

УДК 616.895.4–085

ДИАГНОСТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНОГО ВАРИАНТА РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ: АНКСИОЛИТИК ЭТИФОКСИН (СТРЕЗАМ) В КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Д. Ю. Вельтищев

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

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 [11, 17]. Эпидемиологическое исследование распространенности тревожных и депрессивных расстройств среди сотрудников одного из производственных предприятий Москвы, проведенное под руководством проф. О.П.Вертоградской в годы, характеризующиеся выраженным социальным дистрессом (1989–1990), показало распространенность симптомов тревоги различной представленности и выраженности более чем у половины всех обследованных [3]. При этом в 27% можно было говорить об очерченном тревожном синдроме, преимущественно в рамках умеренно выраженных расстройств, большинство из которых сегодня можно отнести к расстройству адаптации. Такая широкая распространенность, выраженность социальной дезадаптации, а также нередкий неблагоприятный прогноз с формированием повышенной чувствительности к стрессовым нагрузкам [19], развитием хронических депрессий, расстройств личности и алкоголизма [7], обуславливает актуальность внедрения новых эффективных и безопасных методов лечения. Однако, несмотря на накопленные данные, проблемы диагностики, терапии и прогноза расстройств адаптации остаются в настоящее время крайне мало изученными [14, 20].

Выделение расстройств адаптации является одним из исключений из принципов атеоретичности и описательности, которых придерживаются современные систематики психических расстройств МКБ-10 и DSM-IV. Лишь для группы стрессовых расстройств, к которым относят расстройства адаптации, признают наличие причинной связи психотравмирующих факторов с разви-

тием психопатологических нарушений. Расстройства адаптации определяют как синдром, включающий эмоциональные и поведенческие симптомы, которые развиваются в течение 3-х месяцев с момента начала воздействия психотравмирующих факторов. Данное расстройство характеризуется значимым дистрессом и/или нарушением социальной или служебной деятельности [13], что свидетельствует о патологическом или пограничном уровне выраженности [4]. Диагноз определяют при комплексной оценке психической травмы – с учетом динамики, как психического состояния, так и травмирующих факторов социального окружения. В этой связи, следует заметить, что современные классификации лишь в группе стрессовых расстройств признают значимость выявления психогенеза для их диагностики и выбора комплексной терапевтической тактики. Такое ограничение значительно сужает возможности терапии, оценки прогноза и профилактики других, тесно связанных с хроническим стрессом психических расстройств, относимых, в частности, к тревожно-депрессивному спектру. Диагностически значимым в этой связи является выделение так называемого стрессового синдрома [1, 14], характеризующегося повторяющимися переживаниями – навязчивыми или сверхценными мыслями, представлениями, чувствами, сновидениями, гипнагогическими галлюцинациями, отражающими содержание психотравмирующей ситуации и имеющими направленность в прошлое или будущее; избеганием травмирующих переживаний, вызывающих ухудшение психического состояния; идеомоторным возбуждением, связанным с актуализацией травмирующей ситуации; а также повышенной реактивностью вегетативной нервной системы, проявляющейся в соматовегетативной дисфункции. Известно, что стрессовый синдром является специфичным для острого и хронического стрессового расстройства, выделенного в МКБ-10, однако проявляется в той или иной степени выраженности при расстройствах адапта-

ции, а также практически при любом психическом расстройстве, имеющем психогенную провокацию [14]. Признаки избегания напоминаний обстоятельств травмирующей ситуации могут проявляться как на поведенческом, так и на идеаторном уровне. В частности, пациенты порой не предъявляют жалоб на тревогу, имеющую причинную связь с неразрешенной ситуацией, поскольку любое обсуждение травмирующих обстоятельств вызывает ее усиление. В таких случаях на первый план в жалобах больных нередко выступают вегетативно-соматические симптомы, характерные для тревожного аффекта, а также ипохондрические фиксации в виде разнообразных соматоформных синдромов [4]. Пациенту нередко легче признать себя соматически больным, чем обсуждать «неразрешимые» психологические проблемы. Опыт показывает, что для выявления психогенеза расстройств адаптации эффективны некоторые проективные психологические методики, позволяющие оценить содержание ассоциаций и, в этой связи, индивидуальную значимость травмирующих ситуаций, выражающуюся в тех или иных соматических и психопатологических симптомах.

