

Сравнительная характеристика терапевтического действия разных доз анксиолитика фабомотизола у больных с тревожными расстройствами

Г.Г. Незнамов, М.В. Метлина, О.А. Дорофеева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В экспериментальных исследованиях установлено, что фармакологическое действие селективного анксиолитика фабомотизола, производного бензимидазола, реализуется на различных моделях тревожных состояний в широком диапазоне доз – от 0,5 до 10,0 мг/кг.

Цель исследования – сравнительная характеристика особенностей терапевтического действия и эффективности в клинических условиях разных доз фабомотизола у больных с тревожными расстройствами.

Материал и методы. Обследованы 120 больных (42 мужчины и 78 женщин), из них 40 – с генерализованным тревожным (ГТР, F41.1 по МКБ-10), 40 – с тревожно-фобическим (ТФР, F40.0) и 40 – с тревожно-ипохондрическим (ТИР, F45.2) расстройствами при 14-дневной терапии фабомотизолом. Препарат применялся в суточной дозе 30 мг у 90 больных и 60 мг – у 30 больных. Использовались шкалы: оценки выраженности симптоматики (ШОВС) (Ю.А. Александровский и соавт., 1984), оценки тревоги Гамильтона (HARS), субъективной оценки астении (MFI-20), визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А) и общего клинического впечатления (CGI).

Результаты и заключение. Выявлено наличие у анксиолитика фабомотизола, применяемого в дозах 30 и 60 мг, дозозависимых характеристик терапевтического действия и эффективности. Установлено более быстрое развитие действия препарата у больных с тревожными расстройствами при его применении в дозе 30 мг по сравнению с дозой 60 мг. Отмечены более высокие терапевтические результаты при использовании фабомотизола в дозе 30 мг при относительно простых по структуре тревожных расстройствах (ГТР) и отсутствие принципиальных различий в терапевтической эффективности разных доз препарата (30 и 60 мг) у больных с ТФР и ТИР. Показано, что увеличение дозы фабомотизола в клинических условиях в пределах исследованного диапазона, регламентированного инструкцией по применению препарата, не сопровождается усилением анксиолитического эффекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревожные расстройства, психотерапия, анксиолитик, фабомотизол, эффективные дозы препарата

КОНТАКТ: neznamovpharm@mail.ru

Введение

В настоящее время для терапии тревожных расстройств, объединенных в соответствии с классификацией МКБ-10 в разделе «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», применяются психотропные препараты различных групп, включающие антидепрессанты, транквилизаторы, атипичные антипсихотики, антиконвульсанты, β-блокаторы и др. [1, 2].

Одним из важных направлений психофармакотерапии больных с тревожными расстройствами остается использование анксиолитиков с различными спектральными характеристиками – от бензодиазепинов, обладающих всем характерным для них спектром активности в виде сочетания анксиолитического эффекта с седативным, гипнотическим, противосудорожным, вегетонормализующим, миорелаксантным, амнестическим, до современных атипичных препаратов нового поколения, в которых анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом при отсутствии гипноседативных проявлений и негативного влияния на психофизиологические показатели (внимание, память, скорость реакций и др.) [3, 4]. В клинической практике наблюдается смещение в сторону более активного использования новых современных анксиолитиков у больных с тревожными расстройствами [5]. Вероятно, это обусловлено более адекватным и дифференцированным использованием анксиолитиков в зависимости от психопатологической струк-

туры и других клинических особенностей тревожных нарушений. При этом накапливается все больше клинического опыта и результатов целенаправленных исследований, подтверждающих сформулированную Л. Мехилане в 1986 г. концепцию об ограниченности терапевтических возможностей транквилизаторов и обоснованности их эффективного применения только при достаточно простой структуре тревожных проявлений [6]. Снижение терапевтической эффективности анксиолитических средств при усложнении тревожных расстройств за счет присоединения фобий, obsessions, сенестопатий, конверсионной и другой симптоматики более глубоких регистров определяет необходимость включения в терапевтический комплекс нейрорептиков, антидепрессантов и иных препаратов [3, 7, 8]. Выявляемая в клинических условиях терапевтическая недостаточность применяемых для лечения больных с тревожными расстройствами анксиолитических препаратов с эффективностью, не превышающей, как правило, 60–70 %, также может быть обусловлена множественностью механизмов регуляции тревоги [9, 10].

Одним из современных достижений в разработке принципиально новых анксиолитических лекарственных средств является создание селективного анксиолитика, производного бензимидазола – фабомотизола (Афобазол®), являющегося в настоящее время лидером фармацевтического рынка России среди препаратов указанного типа действия. Оригинальный механизм его действия связан со способностью восстанавливать стрессиндуцированное падение свя-

зывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A-рецептора, взаимодействием с σ 1-, мелатониновыми МТ1- и МТ2-рецепторами и регуляторным участком моноаминоксидазы MAO типа А [11]. В доклинических исследованиях фабомотизола установлено, что он является нетоксичным соединением и его анксиолитическое действие на различных моделях тревожных состояний реализуется в дозах от 0,5 до 10,0 мг/кг [12]. В спектре фармакологической активности фабомотизола анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом без седативных и миорелаксантных эффектов, препарат также обладает вегетостабилизирующими, нейропротекторными, кардиопротекторными свойствами [13].

