

Возможности применения современного анксиолитика афобазола в психосоматике

С.В.Иванов
НЦПЗ РАМН, Москва

Введение

Тревожные расстройства у пациентов с соматическими заболеваниями относятся к числу наиболее распространенных психопатологических нарушений [1, 2]. Высокая частота тревожных расстройств наряду с их значимым неблагоприятным влиянием на течение и прогноз коморбидных соматических заболеваний, а также качество жизни пациентов, страдающих сочетанной тревожной и соматической патологией, объясняет высокую потребность в применении анксиолитиков у данного контингента больных.

В современной клинической практике наиболее широкое применение в терапии тревожных расстройств, сопутствующих соматическим заболеваниям, находят бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако при достаточно высокой эффективности терапия бензодиазепинами сопряжена с рядом нежелательных явлений, включая развитие признаков так называемой поведенческой токсичности (сонливость, снижение концентрации, мышечная слабость). Подобные осложнения значительно ограничивают возможность применения бензодиазепиновых транквилизаторов в общей медицине и стимулируют к разработке анксиолитических препаратов с другим механизмом действия, обладающих более благоприятными профилями переносимости и безопасности.

Новое противотревожное лекарственное средство афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио] бензамидазола дигидрохлорид), разработанное в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, открывает новые перспективы в лечении тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. По химической структуре афобазол относится к производным 2-меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепи-

новых рецепторов [3]. Его средняя максимальная концентрация составляет $0,13 \pm 0,073$ мкг/мл и достигается через $0,85 \pm 0,13$ ч. Среднее время удержания препарата в организме $1,6 \pm 0,86$ ч. Афобазол выпускается в таблетках, содержащих 10 мг активного вещества. Зарегистрирован для назначения взрослым при тревожных состояниях. Спектр фармакологической активности афобазола определяется селективным анксиолитическим действием с активирующим компонентом. При этом в отличие от производных бензодиазепина афобазол не вызывает гипнosedативных эффектов, не обладает миорелаксантными свойствами и не оказывает негативного влияния на функции памяти и внимания. Кроме того, применение афобазола не сопряжено с риском формирования лекарственной зависимости, а прекращение приема этого анксиолитика не сопровождается развитием синдрома отмены. Указанные преимущества афобазола по сравнению с производными бензодиазепина (диазепам) в контексте переносимости и безопасности при сопоставимости с бензодиазепиновыми препаратами по уровню анксиолитического эффекта подтверждены результатами ряда клинических исследований с участием пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством и расстройствами адаптации [3–5].

Столь благоприятный профиль переносимости и безопасности афобазола, дополняющий селективное анксиолитическое действие препарата, позволяет предположить, что он может быть ценным средством терапии тревожных расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями. Такое предположение подтверждается результатами ряда исследований, в которых афобазол применялся для лечения полиморфных по клинической структуре тревожных состояний у пациентов с предменструальным синдромом

[6], нейроциркуляторной дистонией [7], тиреотоксикозом [8].

В данной публикации обобщаются результаты трех клинических исследований афобазола при лечении тревожных расстройств в рамках нозогенных реакций у пациентов с кардиологической, онкологической и дерматологической патологией, выполненных сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (рук. – акад. РАМН А.Б.Смулевич) ГУ НЦПЗ РАМН (директор – акад. РАМН А.С.Тиганов) в сотрудничестве со специалистами Клиники кардиологии (рук. – проф. А.Л.Сыркин) и клиники кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета (зав. кафедрой – проф. О.Л.Иванов) ММА им. И.М.Сеченова, отделений абдоминальной хирургии (зав. – проф. И.С.Стилиди) и химиотерапии (зав. – проф. В.А.Горбунова) ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (директор – акад. РАН и РАМН М.И.Давыдов) [9–11].

Характеристики исследований и пациентов

Все исследования проводились по единому дизайну, включая критерии включения (тревожные расстройства) и исключения (психическая патология других, кроме невротического и личностного, регистров, тяжелое соматическое состояние, препятствующее психиатрическому обследованию). Во всех исследованиях предусматривался 42-дневный курс монотерапии афобазолом в суточной дозе 30–60 мг (стартовая доза 30 мг/сут с последующей титрацией до оптимального соотношения эффективность/переносимость) с регулярной еженедельной оценкой психического статуса в рамках 6 плановых визитов (после инициальных измерений). Из числа других средств психотерапии допускалось только кратковременное применение гипнотиков короткого действия (золпи-

дем, зопиклон) в случаях выраженной инсомнии.

Для верификации клинического эффекта использовали стандартные инструменты – шкалу тревоги Гамильтона (HARS) и шкалы общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S) и улучшение (CGI-I). В качестве критерия значимого терапевтического эффекта (респондеры) использовали редукцию стартового суммарного балла HARS на $\geq 50\%$ во время финального визита.

