

Проблема назначения анксиолитиков при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд невролога и кардиолога

Роль тревожных расстройств в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, их взаимосвязь и эффективные стратегии лечения коморбидных пациентов обсуждаем с нашими экспертами:

Ольга Дмитриевна Остроумова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, председатель рабочей группы «Кардионеврология» Российского кардиологического общества (РКО), член президиума Московского общества кардиологов, председатель Московского регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Владимир Анатольевич Парфенов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Addressing the issue of anxiolytics prescription in cardiovascular diseases: A perspective from the neurologist and cardiologist

The role of anxiety disorders in the onset and progression of cardiovascular diseases, the relationship between them, and effective treatment strategies for comorbid patients have been discussed with our experts:

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of the RSC Working Group on Cardioneurology, Member of the Presidium of the Moscow Society of Cardiology, Chairman of the Moscow Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RNMOT).

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Психические расстройства, включая тревожные, депрессивные и другие расстройства, широко распространены в популяции, их глобальное бремя для общества постоянно растет [1]. Психические расстройства повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность при ССЗ, вероятность плохого прогноза ССЗ и развития побочных эффектов [2]. С другой стороны, ССЗ повышают риск возникновения психических расстройств, поэтому имеется несомненное взаимное усиление двух заболеваний [1].

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении десятилетий удерживают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения. Несмотря на впечатляющие успехи в коррекции артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, курения и сахарного диабета, бремя кардиоваскулярной патологии остается

крайне высоким [3]. Это обстоятельство стимулирует поиск дополнительных, потенциально модифицируемых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия накоплена обширная доказательная база, свидетельствующая о значимой роли в развитии ССЗ психосоциальных факторов, и в частности тревожных расстройств. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [3], распространенность тревожных расстройств в общей популяции варьирует от 12 до 27%, при этом отдельные симптомы тревоги регистрируются у трех четвертей населения, что обуславливает важность этой проблемы для современного здравоохранения [4].

Проблему коморбидности тревожных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиологические механизмы их взаимосвязи, оптимальные терапевтические стратегии с акцентом на безопасность и эффективность психофармакотерапии в кардиологической практике мы обсудим с позиции неврологии и кардиологии.

Коморбидность тревожных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний – что известно на сегодняшний день?

О.Д. Остроумова:

– Связь между тревожными расстройствами и сердечно-сосудистой патологией носит устойчивый двунаправленный характер, подтвержденный многочисленными эпидемиологическими исследованиями различных дизайнов [4, 5].

Проспективные исследования демонстрируют, что наличие тревоги у исходно здоровых лиц повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Крупный метаанализ, включивший 20 исследований с общим числом участников около 250 тыс. человек, показал, что высокий уровень тревоги ассоциирован с повышением риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) на 26% и риска сердечной смерти на 48% [7]. Данные национальных регистров также подтверждают эту связь: у лиц с диагностированным тревожным расстройством риск развития острого инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе возрастает более чем в два раза [4, 7].

Распространенность тревожных расстройств среди лиц с кардиоваскулярной патологией составляет, согласно данным метаанализа, приблизительно 16% [4]. Особенно высокими показателями у пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события: после острого коронарного синдрома или операции аортокоронарного шунтирования частота клинически выраженной тревоги достигает 20–40% [4, 8].

В ходе многоцентрового исследования КОМЕТА (Клиникоэпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) [9], охватившего период 2016–2017 гг., с участием клинических центров из 30 российских городов были обследованы 2 775 лиц в возрасте 55–96 лет. Распространенность АГ в данной выборке составила 60,8%, сочетание АГ с ИБС наблюдалось у 36,6% респондентов, тогда как изолированная ИБС встречалась лишь в 2,6% случаев. Анализ психоэмоционального статуса этих пациентов с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) продемонстрировал, что клинически значимые проявления тревоги (свыше 11 баллов) фиксировались у 25,5% пациентов, а субклинический уровень тревожности (8–10 баллов) – у 21,7% участников [9].

Следует отметить, что около половины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих тревожное расстройство, страдают также депрессивным расстройством [5]. Эта комбинация представляет собой крайне неблагоприятный прогностический фактор, повышая риск повторных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [5].

В.А. Парфенов:

– В течение всей жизни каждый четвертый человек страдает от тревожного расстройства, которое часто вызвано перенесенным тяжелым заболеванием. Инсульт представляет ведущую причину инвалидности в зрелом

возрасте и третью по частоте причину смертности после инфаркта и онкологических заболеваний [10]. В течение года более чем 25 млн людей переносят и около 6,5 млн умирают от инсульта [10]. Тревожное расстройство часто отмечается как в остром периоде инсульта, так и через месяцы и годы после его развития. Пациентов, перенесших инсульт, беспокоит страх повторного инсульта, утрата работы, нарушения функциональной активности, страх падений и многое другое. Тревожное расстройство существенно снижает качество жизни больных инсультом [11].

По данным метаанализа, тревожное расстройство обнаруживается в среднем у 29,3% пациентов в течение первого года с момента инсульта, оно отмечается в 36,7% случаев в первые 2 нед. инсульта, в 24,1% случаев в период от 2 нед. до 3 мес., в 23,8% случаев в период от 3 до 12 мес. [12]. Тревожное расстройство обнаруживается у 18,4% пациентов, которые находятся в реабилитационных центрах, и значительно чаще – у 37% пациентов с инсультом в популяционных исследованиях [12].

