

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН¹

- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу²
- швидке регресування симптомів тривоги³

Територія спокою



Коротка інструкція до застосування препарату ЛІНБАГ

Склад: діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг.

Лікарська форма. Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби.

Код АТХ N03A X16. **Показання.** Епілесія. Генералізований тривожний розлад.

Термін придатності. 3 роки.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для більш докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.

1. <http://pharmxplorer.com.ua> — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування грудень, 2017 р. **2.** BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012. **3.** О.А, Левада. Прегабалін: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) ' 2010.

P. n. UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08

SANDOZ A Novartis
Division



3-02-ЛИН-PELЦ-1017

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии тревожных расстройств является сегодня одной из ведущих не только в неврологии и психиатрии, но и в общемедицинской практике в связи с частотой развития синдрома тревоги при самых разнообразных заболеваниях, относящихся к различным областям медицины. 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% [4]. При этом тревожные расстройства среди женщин отмечаются в 3-4 раза чаще, чем у мужчин, и во многих случаях сочетаются с неврозами, депрессиями, психосоматическими заболеваниями.

Развитие синдрома тревоги во всех случаях значительно ухудшает психоэмоциональное состояние больных, способствует усугублению невротизации личности, усложняет социальную адаптацию и снижает 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 [5, 10]. Наконец, тревожные расстройства являются характерным феноменом старения, значительно учащаясь и усугубляясь с возрастом. Среди таких возрастзависимых состояний следует назвать климактерический синдром, при котором тревожные проявления являются практически облигатным компонентом психоэмоционального дисбаланса, нередко доминирующим в клинической психопатологической симптоматике при данной нозологии, а также тревожность в рамках тех или иных форм когнитивных нарушений и т.д.

Одной из наиболее частых и социально значимых форм тревожных расстройств является генерализованное тревожное расстройство (ГТР).

Распространенность ГТР составляет 3-5%, а у больных соматических стационаров и амбулаторий эта патология выявляется в 6-10% случаев. Следует отметить, что среди различных форм тревожных расстройств ГТР составляет значительную долю – от 12 до 25% [1, 25]. При этом ГТР – самый распространенный вариант тревожных расстройств среди пациентов общей медицинской практики.

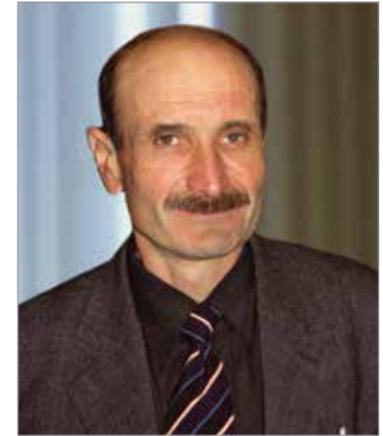
Диагностические критерии ГТР на протяжении последних десятилетий неоднократно пересматривались, что обусловлено продолжающимся уточнением его клинических проявлений и течения. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в качестве ключевого признака ГТР рассматривается генерализованная тревога, которая проявляется в форме тревожных опасений по поводу нескольких, не связанных между собой событий или видов деятельности [1, 10]. Характерными для ГТР также можно считать соматические проявления, которые чрезвычайно разнообразны и включают мышечное напряжение, симптомы вегетативной лабильности (тахикардия, кардиалгии, ощущение нехватки воздуха, тошнота, потливость), головокружение, головную боль и др. Согласно МКБ-10 для диагностики этого расстройства 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 конкретных соматических заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, респираторные заболевания, мигрень и др.), что свидетельствует о серьезных медицинских последствиях, связанных с широким распространением ГТР [10, 21].

