

С.Г. Бурчинский, Е.В. Райченко,
А.А. Шулькевич, В.В. Гуца,
И.В. Покровенко

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

ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС И «БОЛЕЗНИ ЦИВИЛИЗАЦИИ»: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Резюме

В статье рассмотрены вопросы фармакотерапии и фармакопрофилактики нарушений функций ЦНС в условиях действия хронического стресса. Эти вопросы в рамках «болезней цивилизации» представляют собой одну из ведущих задач практической деятельности любого клинициста, но прежде всего врачей общей практики и семейных врачей. В этом отношении развитие фармакологии комбинированных лекарственных средств позволяет существенно повысить эффективность лечения, обеспечить полноту комплаенса и экономическую доступность проводимой терапии. Поэтому разработку и внедрение в клиническую практику Анксиомедина, комбинированного растительного средства с мультимодальным действием на патогенетические механизмы возникновения тревоги и ее соматических проявлений, и Сономедина, уникальной натуральной комбинации для улучшения засыпания качества и длительности сна, можно рассматривать как новый шаг на пути оптимизации стратегии борьбы с основными формами патологии современного общества.

Ключевые слова

Фармакопрофилактика, фармакотерапия, хронический стресс, комбинированные лекарственные средства, Анксиомедин, Сономедин.

Проблема воздействия хронического стресса на организм и его роли в развитии различных форм патологии является сегодня одной из ведущих проблем современного общества как в медицинском, так и в медико-социальном плане, непосредственно затрагивающих сферу профессиональной деятельности самых различных специалистов — неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, эндокринологов, психиатров и т.д., а также врачей-интернистов широкого профиля и семейных врачей. Особое место отводится влиянию хронического стресса в патогенезе так называемых «болезней цивилизации» — психосоматической и цереброваскулярной патологии, а также неврозов [8, 13, 30]. Объединяет упомянутые формы патологии первичность поражения ЦНС на всех уровнях структурно-функциональной организации мозга — от молекулярного до системного с последующим развитием дисрегуляции внутренних органов, центрального и периферического кровообращения. Поэтому «болезни цивилизации» также относят к категории «дисрегуляторной патологии» [11].

Важно подчеркнуть, что влияние хронического стресса на головной мозг затрагивает как нейромедиаторный баланс в целом (т.е. механизмы центральной регуляции), так и нейрометаболические процессы на уровне отдельных нейронов, а также включает нарушения трофических и пластических процессов в ЦНС. Поэтому коррекция патологического влияния стресса на организм предполагает воздействие на самые различные синдромы со стороны ЦНС (психоэмоциональные расстройства, когнитивные расстройства, нарушения мозгового кровообращения) и периферических органов (психосоматическая патология).

Среди нарушений функций ЦНС, вызванных хроническим стрессом, особое место занимает **синдром тревоги**.

Тревожность в широком смысле представляет собой первую стадию реализации стрессорного ответа организма, являясь субъективным эмоциональным состоянием, характеризующимся ощущением беспокойства и/или ожиданием грозящей опасности и часто встречающимся в норме и патологии [14, 20]. В природе тревожность представляет собой естественную адаптивную реакцию организма, своего рода «функционально полезное возбуждение». В то же время при

воздействии хронического стресса либо того или иного патологического процесса, в частности психосоматики и неврозов, формируется рассогласование, дисбаланс активности различных нейромедиаторных систем мозга, в результате чего тревожность теряет свой физиологический, адаптивный смысл и превращается в патологическое состояние — синдром тревоги, оказывающий серьезное деструктивное влияние на психоэмоциональную сферу человека. При этом тревожность перестает быть связана с конкретным фактором внешней угрозы, а становится немотивированной, постоянной, обостряясь в определенных состояниях и ситуациях. В дальнейшем при прогрессировании упомянутого нейромедиаторного дисбаланса и нарушении центральных регуляторных механизмов формируется стойкая дисфункция вегетативной регуляции в ЦНС и, соответственно, развиваются психовегетативные расстройства, а затем и психосоматическая патология.

