

Гидазепам – дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств



Азимова Ю.Э.^{1,2} Петелин Д.С.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва;
²ООО «Университетская клиника», Москва; ³кафедра психиатрии и психосоматики Института
 клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
 медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ²Россия, 115093, Москва,
 ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Гидазепам – транквилизатор бензодиазепинового ряда, имеющий ряд отличительных фармакодинамических свойств: более низкий аффинитет к ГАМК_A-рецепторам, чем у классических бензодиазепинов, парциальный агонизм и модуляция ГАМК_A-рецепторов за счет стимуляции синтеза нейростероидов через связывание с транслокаторным белком TSPO (Translocator Protein), влияние на активность серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем. Клинически Гидазепам характеризуется быстрыми и устойчивыми анксиолитическим, антиастеническим, вегетотропным и прокогнитивным эффектами. В нижнем диапазоне терапевтических доз (20–50 мг/сут) препарат обладает антиастеническими и прокогнитивными свойствами без последующего истощения, эффекты верхнего диапазона доз (от 100–150 мг/сут) ближе к действию классических бензодиазепиновых транквилизаторов. Препарат хорошо переносится, для него не характерны седация и мышечная релаксация, риск развития привыкания или зависимости крайне низок.

Ключевые слова: Гидазепам; тревожные расстройства; бензодиазепины.

Контакты: Юлия Эдуардовна Азимова; azimova.j@mail.ru

Для ссылки: Азимова ЮЭ, Петелин ДС. Гидазепам – дневной транквилизатор в лечении тревожных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):91–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-91-98

Gidazepam – daytime tranquilizer for the treatment of anxiety

Azimova Yu.E.^{1,2}, Petelin D.S.³

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ²LLC “University Clinic”, Moscow;
³Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
 First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
¹8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ²39, Lyusinovskaya St., Build. 2,
 Moscow 115093, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Gidazepam is a benzodiazepine tranquilizer with several characteristic pharmacodynamic properties: lower affinity to GABA_A-receptors than classical benzodiazepines, partial agonism and modulation of GABA_A-receptors by stimulation of neurosteroid synthesis through binding to the Translocator Protein (TSPO), influence on the activity of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic systems. Clinically, Gidazepam is characterized by rapid and sustained anxiolytic, antiasthenic, vegetotropic and procognitive effects. In the lower range of therapeutic doses (20–50 mg/day), the drug has antiasthenic and procognitive properties without subsequent exhaustion; the effects of the upper dose range (from 100–150 mg/day) are closer to the effects of classic benzodiazepine tranquilizers. The drug is well tolerated, it is not characterized by sedation and muscle relaxation, and the risk of addiction or dependence is extremely low.

Keywords: Gidazepam; anxiety disorders; benzodiazepines.

Contact: Yulia Eduardovna Azimova; azimova.j@mail.ru

For reference: Azimova YuE, Petelin DS. Gidazepam – daytime tranquilizer for the treatment of anxiety. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):91–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-91-98

Гидазепам¹ принадлежит к группе производных 1,4-бензодиазепина, действующее вещество – гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробензодиазепин. Препарат характеризуется оригинальным спектром фармакологической активности, обладает свойствами селективного анкси-

¹Препарат гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробензодиазепин зарегистрирован в Российской Федерации 14.04.2023, номер ЛП-№(002169)-(ПГ-РУ), под торговым названием Гидазепам® в лекарственной форме таблетки 20 мг и 50 мг.

олитика и дневного транквилизатора. Анксиолитическое действие проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства, психомоторного возбуждения. Отличие Гидазепам от других бензодиазепинов заключается в его уникальных дополнительных эффектах: антидепрессивном, психостимулирующем, антиастеническом. Кроме того, для Гидазепам характерны невыраженные и нечастые побочные эффекты, в том числе в минимальной степени проявляются миорелакса-

ция, негативное влияние на когнитивные функции, гипногенное и седативное действие (особенно в небольших дозах – 20–50 мг/сут) [1–8]. Действующее вещество лекарственного препарата Гидазепам разрешено к медицинскому применению с 1997 г. и характеризуется длительным опытом клинического использования в ряде стран постсоветского пространства. Проведенные исследования применения Гидазепама свидетельствуют о его высокой эффективности при лечении тревожных расстройств и абстинентного алкогольного синдрома и подтверждают благоприятный профиль безопасности. Исключительность свойств Гидазепама позволит эффективно и безопасно применять его при лечении тревоги как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Препарат производится в форме таблеток в двух дозах – 20 и 50 мг – российской фармацевтической компанией АО «Валента Фарм».

Фармакологические свойства Гидазепама

Фармакологические свойства Гидазепама у животных и человека изучены достаточно подробно в 1990-х – начале 2000-х годов. При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется. Всасывание Гидазепама в желудочно-кишечном тракте происходит быстрее, чем других бензодиазепинов [9–11]. Биодоступность составляет 70–99%, максимальная концентрация достигается через 4 ч после применения и зависит от дозы; после однократного приема препарата эффект развивается через 30–60 мин [9]. Гидазепам является пролекарством и, предположительно, метаболизируется в печени цитохромами CYP2D6, CYP3A4 и, возможно, CYP2C19 (показано в исследованиях на животных) [12]. У Гидазепама выявлено несколько метаболитов, но в лабораторных условиях в настоящее время определяется в основном только фармакологически активный метаболит дезалкилгидазепам [10, 11]. Объем распределения дезалкилгидазепама у человека составляет 4,27 л/кг (больше, чем у других бензодиазепинов), период полувыведения – 86,7 ч, клиренс – 3,03 л/ч (также выше, чем у большинства бензодиазепинов) [9, 13]. В исследованиях доказано, что бензодиазе-

пины с коротким периодом полувыведения имеют больший аддиктивный потенциал (выше риск развития синдрома отмены и зависимости) по сравнению с препаратами длительного действия [14]. Таким образом, относительно пролонгированный период полувыведения и, соответственно, эффект Гидазепама выгодно отличает его по безопасности (минимизирует риски) от препаратов с непродолжительным эффектом. Кроме этого, обеспечивается более продолжительное действие препарата и, соответственно, сравнительно нечастый и тем самым более удобный прием препарата в течение суток, который повышает комплаентность пациентов. Выделение с мочой Гидазепама и его метаболитов следующее: гидазепам – 6–15%; дезалкилгидазепам – 10–15%; карбоксиметилгидазепам (считается фармакологически неактивным метаболитом) – 50–70% и 3-гидрокси-дезалкилгидазепам глюкоронид – 5–15% [12]. Фармакокинетические характеристики дезалкилгидазепама после однократного приема внутрь 50 мг резюмированы в таблице на основании данных литературы [8, 15].

