

УДК: 613. 81

*И.А. Бабюк, О. Е. Шульц***ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АФОБАЗОЛА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТРЕВОЖНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: афобазол, генерализованное тревожное расстройство.

Статистические данные относительно психического здоровья в Украине свидетельствуют о росте заболеваемости населения психическими расстройствами, который происходит, прежде всего, за счет увеличения показателей непсихического регистра [1]. По результатам масштабных исследований, распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в течение жизни в общей популяции составляет 6,5%, а в общемедицинской практике – от 10 до 15% [2, 3, 4]. ГТР занимает второе место по частоте среди всех хронических заболеваний после патологии опорно–двигательного аппарата [5]. Распространенность субсиндромальной тревоги, как минимум, вдвое выше [6], а по некоторым данным достигает 28–76% [7, 8], причем в большинстве случаев врачи не рассматривают эти состояния как патологические и не лечат их [9, 10]. Кроме высокой распространенности, актуальность проблемы тревожных расстройств определяется их клинической гетерогенностью, формированием коморбидных соотношений с депрессивной и соматоформной симптоматикой, склонностью к затяжному течению [11]. Тревога, возникающая как ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит информации, является нормальной приспособительной реакцией, мобилизующий организм в случае возникновения реальной угрозы или трудной ситуации. Если интенсивность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или она вообще не обусловлена внешними факторами, ее рассматривают как патологическую [12]. Нормальная тревога помогает адаптироваться к различным ситуациям, возрастает в условиях высокой субъективной значимости выбора, внешней угрозе, при недостатке информации и времени. Патологическая тревога, хотя и может провоцироваться внешними обстоятельствами, обусловлена внутренними психологическими и физиологическими причинами, непропорциональна реальной угрозе или

не связана с ней, а главное – неадекватна значимости ситуации и резко снижает продуктивность и адаптационные возможности [13]. В настоящее время принято подразделение тревоги на когнитивную и соматическую. Когнитивная тревога оформляется в мысли или представления о возможной или угрожающей телесной катастрофе при минимальной выраженности вегетативных расстройств. В противоположность этому соматическая тревога характеризуется преимущественно преобладанием вегетативных кризов, болевых ощущений, функциональных расстройств различных органов [14].

Психофармакотерапия тревожных расстройств представляется актуальной, но вместе с тем достаточно сложной задачей [15]. Основным средством лечения пациентов с генерализованным тревожным расстройством являются транквилизаторы – фармакологические препараты, используемые для устранения чувства страха и/или тревоги (син. анксиолитики – противотревожные препараты). Отнесение транквилизаторов к числу наиболее эффективных при пограничных состояниях психофармакологических средств базируется на многочисленных данных литературы и результатах специально проведенных исследований. Способствуя сбалансированию механизмов нарушенной психической адаптации, психофармакологические средства этой группы оказывают достаточно универсальное воздействие на различные психопатологические проявления невротической структуры и поэтому являются наиболее мощными адаптогенами из числа известных средств, оказывающих влияние на психическую деятельность. Именно этим объясняется широкая распространенность транквилизаторов в различных областях клинической медицины [16].

В течение последних десятилетий при лечении пограничных психических расстройств приоритет отводится транквилизаторам бензодиазепинового ряда; с помощью эпидемиологических данных установлен постоянный рост их потреб-

ления [17, 18]. Многолетнее использование транквилизаторов показало их широкие терапевтические возможности при тревожно-фобических, невротических, соматоформных, органо-невротических расстройствах (включающих нарушения сердечного ритма, проявления гипервентиляции, приступы дискинезии желудочно-кишечного тракта, головные боли напряжения и т.д.) [19]. К отрицательным проявлениям клинического действия бензодиазепинов относятся побочные эффекты и среди них гипноседативные и миорелаксирующие, а также амнезия и атаксия (преимущественно у лиц пожилого возраста). Нежелательные явления этого круга сопровождаются угнетением когнитивных функций и снижением повседневной активности. Необходимо отметить также негативное влияние производных бензодиазепина при тяжелых соматических и неврологических заболеваниях, а также изменение толерантности при длительном применении и наличии предрасположенности к аддитивным психическим расстройствам [20]. Следовательно, по-прежнему актуальным является поиск новых препаратов, обладающих противотревожным действием, но лишенных побочных эффектов бензодиазепинов.