Тревожность является одним из наиболее частых, а нередко и одним из наиболее ярких проявлений клинической картины как при различных формах психосоматики, так и в неврологической и общемедицинской практике в целом. Распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 15-25%, а у пациентов неврологических и терапевтических амбулаторий и стационаров — до 30-40% [6, 13]. Сочетание соматического заболевания и тревожного расстройства — коморбидность — в настоящее время рассматривается как предиктор неблагоприятных клинического течения и прогноза всех форм психосоматики, снижения эффективности соматической фармакотерапии и качества жизни пациентов [25].

В значительном большинстве случаев удается выявить взаимосвязь между развитием тревожных состояний в рамках «болезней цивилизации» и воздействием хронического (реже острого) стресса. Таким образом, стресс, являясь ключевым пусковым механизмом развития упомянутых заболеваний в целом, способствует формированию при этом психопатологических расстройств, в частности синдрома тревоги [6].

Патогенез тревожных расстройств достаточно сложен. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов [5, 14]. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ослабление функций ГАМК — основного тормозного нейромедиатора в мозге. Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию серотонин-, катехоламин-, пептидергических и других нейромедиаторных систем, приобретающих уже в дальнейшем, при последу-

ющем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов.

Таким образом, исходя из всего вышесказанного, становится понятной необходимость специфической фармакотерапии синдрома тревоги независимо от лечения основного соматического (психосоматика) либо неврологического (неврозы, начальные формы нарушений мозгового кровообращения) заболевания, а также обоснованность применения противотревожных средств на донозологическом уровне, т.е. у здоровых лиц в состоянии острого либо хронического стресса с выраженными проявлениями тревожности с целью фармакопрофилактики последующего развития одного из вариантов «болезней цивилизации». При этом определяющим условием выбора лекарственного средства является возможность достижения с его помощью максимально комплексного мультимодального эффекта в отношении ведущих патогенетических механизмов развития тревоги с целью обеспечения коррекции как психических, так и соматических проявлений тревожных состояний.

В этой связи следует отметить, что одним из наиболее популярных и перспективных направлений в лечении различных проявлений «болезней цивилизации» является фитотерапия.

Основными преимуществами растительных лекарственных средств следует назвать:

- 1) в отличие от препаратов химической природы они не являются чужеродными соединениями для организма (ксенобиотиками);
- 2) возможность коррекции нарушений функций организма максимально физиологичным путем;
- 3) широта терапевтического действия;
- 4) безопасность;
- 5) в большинстве случаев возможность применения как с целью фармакотерапии, так и с целью фармакопрофилактики.

В итоге вполне объяснима популярность данных средств. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40% населения европейских стран и США [31]. Таким образом, создается возможность удовлетворения потребностей современного общества в средствах природного происхождения, завоевавших широкую популярность в различных странах.

Особенно популярными в последние годы стали фитопрепараты, способствующие нормализации центральных регуляторных механизмов регуляции, стабилизирующие корково-подкорковые взаимоотношения и психоэмоциональную сферу в целом.

Обеспечить подобное комплексное воздействие могут только комбинированные нейротропные препараты с направленными взаимодополняющими эффектами их компонентов на патогенез тревожных расстройств.

К основным преимуществам комбинированных препаратов в целом следует отнести:

- 1) возможность применения доказанных стандартных эффективных сочетаний биологически активных веществ в рамках одной лекарственной формы (упрощение процедуры выбора лечебного средства для практического врача);
- 2) сокращение вынужденной полипрагмазии при сохранении или повышении эффективности лечения;
- 3) улучшение комплайенса (удобство применения для пациента и врача);
- 4) повышение экономической доступности лечения.

В этом плане следует особо остановиться на инновационном отечественном фитокомплексе, оптимально соответствующему как критерию мультимодальности механизмов действия своих компонентов, так и требованиям к комбинированным средствам с точки зрения широты терапевтических эффектов и безопасности, — **Анксиомедина**, производства украинской компании ООО «Нутримед».

