

Бензодиазепины в фармакотерапии тревожных состояний

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье описаны терапевтические подходы к решению наиболее частых и актуальных психопатологических проявлений в неврологической и общемедицинской практике — тревожных расстройств, тревожных состояний и синдромов тревоги. Важнейшее место в фармакотерапии упомянутых состояний принадлежит препаратам анксиолитиков и их классическим представителям — бензодиазепинам. Приведены характеристики и схемы использования препаратов Гидазепам ІС® и Левана® ІС.

Ключевые слова: терапия, тревожные расстройства, тревожные состояния и синдром тревоги, Гидазепам ІС®, Левана® ІС.

Тревожные состояния в современной медицине

Одним из наиболее частых и актуальных психопатологических проявлений в неврологической и общемедицинской практике являются тревожные состояния. В целом в популяции те или иные проявления синдрома тревоги выявляются в 20-25% случаев, а среди амбулаторных пациентов в общетерапевтической и неврологической практике — до 30-40% [5], причем тревожные состояния — наиболее распространенные психопатологические нарушения среди всех форм психических расстройств [42].

При этом в практическом плане важно выделять **тревожные расстройства** как отдельные нозологические формы в соответствии с МКБ-10 (генерализованное тревожное расстройство, тревожно-фобическое и паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и др.) и **синдром тревоги** в рамках различных форм невротических (неврастения, психастения) и соматоформных расстройств, а также при психосоматической патологии. Несмотря на сходство патогенетических механизмов формирования тревожных проявлений, их клиническая выраженность и фармакотерапия

имеют существенные отличия, и поэтому правильнее будет объединить упомянутые проявления тревоги как **тревожные состояния**. Тем не менее необходимо отметить, что даже умеренно выраженные проявления тревожности в рамках неврозов во всех случаях значительно ухудшают психоэмоциональное состояние больных, способствуют усугублению невротизации личности, усложняют социальную адаптацию и снижают качество жизни, т.е. в данной ситуации тревога приобретает роль самостоятельного патогенетического фактора. Длительная тревожность способствует формированию или прогрессированию психосоматической патологии и неврозов, ухудшает течение и прогноз уже имеющихся различных соматических заболеваний [3, 13, 27].

По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации — от молекулярного до уровня мозга в целом [22, 27]. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ослабление ГАМКергической системы — основного регулятора

© С.Г. Бурчинский

тормозных процессов в ЦНС. Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию других нейромедиаторных систем, приобретающих уже в дальнейшем при последующем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов. В частности, важная роль в патогенезе тревоги отводится активации катехоламин- и серотонинергических систем и ослаблению процессов, опосредуемых эндогенными опиатами [14, 39, 40]. Также активно обсуждается значение в ангиогенезе аденозиновой и глутаматергической систем [27, 43]. В итоге решающим фактором формирования клинической картины тревоги является системный нейромедиаторный дисбаланс как между различными возбуждающими (норадреналин, глутамат, ряд нейропептидов) и тормозными (ГАМК, аденозин) нейромедиаторными системами, так и между регионами «ЦНС — корой и подкорковыми структурами». Поэтому наиболее эффективными инструментами фармакотерапии в данной ситуации должны быть лекарственные средства, воздействующие на упомянутый дисбаланс за счет своего влияния на определенные универсальные механизмы, регулирующие взаимосвязь отдельных нейромедиаторов и их физиологические эффекты, и в первую очередь на ГАМКергическую систему как на своеобразный «триггер», запускающий цепную реакцию нейромедиаторной перестройки в ЦНС. На первичную роль ГАМКергических нарушений на рецепторном уровне указывает выявленное снижение числа бензодиазепиновых рецепторов, тесно сопряженных с ГАМК-рецепторами [22] при различных формах тревожных расстройств и являющихся точкой приложения действия большинства средств с анксиолитическими и снотворными эффектами, о чем подробнее будет сказано ниже.

