

- ▶ **Выраженная** противотревожная активность⁽¹⁾
- ▶ **Управление симптомами тревоги**⁽¹⁾
- ▶ **Сохранение** внимания, концентрации и памяти⁽²⁾
- ▶ **Нет эффекта рикошета**⁽³⁾ и привыкания⁽³⁾

Стрезам®

этифоксина гидрохлорид

Подавляет тревогу, а не пациента



Теперь в новой упаковке **60 капсул!**

3–4 капсулы в день

- В зависимости от выраженности тревоги, курс от нескольких дней до 4–6 недель
- Максимальный непрерывный курс – 12 недель⁴

ООО «БИОКОДЕКС»
119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21
Тел.: (495) 783-26-80, факс: (495) 783-26-81
www.biocodex.ru

¹ Александрович Ю.А., Краснов В.Н., Назаров Н.Г., Романенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с фенелазоном при лечении пациентов с расстройством адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование) Российский психиатрический журнал, 2010. – № 1 – С. 80–84.
² Шмидтер Р. с соавторами. Модуляция ГАБАэргической синаптической передачи небензодиазепиновым анксиолитиком этифоксидом. Нейрофармакология, 2000;39: 1523–1535.
³ Микалеф Дж. с соавторами. Двойное слепое плацебо контролируемое исследование (в параллельных группах) седативного эффекта и влияния на мnestические функции этифоксина и лоразеплама у здоровых добровольцев. Фундаментальная клиническая фармакология, 2001; 15: 209–216.
⁴ Швацберг А.Ф. Тревожное расстройство и расстройства адаптации. Терапевтические подходы. Клиническая психиатрия, 1990;51:20–24.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

[под редакцией А.Б. Смулевича]

РЕПРИНТ



Анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинической практике: обзор литературы

Д.Ф.Пушкарёв
ФГБУ Научный центр психического здоровья
РАМН, Москва

Материал опубликован в №4, 2012 г.

Анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинической практике: обзор литературы

Д.Ф.Пушкарев

ФГБУ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Non-benzodiazepine tranquilizer etifoxine (Strezam) in clinical practice: a review

D.F.Pushkarev

Mental Health Research Center of RAMS, Moscow

Введение

Данные последних десятилетий свидетельствуют о росте распространенности тревожных расстройств. В населении частота клинически завершенных тревожных расстройств оценивается в пределах 2,4–18,2% (A.Nandi и соавт., 2009). Еще выше распространенность тревожных расстройств в общемедицинской практике, где этот показатель составляет 10–50% (C.Dowson и соавт., 2001; D.Stark и соавт., 2002; C.Marchesi и соавт., 2004; T.Toft и соавт., 2005; K.Jefferies и соавт., 2007; E.Weiser и соавт., 2007). Не менее значимыми, чем синдромально завершенные тревожные расстройства, представляются анксиозные нарушения субклинического уровня, развивающиеся в рамках реакций в пределах ресурсов личности (расстройства адаптации – F43.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). Их частота в популяции составляет 10–30% (E.Welfel, R.Ingersoll, 2001), а в некоторых областях общей медицины достигает 35% (M.Miovic, S.Block, 2007).

До последнего времени приоритет при лечении патологии тревожного спектра принадлежал транквилизаторам – производным бензодиазепа. Последние обладают высокой эффективностью («золотой стандарт» в лечении тревоги – L.Culpepper, 2004) и сравнительно благоприятным профилем безопасности, что послужило причиной активного применения этих средств не только в психиатрии, но и в общей медицине. К сожалению, препараты бензодиазепинового ряда имеют ряд серьезных побочных эффектов, реализующихся в одном дозовом диапазоне с основным (анксиолитическим) действием. При длительном применении препаратов бензодиазепинового ряда возможно повышение толерантности, формирование зависимости и развитие синдрома отмены (С.Н.Мосолов, 1996; Д.Арана, Д.Розенбаум, 2001; А.Б.Смулевич и соавт., 2005).

К нежелательным явлениям, сопряженным с приемом бензодиазепинов, относят также гипноседативное и миорелаксирующее действие, потенцирование эффектов алкоголя (Woods and Winger, 1995). Опубликовано значительное число работ, посвященных неблагоприятному краткосрочному влиянию приема бензодиазе-

пинов на когнитивные функции: память, психомоторные реакции, способность к управлению автомобилем – «поведенческая токсичность» (T.Roth и соавт., 1984; M.Rapoport и соавт., 2009). Упомянутые нежелательные явления существенно учащаются с возрастом, что связано с нарушением фармакокинетики бензодиазепинов в инволюции и старости (С.Красуский и соавт., 1999; А.Ю.Куликов и соавт., 2005).