Анксиомедин является оригинальным средством, содержащим компоненты как достаточно известные в отечественной клинической практике, так и новые на фармацевтическом рынке Украины. В состав Анксиомедина входят:

- Экстракт ашвагандхи (Витания сомнифера) — 125 мг;
- L-теанин — 100 мг;
- Экстракт Пассифлоры — 50 мг.

Все компоненты Анксиомедина изготавливаются из сырья компании EUSA (Франция) — ведущего европейского производителя фитосырья в соответствии с самыми современными стандартами качества.

Каковы же механизмы действия и клинко-фармакологические эффекты компонентов Анксиомедина, позволяющие говорить об оптимально сбалансированном с точки зрения эффективности фармакотерапии составе данного средства?

Ашвагандха (более известная в западной медицине как **Витания**) — одно из малоизвестных в отечественной практике, но весьма популярное в мире лекарственное растение (называемое также Зимняя вишня, или Индийский женьшень), широко применяемое в виде препаратов не только на своей родине — в Индии, но и в Западной медицине. Исследованиями, проведенными в последние годы, выявлено наличие специфического мультимодального действия химических компонентов данного растения — стероидов и лактонов, получивших название витанолиды:

- антистрессовое (центральное адаптогенное);
- антиоксидантное;
- нейромедиаторное [19, 28, 29].

С точки зрения противотревожного средства важнейшим свойством Витании является нали-

чие модулирующего эффекта в отношении гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ГАМКергической нейромедиации — основной тормозной нейромедиаторной системы мозга, ослабление активности которой непосредственно определяет развитие стресс- и возраст-зависимых нарушений психоэмоциональной сферы. Стероиды и витанолиды активируют ГАМКергическую медиацию путем связывания с основным подтипом ГАМК-рецепторов в ЦНС — ГАМК_A, однако через другой его компонент, отличный от мест связывания бензодиазепиновых анксиолитиков и снотворных Z-препаратов (зопиклон, залеплон) [29]. В результате активация ГАМКергических процессов, необходимая для достижения анксиолитического эффекта, достигается без сопутствующих осложнений, свойственных классическим препаратами бензодиазепинов (головная боль, головокружение, миорелаксация, когнитивные нарушения, развитие зависимости). Более того, Витания, в отличие от известных анксиолитиков, оказывает положительное влияние на когнитивную сферу — память, концентрацию внимания, умственную работоспособность за счет стимулирующего эффекта в отношении холинергических процессов в коре и гиппокампе и блокады образования свободных радикалов, наблюдающегося в условиях хронического стресса (антиоксидантное действие) [28]. Кроме того, Витания активизирует процессы нейропластичности, увеличивая число межнейронных связей — морфологическую основу когнитивных процессов [27].

В клинической практике экстракт Витании продемонстрировал выраженную анксиолитическую активность у лиц с синдромом тревоги на почве хронического стресса, причем сопоставимый по выраженности с эталонным анксиолитиком — диазепамом [16, 37], а также уменьшал выраженность как психической, так и соматической составляющих тревожного синдрома [37]. Отмеченный эффект коррелировал со снижением уровня в крови гормона стресса — кортизола [19]. Кроме того, Витания обладает самостоятельным снотворным действием, способствуя ускорению засыпания, увеличению общей длительности сна и фазы глубокого сна [29], что позволяет в ряде случаев устранять негативные последствия нарушений сна, тесно ассоциированных с тревожными состояниями.

L-теанин — широко известный компонент зеленого чая, однако в качестве эффективного нейрофармакологического средства стал рассматриваться относительно недавно, а в отечественной медицине до настоящего времени представлен не был.

L-теанин — это природный аналог глутаминовой кислоты (глутамата), однако обладающий совершенно другими фармакологическими свойствами. Легко проникая через гематоэнцефалический ба-

рьер, L-теанин повышает уровни основных тормозных нейромедиаторов в ЦНС — ГАМК и глицина [7, 38], с чем связывается его мягкое анксиолитическое действие, а также повышает концентрации биогенных аминов в мозге — серотонина и дофамина в стриатуме, гипоталамусе и гиппокампе [41], что в клинических условиях способствует проявлению антидепрессивного действия [24]. В то же время L-теанин не связывается с классическими рецепторами для глутамата — NMDA и AMPA [26] и в целом оказывает антагонистическое влияние на данный медиатор, гиперактивация которого играет важную роль в патогенезе тревоги.

