

*В. И. Коростий*

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕБЕНЗОДАЗЕПИНОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

На основании обследования 73 больных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью изучена клиническая структура тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях, эффективность, безопасность и переносимость небензодиазепинового анксиолитика (афобазол) в сравнении с применением бензодиазепина (гидазепам) в их комплексном лечении.

*Ключевые слова:* тревожные расстройства, психосоматические заболевания, небензодиазепиновый анксиолитик (афобазол), комплексное лечение

Своевременная диагностика и лечение непсихотических психических расстройств (НППР) при психосоматических заболеваниях имеет наибольшее значение у больных молодого возраста в связи с возможным устранением существенной неблагоприятной роли психических расстройств в снижении качества жизни и работоспособности пациентов, патогенетического влияния на дальнейшее течение психосоматических заболеваний [1—4].

Пациенты с психическими нарушениями тревожного и депрессивного регистров в первую очередь нуждаются в психотерапевтической коррекции эмоционального состояния. Однако данные исследований эффективности различных методов психотерапии при психосоматической патологии противоречивы, в части из них отмечают существенные трудности в установлении терапевтического контакта, выборе методов и меньшая, чем у пациентов с невротической патологией, эффективность традиционных психотерапевтических подходов [2, 5, 6].

По данным эпидемиологических исследований, на протяжении жизни тревожные состояния развиваются примерно у одной четвертой части популяции, их распространенность в населении составляет от 6 до 13,6 %. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30—40 % больных, обращающихся к врачам общей медицинской практики [1, 3, 7, 8]. 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 проведения анксиолитической терапии у данного контингента больных [9, 12, 13].

По современным представлениям о патогенезе тревожных расстройств, 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. Регуляцию процессов

адаптации при стрессе и психотравмирующих ситуациях осуществляют лимбическая система и лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников, периферические эндокринные железы. Наиболее активно в феномене тревоги участвуют две мозговые лимбические структуры, это — гиппокамп и миндалина. В экспериментальных условиях было доказано, что инактивация рецепторов гистамина типа  $H_1$ , расположенных в задней части гипоталамуса, повышает уровень серотонина и уменьшает уровень тревоги. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса традиционно отводят ГАМК-ергической системе. В то же время в последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожности серотониновой дисфункции — гиперактивности серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации [2, 7, 10, 11].

В клинической практике тревожные состояния могут наблюдаться как в рамках невротических расстройств в качестве самостоятельных нозологических форм (тревожно-фобические расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство), посттравматическое стрессовое расстройство), в сочетании с депрессивной симптоматикой (тревожно-депрессивные расстройства), так и в рамках психосоматической патологии или в результате воздействия хронического стресса.

В настоящее время в терапии тревожных расстройств используют комплексный подход, включающий в себя применение фармакотерапии и психотерапии, а также психообразовательные мероприятия [4, 8, 10].

Среди психотропных средств для лечения тревожных расстройств транквилизаторы являются наиболее широко применяемыми в условиях как стационарного, так и амбулаторного лечения. Сфера их использования выходит далеко за рамки психиатрии, охватывая многие соматические заболевания, неврологию, хирургию, анестезиологию (премедикация, атаральгезия), онкологию, дерматологию, геронтологию, педиатрию, акушерство и гинекологию, наркологию (для купирования алкогольной абстиненции), ряд других областей медицины. Эти препараты применяются также практически здоровыми людьми для снятия отрицательных последствий эмоционального стресса. Как указывает В. И. Бородин, от 10 до 15 % всего населения в различных странах мира раз в год получают рецепты на тот или иной транквилизатор [3]. Особенно часто назначаются бензодиазепины, которые длительно принимает их около 2 % населения [1].

С учетом вышесказанного, в настоящее время в психофармакологии приоритетное значение придается именно безопасности лечения, акцентируется

внимание на важности сопоставления клинической эффективности (польза от лечения) и нежелательного, побочного действия или переносимости препаратов (риск лечения) [1, 2, 10, 11].

Большинство ранних классификаций транквилизаторов основано на особенностях их химического строения, продолжительности действия, клинического применения.