Что такое тревога и чем она опасна?

О.Д. Остроумова:

– Тревога представляет собой эмоциональное состояние, характеризующееся ощущением неопределенной угрозы, внутреннего напряжения, беспокойства и опасений по поводу будущих событий и в физиологических пределах выполняет адаптивную функцию, мобилизуя ресурсы организма в потенциально опасных ситуациях [5, 13]. Однако, когда интенсивность, частота или длительность тревожных переживаний перестают соответствовать объективной ситуации, она приобретает патологический характер и оказывает крайне негативное влияние, в т. ч. на физическое состояние организма, проявляясь в первую очередь дисфункцией вегетативной нервной системы. Тревога может привести к развитию стойкой АГ, нестабильности атеросклеротических бляшек и ассоциироваться с повышенным риском острых коронарных событий [5]. Тревожные расстройства занимают третье место по значимости среди известных факторов риска развития ИБС и АГ [5]. До 80% пациентов с нарушениями ритма сердца имеют расстройства нервно-психической сферы, проявляющиеся тревожно-депрессивным синдромом [3].

В рамках длительного (32 года) проспективного наблюдения за когортой пожилых участников (средний возраст 60 лет, n = 735) в исследовании Normative Aging Study (США) [14] изучалась прогностическая значимость тревожных расстройств. Наличие тревоги коррелировало с почти двукратным увеличением вероятности летального исхода от инфаркта миокарда, а риск внезапной сердечной смерти возрастал в 4,5 раза [14].

В.А. Парфенов:

– Различные стрессовые события в жизни, такие как потеря работы, бедность, проживание с конфликтными соседями, социальная изоляция, приводят к развитию или усилению как тревожных, так и ССЗ [15]. Острые и хронические стрессовые события достоверно повышают риск

возникновения ССЗ [15]. Повышенная тревожность и депрессия негативно влияют на поведение пациентов, перенесших инсульт, снижают их приверженность к регулярному приему лекарственных средств, лечебным упражнениям и другим реабилитационным мероприятиям, приводят к существенному снижению качества жизни пациентов [16].

Каковы ключевые механизмы влияния тревоги на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний?

О.Д. Остроумова:

— Влияние тревоги на сердечно-сосудистую систему реализуется через сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических процессов [17]. Ключевую роль в реализации «кардиотоксических» эффектов тревоги играет дисбаланс вегетативной нервной системы с развитием гиперсимпатикотонии и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Вследствие этого у пациентов с тревожными расстройствами наблюдается персистирующее повышение уровня циркулирующих катехоламинов (адреналина, норадреналина) и кортизола. Гиперсимпатикотония приводит к гемодинамическим нарушениям, повышая потребность миокарда в кислороде, а также увеличивая постнагрузку на левый желудочек на фоне вазоконстрикции и индукции АГ [4]. Крупное проспективное исследование National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) выявило взаимосвязь повышенного уровня тревожности с развитием АГ у взрослого населения среднего возраста [18, 19].

Важно подчеркнуть, что повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, С-реактивный белок) на фоне стресса сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, снижением биодоступности оксида азота и ускорением атерогенеза [5]. Эти изменения создают условия для развития ишемии, особенно при наличии коронарного атеросклероза. Кроме того, высокий уровень тревожности взаимосвязан с повышенной сердечно-сосудистой реактивностью на стресс и ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, снижением вариабельности сердечного ритма и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

Активация симпатической системы повышает агрегационную способность тромбоцитов и увеличивает вязкость крови, создавая предпосылки для тромбообразования и предрасполагая к возникновению острых коронарных событий [5].

В.А. Парфенов:

— Постинсультное тревожное расстройство существенно ухудшает течение заболевания, негативно влияет на процессы реабилитации, снижает качество жизни, при этом оно реже диагностируется у больных, перенесших инсульт, чем другие психические расстройства [20]. Развитие как постинсультной тревожности, так и депрессии связывается с физиологическими, психологическими и социальными факторами, выяснение и коррекция которых могут улучшить процессы восстановления после инсульта [21].

Как тревога влияет на поведенческие особенности пациентов?

О.Д. Остроумова:

— Тревога ассоциирована со снижением приверженности (комплаентности) лечению [5]. Пациенты с тревожными расстройствами чаще нарушают режим приема кардиотропных препаратов, игнорируют рекомендации по изменению образа жизни и реже посещают врачебные осмотры. Среди поведенческих паттернов, ассоциированных с тревожными расстройствами и способных повышать риски сердечно-сосудистых заболеваний, выделяют табакокурение с формированием стойкой зависимости [22], злоупотребление спиртными напитками [23], а также гиподинамию [24]. На сегодняшний день доказано, что купирование тревожной симптоматики способствует улучшению комплаентности, в т. ч. к приему таких жизненно важных средств, как антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статины [9].

В.А. Парфенов:

— Тревожное расстройство часто сочетается с когнитивными нарушениями, а также с другими психическими нарушениями, включая депрессию, апатию, бессонницу, что еще в большей степени негативно влияет на качество жизни и функциональное состояние больного после инсульта [20]. В целом психические расстройства после перенесенного инсульта во многих случаях в большей степени негативно влияют на поведение пациента, его социальную и бытовую активность, чем имеющиеся двигательные, речевые и чувствительные нарушения.