В клиническом плане тревога проявляется в форме психических, поведенческих и соматических симптомов. К психическим и поведенческим проявлениям относят постоянное ощущение беспокойства, напряжения, агрессивности, страха; к соматическим — нарушения со стороны той или иной функциональной системы организма, нередко маскирующие либо сочетающиеся с конкретной формой психосоматической

патологии [5, 12, 24, 27]. Наиболее часто, особенно при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР), отмечаются мышечное напряжение, симптомы вегетативной лабильности (тахикардия, кардиалгии, ощущение нехватки воздуха, тошнота, потливость), головокружение, головная боль и др. Согласно МКБ-10, для диагностики ГТР необходимо, чтобы указанные симптомы присутствовали на протяжении по крайней мере нескольких недель, а обычно — нескольких месяцев. Важно отметить, что в ряде исследований подтверждена связь ГТР и других форм тревожных расстройств и конкретных соматических заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, функциональные расстройства ЖКТ, респираторные заболевания, мигрень и др.), что свидетельствует о серьезных медицинских последствиях, связанных с широким распространением упомянутых расстройств [10, 22]. Следует подчеркнуть, что отмеченные симптомы характерны и для тревоги невротического и соматоформного генеза, однако и при неврозах, и при соматоформных расстройствах выраженность тревожных проявлений не достигает законченной нозологической формы, оставаясь на синдромальном уровне. Это в первую очередь относится к психической тревоге, в то время как соматические проявления у таких пациентов могут быть даже более выраженными, чем при ГТР и других нозологических формах тревожных расстройств [27].

Из вышеизложенного становится понятным, что проблема адекватной терапии тревожных состояний представляет собой одну из наиболее сложных практических задач клинической медицины, связанную с необходимостью одномоментного воздействия на чрезвычайно многообразную симптоматику и желанием минимизации полипрагмазии, повышающей риски развития побочных эффектов применяемых лекарственных средств. Важнейшее место в фармакотерапии упомянутых состояний принадлежит препаратам **анксиолитиков**, и поэтому представляется целесообразным рассмотреть возможности их классических представителей — **бензодиазепинов** в лечении как нозологических форм тревожных расстройств, так и синдрома тревоги в рамках неврозов и психосоматики.

Бензодиазепины в фармакотерапии тревожных расстройств

Сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении различных форм тревожных расстройств (ТР) чаще всего рассматриваются антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствует достаточно высокая эффективность данных препаратов в сочетании с благоприятными по сравнению с препаратами трициклических антидепрессантов характеристиками безопасности. В то же время терапия препаратами СИОЗС имеет немало проблемных точек. Одна из них — отсроченность клинического эффекта данных препаратов, т.е. развитие анксиолитического действия только к концу 2-й — началу 3-й недели терапии [22, 35], а на начальных этапах лечения возможно даже усиление тревоги [35]. Это нередко крайне тяжело переносится пациентами, резко ухудшает комплаенс и даже может быть опасным в плане формирования суицидального поведения. Кроме того, СИОЗС не лишены ряда побочных эффектов, часто клинически значимых, — седации, нарушения сексуальной функции, в ряде случаев — более или менее выраженного холинолитического действия.

Аналогичные недостатки присущи и антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Кроме того, для них (особенно для венлафаксина) возможны такие побочные эффекты, как тремор, нарушения сна, развитие артериальной гипертензии, серотониновый синдром. Поэтому препараты СИОЗСН по критерию безопасности уступают препаратам СИОЗС, и у многих пациентов, в частности с ангионеврологической и кардиологической патологией, у лиц пожилого и старческого возраста, они не могут рассматриваться в качестве инструмента выбора в терапии ТР.

В настоящее время достаточно широко применяются в лечении ТР препараты антиконвульсантов, в частности прегабалин. Существенным преимуществом данного средства является более раннее наступление анксиолитического эффекта по сравнению с СИОЗС — к концу 1-й — началу 2-й недели терапии, что, однако, не снимает вопрос отсроченности терапевтического действия

и не решает проблему быстрого достижения лечебного эффекта. Кроме того, доказательная база применения прегабалина охватывает преимущественно ГТР и в значительно меньшей мере — социальную фобию [33, 37], поэтому прегабалин сегодня официально рекомендован только для лечения ГТР, но не других форм ТР. В то же время удовлетворительные характеристики безопасности прегабалина позволяют рекомендовать его совместный прием с СИОЗС и анксиолитиками в лечении ГТР с целью повышения эффективности терапии и достижения комплаенса в процессе лечения [35].

Достаточно широко применяются сегодня в терапии ТР препараты анксиолитиков «нового поколения» — бупирон, этифоксин, афобазол. Однако существенным недостатком этих средств является (как и в случае с СИОЗС) отсроченность их клинического действия (до 2 недель), а также ограниченность доказательной базы их применения при всем спектре нозологий ТР и недостаточность сравнительных исследований относительной эффективности упомянутых средств и других препаратов для лечения ТР [27, 35].

