

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тревожные расстройства – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психопатологических состояний. Своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств обеспечивают долгосрочный эффект и могут рассматриваться как форма первичной профилактики сердечно-сосудистых и других соматических и неврологических заболеваний. При тревожных расстройствах у больных с соматическими заболеваниями в основе лечения должна лежать адекватная терапия первичной болезни. В легких и умеренных случаях тревожного расстройства, особенно при выраженных соматоформных проявлениях и нежелательности седативного эффекта, наиболее предпочтительно применение тофизопам.

Ключевые слова: тревожные расстройства, бензодиазепиновые анксиолитики, тофизопам.

O. S. LEVIN, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ANXIETY DISORDERS IN CLINICAL PRACTICE

Anxiety disorders are a group of phenomenologic close but etiopathogenetically heterogeneous psychopathologic states. Modern recognition and correction of anxiety disorders provide a long-term effect and can be seen as a form of primary prevention of cardiovascular and other somatic and neurological diseases. In case of anxiety disorders patients with somatic illnesses should be treated with adequate primary illness therapy. In light and moderate cases of anxiety disorders, especially in the somatoform manifestations and the undesirability of sedation the use of Tofisopam is preferable.

Keywords: Anxiety disorders, benzodiazepine anxiolytics, Tofisopam.

Тревога – одно из самых универсальных аффективных состояний, которое может возникать при отсутствии явной психиатрической патологии, практически у любого человека [2, 9]. Тревога подразделяется на физиологическую, соразмерно возникающую в ответ на реальную или предполагаемую угрозу, и патологическую, служащую проявлением тревожного расстройства. Последнее характеризуется частыми или постоянными опасениями, которые возникают по поводу реальных событий или обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним. Диагноз тревожного расстройства предполагает, что сами больные могут не осознавать чрезмерность своих опасений, однако выраженная тревога должна вызывать у них дискомфорт. Симптомы тревожного расстройства часто наблюдаются у больных, обращающихся к врачам общей практики по поводу астении, нарушения сна, головокружения, разнообразных болевых синдромов, проявлений вегетативной дисфункции, при этом у большинства больных симптомы отмечались на протяжении многих лет до установления диагноза.

Система, ответственная за реагирование на угрозы окружающего мира и формирующая чувство тревоги, состоит из миндалины, островка, вентрального стриатума, гипоталамуса, околотоводопроводного серого вещества, передней поясной коры (ППК) и префронтальной коры головного мозга (ПФК). Миндалина играет ключевую роль в этой системе, она обеспечивает мгновенную эмоциональную оценку поступающей информации, выборочно реагирует на угрозы и генерирует чувство тревоги. С другой стороны, гиппокамп и ПФК регулируют эмоциональ-

ный ответ посредством когнитивной оценки потенциальной угрозы, а также подавляют вегетативную и аффективную реакцию, когда она перестает соответствовать ситуации. Таким образом, регуляция эмоций обеспечивается балансом взаимодействия гиппокампа и префронтальной коры и миндалины [2, 6].

Отличительной чертой тревожных расстройств является нарушение способности регулировать эмоциональные реакции на предполагаемую угрозу. Это может произойти из-за снижения порога активации миндалины и связанных с ней лимбических структур или неспособности гиппокампа и ПФК затормозить повышенную активность нейронов миндалины. Воздействие стресса приводит к высвобождению катехоламинов в симпатико-адреналовой системе и увеличению продукции гормона стресса кортизола в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) системе. Эти изменения представляют собой стрессовую реакцию, направленную на повышение внимания и возбуждения к непосредственной угрозе при одновременном подавлении функций, которые не являются адаптивными в текущий момент. Нейроны гиппокампа, чувствительные к глюкокортикоидам, опосредуют отрицательную обратную связь с ГН-системой, тормозя острую реакцию на стресс, когда он больше не является актуальным. Острая или хроническая активация стрессовой системы может влиять на функции других физиологических систем: иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой, что сопровождается повышенным риском развития различных заболеваний.