Каковы клинические проявления тревоги, которые диктуют необходимость проведения дифференциальной диагностики?

О.Д. Остроумова:

— Для большинства пациентов с тревожными расстройствами основной или даже единственной причиной обращения к врачу являются соматические жалобы. Особенно часто тревожные пациенты встречаются в кардиологической практике: у таких пациентов сохраняются сердечно-сосудистые симптомы, несмотря на традиционное медикаментозное лечение или отсутствие существенных диагностических данных, подтверждающих органическую патологию сердца. Клиническая картина соматизированной тревоги представлена широким спектром жалоб со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, такими как сердцебиение и тахикардия, боли в грудной клетке, повышение уровня артериального давления (АД), одышка и чувство нехватки воздуха [25].

Среди характерных соматических проявлений дисфункции вегетативной нервной системы в условиях тревожного расстройства выделяют повышенное потоотделение, головные боли, головокружение [26]. В клинической картине генерализованного тревожного расстройства преобладают такие соматовегетативные нарушения, как бессонница, внутренняя дрожь, миалгии [26].

Для пациентов с тревожными расстройствами характерна чрезмерная обеспокоенность своим физическим состоянием, потребность в тщательном медицинском обследовании и обсуждении полученных результатов с врачом. У пациентов встречаются тревожно-фобические расстройства, которые выражаются в виде страхов развития инсульта, инфаркта миокарда с риском инвалидизации и социальной дезадаптации, опасениями в отношении повторных госпитализаций [25].

В.А. Парфенов:

— Для постинсультного тревожного расстройства характерны беспокойство, страх, повышенная раздражительность и бессонница [21]. Беспокойство за свое состояние, повтор инсульта и возможность неполного восстановления представляют нормальную реакцию на перенесенное заболевание, оно не влияет негативно на реабилитацию после инсульта. Постинсультное тревожное расстройство проявляется чрезмерной акцентуацией на плохом прогнозе заболевания, включая возможность повторного инсульта, внезапной смерти, утраты профессиональной деятельности, социального статуса, полной зависимости от окружающих. падений [20]. Постинсультное тревожное расстройство чаще развивается при геморрагическом, чем при ишемическом, инсульте, поэтому геморрагический инсульт расценивается как фактор риска развития повышенной тревожности [27]. Увеличение возраста, сахарный диабет, артериальная гипертензия, выраженность инвалидности ассоциируются с повышенной тревожностью после инсульта, при этом не обнаружено влияния локализации поражения головного мозга, стороны поражения (левое или правое полушарие), пола пациента на развитие постинсультного тревожного расстройства [28]. В некоторых исследованиях отмечается более высокая частота повышенной тревожности у женщин, чем у мужчин, после инсульта, однако в других исследованиях не наблюдается этих различий, поэтому нет оснований расценивать женский пол как фактор риска развития постинсультного тревожного расстройства [20]. В одном исследовании отмечено увеличение частоты тревожного расстройства в группе пациентов молодого возраста, в которой развитие инсульта привело к существенной утрате семейной и социальной активности [29].

В чем состоят диагностические критерии и методы скрининга на тревогу?

О.Д. Остроумова:

— Одной из ключевых причин гиподиагностики тревожных расстройств в общемедицинской практике, и в кардиологии в частности, является феномен соматизации. Соматизация представляет собой процесс, при котором психологический дистресс выражается через физические симптомы [30]. Существует прямая зависимость между количеством необъяснимых соматических симптомов и вероятностью наличия тревожного расстройства: исследования показывают, что у пациентов с 2–3 соматическими симптомами частота выявления тревоги составляет около 7%, при наличии 4–5 симптомов она возрастает до 13%,

а у пациентов с 9 и более жалобами тревожное расстройство диагностируется почти в половине случаев [30]. Эта закономерность подчеркивает необходимость настороженности в отношении тревожных расстройств у пациентов с выраженным полиморфизмом жалоб, наличием атипичной симптоматики и необъяснимых симптомов (несмотря на проводимые диагностические мероприятия), неполноценного ответа на проводимое адекватное лечение, дезадаптивного поведения пациента, препятствующего профилактике и лечению имеющихся расстройств [31]. С целью диагностики тревожного расстройства в клинической практике широко используются валидированные скрининговые шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); Шкала тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI); Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) [32–34].

В.А. Парфенов:

— Диагноз постинсультного тревожного расстройства основывается на клинических данных, при этом наиболее часто обнаруживаются признаки генерализованного тревожного расстройства. Для быстрой диагностики удобна Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale). Увеличение среднего балла по подшкале тревожности в Госпитальной шкале тревожности и депрессии ассоциируется со снижением качества жизни пациентов с инсультом [11]. Мало данных о том, как часто тревожное расстройство у больных инсультом представляет следствие инсульта или отражает имеющееся до инсульта тревожное расстройство.

В чем заключаются общие принципы терапии коморбидных пациентов с тревожной и сердечно-сосудистыми заболеваниями?