Отдельного рассмотрения в качестве средств фармакотерапии различных форм ТР заслуживают **бензодиазепиновые анксиолитики (БДА)**.

БДА явились первым патогенетически обоснованным инструментом лечения ТР. За прошедшие более чем полвека (с 1960-х гг.) с внедрения их в клиническую практику накоплен огромный опыт применения БДА, детально изучены их механизмы действия и спектр клинико-фармакологических эффектов. БДА и сегодня остаются среди наиболее востребованных лекарственных средств в мире — примерно 10% людей в популяции как минимум 1 раз в год прибегают к их использованию [6].

БДА воздействуют на ГАМК-бензодиазепин-рецепторный комплекс, изменяя его конформационное состояние и повышая сродство к естественному медиатору — ГАМК [32], т.е. они влияют на первичный механизм формирования ТР. Различные препараты БДА обладают различным сродством к разным подтипам упомянутых рецепторов, с чем связаны отличия в их клинических эффектах. БДА зарекомендовали себя в каче-

стве эффективного инструмента фармакотерапии **всех форм ТР**, особенно при ГТР, тревожно-фобических и панических расстройствах [20, 21, 26]. Главными их клиническими преимуществами можно считать:

- 1) быстроту наступления анксиолитического эффекта (в течение первых 1-2 дней приема);
- 2) широту клинических эффектов (устранение психических, поведенческих и соматических проявлений тревоги).

Среди препаратов БДА, применяемых в отечественной клинической практике, наиболее известным следует назвать **феназепам**. На его примере удобно рассмотреть цели, преимущества и особенности использования БДА в лечении ТР.

Феназепам является эталонным и одним из наиболее изученных препаратов БДА, а также одним из наиболее мощных анксиолитиков в целом. Данный препарат оптимально сочетает мощность противотревожного действия и разнообразие сопутствующих эффектов (антифобический, седативный, вегетостабилизирующий, снотворный) [10, 19, 23]. Феназепам можно назвать незаменимым инструментом краткосрочной терапии ТР (курсами от 2 до 4 недель), поскольку никакие другие лекарственные средства из других фармакологических групп не обеспечивают столь раннего проявления анксиолитического действия (на 1-2-й день приема), что не оценимо в терапии острой фазы ТР. Другой ценной характеристикой феназепама является сочетание анксиолитического и седативного действия (при больших дозах — до 4 мг/сут) с анксиолизисом на фоне психоактивирующего и антиастенического компонента (при меньших дозах — до 2 мг/сут), что позволяет использовать данный препарат как при ТР с явлениями возбуждения, агрессии и ажитации, так и при тревожно-астенических формах [23]. Также феназепаму присущ достаточно выраженный снотворный эффект, позволяющий достичь коррекции сопутствующих инсомнических нарушений, весьма частых при всех формах ТР [19]. Наконец, феназепам обладает разнообразными вегетостабилизирующими свойствами (в т.ч. гипотензивным, антиаритмическим), связанными с нормализацией под его воздействием центральных нейромедиаторных механизмов соматической регуляции и по-

зволяющими достичь устранения соматических проявлений тревоги без необходимости сопутствующего назначения кардиотропных либо других соматотропных средств.

Таким образом, феназепаму свойственно комплексное мультимодальное действие в отношении всех проявлений тревоги при ТР. В то же время на примере феназепама можно рассмотреть и потенциальные риски назначения БД в клинической практике и возможные пути их минимизации.

Основной причиной, затормозившей широкое использование БДА в различных областях медицины на рубеже XX-XXI столетий, стало **неконтролируемое** применение данных средств в течение длительного времени, а также недостаточное внимание практических врачей к особенностям дозового режима при их применении. Неоднократно описаны случаи непрерывного приема препаратов БДА в течение нескольких месяцев на фоне постоянного повышения дозовых нагрузок ввиду постепенного ослабления эффективности их действия [17, 29]. Поэтому имеет смысл разделить потенциальные побочные эффекты БДА: а) на эффекты, которые могут развиваться уже при кратких сроках их применения (**краткосрочные эффекты**) и б) характерные для их длительного приема (**долгосрочные эффекты**). К первым можно отнести излишнюю седацию, головокружение, психомоторную заторможенность, миорелаксацию, ко вторым — когнитивные нарушения, синдром отмены, привыкание и зависимость.