Тревожные расстройства – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психопатологических состояний. Принято выделять первичные,

вторичные и ситуативные тревожные расстройства. В соответствии с DSM-V к первичным тревожным расстройствам отнесены: паническое расстройство, агорафобия без панического расстройства, специфические фобии, социальная фобия, сепарационное стрессовое расстройство, селективный мутизм и генерализованное тревожное расстройство. Обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство выделены в отдельные подгруппы [2, 7].

Вторичные тревожные расстройства могут возникать как закономерное проявление других заболеваний, таких как эпилепсия, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, гипогликемия, стенокардия, бронхиальная астма, мигрень, вестибулярная дисфункция, нарушения равновесия. Наконец, ситуативная тревога может возникать в ответ на стресс, в том числе при возникновении соматического заболевания или госпитализации (например, тревога перед предстоящим оперативным вмешательством, тревога ожидания результата лабораторного исследования и т. д.). Преморбидные психиатрические заболевания служат фактором, предрасполагающим к развитию тревожной реакции в ответ на неопределенность или угрожающий фактор, финансовые проблемы, нахождение в незнакомой местности.

Недооценка тревожного расстройства, его недостаточная терапия могут создавать трудности в коррекции общемедицинских проблем и быть фактором прогрессирования соматического заболевания. Особенно это характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых персистирующая гиперкатехоламинемия, сопряженная с тревожным расстройством, может усугублять кардиальную дисфункцию, провоцируя ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, утяжеляя течение артериальной гипертензии, сахарного диабета и метаболического синдрома. Недавно отмечено, что тревога может быть фактором риска развития инсульта, а также одним из факторов последующего развития когнитивных нарушений, в том числе за счет «катализации» нейродегенеративной патологии.

Показано, что персистирующая тревога повышает риск развития болезни Альцгеймера у когнитивно сохраненных пожилых людей и лиц с амнестическим типом умеренного когнитивного расстройства (УКР) в 2,5 раза [9]. Тяжесть тревоги также коррелировала с увеличением скорости атрофии медиальных отделов височных долей, что является ранним нейровизуализационным маркером болезни Альцгеймера. Частично это объясняется угнетением нейрогенеза на фоне хронического стресса и чрезмерной продукции глюкокортикоидов.

Важно отметить, что стресс-индуцированное повреждение гиппокампа частично обратимо. Лечение антидепрессантами, как и физическая активность, усиливает процессы нейрогенеза в гиппокампе. Показано, что когнитивная поведенческая терапия тревожных расстройств приводит к снижению реактивности миндалины, повышению активности в лобной коре и усиливает функциональную связь между ними. Таким образом, своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств способны вызывать долгосрочный эффект, далеко выхо-

дящий за пределы «душевного комфорта», и могут рассматриваться как форма первичной профилактики сердечно-сосудистых и других соматических и неврологических заболеваний [4].

Дифференциальная диагностика особенно трудна в силу того, что соматическое и психическое расстройства могут «переплетаться» различным образом. Особенно часто с соматическими проявлениями связаны паническое и генерализованное тревожное расстройства. С одной стороны, эти типы тревожных расстройств могут вызывать соматоформные симптомы, имитируя соматические заболевания, например сердечно-сосудистые или пульмонологические. С другой стороны, соматические заболевания могут имитировать симптомы психического расстройства или, например, быть соматическим триггером панических атак.

В настоящее время для лечения тревожных нарушений чаще всего применяют бензодиазепины и антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4].