О.Д. Остроумова:

— Высокая распространенность тревожных расстройств среди пациентов с кардиоваскулярной патологией и их существенное негативное влияние на качество жизни и прогноз обосновывают необходимость разработки и внедрения эффективных терапевтических стратегий. Оптимизация лечения тревоги способна не только улучшить повседневное функционирование пациентов, но и потенциально улучшить прогноз основного заболевания сердечно-сосудистой системы. Эффективная стратегия ведения коморбидного пациента требует мультидисциплинарного подхода, объединяющего усилия кардиологов, неврологов, психиатров, психотерапевтов [4]. Среди немедикаментозных подходов ведущая роль принадлежит когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [13], которая признана золотым стандартом психотерапевтического вмешательства при тревожных расстройствах.

В.А. Парфенов:

— Ведение пациентов, перенесших инсульт, включает лекарственные методы (антигипертензивные средства, при ишемическом инсульте – антитромботические средства, статины) и нелекарственные методы (отказ от курения

и злоупотребления алкоголя, регулярная физическая активность, правильное питание), которые направлены на профилактику повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. При сопутствующем депрессивном расстройстве наиболее часто назначаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако в тех случаях, когда имеется только тревожное расстройство, не доказана эффективность СИОЗС [20].

При ведении пациентов с постинсультной тревожностью могут быть эффективны образовательные программы и психологические методы терапии, включая когнитивно-поведенческую, поддерживающую, мотивационную и терапию осознанности [35]. Психологические методы терапии приводят как к уменьшению выраженности тревожных расстройств, так и к улучшению реабилитации пациентов после инсульта, повышению качества их жизни [16]. В качестве нелекарственных методов терапии постинсультной тревожности может быть использована психологическая стратегия решения проблем (ПСРП), которая направлена на развитие адаптивных навыков и установок для решения проблем пациента, перенесшего инсульт [36]. Считается, что механизм действия ПСРП связан с активацией миндалевидного тела, центра эмоций, мотивации и сознания в головном мозге [37].

Каковы подходы к медикаментозной терапии коморбидной тревоги у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

О.Д. Остроумова:

— При назначении медикаментозной терапии основные требования к психотропным препаратам в этой популяции включают высокую анксиолитическую эффективность, благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности, отсутствие негативных гемодинамических эффектов, минимальное влияние на проводимость и ритм сердца, отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий с кардиотропными лекарственными средствами [38].

Согласно современным клиническим рекомендациям, среди препаратов для лечения тревожных расстройств важное место отводится анксиолитикам, и внутри данной группы лекарственных средств бензодиазепиновые транквилизаторы на протяжении нескольких десятилетий остаются одним из наиболее востребованных классов препаратов [13].

Механизм их действия реализуется через взаимодействие с бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в состав гамма-аминомасляной кислоты типа A (ГАМК-A) – рецепторного комплекса, что потенцирует тормозное действие гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе [39]. Важным преимуществом бензодиазепинов является быстрое наступление терапевтического эффекта, часто после приема первой дозы, что делает их незаменимыми препаратами при лечении острых тревожных состояний и панических атак. В отличие от трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы классические бензодиазепины не оказывают существенного негативного влияния на

сердечно-сосудистую систему, что расширяет возможности их применения в соматической медицине [40].

Однако назначение бензодиазепинов требует тщательной оценки соотношения пользы и риска, особенно у пожилых пациентов, лиц с когнитивными нарушениями, заболеваниями печени и дыхательной недостаточностью. Ключевыми ограничителями длительного применения бензодиазепинов остаются риск формирования физической зависимости и синдром отмены при прекращении терапии [13]. При применении бензодиазепинов в средних и высоких дозах возможно угнетение дыхания [13]. Кроме того, следует избегать назначения бензодиазепинов пациентам с зависимостью в анамнезе, органическими поражениями мозга с когнитивными нарушениями. С осторожностью препараты применяют у пожилых лиц, пациентов с нарушением функции печени и легочными заболеваниями [13].

Кардиоваскулярные эффекты и безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов – на что обратить внимание?

О.Д. Остроумова:

— Крупные популяционные исследования, включавшие анализ национальных регистров пациентов, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировали, что применение бензодиазепинов в постинфарктном периоде ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [41]. У пациентов, принимающих бензодиазепины после инфаркта миокарда, не наблюдается повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем, а при использовании малых и средних доз отмечается улучшение исходов в виде снижения сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [41]. При этом зависимость «доза – эффект» носит нелинейный характер и имеет вид J-образной кривой: наилучшие результаты наблюдаются при использовании малых и средних доз (эквивалентных менее 5 мг диазепам), тогда как применение высоких доз нивелирует благоприятный эффект и может ассоциироваться с ухудшением прогноза, угнетением дыхания, когнитивными нарушениями, повышением риска падений и затруднением проведения кардиореабилитационных мероприятий.

В чем заключаются структурные особенности и фармакологический профиль атипичного бензодиазепинового анксиолитика тофизопам?

О.Д. Остроумова:

— Особое место в ряду бензодиазепиновых анксиолитиков занимает тофизопам, относящийся к структурно отличному классу 2,3-бензодиазепинов. В отличие от классических 1,4-бензодиазепинов молекула тофизопам характеризуется иным расположением атомов азота, что определяет его уникальные фармакологические свойства [42].