Главный и основной путь профилактики **краткосрочных или ранних побочных эффектов** БДА — применение минимальных эффективных доз у каждого конкретного пациента при постоянном врачебном контроле и при необходимости снижение дозы или отмена препарата. Следует подчеркнуть, что у многих пациентов упомянутые побочные эффекты наблюдаются в течение первых дней лечения и спонтанно проходят при его продолжении [26].

Большой риск представляют **долгосрочные или поздние эффекты** БДА. В основе предупреждения их развития лежит **важнейшая аксиома для практического врача — не применять препараты данной группы сроком более 4 недель непрерывного приема**. В течение данного срока ле-

чения практически не наблюдаются такие значимые осложнения терапии БДА, как выраженные когнитивные нарушения, формирование привыкания и зависимости [6]. Что касается риска развития синдрома отмены (усиление проявлений тревоги, мышечные спазмы, психовегетативные расстройства) при внезапном прекращении приема препарата БДА, то наиболее эффективным путем минимизации этого риска следует считать постепенное снижение дозы препарата в процессе отмены терапии (в течение 5-7 дней).

Здесь необходимо упомянуть, что такой популярный инструмент терапии всех видов ТР, как препараты СИОЗС, также обладают достаточно выраженным риском развития синдрома отмены и, кроме этого, могут способствовать развитию зависимости при длительном приеме [27, 31]. Таким образом, формирование упомянутых осложнений не является «привилегией» только бензодиазепиновых анксиолитиков, а характерно и для других классов основных психофармакологических средств.

Также следует подчеркнуть, что для феназепама как препарата с длительным периодом полувыведения более характерны краткосрочные побочные эффекты, а из долгосрочных — только риск развития когнитивных нарушений, в то время как риски развития зависимости и синдрома отмены выше у «короткоживущих» препаратов БДА (алпразолам, триазолам) [17, 32]. Кроме того, риск развития зависимости от БДА существенно выше у лиц с наличием алкоголизма либо наркомании в анамнезе [42], что требует от практического врача тщательного опроса пациентов и учета полученной информации при определении длительности лечения препаратами БД.

Следует отметить, что развитие побочных эффектов БДА в значительной степени носит ятрогенный характер, т.е. зависит в первую очередь от знания лечащим врачом особенностей формирования осложнений при терапии препаратами данной группы и основных путей минимизации риска их возникновения, прежде всего недопущение длительного бесконтрольного их приема и самостоятельного повышения дозы пациентами [29].

В итоге сегодня все больше утверждается мнение, согласно которому БДА (и, в част-

ности, феназепам) при их правильном применении следует рассматривать как незаменимый инструмент терапии различных форм ТР [26], в том числе как в сочетании с СИОЗС и антиконвульсантами, так и в качестве монотерапии, прежде всего ГТР и тревожно-фобических расстройств [41].

В Украине оригинальный препарат **Феназепам ІС** (Интерхим, Одесса) представлен в форме таблеток, содержащих 0,5 мг, 1 мг феназепама, что позволяет максимально индивидуализировать курсовые дозы и схемы применения препарата, эффективно осуществлять подбор оптимальной дозы и ее регуляцию.

Бензодиазепины в фармакотерапии синдрома тревоги при неврозах и психосоматической патологии

Синдром тревоги — одно из наиболее характерных проявлений неврозов и психосоматики. Сочетание невроза либо соматического заболевания и тревожного состояния — коморбидность — в настоящее время рассматривается как предиктор неблагоприятных клинического течения и прогноза всех форм как психосоматики, так и невротической патологии, снижения эффективности соматической фармакотерапии и качества жизни пациентов [29, 30]. В то же время, в отличие от рассмотренных выше ТР, тревожность при отмеченных формах патологии не достигает по своей выраженности уровня нозологической завершенности и может рассматриваться лишь в синдромальном плане. Однако при этом принципиально важно отличать тревожную симптоматику от проявлений психоэмоционального дисбаланса — эмоциональной лабильности, плаксивости, повышенной возбудимости, при которых не отмечается вышеописанных признаков собственно тревоги и поведенческих нарушений. Это различие особенно актуально в плане фармакотерапии в связи с тем, что многие практические врачи при любых расстройствах психоэмоционального спектра назначают седативные средства растительной природы. При этом не учитывается тот факт, что седативные препараты являются эффективными корректорами психоэмоционального дисбаланса, но не могут рассматриваться как патогенетическая терапия тревоги, поскольку не обладают самостоятельным анксиолитическим эффектом и прямым

воздействием на ГАМК-рецепторы, а оказывают лишь общемодулирующее влияние на различные нейромедиаторные системы, регулируя соотношение тормозных и активирующих процессов в ЦНС [35]. Поэтому препаратами выбора в данном случае следует признать анксиолитики и, в частности, БД.