В целом действие L-теанина на ЦНС можно охарактеризовать как классический центральный адаптогенный эффект, способствующий нормализации баланса между тормозными и возбуждающими медиаторами, нарушение которого служит характерным стресс-зависимым феноменом. Также L-теанин оказывает благоприятное влияние на когнитивную сферу (память, обучение) за счет своего выраженного нейротрофического эффекта [40].

В клинике L-теанин проявил себя как эффективное противотревожное средство именно у лиц с тревогой на фоне хронического стресса. При этом его анксиолитическое действие сочетается с определенным расслабляющим эффектом и мягким снотворным действием, но без каких-либо признаков седации [23], а также коррелирует с повышением активности альфа-ритма на ЭЭГ, характеризующего спокойное состояние мозговой деятельности [34]. В итоге сегодня L-теанин заслуживает самой серьезной оценки как весьма перспективный природный анксиолитик и средство, способствующее засыпанию.

Пассифлора — широко известное и популярное как в официальной, так и в народной отечественной медицине растение, сочетающее в себе противотревожное, седативное и снотворное действие.

Основными химическими компонентами экстракта цветов Пассифлоры следует назвать алкалоиды (производные индола) и флавоноиды. Механизмы действия Пассифлоры также реализуются через ГАМКергические механизмы (ГАМК_B-рецепторы), однако отличные от таковых, например, у Витании (ГАМК_A-рецепторы) [32], что существенно расширяет клинико-фармакологические возможности данных фитосредств при их совместном применении. Пассифлора не дает побочных эффектов при приеме в терапевтических дозах и не вызывает привыкания.

Пассифлора оказалась эффективным инструментом нормализации психоэмоционального баланса и редукции тревожных проявлений, причем не только невротического генеза, но даже при генерализованном тревожном расстройстве [15, 32, 33]. Кроме того, выявлены способности Пасси-

флоры эффективно устранять проявления вегетативной дисфункции, в частности нормализовать уровень АД при тревожности в рамках артериальной гипертензии [3], что позволяет широко применять данный экстракт при неврозах и различных формах психосоматической патологии, в том числе при синдроме тревоги в клинической картине нейроциркуляторной дистонии.

Особо следует отметить эффект Пассифлоры при профилактическом применении у лиц с различными формами социальных фобий [21], что дает возможность предотвратить патологическое влияние потенциально стрессовых ситуаций на организм.

Таким образом, все компоненты Анксиомедина оптимально дополняют друг друга как с точки зрения механизмов действия, так и в плане расширения их клинических возможностей. Синергизм действия компонентов Анксиомедина позволяет говорить о более высокой клинической эффективности данного средства по сравнению с монотерапией его отдельными составляющими.

Практическое применение Анксиомедина не представляет сложностей. Рекомендуются прием 1-3 капсул в сутки на протяжении 1-3 месяцев с возможным повторением 1-2 раза в течение года. Важно подчеркнуть, что полнота эффектов Анксиомедина развивается постепенно, на протяжении 2-3 недель приема, что требует правильной оценки результатов лечения со стороны врача и пациента. Анксиомедин в рекомендуемых дозах хорошо переносится, единственным потенциальным побочным эффектом могут быть аллергические реакции на почве индивидуальной непереносимости какого-либо из его компонентов. Не рекомендуется применять Анксиомедин при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, злоупотреблении алкоголем, в детском возрасте, а также в периоды беременности и кормления грудью (в этих группах пациентов соотношение риск/польза не изучалось).

Далее следует остановиться на еще одной важнейшей проблеме, тесно связанной с синдромом тревоги и «болезнями цивилизации» в целом. Речь идет о нарушениях сна.