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 на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга [6, 10]. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ослабление ГАМК-эргической системы – основного регулятора тормозных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Именно нарушения ГАМК-зависимых

процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию серотонин-, катехоламин-, пептидергических и других нейромедиаторных систем, приобретающих уже в дальнейшем, при последующем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов. На первичную роль ГАМК-эргических нарушений на рецепторном уровне указывает выявленное снижение числа бензодиазепиновых рецепторов, тесно сопряженных с ГАМК_A-рецепторами [6], а на возникающий при этом нейромедиаторный дисбаланс, в частности на ослабление холинергических процессов в ЦНС, – возможность достижения противотревожного эффекта при применении прямых агонистов М- и Н-холинорецепторов [21]. Это свидетельствует о тесной связи ГАМК- и холинергических механизмов в развитии тревожных расстройств и может объяснять частоту сочетанных тревожных и когнитивных нарушений в клинической практике. Другими нейромедиаторами, вовлеченными в патогенез ГТР, следует назвать серотонин, дофамин, глутамат, аденозин, ряд нейропептидов, т.е. практически все основные нейромедиаторные системы в ЦНС. Наличие отмеченного системного нейромедиаторного дисбаланса делает проблематичным в ряде случаев достижения клинически значимого противотревожного эффекта при применении препаратов избирательного ГАМК-эргического типа действия (как многие современные препараты анксиолитиков) и требует мультимодального фармакологического воздействия на различные нейромедиаторные системы, что на практике зачастую приводит к полипрагмазии и, соответственно, к повышению риска развития побочных эффектов и существенному удорожанию лечения.

Даже с учетом давнего развития фармакотерапии тревожных расстройств, и в частности ГТР, результаты клинического применения различных лекарственных средств с этой целью во многом остаются неудовлетворительными. Несмотря на широкое использование бензодиазепиновых транквилизаторов (БД) в терапии ГТР, оценка их эффективности при данной патологии весьма неоднозначна. Наряду с несомненной целесообразностью применения БД как инструментов купирования психических проявлений тревоги (собственно анксиогенный эффект), эти препараты обладают лишь незначительным действием в отношении соматического компонента ГТР, играющего важнейшую роль в клинической картине заболевания. Кроме того, широкий перечень побочных эффектов, особенно у БД первых поколений (хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам), – выраженные психомоторные и когнитивные расстройства, миорелаксация, головокружение, а при более длительном приеме – возможность развития депрессии, синдрома отмены и лекарственной зависимости в сочетании со значительным потенциалом межлекарственного взаимодействия – нередко перекрывает достоинства препаратов БД и делает их применение у ряда пациентов с ГТР достаточно проблемным.

В последнее время значительную популярность в лечении ГТР завоевали антидепрессанты за счет своего более широкого действия на нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез ГТР (адрено-, серотонин-, дофаминергические). В качестве инструментов выбора терапии ГТР сегодня часто рассматриваются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствовала 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



С.Г. Бурчинский

клинического эффекта данных препаратов, т.е. развитие анксиолитического действия только к концу 2-й – началу 3-й недели терапии [6, 7, 16], а на начальных этапах лечения возможно даже усиление тревоги [16]. 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, нарушений сексуальной функции, в ряде случаев – более или менее выраженного холинергического 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 ГТР.

Также остается под вопросом целесообразность широкого применения при ГТР препаратов **нейролептиков** – сульпирида, тиоридазина и кветиапина [1]. В целом данные препараты в большей степени корректируют поведенческие расстройства, сопряженные с тревогой (агрессивность, раздражительность), и в меньшей степени – собственно тревогу. Кроме того, у данных препаратов могут проявляться значимые побочные эффекты – гиперпролактинемия, метаболический синдром, экстрапирамидная симптоматика, что существенно ограничивает их клинические возможности и широту применения при ГТР.

Отдельно следует подчеркнуть, что популярные **седативные фитопрепараты**, нередко назначаемые пациентам с тревожными расстройствами, не могут рассматриваться как патогенетическая терапия, поскольку не обладают самостоятельным анксиолитическим эффектом, а влияют лишь на сопутствующие проявления психоэмоционального дисбаланса – повышенную возбудимость, лабильность настроения, чувство напряжения, но не сами тревожные проявления. Эти средства вполне можно применять в качестве инструментов сопутствующей терапии ГТР, учитывая их благоприятные характеристики безопасности, но не как препараты первой линии.