Для оценки переносимости и безопасности во время каждого визита регистрировали все нежелательные явления, выявленные на основании информации от пациентов и по результатам рутинных методов обследования, принятых в клинических учреждениях, на базе которых проводили исследование.

В исследование были включены взрослые пациенты 18–65 лет, давшие письменное информированное согласие. Общая выборка трех исследований (больные,

включенные в анализ результатов исследований) составила 90 пациентов: по 30 пациентов в клиниках кардиологии, онкологии и дерматологии, средний возраст 49,8 года (47,3 и 38,7 года соответственно), доля женщин – 56,7, 56,7 и 80,0% соответственно.

Соматические заболевания представлены широким спектром нозологических категорий (см. таблицу).

Все пациенты страдали тревожными состояниями, манифестирующими в рамках психогенных реакций, – расстройства адаптации по МКБ-10 (F43.2).

В большинстве случаев (80% – 72 из 90 пациентов) диагностированы нозогенные реакции (психопатологические расстройства, манифестирующие в связи с обстоятельствами соматического заболевания) – 23 (76,7%), 30 (100%) и 19 (63,3%) наблюдений в клиниках кардиологии, онкологии и дерматологии. В соответствии с клиническими характеристиками в изученных выборках преобладали

тревно-депрессивные и тревожно-ипохондрические нозогенные реакции, протекающие со стойкими тревожными опасениями (по типу антиципирующей тревоги), содержание которых обнаруживает тесную связь с диагнозом, а также обстоятельствами обследования и лечения соматической патологии. На первый план выступают явления танатофобии, опасения беспомощности, утяжеления проявлений заболевания и развития осложнений, дополняющиеся признаками соматизированной тревоги и (в случаях тревожно-депрессивных реакций) неглубокими явлениями гипотимии, не достигающими уровня развернутого депрессивного эпизода. При этом выявляется значительная лабильность аффекта с отчетливым обострением тревоги и фобических расстройств в связи с любыми предстоящими диагностическими и лечебными процедурами. В ряде наблюдений (n=4) в дерматологической выборке зафиксированы явления социофобии, связанные с болезненным восприятием косметического дефекта, идеями неполноценности, сенситивными идеями утраты внешней привлекательности и избегающим поведением.

В 20% (18 из 90 наблюдений) имели место психогении, связанные с другими (социальными) психотравмирующими факторами. При этом в 11 наблюдениях в дерматологической выборке установлена противоположная (по отношению к нозогениям) направленность психосоматических корреляций: психогенные тревожные реакции, обусловленные социальными стрессовыми воздействиями, выступали в качестве триггерных факторов обострений дерматоза.

Исходные показатели психометрических шкал свидетельствуют об умеренном уровне тревожных расстройств в изученных выборках: в кардиологической, онкологической и дерматологической выборках средний стартовый суммарный балл по HARS составил 30,7, 36,5 и 24,7 соответственно (см. рисунок), стартовый средний суммарный балл по CGI-тяжесть – 4,2, 4,3 и 4,2 соответственно (интервал между 4 балла – "умеренно болен" и 5 – "явно болен").

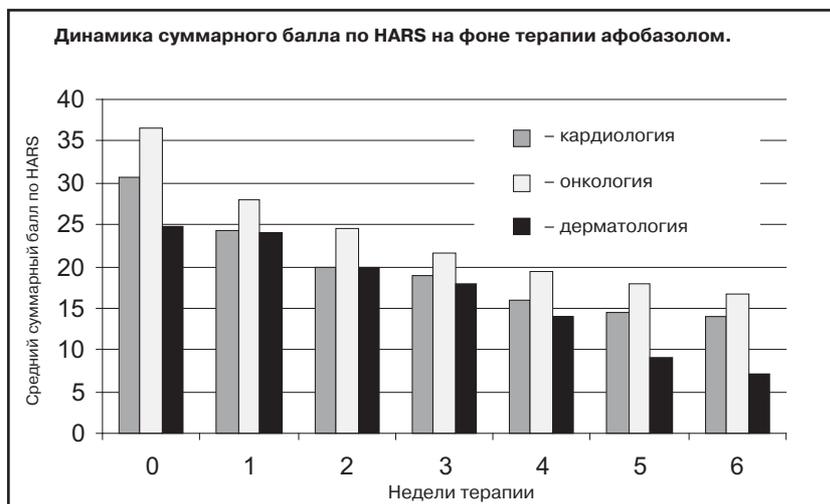
Результаты исследования

В сумме полный 6-недельный курс терапии афобазолом завершили подавляющее большинство

Соматическая патология у пациентов выборки исследований афобазола

Диагноз соматического заболевания	Число больных	
	абс.	%
Кардиологическая выборка (n=30)*:		
ишемическая болезнь сердца, стенокардия I, II функционального класса	17	56,7
гипертоническая болезнь I–II степени	23	76,7
аритмии	6	20,0
Онкологическая выборка (n=30)*:		
рак желудка	14	46,7
другой рак (легкого, молочной железы, почки, надпочечника, пищевода, печени, толстой кишки, матки)	16	53,3
Дерматологическая выборка (n=30):		
псориаз	10	33,3
экзема	7	23,3
атопический дерматит	4	13,3
угревая болезнь	4	13,3
розацеа	5	16,7

*У 16 пациентов диагностировано сочетание разных кардиологических нарушений. *Хирургическое лечение получали 16 пациентов, химиотерапию – 13, лучевую терапию – 2.