Нарушения сна, или инсомнии являются одним из наиболее значимых с клинической точки зрения синдромов в неврологии, терапии, эндокринологии, психиатрии и других областях медицины. Прогрессируя и закрепляясь, нарушения сна ведут к ухудшению клинического течения соматических заболеваний, невротизации личности, развитию тревожных и депрессивных состояний и практически во всех случаях — к нарушениям работоспособности, трудовой активности и в итоге социальной функции [1, 22].

В настоящее время в развитых странах расстройствами сна страдают 30-45% населения, а 95% лю-

дей в течение жизни имели проблемы со сном [1, 17]. Инсомнии могут развиваться на фоне уже имеющихся форм патологии, в том числе цереброваскулярной, невротической, психосоматической, однако во многих случаях именно нарушения сна, возникая на самых ранних этапах воздействия хронического стресса, могут служить одним из важных факторов последующего развития той или иной формы стресс-зависимой патологии. При этом особо следует отметить взаимосвязь нарушений сна с тревожными расстройствами. В ситуациях острого либо хронического стресса 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 тревожных расстройств имеет общую патофизиологическую и нейрохимическую основу, а именно развитие нейромедиаторного дисбаланса, где ведущую роль также играет ослабление ГАМКергической медиации. Сочетание синдрома тревоги и инсомнии может рассматриваться как клинически значимый предиктор последующего развития соматической либо неврологической патологии [22].

К основным критериям состояния инсомний относятся:

- нарушения засыпания и неудовлетворенность качеством сна;
- нарушения процесса засыпания не менее 3 раз в неделю в течение 1 месяца;
- психологическое состояние страха и/или озабоченности самими нарушениями сна и его последствиями;
- субъективное плохое самочувствие и нарушение профессиональных и социальных функций в результате нарушений сна [12].

В итоге выбор оптимального снотворного средства в условиях воздействия хронического стресса предполагает не одномоментное воздействие и разовый снотворный эффект, характерный, например, для Z-препаратов или доксиламина и целесообразный только при кратковременном остром стрессе, а обеспечение стабильной перестройки всего рецепторного аппарата ГАМК и других нейромедиаторных систем с целью коррекции формирующегося при хроническом стрессе нейромедиаторного дисбаланса. Поэтому упомянутый выбор предполагает наличие у снотворного средства следующих критериев:

- 1) способность достаточно быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;
- 2) сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня (отсутствие постсомнического синдрома);
- 3) отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;

4) отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимых взаимодействий с другими препаратами;

5) отсутствие риска развития привыкания, зависимости и передозировки [1, 4].

В то же время в терапии стресс-зависимых нарушений сна следует выделить еще один весьма значимый критерий, а именно возможность влияния на нарушения биологических циркадных ритмов. Именно нарушения биологических ритмов не только служат ведущим фактором формирования инсомний, но и являются основой важнейшего звена патогенеза стресс-зависимой патологии — десинхроноза физиологических процессов в организме в целом. Поэтому без адекватного фармакологического воздействия на эти процессы невозможна полноценная коррекция нарушений центральной регуляции висцеральных органов и систем и, соответственно, профилактика психосоматических заболеваний.

С целью комплексной коррекции упомянутых выше факторов, лежащих в основе нарушений сна и хронобиологических процессов в организме в целом, в последнее время было разработано и внедрено в клиническую практику инновационное отечественное комбинированное средство — **Сономедин**, производства компании ООО «Нутримед», не имеющее аналогов в Украине и максимально соответствующее всем вышеперечисленным критериям оптимального снотворного средства.

Сономедин, как и рассмотренный выше Анксиомедин, является натуральным средством, включающим следующие ингредиенты:

- Мелатонин — 2 мг;
- L-теанин — 50 мг;
- Экстракт Валерианы — 75 мг.

Все компоненты Сономедина также изготавливаются из сырья компании EUSA.

При оценке клинико-фармакологического потенциала Сономедина сразу же выделяется наличие в его составе Мелатонина. Сономедин — единственное в Украине средство, содержащее Мелатонин не в виде монокомпонента, а в комбинации с другими ингредиентами, что позволяет воздействовать непосредственно на процессы патогенеза инсомний.

