

В.Э. Медведев*

Российский университет дружбы народов, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, г. Москва

ТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АФОБАЗОЛА)

Резюме

По данным современных исследований, у пациентов с ССЗ наиболее часто диагностируются симптомы тревожно-фобических, панических, соматоформных и ипохондрических расстройств. Одними из самых распространённых признаков психопатологических расстройств различного генеза у больных ССЗ являются симптомы тревоги. Разработка и внедрение в клиническую практику нового отечественного анксиолитика Афобазола открыло новые перспективы в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: коморбидность, тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, Афобазол.

Abstract

According to modern researches data, patients with cardiovascular diseases often suffer from symptoms of anxiety-phobic, panic, somatoform disorders and hypochondria. One of the most common signs of psychopathological disorders in patients with cardiovascular diseases are anxiety symptoms. Development and introduction into clinical practice of new Russian anxiolytic Afobazol had opened new perspectives in the treatment of those patients.

Key words: comorbidity of anxiety disorders, cardiovascular disease, Afobazol.

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ИМ — инфаркт миокарда, АД — артериальное давление, ТДР — тревожно-депрессивное расстройство.

Современные представления о патогенезе и клинико-динамических характеристиках заболеваний сердечно-сосудистой системы, традиционно относимых к кругу психосоматических (ИБС, гипертоническая болезнь, многие формы сердечной аритмии), претерпевают существенные изменения. На сегодняшний момент психогенез этих заболеваний не сводится к простым линейным зависимостям, и психотравмирующее (эмоциогенное) воздействие представляется лишь одним из многих факторов, соучаствующих в формировании болезни. Ряд клинических и динамических показателей соматического заболевания соотносится с течением коморбидной личностной (патохарактерологические нозогенные реакции, ипохондрические расстройства, депрессивные фазы и т.д.) и психической (тревожные, соматоформные, аффективные и др. расстройства) патологии [3, 8, 14]. В свою очередь, выраженность психопатологических симптомов-комплексов может варьировать в зависимости от клинической картины и/или длительности ССЗ [8, 14, 18]. При этом одними из самых распространённых признаков психопатологических расстройств

различного генеза у больных ССЗ являются симптомы тревоги [12, 17].

Возникновение тревожных расстройств может быть обусловлено наличием как острого или хронического психического заболевания, так и психотравмирующей ситуации. В последнем случае психопатологические расстройства зачастую развиваются в результате эмоционально неблагоприятного воздействия манифестации или обострения уже имеющегося соматического заболевания (нозогении) или же связаны с нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности (конфликты с начальством, смена места работы, понижение должностного статуса, необходимость решения нестандартных задач, расширение круга обязанностей), а также семейными неурядицами (болезнь, утрата близкого) [6].

По данным современных исследований, у пациентов с ССЗ наиболее часто диагностируются начальные или клинически очерченные симптомы тревожно-фобических, панических, соматоформ-

*Контакты. E-mail: melkorcard@mail.ru. Телефон: (495) 350-28-75

ных и ипохондрических расстройств [7, 8, 11, 19]. Среди больных ССЗ тревожные расстройства чаще представлены невротическими, связанными со стрессом и соматизированными симптомокомплексом. Так, кардиофобии диагностируются у 80% больных общемедицинской практики, обращающихся по поводу болей в области сердца [24]. У пациентов с ИБС тревожные ипохондрические реакции выявляются в 28,2%, соматизированные — в 3%, тревожно-фобические — в 2,9% случаев [19]. По данным Американской психиатрической ассоциации, частота раннего развития генерализованного тревожного расстройства у больных, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения, достигает 27%, позднего (спустя 3 месяца) — 23% случаев [23].

К общим симптомам тревоги принято относить: чувство беспокойства и нервозности, быструю утомляемость, раздражительность, возбуждение и неусидчивость, произвольные движения, нетерпеливость, тревожные мысли, снижение концентрации внимания, нарушения сна, ночные кошмары.

