

Безопасность анксиолитиков: анализ данных российской базы спонтанных сообщений

Ю.М. Гомон¹, В.А. Лаврова¹, А.С. Колбин^{1,2}, К.В. Горелов³, Н.Г. Незнанов^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Медицинский институт федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

³ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

✉ Гомон Юлия Михайловна gomonmd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Расширение практики применения анксиолитиков в связи с увеличением заболеваемости тревожными расстройствами в мире требует оценки безопасности их применения в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Оценить риски развития нежелательных реакций (НР) при применении анксиолитиков, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами, и выявить лекарственные средства (ЛС) с наиболее благоприятным профилем безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены 1024 спонтанных сообщения, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в период 2019–2024 гг. для ЛС с международными непатентованными наименованиями диазепам, тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпразолам, лоразепам, этифоксин, буспирон, фабомотизол. Для каждого международного непатентованного названия рассчитаны отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR) в отношении наиболее часто репортируемых системно-органных классов НР.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Статистически значимо чаще случаи летального исхода были связаны с применением диазепама (ROR 10,98, [4,81, 25,05], $p < 0,001$; PRR 48,56, $p < 0,001$). Установлена статистически значимая связь «НР–ЛС»: 1) диазепам и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны иммунной системы», «общие нарушения и нарушения в месте введения», «нарушения со стороны дыхания, грудной клетки, средостения», «нарушения со стороны сосудов»; 2) бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны нервной системы», «психические нарушения»; 3) тофизопам и развитие НР системно-органного класса «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта». Риски отравления, передозировки, а также суицида и преднамеренного отравления при применении бензодиазепинов были сопоставимы с таковыми для небензодиазепиновых анксиолитиков: OR отравления/передозировки 1,41 [0,46, 4,29], $p = 0,27$; OR суицида / преднамеренного отравления 1,75, [0,79, 3,9], $p = 0,08$.

ВЫВОДЫ. Наиболее благоприятный профиль безопасности был отмечен у небензодиазепинового анксиолитика гидроксизина, наименее – у диазепама. Требуется дальнейшее наблюдение за рисками развития НР ввиду малого количества поступивших спонтанных сообщений.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательная реакция; анксиолитики; бензодиазепины; спонтанное сообщение; отношение шансов репортирования; безопасность лекарственной терапии; суицид; передозировка; гидроксизин; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; тофизопам; этифоксин; диазепам

Для цитирования: Гомон Ю.М., Лаврова В.А., Колбин А.С., Горелов К.В., Незнанов Н.Г. Безопасность анксиолитиков: анализ данных российской базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Колбин является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Anxiolytics: Analyzing the Russian Database of Spontaneous Reports

Yulia M. Gomon¹✉ , Viktoria A. Lavrova¹ , Alexey S. Kolbin^{1,2} , Kirill V. Gorelov³ ,
Nikolay G. Neznanov^{1,4} 

¹ Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

² Medical Institute, Saint Petersburg State University,
8a 21st Line of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199106, Russian Federation

³ Federal Service for Surveillance in Healthcare,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

⁴ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., St. Petersburg 192019, Russian Federation

✉ Yulia M. Gomon gomonmd@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Expanding prescription of anxiolytics due to high global incidence of anxiety disorders necessitates a safety assessment of these drugs in clinical practice.

AIM. This study aimed to assess the risks of adverse drug reactions (ADR) to the anxiolytics prescribed for neurotic disorders in the Russian Federation and to identify drugs with the most favorable safety profile.

MATERIALS AND METHODS. Spontaneous reports were submitted to Roszdravnadzor Automated Information System database over 2019–2024 ($n=1,024$) for drugs with the following international non-proprietary names: diazepam, tofisopam, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine, alprazolam, lorazepam, etifoxine, buspirone, and fabomotizole. The reporting odds ratio (ROR) and the proportionality ratio of reporting (PRR) were calculated for each international non-proprietary name regarding the most frequently reported ADR system organ classes (SOC).

RESULTS. Fatal ADRs were significantly associated with diazepam administration (ROR 10.98, [4.81, 25.05], $p<0.001$; PRR 48.56, $p<0.001$). A statistically significant ADR-drug association was established for: 1) diazepam and ADRs related to SOC Immune system disorders; General disorders and administration site conditions; Respiratory, thoracic and mediastinal disorders; and Vascular disorders; 2) bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine and ADRs related to SOC Nervous system disorders and Psychiatric disorders; 3) tofisopam and ADRs related to SOC Gastrointestinal disorders. The risk of poisoning, overdoses, as well as suicide or intentional poisoning for benzodiazepine anxiolytics was comparable to non-benzodiazepine drugs (OR for poisoning/overdose 1.41 [0.46, 4.29], $p=0.27$; OR for suicide/intentional poisoning 1.75, [0.79, 3.9], $p=0.08$).