Сегодня функции Мелатонина в организме рассматриваются гораздо шире, чем просто регуляция цикла «сон-бодрствование» [2, 36]. Мелатонин является мощным природным адаптогеном, повышающим устойчивость организма к различным неблагоприятным факторам внешней среды, и в первую очередь к хроническому стрессу. Его функции включают в себя:

- а) регуляцию циркадианных (суточных) и сезонных ритмов;
- б) регуляцию психоэмоциональной и когнитивной сферы;

- в) антиоксидантное, нейро- и геропротекторное действие;
- г) иммуномодулирующее действие;
- д) вегетостабилизирующее действие;
- е) онкопротекторное действие;
- ж) универсальное стресс-протекторное действие [2].

Поэтому применение Мелатонина в качестве эффективного и безопасного гипнотика при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), а также при стрессогенных реакциях имеет обширную доказательную базу [2, 9, 18, 39]. Под влиянием Мелатонина ускоряется засыпание, уменьшается число ночных пробуждений и увеличивается общая продолжительность сна при полном сохранении его фазности. Наконец, Мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности, полным отсутствием постсомнического синдрома и психомоторных нарушений, а также риска развития привыкания и зависимости.

Таким образом, Мелатонин оптимально соответствует целям и задачам лечения инсомний у лиц, находящихся в состоянии хронического стресса, эффективно воздействуя на первичные механизмы дисрегуляции процессов сна бодрствования в ЦНС.

Про второй компонент Сономедина — L-теанин говорилось выше. Следует только подчеркнуть, что уменьшение дозы L-теанина в Сономедине (50 мг) по сравнению с Анксиомедином (100 мг) способствует развитию не столько анксиолитического, сколько мягкого расслабляющего эффекта, максимально способствующего быстрому засыпанию.

Наконец, Экстракт Валерианы — широко известное седативное средство с мягким снотворным действием оптимально дополняет состав Сономедина за счет влияния на другие механизмы развития инсомнии, а именно путем модулирующего влияния на ГАМК_A-рецепторы стабилизирует баланс тормозных и активирующих влияний в ЦНС. Было выявлено, что в составе Экстракта Валерианы присутствует как сама ГАМК и другие тормозные аминокислоты центрального типа действия (глутаминовая, аспарагиновая), так и соединения, обладающие выраженным ГАМКергическим активирующим действием — эфирные масла (монотерпены и сесквитерпены) и иридоиды (валепотриаты), обладающие нейрохимически различными, но синергическими по отношению к ГАМК-зависимым процессам эффектами (активация биосинтеза, обратного захвата и рецепторного связывания ГАМК) [10, 35].

Таким образом, при применении Валерианы появляется возможность достижения максимально комплексного воздействия на патогенез инсомнии, которое не может быть реализовано при применении других седативных средств.

В итоге все ингредиенты Сономедина, действуя через различные, взаимодополняющие механизмы, позволяют обеспечить максимально полную коррекцию нарушений функций ЦНС, определяющих развитие нарушений сна. Такого рода коррекция не может быть достигнута при использовании монопрепаратов гипнотиков как химической природы, так и на основе натуральных соединений.

Сономедин рекомендуется принимать по 1-2 капсулы в сутки за 30-60 минут до сна на протяжении 2-4 недель с возможностью 2-3 повторных курсов в течение года. Хотя снотворный эффект Сономедина часто проявляется уже после приема первой дозы, для обеспечения полноты перестройки нейромедиаторных систем мозга и достижения максимально полного снотворного и адаптогенного действия необходимо именно курсовое применение Сономедина.

При приеме в рекомендованных дозах Сономедин практически лишен побочных эффектов, за исключением возможного развития аллергических реакций (зуд, сыпь, диспепсия) у лиц с повышенной чувствительностью к его отдельным ингредиентам. Прием Сономедина не рекомендуется при системной злокачественной патологии лимфатической системы, аутоиммунных заболеваниях, эпилепсии, а также у детей и в периоды беременности и лактации.