У многих пациентов с ССЗ отмечаются субсиндромальные (2 и более симптома тревоги, существующие одновременно в течение не менее 2-х недель и приводящие к социальной дезадаптации, но недостаточные для диагностики какого-либо тревожного расстройства по МКБ-10) и/или соматизированные симптомы тревоги (трудности засыпания, чуткий поверхностный сон, ночные пробуждения; раздражительность по отношению к шуму, яркому свету; нарушение внимания; изменение аппетита и т.п.). Помимо этого, психические симптомы часто скрываются за фасадом массивной вегетативной дисфункции (кардиалгия, тахикардия, головокружение, приступы жара и озноба, гипергидроз, гипотермия конечностей, сухость во рту, ощущение «кома» в гортани, чувство нехватки воздуха, полиурия, миалгия, тремор, мышечные подёргивания, вздрагивания, повышение тонуса скелетной мускулатуры и т.д.).

Субсиндромальные тревожные состояния без терапии могут длительно персистировать и со временем достигать уровня развёрнутых психопатологических расстройств.

Своевременное выявление симптомов тревоги позволяет улучшить социальную адаптацию пациентов, снизить риск обострения или прогрессирования не только психической, но и сердечно-сосудистой патологии [11, 17, 19]. Для купирования актуальных тревожных расстройств у больных с ССЗ наиболее часто назначаются анксиолитики, однако в связи с высоким риском развития нежелательных явлений и лекарственной зависимости, эксперты Всемирной организации здравоохра-

нения не рекомендуют назначать транквилизаторы бензодиазепинового ряда на срок более 2–4-х недель и предлагают перед назначением препаратов этого ряда рассмотреть возможность терапии небензодиазепиновыми транквилизаторами.

Разработка и внедрение в клиническую практику нового отечественного анксиолитика Афобазола [13, 21, 22] открыло новые перспективы в лечении данной категории больных.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Анксиолитическое действие Афобазола обусловлено особым механизмом действия препарата. В норме при стрессе возбуждение нервных клеток сменяется процессом торможения: за счёт воздействия медиатора торможения ГАМК на специальные рецепторы на нервных клетках. При тревожных расстройствах рецепторы на нервных клетках не реагируют на ГАМК, и торможения не происходит, что приводит к избыточному возбуждению нервных клеток и, как следствие, возникновению повышенной тревоги, страхов, немотивированного беспокойства. Афобазол восстанавливает чувствительность этих рецепторов к медиатору торможения ГАМК, таким образом обеспечивая нормальное протекание процессов возбуждения и торможения в головном мозге. При этом Афобазол не оказывает прямого воздействия на структуру рецепторов и поэтому не вызывает побочных эффектов, свойственных препаратам, действующим непосредственно на рецепторы (например, бензодиазепинам и барбитуратам) [14].

Подобный эффект препарата обусловлен его прямым воздействием на сигма-1-рецепторы, расположенные в эндоплазматическом ретикулеуме внутри нервных клеток и представляющие собой белки-шапероны (класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении правильной третичной структуры повреждённых белков, а также в образовании и диссоциации белковых комплексов). При активации сигма-1-рецепторов под действием препарата Афобазол происходит их перемещение на наружную мембрану клетки в комплексе с фосфолипидами, что приводит к восстановлению структуры клеточной мембраны и расположенных на ней рецепторов к ГАМК и, как следствие, к восстановлению чувствительности рецепторов к собственному медиатору торможения — ГАМК [17].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приёма Афобазол хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) — $0,13 \pm 0,073$ мкг/мл; время достижения

максимальной концентрации ($T_{\max}$) — $0,85 \pm 0,13$ ч. Период полувыведения Афобазол составляет $0,82 \pm 0,54$ ч, срок удержания препарата в организме — около $1,6 \pm 0,86$ ч. При длительном введении препарат не кумулирует в организме [14, 17, 23].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АФОБАЗОЛА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективность Афобазола при терапии тревожных расстройств у больных с ССЗ доказана в серии клинических исследований. В ходе ряда натуралистических психофармакотерапевтических исследований, выполненных по единому дизайну, получены достоверные доказательства эффективности и безопасности препарата Афобазол в терапии тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией [10, 11].

В этой серии исследований принимали участие 107 госпитализированных в стационар пациентов обоего пола, в возрасте до 60 лет, страдающие различными ССЗ (ИБС, АГ, ФП) и коморбидными психопатологическими нарушениями, соответствующими критериям МКБ-10 для невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F.40–F.45). Обязательным условием включения в исследование являлись стабильность соматических показателей и доз соматотропной терапии, подобранной минимум за 2 недели до начала терапии Афобазолом. В исследование не включались больные с иной психической патологией, зависимостью от психоактивных веществ, тяжёлым или нестабильным соматическим состоянием. Средняя длительность тревожных расстройств варьировала от 1,5 месяцев до 1 года.