Доклинические исследования показывают, что тофизопам или его метаболиты и другие 2,3-бензодиазепины не связываются непосредственно с теми же местами связывания, что и 1,4-бензодиазепины на ГАМК-рецепторах в центральной нервной системе, а их места связывания локализованы преимущественно в проекциях нейронов стриатума, в базальных ганглиях, гиппокампе, т. е. лимбической системе, в которой ГАМК-рецепторы представлены преимущественно ω -2 (α -2) подтипом субъединиц и опосредуют противотревожный эффект [40, 43–45].

Помимо анксиолитического эффекта препарат обладает способностью модулировать дофаминергическую передачу, демонстрируя смешанные свойства агониста и антагониста дофаминовых рецепторов. Дополнительными механизмами действия являются избирательное ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы 2, 4 и 10-го типов, а также влияние на периферические ГАМК-рецепторные комплексы и факторы иммунитета. В экспериментальных исследованиях на модели изопре-налин-индуцированного инфаркта миокарда тофизопам продемонстрировал противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [46].

Каковы преимущества тофизопам у коморбидных пациентов?

О.Д. Остроумова:

— Клинически значимой особенностью тофизопам является отсутствие седативных и миорелаксирующих эффектов, характерных для классических бензодиазепинов [40]. Препарат не нарушает когнитивные функции, психомоторную деятельность и может применяться у амбулаторных пациентов, продолжающих профессиональную деятельность. Тофизопам оказывает легкое стимулирующее действие, что способствует определенной поведенческой коррекции [25]. Важнейшим преимуществом тофизопам перед классическими бензодиазепинами выступает отсутствие риска формирования физической и психической зависимости, а также синдрома отмены после прекращения терапии. Многократный прием не приводит к развитию толерантности, что выгодно отличает препарат от других представителей класса и позволяет использовать его для длительного применения [25]. Тофизопам оказывает значимый эффект в отношении вегетативных расстройств, сопровождающих тревогу, что имеет первостепенное значение для пациентов с кардиоваскулярной патологией [25, 40].

Чем подтверждается клиническая эффективность тофизопам у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тревогой?

О.Д. Остроумова:

— Данные клинических исследований убедительно свидетельствуют о значительном эффекте и благоприятном профиле безопасности тофизопам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной тревогой [43, 46]. По результатам проведенного

исследования [47] включение тофизопам в схему антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и коморбидными тревожными расстройствами позволяет достичь устойчивого контроля АД на всех этапах наблюдения. Такой подход не только ускоряет наступление гипотензивного эффекта, но и уменьшает суточные колебания АД, наряду с полноценным купированием проявлений тревоги [47].

В ходе другого 3-месячного проспективного сравнительного исследования [48] с участием 30 пациентов (средний возраст 59,7 года), страдающих сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, были проанализированы эффекты тофизопам и гидроксизина. Характеристика выборки отличалась высокой частотой коморбидной патологии: АГ наблюдалась у 95% испытуемых, ожирение – у 90%.

Применение тофизопам (в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 3 мес.) вело к статистически значимому уменьшению психологических симптомов тревоги (инсомнии, беспокойства, раздражительности) и сопровождалось статистически значимым регрессом психологических проявлений тревоги и стабилизацией показателей реактивной тревожности. Интеграция тофизопам в схему стандартной антигипертензивной терапии не только эффективно устраняла тревожную симптоматику, но и способствовала снижению показателей систолического и диастолического АД, более быстрому достижению целевого АД с одновременным уменьшением его суточных колебаний (вариабельности АД). У пациентов также отмечалась положительная динамика в виде урежения ЧСС [47]. Дополнительно отмечалось положительное влияние на углеводный обмен с уменьшением концентрации гликированного гемоглобина, что в комплексе позволяло говорить о снижении суммарного сердечно-сосудистого риска [48].

Сравнительный анализ выявил превосходство тофизопам над гидроксизин в степени влияния на уровень диастолического АД и ЧСС. Наблюдение в течение месяца после отмены препарата не выявило возврата тревожных расстройств, что подтверждает устойчивость терапевтического ответа тофизопам и отсутствие «синдрома отмены». Динамическое наблюдение за когнитивными функциями не выявило признаков их угнетения на фоне приема тофизопам, что в очередной раз свидетельствует о высоком уровне безопасности данной терапии [48].

Профиль безопасности терапии анксиолитиками определяется и возможностью их влияния на продолжительность интервала QT, что характерно для ряда психотропных препаратов [49, с. 196–217]. Интервал QT представляет собой стандартный электрокардиографический параметр, отражающий электрическую систолу желудочков сердца. На ЭКГ его продолжительность (в секундах) измеряется от начальной точки зубца Q до окончания зубца T, т. е. до момента возвращения его нисходящей части на изоэлектрическую линию. С электрофизиологической точки зрения данный интервал суммирует во времени два последовательных процесса: деполяризацию (изменение трансмембранного потенциала кардиомиоцитов при возбуждении) и реполяризацию (восстановление исходного заряда клеток миокарда). Эти процессы обеспечиваются скоординированной работой ионных

каналов: фаза деполяризации зависит от активации быстрых натриевых каналов, тогда как реполяризация обусловлена открытием калиевых каналов. Следовательно, дисфункция натриевых или калиевых каналов замедляет реполяризацию миокарда, что клинически проявляется удлинением интервала QT на электрокардиограмме [49].