В связи с этим в последнее время интересы нейрофармакологов и клиницистов направлены на поиски альтернативных возможностей фармакотерапии ГТР среди препаратов других классов, в частности **антиконвульсантов**. Изначально интерес к данным средствам базировался на наличии у ряда антиконвульсантов выраженных ГАМК-эргических эффектов, однако в дальнейшем большее внимание привлекло наличие у некоторых средств данной группы уникальных механизмов действия на нейрональном уровне. Одними из наиболее успешных результатов данного поиска стали разработка и внедрение в клиническую практику принципиально нового для лечения ГТР средства – прегабалина.

Прегабалин – препарат из группы антиконвульсантов, изначально предложенный для лечения эпилепсии. Однако в дальнейшем выяснилось, что наибольшие клинические перспективы связаны с его применением в качестве инструмента фармакотерапии ГТР, а также различных болевых синдромов.

Продолжение на стр. 38.

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа,
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства

Продолжение. Начало на стр. 37.

По своей химической структуре прегабалин является структурным аналогом ГАМК, однако не проявляет характерной для ГАМК-эргических средств способности связываться с ГАМК-рецепторами всех типов, влиять на метаболизм или обратный захват ГАМК. Вместе с тем прегабалин обладает уникальным механизмом действия с точки зрения интегративного влияния на нейромедиаторный дисбаланс при ГТР. Данный препарат связывается с α_2 -сигма-рецепторами потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа в условиях выраженной деполяризации нейрона. В результате происходит блокада транспорта ионов Ca^{2+} внутрь патологически возбужденных нейронов (но не при физиологической деполяризации), что приводит к торможению выброса основных возбуждающих медиаторов — глутамата, субстанции P, норадреналина, т.е. основных медиаторов, участвующих в патогенезе тревожных расстройств [9, 11]. Данное действие проявляется как на уровне коры, так и нижележащих структур мозга (миндалина, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок). Таким образом, в отличие от «локального» воздействия на отдельные звенья нейромедиаторного дисбаланса при ГТР — ГАМК (бензодиазепины) или серотонин (буспирон), прегабалин действует по принципу «ключ в замке», оказывая влияние на универсальный механизм формирования тревожной симптоматики — гиперактивацию мембранных Ca^{2+} -каналов и тем самым способствуя комплексной коррекции возникающего нейромедиаторного дисбаланса за счет снижения активности упомянутых основных «медиаторов тревоги». Следовательно, с фармакологической точки зрения прегабалин не имеет аналогов среди других средств лечения тревожных расстройств, прежде всего, за счет направленного «точечного» действия именно на патологической Ca^{2+} -ток при сохранении его нормального физиологического уровня. Подобное дифференцированное воздействие на один из фундаментальных параметров функционирования ЦНС делает прегабалин уникальным инструментом нейрофармакотерапии в клинической практике, открывая новые возможности лечебной стратегии с применением препаратов — модуляторов нейромедиаторного баланса как одного из наиболее перспективных в неврологии.

Кроме того, прегабалин характеризуется благоприятными фармакокинетическими параметрами — линейной кинетикой, быстрым достижением максимальных концентраций в крови (в пределах 1 ч), практически полным отсутствием активных метаболитов. Отмеченные параметры позволяют обеспечить достижение четкого дозозависимого эффекта, повышение прогнозируемости лечения, минимизацию риска кумуляции и в конечном итоге снижение риска развития побочных эффектов и высокую степень безопасности фармакотерапии. Прегабалин можно безопасно сочетать с другими нейротропными средствами, в частности с бензодиазепинами и антидепрессантами, а также с препаратами соматотропного типа действия, что исключительно важно для лечения ГТР, практически всегда предполагающего комплексную фармакотерапию.

В клинической практике эффективность прегабалина в лечении ГТР была подтверждена в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [14, 17-19]. Длительность терапии составляла 4-6 нед. Однако доказано наличие у прегабалина и противоречивого эффекта при лечении сроком до 26 нед [12]. Важно подчеркнуть, что эффективная доза прегабалина может колебаться в достаточно широком диапазоне — от 150 до 600 мг/сут, что позволяет максимально индивидуализировать лечение.

Важно также отметить, что прегабалин эффективно устраняет как психические, так и соматические симптомы тревоги, а также нарушения сна в рамках ГТР. При этом следует напомнить, что препараты антидепрессантов (например, флуоксетин, венлафаксин) характеризуются разнообразными, нередко негативными эффектами в отношении сна — затрудненным засыпанием, нарушениями структуры сна, а также седацией, дневной сонливостью, парасомническими расстройствами [2, 13, 23].