В связи с перечисленными нежелательными явлениями существующие рекомендации ограничивают регулярный прием бензодиазепинов непродолжительными курсами (2–4 нед), что обычно бывает недостаточно для эффективного купирования тревожной симптоматики. В научной и нормативной литературе сформулированы ограничения к применению бензодиазепинов при предрасположенности пациента к аддикциям, в пожилом возрасте, а также при необходимости комбинированной терапии с рядом соматотропных препаратов (Ю.И.Вихляев, Т.А.Клыгуль, 1966, 1967; Ю.А.Александровский, 1973, 2003; Н.В.Колотилинская, 1995; А.Б.Смулевич и соавт., 2005; R.Priest, 1980; S.Gray и соавт., 2003). Кроме того, включение большинства препаратов этой группы в перечень средств, подлежащих предметно-количественному учету, существенно ограничивает их доступность¹.

Ограничения применения бензодиазепиновых транквилизаторов обуславливают потребность во внедрении в клиническую практику эффективных анксиолитиков с альтернативными механизмами действия: отличающихся лучшей переносимостью, отсутствием поведенческой токсичности, риска формирования зависимости и синдрома отмены. Помимо перечисленных качеств, «идеальный» анксиолитик, по мнению И.В.Линского и соавт. (2008 г.), должен сочетаться с другими соматотропными и психофармакологическими средствами, быть удобным в применении и не иметь жестких ограничений при длительном приеме.

Таким образом, одним из направлений развития современной анксиолитической психофармакотерапии является поиск альтернативных средств небензодиазепиновой структуры, обладающих селективным анксиолитическим эффектом и лишенных недостатков клас-

¹Официальный документ – Перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (организациях), организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях и частнопрактикующими врачами (с изменениями от 06.08.2007 г.). Приложение №1 к Порядку отпуска лекарственных средств, утвержденному Приказом №785 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 декабря 2005 г.

27. Herings RM, Stricker BH, de Boer A et al. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995; 155 (16): 1801–7.
28. Jefferies K, Owino A, Rickards H et al. Psychiatric disorders in inpatients on a neurology ward: estimate of prevalence and usefulness of screening questionnaires. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 414–6.
29. Krasucki C, Howard R, Mann A. Anxiety and its treatment in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1999; 11: 25–46.
30. Kruse HJ, Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by Etifoxine, a non-benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschung* 1986; 36 (9): 1320–2.
31. Kruse HJ, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneim Forsch Drug Res* 1985; 35: 133–5.
32. Marchesi C, Brusamonti E, Borghi C et al. Anxiety and depressive disorders in an emergency department ward of a general hospital: a control study. *Emerg Med J* 2004; 21: 175–9.
33. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABA(A) receptors. *Brain Res Rev* 1999; 29: 196–217.
34. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of Etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 209–16.
35. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007; 110 (8): 1665–76.
36. Nandi A, Beard JR, Galea S. Epidemiologic heterogeneity of common mood and anxiety disorders over the life course in the general population: a systematic review. *BMC Psychiatr* 2009; 9: 31.
37. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of Etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21 (3): 139–49.
38. Nuss P. Adjustment disorder with anxiety. *Synthese Med* 1999; 690: 23–9.
39. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia 2007; 4. William Andrew Publishing, New Delhi.
40. Priest RG. The Benzodiazepines: a clinical review. In *Benzodiazepines Today and Tomorrow*. Falcon House, Lancaster, England 1980; p. 77–83.
41. Rapin J.-R. Etifoxine: a new antianxiety agent. *Actualités Innovations Médecine* 2000; 68.
42. Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatr* 2009; 70 (5): 663–73.
43. Roth T, Roehrs T, Wittig R, Zorick F. Benzodiazepines and memory. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18 (Suppl. 1): s45–9.
44. Schlichter R, Rybalchenko V, Poiseau P et al. Modulation of gabaergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic Etifoxine. *Neuropharmacol* 2000; 39: 1523–35.
45. Servant D, Graziani PL, Moyse D et al. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of Etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale* 1998; 24: 569–74.
46. Stark D, Kiely M, Smith A et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3137–48.
47. Tøft T, Fink P, Oerboel E et al. Mental disorders in primary care: prevalence and co-morbidity among disorders. Results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med* 2005; 35 (8): 1175–84.
48. Verleye M. Etifoxine: behavioral pharmacology. *L'ENCEPHALE (Suppl. 1). Etifoxine: a new look at the GABA receptor and anxiety* 2008; p. 15–21.
49. Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of Etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents. *Neurosci Res* 2002; 44: 167–72.
50. Verleye M, Schlichter R, Gillardin JM. Interactions of Etifoxine with the chloride channel coupled to the GABAA receptor complex. *Neuro Report* 1999; 10: 3207–10.
51. Verleye M, Schlichter R, Neliat G et al. Functional modulation of gamma-amino acid A receptor by Etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neuroscience Lett* 2001; 301: 191–4.
52. Weiser EB. The prevalence of anxiety disorders among adults with asthma: a meta-analytic review. *J Clin Psychol Med Sett* 2007; 14 (4): 297–307.
53. Welfel ER, Ingersoll RE. Counseling for adjustment disorders and life stress. In: *The mental health desk reference*. New Jersey 2001.
54. Woods JH, Winger G. Current benzodiazepine issues. *Psychopharmacol* 1995; 118: 107–15.