Известно также, что продолжительные психические нагрузки, которые определяют как хронический стресс умеренной выраженности, могут приводить к «нервному срыву», проявляющемуся в неспецифических признаках дистресса: чрезмерной озабоченности проблемами, раздражительности, напряженности, повышенной истощаемости, нарушениях сна и концентрации внимания. Некоторые авторы приводят доказательства наличия существенных различий дистресса и тревоги, полагая, что при тревожных расстройствах дистресс регистрируется во всех случаях, однако при дистрессе далеко не всегда можно говорить о наличии тревоги или депрессии [21]. Этот вариант дезадаптации, однако, в существенной мере соответствует психопатологической структуре гиперстенической формы неврастения, часто развивающейся в связи с повышенными психическими нагрузками, однако довольно редко диагностируемой в клинической практике. Сходные трудности дифференциальной диагностики расстройств адаптации имеются и при рассмотрении категории тревожной депрессии, отнесенной в современных классификациях к группе аффективных расстройств [4]. Приведенные примеры свидетельствуют о недостаточной разработанности критериев тревожных расстройств адаптации, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики, прежде всего с гиперстеническим вариантом неврастения и стертими тревожно-депрессивными расстройствами. Тревога, как наиболее подвижный и зависимый от внешних факторов аффект, характеризующийся гиперстеническими формами реагирования, определяет структуру тревожного варианта расстройств адаптации. При этом продолжительная идеаторная фиксация на психотравмирующих факторах с озабоченностью нераз-

решенными проблемами (навязчивыми или сверхценными переживаниями, связанными по своему содержанию с психической травмой), в большей мере связана с сужением круга восприятия, что определяет развитие депрессии. Имеющаяся неоднородность расстройств адаптации во многом определяется структурой аффективности, определяющей индивидуальное восприятие травмирующих факторов, а также особенности реагирования. Определение вариантов расстройств адаптации связано не столько с анализом доминирующих проявлений, сколько, в большей мере, структуры и динамики синдрома, находящихся в тесной связи с индивидуальными особенностями пациента и динамикой травмирующих воздействий [2]. Как следствие – аффективная неоднородность предполагает различия в выборе эффективных терапевтических подходов отдельных психопатологических вариантов расстройств адаптации.

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. 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 этой связи, 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, 4, 5].

Стрезам (этифоксин), фармакологическое наименование – 6-хлоро-2-этиламино-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид – это небензодиазепиновое соединение, применяемое во Франции с 1979 года для лечения тревожных расстройств. Еще в 1972 году в экспериментальных исследованиях были выявлены его анксиолитическое, противосудорожное, спазмолитическое и антихолинергическое действие [9]. В настоящее время препарат зарегистрирован в 42 странах, однако практически не известен в России. Доказательства многочисленных фармакологических свойств данного препарата были получены в экспериментальных исследованиях, проводимых на животных. Было, в частности, показано, что этифоксин уменьшает физиологические нарушения, вызванные стрессом, такие как гипертермия, повышение активности толстого кишечника, усиливает влияние ингибирующей ГАМК-эргической системы, участвующей в регуляции тревоги, действуя по

типу бензодиазепинов, барбитуратов и нейростероидов с различными механизмами действия [9, 12, 18, 22–24]. Препарат обладает сродством к хлорному каналу, соединенному с комплексом ГАМК-А рецептора и связывается с этими рецепторами путем аллостерического взаимодействия на участках, отличных от места связывания бензодиазепинов. В этой связи, было показано, что этифоксин действует преимущественно на ГАМК-А рецепторы бета-2 или бета-3 подтипа [12]. Другой возможный механизм может включать стимуляцию бензодиазепиновых рецепторов митохондриального типа, про которые известно, что они контролируют синтез нейростероидов, подобных аллопрегнанолону, также являющимся положительным модулятором ГАМК-А рецепторов, и имеющим анксиолитические свойства [6, 18]. Поскольку анксиолитический эффект бензодиазепинов обусловлен ГАМК-А рецепторами альфа-1 подтипа, этифоксин, в соответствии с его фармакологическими характеристиками, отличается от бензодиазепинов как по клиническому эффекту, так и по представленности нежелательных эффектов.

В исследовании J.Micallef и соавт. [15] проводилось изучение эффектов однократного приема этифоксина (50 и 100 мг) и лоразепама (2 мг) у здоровых испытуемых. В данном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании действие препаратов оценивали по нескольким субъективным и объективным показателям, оценивающим настроение, скорость реакций, внимание, психомоторную функцию и память. При сравнении этифоксина с эффектом лоразепама не было выявлено выраженного снижения активности, мнестических или психомоторных нарушений, характерных для непосредственного эффекта лоразепама. Однократный прием этифоксина лишь незначительно влиял на объективные и субъективные показатели психомоторных реакций и когнитивных функций по сравнению с плацебо и лоразепамом. Единственный нежелательный эффект этифоксина в виде сонливости проявлялся при однократном приеме 100 мг. Выявленные различия авторы связывают с особыми фармакодинамическими особенностями этифоксина, в частности, его двойным эффектом: выраженная положительная аллостерическая модуляция ГАМК-А рецепторов через участки, отличные от взаимодействующих с бензодиазепинами, и косвенный эффект, при котором в стимуляцию вовлечены периферические митохондриальные бензодиазепиновые рецепторы, контролируемые нейростероидный синтез.