Бензодиазепины. По силе анксиолитического эффекта бензодиазепины подразделяют на высокопотенциальные (клоназепам и алпразолам) и низкопотенциальные (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам и большинство других препаратов для приема внутрь). Клинический эффект бензодиазепинов опосредуется их взаимодействием с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)_A-рецепторами, каждый из которых представляет собой макромолекулярный комплекс, включающий участок связывания бензодиазепинов (бензодиазепиновый рецептор) и лиганд-зависимый хлорный канал. В отличие от трициклических антидепрессантов и СИОЗС терапевтический эффект бензодиазепинов проявляется после приема первой дозы. При этом в отличие от трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) бензодиазепины не оказывают серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему, что делает их полезными при широком спектре соматических заболеваний, сопровождающихся тревогой. Но при применении бензодиазепинов в средних и высоких дозах способны вызвать угнетение дыхания. Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на ЦНС. К ним относятся быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции (в том числе память, способность к обучению) и могут вызывать атаксию и частые падения. Главным ограничителем применения бензодиазепинов, по-видимому, является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены [2, 4, 17].

Следует избегать назначения бензодиазепинов больным, у которых в анамнезе отмечалась наркомания или лекарственная зависимость. Органические поражения мозга с когнитивными нарушениями также являются относительным противопоказанием к назначению бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать расторможенное поведение и усугубить когнитивный дефект. Поскольку у больных с нарушением функции печени активные метаболиты бензодиазепинов могут накапливаться, эти пре-

параты следует с осторожностью использовать у пожилых, даже если у них нет когнитивных нарушений. Аналогичные предосторожности должны соблюдаться и в отношении лиц, страдающих легочными заболеваниями, учитывать способность бензодиазепинов угнетать дыхание. Опасна комбинация бензодиазепинов с другими средствами, угнетающими ЦНС, например алкоголем или барбитуратами, это может привести к тяжелому угнетению дыхания с летальным исходом.

Тофизопам (Грандаксин) является представителем бензодиазепиновых анксиолитиков с наиболее благоприятным профилем безопасности, который позволяет применять препарат практически во всех областях медицины: при лечении психовегетативных и соматических расстройств, в хирургической практике для премедикации и наркоза, в гинекологии для лечения климакса и предменструального синдрома, при нарушениях адаптации в случае стресса и т.д. [1, 3, 11, 18].

Тофизопам (Грандаксин) выгодно отличается от большинства бензодиазепиновых препаратов отсутствием этих негативных свойств. Грандаксин является анксиолитиком без седативно-гипнотического действия, не нарушает выполнения психомоторной и интеллектуальной деятельности и, более того, обладает легким стимулирующим эффектом. Кроме того, тофизопам не вызывает миорелаксирующего действия и поэтому может применяться у пациентов, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности. Показано, что тофизопам особенно эффективен в отношении вегетативных расстройств, сопровождающих тревогу [2].

Основной структурной особенностью тофизопам является расположение нитрогенной группы. Если у традиционных бензодиазепинов нитрогенная группа находится в положении 1–4, то у тофизопам – в положении 2–3. В силу этого тофизопам не связывается в ЦНС непосредственно ни с бензодиазепиновыми, ни с ГАМК-рецепторами, но потенцирует связывание других бензодиазепинов с рецепторами. Показано, что места связывания тофизопам локализованы исключительно в проекциях нейронов стриатума. В связи с этим тофизопам обладает также смешанными особенностями как агонистов, так и антагонистов дофаминовых рецепторов [10]. Назначение тофизопам не приводит ни к физической, ни психической зависимости. После повторных назначений препарата не наблюдается развитие толерантности к нему. При использовании тофизопам не отмечено синдрома отмены [10, 13].

Применение Грандаксина при тревожном расстройстве оправдано как с точки зрения его анксиолитического, так и вегетостабилизирующего эффектов. Отсутствие седативного, миорелаксирующего эффектов позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, не нарушая привычного распорядка жизни. Возможно, что некоторый дофаминергический эффект Грандаксина обуславливает его активирующее действие и способствует определенной поведенческой коррекции [10]. Показан положительный эффект Грандаксина при эпизодической головной боли напряжения, особенно в тех случаях, когда они сопровождаются тревожными и вегетативными расстройствами [3, 5, 8, 11].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали эффективность СИОЗС в терапии различных типов тревожных расстройств. Хотя данные о сравнительной эффективности различных препаратов СИОЗС практически отсутствуют, можно полагать, что все они одинаково эффективны. Различия между препаратами касаются главным образом продолжительности периода полувыведения и способности взаимодействовать с другими средствами. Последняя особенность преимущественно зависит от различий во влиянии на печеночные ферменты, осуществляющие метаболизм препаратов. СИОЗС назначаются для профилактики рецидивов тревожных расстройств на месяцы и годы в тех случаях, когда они оказались эффективными в лечении острых эпизодов [4, 6, 19].