CONCLUSIONS. Hydroxyzine has been deemed the safest non-benzodiazepine anxiolytic, with diazepam being the least safe. Due to the low number of reports, further monitoring of ADR risks is warranted.

Keywords: pharmacovigilance; adverse drug reaction; anxiolytics; anti-anxiety agents; benzodiazepines; spontaneous report; reporting odds ratio; drug therapy safety; suicide; overdose; hydroxyzine; bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine; tofisopam; etifoxine; diazepam

For citation: Gomon Yu.M., Lavrova V.A., Kolbin A.S., Gorelov K.V., Neznanov N.G. Safety of anxiolytics: Analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Alexey S. Kolbin has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анксиолитики, в частности бензодиазепины (БЗД), согласно российским и международным рекомендациям по лечению взрослых пациентов с униполярной депрессией, тревожными расстройствами и бессонницей, не используют в качестве лекарственных средств (ЛС) первой линии, однако они остаются одними из наиболее широко используемых психотропных препаратов¹ [1–4].

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 23.09.2020 объявило о необходимости обновления инструкций по медицинскому применению всех БЗД с целью «снижения серьезных рисков злоупотребления, привыкания, физической зависимости и реакций отмены», связанных с их применением². Такое заключение было сделано на основании анализа Национальной базы данных о случаях отравлений (National Poison Data System, NPDS), результаты которого показали, что в 2016 г. в США количество обращений в отделения неотложной помощи в связи с отравлениями при немедицинском употреблении БЗД было выше, чем в связи с отравлениями, вызванными опиоидами, назначенными врачом (167 845 против 129 863 случаев). В отчете FDA указано, что, по данным Национальной системы статистики естественного движения населения (National Vital Statistics System, NVSS), количество смертей, связанных с передозировкой БЗД, с 2010 по 2017 гг. увеличилось многократно (с 1298 до 11 537). В то же время доля смертей в случаях, где было подтверждено применение только БЗД, была невысокой, а в период с 2010 по 2017 гг. снизилась с 3,7 до 2,7%³.

В отчете FDA также подчеркивается, что риски возникновения зависимости, связанной с употреблением БЗД, не установлены. В то же время в 2017 г. только в 1% ($n=10\ 316$) случаев пациенты, получавшие лечение в рамках финансируемых государством программ лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, указали, что БЗД были основными препаратами, употребление которых вызвало зависимость [5]. При этом риск злоупотребления в разных возрастных группах распределен неравномерно: наиболее часто БЗД злоупотребляли люди в возрасте от 18 до 25 лет (5,2%), реже всего (0,6%) – старше 65 лет [6].

Еще одной причиной ограничения применения БЗД в клинической практике являются возможная связь их применения с повышенными рисками развития деменции. Так, метаанализ R.C. Lucchetta и соавт. (2018) продемонстрировал, что БЗД могут быть фактором риска развития деменции (отношение шансов (odds ratio, OR) 1,38, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07–1,77; $I^2=98\%$, 95% ДИ: 0,58–3,25; статистическая значимость указана как «очень низкая») [7]. Систематический обзор с метаанализом R. Penninglampi и G.D. Eslick (2018) также выявил статистически значимые риски развития деменции у пациентов, принимавших БЗД (OR 1,39, 95% ДИ: 1,21–1,59, уровень значимости $p<0,01$) [8]. При этом после корректировки данных для исключения протопатического смещения (эффекта обратной причинности) статистическая значимость взаимосвязи деменции с приемом БЗД утрачивалась (OR 1,12, 95% ДИ: 1,03–1,23, $p=0,012$).

Оценке рисков развития деменции в связи с приемом БЗД посвящено популяционное наблюдательное исследование I.V. Hofe и соавт. (2024),

¹ Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024. Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

² FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class>

³ Там же.

включавшее 5443 участника [9]. Почти половина из них (49,5%) принимали БЗД в течение какого-либо времени в предшествующие исследованию 15 лет. В 11-летней перспективе прием БЗД не был связан с риском развития деменции в сравнении с отсутствием применения ЛС этой группы (OR 1,06, 95% ДИ: 0,90–1,25), независимо от полученной кумулятивной дозы. В то же время по результатам нейровизуализирующих исследований (серия магнитно-резонансной томографии головного мозга) продемонстрировано наличие ассоциации между приемом БЗД и манифестацией субклинических маркеров нейродегенерации: уменьшения объема гиппокампа, миндалевидного тела и таламуса.