Определение в клинических условиях оптимальных терапевтических доз психотропных препаратов – важная для практического применения проблема их клинико-фармакологической характеристики. Особенно остро это касается препаратов, отдельные компоненты фармакологической активности которых реализуются в разных дозах, как это имеет место у бензодиазепинов, антипсихотиков, антидепрессантов и других средств, обладающих наряду с основными эффектами дополнительными (седативным, гипнотическим, психостимулирующим, экстрапиримидным и др.). Это также важно для препаратов, проявляющих свое действие в широком диапазоне доз, поскольку их терапевтически эффективные уровни могут различаться при психопатологически различных состояниях. В регистрационных исследованиях фабомотизола установлено, что у больных с тревожными и тревожно-астеническими расстройствами терапевтически эффективной является доза препарата 30 мг/сут [14]. В последующих исследованиях фабомотизол применялся в дозах от 15 до 60 мг/сут [15, 16]. Однако специального целенаправленного сравнительного изучения эффективности разных доз препарата в условиях его клинического применения не проводилось.

В настоящей работе представлены результаты сравнительной характеристики особенностей терапевтического действия и эффективности разных доз (30 и 60 мг/сут) фабомотизола у больных с разными по структуре тревожными нарушениями.

Материал и методы

Изучение действия разных доз фабомотизола проведено у 120 больных тревожными расстройствами разной структуры в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $34,2 \pm 8,94$ года, 42 мужчины и 78 женщин). В исследование включены больные с генерализованным тревожным (ГТР), F41.1 по МКБ-10 (40 человек), тревожно-фобическим (ТФР), F40.01 (40 человек) и тревожно-ипохондрическим расстройством (ТИР), F45.2 (40 человек) без текущей соматической и неврологической патологии в стадии обострения, алкогольной или наркотической зависимости. Не включались беременные и женщины в периоде грудного вскармливания, а также лица с предшествующим приемом психотропных препаратов менее 7 дней до начала исследования. 64 пациента имели предшествующий опыт психофармакотерапии, из них 44 человека ранее принимали препараты растительного происхождения, а 20 человек – психотропные средства.

Исследование осуществлялось по стандартизованному алгоритму, включавшему отмену ранее проводимой терапии у больных, которые ее получали, 7-дневный период обследования и скрининга и терапию фабомотизолом в течение 14 дней.

В соответствии с целью и задачами работы, 14-дневного периода для сравнительной оценки действия разных доз препарата было достаточно, так как в клинических условиях за этот период основные проявления терапевтического действия анксиолитиков реализуются достаточно полно [3, 16].

Фабомотизол назначался больным в суточных дозах 30 и 60 мг, распределенных на 3 приема в течение дня. У 90 больных фабомотизол применялся в дозе 30 мг/сут и у 30 – в дозе 60 мг/сут. Включение больных в группы, получавшие разные дозы препарата, осуществлялось по случайному принципу. Контрольными периодами оценки состояния являлись фон (до начала терапии), 7-й и 14-й дни приема препарата.

Характеристика исследованных больных приведена в табл. 1.

У больных ГТР в клинической картине преобладали проявления тревоги и эмоционального

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных больных

Показатель		Исследованные группы больных					
		Фабомотизол 30 мг/сут (n = 90)			Фабомотизол 60 мг/сут (n = 30)		
		ГТР (n = 30)	ТФР (n = 30)	ТИР (n = 30)	ГТР (n = 10)	ТФР (n = 10)	ТИР (n = 10)
Пол	Мужчины	5 (17 %)	17 (57 %)	15 (50 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	2 (20 %)
	Женщины	25 (83 %)	13 (43 %)	15 (50 %)	9 (90 %)	8 (80 %)	8 (80 %)
Средний возраст (годы)*		35,6 ± 9,9	32,5 ± 8,5	35,1 ± 9,6	33,7 ± 10,4	33,2 ± 8,3	34,8 ± 9,6
Длительность заболевания (месяцы)*		32,5 ± 34,2	74,0 ± 75,1	74,9 ± 49,9	38,4 ± 42,5	79,4 ± 60,4	69,4 ± 73,8
Длительность настоящего состояния (месяцы)*		4,6 ± 3,8	5,9 ± 5,7	8,4 ± 7,7	4,9 ± 2,9	6,5 ± 10,9	8,1 ± 10,9

* Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD).

напряжения, сочетающиеся с раздражительностью, астеническими расстройствами в виде повышенной утомляемости и истощаемости, нарушениями сна и соматовегетативными расстройствами. У больных с ТФР основными в клинической картине наряду с аффектом тревоги проявлялись обсессивно-фобические нарушения в виде преобладающих нозофобий, агорафобии, танатофобии, сочетающихся с разной степенью выраженности вегетативными, в том числе пароксизмальными расстройствами. При ТИР в состоянии больных на первом плане в клинической картине отмечались навязчивые страхи ипохондрического содержания, сенестопатии и алгии с рефлексией, постоянной интроспекцией, ипохондрической активностью.

Для количественной характеристики терапевтической динамики состояния больных использовалась шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), основанная на Унифицированной системе оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами [17]. При оценке конкретных клинико-фармакологических эффектов препарата использовался принцип группировки их симптомов, отражающих: тревожные расстройства, – анксиолитическое действие (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность); расстройства настроения – «антидепрессивное» действие (пониженное настроение, суточные колебания, локализованные витальные нарушения); показатели психической активности – антиастеническое действие (повышенная истощаемость, апатичность, психомоторная заторможенность); расстройства сна – «гипнотическое» действие, (расстройства засыпания, нарушение глубины и длительности ночного сна); уровень бодрствования – седативное или стимулирующее действие (дневная сонливость); невротические расстройства – «антиневротическое» действие (идеаторные навязчивости, сенестопатии, фобические расстройства и сверхценные образования); вегетативные расстройства – вегетотропное действие (потливость, тахикардия, лабильность вазомоторов).