Прегабалин также выгодно отличается от других средств (в первую очередь бензодиазепинов) наличием вегетостабилизирующего действия. Особо следует подчеркнуть преимущество прегабалина при сочетании ГТР и болевых синдромов, в частности при нейропатической боли, позволяющее достичь эффективного одномоментного воздействия и на тревожные, и на болевые компоненты в клинической картине патологии.

Наконец, исключительно ценным в клиническом плане следует назвать максимально раннее начало проявлений анксиолитической активности прегабалина — уже на 1-й неделе терапии, что способствует оптимальному достижению комплаенса и субъективно крайне важно для пациентов [12, 14], что также выгодно отличает прегабалин от препаратов антидепрессантов и способствует приверженности к лечению в процессе терапии.

Полученные результаты фармакотерапии прегабалином в 2008 г. позволили Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) включить прегабалин в рекомендации по лечению ГТР в качестве средства первой линии терапии [8]. При этом прегабалин также может эффективно применяться в качестве инструментальной адьювантной терапии ГТР с целью усиления анксиолитических эффектов препаратов СИОЗС и СИОЗСН или с целью преодоления резистентности к ним [20, 24].

Прегабалин характеризуется достаточно благоприятным профилем безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при его применении, были сонливость, головокружение; достаточно редкими (менее 4%) — незначительное повышение массы тела, эмоциональная лабильность, диспепсические расстройства, астения. В масштабном исследовании, посвященном оценке длительной (1 год) терапии прегабалином (150-600 мг/сут) были подтверждены высокая степень безопасности препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы и др. [15], что позволяет говорить о хорошей переносимости фармакотерапии прегабалином.

Важно подчеркнуть, что терапия прегабалином не ассоциируется с риском формирования психической и физической зависимости, а риск развития синдрома отмены был существенно ниже, чем при фармакотерапии БД [3, 17].

В итоге можно кратко суммировать преимущества прегабалина в лечении ГТР:

- 1) выраженный анксиолитический эффект, не уступающий препаратам БД и антидепрессантам;
- 2) эффективное влияние как на психический, так и на соматический компонент тревожных расстройств;
- 3) возможность влияния на сопутствующую симптоматику в рамках ГТР (нарушения сна, болевые синдромы);
- 4) максимально раннее начало проявлений анксиолитического эффекта (1-я неделя терапии) по сравнению с препаратами СИОЗС и СИОЗСН;
- 5) высокая степень безопасности препарата, минимальный риск развития серьезных побочных эффектов;
- 6) отсутствие риска развития привыкания и зависимости;
- 7) возможность достижения высокой степени комплаенса в процессе терапии.

В связи с вышеизложенным особым вниманием заслуживает появление в Украине нового препарата прегабалина **Линбаг** производства компании Sandoz. Важным преимуществом данного препарата является максимальное разнообразие дозовых форм — капсулы по 75, 150 и 300 мг прегабалина, что предоставляет возможность для индивидуализации лечения в зависимости от выраженности клинической симптоматики, ответа на терапию, сопутствующего лечения, коморбидной патологии и т.д. Упомянутая индивидуализация является основой успешной терапии ГТР, учитывая многообразие клинических проявлений данной патологии и ее частую сочетаемость с другими психоневрологическими синдромами и соматическими заболеваниями. Линбаг выпускается ведущим мировым производителем генерических препаратов в полном соответствии с мировыми стандартами качества, что обеспечивает высокую степень безопасности в процессе лечения. При этом Линбаг является максимально доступным среди всех препаратов прегабалина в Украине, что с учетом необходимости длительного курса терапии существенно

расширяет возможности практического применения препарата.

Линбаг в рамках терапии ГТР применяется в суточной дозе от 150 до 600 мг. Начальной дозой служит 150 мг, далее в зависимости от эффективности лечения и при необходимости после 1-й недели приема препарата дозу можно повысить до 300 мг/сут, затем еще через неделю — до 450 мг/сут и еще через неделю — до максимальной дозы 600 мг/сут. В подавляющем большинстве случаев повышение дозы до 300-450 мг/сут является достаточным. Суточную дозу разделяют на 2-3 приема независимо от приема пищи. Снижение дозовой нагрузки может потребоваться только у пациентов с нарушениями функций почек с учетом экскреции препарата преимущественно почками.