Клиницисты часто предпочитают СИОЗС другим антидепрессантам, поскольку у них более благоприятный профиль побочных эффектов, они практически не создают серьезной опасности при передозировке. Особенно важно, что СИОЗС оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. В противоположность этому трициклические антидепрессанты могут вызывать нарушения сердечной проводимости и падение артериального давления. К наиболее частым побочным эффектам СИОЗС относятся инициальное ухудшение тревоги, расстройства сна, головная боль. Нередко наблюдаются и желудочно-кишечные нарушения: тошнота, запор, понос, анорексия. Один из наиболее неприятных аспектов применения СИОЗС заключается в том, что они часто вызывают сексуальную дисфункцию у обоих полов, в частности снижение либидо и аноргазмия. Абсолютных противопоказаний к применению СИОЗС практически нет. Тем не менее их следует с осторожностью комбинировать с другими препаратами. СИОЗС тормозят активность различных изоферментов цитохрома P450 – семейства печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм многих лекарственных препаратов. В результате концентрация в крови некоторых препаратов, если их назначают вместе с СИОЗС, может достигать токсического уровня.

Трициклические антидепрессанты в прошлом считались препаратом выбора при целом ряде тревожных расстройств, но в настоящее время их используют реже. Снижение их популярности объясняется не тем, что они менее эффективны, чем новые препараты, а, скорее, тем, что последние превосходят их по безопасности. Тем не менее трициклические антидепрессанты по-прежнему считаются высокоэффективным средством лечения различных тревожных расстройств. Эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина позволяет предположить, что терапевтическое действие зависит от влияния на серотонинергическую систему, которое из трициклических антидепрессантов особенно выражено у кломипрамина.

Наиболее важными противопоказаниями к назначению трициклических антидепрессантов являются заболевания сердца, риск передозировки, закрытоугольная глаукома. С особой осторожностью трициклические антидепрессанты следует назначать пожилым людям: даже если

у них нет сопутствующих заболеваний, у них велик риск падений, вызванных ортостатической гипотензией. С осторожностью назначают эти препараты и детям, учитывая возможный кардиотоксический эффект, а также под-росткам в связи с относительно высоким риском передозировки в этой возрастной группе.

При интоксикации трициклическими антидепрессантами наибольшая опасность связана с нарушением сердечной проводимости и развитием угрожающей жизни аритмии.

Азапионы – класс лекарственных препаратов с высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам, расположенным на теле и окончаниях серотонинергических нейронов, а также на дендритах постсинаптических нейронов, с которыми контактируют серотонинергические клетки [13].

Из группы азапионов в клинической практике в настоящее время применяется бупирон (Спитомин), который первично зарегистрирован как препарат для лечения генерализованного тревожного расстройства. Бупирон не уступает по эффективности бензодиазепинам при этом заболевании, хотя действует не столь быстро, как они. В первые 2–3 недели лечения в случае выраженной тревоги возможно комбинирование бупирона с небольшими дозами тофизопама или другого бензодиазепина. Рандомизированное клиническое испытание продемонстрировало эффективность бупирона и при большой депрессии, особенно если та сопровождалась выраженной тревогой. В рандомизированном исследовании показано также, что бупирон уменьшает тревогу у больных алкоголизмом, страдающих коморбидным генерализованным тревожным расстройством [3, 15].