Для оценки проявлений тревоги и астении дополнительно использовали шкалы: оценки тревоги Гамильтона (HARS), субъективной оценки астении (MFI-20), визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А).

Для оценки эффективности терапии применялась шкала общего клинического впечатления (CGI).

Проводился статистический анализ данных с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни, Вилкоксона, χ -квадрат и дисперсионного анализа ANOVA с помощью программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc. Chicago, USA).

Результаты

Анализ терапевтической динамики показателей психического состояния больных с тревожными расстройствами свидетельствует об имеющихся различиях действия фабомотизола в суточных дозах 30 и 60 мг (табл. 2). Вне зависимости от синдромальной

структуры тревожных нарушений выявлялось преимущество препарата в дозе 30 мг по сравнению с дозой 60 мг по скорости достижения значимой редукции симптоматики, преимущественно пониженного настроения, астенических нарушений, уровня бодрствования, расстройств сна, сложных невротических и соматовегетативных расстройств (см. табл. 2). При этом наиболее выраженные терапевтические сдвиги психопатологической симптоматики наблюдаются при применении фабомотизола у больных ГТР. Имелись различия в редукции расстройств у больных ГТР в зависимости от дозы фабомотизола. На 14-й день терапии количественные значения отдельных показателей и суммарной выраженности симптоматики были меньшими у получавших препарат в дозе 30 мг по сравнению с получавшими 60 мг (суммарный балл выраженности симптоматики при завершении терапии составлял соответственно $0,40 \pm 0,16$ и $0,60 \pm 0,28$, $p \leq 0,05$). У больных ТФР и ТИР, получавших разные дозы препарата, к завершению терапии достигаемая редукция отдельных расстройств и состояний в целом практически не различалась. Показатели суммарного балла выраженности симптоматики к 14-му дню терапии у них не выявляли достоверных различий (соответственно при ТФР $0,72 \pm 0,4$ и $0,8 \pm 0,47$; при ТИР $1,0 \pm 0,5$ и $1,0 \pm 0,5$, при $p > 0,05$). Следовательно, к 14-му дню применения фабомотизола по показателям выраженности регистрируемых у больных ГТР психопатологических расстройств выявлялись преимущества его терапевтического действия в дозе 30 мг/сут по сравнению с применяемым в дозе 60 мг/сут.

Целенаправленный анализ терапевтических изменений показателей тревоги и астении, являющихся основными компонентами «терапевтической мишени» действия фабомотизола [16], оцениваемым с использованием методик HARS, ВАШ-А и MFI-20, показал сопоставимость действия разных доз препарата при ГТР и ТИР. У больных ТФР действие разных доз фабомотизола являлось статистически сопоставимым по влиянию на тревогу и было менее значимо по динамике астении при дозе препарата 60 мг. Однако, оценивая эти данные, следует отметить, что по средним значениям показателей тревоги и астении, достигаемым к 14-му дню терапии, у больных ГТР и по большинству параметров у больных ТФР и ТИР они имели тенденцию к большей выраженности при применении препарата в дозе 60 мг, чем в дозе 30 мг (табл. 3), что может свидетельствовать об определенных терапевтических преимуществах у исследованных больных «малых» доз фабомотизола.

На рисунке приведены данные о редукции психопатологических расстройств у больных с тревожными расстройствами разной структуры, получавших препарат в дозе 30 и 60 мг, в нормированных по фону показателях, позволяющие провести сравнительный анализ, нивелирующий их исходные (фоновые) различия. При таком варианте анализа у больных ГТР также установлено преимущество фабомотизола в дозе 30 мг с тенденцией к более значительному положительному влиянию препарата на динамику тревоги, расстройств ночного сна, астенических нарушений, дневной сонливости, невротических расстройств

Таблица 2. Терапевтическая динамика состояния больных с разной структурой тревожных расстройств при применении фабомотизола в дозе 30 и 60 мг/сут