Фармакокинетика Гидазепама детально изучена у здоровых добровольцев в режиме однократного и многократного дозирования. В одном из исследований пять здоровых добровольцев принимали Гидазепам 50 мг перорально, далее проводилось несколько заборов крови для исследования концентрации активного метаболита – дезалкилгидазепама [15]. В другом исследовании 18 здоровых добровольцев 20–50 лет получали Гидазепам сначала в дозе 50 мг перорально однократно, затем ежедневно в дозе 100–200 мг в течение 3 нед; также оценивался активный метаболит [16]. Через 4 ч после однократного приема Гидазепама 50 мг средняя концентрация дезалкилгидазепама составляла 0,19 мг/л (диапазон 0,06–0,48 мг/л; медиана 0,15 мг/л). При последующем курсовом приеме Гидазепама 100–200 мг/сут средняя концентрация дезалкилгидазепама была стабильна и составляла 2,68 мг/л (диапазон 0,93–6,00 мг/л; медиана 1,73 мг/л).

Классическое представление о фармакологическом действии бензодиазепинов состоит в аллостерическом взаимодействии молекулы препарата с бензодиазепиновым участком связывания ГАМК_A-рецептора, что увеличивает сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к этим рецепторам в синапсах. При этом нарастает поступление ионов хлора внутрь нейронов и повышается тормозной постсинаптический потенциал нейронов, что обуславливает клинические эффекты препаратов класса бензодиазепинов. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что Гидазепам по своим фармакологическим свойствам отличается от других бензодиазепинов. Показано, что Гидазепам стимулирует ГАМК-потенцированную ток ионов хлора с различной интенсивностью в зависимости от концентрации препарата, при этом лишь эффекты высоких концентраций оказались зависимыми от антагониста бензодиазепинового рецептора (небольшие дозы препарата, 20–50 мг/сут, не обладали свойствами классических бензодиазепинов, которые связываются с этим рецептором). Гидазепам обладает меньшим аффинитетом к ГАМК_A-рецептором, чем Феназепам и другие бензодиазепины, что обуславливает благоприятный профиль безопасности – ниже риск когнитивных нарушений, падений, угнетения сознания, развития зависимости. В экспериментах *in vitro* показано, что в зависимости от дозы Гидазепам проявляет се-

Фармакокинетические характеристики активного метаболита

Гидазепама – дезалкилгидазепама – после однократного перорального приема 50 мг

Pharmacokinetic properties of the active metabolite of Gidazepam, desalkylhydazepam, after a single oral administration of 50 mg

Параметр	Значение
Максимальная концентрация (C _{max}), мг/л	0,103±0,018
Время достижения максимальной концентрации (T _{max}), ч	4,8±2,3
Плазменный клиренс (Cl), л/ч/кг	0,035±0,002 (3,03 л/ч)
Объем распределения (V _d), л/кг	4,27±0,91
Константа элиминации (K _{el}), ч ⁻¹	0,0082±0,0007
Период полувыведения (T _{1/2}), ч	86,7±6,37

бя как полный или частичный агонист ГАМК_A-рецепторов [17]. Возможно, что парциальный агонист бензодиазепинового сайта ГАМК_A в высоких дозах повышает сродство к ГАМК в сопоставимой степени с полными агонистами за счет активации нейростероидной системы. Более того, в низких концентрациях Гидазепам стимулировал связывание радиолиганда ³H-диазепама, тогда как классические бензодиазепины вытесняют связывание ³H-диазепама способом, коррелирующим с фармакологической активностью *in vivo* [18, 19]. Логично предположить, что повышение связывания меченого диазепама происходит из-за того, что нейростероиды повышают чувствительность бензодиазепинового сайта к бензодиазепинам [20].

Гидазепам и его метаболиты связываются и с ГАМК_A-рецепторами в ЦНС (центральные бензодиазепиновые рецепторы; central benzodiazepine receptors, CBR) и одновременно с транслокаторным белком TSPO (TranSlocator Protein), который локализуется как в нейронах ЦНС, так и в отдельных клетках на периферии, проявляя к TSPO аффинитет, в 3 раза превышающий таковой к центральным рецепторам (в современной терминологии – TSPO, или так называемый периферический или митохондриальный бензодиазепиновый рецептор, peripheral benzodiazepine or mitochondrial, MBR) [7, 21]. TSPO (18 кДа) – это трансмембранный полипептид, локализующийся преимущественно на наружной мембране митохондрий стероидпродуцирующих клеток нервной системы, а также ткани надпочечников, гонад и др. [22]. Нейростероиды имеют собственный, отличный от бензодиазепинового, сайт связывания на ГАМК_A-рецепторе. Эндогенные и синтетические лиганды TSPO модулируют действие этого рецептора, активируя транспорт холестерина с внешней мембраны митохондрии на внутреннюю. Фармакологические эффекты связывания транслокаторного белка TSPO бензодиазепинами продолжают изучаться, но имеется достаточно оснований полагать, что данное взаимодействие и фармакологическая активация TSPO являются стимулятором биосинтеза стероидов (стероидных гормонов), включая нейроактивные стероиды, в частности аллопрегнанолон (в мозге), который модулирует функцию ГАМК_A-рецепторов, реализующих анксиолитические свойства. Воздействие Гидазепама на нейроэндокринную систему посредством связывания с TSPO внешней мембраны митохондрий и синтезом нейротрофического фактора также может вносить самостоятельный вклад в анксиолитическую активность препарата [7]. Кроме того, TSPO играет большую роль и в других процессах функции клеток (в том числе нейронов), например энергетической функции и апоптозе [23]. В настоящее время идентифицировано более 20 различных биологически активных нейростероидных соединений, значительная часть из которых оказывают ряд важных терапевтических эффектов [24]. В исследованиях последних лет было убедительно доказано, что нейростероидные соединения оказывают достоверное противотревожное, противосудорожное, нейропротекторное, антидепрессивное и стабилизирующее настроение действие [25]. Использование нейростероидов в качестве препаратов для терапии психических расстройств привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов. Искусственно синтезируемый нейростероид аллопрегнанолон (брексанолон, brexanolone) в плацебо-контролируемых исследованиях показал выраженную ан-