Однако требования к клиническим эффектам препарата для лечения синдрома тревоги существенно отличаются от таких для анксиолитиков в рамках лечения ТР. Учитывая, что значительное большинство пациентов с невротизмом и психосоматикой получают лечение амбулаторно, сохраняя полноценный уровень социальной активности, важнейшим критерием выбора анксиолитика в данном случае является отсутствие или минимизация излишней седации, миорелаксирующего действия, негативного влияния на когнитивные функции при наличии определенного активирующего потенциала. На практике среди препаратов БДА только один их представитель оптимально соответствует данным условиям — **Гидазепам IC®**.

Создание препарата Гидазепам IC® — один из значимых успехов отечественной фармакологии, сделавшей возможным появление препарата БДА с исключительно своеобразным и оригинальным спектром клинико-фармакологических эффектов. Гидазепам IC® отличается по своему механизму действия от других БДА (феназепама, диазепама, лоразепама) наличием дополнительного участка связывания в ГАМК-рецепторном комплексе, отличном от БД-связывающего сайта, и при этом не изменяет активность ионофора Cl⁻ в рамках ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. С влиянием на последний связывают седативный и снотворный компоненты действия БДА [7]. В результате Гидазепам IC®, сохраняя мощное анксиолитическое действие, проявляет минимальные гипноседативный и миорелаксирующий эффекты в сочетании с редкими для анксиолитика психостимулирующим, антиастеническим и антидепрессивным эффектами и отсутствием негативного влияния на когнитивные процессы [1, 7, 9].

В целом Гидазепам IC® оптимально соответствует понятию «дневной анксиолитик», что позволяет эффективно и безопасно применять данный препарат при лечении синдрома тревоги в амбулаторной практике.

Особо следует отметить эффективность препарата Гидазепам IC® при ипохондрических расстройствах, весьма сложно поддающихся фармакотерапевтическому воздействию [1].

Уникальной особенностью препарата Гидазепам IC® следует назвать его активирующее влияние на психофизиологические функции, позволяющее назначать его у лиц, выполняющих операторские функции, характеризующиеся, как известно, необходимостью принятия сложных решений в ограниченные промежутки времени [16].

Еще одной важнейшей стороной действия являются его вегетостабилизирующие свойства, в частности кардиотоническое и антиаритмическое действие, а также ослабление гиперактивности симпатико-адреналовой системы, что делает его незаменимым инструментом коррекции тревоги в рамках психосоматической патологии, в том числе при НЦД по симпатикотоническому типу [9], и позволяет говорить о нем не только как об анксиолитике, но и как о центральном адаптогене.

Необходимо подчеркнуть, что Гидазепам IC® хотя и относится к числу БДА с длительным периодом полувыведения, при этом является одним из наиболее безопасных анксиолитиков, а побочные эффекты при его применении (вялость, миорелаксация, слабость) отмечаются достаточно редко (менее 14%) [1] и, как правило, самопроизвольно исчезают в первые 3-4 дня приема. При этом у препарата Гидазепам IC® по сравнению с другими БДА (прежде всего «короткоживущими») существенно ниже и риск развития синдрома отмены и зависимости. Очевидно, подобный благоприятный спектр характеристик безопасности препарата непосредственно связан с уникальными особенностями его влияния на ГАМК-рецепторный комплекс, о которых упоминалось выше.

Наконец, следует сказать и о том, что наибольшая эффективность препарата Гидазепам IC® выявляется при легком либо умеренно выраженном синдроме тревоги и уменьшается по мере утяжеления тревожной симптоматики [1, 9]. Поэтому наиболее целесообразно его применение именно у пациентов с невротизмом и психосоматикой, в то время как при нозологических формах ТР предпочтение следует отдавать феназепаму.

Оригинальный отечественный препарат Гидазепам ІС® (Интерхим, Одесса) выпускается в форме таблеток по 20 мг или 50 мг гидазепама, а также в форме сублингвальных таблеток в аналогичных дозах, позволяющих обеспечить более быстрое развитие противотревожного действия и оптимальный комплаенс при применении препарата. Здесь стоит заметить, что в целом сублингвальные формы лекарственных средств достаточно популярны в клинической практике. Что касается бензодиазепинов, то их сублингвальные формы применяются для контроля тревоги и профилактики эмоционального стресса, например, у пациентов перед хирургическими вмешательствами и стоматологическими процедурами [Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill, 2010]. Такие известные препараты, как лоразепам, золпидем, клоназепам, выпускаются в сублингвальной форме. В то же время в Украине подобная лекарственная форма среди всех анксиолитиков имеется только у препарата Гидазепам ІС®, что существенно расширяет клинические возможности данного препарата.