Если риски развития деменции на фоне приема БЗД дискуссионны, то седативный эффект, замедление психических и двигательных реакций, нарушение памяти являются наиболее распространенными и хорошо изученными и нежелательными реакциями (НР) [10].

В последние десятилетия в клинической практике в качестве более безопасной альтернативы БЗД в отношении рисков седации применяют небензодиазепиновые (неБЗД) анксиолитики [4, 11]. В то же время данные о безопасности и эффективности неБЗД анксиолитиков в сравнении с БЗД ограничены и зачастую противоречивы. Так, в метаанализе A. Slee и соавт. (2019) продемонстрирована статистически значимо большая эффективность буспилона в сравнении с плацебо ($n=311$) в лечении генерализованного тревожного расстройства, при этом в непрямом сравнении буспилона с БЗД показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности (OR 0,08, 95% ДИ: –1,57, 1,73) при статистически значимо лучшей переносимости БЗД (OR 1,87, 95% ДИ: 1,09, 3,23) (оценивали вероятность преждевременного выбытия из исследования вследствие развития НР) [12]. Этот же метаанализ с непрямым сравнением продемонстрировал, что, как и буспирон, Н1-блокатор гидроксизин ($n=187$) эффективнее плацебо в купировании симптомов тревоги, в то же время при непрямом сравнении он сопоставим с БЗД в эффективности (OR 0,71, 95% ДИ: –1,45, 2,85) и переносимости (OR 1,48, 95% ДИ: 0,83, 2,66). Этифоксин, ГАМК-модулирующий препарат, также применяемый в лечении тревожных расстройств, в рандомизированном клиническом исследовании В. Vicente и соавт. (2020) ($n=179$) продемонстрировал не меньшую эффектив-

ность в сравнении с клоназепамом в снижении симптомов тревоги на 12 нед. (стандартизированная средняя разница (standardized mean difference, SMD) 0,407, 95% ДИ: 0,069, 0,746) и 24 нед. наблюдения (SMD 0,484, 95% ДИ: 0,163, 0,806) при меньшем количестве НР (SMD 0,58, 95% ДИ: 0,287, 0,889) [13].

Еще один неБЗД анксиолитик фабомотизол, стабилизатор ГАМК-рецепторов, показан для лечения тревожных состояний у пациентов старше 18 лет. В рандомизированном клиническом исследовании Т.С. Сюнякова и Г.Г. Незнанова (2016) с участием 150 пациентов продемонстрировано, что фабомотизол в сравнении с диазепамом статистически значимо в большей степени снижал суммарный показатель тревоги, оцененный по шкале тревоги Гамильтона (разница изменений 2,93, 95% ДИ: 0,67, 5,19, $p=0,01$). При этом общее число НР в группе фабомотизола составило 15, в группе диазепама 199. У пациентов, принимавших фабомотизол, не отмечено синдрома отмены, в то время как после отмены диазепама проявления синдрома наблюдали в 68% случаев [14].

Таким образом, малые выборки пациентов в проведенных клинических исследованиях, а также противоречивость данных непрямым сравнением эффективности и безопасности БЗД и неБЗД анксиолитиков свидетельствуют о том, что сбор сведений о безопасности анксиолитиков при применении в реальной клинической практике принципиально важен для оценки потенциальной пользы и рисков применения неБЗД в сравнении с БЗД.

Цель работы – оценить риски развития нежелательных реакций при применении анксиолитиков, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами, и выявить лекарственные средства с наиболее благоприятным профилем безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены спонтанные сообщения, поступившие в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (далее – АИС Росздравнадзора) в период с 01.01.2019 по 31.12.2024 для ЛП со следующими международными непатентованными наименованиями (МНН), включенными в российские клинические рекомендации по лечению пациентов с невротическими

расстройствами⁴: 1) производные бензодиазепина: диазепам, тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпразолам, лоразепам; 2) небензодиазепиновые анксиолитики: буспирон, гидроксизин, этифоксин, фабомотизол. Сведения о безопасности маритупирдина не выгружены из АИС Росздравнадзора по техническим причинам. Выгруженные данные содержали следующую информацию: уникальный идентификационный номер сообщения, роль ЛС (подозреваемое, сопутствующее), МНН, торговое наименование, производитель, номер серии, пол и возраст пациента, дата сообщения, исход, наименование НР, отправитель, регион отправителя.