тидепрессивную активность с быстрым наступлением эффекта, он обеспечивает положительное соотношение риска и пользы при лечении умеренной и тяжелой послеродовой депрессии. Другой нейростероид, зуранолон (zuranolone), также был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2023 г. для применения по показанию «послеродовая депрессия» [26–29].

Исследования эффектов Гидазепама на животных моделях

Гидазепам в невысоких дозах обладает определенным антиастеническим действием, эффект был подтвержден на животных моделях. Так, например, препарат активизировал поведение мышей в условиях эмоционального стресса в тесте «открытое поле», не вызывая седации [30]. Воздействие высоких и низких доз Гидазепама на различные нейромедиаторные системы детально изучалось в работе А.С. Лапицкой [31]. Показано, что в дозе 1 мг/кг Гидазепам приводит к увеличению уровня дофамина и снижению уровня серотонина в гипоталамусе, а в дозе 10 мг/кг, наоборот, снижает активность дофаминергической системы и ингибирует обратный захват серотонина. Таким образом, экспериментальные работы подтвердили предположение, что в низких дозах Гидазепам обладает стимулирующим действием, а в высоких дозах – транквилизирующим.

Клиническая эффективность применения Гидазепама

Эффект Гидазепама при приеме внутрь наступает быстро, в течение 30–60 мин, что коррелирует с фармакокинетическими свойствами препарата, анксиолитическая активность носит дозозависимый характер: чем выше доза, тем более выражен эффект. Данные свойства позволяют использовать препарат как в качестве средства «скорой помощи», так и курсом при тревожных расстройствах различного генеза [6, 32].

Эффективность и безопасность Гидазепама у пациентов психиатрического, неврологического и общесоматического профиля доказаны в ряде исследований. В психиатрической практике Гидазепам был апробирован у 447 пациентов (возраст 17–79 лет) с различными нозологиями (невротические расстройства, реактивная депрессия, психопатия, органические заболевания ЦНС травматического, сосудистого и инфекционного происхождения, а также другие психические заболевания), сопровождающимися развитием тревожных нарушений (в том числе как реакция на стресс). В зависимости от нозологической формы суточная доза Гидазепама составляла 20–300 мг, в большинстве случаев – 60–150 мг. Длительность применения составляла 7–75 дней. Сопутствующая психотропная терапия (антидепрессанты, нейролептики, стабилизаторы настроения) была назначена 38 пациентам; 41 пациент дополнительно получал психотерапию. Положительная динамика в виде редукции повышенной тревожности была отмечена у 76,3% пациентов. Наибольшую эффективность Гидазепам проявлял у пациентов с невротическими расстройствами, реактивными состояниями и психопатиями (тревога на фоне стресса). Важно отметить, что среди пациентов с ипохондрическим расстройством, как правило, трудно поддающихся лечению, эффект в виде полной ремиссии был достигнут

почти у 50%. Регресс симптомов у пациентов с функциональными нарушениями отмечался у трети наблюдаемых. Среди пациентов с психотическими нарушениями также был отмечен противотревожный эффект, однако в этой группе чаще отмечались нежелательные явления вследствие необходимости применения высоких доз препарата, использования других психотропных средств (комплексной схемы терапии) и более длительного курса лечения [3].

В странах постсоветского пространства, где Гидазепам использовался в течение многих лет, препарат вошел в локальные рекомендации по лечению посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [2]. Гидазепам при ПТСР применяют в дозах 20–50 мг 3 раза в сутки с возможным повышением дозы до 200 мг/сут, оптимальной курсовой дозой считается 100–150 мг/сут. Курс составляет 2–3 нед, эффект отмечается на 1–2-е сутки приема [2].

Гидазепам эффективен в терапии тревоги в рамках абстинентного синдрома при алкоголизме; так, например, у 43 пациентов, злоупотреблявших алкоголем, препарат применяли на фоне дезинтоксикационной терапии, витаминотерапии, наряду с психотерапией [3].