В связи с этим нельзя не отметить большим вниманием новый препарат анксиолитического ряда - афобазол, являющийся первым в мире селективным анксиолитиком, лишенным побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов: гипноседативного действия, миорелаксирующего эффекта, расстройств памяти и др., не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активирующего)

эффектов. Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), а следовательно, соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) нарушений наблюдается на 5-7 дни лечения афобазолом. Максимальный эффект достигается к концу 4 недели лечения и сохраняется в послепериодическом периоде, в среднем 1-2 недели. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Афобазол нетоксичен (LD50 у крыс составляет 1,1 г при ED50 0,001 г). Период полувыведения при приеме внутрь составляет 0,82 часа, средняя величина максимальной концентрации (Ст<sub>ах</sub>) - 0,130±0,073 мкг/мл, среднее время удержания препарата в организме (MRT) - 1,60±0,86 час. Препарат применяется внутрь, после еды. Оптимальные разовые дозы препарата - 10 мг, суточные - 30 мг, распределенные на 3 приема в течение дня. Длительность курсового применения препарата составляет 2-4 недели. При необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг. [20].

Целью настоящей работы было постклиническое несравнительное исследование по изучению эффективности и переносимости препарата афобазол при генерализованном тревожном расстройстве.

### **Материал и методы исследования**

В исследовании участвовали 20 пациентов с данной патологией в возрасте от 30 до 64 лет, средний возраст составил 39 лет. Согласно распределению по гендерному признаку было больше лиц женского пола - 16 (80%), и 4 мужского (20%). Длительность нарушений составила от 6 до 18 мес. (в среднем 13 мес). Из исследования исключались пациенты с психотическими расстройствами, пациенты с хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения, пациенты с органической церебральной патологией. Выборка пациентов проводилась на базе психотерапевтического кабинета поликлиники г. Мариуполя. В исследование были включены

только находящиеся на амбулаторном лечении больные, у которых по МКБ-10 было диагностировано генерализованное тревожное расстройство (группа F41.1).

Только у 5 пациентов (25%) не были выявлены соматические заболевания (в прошлом или на момент обследования). 4 пациентов (20% наблюдений) получали сопутствующую терапию соматотропными средствами (по поводу ИБС, гипертонической болезни, бронхиальной астмы, НЦД).

У подавляющего числа больных - 16 (80%) - отмечались актуальные психотравмирующие ситуации. Превалировали конфликты в семье (11 человек), собственные заболевания (9 человек)

и заболевания близких (8 человек). Среди прочих травмирующих факторов встречались: смерть близких (2 человека), выкидыш (1 человек), поступление сына в институт (1 человек).

Длительность наблюдения составляла 30 дней. Афобазол с первого дня терапии назначался по 10 мг 3 раз в день.

Состояние больных оценивалось на 1, 7, 14 и 30 день исследования. При этом использовались клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы исследования. Для оценки структуры, выраженности рас-

стройства и его редукции в динамике использовались стандартные психометрические шкалы: шкала тревоги Гамильтона (HARS), шкала общего клинического впечатления (CGI - CGI-S и CGI-I). С целью оценки переносимости и безопасности в схему исследования были включены шкала UKU для оценки побочных эффектов. Проводилась регистрация соматических показателей (пульс, АД, ЭКГ, лабораторные анализы).

Результаты обрабатывали на PC ASUS Z 99 со статистическим программным обеспечением для Windows XP.

### Результаты исследования

Исходная степень выраженности психопатологических проявлений по CGI-S оценивалась как «средняя» у 17 пациентов (85%), как «легкая» у 3 пациентов (15%). На момент окончания лечения афобазолом по CGI-S состояние

полностью «нормализовалось» в 8 наблюдениях, соответствовало «пограничному» состоянию в 7 наблюдениях, «легкому» - в 3 наблюдениях, «умеренно выраженному» в 2 наблюдениях (рис.1).