Каждой НР был присвоен соответствующий системно-органный класс согласно медицинскому словарю терминологии для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA), версия 25.0⁵. Отдельно для каждого ЛС учитывали случаи отравления, передозировки, в том числе преднамеренной, а также суицидов с расчетом OR для БЗД в сравнении с небензодиазепиновыми анксиолитиками.

Для каждого МНН рассчитаны отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR) в отношении наиболее часто репортируемых системно-органных классов НР [15–17].

Формулы, использованные для проведения расчетов:

$$ROR=(a/c) / (b/d), \quad (1)$$

$$SE(\ln ROR)=\sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}, \quad (2)$$

$$95\% \text{ ДИ} = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (3)$$

$$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)], \quad (4)$$

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times (a + b + c + d)}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}, \quad (5)$$

где: ROR – отношение шансов репортирования; a – количество сообщений о рассматриваемой НР при применении оцениваемого ЛП; b – количество сообщений о рассматриваемых НР для других ЛП (за исключением рассматриваемого); c – количество сообщений о других НР для оцениваемого ЛП; d – количество сообщений о других НР для других ЛП; SE – стандартная ошибка (standard error); χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования. Критерии применимости: $a > 5$, нижний предел 95% ДИ > 1 , $PRR > 2\chi^2 > 4$.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена произведена оценка связи объемов потребления рассматриваемых ЛС, измеренных в установленных дневных дозах (defined daily doses, DDDs), с частотой репортирования НР. Сведения об объемах потребления получены из базы данных компании IQVIA⁶. Расчеты произведены в программе Statistica, версия 6.0. Показатель статистической значимости p принимали равным 0,01. Ввиду того что не для всех ЛС имеются данные о DDDs, показатели рассчитаны только в тех случаях, где это было возможно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены сведения о 1024 спонтанных сообщениях, 932 из которых были первичными.

Практически для всех ЛС в период 2019–2024 гг. имела место тенденция к росту количества сообщений (рис. 1). Исключением стал бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, для которого количество спонтанных сообщений о НР сократилось более чем в 2 раза. Для лоразепама за весь период наблюдения поступило 1 спонтанное сообщение, для буспирона – 4, для этифоксина – 7.

Статистически значимой связи между объемом потребления анксиолитиков и частотой репортирования НР выявлено не было (табл. 1).

За 5 лет наблюдения в АИС Росздравнадзора поступило 25 спонтанных сообщений о летальном исходе на фоне применения анксиолитиков (табл. 2). Статистически значимо чаще летальный исход был связан с приемом диазепама:

⁴ Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Паническое расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Обсессивно-компульсивное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁵ <https://www.meddra.org/>

⁶ IQVIA. Pricing and market access. <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/commercial-analytics-and-consulting/pricing-and-market-access>

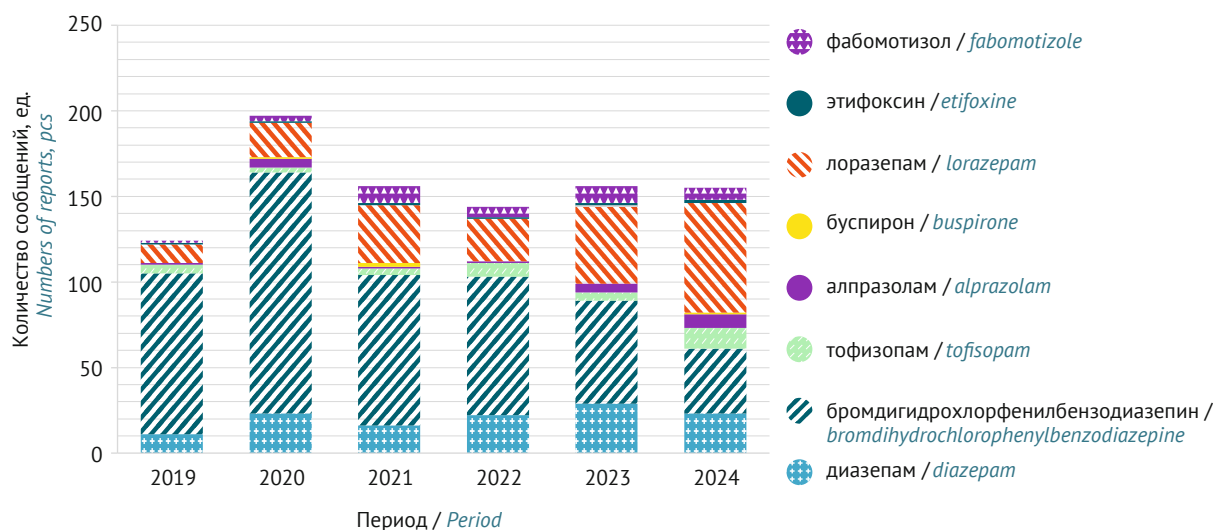


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Figure 1. Reporting dynamics on adverse drug reactions when using anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