Так, по числу препаратов лидируют производные бензодиазепина, среди которых выделяют препараты длительного действия (например, диазепам, феназепам, циназепам, нитразепам, флуниотразепам), средней длительности действия (хлордиазепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам и др.) и короткого действия (мидазолам, триазолам). К производным дифенилметана относится бенактизин (амизил), к производным 3-метоксибензойной кислоты — триоксазин, к эфирам замещенного пропандиола — мепробамат, к производным хинуклидина — оксидин, к производным азаспиродекандиона — буспирон.

Традиционно выделяют так называемые «дневные транквилизаторы», у которых преобладает собственно анксиолитическое действие и минимально выражены седативный, снотворный, миорелаксанта́ный эффекты — мезапам (рудотель), триоксазин, тофизопам (грандаксин); анксиолитическое действие преобладает и у гизазапама, тофизопама, дикалий хлоразепата (транксена). Эти препараты можно назначать амбулаторно в дневное время.

Подобный подход к классификации, однако, не учитывает механизм действия транквилизаторов, который особенно важен как для понимания фармакодинамики и сущности побочного действия, так и для определения основных направлений разработки нового поколения препаратов. Прогрессивные классификации анксиолитиков на основе механизма действия начинают появляться не только в научных публикациях, но и в последних изданиях учебной литературы по фармакологии. В частности, проф. Д. А. Харкевич [11] классифицирует важнейшие транквилизаторы на агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам и др.), агонисты серотониновых рецепторов (буспирон) и препараты разного типа действия (амизил и др.). Среди последних привлекает внимание группа лекарственных средств, являющихся мембранными модуляторами ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса (афобазол, мексидол, ладастен, тофизопам).

По данным С. Б. Середина [4, 10], в клинических исследованиях установлено, что у астеничных пациентов с неврозами наблюдается транквило-активирующее, а у стеничных — транквило-седативное действие бензодиазепинов. У здоровых добровольцев с высокой результативностью операторской деятельности в эмоционально-стрессовой обстановке бензодиазепины вызывают седацию, а в случае дезорганизующего влияния стресса — повышение показателей деятельности. Зависимость эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции имеет место у афобазола.

В целом, транквилизаторы, в отличие от других психотропных средств (нейролептики, антидепрессанты), характеризуются отсутствием тяжелых побочных эффектов и хорошей переносимостью. В. И. Бородин [3]

выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов:

- гиперседация — дозозависимая дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение координации внимания, забывчивость и др.;
- миорелаксация — расслабление скелетной мускулатуры, проявляющееся общей слабостью, слабостью в отдельных группах мышц;
- «поведенческая токсичность» — легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющееся даже в малых дозах и выявляемое при нейропсихологическом тестировании;
- «парадоксальные» реакции — усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, обычно проходящие самопроизвольно или после снижения дозы;
- психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6—12 месяцев непрерывно), проявления которой напоминают невротическую тревогу.

Указанные побочные эффекты определяют необходимость разработки новых подходов к лечению тревожных расстройств с использованием фармакологических средств нового поколения [5, 10]. В этом отношении привлекает внимание применение Афобазола.

Целью данного исследования было разработать принципы комплексной патогенетически обоснованной терапии тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях.

Поскольку одной из задач исследования явился подбор оптимальной анксиолитической терапии в комплексном лечении тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях в нашей работе мы провели оценку клинической эффективности препарата Афобазол.

Афобазол — не агонист бензодиазепинового рецептора, что является инновационной составляющей его механизма действия. В то же время он препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании тревоги и эмоционально-стрессовых реакций и приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка к соответствующему лиганду.

Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. Анксиолитическое действие Афобазола не сопровождается гипноседативными эффектами (седативное действие выявляется у Афобазола в дозах, в 40—50 раз превышающих ED<sub>50</sub> для анксиолитического действия). У препарата отсутствуют миорелаксанта́ные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены, что позволяет отнести этот препарат к безрецептурным средствам.

Исследование клинического эффекта Афобазола проводилось у 73 больных с психосоматическими заболеваниями (основная группа), 30 пациентов группы сравнения получали гизазапам, 30 пациентов,

получавших только психотерапевтическое лечение, составили группу контроля.