В заключение следует отметить, что фармакотерапия и фармакопрофилактика нарушений функций ЦНС в условиях действия хронического стресса, а также в рамках «болезней цивилизации» представляет собой одну из ведущих задач практической деятельности любого клинициста, но прежде всего врачей общей практики и семейных врачей. И в этом отношении развитие фармакологии комбинированных лекарственных средств позволяет существенно повысить эффективность лечения, обеспечить полноту комплайенса и экономическую доступность проводимой терапии. Поэтому разработку и внедрение в клиническую практику **Анксиомедина**, комбинированного растительного средства с мультимодальным действием на патогенетические механизмы возникновения тревоги и ее соматических проявлений, и **Сономедина**, уникальной натуральной комбинации для улучшения засыпания качества и длительности сна, можно рассматривать как новый шаг на пути оптимизации стратегии борьбы с основными формами патологии современного общества.

Список использованной литературы

1. Аведисова А.С. *Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков*. — М.: МИА, 2008. — 111 с.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген // *Успехи Физиол. Наук*. — 2012. — Т. 43. № 2. — С. 82-100.
3. Батушкін В.В., Інг Р.Т. Модуляція системи гамма-аміномасляної кислоти під впливом екстракту пасифлори інкарната, відновлення показників вегетативної рівноваги та гармонізація функціонування церебральних і підкіркових структур у хворих з артеріальною гіпертензією жіночої статі // *Кардіологія*. — 2016. — № 5-6. — С. 1-11.
4. Бурчинский С.Г. *Современные снотворные средства* // *Вісник Фармакол. Фарм.* — 2001. — № 1-2. — С. 27-32.
5. Бурчинский С.Г. *Тревожные расстройства в общемедицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии* // *Рац. Фармакотер.* — 2008. — № 4. — С. 43-47.
6. Виничук С.М., Крылова В.Ю., Рогоза С.В. *Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии* // *Международ. Неврол. Журн.* — 2008. — № 2. — С. 74-80.
7. Катасонов А.Б. *Нейробиологические эффекты теанина и его возможное использование в неврологии и психиатрии* // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2018. — Т. 118, № 11. — С. 118-124.
8. Коваленко І.В. *Психосоматичні розлади: діагностика та лікування*. — Вінниця, 2010. — 28 с.
9. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. та ін. Біоритми, мелатонін та старіння // *Журн. Прак. Лікаря*. — 2004. — № 1. — С. 38-43.
10. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани лікарської // *Фармацевт. Журн.* — 2000. — № 3. — С. 95-97.
11. Крыжановский Г.Н. *Дизрегуляторная патология* // *Дизрегуляторная патология*. — М.: Медицина, 2002. — С. 18-78.
12. Полуэтов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне // *Журн. Неврол. Психиат.* — 2011. — Т. 111, № 9 (2). — С. 10-18.
13. Смулевич А.Б. *Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи)* // *Психиат. Психофармакотер.* — 2016. — Т. 12, № 2. — С. 35-51.
14. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. *Механизмы анксиогенеза и терапия тревоги* // *Consilium Med.* — 2011. — № 6. — С. 82-89.
15. Akhondzadch S., Naghavi H. et al. *Passiflora in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam* // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2001. — Vol. 26. — P. 363-367.
16. Andrade C., Aswath A., Chaturvedi S.K. et al. *A double-blind, placebo-controlled evaluation of anxiolytic efficacy of an ethanolic extract of Withania somnifera* // *Ind. J. Psychiat.* — 2000. — Vol. 42. — P. 295-301.
17. Appleton J.K. *Hypnotics: past, presence, future* // *Modern Neuropsychopharmacology*. — Chicago: Illinois Univ. Press, 2012. — Vol. 4. — P. 164-198.
18. Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinsky A. et al. *Melatonin and its analogs in insomnia and depression* // *J. Pineal Res.* — 2012. — Vol. 52. — P. 365-375.
19. Chandrasekhar K., Kapoor J., Anishetty S. *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of Ashwagandha Root in reducing stress and anxiety in adults* // *Ind. J. Psychol. Med.* — 2012. — Vol. 34. — P. 255-263.