Сведения об авторе

Пушкарев Дмитрий Федорович – врач-психиатр, мл. науч. сотр. ФГБУ НЦПЗ РАМН.

E-mail: d.f.pushkaryov@gmail.com

сических транквилизаторов. К числу препаратов нового поколения – «новых анксиолитиков» (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 2002) причисляют большое количество различных по химической структуре и механизму действия химических соединений: мембранные модуляторы ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса (мексидол, афобазол, ладастен и др.); частичные агонисты ГАМК_A-бензодиазепинового рецептора (золпидем, зопиклон и др.); агонисты ГАМК_B-бензодиазепинового рецепторного комплекса (ноофен); серотонинергические анксиолитики: агонисты и частичные агонисты серотониновых 1_A-рецепторов (буспирон, гепирон и др.), а также ряд других соединений (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 2002).

Тем не менее, несмотря на обилие позиционируемых препаратов, бензодиазепины до настоящего времени сохраняли «монополию» в терапии тревожных расстройств. Лишь ограниченный круг перспективных противотревожных препаратов зарегистрирован и используется в клинической практике. Кроме того, несмотря на многообещающие нейробиологические и биохимические данные, клиническая информация по «новым анксиолитикам» ограничена и не позволяет делать однозначных выводов об их превосходстве в сопоставлении с препаратами бензодиазепинового ряда (О.Блин, 2008). Сложившаяся ситуация позволила ряду исследователей в последние годы более тщательно рассмотреть уже представленные на рынке препараты и «заново открыть» недооцененные в прошлом лекарственные соединения с анксиолитической активностью, такие как этифоксин (J.-R.Rapin, 2000; N.Besnier, O.Blin, 2008).

Этифоксин: анксиолитик двойного действия

Этифоксин (6-хлоро-2-этиламино-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид) – соединение небензодиазепиновой структуры, впервые синтезированное в 1971 г. (Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, 2007), тогда же в экспериментальных исследованиях на животных было выявлено его противосудорожное, спазмолитическое, антихолинергическое и анксиолитическое действие (Boissier и соавт., 1972; G.Sartory, J.Rust, 1973; H.Kruse, H.Kuch, 1985, 1986). Тем не менее потенциал применения этифоксина в клинической практике в качестве «дневного транквилизатора» длительное время оставался недооцененным. Клинические рандомизированные сравнительные исследования эффективности и переносимости этифоксина при терапии расстройств тревожного спектра практически не проводились вплоть до середины 1990-х годов, когда по инициативе компании «Biocodex» (Франция) впервые была опубликована серия работ, подтверждающих целесообразность широкого внедрения этифоксина в практику (О.Блин, 2008). С этого времени востребованность препарата неуклонно росла: по данным О.Блин (2008 г.), за период с 1995 по 2007 г. этифоксин был использован для лечения более 11,3 млн пациентов. В настоящее время препарат зарегистрирован более чем в 40 странах мира, а в Российской Федерации реализуется с 2008 г. под торговым наименованием Стрезам®.

Двойной механизм действия этифоксина

Терапевтическое действие этифоксина на тревожную симптоматику, по мнению ряда авторов, по сравнению с другими применяемыми на сегодняшний день анксиолитиками (M.Verleye и соавт., 1999; Schlichter и соавт., 2000) наиболее физиологично. Этифоксин имеет два комплементарных механизма влияния на активность основного тормозного нейромедиатора центральной нервной системы (ЦНС) – ГАМК: прямое агонистиче-

ское действие на β_2 - и β_3 -субъединицы рецепторного комплекса ГАМК(A) (области связывания, отличные от области связывания бензодиазепиновых транквилизаторов) и не прямое модулирующее действие на этот комплекс посредством стимуляции синтеза нейростероидов (в первую очередь аллопрегнанола) и активации рецепторов митохондриальных мембран (M.Verleye и соавт., 1999; J.-R.Rapin, 2000; Schlichter и соавт., 2000; A.Hamon и соавт., 2003). В плане фармакодинамического взаимодействия этифоксина с другими ГАМКергическими препаратами важным представляется то, что этифоксин аллостерически модифицирует конформацию ГАМК_A-рецепторного комплекса, увеличивая число сайтов связывания с эндогенными и экзогенными лигандами и при этом не влияя на аффинитет связывания с ними (M.Verleye и соавт., 2002).