Терапия Афобазолом проводилась в интервале суточных доз от 30 до 60 мг. Динамика состояния пациентов согласно шкале оценки выраженности тревоги (HARS) представлена на *рис. 1*.

Важно заметить, что отчётливая редукция психопатологической симптоматики регистрировалась у пациентов с фобическими (92,3%), соматизированными (75%) и тревожно-депрессивными (66,7%) реакциями. Более детальный анализ выраженности терапевтических изменений отдельных составляющих шкалы HARS (тревоги — пункты 1–3, 7, 14; инсомнии — пункт 4; когнитивных нарушений — пункт 6; соматовегетативных расстройств — пункты 8–13) позволил выделить следующие характеристики спектра клинической активности Афобазола:

- на фоне приёма препарата отмечается сочетанная редукция психопатологических расстройств, реализующаяся последовательным снижением интенсивности признаков тревоги, диссомнии, соматовегетативных расстройств и когнитивных нарушений (*рис. 2*).
- анксиолитическое действие Афобазола реализуется с первых 3–7 дней терапии: снижается раздражительность, выраженность ситуационно спровоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее.
- к концу 1-ой недели терапии редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, заметно уменьшается частота ночных пробуждений.
- значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже — на 2-ой неделе лечения: постепенно уменьшаются проявления вегетативной лабильно-

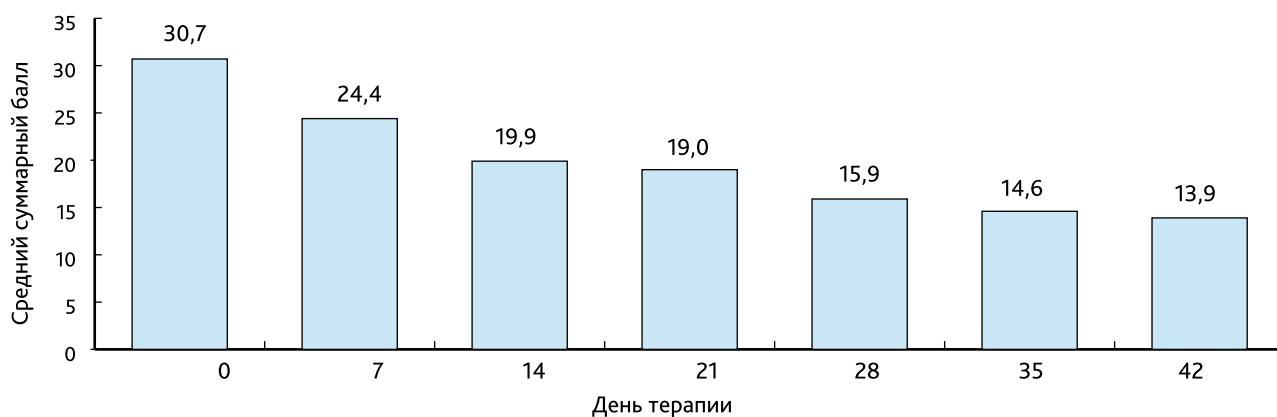


Рисунок 1. Динамика средних суммарных баллов шкалы оценки тревоги при терапии Афобазолом [10]

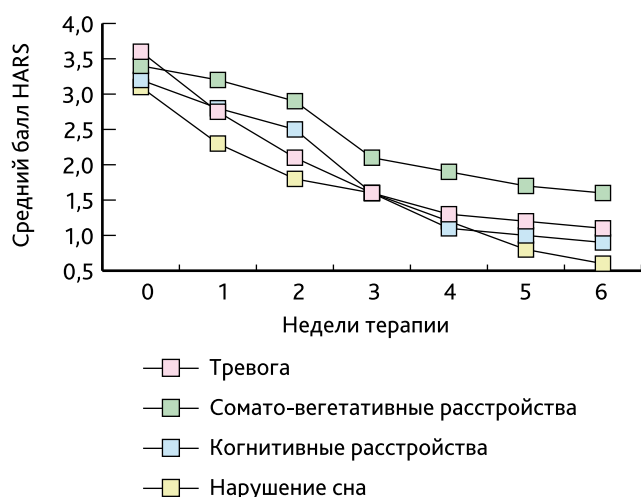


Рисунок 2. Сравнение скорости и выраженности изменений отдельных симптомокомплексов тревоги по шкале HARS [10]

сти, конверсионных расстройств; нормализуется память и концентрация внимания (2–3-я неделя приёма Афобазола). При этом регистрируется мягкое активирующее действие препарата.