Показатели	30 мг ¹			60 мг ²		
	Фон	7-й день	14-й день	Фон	7-й день	14-й день
	ГТР					
Тревожные расстройства	2,9 ± 0,7	1,7 ± 0,8**	0,9 ± 0,7**	3,1 ± 0,8	1,6 ± 0,6**	1,1 ± 0,7**
Расстройства настроения	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,5*	0,1 ± 0,3**	0,9 ± 1,1	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,5*
Астенические расстройства	1,3 ± 0,7	0,7 ± 0,6**	0,4 ± 0,3**	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,78	0,7 ± 0,5**
Расстройства сна	1,9 ± 1,2	0,7 ± 0,9**	0,4 ± 0,6**	2,4 ± 0,9	1,4 ± 1,1*	0,7 ± 0,7**
Дневная сонливость	1,3 ± 1,3	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,7*	1,1 ± 1,3	1,4 ± 1,3	1,0 ± 1,0
Невротические расстройства	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,4** ²	0,1 ± 0,1** ²	0,7 ± 0,7	0,6 ± 0,5 ¹	0,4 ± 0,5 ¹
Вегетативные расстройства	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,5**	0,4 ± 0,3**	0,7 ± 0,4	0,3 ± 0,2*	0,2 ± 0,2**
Суммарный балл	–	–	0,4 ± 0,16 ²	–	–	0,6 ± 0,28 ¹
ТФР						
Тревожные расстройства	2,4 ± 0,7	1,5 ± 0,9** ²	1,4 ± 0,9**	2,9 ± 0,5	2,3 ± 0,9 ¹	1,4 ± 0,5**
Расстройства настроения	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,3**	0,2 ± 0,4**	0,3 ± 0,7	0,5 ± 0,6	0,1 ± 0,2
Астенические расстройства	0,9 ± 0,8	0,6 ± 0,8*	0,5 ± 0,7	1,2 ± 0,7	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,5*
Расстройства сна	1,5 ± 1,0	0,7 ± 0,8**	0,8 ± 0,9**	2,1 ± 1,1	1,1 ± 0,8	0,8 ± 0,8*
Дневная сонливость	1,6 ± 1,2	1,2 ± 1,2	0,9 ± 1,2*	1,9 ± 1,5	0,9 ± 1,3	1,0 ± 1,2
Невротические расстройства	1,5 ± 0,6 ²	0,8 ± 0,6** ²	0,9 ± 0,6**	1,9 ± 0,7 ¹	1,8 ± 0,6 ¹	1,3 ± 0,8*
Вегетативные расстройства	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,4**	0,4 ± 0,4**	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,6
Суммарный балл	–	–	0,72 ± 0,4	–	–	0,8 ± 0,47
ТИР						
Тревожные расстройства	2,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9**	1,8 ± 0,9**	2,6 ± 0,5	1,5 ± 0,8**	1,6 ± 1,0*
Расстройства настроения	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,6*	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,3 ± 0,4*	0,3 ± 0,3
Астенические расстройства	1,1 ± 0,6	0,6 ± 0,5**	0,5 ± 0,5**	1,2 ± 0,7	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,6
Расстройства сна	1,7 ± 1,0	1,1 ± 0,9*	1,1 ± 0,9*	1,9 ± 0,9	0,9 ± 0,8**	1,2 ± 1,3
Дневная сонливость	1,4 ± 0,9	1,0 ± 1,2*	1,0 ± 1,1*	1,4 ± 0,9	1,0 ± 1,3	0,8 ± 1,0
Невротические расстройства	1,9 ± 0,9	1,4 ± 0,7**	1,5 ± 0,78*	2,2 ± 0,9	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,8*
Вегетативные расстройства	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,4**	0,6 ± 0,5*	1,0 ± 0,5	0,5 ± 0,3**	0,6 ± 0,4*
Суммарный балл	–	–	1,0 ± 0,5	–	–	1,0 ± 0,5

Примечания. Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD); * и ** – достоверность различий по сравнению с фоновыми показателями при $p \leq 0,05$ и $0,01$; ¹ и ² – достоверность различий между группами при $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Терапевтическая динамика показателей выраженности тревоги и астении при терапии фабомотизолом в дозе 30 и 60 мг/сут у больных с тревожными расстройствами

Показатели	30 мг ¹			60 мг ²		
	Фон	7-й день	14-й день	Фон	7-й день	14-й день
	ГТР					
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	22,8 ± 4,6	10,5 ± 4,7**	6,4 ± 3,8**	24,6 ± 4,8	12,0 ± 5,2**	9,4 ± 5,4**
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	6,5 ± 2,1	4,2 ± 2,3**	3,2 ± 2,0**	6,7 ± 1,1	4,5 ± 1,9**	4,1 ± 1,9**
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	63,5 ± 14,8	56,5 ± 15,1**	48,2 ± 12,9**	67,1 ± 11,6	56,9 ± 12,3**	55,8 ± 18,1+
ТФР						
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	25,1 ± 4,9	13,3 ± 7,5** ²	12,6 ± 7,2**	28,6 ± 5,2	18,7 ± 5,5** ¹	13,0 ± 4,6**
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	5,4 ± 2,2	4,2 ± 2,4**	3,9 ± 2,9**	5,8 ± 2,9	5,1 ± 3,0	3,8 ± 2,4
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	57,5 ± 13,5	50,7 ± 16,2*	49,9 ± 18,1*	54,1 ± 14,2	58,4 ± 9,4	53,1 ± 15,1
ТИР						
Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS)	23,9 ± 5,6	14,9 ± 6,4**	14,5 ± 6,7**	24,1 ± 6,4	14,9 ± 5,6**	15,4 ± 8,8*
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	6,3 ± 2,7	5,8 ± 2,6	5,4 ± 2,7	6,4 ± 2,0	5,5 ± 1,5	5,5 ± 2,5
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	58,9 ± 14,1	55,3 ± 13,0	55,0 ± 14,5	68,2 ± 13,9	61,2 ± 10,0	61,9 ± 14,2

Примечания. Данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратичное отклонение (M ± SD); * и ** – достоверность различий по сравнению с фоновыми показателями при $p \leq 0,05$ и $0,01$; ¹ и ² – достоверность различий между группами при $p \leq 0,05$.

по сравнению с дозой 60 мг. У больных со сложными тревожными расстройствами (при ТФР и ТИР) отчетливо различалось действие изученных доз препарата лишь по отдельным показателям. При ТФР отмечалось более значительное влияние дозы 60 мг на показатель ночного сна, при ТИР – дозы 60 мг на пониженное настроение, дневную сонливость, вегетативные расстройства, а дозы 30 мг в сутки – на проявления астении.

