

ЭТИФОКСИН (СТРЕЗАМ): АНКСИОЛИТИК НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА В ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ

Е. А. Ванюшина, В. О. Мещеряков, А. В. Кожанов

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии,
психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ**

Расстройства адаптации широко распространены как в общей медицинской (до 10 %), так и в амбулаторной психиатрической практике (23–27 %), и, как правило, выявляются изолированно или в совокупности с личностными расстройствами. Наиболее часто встречающимся вариантом является расстройство адаптации с тревожной симптоматикой, составляющим 17–29 % от всех расстройств адаптации [6, 15, 17].

Расстройства адаптации определяют как синдром, включающий эмоциональные и поведенческие симптомы, которые развиваются в течение 3 месяцев с момента начала воздействия психотравмирующих факторов. Данное расстройство характеризуется значимым дистрессом и/или нарушением социальной или служебной деятельности [16], что свидетельствует о патологическом или пограничном уровне выраженности [7].

Диагноз определяют при комплексной оценке психической травмы – с учетом динамики как психического состояния, так и травмирующих факторов социального окружения.

При тревожном варианте расстройств адаптации наиболее распространенным является назначение анксиолитиков, имеющих различный спектр терапевтического действия. Довольно узкий спектр разработанных и внедренных в настоящее время в клиническую практику анксиолитиков относят преимущественно к группе бензодиазепиновых препаратов [10, 13]. Однако высокая частота нежелательных и побочных эффектов, включая антероградную амнезию, психомоторные нарушения, нежелательную седацию, а также формирование лекарственной зависимости,

существенно ограничивает широкое применение бензодиазепинов, особенно при необходимости длительного лечения и, в частности, при назначении пожилым пациентам. В связи с этим разработка новых препаратов с комплексным и дифференцированным действием для лечения тревожных расстройств адаптации, не обладающих негативными эффектами, представляет собой одно из наиболее актуальных направлений психофармакологии [1, 7, 12].

Хорошей альтернативой среди препаратов небензодиазепинового ряда, отличающихся избирательным анксиолитическим эффектом и лишенных недостатков классических транквилизаторов, представляется стрезам. Действующее вещество стрезама – этифоксин (2-этиламино-6-хлоро-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид) [4]. Этот анксиолитик обладает двойным механизмом действия. Этифоксин напрямую влияет на нейрональные ГАМКА-рецепторы, регулирующие активность хлорных каналов, реализуя, таким образом, непосредственный анксиолитический эффект, но в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, связывающихся с α - или δ -субъединицами рецепторного комплекса ГАМК, препарат взаимодействует с β_2 - и β_3 -субъединицами. Кроме того, он модулирует ГАМКергическую передачу с помощью непрямого механизма, обусловленного активацией периферических бензодиазепиновых рецепторов (PBR) митохондрий и стимуляцией образования в них нейростероидов, связывающихся, в свою очередь, с рецепторным комплексом ГАМК.

Таким образом, этифоксин сочетает анксиолитические свойства с благоприятным

профилем безопасности. Хорошая переносимость этифоксина установлена в доклинических испытаниях и подтверждена в исследованиях с участием больных, страдающих тревожными расстройствами. Стрезам обладает анксиолитическим действием, не сопровождается поведенческой токсичностью, гипноседативным и миорелаксирующим эффектами, нарушением когнитивных функций, при его приеме отсутствует повышенный риск развития лекарственной зависимости и синдрома отмены [2].

В частности, эффективность этифоксина в терапии расстройств адаптации с тревожной симптоматикой была доказана в ходе двойного слепого контролируемого исследования [18]. В течение 4-недельного курса проводилось сравнительное исследование эффектов этифоксина (150–200 мг) и буспирона (15–20 мг), которое показало, что анксиолитический эффект этифоксина статистически более выражен и проявлялся быстрее, чем эффект буспирона. Оба препарата подтвердили свою безопасность. При этом выявлены незначительно выраженные побочные эффекты этифоксина, которые относились преимущественно к желудочно-кишечным проявлениям: тошнота и диарея. В отличие от этифоксина, нежелательные и побочные эффекты буспирона были более выраженными и проявлялись, прежде всего, в нарушениях со стороны ЦНС: головокружения, головная боль, сонливость.

Регистрируется успешное 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 [19]. Эффективность препарата при лечении тревожных расстройств, сопровождающихся нарушением функций вегетативной нервной системы, подтверждается данными клинических ис-

следований. Исследователями С. М. Виничук и соавт. проведено изучение эффективности и безопасности этифоксина при лечении 62 больных с нарушениями 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 [5].