15 случаев, из них 4 отнесены к системно-органному классу «нарушения со стороны иммунной системы», 3 – «нарушения со стороны дыхательной системы», 3 – «нарушения со стороны нервной системы», 4 – «общие нарушения и нарушения в месте введения», 1 – «травмы, интоксикация и осложнения процедур».

Применение анксиолитиков было ассоциировано с развитием НР, относящихся к 9 системно-органному классам MedDRA (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁷): нарушения со стороны нервной системы (преобладали угнетение сознания, астенизация, нейротоксичность, токсическая энцефалопатия), нарушения

Таблица 1. Потребление анксиолитиков и количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при их применении в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 1. Utilization of anxiolytics and the number of spontaneous reports on adverse drug reactions over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Группа / Group	Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Количество сообщений, ед. / Number of reports, pcs	Количество DDDs, ед. / Number of DDDs, pcs
Бензодиазепиновые анксиолитики / Benzodiazepine anxiolytics	Диазепам / Diazepam	124	473 239 857
	Тофизопам / Tofisopam	37	–
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine	502	–
	Лоразепам / Lorazepam	21	43 773
	Алпразолам / Alprazolam	4	28 390 620
Небензодиазепиновые анксиолитики / Non-benzodiazepine anxiolytics	Буспирон / Buspirone	199	7 620 545
	Гидроксизин / Hydroxyzine	1	186 395 732
	Этифоксин / Etifoxine	7	–
	Фабомотизол / Fabomotizole	37	–

$r_s = 0,77, p = 0,07$

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. DDDs – установленные дневные дозы; «–» – нет данных; r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
 Note. DDDs, Defined Daily Doses; –, data not available; r_s , Spearman's rank correlation coefficient.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

со стороны иммунной системы (крапивница, ангиоотек, анафилактический шок), психические нарушения (суицидальные попытки), травмы, отравления и осложнения процедур (передозировка, отравление), общие нарушения и нарушения в месте введения (неэффективность ЛС, вялость, усталость), нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки, средостения (ларингоспазм, бронхоспазм), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), нарушения со стороны сосудов (гипотензия, коллапс), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, дерматит).

Статистически значимая связь «ЛП–НР» выявлена в следующих случаях: 1) диазепам и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны иммунной системы», «общие нарушения и нарушения в месте введения», «нарушения со стороны дыхания, грудной клетки, средостения», «нарушения со стороны сосудов»; 2) бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны нервной системы», «психические нарушения»; 3) тофизопам и развитие НР системно-органного класса «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта».

Таблица 2. Количество нежелательных реакций, приведших к летальному исходу, при применении анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 2. The number of fatal adverse drug reactions caused by anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Суммарное количество НР <i>Total ADRs</i>	Количество летальных НР <i>Total fatal ADRs</i>	ROR, [95% ДИ], <i>p</i> <i>ROR, [95% CI], <i>p</i></i>	PRR, χ^2 , <i>p</i>
Диазепам / <i>Diazepam</i>	124	15	10,98, [4,81, 25,05], <i>p</i> <0,001*	48,56, <i>p</i> <0,001*
Тофизопам / <i>Tofisopam</i>	37	0	–	–
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / <i>Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine</i>	502	9	0,47, [0,2, 1,08], <i>p</i> =0,18	3,29, <i>p</i> =0,07
Алпразолам / <i>Alprazolam</i>	21	0	–	–
Буспирон / <i>Bupirone</i>	4	0	–	–
Гидроксизин / <i>Hydroxyzine</i>	199	1	–	–
Лоразепам / <i>Lorazepam</i>	1	0	–	–
Этифоксин / <i>Etifoxine</i>	7	0	–	–
Фабомотизол / <i>Fabomotizole</i>	37	0	–	–

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. НР – нежелательные реакции; ROR – отношение шансов репортирования; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования; «–» – не применимо.

* Показатели статистически значимы.

Note. ADRs, adverse drug reactions; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio; –, not applicable.

* Statistically significant indicators.

Для этифоксина, буспирона и лоразепама количество спонтанных сообщений за весь период наблюдения составило 7, 4 и 1 соответственно, что не позволяет выявить риски развития НР у принимавших их пациентов.