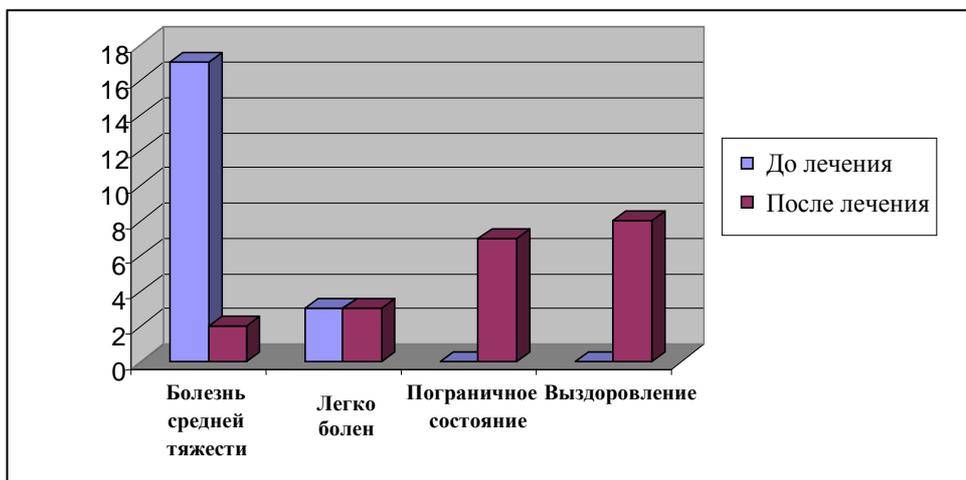


Рис. 1

Оценка динамики по CGI-I к окончанию курса терапии в большинстве случаев показала значительное улучшение состояния («выраженное» - в 10 наблюдениях, «существенное» - в 7 наблюдениях), лишь у 3 пациентов зарегистрировано «незначительное» улучшение. Послеотметны Афобазола была отмечена нестабильность

состояния у пяти пациентов в ходе проведенного дополнительного визита, свидетельствующая о необходимости более длительного этапа стабилизирующей терапии у больных ГТР.

Формализованная оценка динамики исходного балла по HARS показана на рис. 2 и в таблице 1.

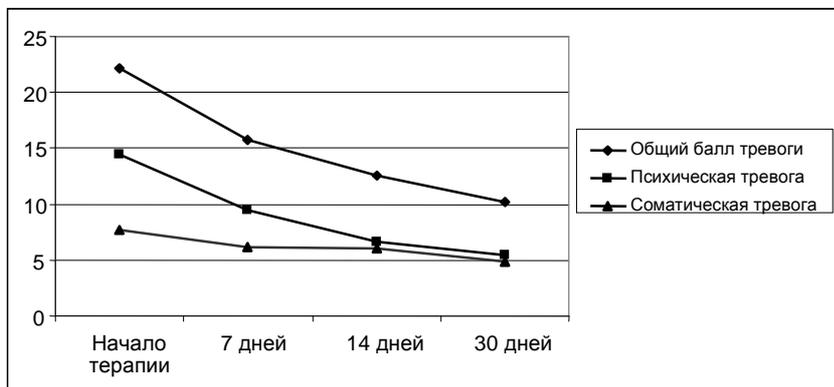


Рис. 2

## Динамика показателей тревоги по шкале HARS

	Общий балл HARS	Психическая тревога	Соматическая тревога
Начало терапии	22,1	14,4	7,7
7 день	15,7	9,5	6,2
14 день	12,6	6,6	6,0
30 день	10,2	5,4	4,8

При оценке динамики скорости наступления клинического эффекта следует отметить, что достоверный положительный ответ ( $p < 0,05$ ) на лечение наблюдался уже на 7 день применения препарата. Наиболее высокий темп редукции симптоматики отмечался с 1 по 3 недели терапии, за этот период достоверная положительная динамика определялась практически по всем пунктам HARS, включая собственно тревожное настроение, заметно снижались когнитивный, соматизированный и поведенческий компоненты тревоги. В последующем отмечалась дальнейшая редукция тревожной симптоматики и стабилизация состояния.

Побочные эффекты, развившиеся в ходе терапии афобазолом у 7 пациентов были незначительны и исчерпывались легким головокружением (4 наблюдения), легкой сонливостью (3 наблюдения) или незначительной вялостью (3 наблюдения), не требовали снижения суточной дозы препарата и проходили самостоятельно в течение 5-10 дней.

Клинический анализ динамики ГТР на протя-

жении курса лечения позволил уточнить спектр терапевтической активности афобазола. Анксиолитическое действие препарата реализуется в течение первых 3-10 дней терапии: уменьшается выраженность не только ситуационно провоцированных тревожных опасений и сомнений, но и генерализованной тревоги во всех ее проявлениях, но наиболее отчетливо в субъективно дискомфортном для больных когнитивном компоненте. Сочетание сомато-регулирующего и мягкого активирующего действия обеспечивает эффекты в отношении вегетативной лабильности и соматоформной симптоматики, что проявляется уже на 2-3 неделях терапии в виде уменьшения жалоб на соматическое неблагополучие, в том числе на одышку, сердцебиение, головную боль, гипергидроз, раздражительную слабость и др.

В целом оценка по всем параметрам обсуждавшихся выше психометрических шкал и клинических данных, полученная в заключительной фазе исследования (4 визит), показала высокую эффективность и стабильность улучшения состояния пациентов при лечении афобазолом.