Непсихотические эмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра среди других психических расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями в среднем наблюдались в 67,6 % случаев. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью представлено на рисунке 1.

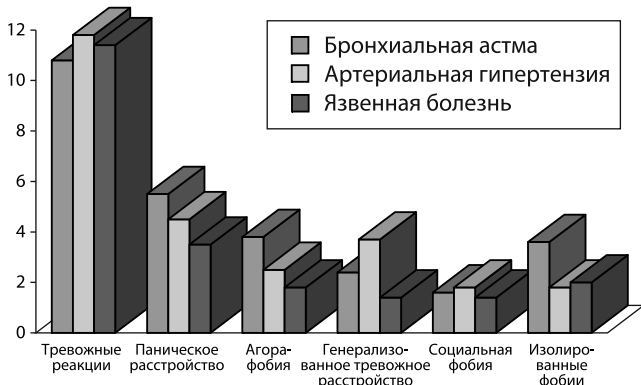


Рис. 1. Распределение тревожных расстройств по диагнозам у больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и язвенной болезнью

К преимуществам использования Афобазола в нашем исследовании следует отнести широкий спектр эффективности в отношении всех видов тревожных расстройств; быстрое наступление клинического эффекта (4—7 дней); способность селективно уменьшать тревогу, не вызывая седации; отсутствие способности вызывать физическую и психологическую зависимость; отсутствие рецидивов при однократном пропуске приема препарата, сохранение анксиолитического действия после прекращения приема препарата и, как следствие, отсутствие синдрома отмены.

В ходе проводимой фармакологической терапии применяли Афобазол в дозе 10—20 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 недель.

Начальный противотревожный эффект препарата достигался на 2—3 день регулярного приема, положительная динамика состояния с достоверной редукцией основных симптомов выявлялась к началу 2-й недели и вполне отчетливо — в начале 3-й недели терапии.

В целом Афобазол оказался эффективен у 87,9 % больных, у 68,1 % больных отмечалось полное, а у 23,8 % — частичное купирование тревожных проявлений.

На фоне применения Афобазола нами отмечена быстрая редукция тревожной симптоматики, нормализация фона настроения, исчезновение чувства внутреннего напряжения, стабилизация соматовегетативного статуса. Происходило повышение психофизической активности, увеличение уверенности в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим. Эта особенность терапии Афобазолом в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования тревожных

расстройств, позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

Необходимо подчеркнуть благоприятное влияние препарата на когнитивное функционирование с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления, что имеет важное клиническое значение и способствует успешной психосоциальной адаптации больных.

При оценке динамики показателей по психодиагностическим шкалам тревоги и депрессии на 3 неделе приема Афобазола отмечено снижение показателей до 13 и менее баллов по шкале тревоги Гамильтона, что соответствует редукции тревожной симптоматики (рис. 2).

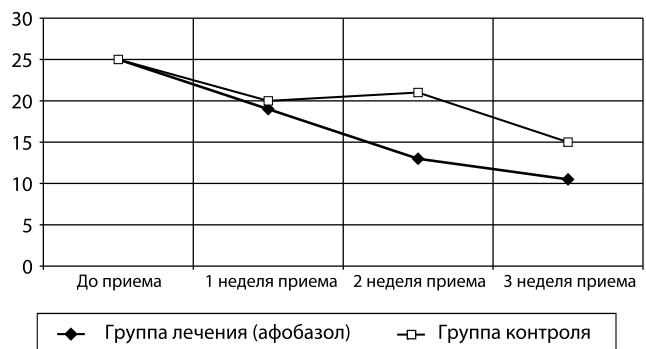


Рис. 2. Динамика показателей шкалы тревоги Гамильтона на фоне применения Афобазола и в группе контроля

