

## Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (применение афобазола)

В.Э. МЕДВЕДЕВ, А.П. ТРОСНОВА, А.В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ

### Psychopharmacotherapy of anxiety disorders in patients with cardio-vascular diseases: the use of afobazole

V.E. MEDVEDEV, A.P. TROSNOVA, A.V. DOBROVOL'SKY

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва; Клиника кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Афобазолом лечили 32 больных 18—60 лет, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями с психическими нарушениями в виде невротических, связанных со стрессом и соматоформными расстройствами (по МКБ-10 рубрики F40—F45). Препарат назначался в дозах от 30 до 60 мг в сутки (средняя 50 мг) в течение 6 нед на фоне соматотропной терапии. Полный курс лечения прошли 29 пациентов. Оценка эффективности терапии проводилась по шкале Гамильтона для тревоги (HAM-A) и подшкале Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Общее число респондеров было 21 (70%). Улучшение в состоянии больных начиналось с 1-й недели терапии и нарастало к 42-му дню. При этом постепенно до полной редукции снижалась выраженность различных психических нарушений (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных). Афобазол хорошо переносился больными.

**Ключевые слова:** соматогенные психические расстройства, тревога, афобазол, эффективность терапии.

Afobazole was administered to 32 patients, aged 18—60 years, with cardio-vascular diseases and neurotic stress-related psychopathologies and somatoform disorders (ICD-10 F40-F45). The drug was assigned in dosages from 30 to 60 mg daily (mean 50 mg) during 6 weeks, along with basic somatotropic therapy. Twenty-nine patients completed the course. Therapeutic efficacy was assessed by the Hamilton anxiety scale and a subscale of the Global Clinical Impression scale. The total number of responders was 21 (70%). The improvement began from the 1<sup>st</sup> week of the treatment and increased to the 42<sup>nd</sup> day. At the same time, intensity of mental disorders (phobic, somatized, anxiety-depressive) gradually decreased up to complete reduction. Afobazole was well-tolerated by patients.

**Key words:** somatogenic mental disorders, anxiety, afobazole, therapeutic efficacy.

Тревожные расстройства, являясь одними из самых распространенных психических нарушений, сопутствующих заболеваниям сердца и кровеносной системы, могут значительно осложнять течение кардиальной патологии.

Среди расстройств тревожного спектра в рассматриваемой группе больных наиболее распространены невротические, связанные со стрессом, и соматизированные симптомокомплексы. Так, по данным современных авторов, кардиофобии диагностируются у 80% больных общемедицинской практики, обращающихся по поводу болей в области сердца [11]. У госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца тревожные ипохондрические реакции выявляются у 28,2%, соматизированные — у 3%, тревожно-фобические — у 2,9% [8]. Выраженность анксиозных симптомокомплексов может варьировать в зависимости от длительности и/или типа сердечно-сосудистого заболевания [2, 7].

Распространенность тревожных расстройств у кардиологических больных делает необходимым включение в комплексную терапию сердечно-сосудистых нарушений препаратов с анксиолитическим действием.

Для лечения тревожных состояний традиционно используются производные бензодиазепина. Однако их применение может сопровождаться целым рядом нежелательных эффектов: от симптомов поведенческой токсичности (дневная сонливость, замедление когнитивных процессов, снижение остроты реакций, внимания и памяти) до развития привыкания. Кроме того, бензодиазепиновые анксиолитики могут взаимодействовать с некоторыми соматотропными препаратами ( $\alpha$ -адреномиметиками,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, производными метилксантина) [7]. В ряде случаев есть основания такие взаимодействия рассматривать как неблагоприятные [5], в частности, вызывающие усиление гипотензивного эффекта и угнетающего действия на ЦНС при одновременном приеме препаратов бензодиазепинового ряда с клонидином (клофели-

ном) и пропранололом, рефлекторную тахикардию и увеличение адренолитического эффекта фентоламина, тропифена, индорамина, вплоть до развития тяжелой гипотензивной реакции и др.

В связи со сказанным, актуальной остается задача введения в клиническую практику новых высокоэффективных анксиолитических препаратов с учетом их безопасности и лучшей переносимости. В этом отношении внимание привлекает принципиально новый транквилизатор — афобазол. Он был создан в НИИ фармакологии РАМН [1, 3—6, 9—10].