пациентов – 86 из 90 больных. Зафиксировано лишь 4 случая преждевременного выбывания из исследования в связи с нежелательными явлениями (по 2 в онкологической и дерматологической выборках). Суточная доза афобазола варьировала от 30 до 60 мг/сут; средняя эффективная суточная доза составила 50 мг.

Оценка эффективности. Редукция симптомов тревоги отмечалась у всех пациентов, что подтверждается динамикой стартового суммарного балла по HARS, примерно одинаковой во всех трех выборках (см. рисунок).

Терапевтический эффект афобазола развивался достаточно быстро: начальные признаки наблюдались уже с первых дней лечения, но клинически значимое обратное развитие симптомов начиналось к концу 1-й недели лечения ($p < 0,05$) с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней (6-й) недели терапии ($p < 0,001$).

Клинический эффект афобазола характеризовался отчетливым противотревожным действием с редукцией уровня тревоги и тревожных опасений. Отмечались параллельная динамика обратного развития тревожных и соматизированных расстройств, снижение амплитуды колебаний фона настроения и улучшение сна. Проявление анксиолитического действия не сопровождалось признаками седации. Напротив, наблюдался легкий активирующий эффект, сопровождающийся субъективным улучшением внимания и общего уровня активности.

Высокая общая эффективность лечения находит подтверждение и в результатах оценки по CGI-тяжесть и CGI-улучшение. Через 6

нед терапии стартовый средний суммарный балл CGI-тяжесть снизился до 2,1; 2,2 и 2,1 (интервал между 2 баллами – "пограничное состояние" и 3 – "в легкой степени болен") у кардиологических, онкологических и дерматологических пациентов соответственно. Средний суммарный балл по шкале CGI-улучшение на финальном визите (6-я неделя) составил 1,7 (интервал между баллом 1 – "очень выраженное улучшение" и 2 – "выраженное улучшение").

По завершении терапии в исследовании зафиксированы примерно равные высокие доли респондеров: 70, 67 и 70% в кардиологической, онкологической и дерматологической выборках соответственно.

При сравнительном анализе респондеров и нонреспондеров установлены следующие клинические факторы недостаточной эффективности афобазола: полиморфные фобии и соматизированные расстройства в сочетании с паническими атаками и стойкой инсомнией, определяющей потребность в дополнительном назначении гипнотиков короткого действия (разрешенных протоколом исследования).

Оценка переносимости и безопасности. Афобазол хорошо переносился пациентами. Зарегистрированные нежелательные явления ($n=21$) были преимущественно легкими по выраженности, носили транзиторный характер и редуцировались самостоятельно (как правило, на 2–3-й неделе лечения) без коррекции дозы афобазола. Лишь у 4 пациентов побочные эффекты, развившиеся в первые дни терапии, послужили причиной преждевременного исключения из исследования: тошнота –

2 наблюдения (онкологическая выборка), головная боль и седация в дневное время – по 1 пациенту (оба в дерматологической выборке). В кардиологической выборке случаев прерывания терапии афобазолом из-за побочных эффектов не было.

Применение афобазола не было связано с каким-либо проблемами в аспекте безопасности лечения. Токсических эффектов и клинически значимых изменений лабораторных и инструментальных показателей, связанных с приемом афобазола, не отмечено. Во всех трех выборках не выявлено ни одного признака клинически значимых лекарственных взаимодействий афобазола с медикаментами, использующимися для лечения соматической патологии.

Заключение

Таким образом, результаты серии исследований свидетельствуют о том, что афобазол является эффективным анксиолитическим средством купирования тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности. Учитывая высокую распространенность тревожных расстройств среди пациентов общемедицинской сети, представляется целесообразным рекомендовать афобазол в качестве одного из средств психотерапии тревожных расстройств как в амбулаторной, так и госпитальной системе медицинской помощи пациентам с соматическими заболеваниями.

Список литературы можно посмотреть на нашем сайте в Интернете: www.consilium-medicum.com

АФОБАЗОЛ®

СОВРЕМЕННОЕ СРЕДСТВО ОТ ТРЕВОГИ И СТРЕССА

- Селективный анксиолитик небензодиазепинового ряда
- Не вызывает привыкания и сонливости
- Не снижает концентрацию внимания и память
- Отпускается без рецепта



РУ ЛС-000861



ОАО «Фармстандарт»
141700, Россия, Московская обл.,
г. Долгопрудный, Лихачёвский проезд, д. 5Б
Тел./факс : (495) 970 00 30 / (495) 970 00 32
www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»