В исследование А.С. Жусуповой и соавт. [4] вошли 20 пациентов (пять мужчин и 15 женщин, средний возраст – 50,9 года) неврологического профиля (с хронической ишемией мозга или дорсалгией) и сопутствующими тревожными расстройствами. Пациенты принимали Гидазепам таблетки 20 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составлял 30 дней. Оценка состояния пациентов проходила до начала лечения, на 7-е сутки терапии и после завершения курса (30 дней). При тестировании использовались Шкала самооценки тревожности Спилбергера–Ханина, а также Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). При оценке безопасности внимание уделялось уровням аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до и после лечения. До лечения у всех пациентов группы наблюдалась высокая тревожность, средний балл по Шкале тревоги Спилбергера–Ханина составил 57,2. Через 7 дней высокий уровень тревожности отмечен у 66,7% обследуемых, средний балл снизился до 47,23. Через 30 дней лишь у 11,1% пациентов сохранялся высокий уровень тревожности, а у оставшихся 88,9% тревожность была умеренной. По окончании исследования среднее значение по шкале Спилбергера–Ханина составило 36,8 балла. До лечения средний балл по шкале HADS-тревога составил 12,6 (клинически выраженная тревога), HADS-депрессия – 8,4 (субклинически выраженная депрессия). На 7-й день лечения уровень тревожности оставался высоким у 44,5%, умеренным – у 33,3%, низким – у 22,2. После окончания приема Гидазепама у 44,5% исследуемых зарегистрирован низкий уровень тревожности, у 44,4% была умеренная тревожность и лишь у 11,1% сохранялась клинически выраженная тревожность. Субъективно пациенты отмечали нормализацию сна, улучшение настроения, повышение работоспособности, уменьшение эпизодов головокружений и панических атак, регресс чувства тревоги и страха. В данном исследовании был продемонстрирован сопоставимый противотревожный эффект Гидазепама у пациентов молодого, среднего и старшего возраста. Противотревожный эффект был отмечен у пациентов как с хронической ишемией мозга, так и с болью в спине. Средние показатели трансаминаз составили до лечения: АЛТ – 17,9 ед/л, АСТ – 18,98 ед/л; после

лечения: АЛТ – 15,0 ед/л, АСТ – 16,8 ед/л; таким образом, отклонений от референсных значений не было [4].

Клинические особенности использования низких и относительно высоких доз Гидазепама и других препаратов изучались в исследовании Т.П. Сафаровой [33], в которое были включены 102 пациента в возрасте 18–45 лет с тревожными расстройствами в сочетании с астеническим синдромом без сопутствующей соматической или неврологической патологии. Пациенты были случайным образом распределены в группу, получающую Гидазепам, группы контроля составили больные, получавшие Феназепам, Бемитил, Сиднокарб и Мексидол. Перед исследованием пациентам отменялось все предыдущее лечение, далее следовал 7-дневный прием плацебо (ПЛ). Курс терапии составлял 14 дней. В первый день принимались вводные (тестовые) дозы, со 2-го дня – терапевтические. Оценка проводилась до начала лечения, а также на 1, 3, 7 и 14-й день курса. Вводные дозы Гидазепама составляли 10, 20 и 50 мг/сут, терапевтические – 20, 40 и 100 мг/сут. Для исследования эффектов препарата использовался Тест дифференцированной самооценки состояния («Самочувствие – Активность – Настроение», САН). Для оценки тревоги использовались шкалы Гамильтона и Спилбергера–Ханина. Для изучения влияния препарата на когнитивные функции применялась валидированная компьютерная программа Морозова–Жирнова, позволяющая оценить время простой двигательной реакции, объем и устойчивость внимания, реакцию выбора, объем краткосрочной зрительной памяти, реакцию на движущийся объект, интегральный параметр эффективности. Полный регресс или существенное улучшение астенического синдрома отмечались у 85,7% пациентов, получавших Гидазепам. Показано, что малые дозы препарата (20–50 мг) обладают значимым анксиолитическим, антиастеническим и вегетокорректирующим действием. Относительно большие дозы (100 мг) обладают анксиолитическим, гипнотическим и вегетокорректирующим действием. Обе дозы (малые, 20–50 мг/сут, и большие, 100 мг/сут) не проявляли миорелаксирующий эффект. У пациентов с астеническим синдромом Феназепам оказывает более выраженное, чем Гидазепам, транквилизирующее и седативное действие, а также приводит к миорелаксирующему эффекту, однако, в отличие от препаратов со стимулирующим действием (Сиднокарб), Гидазепам не вызывает феномена истощения (ухудшение симптоматики после кратковременной активации). Таким образом, у пациентов с астеническим синдромом большие дозы (≥ 100 мг/сут) Гидазепама вызывают сходные с другими транквилизаторами эффекты, тогда как малые дозы обладают преимущественно антиастеническим действием [33].

Немаловажным аспектом данной работы явилось изучение воздействия Гидазепама на уровень внимания. При тестировании не было обнаружено негативного влияния на когнитивные функции как малых (20–50 мг/сут), так и больших (≥ 100 мг/сут) доз препарата [33]. Сходные результаты были показаны и в работе Г.Г. Незнамова и соавт. [5]. В исследование вошли пациенты с тревожно-невротическими расстройствами, работающие операторами. Двадцать четыре пациента принимали Гидазепам в низкой дозе (исходно 20 мг; курс 7 дней по 40 мг/сут), 24 – в высокой дозе (исходно 20 и 50 мг; курс 14 дней по 40 и 100 мг/сут). Группу контроля составили 24 пациента, принимавших Фе-

назепам (исходные дозы 0,5 и 1 мг; курс 14 дней по 2 мг/сут). Было продемонстрировано, что по степени анксиолитической активности Гидазепам не уступает Феназепаму, но, в отличие от Феназепама, Гидазепам улучшал психофизиологические показатели и качество операторской деятельности [5]. Другая работа показала, что на фоне приема Гидазепама происходит позитивное влияние на операторские навыки, в реализацию которых вовлечены системы внимания и воспроизведения элементарных операционных компонентов (реакция выбора и воспроизведения моторных компонентов в целом), а также улучшение мотивационной составляющей труда операторов (снижается напряженность доминирующей мотивации) [34].