Несмотря на то, что со времени разработки препарата прошло уже более четверти века, сравнительно немного исследований было посвящено изучению его клинических эффектов при тревожных расстройствах. В частности, эффективность этифоксина в терапии расстройств адаптации с тревожной симптоматикой была доказана в ходе двойного слепого контролируемого исследования [19].

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.

В двойном слепом рандомизированном исследовании [16], проведенном среди 189 амбулаторных пациентов общей практики, страдающих тревожным вариантом расстройства адаптации, проводилось сравнительное изучение эффективности и безопасности этифоксина (150 мг) и лоразепама (2 мг/сут). Терапевтическая динамика оценивалась с применением шкалы тревоги Гамильтона, общего клинического впечатления, а также шкал нетрудоспособности Шихана и социальной адаптации в течение 28 дней и через неделю после окончания лечения. Результаты исследования показали, что тревожный вариант расстройств адаптации оказывает существенное влияние на служебную и семейную адаптацию, большинству пациентов требовалось назначение фармакологических препаратов. При сравнении эффектов этифоксина и лоразепама была показана их сходная эффективность, однако чувствительность к лечению этифоксином (изменение показателя ШТГ $\geq 50\%$) была выявлена у большего числа пациентов. Кроме того, в этой группе у большего количества пациентов отмечено существенное улучшение со снижением выраженности тревоги без наличия побочных эффектов. Через неделю после прекращения приема препаратов возобновление тревоги было выявлено у существенно меньшего числа пациентов, принимавших этифоксин, чем у пациентов, получавших лоразепам. При сравнении частоты развития нежелательных и побочных эффектов существенных различий в группах не было выявлено. Однако наиболее часто встречающийся эффект в виде сонливости значительно чаще встречался при лечении лоразепамом (19%), чем этифоксином (11%). Результаты показали несомненные преимущества терапии этифоксином при сравнении с лоразепамом, проявляющиеся как в показателях клинического эффекта, так и в стабильности положительного действия после отмены препарата, что косвенно может свидетельствовать о меньших тенденциях к формированию физической зависимости при длительном приеме препарата.

В одном из более ранних исследований, проведенном Munoz в 1972 году, были получены данные, отражающие стимулирующий эффект этифоксина

(цит. по 10). В частности, автор показал наличие стимулирующего действия препарата у больных с астено-апатическим вариантом невроза. Астеническая апатия является распространенным проявлением расстройств адаптации, которое нередко скрыто доминирующей тревожной симптоматикой и выявляется лишь при проведении структурно-динамического анализа. Стимулирующее действие этифоксина проявлялось в улучшении интеллектуальных и психомоторных функций, без проявления признаков нарушения координации. В последующем эти данные нашли подтверждение при экспериментальном сравнительном исследовании эффектов этифоксина, амфетамина и плацебо, проведенном в небольшой группе здоровых испытуемых [10]. Данное исследование не выявило различий стимулирующего эффекта однократного приема этифоксина (300 мг) и амфетамина (5 мг) при анализе динамики психомоторных функций и выраженности кожно-гальванической реакции. Следует отметить, что в дальнейших исследованиях данный эффект этифоксина не упоминается, однако, по-видимому, свидетельствует о наличии противоастенического действия препарата, требующего дальнейшего изучения. Наиболее перспективным в этой связи является исследование эффектов этифоксина при различных вариантах расстройств адаптации, выделенных в зависимости от характера индивидуальной аффективности, определяющей, в частности, неоднородность психопатологической структуры тревожного варианта расстройств адаптации [2].