При применении азапионов не возникают толерантность, лекарственная зависимость, психомоторные и когнитивные побочные эффекты, характерные для бензодиазепинов, а при прекращении приема – синдром отмены. В отличие от трициклических антидепрессантов, азапионы не оказывают неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее при их приеме возможны желудочно-кишечные нарушения, головная боль, иногда беспокойство, раздражительность и нарушения сна. Эти побочные эффекты редко бывают столь выраженными, что требуют отмены препарата.


Другие препараты. β-адреноблокаторы сравнительно малоэффективны как при паническом, так и при генерализованном тревожном расстройстве. Возможно, единственное установленное показание для β-адреноблокаторов – ситуативная тревога («тревога исполнения»), возникающая, например, во время экзамена или публичного выступления и являющаяся специфической формой социальной фобии. Основное преимущество этих препаратов перед бензодиазепинами заключается в минимальном влиянии на когнитивные функции. При «тревоге исполнения» β-адреноблокаторы назначаются однократно, но при необходимости возможен повторный прием.

Нефармакологические методы лечения тревоги. Для лечения тревоги могут применяться гипнотерапия, кинезиотерапия, психодинамическая и когнитивная поведенческая психотерапия. Наиболее опробованным методом является

Таблетки 50 мг №20 и №60

Грандаксин®

ТОФИЗОПАМ

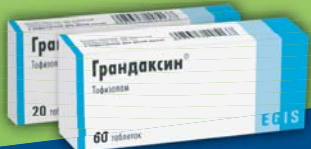


ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата
ГРАНДАКСИН® (тофизопам)**


Форма выпуска. Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатия, нервные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными неврологическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **Способ применения и дозы.** Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза. **Противопоказания.** Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. **С осторожностью.** Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. **Побочные эффекты.** Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



Реклама

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».
Представительство в России.
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

когнитивная поведенческая психотерапия. Она предполагает влияние на когнитивные установки (представления, верования, предрассудки и т. д.), связанные со специфическими симптомами у данного конкретного больного. Больные обучаются распознавать патологические когнитивные установки, сопровождающие тревогу, например, больные должны осознать, что они избыточно реагируют на нормальную висцеральную или соматосенсорную афферентацию. Затем больных обучают методикам, позволяющим уменьшить тревогу (например, дыхательным или релаксирующим упражнениям). Наконец, больным рекомендуют представить себе ситуацию, вызывающую тревогу, или реально оказаться в такой ситуации и на практике применить освоенные методики по борьбе с тревогой. Причем степень нагрузки во время подобной функциональной тренировки должна постепенно нарастать [11].

Больные с недавно возникшей тревогой должны подвергаться тщательному физикальному осмотру с целью выявления признаков соматических или неврологических заболеваний, способных вызвать симптомы тревожных расстройств. Большое значение для выбора терапии имеет также тщательно собранный анамнез о препаратах, которые больной принимает в настоящее время и которые он принимал в прошлом. При подозрении на злоупотребление психотропными средствами необходимо лабораторное исследование.

Правильный выбор препарата возможен только после установления точного диагноза, распознавания коморбидных состояний, сопутствующих соматических заболеваний. Например, у больных с тревожным расстройством нередко встречается депрессия, только при ее распознавании и коррекции лечение будет успешным. Кроме того, тревожные расстройства часто осложняются формированием зависимости от психотропных препаратов, что требует особого подхода к лечению [4, 20].

При ситуативном или первичном тревожном расстройстве могут быть назначены бензодиазепины коротким курсом, однако они неэффективны, если тревожное расстройство сочетается с депрессией, и нецелесообразны у больных, злоупотребляющих психотропными веществами. При необходимости более длительной терапии целесоо-

бразно назначение бупирона. СИОЗС являются препаратами выбора в тех случаях тревожного расстройства, когда оно сопровождается симптомами депрессии, социальной фобией или частыми паническими атаками [4, 6].

У пожилых следует избегать бензодиазепинов, образующих активные метаболиты, которые могут накапливаться в организме. В этой возрастной группе предпочтительнее использовать тофизопам или бупирон, а из бензодиазепинов – лоразепам или алпразолам.