Таким образом, приведенные на рисунке данные подтверждают оценку общих закономерностей терапевтической динамики отдельных симптомов при применении разных доз препарата (см. табл. 2), свидетельствующую о тенденции к определенным преимуществам фабомотизола в дозе 30 мг у больных ГТР по сравнению с дозой 60 мг и об отсутствии принципиальных дозовых различий в действии препарата при ТФР и в значительной мере при ТИР. При этом у больных ТИР следует отметить тенденцию к большей выраженности стимулирующего компонента в действии «высокой» (60 мг) дозы препарата по сравнению с дозой 30 мг, проявляющегося в более значительном позитивном влиянии на пониженное настроение и уровень бодрствования.

Принципиально важные данные для анализа дозовых закономерностей действия фабомотизола

в зависимости от структуры тревожных расстройств получены по интегральным показателям терапевтической эффективности. Различия в эффективности разных доз препарата наиболее выражены у больных ГТР. По терапевтическим результатам у них отчетливо проявляется преимущество препарата в дозе 30 мг по сравнению с 60 мг. Очень высокие и высокие результаты терапии, регистрируемые по подшкалам CGI «Общее улучшение» и «Терапевтический эффект», достигались при применении фабомотизола в дозе 30 мг более чем у 70,0 % больных. У получавших препарат в дозе 60 мг очень высокие и высокие результаты отмечались по разным подшкалам CGI соответственно у 40,0 и 50,0 % больных ГТР. Эти различия статистически значимы – по подшкале «Общее улучшение» $\chi^2 = 4,9$ при $p \leq 0,05$, по подшкале «Терапевтический эффект» $\chi^2 = 8,1$ при $p \leq 0,05$. При сложной структуре тревожных нарушений у больных с ТФР и ТИР не выявлено достоверных различий между результатами терапии фабомотизола, применяемым в разных дозах. При этом у больных ТФР достигаемые при использовании фабомотизола в дозах 30 мг и 60 мг очень высокие и высокие результаты терапии по подшкале CGI «Общее улучшение» составляли соответственно, 36,7 и 40,0 %, а по подшкале «Терапевтический эффект» – соответственно 53,3 и 50,0 %.