Исследование по влиянию препарата на активность симпатoadреналовой системы у операторов было проведено у здоровых испытуемых в состоянии психогенного стресса [35]. Установлено, что Гидазепам у здоровых добровольцев при однократном приеме в дозе 50 мг не изменяет активность симпатoadреналовой системы. У лиц с психогенными стресс-реакциями при курсовом приеме в течение недели в дозе 50 мг/сут Гидазепам оптимально усиливает реакцию активации симпатoadреналовой системы на стандартную операторскую нагрузку, что проявлялось преобладанием выделения с мочой норадреналина, но не адреналина, и сохранения на высоком уровне выделение дофамина и дигидроксифенилаланина (ДОФА; нормальная физиологическая реакция на стресс). У операторов, работающих в состоянии гиперкапнии и гипертермии, однократный прием Гидазепама 50 мг блокирует стрессорную активацию симпатoadреналовой системы. В состоянии гипертермии препарат нормализует содержание в крови гистамина и серотонина. Во всех случаях Гидазепам улучшал общее состояние и качество деятельности операторов, что позволило авторам рассматривать препарат как эффективное и безопасное средство коррекции стрессорных расстройств у операторов – лиц, чья профессиональная деятельность связана с требованием высокой психомоторной активности в неблагоприятных условиях. Результаты данного исследования подтверждают выводы Т.П. Сафаровой [33] о вегетокорректирующем действии Гидазепама на уровне симпатoadреналовой системы.

Экспериментальные данные свидетельствуют о противосудорожном действии Гидазепама в доклинических экспериментах, однако исследований эффективности препарата в лечении судорожных приступов проведено не было [17, 36, 37]. Существует положительный опыт использования Гидазепама в дозе от 20 мг в гинекологической практике в послеоперационном периоде после психологически травматичных вмешательств для снижения тревоги, фобии, улучшения сна и уменьшения вегетативной симптоматики. При необходимости курс может быть продлен до 7–10 дней.

В исследовании эффективности и безопасности Гидазепама у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с акцентом на изучение когнитивных показателей вошли 30 пациентов [38]. Группы контроля составили больные АГ, принимавшие ПЛ, а также здоровые добровольцы. Оценивались объем внимания, устойчивость внимания и распределение внимания при помощи валидизированной компьютерной программы. Психологическое состояние пациентов оценивалось в ходе двукратного тестирования (в начале и по завершении исследования) по программам психологического тестирования (САН), шкалам тревоги и депрессии Га-

милтона и Спилбергера. Также определялась субъективная оценка больным своего состояния, самочувствия, работоспособности. В группе Гидазепама объем внимания до приема препарата составлял $25,316 \pm 1,233$ с, после – $22,397 \pm 0,253$ с; устойчивость внимания до приема Гидазепама – $28,926 \pm 1,526$ с, после – $22,770 \pm 1,945$ с; распределение внимания до начала лечения было $0,709 \pm 0,068$ с, после – $0,427 \pm 0,015$ с. В группе ПЛ объем внимания до приема ПЛ был $29,5 \pm 1,47$ с, после – $25,31 \pm 1,63$ с; устойчивость внимания до приема ПЛ – $32,877 \pm 1,51$ с, после – $27,224 \pm 1,44$ с; распределение внимания до приема ПЛ – $0,988 \pm 0,034$ с, после – $0,935 \pm 0,029$ с. На фоне проводимой терапии Гидазепамом показатели психологического тестирования значительно улучшались к последнему дню терапии, пациенты отмечали, что стали гораздо спокойнее, менее тревожны, улучшились настроение и сон. Авторы сделали вывод, что Гидазепам при коррекции астенических состояний у пациентов с АГ эффективно влияет на восстановление функций психофизиологических показателей, таких как объем, устойчивость и распределение внимания [38]. В другом исследовании по аналогичному протоколу на фоне терапии Гидазепамом изучалась и оценивалась эффективность препарата по влиянию на динамику психофизиологических показателей и выработке операторских навыков у здоровых лиц и у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДПК). Пациенты основной группы ($n=30$) принимали Гидазепам, группы контроля составили пациенты, принимающие ПЛ ($n=30$), и здоровые добровольцы ($n=30$). Изучались когнитивные показатели при помощи валидизированной компьютерной программы. Динамика по показателю сенсомоторного реагирования в группе Гидазепама составила 32,92%, в группе ПЛ – 5,24% ($p<0,001$). По показателю сенсомоторной координации в группе Гидазепама отмечалась положительная динамика – 18,70%, в группе ПЛ – ухудшение – 15,55% ($p<0,01$). В тесте реакции на движущийся объект процент улучшения показателя в группе Гидазепама составил 13,71, в группе ПЛ было ухудшение – 23,71% ($p<0,001$). В тесте на объем внимания позитивные изменения отмечены в группе Гидазепама – 13,11% (ПЛ – 8,9%; $p<0,01$). Динамика устойчивости внимания на фоне приема Гидазепама была более выраженной и составила 16,99% (ПЛ – 1,73%; $p<0,01$). Объем кратковременной зрительной памяти значительно увеличивался на фоне приема Гидазепама 4,71%, в сравнении с ухудшением в группе ПЛ – 6,43% ($p<0,05$) [39]. В аналогичном исследовании динамика изменения уровня тревожности была статистически значимой как у пациентов с АГ, так и у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [40]. На уровень ситуативной тревоги больший эффект Гидазепам (100 мг/сут) оказал в группе больных АГ ($n=20$), а уровень личностной тревожности был выражен исходно больше в группе больных ЯБЖДПК ($n=20$) и более значительно изменился на фоне приема препарата. На основании проведенного исследования авторы делают заключение, что Гидазепам при коррекции астенических состояний в равной степени эффективно влияет на восстановление психофизиологических функций (объем, устойчивость и распределение внимания) при АГ и при ЯБЖДПК [40].

Таким образом, в нескольких независимых, в том числе контролируемых, исследованиях показан эффект Гидазепама в отношении улучшения памяти и концентрации вни-

мания, в реализации которого можно предполагать несколько механизмов. По-видимому, данный эффект Гидазепама обусловлен не только снижением уровня тревожности, но и активацией нейростероидной системы, а также модуляцией дофаминергической и норадренергической систем, что было показано в работах А.С. Лапицкой [31] и И.С. Морозова и соавт. [35]. В 2000 г. профессор Арвид Карлссон получил Нобелевскую премию по медицине за открытие роли дофамина в процессах памяти [41, 42]. В дальнейшем в целом ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что процессы формирования памяти и обучения зависят от функционирования дофаминергического мезокортикального пути [43–46]. Согласно современным представлениям, норадренергическая система мозга участвует в формировании эмоциональной памяти, а ее модуляция может также влиять на процессы обучения и запоминания [47].