- максимальный терапевтический эффект достигается к концу 4-й недели лечения и сохраняется после окончания приёма препарата в среднем 1–2 недели.

Сходные результаты получены в ходе изучения эффективности Афобазола у 27 пациентов, перенёвших острый ИМ, с подтверждённым ТДР. Установлено, что применение препарата в течение 2-х недель в суточной дозе 30 мг приводит к снижению выраженности симптомов тревоги и депрессии с 55,2 до 36,3 баллов (по опроснику Цунга), начиная с 5–6-го дня терапии, с нарастанием эффекта к концу 2-й недели [16].

В другом контролируемом исследовании, выполненном также на выборке пациентов, перенёвших острый ИМ и имевших сопутствующие тревожные расстройства, назначение Афобазола на 3–5-е сутки после ИМ сопровождалось постепенной редукцией тревожных опасений, чувства внутреннего напряжения, нарушений сна. Динамика нивелирования психопатологических расстройств была достоверно более выражена по сравнению с контрольной группой, получавшей соматотропную терапию без анксиолитиков [15].

При изучении эффективности Афобазола у 25 пациентов в возрасте 60–89 лет с АГ приём Афобазола в течение 4-х недель приводил к выраженной редукции психических (на 47,25%) и соматических (на 53,54%) симптомов тревоги. При оценке динамики

по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) отмечалось «сильно выраженное улучшение» состояния — у 16%, «выраженное улучшение» — у 40% и «небольшое улучшение» — у 28% пациентов [2].

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании с участием 128 пациенток в возрасте от 57 до 75 лет, проходивших стационарное лечение по поводу гипертонической болезни II–III стадии, на фоне 6-ти недель терапии Афобазолом отмечено уменьшение числа больных с клинически выраженной тревогой на 26,6%. При этом количество больных с высоким уровнем реактивной тревоги сократилось (респондеры) на 62,2%. В контрольной группе число пациентов с клинически выраженной тревогой уменьшилось на 5,3%, с высоким уровнем реактивной тревоги — на 34,2%.

Кроме того, по наблюдению исследователей, назначение Афобазола позволило более эффективно снизить уровень АД, среднесуточные показатели, средненочные, средненочные, максимальные и минимальные показатели систолического и диастолического АД и прессорную нагрузку (рис. 3).

В ходе 10-дневного открытого сравнительного с бензодиазепиновым транквилизатором исследования эффективности и переносимости Афобазола у 95 пациентов, страдающих ИБС или гипертонической болезнью и сопутствующими расстройства-

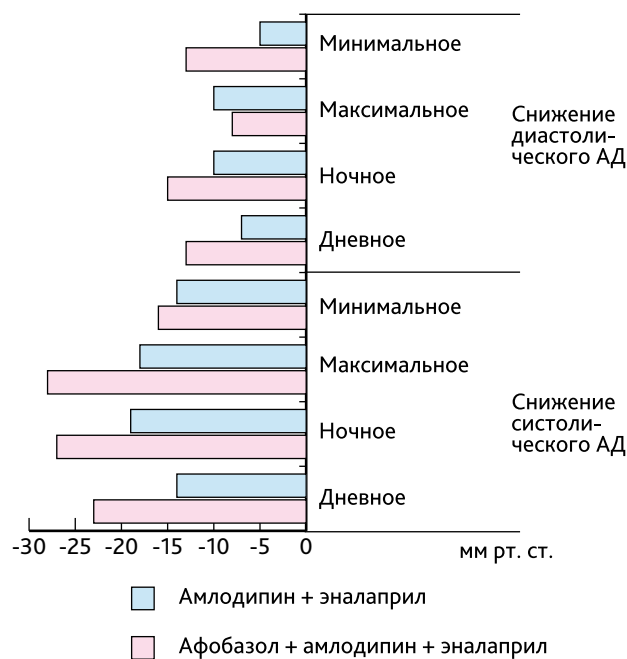


Рисунок 3. Афобазол в составе комбинированной терапии способствует более эффективному снижению уровня систолического и диастолического АД [5]