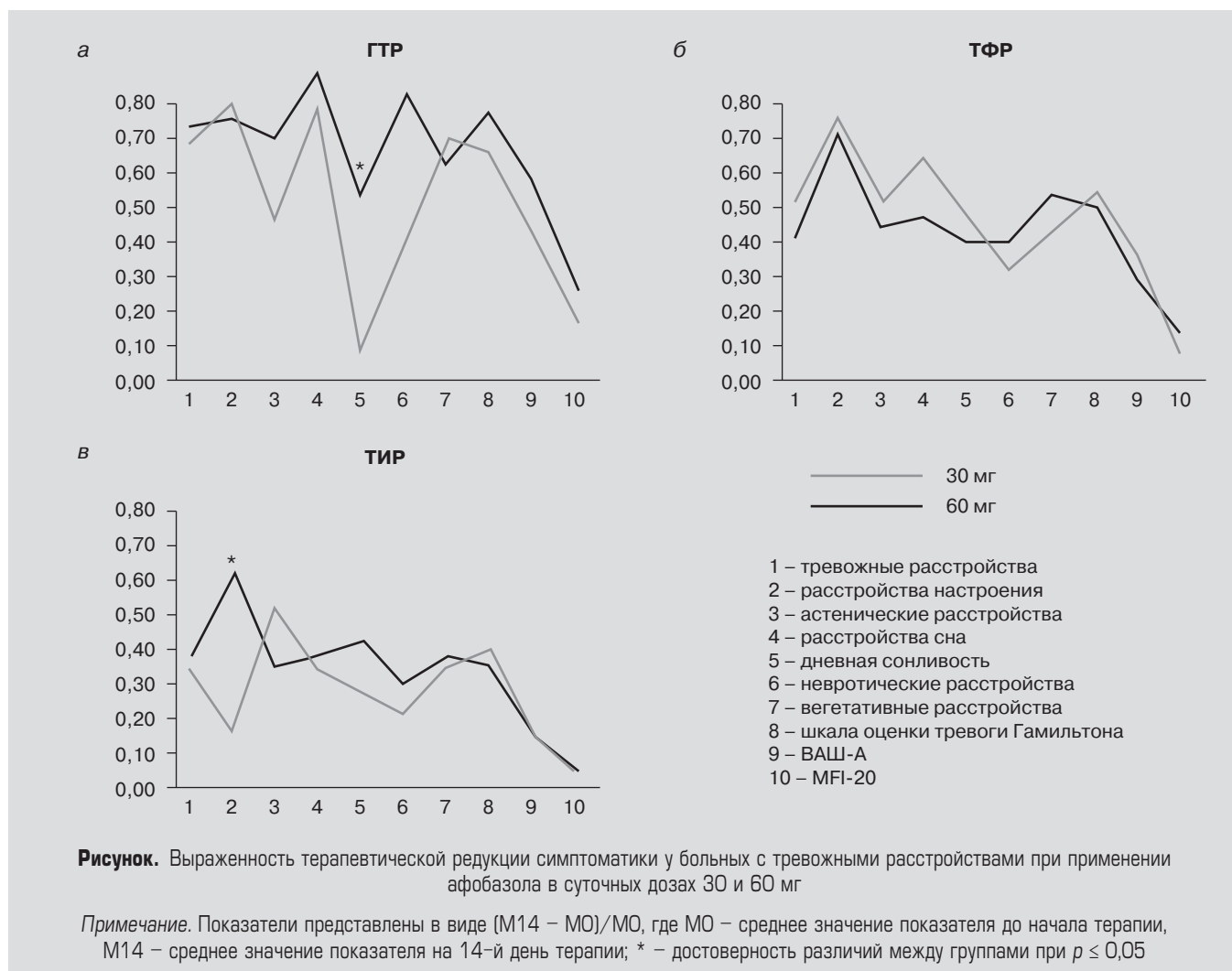


Таблица 4. Терапевтическая эффективность фабомотизола, применяемого в суточных дозах 30 и 60 мг, у больных с тревожными расстройствами (по подшкалам CGI общее улучшение и терапевтический эффект)

Показатели		ГТР		ТФР		ТИР	
		30 мг	60 мг	30 мг	60 мг	30 мг	60 мг
Общее улучшение	Очень большое улучшение	8 (26,7 %)	1 (10,0 %)	2 (6,7 %)	–	–	–
	Большое улучшение	15 (50,0 %)	3 (30,0 %)	9 (30,0 %)	4 (40,0 %)	5 (16,6 %)	–
	Небольшое улучшение	7 (23,3 %)	6 (60,0 %)	15 (50,0 %)	6 (60,0 %)	21 (70,0 %)	9 (90,0 %)
	Изменений нет	–	–	4 (13,3 %)	–	2 (6,7 %)	–
	Ухудшение состояния	–	–	–	–	2 (6,7 %)	1 (10,0 %)
Терапевтический эффект	Значительный. Существенное улучшение. Полная или почти полная ремиссия	10 (33,3 %)	1 (10,0 %)	4 (13,3 %)	3 (30,0 %)	–	–
	Умеренный. Улучшение. Частичная ремиссия	14 (46,7 %)	4 (40,0 %)	12 (40,0 %)	2 (20,0 %)	9 (30,0 %)	2 (20,0 %)
	Минимальный. Незначительное улучшение, которое не отражается на состоянии больного в целом	6 (20,0 %)	5 (50,0 %)	11 (36,7 %)	4 (40,0 %)	19 (63,3 %)	6 (60,0 %)
	Изменений нет	–	–	3 (10,0 %)	1 (10,0 %)	2 (6,7 %)	2 (20,0 %)

Примечание. Данные приведены в абсолютных (число больных) и относительных (%) значениях.

При ТИР только у 16,3 % больных регистрировалось большое улучшение состояния по подшкале «Общее улучшение» при применении фабомотизола в дозе 30 мг и умеренный эффект по подшкале CGI «Терапевтический эффект» – в дозах 30 и 60 мг, соответственно у 30,0 и 20,0 % больных. У остальных из них отмечались невысокие результаты терапии, не превышающие минимального улучшения.

Обсуждение

Результаты анализа особенностей действия и терапевтической эффективности фабомотизола, применяемого у больных с разной структурой тревожных расстройств в дозах 30 и 60 мг, позволяют сделать следующее заключение. Действие препарата в указанном диапазоне доз наиболее полно реализуется у больных с относительно простыми по структуре тревожными расстройствами при ГТР. Оно проявляется в гармоничной редукции психических и соматовегетативных компонентов тревоги, астенической симптоматики и показателей психической активности, нарушений сна. У больных со сложной композицией психопатологических расстройств, включающей обсессивно-фобические и ипохондрические нарушения, при ТФР и ТИР позитивное влияние препарата по существу проявляется в неполной редукции аффективного компонента усложняющих синдромальную структуру паттернов без принципиального изменения их структуры. Эти данные соответствуют установленным ранее закономерностям об особенностях спектральных характеристик и действия препарата при разной структуре тревожных нарушений [13, 15, 16, 18, 19].

Анализируя особенности действия фабомотизола в дозах 30 и 60 мг/сут, важно отметить, что в клинических условиях увеличение дозы препарата в пределах изученного диапазона не сопровождается усилением анксиолитического эффекта (см. табл. 2 и 3). При этом выявляются дозовые различия, проявляющиеся

в более быстром развитии терапевтического эффекта фабомотизола при его применении в дозе 30 по сравнению с дозой 60 мг вне зависимости от синдромальных характеристик тревожных расстройств.

Особенности действия разных доз в зависимости от синдромальной структуры тревожных нарушений выявляются по ряду параметров терапевтического действия и эффективности препарата. Наиболее отчетливые дозовые различия при использовании фабомотизола определяются при ГТР. У этих больных с относительно простой структурой тревожных расстройств у препарата в дозе 30 мг имеется тенденция к более выраженному влиянию на состояние больных по сравнению с дозой 60 мг. Значимые различия выявляются в реализации более значительного стимулирующего компонента действия препарата в дозе 30 мг. Вероятно, именно сочетание анксиолитического эффекта фабомотизола с более выраженным стимулирующим действием при его применении в дозе 30 мг способствовало более полной редукции симптоматики и достижению более высоких результатов терапии при ГТР, чем при дозе 60 мг. При ТФР и ТИР дозовые особенности действия фабомотизола, с учетом различий в скорости развития терапевтических сдвигов и вариабельности изменений отдельных психопатологических проявлений, не имеют принципиальной терапевтической значимости, что проявляется в отсутствии различий терапевтической эффективности у больных, получавших препарат в дозе 30 и 60 мг/сут.