Сублингвальная форма препарата Гидазепам ІС® позволяет ускорить наступление действия препарата, что особенно ценно в urgentных ситуациях — перед хирургическими вмешательствами и диагностическими манипуляциями (например, эндоскопические исследования), а также дает возможность применять препарат в условиях, в которых пероральное применение невозможно или затруднено — отсутствие питьевой воды, затрудненное глотание. Следует упомянуть о том, что тревожные состояния, особенно в острых формах, нередко сопровождаются выраженным спазмом гладкой мускулатуры [30], в частности глотки и пищевода, что может существенно осложнить использование пероральных форм анксиолитиков.

Гидазепам ІС® применяют в дозах 20-50 мг 3 раза в сутки с возможным повышением дозы до 200 мг/сут, хотя оптимальной курсовой дозой считается 100 мг/сут. Длительность терапии составляет, как правило, до 4 недель с последующей оценкой эффективности и безопасности препарата и при необходимости может быть продлена до 4 месяцев.

Таким образом, появление и клинический опыт применения препарата Гидазе-

пам ІС® позволили существенно расширить традиционные представления о возможностях БДА в клинической практике и способствовали «ренессансу» препаратов данной группы, наблюдающемуся в последние годы, несмотря на появление на рынке анксиолитиков «нового поколения» [15, 41].

Вместе с тем в рамках терапии синдрома тревоги у пациентов с неврозами, соматоформными расстройствами и психосоматикой следует выделить проблему, тесно связанную с дифференцированным применением БДА и поиском новых препаратов данной группы. Речь идет о тревоге в сочетании с клинически значимыми нарушениями сна — инсомниями.

В ситуациях острого либо хронического стресса, лежащего в основе как неврозов, так и психосоматики, тревога различной степени выраженности, как правило, возникает уже на ранних этапах развития стрессовой ситуации и может сопровождать нарушения сна, а может явиться их следствием. В любом случае развитие нарушений сна и ТР имеет сходную патофизиологическую и нейрохимическую основу. В клинической практике тревога и инсомнии, развиваясь параллельно, взаимно ухудшают состояние пациента, усугубляя проявления друг друга и формируя «порочный круг» прогрессирования основного заболевания и повышения резистентности к проводимой фармакотерапии. Поэтому применение соответствующего снотворного средства — гипнотика становится важной задачей в стратегии лечения невротической и психосоматической патологии в целом.

Не касаясь здесь подробно современных проблем фармакотерапии инсомний [2, 4, 25], отметим ограниченность арсенала гипнотиков и проблему выбора соответствующего препарата в отечественной клинической практике. Эта проблема во многом связана с тем, что одним из важнейших принципов фармакотерапии инсомний должен быть выбор для лечения преимущественно «коротко- и среднеживущих» препаратов, не обладающих постсомническими эффектами и влиянием на функциональные системы организма, а срок их назначения не должен превышать 3 недель с целью профилактики привыкания и развития синдрома отмены [8].

В этой связи заслуживает упоминания тот факт, что бензодиазепиновые производные давно и достаточно успешно применяются в данном качестве, однако вследствие побочных эффектов, традиционных для «классических» препаратов БДА, их возможности в этом качестве весьма лимитированы. Поэтому здесь следует подчеркнуть значимость появления в Украине инновационного оригинального снотворного средства бензодиазепинового ряда — **Левана® IC** [8, 11, 18].

Механизмы действия препарата Левана® IC существенно отличаются от таковых у препарата Гидазепам IC® и связаны с воздействием именно на Cl⁻-ионофорный участок ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса [7], активацией которого как раз и определяется реализация гипнотического эффекта.

Левана® IC в качестве гипнотика характеризуется:

- 1) сочетанным мощным снотворным и анксиолитическим действием;
- 2) сохранением физиологической структуры сна;
- 3) минимальной выраженностью постсомнического синдрома;
- 4) наличием сопутствующих вегетостабилизирующего и нейропротекторного действия.

В итоге Левана® IC может рассматриваться как препарат выбора в лечении инсомний невротического и психосоматического генеза.