Удлинение интервала QT создает условия для развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (Torsades de Pointes, TdP), которая в 20% может трансформироваться в фибрилляцию желудочков с летальным исходом. Риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» возрастает при увеличении QT более 500 мс или его приросте более чем на 60 мс от исходного уровня [49 с. 340–367].

Причины удлинения интервала QT подразделяются на врожденные (связанные с генными мутациями) и приобретенные [49]. К приобретенным факторам относят электролитные нарушения, патологию ЦНС, ишемическую болезнь сердца, эндокринные заболевания и, что особенно важно, прием лекарственных средств [49].

Перечень препаратов, используемых в кардиологической практике и способных вызывать данный эффект, включает не только антиаритмические средства, антиангинальные, диуретики (исключение – калийсберегающие), но и препараты других фармакологических групп, такие как антибактериальные, противогрибковые, противоопухолевые, противодементные, антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики и др. [49].

Все лекарственные средства разделены на 4 категории в зависимости от степени риска: с доказанным риском развития тахикардии типа «пируэт», с вероятным риском развития тахикардии типа «пируэт», с условным риском (например, при передозировке или врожденном синдроме) развития тахикардии типа «пируэт», а также препараты, которых следует избегать пациентам с врожденным удлинением интервала QT [49].

Необходимо отметить, что с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QTс/тахикардией типа «пируэт» ассоциирован прием более 200 медикаментов самых разных групп. Среди препаратов, удлиняющих интервал QTс и повышающих риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», к первой группе (т. е. с доказанным риском развития тахикардии типа «пируэт») относятся в т. ч. антиаритмические препараты (например, амиодарон, прокаинамид, соталол), многие антибиотики (азитромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, эритромицин и др.), противогрибковые (флуконазол) лекарственные средства [49]. Ко второй группе (с возможным риском развития тахикардии типа «пируэт») относятся, в частности, некоторые дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (лацидипин, никардипин), а также ряд противоопухолевых средств, некоторые иммунодепрессанты, опиоидные наркотические анальгетики, ряд антипсихотических препаратов, антидепрессантов, антибактериальных и противовирусных препаратов [49]. К третьей группе препаратов (применение ассоциировано с условным риском развития тахикардии типа «пируэт») относятся некоторые антиаритмические (пропафенон, дилтиазем), антиангинальные (ивабрадин, ранолазин)

лекарственные средства, тиазидные (гидрохлоротиазид), тиазидоподобные (индапамид), петлевые (фуросемид, торасемид) диуретики, ряд анксиолитических и антипсихотических препаратов, некоторые антидепрессанты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклических, некоторые противодементные (галантамин) препараты, ряд антибактериальных, противопаразитарных, противогрибковых препаратов, некоторые противовирусные препараты и блокаторы H2-гистаминовых рецепторов, а также многие ингибиторы протонной помпы [49].

Следует указать, что анксиолитик гидроксизин относится к третьей категории – лекарственным средствам, применение которых ассоциировано с условным риском развития тахикардии типа «пируэт» с уровнем доказательности В (уровень доказательности В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований «случай – контроль», метаанализов и(или) постмаркетинговых исследований) [49]. Важно отметить, что риски развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» возрастают при передозировке гидроксизина, назначении его пациентам с брадикардией, электролитными нарушениями, а также, что крайне важно при ведении полиморбидных пациентов, при применении совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QTс [49].

В то же время тофизопам не оказывает влияния на продолжительность интервала QT, что определяет высокий профиль безопасности проводимой терапии и делает предпочтительным его назначение полиморбидным пациентам с сочетанием тревожных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [50].

В кардиологической практике нашел широкое применение «дневной» транквилизатор Грандаксин® (EGIS Pharmaceuticals, PLC; Венгрия), представляющий собой атипичное производное бензодиазепина. Препарат начинает действовать уже с первой дозы, через 60 мин, оказывая мощное противотревожное и умеренно активирующее действие, без седации и миорелаксации. При приеме препарата Грандаксин® в терапевтических дозах не формируется физической или психической зависимости, не наблюдается синдрома отмены. Помимо этого, Грандаксин обладает отчетливым вегетостабилизирующим эффектом [40, 42]. Кроме того, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата обеспечивают высокий уровень приверженности пациентов к лечебному режиму [40, 47].

В.А. Парфенов:

– При постинсультном тревожном расстройстве применение Грандаксина целесообразно в комплексной терапии, включающей образовательную программу, регулярную физическую активность и при возможности психотерапевтические методы. В тех случаях, когда у пациента имеется сочетанное депрессивное расстройство, целесообразна комбинация Грандаксина с СИОЗС. Если у пациента имеется только тревожное расстройство, то возможно применение Грандаксина без СИОЗС.

В нашей стране имеется положительный опыт применения Грандаксина при постинсультном тревожном расстройстве у 83 больных (36% мужчин, средний возраст $53 \pm 1,2$ года) [50]. Пациенты получали Грандаксин по 100 мг утром и днем в течение 3 нед. После курса лечения количество пациентов с высоким уровнем тревожности уменьшилось на 53%; а количество больных с умеренным и низким уровнем тревожности увеличилось на 8 и 17% соответственно, при этом не отмечено негативного влияния лечения на когнитивные функции пациентов. Авторы делают заключение о высоком эффекте Грандаксина у пациентов с постинсультным тревожным расстройством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные научные данные убедительно свидетельствуют о том, что тревожные расстройства являются значимым, независимым и потенциально модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Связь между тревогой и сердечно-сосудистыми заболеваниями носит комплексный двунаправленный характер, реализуясь через биологические (нейроэндокринные, воспалительные, гемостазические, вегетативные) и поведенческие механизмы.