Безопасность применения Гидазепама

Принадлежность Гидазепама к классу бензодиазепинов обуславливает необходимость оценки возможности развития толерантности и зависимости. В сравнительном анализе безопасности бензодиазепинов применительно к Гидазепаму был подчеркнут его низкий потенциал в отношении формирования аддикции [6]. Аддиктивный потенциал Гидазепама изучался в исследовании Т.С. Калининой и соавт. [48]: на животной модели использовался дискриминативный метод исследования, крысы обучали получать воду при помощи системы распределения, где путем нажатия на педаль они могли выбрать активный препарат (Гидазепам) или физиологический раствор. Число нажатий системы для выбора Гидазепама статистически значимо не отличалось от числа нажатий при выборе физиологического раствора (в среднем 92 и 77 нажатий в минуту соответственно).

Побочные эффекты при применении Гидазепама (вялость, миорелаксация, общая слабость) отмечаются достаточно редко и, как правило, самопроизвольно исчезают в первые 3–4 дня приема [2]. У препарата только несколько противопоказаний к применению, нет ограничений по совместному применению с другими группами лекарственных средств, у пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется — все эти характеристики позволяют использовать его у пациентов разного возраста и при широком спектре соматических заболеваний различной степени выраженности [9]. Как было указано выше, прием Гидазепама не вызывает отклонений уровней печеночных трансаминаз от референсных значений [4]. Отсутствуют противопоказания к совместному приему, однако следует проявлять стандартную осторожность при сочетании препарата с другими психоактивными веществами (снотворными, нейролептиками, антидепрессантами, наркотическими анальгетиками, алкоголем) и при назначении пожилым пациентам (хотя коррек-

ции дозы не требуется) [9]. Безопасность Гидазепама изучена у пациентов с самым широким спектром сопутствующих и коморбидных заболеваний: при депрессии, психозах, психопатии, органических заболеваниях ЦНС различного генеза, невротических состояниях, хронической ишемии мозга, дорсалгии, сердечно-сосудистых заболеваниях (в том числе АГ), ЯБЖДПК, в послеоперационном периоде в гинекологической практике, а также у лиц с психогенными стресс-реакциями, астеническим синдромом и при абстинентном алкогольном синдроме.

Заключение

Таким образом, Гидазепам, являясь транквилизатором бензодиазепинового ряда, имеет и ряд отличительных свойств. Аффинитет действующего вещества к ГАМК_A-рецепторам несколько ниже, чем у других бензодиазепинов, агонизм парциальный, при этом препарат имеет дополнительные уникальные механизмы действия: модулирует функционирование ГАМК_A-рецептора за счет стимуляции нейростероидогенеза через связывание с транслокаторным белком (TSPO), а также влияет опосредованно на активность серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем. Кроме этого, препарат быстро всасывается и начинает действовать, характеризуется более продолжительным периодом полувыведения фармакологически активных метаболитов, по сравнению с диазепамом, алпразоламом и тофизопамом, что существенно снижает риск развития аддикции и обеспечивает более длительное действие с возможностью сравнительно нечастого и удобного приема в течение суток, повышающего комплаентность. Клиническими коррелятами данных фармакологических свойств выступают отчетливые, быстрые и устойчивые анксиолитический, антиастенический, вегетотропный и прокогнитивный эффекты. Малые дозы (20–50 мг/сут) Гидазепама обладают антиастеническими и прокогнитивными свойствами, эффекты больших доз (от 100–150 мг/сут) ближе к действию классических бензодиазепиновых транквилизаторов. Гидазепам хорошо переносится, для него не характерны седация и мышечная релаксация, охарактеризованный риск развития привыкания или зависимости считается крайне низким. Препарат апробирован многими специалистами психиатрического, неврологического, общесоматического профиля, и на основании данного опыта Гидазепам может быть широко рекомендован для лечения тревожных расстройств, в том числе на фоне депрессии, психозов, психопатии, органических заболеваний ЦНС различного генеза, невротических состояний, хронической ишемии мозга, дорсалгии, сердечно-сосудистых заболеваний, ЯБЖДПК, в послеоперационном периоде у гинекологических пациентов, а также у лиц с психогенными стресс-реакциями, астеническим синдромом и в терапии абстинентного алкогольного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронина ТА, Середин СБ. Перспективы поиска новых анксиолитиков. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(5):4-17. [Voronina TA, Seredenin SB. Prospects of the search for novel anxiolytics]. *Ekspierimtal'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002 Sep-Oct;65(5):4-17 (In Russ.).
2. Бурчинский СГ. Роль и место бензодиазепинов в фармакотерапии посттравматического стрессового расстройства. *Международный неврологический журнал*. 2018;(4):68-73. [Burchinsky SG. Role and place of benzodiazepines in pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal*. 2018;(4):68-73 (In Russ.).]
3. Горячев ПИ. Гидазепам. Бензодиазепины в лечении тревожных состояний. *Аптека*. 2001;45(316):19.