Препарат **Левана® IC** (Интерхим, Одесса) выпускается в трех дозовых формах — 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. Применять его следует однократно на ночь за 30-60 минут до сна. При наличии патологии ЦНС органического характера, значимых нарушений функций печени, почек и легких, у лиц пожилого и старческого возраста следует применять дозу 0,5-1 мг. У остальных пациентов оптимальной дозой в большинстве случаев является 1-2 мг. Длительность курса лечения определяется индивидуально и может составлять от 3-5 дней (при инсомнии на почве острого стресса) до 14-30 дней (при хроническом стрессовом воздействии) с учетом динамики клинической эффективности и переносимости лечения.

В то же время встает вопрос о возможности комбинированной терапии препаратами Гидазепам IC® и Левана® IC при сочетании тревоги и нарушений сна.

Исходя из описанных выше клинико-фармакологических эффектов данных средств,

а также того факта, что Левана® IC достаточно быстро метаболизируется в организме (период полувыведения — 10-14 часов), становится понятным, что обеспечить оптимальное стабильное сочетание анксиолитического и снотворного действия возможно только при их совместном приеме. С точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики препаратов Гидазепам IC® и Левана® IC это является вполне обоснованным, позволяющим реализовать стратегию взаимодополнения их клинических эффектов. На практике в данной ситуации наиболее целесообразным представляется прием препарата Гидазепам IC® 2 раза в сутки (утром и днем) в дозе 50-100 мг/сут в сочетании с однократным приемом препарата Левана® IC на ночь в дозе 0,5-2 мг. Дозовые режимы в условиях данной комбинации должны подбираться строго индивидуально с акцентом на применение минимальных эффективных доз и наличие определенного синергизма в анксиолитическом действии упомянутых средств.

Разумеется, стратегия комбинированной фармакотерапии препаратами Гидазепам IC® и Левана® IC требует широкой клинической апробации, но уже сейчас можно говорить об ее актуальности в связи с отсутствием на сегодняшний день разработанных концепций и схем лечения сочетания тревоги и инсомнии в клинической практике.

В заключение, необходимо еще раз подчеркнуть, что сегодня в мире наблюдается возвращение интереса к различным аспектам применения бензодиазепинов в клинической практике. И отечественная наука, и практика, внесшие ценный вклад в создание и внедрение в современную медицину многих препаратов данной группы, могут занять ведущие позиции нового этапа «эры бензодиазепинов» на передовых рубежах развития клинической фармакологии.

Список использованной литературы

1. Битенский К.В., Орбатова Е.Р. Гидазепам — дневной анксиолитик // Вісн. психіат. психофарм. — 2009. — № 2. — С. 28-31.
2. Бурчинский С.Г. Современные снотворные средства // Вісн. фармакол. фарм. — 2001. — № 1-2. — С. 27-32.
3. Бурчинский С.Г. Тревожные расстройства в общей медицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии // Рац. фарм. — 2008. — № 4. — С. 43-47.
4. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Нов. мед. фарм. — 2006. — № 20-22. — С. 20.