Гидроксизин продемонстрировал наилучший профиль безопасности: не отмечено случаев репортирования НР, закончившихся летальным исходом, а также не отмечено статистически значимых связей «ЛП–НР» ни для одного из рассмотренных системно-органных классов.

Риски развития отравлений, передозировок, а также суицидов или преднамеренного отравления при приеме БЗД анксиолитиков не имели статистически значимых различий в сравнении с небЗД анксиолитиками (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ спонтанных сообщений АИС Росздравнадзора показал, что в целом в период 2019–2024 гг. отмечен рост репортирования о случаях серьезных НР и неэффективности на фоне терапии практически всеми рассмотренными анксиолитиками. Диазепам и лоразепам подлежат предметно-количественному учету⁸, а бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.09.2023 № 459н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».

Таблица 3. Случаи развития зависимости, отравлений, передозировок, суицидов или преднамеренного отравления при приеме анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 3. Cases of reporting addiction, poisoning, overdose, suicide, or intentional poisoning caused by anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Количество нежелательных реакций, ед. <i>Adverse drug reactions, pcs</i>		
	Зависимость <i>Addiction</i>	Отравление / ненамеренная передозировка <i>Poisoning/Overdose</i>	Суицид / преднамеренное отравление <i>Suicide / Intentional poisoning</i>
Диазепам / <i>Diazepam</i>	0	1	1
Тофизопам / <i>Tofisopam</i>	0	2	0
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / <i>Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine</i>	2	11	26
Алпразолам / <i>Alprazolam</i>	0	1	0
Буспирон / <i>Bupirone</i>	0	0	0
Гидроксизин / <i>Hydroxyzine</i>	0	3	4
Лоразепам / <i>Lorazepam</i>	0	0	0
Этифоксин / <i>Etifoxine</i>	0	0	0
Фабомотизол / <i>Fabomotizole</i>	0	1	2
БЗД/неБЗД, OR [95% ДИ] <i>BZD/non-BZD, OR [95% CI]</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>	1,41 [0,46, 4,29], <i>p=0,27</i>	1,75 [0,79, 3,9], <i>p=0,08</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. ДИ – доверительный интервал; OR – отношение шансов; БЗД – бензодиазепины; неБЗД – небензодиазепиновые анксиолитики.

Note. CI, confidence interval; OR, odds ratio; BZD, benzodiazepine anxiolytics; non-BZD, non-benzodiazepine anxiolytics.

включен в перечень сильнодействующих и ядовитых веществ⁹, что привело к резкому снижению их назначения [5]. Количество назначений бромдигидрохлорфенилбензодиазепина уменьшилось в 2,75 раза, в то время как количество сообщений о НР на фоне его приема сократилось в 2,4 раза (с 94 в 2020 г. до 38 в 2024 г.). В то же время рост потребления гидроксизина в 2,5 раза в период с 2019 по 2024 гг. закономерно привел к 5-кратному увеличению количества спонтанных сообщений (с 11 в 2019 г. до 64 в 2024 г.). Несмотря на формальный рост репортирования, количество сообщений относительно объемов потребления все равно оставалось небольшим на всем протяжении периода наблюдения, что свидетельствует о крайне низкой настороженности направителей в отношении идентификации случаев развития НР.

Результаты проведенного исследования показали, что при приеме бензодиазепинового анксиолитика диазепам статистически значимо выше по сравнению с другими анксиолитиками риски развития нарушений со стороны иммунной системы, общих нарушений и нарушений

в месте введения, нарушений со стороны дыхания, грудной клетки, средостения, а также со стороны сосудов. При этом риск летального исхода при развитии НР на фоне приема диазепамы был статистически значимо выше, чем при приеме других анксиолитиков (PRR 48,56, $p < 0,001$). Для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина были продемонстрированы статистически значимо большие, чем для других анксиолитиков, риски развития нарушений со стороны нервной системы, а также психических нарушений, для тофизопамы – нарушений со стороны нервной системы и со стороны желудочно-кишечного тракта. Все выявленные НР описаны в инструкциях по медицинскому применению препаратов. В то же время проведенный в 2025 г. метаанализ с непрямым сравнением эффективности и безопасности БЗД в лечении генерализованного тревожного расстройства продемонстрировал, что ни один из БЗД, за исключением диазепамы (отношение рисков (ОР) 1,61, 95% ДИ: 1,32, 1,96), не показал существенных различий по сравнению с плацебо в отношении частоты развития НР [18].