Наличие у этифоксина двойного (прямого аллостерического и непрямого нейростероидного) механизма стимуляции ГАМКергической активности объясняет ряд клинических особенностей этого препарата. С одной стороны, этифоксин обладает высокой анксиолитической активностью, не уступая другим доступным в настоящее время противотревожным средствам. В то же время благодаря альтернативному двойному механизму действия этифоксин лишен побочных эффектов, свойственных бензодиазепиновым транквилизаторам, таких как явления «поведенческой токсичности», ухудшение когнитивных и мнестических функций, седация и миорелаксация (J.Micall и соавт., 2001). Благоприятный профиль переносимости этифоксина позволяет назначать его пожилым и активно работающим людям, выполняющим операторские функции, требующие быстроты и точности реакции. Этифоксин не вызывает развития зависимости, толерантности и синдрома отмены.

Эффективность и переносимость этифоксина в сравнении с анксиолитиками из группы бензодиазепинов

Исследование J.Micall и соавт. (2000 г.) посвящено изучению побочных эффектов, регистрируемых после однократного перорального приема этифоксина в сопоставлении с бензодиазепиновым транквилизатором лоразепамом. В этом двойном слепом контролируемом исследовании приняли участие 48 здоровых добровольцев, каждый из которых на основании случайного распределения получил однократную дозу этифоксина (50 или 100 мг), лоразепама (2 мг) или плацебо. Действие лекарственных веществ оценивали по ряду субъективных и объективных показателей, определяющих настроение и остроту реакции (визуальная аналоговая шкала), внимание (тест Бэрриджа), психомоторные реакции (время принятия решения), долговременную память (тест на запоминание и воспроизведение изображений) и кратковременную память (тест на запоминание цифр). Тестирование проводилось перед приемом препарата и через 2 ч после него. Объективное тестирование показало, что в то время как время психомоторной реакции и кратковременная память под воздействием лоразепама значительно ухудшаются, однократный прием этифоксина (50 и 100 мг) не сопровождается подобными явлениями ($p < 0,001$). В 7 наблюдениях участники сообщили о возникновении субъективно неприятных нежелательных явлений: 5 наблюдений в группе лоразепама (потливость, ощущение опьянения, сонливость) и по 1 наблюдению в группе этифоксина и плацебо (сонливость). Таким образом, было показано существенное превосходство этифоксина над лоразепамом в отношении переносимости.

В двойном слепом исследовании, выполненном N.Nguyen и соавт. (2006 г.), изучалась эффективность этифоксина при лечении расстройства адаптации (также в сопоставлении с лоразепамом). Включались больные, соответствующие критериям DSM-IV для расстройства адаптации (тревожный тип), с суммарным баллом 20 и более по шкале тревоги Гамильтона (НАМ-А) и 5 баллов и более по шкале нетрудоспособности Сихана. 189 пациентов случайным образом были распределены по 2 группам: 93 больных получали этифоксин в дозе 150 мг/сут; 96 исследуемых – лоразепам в дозе 2 мг/сут. Продолжительность лечения составила 28 дней. Эффективность терапии оценивалась исходя из динамики среднего балла по НАМ-А, CGI, субъективной шкале социальной адаптации (SAS-SR) и шкале нетрудоспособности Сихана. Главным критерием оценки эффективности было изменение значения по НАМ-А на 28-й день исследования в сравнении с исходным баллом. На момент начала исследования средний суммарный балл по НАМ-А был сопоставим (25,3±3,5 в группе этифоксина и 25,7±4,4 в группе лоразепама), а к 28-му дню терапии снизился до 11,4 для группы этифоксина и 12,2 для группы лоразепама, соответствуя снижению по сравнению с исходным уровнем на 54,6 и 52,3% соответственно.