Полученные нами данные об особенностях терапевтического действия анксиолитика фабомотизола в разных дозах, в пределах установленных инструкцией по его медицинскому применению, соответствуют результатам ряда работ, определивших при индивидуальном подборе максимальную эффективность при структурно простых тревожных расстройствах (ГТР, расстройства адаптации) невысоких доз препарата (в среднем 30–33 мг/сут) [18, 20], в отличие от эффективности более высоких доз при

соматоформных нарушениях и у больных с тревожными расстройствами при сердечно-сосудистой патологии (средние дозы соответственно – 42 и 50 мг/сут) [18, 22]. В отдельных работах приводятся противоречивые данные об оптимальных дозах фабомотизола при различных по структуре тревожных состояниях: об эффективности при длительной 6-месячной терапии больных ГТР препарата в дозе 60 мг/сут [21], о средней эффективной дозе препарата примерно 33 мг/сут при терапии больных с тревожными расстройствами сборной группы разных диагностических категорий, в том числе с различными фобическими и другими нарушениями сложной структуры [20]. Результаты этих исследований сложно анализировать из-за отсутствия в использованном при их применении индивидуальном подборе доз препарата стандартных формализованных критериев.

Таким образом, полученные результаты и данные приведенных выше исследований свидетельствуют

о том, что фабомотизол, применяемый в дозах 30 и 60 мг/сут, обладает дозозависимыми характеристиками фармакологического действия и терапевтической эффективности, имеющими свои особенности реализации в зависимости от диагностических различий расстройств тревожного спектра. Можно полагать, что при неглубоких и структурно простых тревожных состояниях предпочтительным является терапевтическое применение препарата в невысоких (30 мг) дозах, а при усложнении нарушений или тревожных расстройствах при соматической патологии возможно при необходимости их увеличение.

Ограничением данного исследования является неравномерное распределение больных в соотношении 3 : 1, получающих фабомотизол в суточных дозах 30 и 60 мг. Не исключено, что это может приводить к смещению результатов исследования в сторону более высокой статистической мощности полученных данных при применении фабомотизола в дозе 30 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. Рекомендации Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSPB) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 3. – С. 33–40.
- Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007. – 381 с.
- Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
- Казова А. Препараты-психолептики в терапии тревожных расстройств // Ремедиум. – 2016. – № 12. – С. 35–40.
- Мехилане Л.С. О психофармакотерапии больных неврозами // Всесоюзный симпозиум «Химия, фармакология и клиника нейролептиков». – Тарту, 1986. – С. 140–143.
- Смулевич А.Б. Терапия психических болезней // Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т.1. – С. 231–265.
- Колуюцкая Е.В. Современные подходы к психофармакотерапии тревожных расстройств // Фармацевтический вестник. – 2005. – № 13 (376). – С. 26.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–17.
- Середенин С.Б. Создание новых анксиолитиков с позиций мультифакториального контроля тревожных реакций // Фармакология – практическому здравоохранению: материалы III съезда фармакологов России (2007). – Ч. 2, спец. вып. – СПб., 2007. – 1944 с.
- Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3–11.
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. – № 11. – С. 47–52.
- Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 39–48.
- Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15–19.
- Иванов С.В. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика Афобазола) // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2012. – № 3. – С. 1–8.
- Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 73–86.
- Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М., 1984. – 17 с.
- Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. Rekomendacii Vsemirnoj Federacii Soobshchestv Biologicheskoy Psihiatrii (WFSPB) po farmakoterapii trevogi, obsessivno-kompulsivnogo i posttravmaticheskogo rasstrojstv // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2011. – № 3. – С. 33–40.
- Mosolov S.N., Alifimov P.V. Algoritm biologicheskoy terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2015. – № 2. – С. 24–28.
- Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Fenazepam: 25 let v medicinskoj praktike. – M.: Nauka, 2007. – 381 s.
- Aleksandrovskij Yu. A. Pogranichnye psichicheskie rasstrojstva: rukovodstvo dlya vrachej. – 4-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 720 s.
- Kazova A. Preparaty-psiholeptiki v terapii trevoznyh rasstrojstv // Remedium. – 2016. – № 12. – С. 35–40.
- Mekhilane L.S. O psihofarmakoterapii bol'nyh nevrozami // Vsesoyuznyj simpozium «Himiya, farmakologiya i klinika nejroleptikov». – Tartu, 1986. – С. 140–143.
- Smulevich A.B. Terapiya psichicheskikh boleznej // Rukovodstvo po psichiatrii / pod red. A.V.Snezhnevskogo. – M.: Medicina, 1983. – T.1. – С. 231–265.
- Kolyuckaya E.V. Sovremennye podhody k psihofarmakoterapii trevoznyh rasstrojstv // Farmaceuticheskij vestnik. – 2005. – № 13 (376). – С. 26.
- Voronina T.A., Seredenin S.B. Perspektivy poiska novyh anksiolitikov // Eksperim. i klin. farmakologiya. – 2002. – T. 65, № 5. – С. 4–17.
- Seredenin S.B. Sozdanie novyh anksiolitikov s pozicij mul'tifaktorial'nogo kontrolya trevoznyh reakcij // Farmakologiya – prakticheskomu zdoravoohraneniu: materialy III s'ezda farmakologov Rossii (2007). – Ch. 2, spec. vyp. – SPb., 2007. – 1944 s.
- Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejroneceptornye mekhanizmy dejstviya Afobazola // Eksperim. i klin. farmakologiya. – 2009. – T. 72, № 1. – С. 3–11.
- Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. i dr. Farmakogeneticheskaya koncepciya anksioselektivnogo effekta // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. – 1998. – № 11. – С. 47–52.
- Syunyakov T.S., Syunyakov S.A., Neznamov G.G. Terapevticheskaya «nisha» Afobazola v psichiatricheskoy praktike: obosnovanie // Psichiatriya i psichofarmakoterapiya. – 2015. – № 3. – С. 39–48.
- Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V. i dr. Rezul'taty klinicheskogo izucheniya selektivnogo anksiolitika afobazola // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2001. – T. 64, № 2. – С. 15–19.
- Ivanov S.V. Spekr primeniya sovremennyh anksiolitikov v psichiatrii i obshchej medicine (sistematsicheskij obzor klinicheskikh issledovanij selektivnogo anksiolitika Afobazola) // Efkektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya. – 2012. – № 3. – С. 1–8.
- Syunyakov T.S., Neznamov G.G. Ocenka terapevticheskoy effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika afobazola pri generalizovannom trevoznom rasstrojstve i rasstrojstvah adaptacii: rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovaniya // Terapevticheskij arhiv. – 2016. – T. 88, № 8. – С. 73–86.
- Aleksandrovskij Yu.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unificirovannaya sistema ocenki kliniko-farmakologicheskogo dejstviya psichotropnyh preparatov u bol'nyh s pogranichnymi nervno-psichicheskimi rasstrojstvami. – M., 1984. – 17 s.

18. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 3. – С. 16–23.
19. Смудевич А.Б., Андриященко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта Афобазола и Оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством) // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 9. – С. 725–729.
20. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю., Немцов А.В., Ивушкин А.А. Новые подходы к лечению стрессовых и тревожных расстройств: результаты многоцентрового исследования эффективности афобазола в психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 4. – С. 16–20.
21. Аведисова А.С., Чахава В.О., Борукаев Р.Р. Эффективность Афобазола при генерализованном тревожном расстройстве в условиях длительной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 5. – С. 20–23.
22. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение Афобазола // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – Т. 107, № 7. – С. 25–27.
18. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Effektivnost' i perenosimost' terapii Afobazolom (rezul'taty otkrytoj mult'icentrovoy naturalisticheskoy programmy) // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2007. – № 3. – S. 16–23.
19. Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Romanov D.V. Psihofarmakoterapiya trevozhnyh rasstrojstv pogranichnogo urovnya (sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskogo effekta Afobazola i Oksazepama u bol'nyh s rasstrojstvami adaptacii i generalizovannym trevozhnym rasstrojstvom) // Russkij medicinskij zhurnal. – 2006. – № 9. – S. 725–729.
20. Krasnov V.N., Vel'tishchev D.Yu., Nemcov A.V., Ivushkin A.A. Novye podhody k lecheniyu stressovyh i trevozhnyh rasstrojstv: rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya effektivnosti afobazola v psihiatricheskoy praktike // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2007. – № 4. – S. 16–20.
21. Avedisova A.S., Chahava V.O., Borukaev R.R. Effektivnost' Afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve v usloviyah dlitel'noj terapii // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2008. – № 5. – S. 20–23.
22. Medvedev V.E., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Psihofarmakoterapiya trevozhnyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolovanijami: primeneniye Afobazola // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – T. 107, № 7. – S. 25–27.

Comparative Characteristics of the Therapeutic Effect of Different Doses of Anxiolytic Drug Fabomotizole in Patients with Anxiety Disorders

G.G. Neznamov, M.V. Metlina, O.A. Dorofeeva

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

SUMMARY:

In the experiment it was established, that the pharmacological action of selective anxiolytic fabomotizole revealed in different models of anxiety states in a wide range of doses – from 0.5 to 10.0 mg/kg.

Objectives: To study the differences of the therapeutic action and the effectiveness of fabomotizole in doses of 30 mg and 60 mg per day in patients with different anxiety disorders.

Methods: 120 patients (42 men and 78 women) with generalized anxiety disorder (GAD, F41.1, $n = 40$), panic disorders with agoraphobia (PD, F40.0, $n = 40$) and nosophobia (NP, F45.2, $n = 40$) were treated fabomotizole for 14 days. Among them 90 took fabomotizole 30 mg daily and 30 – fabomotizole 60 mg daily. We used Psychiatric Symptoms Severity Evaluation Questionnaire, HARS, VAS-A, MFI-20, CGI.

Results and conclusion: We revealed dose-dependent differences of therapeutic action and effectiveness of fabomotizole. 30 mg, compared with a dose of 60 mg. A more rapid development of the effect of fabomotizole in patients with anxiety disorders with its use at a dose of 30 mg, compared with a dose of 60 mg. Higher therapeutic results using the dose 30 mg noted in patients with GAD in contrast to the lack of the efficiency of both doses in PD and HD patients. It is shown that in clinical settings an increase of the fabomotizole dose from 30 to 60 mg daily was not associated with better anxiolytic effectiveness.

KEY WORDS: anxiety disorders, psychopharmacotherapy, anxiolytic, fabomotizole, effective doses of the drug

CONTACT: neznamovpharm@mail.ru