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 18.09.2020 № 1495 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

Результаты проведенного нами исследования, несмотря на крайне малое количество сообщений, подтвердили относительную безопасность БЗД в отношении риска передозировки с летальным исходом. Так, из 42 случаев отравления/передозировки, в том числе намеренных, а также суицидов при использовании БЗД только 4 (9,5%) закончились летальным исходом. Также не найдено статистически значимых различий между БЗД и небЗД анксиолитиками в отношении случаев отравления/передозировки, суицида / преднамеренного отравления.

Необходимо подчеркнуть, что, ввиду крайне малого количества сообщений о НР большинства небЗД анксиолитиков (за исключением гидроксизина) оценить риски диспропорциональности репортирования не представляется возможным. Анализ публикаций продемонстрировал необходимость осторожности в отношении потенциальных рисков развития антихолинергической интоксикации и делирия у пожилых людей и пациентов с нейрокогнитивными расстройствами, а также возможности развития толерантности как класс-специфической НР, характерной для всех антигистаминных препаратов на фоне применения гидроксизина [11].

Для буспирона наряду с хорошо известными НР (головное головокружение, тошнота, головная боль, нервозность, нарушение зрения, спутанность сознания, диарея, бессонница, миалгия, онемение, парестезии, сыпь, слабость, неспецифическая боль в груди) имеется осторожность в плане развития двигательных расстройств, таких как расстройства координации, тремор, дискинезия, акатизия, миоклонус и паркинсонизм, персистирующих даже после отмены препарата [19]. В АИС Росздравнадзора за 5 лет было направлено только 4 сообщения в связи с приемом буспирона и 7 сообщений в связи с приемом этифоксина, поэтому оценить вероятность развития указанных событий при применении этих ЛС в реальной клинической практике не представляется возможным.

Несмотря на отношение к БЗД как ЛС с высоким риском НР [5], в последние годы опубликовано несколько работ, подчеркивающих их преимущества в лечении тревожных расстройств, а также лечения острой ситуативной тревоги, бессонницы, агитации, кататонии и алкогольной абстиненции [10, 20, 21]. Авторы статей акцентируют внимание на том, что БЗД, по сравнению в том числе с небЗД анксиолитиками, по настоящее время относятся к одному из немногих

классов психотропных препаратов, механизм действия и профиль безопасности которых детально изучен. Поэтому их применение в клинической практике целенаправленно и предсказуемо, а НР, которые возникают на фоне любого клинически эффективного режима терапии, являются поводом для тщательного наблюдения за пациентом, а не для отказа от продолжения лечения [20]. Более того, авторы подчеркивают, что при длительном лечении БЗД их анксиолитическое действие сохраняется, в то время как к седативному и психомоторному эффектам развивается толерантность.

При этом E. Silberman и соавт. [20] указывают на то, что БЗД являются одними из самых безопасных психотропных препаратов в плане риска передозировки: полумлетальная доза (LD_{50}) для большинства из них составляет тысячи мг/кг. Случаи летального исхода при передозировке БЗД, как сообщалось в отчете FDA, прежде всего связаны с одновременным употреблением алкоголя или опиоидов, прием которых сам по себе связан с риском летального исхода [5, 21].

B. Sigler и соавт. (2024) [22], суммировав преимущества и недостатки БЗД, подчеркнули, что для снижения рисков НР в связи с их применением требуется создание алгоритмов стратификации пациентов по степени предполагаемого риска.

Примененный для анализа метод спонтанных сообщений не позволяет оценить реальную распространенность НР, а также оценить частоту их развития при сопоставлении с количеством пациентов, получавших рассматриваемые в анализе ЛП в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа российской базы спонтанных сообщений показали, что для лоразепама, этифоксина, фабомотизола и буспирона полученные данные не позволяют сделать вывод о рисках развития отдельных классов НР, связанных с их приемом, ввиду малого количества сообщений.

2. Наибольшее количество статистически значимых связей «НР–ЛП», в том числе случаев с летальным исходом, было установлено для диазепама; гидроксизин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, статистически значимые связи «НР–ЛП» для него отсутствовали.

3. Не было получено статистически значимых различий между БЗД и небЗД анксиолитиками,

рассмотренными в исследовании, в отношении случаев отравлений/передозировок, а также суицидов / преднамеренных отравлений.