*І.О. Бабюк, О. Є. Шульц*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНΟΣИМОСТІ АФОБАЗОЛУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ТРИВОЖНИЙ РОЗЛАД

Донецький державний медичний університет

Автори демонструють данні о постклінічному непорівняльному дослідженні про вивчення ефективності та переносимості препарату афобазол у 20 пацієнтів з генералізованим тривожним розладом. Відзначена висока ефективність та безпека препарату для лікування данної категорії хворих, вірогідна позитивна відповідь на лікування спостерігалася вже на 7 добу застосування препарату, включно власно тривожний настрій, помітне зниження когнитивного, соматизованого та поведінкового рівней тривоги. Побічні ефекти, виявлені у ході терапії Афобазолом у 7 пацієнтів, були незначні, не вимагали зниження добової дози препарату та зникли самостійно протягом 5-10 діб. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2007. — № 1 (17). — С. 21-25 )

*I. A. Babyuk, O. E. Shults*

## RESEARCH OF EFFICIENCY AND PORTABILITY OF AFOBAZOL AT THE PATIENTS BY GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Donetsk State Medical University

The authors submit data about postclinical not comparative research on study of efficiency and portability of a preparation Afobazol at 20 patients with generalized anxiety disorder. The high efficiency and safety of a preparation for treatment of the given category of the patients is marked, the authentic positive answer to treatment was observed for 7 days of application of a preparation, including disturbing mood, appreciable reduction of cognitive, somatic and behavior of levels of anxiety. The by-effects developed during Afobazol therapy, were insignificant, the decrease of a daily dose of a preparation did not require and passed independently within 5-10 days. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2007. — № 1 (17). — P. 21-25 )

## Литература

1. Критерий качества жизни в психиатрической практике: Монография / Марута Н.А., Панько Т.В., Явдак И.А. и др.; под ред. Маруты Н.А. – Харьков: РИФ Арсис, 2004.- 240 с.
2. Kessler R.S., Wittchen H.U. Patterns and correlates of generalized anxiety disorder in community samples. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl.8): 4–10.
3. Strine T.W., Chapman D.P., Kobau R. et al. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005 Jun; 40(6), P.432-8.
4. Rouillon F., Thalassinos M., Ferreri M. et al. Clinical and epidemiologic study of «generalized anxiety» in general practice. *Encephale.* 1994 Mar–Apr;20(2):103–10.
5. Allgulander C., Nilsson B. A nationwide study in primary health care: One out of four patients suffers from anxiety and depression. *Lakartidningen.* 2003 Mar 6;100(10):832–8.
6. Olfson M., Broadhead W.E., Weismann M.M., et al. Subthreshold psychiatric symptoms in primary care group practice. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:880–886.
7. Sansone R.A., Hendricks C.M., Gaither G.A., Reddington A.. Prevalence of anxiety symptoms among a sample of outpatients in an internal medicine clinic. *Depression and Anxiety* 2004;19 (133–136)
8. Sansone R.A., Hendricks C.M., Sellbom M., Reddington A.. Anxiety symptoms and healthcare utilization among a sample of outpatients in an internal medicine clinic. *Int J Psychiatry Med.* 2003;33(2):133–9
9. Colman S.S., Brod M., Potter L.P., et al. Cross-sectional 7-year follow-up of anxiety in primary care patients. *Depression and Anxiety* 2004; 19:105–111.
10. Fifer S.K., Mathias S.D., Patrick D.L., et al. Untreated anxiety among adult primary care patients in a Health Maintenance Organization. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 740–750.
11. Semaan W., Hergueta T., Bloch J., Charpak Y., Duburcq A., Le Guern M.E., Alquier C. Cross-sectional study of the prevalence of adjustment disorder with anxiety in general practice. *Encephale.* 2001 May-Jun; 27(3), P.238-44.
12. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия - Психиатрия и психофармакотерапия, Том 4/№ 2/2002.
13. Raffety B.D., Smith R.E., Ptacek J.T. Facilitating and debilitating trait anxiety, situational anxiety, and coping with an anticipated stressor: a process analysis. *J Pers Soc Psychol.* 1997;72(4):892–906.
14. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. МИА. Москва, 2003, 432с.
15. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия, М., 1997.
16. Александровский Ю. А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств – Психиатрия и психофармакотерапия - Том 05/№ 3/2003.
17. Смулевич АБ, Дробижев МЮ., Иванов СВ. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине- М.: Медиа Сфера, 2005
18. Hansen-Schwartz J., Kijne B., Johnsen A., Andersen H.S. The course of adjustment disorder in Danish male conscripts. *Nord] Psychiatry* 2005; 59 (3): 193-7.
19. Gray S. L., Eggen A. E., Blough Detal. *Am J Geriatr Psychiat* 2003; 11 (5): 568-76.
20. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра – Русский медицинский журнал - Том 14/№ 5/2006.

Поступила в редакцию 12.03.2007