Анализ значений по НАМ-А показал сопоставимую эффективность препаратов ($p=0,0002$). Эквивалентный эффект терапии (НАМ-А) в 2 группах отмечался уже на 1-й неделе лечения: снижение среднего суммарного балла НАМ-А составило 30,9 и 30,1% ($p<0,0001$). При этом доля респондеров (редукция среднего суммарного балла НАМ-А более 50%) была значимо выше в группе этифоксина (72% против 56%; $p=0,0288$). Показатели по шкале общего клинического впечатления (CGI) также улучшились в 2 группах к 28-му дню исследования. Динамика тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления была сопоставимой для обоих препаратов (средний балл по шкале CGI – 2,7 и 2,8 соответственно). Серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, ни в одной из исследуемых групп не отмечено. При этом нежелательные явления были зарегистрированы у 29% пациентов в группе лоразепама (28 наблюдений) и у 20% больных в группе этифоксина (19 наблюдений). Сонливость была наиболее распространенным побочным эффектом (10 пациентов принимали этифоксин и 18 – лоразепам: 10,7 и 18,7% соответственно; $p=0,12$). В отличие от работы J.Micallef и соавт. (2000 г.) по результатам данного исследования этифоксин хотя и характеризуется несколько лучшим профилем переносимости, различия в числе и тяжести побочных эффектов сравниваемых препаратов остаются на уровне тенденции и не достигают степени статистической значимости. Таким образом, в данном исследовании этифоксин не уступал лоразепаму по эффективности, при этом характеризовался быстрым наступлением терапевтического действия и меньшим числом нежелательных явлений.

Среди публикаций отечественных авторов следует упомянуть сравнительное исследование, выполненное Ю.А.Александровским и соавт. (2010 г.) на выборке из 90 пациентов с расстройствами адаптации (F43.2 по МКБ-10). Эффективность этифоксина оценивалась в сопоставлении с таким традиционно широко применяемым в отечественной клинической практике бензодиазепиновым транквилизатором, как феназепам. Исследование подтвердило высокую эффективность и быстрое начало действия препарата – уже через 7 дней от начала терапии в группе этифоксина отмечалось улучшение суммарного балла по НАМ-А. Согласно полученным

данным этифоксин был сопоставим по эффективности с феназепамом, а по ряду параметров эффективности (степень улучшения на последний, 42-й день терапии) превосходил его. Этифоксин также характеризовался лучшей переносимостью (нежелательные явления регистрировались в 1 наблюдении в группе этифоксина и в 21 наблюдении в группе феназепама). Кроме того, в группе этифоксина значимо менее выражены были проявления синдрома отмены, определяемые как увеличение балла по НАМ-А в течение недели после окончания терапии. Таким образом, результаты сравнительных клинических исследований подтверждают сопоставимость этифоксина по эффективности с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Кроме того, судя по данным некоторых публикаций, выявляется превосходство этого препарата в плане безопасности и переносимости.

Клинические характеристики этифоксина в сопоставлении с транквилизаторами небензодиазепинового ряда

Исследования эффективности и переносимости этифоксина не ограничиваются сравнением с транквилизаторами из группы бензодиазепинов. В ряде публикаций клинические характеристики этифоксина оцениваются в сопоставлении с анксиолитиками, обладающими альтернативными бензодиазепинам механизмами действия. В частности, в двойном слепом контролируемом исследовании, выполненном D.Servant и соавт. (1998 г.), эффективность и переносимость этифоксина оценивалась в сравнении с агонистом серотониновых рецепторов буспираном. 170 пациентов с тревожными симптомами (значения по шкале Гамильтона НАМ-А более 18 баллов) были случайным образом распределены по 2 группам: одна часть больных получала этифоксин (150–200 мг/сут в 3 приема, 83 наблюдения), другая часть – буспиран (15–20 мг/сут в 3 приема, 87 наблюдений) на протяжении 28 дней. Изменение состояния пациентов регистрировалось по шкале тревоги Гамильтона, определялся также терапевтический индекс, вычислявшийся по соотношению анксиолитического эффекта и нежелательных явлений.

