Насамперед це пов'язано з розробкою чітких підходів до мінімізації негативних ефектів БДЗ, внаслідок чого вони поступово стають найбільш популярними психотропними препаратами. Досить сказати, що ключовий представник БДЗ діазепам входить до списку необхідних ліків ВООЗ. Приблизно 10 % людей у популяції щонайменше 1 раз на рік вдаються до використання БДЗ. Лише 16 % призначень здійснюється психіатрами, у той час як 55% призначень БДЗ належить лікарям загальної практики [9, 15, 20]. Ці дані дозволяють констатувати стійке використання БДЗ за мультифакторіальними показаннями, що, безумовно, відображає зважену позицію різних медичних фахівців щодо цього класу препаратів, яка намітилася.

Поки що ідуть дебати відносно використання БДЗ, у більшості країн видано інструкції, якими необхідно користуватися в умовах приймання цих препаратів. Особлива увага приділена такому питанню як відповідальність учасників лікування. Як і з іншими фармакологічними втручаннями, медичні працівники повинні вивчати ймовірні переваги та ризики в кожному окремому випадку на початку лікування. Пацієнт, який отримує БДЗ, або його родичі повинні бути обов'язково поінформовані про можливі побічні ефекти, щоб запобігти ризику розвитку залежності.

Не осталась осторонь і проблема доступності БДЗ для пацієнтів. Згідно з оцінками ВООЗ [40], нині майже чверть країн світу не мають законодавства з охорони психічного здоров'я. Приблизно половина чинних законів було розроблено в минулому десятилітті, а близько однієї п'ятої законодавств було прийнято понад 40 років тому. Більшість законів у галузі лікарського забезпечення не містять специфікацій щодо психоактивних препаратів. Приведення законодавства у відповідність із сучасними реаліями в галузі охорони психічного здоров'я є серйозною проблемою і водночас пріоритетом, що дозволяє підвищити якість послуг у цій галузі. Оцінка основних законодавчих актів у галузі охорони психічного здоров'я та сфері фармації допоможе розробити пропозиції щодо їх перегляду, щоб вони краще відповідали теперішнім реаліям і застосовувалися на практиці.

Розширення доступності безпечних та ефективних психотропних засобів має стати невіддільною частиною політики щодо надання ефективної допомоги пацієнтам. Для цього знадобиться не тільки заява про необхідність розширення доступності психотропних засобів, але й комплексний план дій щодо покращення доступу до психотропних речовин.

Отже, при раціональному призначенні БДЗ залишатимуться цінними препаратами протягом багатьох років. Розробка часткових агоністів/антагоністів БДЗ та інших препаратів,

які діють більш вибірково на різні підтипи ГАМК рецепторів, може подолати деякі недоліки цих агентів. Зазначені препарати є одними із небагатьох класів психотропних сполук, механізми дії яких чітко зрозумілі, що робить їх використання в клінічній практиці більш точним і передбачуваним. Таким чином, ці ліки належать до терапевтичного озброєння досвідченого клініциста.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Sternbach LH*. The benzodiazepine story. *J Med Chem* 1979. 22(1):1-7. doi:10.1021/jm00187a001.
2. *López-Muñoz F, Alamo C, García P*. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord*. 2011 May;25(4):554-62. doi: 10.1016/j.janxdis.2011.01.002.
3. *Marks J*. The benzodiazepines: an international perspective. *J Psychoactive Drugs*. 1983 Jan-Jun; 15(1-2):137-49. doi:10.1080/02791072.1983.10472135.
4. *Bogatsky AV, Andronati SA, Golovenko NYa*. Tranquilizers (1,4-benzodiazepines and related structures). Kyiv: Nauk. Dumka; 1980. 280 p. Russian.
5. *Möhler H, Okada T*. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*. 1977 Nov 25;198(4319):849-51. doi: 10.1126/science.918669.
6. *Lieberman J, Golden R, Stroup S, McEvoy J*. Drugs of the Psychopharmacological Revolution in Clinical Psychiatry. *Psychiatric services*.2000. 51(10):7-21.
7. *Sternbach LH*. The Benzodiazepine story. In: Priest RG, Filho UV, Amrein R, Skreta M. (eds). *Benzodiazepines*. Dordrecht: Springer; 1980. 254 p. doi: 10.1007/978-94-011-7238-7_3.
8. *Dubovsky S, Marshall D*. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307-34. doi: 10.1159/000524400.
9. *Vinkers CH, Olivier B*. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012;2012:416864. doi: 10.1155/2012/416864.
10. *Huecker MR, Shreffler J, Platt M, O'Brien D, Stanton R, Mulligan T, et al*. Emergency medicine history and expansion into the future: a narrative review. *West J Emerg Med*. 2022 Apr 4;23(3):418-23. doi: 10.5811/westjem.2022.2.55108.
11. *Bogatsky AV, Andronati SA*. Current status of chemistry of 1,4-benzodiazepines. *Adv Chem*. 1970;39(12):2217-55. Russian.
12. *Golovenko NYa, Zinkovsky VG, Yakubovskaya LN*. Synthesis of 1,4-benzodiazepine derivatives labeled with radioactive isotopes and determination of the structure of their metabolites. *Ukrainian Chemical Journal*. 1990; 65(9): 34-44. Russian.
13. *O'Brien CP*. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28-33.
14. *Vinkers CH, Olivier B*. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012;2012:416864. doi: 10.1155/2012/416864.
15. *Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA*. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2013;82(6):355-62. doi: 10.1159/000353198.
16. *American Psychiatric Association*. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1980. 507 p.