Афобазол (2[2-(морфолино)-этил]-тио-5-этоксисибензилимидазола дигидрохлорид) по химической структуре относится к производным 2-меркаптобензилимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Препарат тормозит развитие мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе. Афобазол является «короткоживущим» лекарственным средством: период полувыведения составляет  $0,82 \pm 0,54$  ч, время достижения максимальной концентрации  $0,85 \pm 0,13$  ч, срок удержания препарата в организме около  $1,6 \pm 0,86$  ч.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости препарата афобазол у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Оно было выполнено в Отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель — акад. РАМН проф. А.Б. Смулевич) Научного центра психического здоровья РАМН и в клинике кардиологии (руководитель — проф. А.Л. Сыркин) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

## Материал и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями с психическими нарушениями, соответствующими диагностическим критериям по МКБ-10 для невротических, связанные со стрессом, и соматоформных расстройств (рубрики F40—F45).

В выборку были включены пациенты со стабильными соматическими показателями и стабильными дозами соматотропной терапии, установленными как минимум за 2 нед до участия в исследовании. В исследование не включали больных: с признаками психической патологии (не удовлетворяющей критериям включения); с зависимостью от психоактивных веществ (алкоголизм, наркомания); с выраженными отклонениями (по лабораторным показателям) и тяжелым или нестабильным соматическим состоянием, требующем коррекции соматотропной терапии и/или определяющем высокий (по оценке специалистов) риск обострения соматической патологии в периоде исследования; а также беременные или кормящие грудью.

Выборку составили 32 пациента. Однако 2 пациента отказались от продолжения исследования в связи с невозможностью регулярного наблюдения у врача-исследователя. Пациенты, не закончившие исследование

в соответствии с протоколом, выбыли на 2-й и 3-й неделе терапии.

Таким образом, в соответствии с протоколом исследования в анализируемую выборку были включены 30 больных (доля к числу больных на этапе скрининга 93,8%): 17 женщин и 13 мужчин с неглубокими психогенно спровоцированными психическими нарушениями. Средний возраст пациентов в выборке 49,8 года.

Социально-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1, диагностированные у больных сердечно-сосудистые заболевания в табл. 2.

Распределение выявленных у больных психических расстройств по рубрикам МКБ-10 представлено в табл. 3. Длительность нарушений варьировала от 1,5 мес до 1 года.

Анализ анамнестических данных и психического состояния пациентов на момент включения в исследование позволил установить, что манифестация/экзацербация тревожных расстройств происходила при аномалии личности истерического (17 наблюдений), ананкастического (6), гипертимного (5) и шизоидного (2) круга.

Оценка патогенных факторов в изученной выборке свидетельствует о непосредственной связи болезненных состояний, составивших предмет исследования, с психотравмирующими ситуациями. Превалировало (76,7%) эмоционально неблагоприятное воз-

**Таблица 1.** Социально-демографическая характеристика выборки (n=30)

Показатели	Число больных	
	абс.	%
Пол		
мужчины	13	43,3
женщины	17	56,7
Профессиональный статус		
работают/учатся	26	86,7
иждивенцы/ инвалиды	4	13,3
Семейный статус		
в браке	19	63,3
одинокие/ разведены	11	36,7

**Таблица 2.** Распределение пациентов по коморбидной соматической патологии (n=30)

Диагноз соматического заболевания	Число больных	
	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия I, II ФК	17	56,7
Гипертоническая болезнь I, II степени	23	76,7
Аритмии	6	20,0

*Примечание.* У 16 пациентов диагностировано сочетание различных кардиологических нарушений.