ми адаптации, установлено, что у пациентов с гипертонической болезнью применение Афобазола приводит к достоверному улучшению показателей качества жизни (способность больных «заниматься повседневной деятельностью», включая работу по дому и вне дома, оценка больными своей «жизненной активности», соматического благополучия «в настоящий момент» и перспектив лечения и т.п.). У пациентов, получавших бензодиазепиновый препарат, отмечено лишь улучшение показателей качества жизни на уровне тенденции. У пациентов с ИБС значимого улучшения показателей качества жизни не отмечалось, что может быть обусловлено небольшой длительностью терапии [4].

Клиническое изучение эффективности Афобазола у пациентов с повышенным уровнем тревоги на фоне пароксизмальной формы ФП было проведено с участием 65 больных. Средний период наблюдения составил 17 ± 4 недели. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что курсовое назначение Афобазола в дополнение к стандартной кардиотропной терапии сопровождалось выраженным уменьшением тревоги, астении, раздражительности и вегетативных нарушений [20, 21]. Кроме того, у пациентов основной группы, получавших препарат Афобазол, наблюдались уменьшение частоты пароксизмов в сравнении с контрольной группой больных, получавших только стандартную терапию (на треть — 33%), укорочение эпизодов аритмии (98 минут в сравнении с 110 минутами в контрольной группе), тенденция к трансформации в бессимптомную форму и уменьшение количества госпитализаций и обращений за медицинской помощью (рис. 4).

Можно предположить, что в перечисленных выше исследованиях опосредованное влияние Афобазола

на соматические показатели связано с купированием тревоги у больных с синергическим типом течения ССЗ [11].

Результаты открытого контролируемого исследования, проведенного с участием 60 пациентов, перенёвших 3–18 месяцев назад ишемический инсульт головного мозга, с диагностированным ТДР, свидетельствуют о том, что при назначении Афобазола в дополнение к стандартизированной соматотропной терапии у большинства больных (76,7%) редуцируются психические и соматические проявления тревоги, достоверно снижаются показатели (по опроснику Спилбергера) реактивной и личностной тревоги. Существенно, что по сравнению с группой сравнения, у пациентов, получавших Афобазол, отмечено достоверное улучшение концентрации внимания [1].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АФОБАЗОЛА

Переносимость Афобазола признана хорошей всеми исследователями. Во всех исследованиях отмечается высокая приверженность больных терапии. Связанных с препаратом нежелательных явлений, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось.

Среди единичных нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне приёма Афобазола у больных с ССЗ: седация с развитием лёгкой/умеренно выраженной сонливости в дневное время на 7–14-й день, диарея на 4–5-й день, лёгкая тошнота на 2–8-й день лечения, увеличение аппетита. Все побочные эффекты носили транзиторный характер и редуцировались без коррекции дозы [9, 10].

Во всех исследованиях подтверждён кардиологически благоприятный профиль безопасности препарата. На момент окончания терапии у больных не зафиксировано появления жизнеопасных аритмий и/или внутрисердечных блокад. В ходе исследований не отмечено клинически значимого изменения АД (включая ортостатическую гипотензию), а также существенных изменений частоты сердечных сокращений. Не обнаружено и влияния на показатели крови. Ни в одном из наблюдений не зарегистрировано клинически значимых взаимодействий между препаратом Афобазол и средствами, направленными на коррекцию сердечно-сосудистой патологии [2, 9, 10, 21], а также отрицательного влияния препарата на когнитивные функции [5].

Прекращение терапии Афобазолом ни в одном из исследований не сопровождалось развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги).

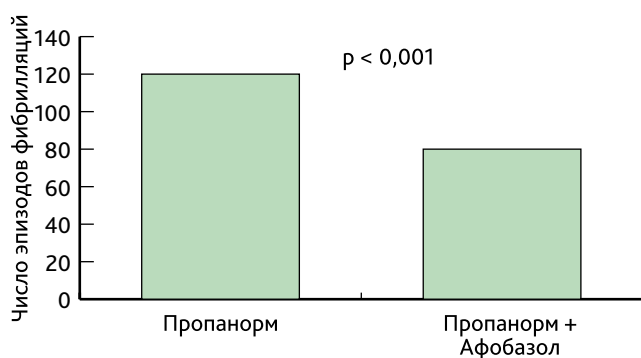


Рисунок 4. Афобазол в составе комбинированной терапии способствует уменьшению частоты пароксизмов ФП [21]

Выводы

Афобазол достоверно обеспечивает редукцию тревожных расстройств (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных) у больных с ССЗ. Терапевтический эффект препарата реализуется быстро: клинически значимое уменьшение выраженности психопатологических симптомокомплексов, наряду с общим улучшением самочувствия пациентов, начинается с 1-й недели терапии.