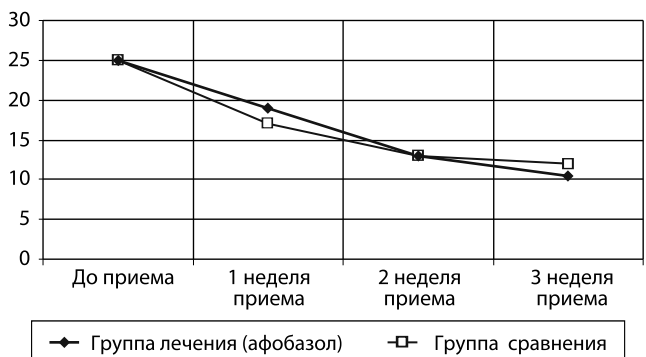


Рис. 3. Динамика показателей шкалы тревоги Гамильтона на фоне применения Афобазола и в группе сравнения

В результате исследования была выявлена хорошая переносимость препарата, отсутствие значимых побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата отмечены у 9,7 % больных и являлись дозозависимыми. В первые две недели приема Афобазола наиболее частыми побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта является тошнота. Однако ни в одном случае данный факт не повлек за собой отмены препарата. Все остальные случаи побочных эффектов можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов), в целом, они быстро проходят при продолжении лечения и доступны для быстрой коррекции.

Результаты проведенных нами исследований показали, что для коррекции тревожных расстройств помимо фармакотерапии целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от личностных особенностей больных и содержательной части психотерапии, в сочетании с психообразовательными программами в рамках системы лечения и реабилитации больных с психосоматическими заболеваниями (рис. 4).



Рис. 4. Принципы построения системы лечения и реабилитации больных с психосоматическими заболеваниями

В состав вышеуказанных программ входят следующие психотерапевтические методики: когнитивно-бихевиоральная, интерперсональная, семейная и проблемно-разрешающая психотерапия (рис. 5).

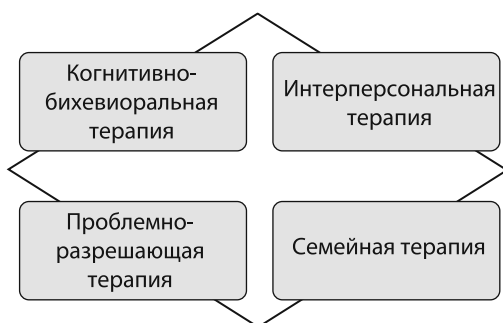


Рис. 5. Комплекс психотерапевтических мероприятий в системе лечения больных с психосоматическими заболеваниями

Неотъемлемой составляющей современной комплексной терапии психосоматических заболеваний является использование психообразовательных программ.

Психообразование (psychoeducation) — поэтапно осуществляемая система психотерапевтических воздействий, предусматривающих информирование пациента и его родственников о психических расстройствах и их обучение методам совладения со специфическими проблемами, обусловленными проявлениями заболевания.

Нами в рамках работы кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского

национального медицинского университета как научно-методического центра МЗ Украины по вопросам психообразования проводится постоянно действующая «Школа психосоматического больного» в основе которой лежит интегративная модель психообразования, включающая в себя комплексную бифокальную (ориентированную как на пациента, так и на членов его семьи), поэтапно осуществляемую систему информационных, психокоррекционных и психосоциальных воздействий.

Проведенное катамнестическое исследование показало высокую эффективность предлагаемой комплексной системы коррекции тревожных расстройств. При катамнестическом наблюдении при повторном исследовании через 12 месяцев в основной группе отмечено достоверное улучшение показателей по шкале HARS до уровня нормы ( $с\ 22,5 \pm 0,8$  до  $12,6 \pm 0,6$ ) ( $p < 0,01$ ). У пациентов ГК динамика по рассматриваемым параметрам отличалась от ГД. По шкале HARS улучшение показателей от  $21,5 \pm 0,8$  до  $17,6 \pm 0,6$  ( $p > 0,05$ ). Частота рецидивов психосоматических заболеваний с госпитализацией у пациентов основной группы на 12,5 % меньше, чем у пациентов группы контроля ( $p < 0,01$ ). Таким образом, для нормализации психического статуса и благоприятного отдаленного прогноза существенную положительную роль оказывает реализация системы лечения и реабилитации пациентов с психосоматическими заболеваниями и тревожными расстройствами, включающая анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.

При лечении тревожных расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями используются принципы комплексности, индивидуальности, преемственности и реабилитационности в структуре системы лечения и реабилитации, включающей анксиолитическую психофармакотерапию, психотерапию и медико-психологическую реабилитацию.