5. Виничук С.М., Крылова В.Ю. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Міжнар. неврол. журн. — 2008. — № 2. — С. 9-15.
6. Воробьева О.В. Бензодиазепины: от скептицизма к рациональной (взвешенной) терапии // Психиат. психофарм. — 2015. — № 4. — С. 19-24.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксп. клин. фарм. — 2002. — № 5. — С. 4-17.
8. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности циназепама // Вісн. психіат. психофарм. — 2010. — № 2. — С. 13-24.
9. Гидазепам. — К.: Наук. Думка, 1992. — 189 с.
10. Городничев А.В., Костюкова Е.А. Место феназепама в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современ. тер. психич. расстройств. — 2011. — № 2. — С. 26-29.
11. Дзяк Л.А., Сук В.М., Милякина Е.В. и др. Эффективность и переносимость препарата «Левана IC» у пациентов с инсомнией на фоне астено-невротического синдрома // Вісн. психіат. психофарм. — 2010. — № 2. — С. 106-113.
12. Дзяк Л.А., Цуракаленко Е.С. Тревожные расстройства в общей медицинской практике // Сімейна мед. — 2016. — № 5. — С. 3-7.
13. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
14. Козловский В.А., Ронжина О.С. Неспецифическая тревога и спектр анксиолитической активности психотропных препаратов // Журн. неврол. психиат. — 2017. — Т. 117, № 4. — С. 96-101.
15. Коробов Н.В. Историческое значение бензодиазепинов и некоторые аспекты их применения в настоящее время // Психиат. психофарм. — 2015. — № 1. — С. 38-43.
16. Незнамов Г.Г., Морозов И.С., Барчуков В.Г. и др. Терапевтическая эффективность и влияние гидазепама и феназепама на психофизиологическое состояние и результативность деятельности у операторов с психическими нарушениями невротического уровня // Эксп. клин. фарм. — 1997. — Т. 60, № 4. — С. 17-20.
17. Осадчий Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С. и др. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // Современ. тер. психич. расстр. — 2016. — № 1. — С. 2-10.
18. Редькин Р. Эффективность и безопасность применения снотворных препаратов различных групп // Современ. фармация. — 2012. — № 4. — С. 1-16.
19. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. — М.: Наука, 2007. — 381 с.
20. Сиволап Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии // Журн. неврол. психиат. — 2017. — Т. 117, № 4. — С. 112-116.
21. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Дробижев М.Ю. Бензодиазепины: история и современное состояние проблемы // Журн. невропатол. психиат. — 1998. — Т. 98, № 8. — С. 4-13.
22. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги // Consilium Med. — 2011. — № 6. — С. 82-89.
23. Сюняков Т.С., Дорофеева О.А. Феназепам: от особенностей действия к лежащим в их основе механизмам // Психич. расстр. в общ. мед. — 2013. — № 3. — С. 40-46.
24. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Современные представления о диагностике и терапии тревожных расстройств // Міжнар. неврол. журн. — 2012. — № 2. — С. 52-59.
25. Appleton J.K. Hypnotics: past, presence, future // Modern Neuropsychopharmacology. — 2012. — Vol. 4. — P. 164-198.
26. Baldwin D.S., Aitchison K., Bateson A. et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration // J. Psychopharmacol. — 2013. — Vol. 27. — P. 967-971.
27. Chouinard G., Chouinard V. — A. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal // Psychother. Psychosom. — 2015. — Vol. 84. — P. 63-71.
28. Colden A.T. Anxiety Disorders // Modern Aspects in Biological Psychiatry. — N.Y.: CRC Press, 2003. — P. 184-198.
29. Dell'Osso B., Albert U., Atti A.R. et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice // Neuropsychiat. Dis. Treat. — 2015. — Vol. 11. — P. 1885-1909.
30. Dunner D. Management of anxiety disorders: the added challenge of comorbidity // Depress. Anxiety. — 2001. — Vol. 13. — P. 57-71.
31. Evans E.F., Sullivan M.A. Abuse and misuse of antidepressants // Substances Abuse & Rehabil. — 2014. — Vol. 5. — P. 107-120.
32. Hallfors D., Saxe L. The dependence potential of short-life benzodiazepines: a meta-analysis // Amer. J. Publ. Health. — 1993. — Vol. 83. — P. 1300-1304.
33. Jitender S. Anxiety disorders associated with physical conditions // Arch. Int. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 2109-2116.
34. Mohler H., Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system // Science. — 1977. — Vol. 198. — P. 849-851.
35. Montgomery S.A., Ernir B., Haswell H. et al. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability // Curr. Med. Res. Opin. — 2013. — Vol. 29. — P. 1223-1230.
36. Nutt D.J. Overview of diagnosis and drug treatment of anxiety disorders // CNS Spectr. — 2005. — Vol. 10. — P. 49-56.
37. Rickels K., Pollack M., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch. Gen. Psychiat. — 2005. — Vol. 62. — P. 1022-1030.
38. Rogers M.P., While K., Warshaw M.G. et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders // Int. J. Psychiat. Med. — 1994. — Vol. 24. — P. 83-96.
39. Sher L. The role of the endogenous opioid system in the pathogenesis of anxiety disorders // Med. Hypotheses. — 1998. — Vol. 50. — P. 473-474.
40. Shin L.M., Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress and anxiety disorders // Neuropsychopharmacology. — 2010. — Vol. 35. — P. 169-191.
41. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders // Expert Rev. Neurother. — 2014. — Vol. 14. — P. 1275-1286.
42. Weaver M.F. Prescription sedative misuse and abuse // Yale J. Biol. Med. — 2015. — Vol. 88. — P. 247-256.
43. Wittchen H.U. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2011. — Vol. 21. — P. 655-679.
44. Zwanzger P. Pharmacotherapy of anxiety disorders // Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 2016. — Vol. 84. — P. 306-314.

Надійшла до редакції 06.02.2018 року