Следует подчеркнуть, что сегодня препараты антиконвульсантов существенно расширили первоначальные представления об их клиническом предназначении и широко используются при самых различных формах патологии. И в этом отношении возможности прегабалина (Линбага) в терапии одного из наиболее значимых в клиническом и социальном плане заболеваний заслуживают дальнейшего изучения в отечественной медицинской практике.

Литература

1. Бобров А.Е. Клинические и терапевтические аспекты генерализованного тревожного расстройства // *Consilium Med.* — 2010. — № 2. — С. 124-127.
2. Бурчинский С.Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов // *Укр. неврол. журн.* — 2012. — № 2. — С. 84-89.
3. Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия // *Психич. расстройство в общ. мед.* — 2011. — № 1. — С. 56-64.
4. Виничук С.М., Крылова В.Ю. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // *Міжнар. неврол. журн.* — 2008. — № 2. — С. 9-15.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
6. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. Механизмы анксиогенеза и терапия тревоги // *Consilium Med.* — 2011. — № 6. — С. 82-89.
7. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств: обзор преимуществ и недостатков прегабалина // *НейроNews.* — 2015. — № 1. — С. 1-8.
8. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders — 1st revision // *World J. Biol. Psychiat.* — 2008. — V. 9. — P. 248-312.
9. Black K., Shea C., Dursun C., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria // *J. Psychiat. Neurosci.* — 2000. — V. 25. — P. 255-261.
10. Colden A.T. Anxiety Disorders // *Modern Aspects in Biological Psychiatry.* — N.Y.: CRC Press, 2003. — P. 184-198.
11. Di Guilmi M.N., Urbano F.J., Inchauspe C.G., et al. Pregabalin modulation of neurotransmitter release is mediated by change in intrinsic activation/inactivation properties of Ca^{2+} -calcium channel blockers // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — V. 336. — P. 973-982.
12. Feltner D.E., Wittchen H.U., Kavoussi R., et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2008. — V. 23. — P. 18-28.
13. Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — V. 21, suppl. 1. — P. S25-S29.
14. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week multicenter randomizes, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // *J. Clin. Psychiat.* — 2006. — V. 67. — P. 771-782.
15. 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. — V. 29. — P. 1223-1230.
16. Nutt D.J. Overview of diagnosis and drug treatment of anxiety disorders // *CNS Spectr.* — 2005. — V. 10. — P. 49-56.
17. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial // *Amer. J. Psychiat.* — 2003. — V. 160. — P. 533-540.
18. Pohl R., Feltner D.E., Fieve R., et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2005. — V. 25. — P. 151-158.
19. Rickels K., Pollack M., Feltner D.E., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week multicenter randomizes, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // *Arch. Gen. Psychiat.* — 2005. — V. 62. — P. 1022-1030.
20. Rickels K., Shiovitz T.M., Ramey T.S., et al. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2012. — V. 27. — P. 142-150.
21. Rogers M.P., While K., Warshaw M.G., et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders // *Int. J. Psychiat. Med.* — 1994. — V. 24. — P. 83-96.
22. Salas R., Pier F., Fung B., et al. Altered anxiety-related responses in mutant mice lacking the b4 subunit of the nicotinic receptor // *Soc. Neurosci. Abstr.* — 2002. — V. 283. — P. 6.
23. Staner L. Sleep disturbances, psychiatric disorders, and psychotropic drugs // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2005. — V. 7. — P. 323-334.
24. Weaver J., Micely J., Shiovitz T.M., et al. Adjunctive pregabalin after partial response to SSRI or SNRI in GAD: results of double-blind, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2009. — V. 19. — P. 593.
25. Weisberg R.B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation and course // *J. Clin. Psychiat.* — 2009. — V. 70, suppl. 2. — P. 4-9.

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

3-05-ЛИН-РЕЦ-1217