Таблица 3. Распределение больных изученной выборки по рубрикам МКБ-10 (n=30)

Рубрика МКБ-10	Число больных	
	абс.	%
Фобические тревожные расстройства (F40.8)	13	43,3
Паническое расстройство (F41.0)	2	6,7
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)	3	10,0
Соматизированное расстройство (F45.0)	8	26,7
Ипохондрическое расстройство (F45.2)	4	13,3
Всего	30	100

действие, связанное с ухудшением соматического состояния, ассоциировавшееся у пациентов с развитием представления о неизлечимости болезни, страхом грядущей потери трудоспособности, возможностью внезапной смерти. В других случаях психотравмирующая ситуация была связана с нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности (19,9%) (конфликты с начальством, смена места работы, понижение должностного статуса, необходимость решения нестандартных задач, расширение круга обязанностей) или семейными неурядицами (3,4%). На фоне указанных психотравмирующих ситуаций у больных отмечалось не только развитие тревожных расстройств, но и ухудшение соматического состояния (гипертонический криз, приступы стенокардии или аритмии), послужившее причиной госпитализации в стационар. В анамнезе у этих пациентов выявлялись психопатологические состояния, также формировавшиеся по механизму реактивной лабильности.

Все больные получали терапию, направленную на лечение соматических нарушений: гипотензивные, антиаритмические, антиангинальные (ацетилсалициловая кислота, пролонгированные нитраты,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ) препараты.

Терапия афобазолом проводилась в интервале суточных доз от 30 до 60 лет. Доза титровалась индивидуально до эффективной.

Динамика состояния пациентов регистрировалась в ходе 7 визитов: 1-й визит — стартовая оценка, 2—6-й визиты — оценка состояния через каждые 7 дней терапии, завершающий 7-й визит проводился на 42-й день терапии.

При оценке эффективности препарата использовались стандартные шкалы: шкала для оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А) и Шкала общего клинического впечатления (CGI) — CGI-S для оценки психического состояния, CGI-I — для оценки динамики психического статуса. Критериями эффективности являлись: снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по шкале НАМ-А, показатели «существенное улучшение» или «выраженное улучшение» по шкале CGI-I, а также баллы CGI-S  $\leq 2$  («нет симптомов» или «пограничное расстройство»).

При оценке переносимости и безопасности учитывались следующие показатели: 1) нежелательные явления, выявленные в результате спонтанных жалоб пациентов и целенаправленных вопросов при обследовании во время каждого из предусмотренных визитов; 2) изменения в стартовых лабораторных и инструментальных показателях соматического статуса на фоне терапии афобазолом. Методы исследований соответствовали стандартам курации больных в клинических отделениях, на базе которых проводилось исследование: вес, артериальное давление (АД), ортостатическая проба, частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование по Холтеру, лабораторных показателей (общий клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма).

С целью оценки риска лекарственных взаимодействий между афобазолом и препаратами соматотропного действия регистрировались случаи манифестации/усиления побочных эффектов афобазола и соматотропных средств, потенциально связанные с изменениями метаболизма одного из них под влиянием другого, назначенных в рамках комбинированной фармакотерапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (компания «StatSoft», США). Достоверность различий оценивалась с применением теста Колмогорова—Смирнова.

## Результаты и обсуждение

Средняя эффективная доза афобазола в периоде интенсивной терапии составила 50 мг/сут (от 30 до 60 мг/сут).

К моменту завершения исследования число респондеров (по принятым в исследовании критериям) составило 21 (70,0%) из 30 пациентов. Согласно шкале CGI-I, «существенное улучшение» отмечено у 8 (26,7%), «выраженное улучшение» — у 13 (43,3%) пациентов. У 6 больных зарегистрировано «умеренное улучшение».

Сходные результаты получены при анализе динамики тяжести психических расстройств по шкале CGI-S. На момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,2) снизился до уровня  $\leq 2,1$  у 18 (60,0%) больных (рис. 1).

Отчетливая редукция психопатологической симптоматики регистрировалась у пациентов с фобиче-

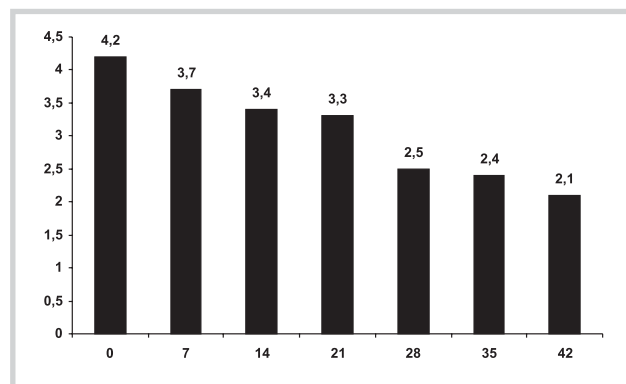


Рис. 1. Динамика средних баллов шкалы CGI-S (ось ординат) в течение 42 дней терапии (ось абсцисс) афобазолом в изученной выборке.