20. Colden A.T. *Anxiety Disorders* // *Modern Aspects in Biological Psychiatry*. — N.Y.: CRC Press, 2003. — P. 184-198.
21. Da Silva J.A., Costa M.J.C., Gonsakves M.C.R. et al. *Effects of the single supplementation and multiple doses of Passiflora Incarnata L. on human anxiety: a clinical trial, double-blind, placebo-controlled, randomized* // *Int. Arch. Med.* — 2017. — Vol. 10. — P. 1-9.
22. Drake L.C., Roehrs T., Roth T. *Insomnia causes, consequences and therapeutics: an overview* // *Depression & Anxiety*. — 2003. — Vol. 18. — P. 163-176.
23. Haskell C.F., Kennedy D.O., Milne A.L. et al. *The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood* // *Biol. Psychiat.* — 2008. — Vol. 77. — P. 113-122.
24. Hides S., Ota M., Wakabayashi C. et al. *Effects of chronic L-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study* // *Acta Neuropsychiat.* — 2017. — Vol. 29. — P. 72-79.
25. Jitender S. *Anxiety disorders associated with physical conditions* // *Arch. Int. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 2109-2116.
26. Kakuda T., Nozawa A., Sugimoto A. et al. *Inhibition by theanine of binding of 3H-AMPA, 3H-kainate and 3H-MDL 105,519 to glutamate receptors* // *Biosci., Biotechnol., Biochem.* — 2002. — Vol. 66. — P. 2683-2686.
27. Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K. *Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A* // *Brit. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 144. — P. 961-971.
28. Kulkarni S.K., Dhir A. *Withania somnifera: an Indian ginseng* // *Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1093-1105.
29. Kumar A., Kalonia H. *Effect of Withania somnifera on sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats: possible GABA-ergic mechanism* // *Ind. J. Pharm. Res.* — 2008. — Vol. 8. — P. 806-812.
30. Lindmark A.P. *Anxiety Disorders* // *Psychopathological Syndromes in General Practice*. — N.Y., Owen Press, 2014. — P. 64-92.
31. McCabe S. *Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice* // *Perspect. Psychiat. Care*. — 2002. — Vol. 38. — P. 98-107.
32. Miroddi M., Calapai G. et al. *Passiflora incarnata L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials* // *J. Ethnopharmacol.* — 2013. — Vol. 150. — P. 791-804.
33. Movafegh A.I., Alizadeh R. et al. *Preoperative oral Passiflora incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study* // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 106. — P. 1728-1732.
34. Nobre A.C., Rao A., Owen G.N. *L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state* // *Asia Pacif. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 17, suppl. 1. — P. 167-168.
35. Ortis J.G., Nieves-Natal J., Chavez P. *Effects of Valeriana officinalis extracts on 3H-flunitrazepam binding, synaptosomal 3H-GABA uptake, and hippocampal 3H-GABA release* // *Neurochem. Res.* — 1999. — Vol. 24. — P. 1373-1378.
36. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V. et al. *Melatonin and sleep in aging population* // *Exp. Gerontol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 911-925.
37. Pratte M.A., Nanavati K.B. *An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb Ashwagandha (Withania somnifera)* // *J. Alternat. Comparat. Med.* — 2014. — Vol. 20. — P. 901-908.
38. Shen H., Shen X., Wang R. et al. *Effects of theanine on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats* // *Wei Sheng Yan Jiu*. — 2011. — Vol. 40. — P. 684-687.
39. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. *Melatonin in mood disorders* // *World J. Biol. Psychiat.* — 2006. — Vol. 7. — P. 138-152.
40. Tian X., Sun L., Gou L. et al. *Protective effect of L-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice* // *Brain Res.* — 2013. — Vol. 1503. — P. 24-32.
41. Yamada T., Terashima T., Okubo T. et al. *Effects of theanine, L-glutamylethylenamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission* // *Nutr. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 219-226.

Надійшла до редакції 04.03.2020 р.