- [Goryachev PI. Gidazepam. Benzodiazepines in the treatment of anxiety states. *Apteka*. 2001;45(316):19 (In Russ.)].
4. Жусупова АС, Таутанова РС, Калинин ЗК, Смагул НБ. Опыт применения дневных анксиолитиков в терапевтической практике тревожных состояний у пациентов с неврологическими расстройствами. *Медицина (Алматы)*. 2019;(5):32-9. doi: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-32-39 [Zhusupova AS, Tautanova RS, Kalinichenko ZK, Smagul NB. Experience of daytime anxiolytics administration in the therapeutic practice of anxiety in patients with neurological disorders. *Meditsina (Almaty)*. 2019;(5):32-9. doi: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-32-39 (In Russ.)].
 5. Незнамов ГГ, Морозов ИС, Барчуков ВГ и др. Терапевтическая эффективность и влияние гидазепама и феназепама на психофизиологическое состояние и результативность деятельности у операторов с психическими нарушениями невротического уровня. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1997;60(4):17-20. [Neznamov GG, Morozov IS, Barchukov VG, et al. Therapeutic efficacy and influence of gidazepam and phenazepam on the psychophysiological state and performance of operators with neurotic mental disorders. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(4):17-20 (In Russ.)].
 6. Юрьева ЛН. Тревога: диагностика, терапия и профилактика. *НейроNEWS. Психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010;2-4(3). [Yuryeva LN. Anxiety: diagnostics, therapy and prevention. *NeuroNEWS. Psychoneurology and Neuropsychiatry*. 2010;2-4(3) (In Russ.)].
 7. Korkhov VM, Tkachuk NA, Makan SY, et al. Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 2002 Feb-Nov;22(1-4):411-20. doi: 10.1081/rrs-120014610
 8. Общая характеристика лекарственного препарата гидразинокарбонил метилбромфенил дигидробенздиазепин (Гидазепам) таблетки 20 мг, 50 мг. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=984406f7-e1f4-46b4-8880-c44d1eccc247 [General characteristics of the drug hydrazinocarbonylmethylbromophenyldihydrobenzodiazepine (Gidazepam) tablets 20 mg, 50 mg. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=984406f7-e1f4-46b4-8880-c44d1eccc247 (In Russ.)].
 9. Litvin AA, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Relationship between physicochemical characteristics and pharmacokinetic parameters of 1,4-benzodiazepine derivatives. *Pharm Chem J*. 2004;38:583-6.
 10. Андронати СА, Зиньковский ВГ, Тотрова МЮ и др. Биокинетика нового пролекарственного препарата – гидазепама и его метаболита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1992;113(1):45-7. [Andronati SA, Zin'kovskiy VG, Totrova MYu, et al. Biokinetics of a new prodrug gidazepam and its metabolite. *Biull Eksp Biol Med*. 1992 Jan;113(1):45-7 (In Russ.)].
 11. Колыванов ГВ. Роль фармакокинетических исследований в оптимизации лекарственных форм препаратов с анксиолитическим действием: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва; 2004. [Kolyvanov GB. The role of pharmacokinetic studies in optimizing dosage forms of drugs with anxiolytic action: Abstract of a PhD thesis. Moscow; 2004 (In Russ.)].
 12. Чубенко АВ, Савченко МА. Разработка и валидация метода определения гидазепама в биологическом материале методом хромато-масс-спектрометрии. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015;(2):504-7. [Chubenko AV, Savchenko MA. (2015) Development and validation methods for the determination of gidazepam in biological material by gas chromatography-mass spectrometry. *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2015(2):504-7 (In Russ.)].
 13. Zhuk OV, Zinkovski VG, Golovenko NY, et al. Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites. *Exp Toxicol Pathol*. 1999 Jul;51(4-5):451-4. doi: 10.1016/S0940-2993(99)80039-6
 14. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1993 Sep;83(9):1300-4. doi: 10.2105/ajph.83.9.1300
 15. Kolyvanov GB, Zherdev VP, Chirkov AM, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of gidazepam in various animal species and man. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1993;56:48-50.
 16. Zherdev VP, Neznamov GG, Kolyvanov GB, et al. Pharmacokinetic aspects of clinical effects of gidazepam. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1993 May-Jun;56(3):50-2.
 17. Golovenko NYa, Larionov VB. Pharmacodynamical and neuroreceptor analysis of the permeability of the blood-brain barrier for derivatives of 1,4-benzodiazepine. *Neurophysiology*. 2014;46(3):199-205. doi: 10.1007/s11062-014-9429-2
 18. Середенин СБ, Бледнов БА, Дурнев АД, Гордей МЛ. Фармакогенетическое исследование и оценка мутагенных свойств гидазепама. В кн.: Гидазепам. Киев: Наукова Думка; 1992. С. 92-103. [Seredenin SB, Blednov BA, Durnev AD, Gordey ML. Pharmacogenetic study and evaluation of mutagenic properties of gidazepam. In: Gidazepam. Kyiv: Naukova Dumka; 1992. P. 92-103 (In Russ.)].
 19. Gallager DW, Mallorga P, Oertel W, et al. [3H]Diazepam binding in mammalian central nervous system: a pharmacological characterization. *J Neurosci*. 1981 Feb;1(2):218-25. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-02-00218.1981
 20. Brot MD, Akwa Y, Purdy RH, et al. The anxiolytic-like effects of the neurosteroid allopregnanolone: interactions with GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol*. 1997 Apr 23;325(1):1-7. doi: 10.1016/s0014-2999(97)00096-4
 21. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 Aug;27(8):402-9. doi: 10.1016/j.tips.2006.06.005. Epub 2006 Jul 5.
 22. Мокров ГВ, Деева ОА, Яркова МА и др. Транслокационный белок TSPO 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейропсихотропных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(4):3-27. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10026 [Mokrov GV, Deeva OA, Yarkova MA, et al. Translocator protein TSPO 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;(4):3-27. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10026 (In Russ.)].
 23. Cheung G, Lin YC, Papadopoulos V. Translocator protein in the rise and fall of central nervous system neurons. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jun 21;17:1210205. doi: 10.3389/fncel.2023.1210205
 24. Bairamova SP, Petelin DS, Akhapiin RV, et al. The endogenous neurosteroid system and its role in the pathogenesis and therapy of mental disorders. *Res Results Pharmacol*. 2023;9(1):61-9. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10015
 25. Петелин ДС, Байрамова СП, Ахапкин РВ и др. Роль нейростероидов в патогенезе психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):31-6. doi: 10.17116/jnevro2023123041311 [Petelin DS, Bairamova SP, Akhapiin RV, et al. A role of neurosteroids in the pathogenesis of psychiatric disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):31-6. doi: 10.17116/jnevro2023123041311 (In Russ.)].
 26. Scarff JR. Use of Brexanolone for Postpartum Depression. *Innov Clin Neurosci*. 2019 Nov 1;16(11-12):32-5.
 27. Cornett EM, Rando L, Labbe AM, et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Mar 16;51(2):115-30.
 28. Zurzuave: highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369s0001bl.pdf
 29. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol*. 2014 Feb;113:79-87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003. Epub 2013 Nov 8.
 30. Лапицкая АС и др. Влияние бензодиазепиновых транквилизаторов на содержание тормозных и возбуждающих аминокислот в мозге мышей линии BALB/c. В сб.: 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 21–25 апреля 1998 г. Москва; 1998. С. 583.