Таблица 4. Эффективность афобазола при тревожных расстройствах

Психопатологические расстройства	Респондеры	Нонреспондеры	Эффективность, %
Фобические	12	1	92,3
Паническое	0	2	0
Тревожно-депрессивное	2	1	66,7
Соматизированное	6	2	75,0
Ипохондрическое	1	3	25,0
Всего	21	9	70

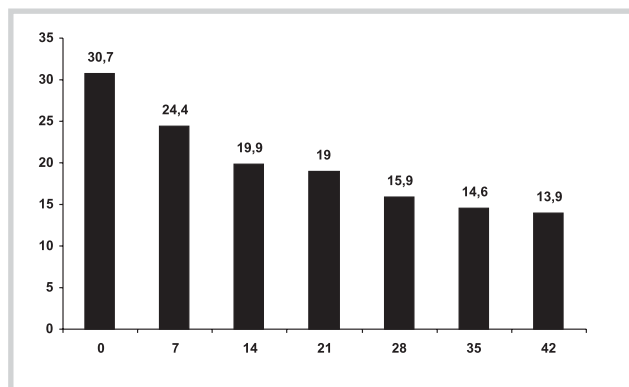


Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла (ось ординат) тревоги шкалы HAM-A в течение 42 дней (ось абсцисс) терапии афобазолом в изученной выборке.

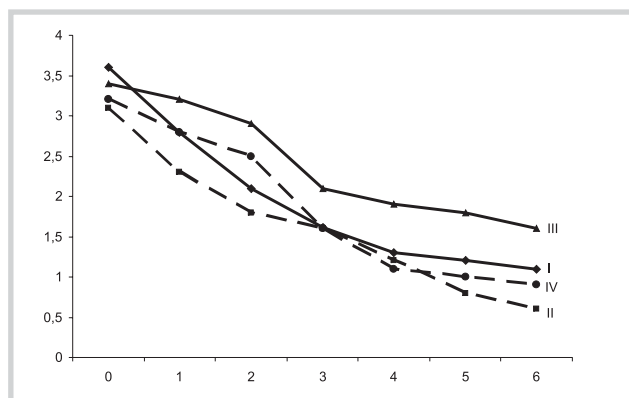


Рис. 3. Сравнение быстроты и выраженности симптомокомплексов тревоги по шкале HAM-A. По оси ординат средний балл, по оси абсцисс — недели терапии. Кривая I — тревога, II — диссомния, III — соматовегетативные расстройства, IV — когнитивные расстройства.

скими (12 наблюдений), соматизированными (6) и тревожно-депрессивными (2) реакциями. Уменьшение выраженности панического расстройства и ипохондрических проявлений носило умеренный характер (табл. 4).

Выраженное клиническое действие афобазола, установленное по критерию эффективности (шкалы CGI-I и CGI-S), подтверждается достоверной редукцией исходных баллов тревоги шкалы HAM-A.

Психометрическая оценка уровня тревоги исходно равна 30,7 балла. Терапевтический эффект афобазола проявлялся с первых дней лечения, но клинически значимое обратное развитие симптомов начинается на 1-й неделе лечения ( $p < 0,05$ ) с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней (6-й) недели лечения ( $p < 0,001$ ). Динамика средних баллов по шкале для оценки тревоги Гамильтона (HARS) представлена на рис. 2.

Более детальный анализ выраженности терапевтических изменений отдельных составляющих шкалы HAM-A (тревога — пункты 1—3, 7, 14; патология сна — пункт 4; когнитивные нарушения — пункт 6; соматовегетативные расстройства — пункты 8—13) позволил выделить следующие характеристики спектра клинической активности афобазола.

На фоне приема препарата отмечается конгруэнтная редукция психопатологических расстройств, реализующаяся последовательным снижением интенсивности признаков тревоги, диссомнии, соматовегетативных расстройств и когнитивных симптомов (рис. 3).