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 неврастенией. Недостаточно внимания уделялось также проблеме комплексной терапии данных расстройств, а также разработке новых препаратов с учетом возможного дифференцированного 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. Однако немногочисленность клинических исследований, проведенных со времени разработки и внедрения этифоксина, а также противоречивость некоторых результатов, предполагает актуальность дальнейшего изучения его положительных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 11. С. 2.
2. Вельтишев Д.Ю., Ковалевская К.Б., Серавина О.Ф. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра // Психические расстройства в общей медицине. 2008. N 2. С. 34–37.
3. Вертоградова О.П., Поляков С.Э., Степанов И.Л. и соавт. Распространенность и характеристика аффективных расстройств, выявленных при эпидемиологическом исследовании лиц работоспособного возраста // Ранняя диагностика и прогноз депрессий: Сборник научных трудов МНИИП МЗ РФ. М., 1990.
4. Краснов В.Н. Тревожные расстройства: их место в современной систематике и подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 3. С. 33–39.
5. Смулевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. М., 1999.
6. Akwa Y., Purdy R., Koob G. et al. The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid in the rat // Behav. Brain Res. 1999. Vol. 106. P. 119–125.
7. Andreasen N.C. Hoenk P.R. The predictive value of adjustment disorders: a follow-up study // Am. J. Psychiatry. 1982. Vol. 139. P. 584–590.
8. Blazer D., Hugues D., George L. Stressful life events and the onset of a generalized anxiety syndrome // Am. J. Psychiatry. 1987. Vol. 144. P. 1178–1183.
9. Boissier J.R., Simon P., Zaczinska M. et al. Etude experimentale d'une nouvelle substance psychotrope, la ethylamino-6-chloro-4-methyl-4-phenyl-4H-3,1 benzoxazine // Therapie. 1972. Vol. 27. P. 325–338.
10. Corsico R., Moizeszowicz J., Bursuck L. et al. Evaluation of the psychotropic effect of etifoxine through pursuit rotor performance and GSR // Psychopharmacol. 1976. Vol. 45. P. 301–303.
11. 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.
12. 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 // Neuropharmacology. 2003. Vol. 45. P. 293–303.
13. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders with glossary and diagnostic criteria for research. WHO, Church. Livingst, 1994.
14. Laugharne J., Van Der Watt G., Janca A. It is too early for adjusting the adjustment disorder category // Curr. Opin. Psychiatry. 2009. Vol. 22, N 1. P. 50–54.
15. Micallef J., Soubrouillard C., Guet F. et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and amnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects // Fundamental Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 15, N 3. P. 209–216.
16. 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. Vol. 21, N 3. P. 139–149.
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. Schlichter R., Rybalchenko V., Poisbeau P. et al. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine // Neuropharmacol. 2000. Vol. 39. P. 1523–1535.
19. Servant D., Graziani P., Moysse 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.
20. Strain J.J., Diefenbacher A. The adjustment disorders: the conundrums of the diagnoses // Compr. Psychiatry. 2008. Vol. 49, N 2. P. 121–130.
21. Terluin B. De Vierdimensionale Klachtenlijst (4DKL). Een vragenlijst voor het meten van distress, depressie, angst en somatisatie [The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ). A questionnaire to measure distress, depression, anxiety, and somatization] // Huisarts Wet. 1996. Vol. 39. P. 538–547.
22. Verleye M., Pansart Y., Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA-A receptors in rodents // Neurosci. Res. 2002. Vol. 44. P. 167–172.
23. Verleye M., Schlichter R., Gillardin J. et al. Interaction of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA-A receptor complex //

Neuroreport. 1999. Vol. 10. P. 3207–3210.

24. Verleye M., Akwa Y., Liere P. et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neuros-

teroid levels in rat brain // Pharmacol. Biochem. 2005. Vol. 82. P. 712–720.

25. Woolston J.L. Theoretical considerations of the adjustment disorders // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1988. Vol. 27. P. 280–287.

ДИАГНОСТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНОГО ВАРИАНТА РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ: АНКСИОЛИТИК ЭТИФОКСИН (СТРЕЗАМ) В КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Д. Ю. Вельтищев

Несмотря на широкую распространенность в популяции, в общей медицинской и амбулаторной психиатрической практике, проблема диагностики и адекватной терапии расстройств адаптации далека от своего разрешения. В статье приводятся данные о распространенности тревожного варианта расстройств адаптации, обсуждаются некоторые принципы диагностики. Особое внимание уделено фармакотерапии расстройства с акцентом на ограниченности спектра безопасных анксиолитиков, имеющихся в арсенале врачей. Приводятся

обзорные данные о результатах клинических и экспериментальных исследований анксиолитика стрезам, подтверждающих его эффективность и безопасность при тревожном варианте расстройств адаптации.

Ключевые слова: расстройства адаптации, тревога, стрессовый синдром, дистресс, небензодиазепиновые анксиолитики, стрезам (этифоксин).

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANXIOUS ADJUSTMENT DISORDER: ANXIOLYTIC ETIFOXINE (STRESAM) IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

D. Yu. Veltischev

Though adjustment disorders are widely spread in population and in general medical and out-patient psychiatric practice, their diagnosis and adequate treatment seem to cause problems. This article provides information about prevalence of the anxious adjustment disorder and discusses some specific diagnostic aspects. Special attention is paid to pharmacotherapy of this disorder with an accent on restricted spectrum of safe anxi-

olytics available to doctors. The author reports the review data concerning clinical and experimental investigations with Stresam that confirm its efficacy and safety as medication for the anxious variant of the adjustment disorder.

Key words: adjustment disorder, anxiety, stress syndrome, distress, non-benzodiazepine anxiolytics, Stresam (etifoxine).

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, руководитель отделения стрессовых расстройств ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: dvelt@zebra.ru