- [Lapitskaya AS et al. Effect of benzodiazepine tranquilizers on the content of inhibitory and excitatory amino acids in the brain of BALB/c mice. In: 5th Russian National Congress "Man and Medicine", Moscow, April 21–25, 1998. Moscow; 1998. P. 583 (In Russ.)].
31. Лапицкая АС. Сравнительное исследование нейрохимических эффектов гидазепама и феназепама: Дис. ... канд. биол. наук. Москва: НИИ фармакологии РАМН; 2000. [Lapitskaya AS. Comparative study of neurochemical effects of gidazepam and phenazepam: Diss. ... Cand. Biol. Sci. Moscow: Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences; 2000 (In Russ.)].
32. Коростий ВИ, Кожина АМ. Анксиолитические препараты в комплексной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях. *НейроNews*. 2012;8(43). [Korosty VI, Kozhina AM. Anxiolytic drugs in complex therapy of anxiety disorders in psychosomatic diseases. *NeuroNews*. 2012; 8(43) (In Russ.)].
33. Сафарова ТП. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психотерапии больных с астеническими расстройствами: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1997. [Safarova TP. Clinical and pharmacological substantiation of differentiated psychopharmacotherapy of patients with asthenic disorders: Diss. ... Cand. of Medicine. Moscow; 1997 (In Russ.)].
34. Морозов ИС, Коротков БИ, Жирнов ЕН и др. Влияние гидазепама на мотивационные компоненты операторской деятельности. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):22-5. [Morozov IS, Korotkov BI, Zhirnov EN, et al. Effect of gidazepam on motivational components of operator activity. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001;64(3):22-5 (In Russ.)].
35. Морозов ИС, Барчуков ВГ, Рябиченко ВВ и др. Влияние гидазепама на активность симпат-адреналовой системы у операторов при работе в обычных и осложненных условиях. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(5):6-9. [Morozov IS, Barchukov VG, Ryabichenko VV, et al. Effect of gidazepam on the activity of the sympathoadrenal system in operators when working under normal and complicated conditions. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(5):6-9 (In Russ.)].
36. Nesterkina M, Kravchenko I. Synthesis and Pharmacological Properties of Novel Esters Based on Monocyclic Terpenes and GABA. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Jun 13;9(2):32. doi: 10.3390/ph9020032
37. Nesterkina M, Kravchenko I. Synergistic anticonvulsant effect of gidazepam and novel esters based on GABA and monoterpenes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;26(Suppl 2):PS109-S797.
38. Ягупов ПР, Корнеева НА. Характер влияния гидазепама на показатели внимания у больных артериальной гипертензией. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;(2):49-51. [Yagupov PR, Korneeva NA. The nature of the influence of gidazepam on attention indicators in patients with arterial hypertension. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013;(2): 49-51 (In Russ.)].
39. Ягупов ПР, Корнеева НА. Возможности коррекции астенических тревожно-депрессивных состояний больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;(1):44-6. [Yagupov PR, Korneeva NA. Possibilities of correction of asthenic anxiety-depressive states of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016;(1):44-6 (In Russ.)].
40. Ягупов ПР, Романюк СС, Корнеева НА. Сравнительная оценка эффективности влияния гидазепама на показатели внимания у больных язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки и больных артериальной гипертензией. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2009;(3):38-41. [Yagupov PR, Romanyuk SS, Korneeva NA. Comparative evaluation of the effectiveness of gidazepam on attention indices in patients with gastric ulcer, duodenal ulcer and arterial hypertension. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2009;(3):38-41 (In Russ.)].
41. Yeragani VK, Tancer M, Chokka P, Baker GB, Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian J Psychiatry*. 2010 Jan;52(1):87-8. doi: 10.4103/0019-5545.58907
42. Carlsson A. Brain neurotransmitters in aging and dementia: similar changes across diagnostic dementia groups. *Gerontology*. 1987;33(3-4):159-67. doi: 10.1159/000212870
43. Ljungberg T, Apicella P, Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol*. 1992 Jan;67(1):145-63. doi: 10.1152/jn.1992.67.1.145
44. Mehta MA, Riedel WJ. Dopaminergic enhancement of cognitive function. *Curr Pharm Des*. 2006;12(20):2487-500. doi: 10.2174/13816120677698891
45. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*. 1993 Mar;13(3):900-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993
46. Ungless MA, Magill PJ, Bolam JP. Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science*. 2004 Mar 26;303(5666):2040-2. doi: 10.1126/science.1093360
47. Van Stegeren AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol (Amst)*. 2008 Mar;127(3):532-41. doi: 10.1016/j.actpsy.2007.10.004. Epub 2007 Dec 19.
48. Kalinina TS, Garibova TL, Voronina TA. Discriminative effects of phenazepam and gidazepam in rats: comparison with other GABA-related drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Oct;64(2):397-401. doi: 10.1016/s0091-3057(99)00076-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.07.2024/13.09.2024/16.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Valenta Pharm. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>