17. *Quagliato LA, Cosci F, Shader RI, Silberman EK, Starcevic V, Balon R, et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *J Psychopharmacol.* 2019 Nov;33(11):1340-51. doi: 10.1177/0269881119859372.
18. *Balon R, Starcevic V, Silberman E, Cosci F, Dubovsky S, Fava GA, et al.* The rise and fall and rise of benzodiazepines: a return of the stigmatized and repressed. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(3):243-44. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0773.
19. *Herzberg D.* Happy pills in America: From Miltown to Prozac. Johns Hopkins University Press; 2008. 279 p.
20. *Tone A.* The age of anxiety: a history of America's turbulent affair with tranquilizers. New York: Basic Books; 2009, 298 p.
21. *Weir E.* Drug-facilitated date rape. *CMAJ* 2001 Jul 10;165(1):80.
22. *Hindmarch I, ElSohly M, Gambles J, Salamone S.* Forensic urinalysis of drug use in cases of alleged sexual assault. *J Clin Forensic Med.* 2001 Dec;8(4):197-205. doi: 10.1054/jcfm.2001.0513.
23. *Susann J.* Valley of the Dolls. 6th ed. New York, NY: Grove Press; 1997. 448 p.
24. *Gordon B.* I'm dancing as fast as I can. 2nd ed. New York, NY: Moyer Bell; 2011. 337 p.
25. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* New benzodiazepines in Europe – a review. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2021. 43 p.
26. *World Health Organization.* Guidelines for the control of narcotic and psychotropic substances. Geneva. 1984. 131 p.
27. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* Drug precursor developments in the European Union. EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union, Luxembourg; 2019. 53 p.
28. *Golovenko N. Ya., Borisyuk I. Yu., Kulinskiy M. A., P. G. Polishchuk, E. N. Muratov and V. E. Kuzmin.* Quantitative Structure-Property Relationship Analysis of Drugs' Pharmacokinetics Within the Framework of Biopharmaceutics Classification System Using Simplex Representation of Molecular Structure . In: Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine.. Springer Netherlands. Series: Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics. 2014, I, P. 461-499.
29. *Shibuya T, Field R, Watanabe Y, Sato K, Salafsky B.* Structure-affinity relationships between several new benzodiazepine derivatives and ³H-diazepam receptor sites. *Jpn J Pharmacol.* 1984 Apr;34(4):435-40. doi: 10.1254/jjp.34.435.
30. *Nakatsuka I, Shimizu H, Asami Y, Katoh T, Hirose A, Yoshitake A.* Benzodiazepines and their metabolites: relationship between binding affinity to the benzodiazepine receptor and pharmacological activity. *Life Sci.* 1985 Jan 14;36(2):113-9. doi: 10.1016/0024-3205(85)90089-x.
31. *Zhang W, Koehler KF, Zhang P, Cook JM.* Development of a comprehensive pharmacophore model for the benzodiazepine receptor. *Drug Des Discov.* 1995 Jan;12(3):193-248.
32. *Goldschen-Ohm MP.* Benzodiazepine modulation of GABA_A receptors: a mechanistic perspective. *Biomolecules.* 2022 Nov 30; 12(12):1784. doi: 10.3390/biom12121784
33. *Rudolph U, Möhler H.* GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:483-507. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135947.
34. *Reder A, Larionov V, Golovenko M.* Subunit-dependent interaction of propoxazepam and its metabolite with the γ -aminobutyric acid type A receptor. *EUREKA: Health Sciences.* 2022;(5):10-18. doi: 10.21303/2504-5679.2022.002649.

35. *Golovenko MYa*. Propoxazepam is an innovative analgesic that inhibits acute and chronic pain and has a polymodal mechanism of action. *Visn Nac Acad Nauk Ukr*. 2021;(4):76-90. doi: 10.15407/visn2021.04.076. Ukrainian.
36. *Iguchi MY, Griffiths RR, Bickel WK, Handelsman L, Childress AR, McLellan AT*. Relative abuse liability of benzodiazepines in methadone maintained populations in three cities. *NIDA Res Monogr*. 1989;95:364-5.
37. *Griffiths RR*. Laboratory studies of benzodiazepine reinforcement. Presented at *Benzodiazepines: Therapeutic, Biologic, and Psychosocial Issues*. 1988; Sept 30–Oct 1, Boston, Mass.
38. *Silberman E, Balon R, Starcevic V, Shader R, Cosci F, Fava GA, et al*. Benzodiazepines: it's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry*. 2021 Mar;218(3):125-7. doi: 10.1192/bjp.2020.164.
39. *Cascade E, Kalali AH*. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Sep;5(9):21-2.
40. *World Health Organization*. Improving access and use of psychotropic medicines. Geneva: World Health Organization; 2005. 53 p.