4. Для оценки реальных рисков в связи с применением анксиолитиков необходимо проведение активного мониторинга НР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brandt J, Bressi J, Lê ML, et al. Prescribing and deprescribing guidance for benzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist use in adults with depression, anxiety, and insomnia: an international scoping review. *EClinicalMedicine*. 2024;70:102507. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102507>
2. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(Suppl 1):56–65. <https://doi.org/10.1002/pds.3825>
3. Hirschtritt ME, Olsson M, Kroenke K. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. *JAMA*. 2021;325(4):347–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22106>
4. Полуэктов МГ, Акарачкова ЕС, Довгань ЕВ и др. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии. Проект клинических рекомендаций. Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5–2):39–52. Poluektov MG, Akarachkova ES, Dovgan EV, et al. Management of patients with insomnia and polymorbidity. A draft of the clinical guidelines. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5–2):39–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412405239>
5. Гомон ЮМ, Колбин АС, Лаврова ВА и др. Фармакоэпидемиология анксиолитиков в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025;18(3):321–9. Gomon YuM, Kolbin AS, Lavrova VA, et al. Pharmacoepidemiology of anxiolytics in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025;18(3):321–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.305>
6. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatr Serv*. 2019;70(2):97–106. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800321>
7. Lucchetta RC, da Mata BPM, de Carvalho Mastroianni P. Association between development of dementia and use of benzodiazepines: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):1010–20. <https://doi.org/10.1002/phar.2170>
8. Penninkilampi R, Eslick GD. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CNS Drugs*. 2018;32(6):485–97. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0535-3>
9. Hofe IV, Stricker BH, Vernooij MW, et al. Benzodiazepine use in relation to long-term dementia risk and imaging markers of neurodegeneration: A population-based study. *BMC Med*. 2024;22(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03437-5>
10. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307–34. <https://doi.org/10.1159/000524400>
11. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.595584>
12. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
13. Vicente B, Saldivia S, Hormazabal N, et al. Etifoxine is non-inferior than clonazepam for reduction of anxiety symptoms in the treatment of anxiety disorders: A randomized, double blind, non-inferiority trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(11):3357–67. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05617-6>
14. Сюняков ТС, Незнамов ГГ. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):73–86. Syunyakov TS, Neznamov GG. Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):73–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688873-86>
15. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
16. van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2003;26(5):293–301. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326050-00001>
17. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. 2-е изд. М.: ОКИ: Буки Веди; 2025. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, eds. *Pharmacovigilance*. 2nd ed. Moscow: OKI: Buki Vedi; 2025 (In Russ.).
18. Fernandes H, Novais C, Sousa-Pinto B, et al. Comparative efficacy and safety of benzodiazepines in the treatment of patients with generalized anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2025;94(5):373–88. <https://doi.org/10.1159/000546269>
19. Rissardo JP, Caprara ALF. Buspirone-associated movement disorder: A literature review. *Prague Med Rep*. 2020;121(1):5–24. <https://doi.org/10.14712/23362936.2020.1>
20. Silberman E, Balon R, Starcevic V, et al. Benzodiazepines: It's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry*. 2021;218(3):125–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.164>
21. Balon R. Who's afraid of benzodiazepines? *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):291–4. <https://doi.org/10.1159/000525207>
22. Sigler B, Silvernail B, Ritvo AD, et al. Evidence-based benzodiazepine practice guidelines are needed. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(2):241r15306. <https://doi.org/10.4088/jcp.241r15306>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармако-терапии». <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

Additional information. Table S1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Гомон Ю.М.* – идея, планирование исследования, статический анализ данных, написание и доработка текста рукописи; *Лаврова В.А.* – статистический анализ данных, написание и доработка текста рукописи; *Колбин А.С.* и *Незнанов Н.Г.* – формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Горелов К.В.* – планирование исследования, сбор материала.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Yulia M. Gomon* conceptualized the idea, planned, calculated, drafted and edited the manuscript text. *Viktoria A. Lavrova* performed statistical data analysis, drafted and edited the manuscript text. *Alexey S. Kolbin* and *Nikolay G. Neznanov* edited the manuscript text, formulated the conclusions, and approved the manuscript text. *Kirill V. Gorelov* planned the study and collected the facts.

Ethics approval. According to the authors, the study was based on previously published anonymised data and did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study was exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гомон Юлия Михайловна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Лаврова Виктория Анатольевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Горелов Кирилл Витальевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Поступила 29.10.2025

После доработки 25.12.2025

Принята к публикации 05.03.2026

Online first 16.03.2026

Yulia M. Gomon, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Viktoria A. Lavrova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Kirill V. Gorelov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Nikolay G. Neznanov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Received October 29, 2025

Revised December 25, 2025

Accepted March 5, 2026

Online first March 15, 2026