Анксиолитическое действие афобазола проявляется в первые 3—7 дней терапии: снижается раздражительность, выраженность ситуационно провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее.

К концу 1-й недели терапии редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, заметно сокращается частота ночных пробуждений.

Значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже — на 2-й неделе лечения: постепенно уменьшаются проявления вегетативной лабильности, конверсионных расстройств; нормализуется память и концентрация внимания (2—3-я неделя приема афобазола). При этом регистрируется мягкое активирующее действие препарата.

Переносимость афобазола была хорошей. Связанных с препаратом нежелательных явлений, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все больные полностью завершили 6-недельный курс лечения, что является существенным показателем безопасности препарата, учитывая коморбидную соматическую патологию и условия полифармакотерапии с назначением афобазола в сочетании с соматотропными средствами.

Нежелательные явления на фоне приема афобазола зафиксированы у 7 (23,3%) пациентов: в 4 наблюдениях — седативный эффект с развитием легко/



умеренно выраженной сонливости в дневное время на 7—14-й день, в 2 — диарея в течение 2—5-го дня, в 2 — легкая тошнота на 2—8-й день лечения, в 1 наблюдении — увеличение аппетита на протяжении первых 28 дней приема препарата. Все побочные эффекты носили транзиторный характер и редуцировались без коррекции дозы афобазола.

Установлен кардиологически благоприятный профиль безопасности препарата. На момент окончания терапии у больных изученной выборки не зафиксировано появления жизнеопасных аритмий и/или внутрисердечных блокад. В ходе исследования не отмечено изменения АД (включая ортостатическую гипотензию), а также существенных изменений ЧСС. Не обнаружено и влияния препарата на показатели крови.

Ни в одном из наблюдений не зарегистрированы клинически значимые взаимодействия между афобазолом и средствами, направленными на коррекцию сердечно-сосудистой патологии.

Отмена афобазола не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушение сна, усиление тревоги).

Таким образом, в результате проведенного исследования получены достоверные доказательства эффективности и безопасности афобазола в терапии тревожных расстройств у больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Афобазол обеспечивает полную редукцию психопатологических состояний (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных). При этом терапевтический эффект препарата реализуется достаточно быстро. Клинически значимая редукция психопатологических нарушений (наряду с общим улучшением самочувствия пациентов) начинается с 1-й недели терапии. Менее эффективен препарат при терапии панических и ипохондрических расстройств.

При использовании афобазола у больных в условиях общесоматического (кардиологического) стационара была установлена его хорошая переносимость и безопасность. Он не оказывал отрицательного действия на течение соматической болезни (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, аритмии) и не вступал во взаимодействия с препаратами, применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, прекращение приема афобазола не сопровождается развитием синдрома отмены.

Сказанное дает основание сделать вывод, что афобазол является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован для терапии фобических, соматизированных и легких или умеренно выраженных тревожных расстройств у больных с сопутствующей кардиологической патологией. Рекомендуемый диапазон доз составляет 30—60 мг/сут в зависимости от тяжести состояния при продолжительности терапии не менее 6 нед.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э. и др.* Новый анксиолитик афобазол при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом). Психиатр и психофармакотер 2006; 3: 16—19.
2. *Дробижев М.Ю.* Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук. М 2000.
3. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др.* Новый селективный анксиолитик афобазол. Журн неврол и психиатр 2005; 4: 35—40.
4. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др.* Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве. Психиатр и психофармакотер 2006; 4: 8—15.
5. *Серединин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и др.* Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы. М 2001.
6. *Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Романов Д.В. и др.* Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола). Психические расстройства в общей медицине 2006; 6: 10—16.
7. *Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В.* Транквилизаторы производные бензодиазепина в психиатрии, психосоматике и общей медицине. М 2005.
8. *Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др.* Психокardiология. М 2005; 778.
9. *Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Бочкарев В.К. и др.* Особенности действия анксиолитика афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими чертами. Соц клин психиатр 2006; 1: 38—45.
10. *Чумаков Д.В.* Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола: Дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
11. *Nielsen O.W.* Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community. Eur Heart J 2004; 25: 1718—1725.