При тревожном расстройстве применяются и трициклические антидепрессанты (например, кломипрамин). Из-за риска побочных эффектов и медленного развития эффекта они не считаются препаратом выбора. Однако их целесообразно использовать при неэффективности азапиринов и наличии противопоказаний к применению бензодиазепинов.

Хотя у большинства пациентов можно добиться улучшения с помощью препаратов первого или второго ряда, встречаются и резистентные случаи. При низкой эффективности терапии необходимо поискать у больного коморбидные состояния, которые могут потребовать изменений в схеме лечения. Например, у резистентного больного, имеющего проявления социальной фобии или панические атаки, выбор должен быть сделан в пользу ингибиторов МАО. При наличии признаков биполярного расстройства в схему лечения целесообразно добавить нормотимики.

При тревожных расстройствах у больных с соматическими заболеваниями в основе лечения должна лежать адекватная терапия первичной болезни. При этом может потребоваться и вспомогательная анксиолитическая терапия, проводимая с учетом клинической ситуации. Например, при тревоге у больных с тиреотоксикозом особенно часто дополнительно применяют бензодиазепины, однако при развитии ажитации возможно и кратковременное назначение антипсихотиков. При соматических заболеваниях бензодиазепины следует использовать с особой осторожностью из-за возможности усугубления их течения. В этой ситуации, а также в легких и умеренных случаях тревожного расстройства, особенно при выраженных соматоформных проявлениях и нежелательности седативного эффекта, наиболее предпочтительно применение тофизопам. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Окнин В. Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств. *Лечение нервных болезней*, 2001, 2(1): 24-27.
2. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты). 1997. СПб. С. 304.
3. Вейн А.М., Рябус М.В. Грандаксин в лечении эпизодической головной боли напряжения. *Лечение нервных болезней*, 2000, 1(1): 14-16.
4. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М. Восток. 1996. 288 с.
5. Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Лечение нервных болезней*, 2001, 2, 3(5): 29-31.
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, UK, BMJ Group and RPS Publishing, 2010: 212.
7. DSM-V. APA, 2013.
8. Chopin P, Stenger A, Couzinier JP, Briley M. Indirect dopaminergic effects of tofisopam, a 2,3-benzodiazepine, and their inhibition by lithium. *J. Pharm. Pharmacol*, 1985, 37(12): 917-9.
9. Holt RIG, Maj M (eds). Comorbidity of Mental and Physical Disorders. *Key Issues Ment Health. Basel, Karger*, 2015, 179: 81087.
10. Horvth EJ, Horvth K, Hmori T, Fekete MI, Silyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 2000, 60(4): 309-42.
11. Kanto J, Kangas L, Leppnen P, Mansikka M, Sibakov ML. Toftzopam: a benzodiazepine derivative without sedative effect. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1982, 20(7): 309-12.
12. Kato R, Ooi K, Ueno K. A case in which tofisopam was effective for treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Yakugaku Zasshi*, 2003, 123(5): 365-8.
13. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*, 2012, 1461: 111-118.
14. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, et al. Correlates of benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71: 263-272.
15. Menkes DB. Buspirone augmentation of sertraline. *Br J Psychiatry*, 1995, 166: 823-824.
16. Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull*, 2005, 135: 785-795.
17. Pakkanen B, Kanto J, Kangas L, Mansikka M. Comparative study of the clinical effects of tofisopam, nitrazepam and placebo as oral pre-medication. *Br J Anaesth*, 1980, 52(10): 1009-12.
18. PetTicz L. Pharmacologic effects of tofisopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung*, 1993, 63(2): 79-82.
19. Saano V, Tacke U, Sopanen L, Airaksinen MM. Tofisopam enhances the action of diazepam against tremor and convulsions. *Med Biol*, 1983, 61(1): 49-53.
20. Sramek JJ, Hong WW, Hamid S, Nape B, Cutler NR. Meta-analysis of the safety and tolerability of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder. *Drug Saf*, 1997, 16: 118-132.