Средний суммарный балл по шкале Гамильтона, исходно составлявший в группах исследования $19,03\pm0,65$ и $20,09\pm0,64$ ($p=0,25$), к концу лечения был значимо ниже в группе этифоксина: $9,48\pm0,61$ против $11,18\pm0,60$ в группе буспирана ($p=0,05$). Аналогичным образом терапевтический индекс к 28-му дню терапии был значимо выше в группе этифоксина и составлял $3,20\pm0,91$ балла, тогда как в группе буспирана этот показатель был равен $2,91\pm0,92$ ($p=0,05$). Наступление терапевтического эффекта у больных, получавших этифоксин, происходило несколько раньше, чем в группе буспирана ($5,91\pm3,89$ против $7,00\pm4,74$ дня), хотя различия и не достигали уровня статистической значимости ($p=0,12$). Авторы отмечают, что оба анксиолитика обладают благоприятным профилем безопасности и переносимости. Нежелательные явления были зафиксированы у 23 пациентов в группе этифоксина и у 26 – в группе буспирана; регистрируемые побочные эффекты были легкой или умеренной степени тяжести и не оказывали значимого неблагоприятного влияния на соматическое здоровье пациентов. При этом профиль побочных эффектов у исследуемых препаратов различался. Прием буспирана был ассоциирован преимущественно с нежелательными явлениями со стороны ЦНС (сонливость, головокружение, головная боль – 17 наблюдений), в то время как среди нежелательных явлений, сопряженных с

приемом этифоксина, преобладали желудочно-кишечные симптомы (тошнота, боль в животе, диарея – 9 наблюдений). Авторы приходят к выводу, что этифоксин обладает преимуществом перед препаратом сравнения, превосходя его по активности, терапевтическому индексу и скорости наступления эффекта.

Отечественными исследователями А.В.Андрющенко и соавт. (2010 г.) выполнено сравнительное исследование эффективности и переносимости этифоксина с небензодиазепиновым транквилизатором гидроксизином на выборке из 30 пациентов с генерализованным тревожным расстройством. Доли респондеров по основным шкалам были сходными и составили для групп, получавших этифоксин и гидроксизин, 73,3 и 53,3% соответственно – при оценке уровня тревоги при помощи шкалы тревоги Гамильтона, и 66,7 и 53,3% – при оценке общего состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI). Клинически значимый результат (снижение среднего балла по шкале тревоги Гамильтона более чем на 50%) был достигнут в 2 группах, однако быстрота его достижения различна: в группе этифоксина уже после 2 нед терапии, в контрольной группе на неделю позже. В 2 группах соматизированные анксиозные проявления редуцировались медленнее симптомов психической тревоги: статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем отмечались по пунктам «мышечные соматические симптомы», органоневротические «сердечно-сосудистые» нарушения и «соматовегетативные симптомы» лишь к концу 4-й недели терапии. При этом спектр активности в отношении некоторых соматизированных проявлений тревоги у сравниваемых препаратов несколько отличался. На заключительном визите в группе этифоксина отмечалась статистически значимая ($p < 0,05$) редукция соматизированных и соматовегетативных проявлений («респираторные», «гастроинтестинальные» и «мочеполовые» нарушения), не зафиксированная в группе гидроксизина. Преимущества этифоксина выявлялись также при сравнительном анализе частоты и спектра нежелательных явлений. В основной группе (этифоксин) у единственного больного выявлено нежелательное явление (сухость во рту), в то время как в группе гидроксизина у 8 больных отмечен целый ряд нежелательных явлений легкой или умеренной степени тяжести (дневная сонливость, заторможенность, явления ортостатизма, головная боль, крапивница).

Как свидетельствуют приведенные данные, этифоксин превосходит по эффективности широко используемые небензодиазепиновые транквилизаторы, характеризуется большей скоростью наступления терапевтического эффекта и при этом не уступает им по переносимости и безопасности.

Применение этифоксина при тревожных расстройствах с нарушением функций вегетативной нервной системы

В экспериментальных условиях этифоксин уменьшает выраженность нейровегетативных реакций на стрессовые стимулы, такие как гипертермия, увеличение двигательной активности толстой кишки и замедление опорожнения желудка при переваривании пищи (M.Verleye, 2008). Эффективность препарата при лечении тревожных расстройств, сопровождающихся нарушением функций вегетативной нервной системы, подтверждается данными клинических исследований.

Украинскими исследователями С.М.Виничук и соавт. (2008 г.) проведено изучение эффективности и безопасности этифоксина при лечении 62 больных с на-

рушениями тревожного спектра (паническое расстройство, тревожно-невротическая патология) и сопутствующей соматоформной вегетативной дисфункцией. Авторами показано, что использование этифоксина достоверно улучшает показатели общего состояния, снижает частоту возникновения панических пароксизмов, выраженность тревоги (согласно шкале тревоги Кови), а также выраженность связанных с тревогой симптомов кардиоваскулярной и респираторной дисрегуляции (по данным теста А.М.Вейна). В группе контроля, получавшей блокаторы α - и β -адренорецепторов, подобной динамики не наблюдалось (С.М.Виничук и соавт., 2008).