Высокая распространенность тревоги у кардиологических пациентов и ее неблагоприятное прогностическое значение диктуют необходимость пересмотра существующих подходов к ведению данной категории больных. Интеграция скрининговых программ для выявления

тревожных и депрессивных расстройств в рутинную практику кардиологов и врачей первичного звена является насущной необходимостью. Особое внимание следует уделять пациентам с множественными, необъяснимыми соматическими жалобами, за которыми может скрываться недиагностированная тревога.

Эффективная стратегия ведения коморбидного пациента требует мультидисциплинарного подхода. При выборе фармакотерапии коморбидных тревожных расстройств следует учитывать эффективность и безопасность психотропных препаратов.

Применение препарата Грандаксин® у данной категории больных сопровождается формированием отчетливого и пролонгированного селективного анксиолитического эффекта в сочетании с выраженным вегетостабилизирующим эффектом. Благоприятный профиль безопасности препарата Грандаксин®, включающий хорошую переносимость, отсутствие когнитивных нарушений и синдрома отмены, обосновывает целесообразность его назначения для коррекции тревожных состояний у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Совокупность указанных свойств позволяет рассматривать Грандаксин® как препарат выбора при ведении полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста в общетерапевтической практике и в практике врачей-кардиологов.

Материал подготовила Е.Ю. Эбзеева

Поступила / Received 18.02.2026

Принята в печать / Accepted 16.03.2026



Список литературы / References

- Vaccarino V, Prescott E, Shah AJ, Bremner JD, Raggi P, Dobilien O et al. Mental health disorders and their impact on cardiovascular health disparities. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;56:101373. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101373>.
- Michal M, Beutel M. Mental disorders and cardiovascular disease: what should we be looking out for? *Heart*. 2021;107(21):1756–1761. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316379>.
- Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):524–537. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.03.007>.
- Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1295–1302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>.
- Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):120. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0800-3>.
- Todaro JF, Shen BJ, Raffa SD, Tilkeimer PL, Niaura R. Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27(2):86–91. <https://doi.org/10.1097/O1.HCR.0000265036.24157.e7>.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>.
- Haftgoli N, Favrat B, Verdon F, Vaucher P, Bischoff T, Burnand B, Herzig L. Patients presenting with somatic complaints in general practice: depression, anxiety and somatoform disorders are frequent and associated with psychosocial stressors. *BMC Fam Pract*. 2010;11:67. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-67>.
- Pogosova N, Boytsov S, De Bacquer D, Sokolova O, Ausheva A, Kursakov A, Saner H. Factors Associated with Anxiety and Depressive Symptoms in 2775 Patients with Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results from the COMETA Multicenter Study. *Glob Heart*. 2021;16(1):73. <https://doi.org/10.5334/gh.1017>.
- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45:161–176. <https://doi.org/10.1159/000441085>.
- Donnellan C, Hickey A, Hevey D, O'Neill D. Effect of mood symptoms on recovery one year after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1288–1295. <https://doi.org/10.1002/gps.2482>.
- Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen KS. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(9):769–778. <https://doi.org/10.2340/16501977-2384>.
- Васильева АВ, Зинченко ЮП, Исаева ЕР, Караваева ТА, Мизинова ЕБ, Мосолов СН и др. *Генерализованное тревожное расстройство: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation*. 1994;90(5):2225–2229. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.5.2225>.
- Vaccarino V, Bremner JD. Stress and cardiovascular disease: an update. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(9):603–616. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01024-y>.
- Zhao B, Yao Y, Gao T. The effect of psychological intervention on the quality of life and rehabilitation outcome of stroke patients with anxiety and depression: A systematic review. *Medicine*. 2024;103(45):e40439. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040439>.
- Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):524–537. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.03.007>.
- Shah RM, Doshi S, Shah S, Patel S, Li A, Diamond JA. Impacts of Anxiety and Depression on Clinical Hypertension in Low-Income US Adults. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):337–342. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00584-3>.
- Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*. 2000;62(2):188–196. <https://doi.org/10.1097/00006842-200003000-00006>.
- Zhou J, Fangma Y, Chen Z, Zheng Y. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging Dis*. 2023;14(6):2127–2152. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0310-2>.
- Lei XY, Chen LH, Qian LQ, Lu XD. Psychological interventions for post-stroke anxiety and depression: Current approaches and future perspectives. *World J Psychiatry*. 2025;15(6):103270. <https://doi.org/10.5498/wjpv.15.6.103270>.

22. Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, Höfler M, Lieb R. Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):692–700. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.692>.
23. Hoertel N, Le Strat Y, De Maricourt P, Limosin F, Dubertret C. Are subjects in treatment trials of panic disorder representative of patients in routine clinical practice? Results from a national sample. *J Affect Disord*. 2013;146(3):383–389. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.023>.
24. Muotri RW, Bernik MA. Panic disorder and exercise avoidance. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(1):68–75. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1012>.
25. Эбзеева ЕЮ, Миронова ЕВ, Долдо НМ. Тревожные расстройства в практике врача первичного звена. *Поликлиника*. 2023;3(2):55–58. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_55-59.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_55-59.pdf).
26. Эбзеева ЕЮ, МIRONOVA EV, Doldo NM. Anxiety disorders in the practice of a primary care physician. *Poliklinika*. 2023;3(2):55–58. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_55-59.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_55-59.pdf).
27. Эбзеева ЕЮ, Полякова ОА. Тревожные расстройства и нарушения сна. *Медицинский совет*. 2022;16(11):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.
28. Wang J, Zhao D, Lin M, Huang X, Shang X. Post-stroke Anxiety Analysis via Machine Learning Methods. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:657937. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.657937>.
29. Almhawi KA, Alazrai A, Kanaan S, Shyyab AA, Oteir AO, Mansour ZM, Jaber H. Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: A cross-sectional study. *Neuropsychol Rehabil*. 2021;31:1091–1104. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1760893>.
30. Gelenberg AJ. Psychiatric and Somatic Markers of Anxiety: Identification and Pharmacologic Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2(2):49–54. <https://doi.org/10.4088/pcc.v02n0204>.
31. Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Миронова ЕВ, Долдо НМ. Психологический стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2022;16(23):110–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-110-116>.
32. Васильева АВ. Использование мобильного приложения «Невросканер» в диагностике тревожных расстройств и выборе терапии. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/author/11578820>.
33. Васильева АВ. Актуальные проблемы диагностики депрессивных расстройств. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
34. Иванова ЛА. Терапия тревожных расстройств в общесоматической практике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-2):121–124. https://doi.org/10.12737/article_5a3a0e7b6a3885.64967546.
35. Nungulo VN, Gonçalves M, Henriques MA, Baixinho CL. Effectiveness of psychoeducational intervention in promoting post-stroke self-care: a systematic literature review. *Front Rehabil Sci*. 2025;6:1569526. <https://doi.org/10.3389/freesc.2025.1569526>.
36. Le HT, Honma K, Annaka H, Sun S, Nomura T. Effectiveness of Problem-Solving Therapy in Improving Patient Mental Health, Function, Quality of Life, and Mortality Post-Stroke: A Systematic Review. *Behav Sci*. 2024;14(6):446. <https://doi.org/10.3390/bs14060446>.
37. Domínguez-Borrás J, Vuilleumier P. Amygdala function in emotion, cognition, and behavior. *Handb Clin Neurol*. 2022;187:359–380. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00015-8>.
38. Wu CK, Huang YT, Lee JK, Jimmy Juang JM, Tsai CT, Lai LP et al. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: a national wide assessment. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):496–502. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.918>.
39. Horváth EJ, Horváth K, Hámori T, Fekete MI, Sólyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*. 2000;60(4):309–342. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00020-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00020-9).
40. Левин ОС. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(10):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-36-40>.
41. Wu CK, Huang YT, Lee JK, Jimmy Juang JM, Tsai CT, Lai LP et al. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: a national wide assessment. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):496–502. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.918>.
42. Abdelmonaem AA, Abdel-Aziz AM, Ibrahim YF, Abdelzaher WY, Amgad Mohammed N, Marey H et al. Cardioprotective effect of tofisopam against isoprenaline-induced myocardial infarction in rats via modulation of NLRP3/IL-1 β /caspase-1 pathway. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2024;46(6):902–911. <https://doi.org/10.1080/08923973.2024.2421528>.
43. Hovi-Viander M, Kanto J, Scheinin H, Scheinin M. Tofisopam and midazolam: differences in clinical effects and in changes of CSF monoamine metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(5):492–496. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05105.x>.
44. Löw K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brünig I, Benson JA et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science*. 2000;290(5489):131–134. <https://doi.org/10.1126/science.290.5489.131>.
45. Horváth EJ, Horváth K, Hámori T, Fekete MI, Sólyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*. 2000;60(4):309–342. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00020-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00020-9).
46. Kalashnikov SV, Kalashnikova EA, Kokorovtseva SN. Immunomodulating effects of tofisopam (Grandaxin) and diazepam in vitro. *Mediators Inflamm*. 2002;11(1):53–59. <https://doi.org/10.1080/09629350210309>.
47. Ковалев ДВ, Скибицкий ВВ, Курзанов АН, Пономарева АИ. Эффективность комбинированной с анксиолитиком антигипертензивной фармакотерапии у больных с артериальной гипертензией и тревожными расстройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):99–104. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-99-104>.
48. Старостина ЕГ, Мошняга ЕН, Бобров АЕ. Эффективность и безопасность медикаментозной терапии тревожных расстройств у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):52–55. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5488>.
49. Сычев ДА, Остроумова ОД (ред.). *Лекарственно-индуцированные заболевания*. Том II. М.: Прометей; 2022. 536 с.
50. Артемов АН, Василенко ИВ, Триф ЮВ, Маркина ВА. Оценка эффективности грандаксина при постинсультном генерализованном тревожном расстройстве. *Научно-центральный вестник Центрального Черноземья*. 2011;(44):10–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sagsqv>.
51. Artemov AN, Vasilenko IV, Trif YuV, Markina VA. Estimation of the effectiveness of grandaxin with the anxious disorder after stroke. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2011;(44):10–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sagsqv>.