Фармакотерапевтическое сопровождение психотерапии должно обеспечивать снижение уровня тревоги с минимальными проявлениями побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий

Применение Афобазола при лечении тревожных расстройств у больных с психосоматическими заболеваниями в полной мере соответствует требованиям к безопасности и переносимости и показывает достаточный эффект в рамках системы лечения и реабилитации больных с психосоматическими расстройствами.

#### Список литературы

1. Аведисова А. С. Тревожные расстройства / А. С. Аведисова // В кн.: Александровский Ю. А. Психические расстройства в общепсихиатрической практике и их лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004 — С. 66—73.
2. Астапова В. М. Тревога и тревожность / В. М. Астапова. — СПб.: Питер, 2001. — С. 5—6, 143—156.
3. Бородин В. И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии / В. И. Бородин // Психиатр. и психофармакол. — 2000. — № 3. — С. 72—74.
4. Воронина Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4—17.
5. Применение афобазола в лечении тревожных расстройств / [Краснов В. Н., Вельтищев Д. Ю., Немцов А. В., Ивушкин А. А.] // Нейронеус. — 2012. — № 7 (42) / — С. 61—65.



6. Кребс М. А. Нейробиология тревоги / М. А. Кребс // Научная информация — 2000 — С. 1—4.

7. Левада О. А. Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии / О. А. Левада // НейроNews. — 2010. — № 2 (21).

8. Марута Н. О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н. О. Марута // НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія. — 2010. — № 5 (24). — С. 83—90.

9. Михайлов Б. В. Проблема оценки эффективности и качества оказания психотерапевтической помощи / Б. В. Михайлов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 3 (64). — С. 137—138.

10. Михайлов, Б. В. Применение препарата Афобазол для лечения тревожно-депрессивных расстройств / Б. В. Михайлов, П. Г. Андрух // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16, вип. 3—4 (56—57). — С. 49—52.

11. Середенин С. Б. Фармакогенетические проблемы анксиоселективности / С. Б. Середенин // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». — Суздаль, 2001. — С. 133.

12. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. — С. 225—229.

13. Принципы и практика психофармакотерапии / [Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Прескорн Ш. Х., Айд мл. Ф. Дж.]. — К., 1999. — 728 с.

14. Fricchione G. Generalized anxiety disorder / G. Fricchione // New Engl J Med. — 2004. — № 351 (7). — P. 675—682.

15. Rouillon F. Depression comorbid with anxiety or medical illness: The role of paroxetine / F. Rouillon // Int J Psychiat Clin Practice. — 2001. — Vol. 5. — P. 3—10.

*Надійшла до редакції 13.05.2013 р.*

### **V. I. Korostiy**

*Харківський національний медичний університет (м. Харків)*

#### **Досвід застосування небензодіазепінових анксиолітиків в комплексному лікуванні тривожних розладів при психосоматичних захворюваннях**

На основі обстеження 73 хворих з бронхіальною астмою, артеріальною гіпертензією та виразковою хворобою вивчена клінічна структура тривожних розладів при психосоматичних захворюваннях, ефективність, безпечність та переносимість небензодіазепінового анксиолітика (афобазол) порівняно із застосуванням бензодіазепіну (гідазепам) в їх комплексному лікуванні.

*Ключові слова:* тривожні розлади, психосоматичні захворювання, небензодіазепіновий анксиолітик (афобазол), комплексне лікування.

### **V. I. Korostiy**

*Kharkiv National Medical University (Kharkiv)*

#### **Experience of treatment of anxiety disorders in psychosomatic diseases with non-benzodiazepines anxiolytics**

Based on a survey 73 patients with bronchial asthma, hypertension and peptic ulcer studied the clinical pattern of anxiety disorders in psychosomatic diseases, the efficacy, safety and tolerability of non-benzodiazepine anxiolytic (afobazol) compared with the use of benzodiazepine (gidazepam) in their complex treatment.

*Keywords:* anxiety disorders, psychosomatic diseases, non-benzodiazepine anxiolytic (Afobazol), complex treatment.