В исследовании Н. А. Марута и Е. Е. Семикиной, проведенном на выборке, насчитывающей 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией, подтверждена клиническая эффективность этифоксина. По истечении 2 месяцев 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 %) [9].

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. Швеца и соавт. 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 %) [11, 14].

В исследовании Г. И. Лисенко и соавт. 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 чувством 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 стан-

дартную 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 [8].

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

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.

Таким образом, расстройства адаптации с тревожной симптоматикой, выделенные на основании доминирования в клинической картине тревоги, являются распространенным и достаточно разнородным вариантом стрессовых расстройств, наблюдающимся как в общей, так и психиатрической амбулаторной практике.

Следует отметить, что до настоящего времени не разработаны психопатологические критерии данных расстройств, не выделены психопатологические основания структурной разнородности, не определены качественные диагностические различия с тревожно-депрессивными расстройствами и неврастениями.

Недостаточно внимания уделялось также проблеме комплексной терапии данных расстройств, а также разработке новых препаратов с учетом возможного дифферен-

цированного анксиолитического эффекта. При этом имеющиеся данные показывают, что этифоксин (стрезам) является одним из эффективных анксиолитических средств, не обладающих выраженными негативными эффектами бензодиазепиновых транквилизаторов, менее выраженными тенденциями к формированию физической зависимости, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве полезной альтернативы при лечении тревожного варианта расстройств адаптации [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А. С.* Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11. – С. 2.
2. *Бородин В. И., Зубко В. Г.* Широкие возможности применения нового анксиолитика Стрезам // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 17, № 11. – С. 806–808.
3. *Вельтищев Д. Ю.* Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройств адаптации: анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинических и экспериментальных исследованиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 86–90.
4. *Вельтищев Д. Ю.* Острые стрессовые расстройства: факторы прогноза и профилактики затяжного течения // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 48–51.
5. *Виничук С. М., Крылова В. Ю., Рогоза С. В.* Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 9–15.
6. *Иоанниди Д. А., Поплавская О. В.* Современный взгляд на посттравматическое стрессовое расстройство // Психопатология войны: психические и поведенческие расстройства у жертв тяжелого стресса // сб. ст. Российская научная конференция с международным участием. – 2015. – С. 65–70.
7. *Краснов В. Н.* Тревожные расстройства: их место в современной систематике и подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 33–39.
8. *Лисенко Г. И., Ткаченко В. И.* Психоземotionalные аспекты хронической боли у больных ревматоидным артритом // Медицинская газета «Здоровая Украина». – 2014. – № 10. – С. 66–67.
9. *Марута Н. А., Семикина Е. Е.* Применение анксиолитической терапии в лечении соматоформной вегетативной дисфункции // Новости мед. и фарм. – 2014. – № 5. – С. 14–15.
10. *Можаров Н. С., Ванюшина Е. А., Мещеряков В. О.* Особенности эмоционально – личностных расстройств у лиц с органическим поражением головного мозга // Влияние науки на инновационное развитие: сб. ст. Международной науч.–практич. конф. Отв. ред.: Сукиасян А. А. – 2016. – С. 187–189.
11. *Пушкарев Д. Ф.* Анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинической практике: обзор литературы // Психические расстройства в общей медицине; под ред. А. Б. Смулевича. – 2012. – № 4.
12. *Смулевич А. Б., Дробижев М. Ю., Иванов С. В.* Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. – М., 1999.
13. *Шавловская О. А.* Анксиолитик бензодиазепинового ряда в терапии тревожных состояний // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1, № 12.
14. *Швец Н. И., Федорова О. А., Пудаев А. В.* Клиническая эффективность Стрезама в фармакотерапии тревожно – невротических расстройств у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 15 (252). – С. 20–22.
15. *Despland J. N., Monod L., Ferrero F.* Etude clinique du trouble de l'adaptation selon le DSM-III-R // Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. – 1996. – Vol. 147. – P. 171–177.

16. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders with glossary and diagnostic criteria for research. – WHO, Church. Livingst, 1994.

17. *Samuelian J. C., Charlot V., Derynck F., et al.* Troubles de l'adaptation: a propos d'une enquete epidemiologique // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20. – P. 755–765.

18. *Servant D., Graziani P., Moyses D., Parquet P.* Treatment of adjustment disorders with anxiety: efficacy and safety of etifoxine in a double blind controlled study // *Encephale*. – 1998. – Vol. 24. – P. 569–574.

19. *Verleye M., Pansari Y., Gillardin J.* Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents // *Neurosci. Res.* – 2012. – Vol. 44. – P. 167–172.