При использовании у больных кардиологического стационара Афобазол обнаруживает благоприятный профиль переносимости и безопасности, не оказывает отрицательного влияния на течение ССЗ. Афобазол не вступает в клинически значимые взаимодействия с препаратами, применяющимися для лечения ССЗ. Прекращение приёма Афобазола не сопровождается развитием синдрома отмены.

Таким образом, Афобазол является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения тревоги (лёгкие или умеренно выраженные тревожно-фобические, соматизированные, тревожно-депрессивные и другие тревожные расстройства) у больных с сердечно-сосудистой патологией и позволяет оптимизировать терапию АГ, ИБС, предсердных аритмий у пациентов с тревогой.

При этом рекомендуемый диапазон доз составляет 30–60 мг/сут в зависимости от тяжести состояния, при средней продолжительности терапии не менее 42 дней.



Список литературы

1. Бутко Д.Ю. и соавт. Опыт диагностики и лечения тревожно-го расстройства в постинсультном периоде у больных, перенёсших ишемический инсульт // РМЖ. 2008. № 5. С. 266–270.
2. Горшунова Н.К. Лечение тревоги у пациентов старших возрастных групп: клиническая эффективность применения анксиолитика небензодиазепинового ряда Афобазола // Справочник поликлинического врача. 2007. № 3. С. 67–70.
3. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. М., 2000.
4. Жидких Б.Д., Колесникова О.Е., Барбашина Т.А. и др. Влияние Афобазола на качество жизни кардиологических больных в процессе стационарного лечения // РМЖ. 2007. № 16. С. 1241–1245.
5. Калинина С.Ю. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2009. № 4. С. 37–42.
6. Колюцкая Е.В. Тревожные расстройства: диагностика и терапия // РМЖ. 2005. № 13(15). С. 1019–1021.
7. Копылов Ф.Ю., Медведев В.Э., Никитина Ю.М. Прогностическое значение психических и патохарактерологических расстройств в прогрессировании ИБС // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 3. С. 24–27.
8. Медведев В.Э., Копылов Ф.Ю., Троснова А.П. и др. Психосоматические соотношения при кризовом течении гиперто-

9. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Препарат Афобазол в лечении невротических и соматизированных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией // Врач. 2006. № 14. С. 19–22.
10. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение Афобазола // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 7. С. 25–29.
11. Медведев В.Э. Терапия пограничных психических расстройств в кардиологическом стационаре (Опыт применения Афобазола) // Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ. Материалы симпозиума «Проблемы современной психокardiологии». М., 2007. С. 13–19.
12. Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. № 4. С. 34–41.
13. Михайлова Н.М., Сиряченко Т.М. Тревожное расстройство в позднем возрасте // РМЖ. 2006. № 14(29). С. 2080–2084.
14. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый селективный анксиолитик Афобазол // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 4. С. 35–40.
15. Петрова Н.Н. Тревожные расстройства и их коррекция в амбулаторной психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 6. С. 30–35.
16. Подхомутников В.М. Применение Афобазола у больных с инфарктом миокарда // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 4.
17. Серединин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. № 1. С. 3–11.
18. Соловьева Э.Ю. Диагностика и лечение тревожных расстройств врачом общей практики // Справочник поликлинического врача. 2008. № 6. С. 43–47.
19. Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология. М., 2005.
20. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Попова Е.А. и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 4. С. 10–14.
21. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // РМЖ. 2007. № 9. С. 760–766.
22. Цорин И.Б., Палка И.П., Чичканов Г.Г. Особенности действия селективного анксиолитика Афобазола на сердечно-сосудистую систему // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. № 1. С. 41–45.
23. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
24. Nielsen O.W. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. P. 1718–1725.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность ОАО «Фармстандарт».