В исследовании Н.А.Марута и Е.Е.Семикиной (2008 г.), проведенном на выборке, насчитывающей 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией², подтверждена клиническая эффективность этифоксина. По истечении 2 мес приема этифоксина в дозе 150 мг/сут отмечались статистически значимая редукция тревожной симптоматики (средний суммарный балл по шкале ситуативной и личностной тревоги Спилбергера–Ханина), субъективное улучшение самочувствия в оценке по визуальной аналоговой шкале. Зарегистрирована также дезактуализация соматоформной симптоматики (в частности, жалобы на нарушения в работе сердца предьявляли до начала лечения 57,1% пациентов, а к окончанию 2-месячного курса терапии – лишь 11,4%).

Эффективность и переносимость у больных с коморбидной соматической патологией

В доступной литературе представлены также исследования эффективности и переносимости этифоксина при терапии тревожных нарушений у больных с коморбидной соматической патологией. В частности, в исследовании Н.И.Швец и соавт. (2008 г.) на выборке из 45 пациентов с тревожными и ипохондрическими расстройствами и коморбидной артериальной гипертензией подтверждена эффективность этифоксина в дозе 150 мг/сут в сопоставлении с равной по численности контрольной группой, где пациенты получали лишь седативные препараты растительного происхождения (препараты валерианы, пустырника, мяты). В экспериментальной группе (этифоксин) в отличие от группы контроля отмечена статистически значимая редукция симптомов тревоги по шкале тревоги Гамильтона (53,9% редукция) и по шкале Спилбергера–Ханина (23% редукция ситуативной и 33% – личностной тревожности). При этом улучшение состояния регистрировалось уже с первых недель терапии и сохранялось на протяжении всего 3-месячного курса лечения. Кроме того, в значительной части случаев авторы отмечают нормализацию этифоксином суточного ритма артериального давления и лучшие показатели контроля гипертензии по сравнению с группой, получавшей препараты растительного происхождения (целевые значения артериального давления достигнуты в 93,3% наблюдений против 72,5%).

В исследовании Г.И.Лисенко и соавт. (2008 г.) изучалось влияние этифоксина на симптоматику тревожного спектра, регистрируемую у больных с хроническим болевым синдромом в рамках ревматоидного артрита. В исследование вошли 32 пациента с диагнозом «ревматоидный артрит». Оценка состояния больных показала высокий уровень тревоги по шкале самооценки личностной и ситуативной тревоги (Спилбергер–Ханин), шкале самооценки тревоги Шихана и госпитальной шкале оценки тревоги. Клинически тревога у пациентов с полиартритом проявлялась чув-

ством внутреннего напряжения, беспокойства, тревожными опасениями, нарушениями сна, вегетативными нарушениями в форме тахикардии, потливости. Больных распределили на 2 группы: половина получала только стандартную (базисную) терапию по поводу ревматоидного артрита, другая – дополнительно этифоксин в дозе 150 мг/сут. За время лечения (1 мес) у пациентов, принимавших этифоксин, в отличие от группы, получавшей лишь стандартную терапию, наблюдалось значимое улучшение общего состояния пациентов (по шкале общей оценки здоровья HAQ), достоверное снижение уровня тревоги по шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера, шкале самооценки тревоги Шихана и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Кроме того, у больных, получавших этифоксин, к окончанию исследования регистрируемый болевой синдром (опросник боли Мак-Гилла) был достоверно менее выраженным, чем у больных, получавших лишь базисное лечение. Авторы заключают, что лечение болевого синдрома должно включать не только средства, влияющие непосредственно на патофизиологические механизмы возникновения боли, но и препараты, устраняющие эмоциональный компонент болевых ощущений.

Таким образом, включение в комплексную терапию пациентов с тяжелой хронической соматической патологией (артериальная гипертензия, ревматоидный артрит) адъювантного анксиолитического средства – этифоксина способствует не только устранению тревожно-депрессивных и психовегетативных расстройств, но и снижению интенсивности болевых ощущений.

Заключение

Обобщая результаты приведенных исследований, можно констатировать, что этифоксин, являясь анксиолитиком с альтернативным (небензодиазепиновым) двойным механизмом действия, при лечении тревожных нарушений невротического уровня не уступает по эффективности как бензодиазепиновым транквилизаторам, так и другим анксиолитикам небензодиазепиновой структуры.

Двойной (аллостерический и нейростероидный) механизм действия позволяет рассматривать этифоксин в качестве селективного модулятора активности ГАМКергической системы (J.-R.Rapin, 2000), что обеспечивает высокую противотревожную активность этифоксина при отсутствии риска формирования зависимости, повышения толерантности, а также синдрома отмены при прекращении приема препарата. Этифоксин не обладает «поведенческой токсичностью», не ухудшает когнитивные и психомоторные функции. Немаловажно, что препарат не входит в перечень средств, подлежащих предметно-количественному учету: выписывается на стандартной рецептурной форме.

Таким образом, этифоксин (Стрезам®) может быть рекомендован для широкого применения не только в специализированной сети, но и в общемедицинской практике в качестве эффективного и безопасного «дневного транквилизатора» для лечения тревожных расстройств, в том числе при наличии сопутствующих соматических проявлений тревоги, соматоформных нарушений, а также при коморбидной соматической патологии.

Список использованной литературы

1. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина, 1973.

2. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств. Психиатр. и психофармакотер. 2003; 3: 94–6.
3. Александровский Ю.А., Ромасенко Л.В., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование). РМЖ. 2010; 1.
4. Андрищенко А.В., Бескова Д.А., Романов Д.В. Психофармакотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезам и Атаракса). Психич. расстройства в общей медицине. 2010; 1: 33–6.
5. Арана Д., Розенбаум Д. Руководство по психофармакотерапии. М., 2001.
6. Виничук С.М., Крылова В.Ю., Рогоза С.В. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии. Междунар. неврол. журн. 2008; 2: 9–15.
7. Выхляев Ю.И., Клыгуль Т.А. Методы изучения спектров фармакологической активности и механизмов действия малых транквилизаторов. Современные психотропные средства: диапазон действия и методы оценки. М., 1967; с. 70–3.
8. Выхляев Ю.И., Клыгуль Т.А. Экспериментальная характеристика спектров фармакологической активности малых транквилизаторов. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1966; 1: 123–9.
9. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков. Эксперим. и клин. фармакол. 2002; 5: 4–17.
10. Колотилинская Н.В. Клинико-фармакологические исследования индивидуальной чувствительности к новому бензодиазепиновому транквилизатору гудазепаму. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
11. Куликов А.Ю., Овчинников Е.А., Поливанов В.А. Пожилой возраст: нежелательные последствия применения транквилизаторов и снотворных препаратов – производных бензодиазепинов. Клин. геронтология. 2005; 9: 38.
12. Линский И.В., Минко А.И., Самойлова Е.С., Минко А.А. Опыт применения этифоксина у больных с алкогольной зависимостью. Здоровая Украина. 2008; 10: 74–5.
13. Лисенко Г.И., Ткаченко В.И. Психосоциальные аспекты хронической боли у больных ревматоидным артритом. Здоровая Украина. 2008; 10: 66–7.
14. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Применение анксиолитической терапии в лечении соматоформной вегетативной дисфункции. Новости медицины и фармации. 2008; 5: 14–5.
15. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996.
16. Перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (организациях), организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях и частнопрактикующими врачами (с изменениями от 06.08.2007 г.). Приложение №1 к Порядку отпуска лекарственных средств, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ №785 от 14 декабря 2005 г.
17. Смуглевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М., 2005.
18. Швец Н.И., Федорова О.А., Пидяев А.В. Клиническая эффективность Стрезам в фармакотерапии тревожно-невротических расстройств у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Новости медицины и фармации. 2008; 15 (252): 20–2.
19. Blin O. The future of anxiolytics. L'ENCEPHALE Suppl. 1 (Etifoxine: a new look at the GABA receptor and anxiety). 2008; p. 3–9.
20. Boissier JR, Simon P, Zaczinska M, Fichelle J. Etude psychopharmacologique experimentale d'une nouvelle substance psychotrope, la 2-ethylamino-6-chloro-4-methyl-phenyl-4-H-3,1-benzoxazine. Therapies 1972; 27: 325–38.
21. Culpepper L. Effective recognition and treatment of generalized anxiety disorder in primary care. Prim Care Compan J Clin Psychiat 2004; 6 (1): 35–41.
22. Dowson C, Laing R, Barraclough R et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. NZ Med J 2001; 114 (1141): 447–9.
23. Girard C, Liu S, Cadepond F et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105 (51).
24. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Preventive and curative effects of Etifoxine in a rat model of Brain Edema. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008.
25. Gray SL, Eggen AE, Blough D et al. Am J Geriatr Psychiat 2003; 11 (5): 568–76.
26. Hamon A, Morel A, Hue B et al. The modulatory effects of the anxiolytic Etifoxine on GABA (A) receptors are mediated by the beta subunit. Neuropharmacol 2003; 45 (3): 293–303.

² Данное нарушение, согласно приведенному в работе клиническому описанию, можно квалифицировать как расстройство соматизации, а в ряде наблюдений – в рамках органоневротической патологии.