

# Селективный анксиолитик афобазол: обзор доказательной базы

**Афобазол – селективный анксиолитик небензодиазепинового ряда. Препарат обладает сочетанным противотревожным и легким активирующим действием. Незначительная стимулирующая активность афобазола является главной отличительной чертой от транквилизаторов бензодиазепиновой структуры и успокаивающих средств растительного происхождения, применение которых сопровождается сонливостью и нередко вызывает нарушения концентрации внимания, памяти, а также привыкание и лекарственную зависимость. В данной публикации обобщены результаты основных исследований афобазола, которые определяют роль этого препарата в лечении тревожных расстройств и открывают новые перспективы его применения.**

Анксиолитики бензодиазепиновой структуры в настоящее время широко используются в терапии пограничных психических расстройств, а также невротических нарушений, возникающих при различных соматических заболеваниях в общемедицинской практике. Эти препараты быстро обеспечивают терапевтический эффект, однако их прием сопряжен с высоким риском злоупотреблений. Кроме того, практическое применение бензодиазепинов существенно ограничивает наличие нежелательных и побочных эффектов, к которым относятся гипноседативные и миорелаксационные проявления, негативное влияние на когнитивные и мнестические функции, значительная индивидуальная вариабельность эффекта, формирование толерантности и лекарственной зависимости при длительном использовании.

Идея создать принципиально новый анксиолитик побудила специалистов НИЛ фармакогенетики МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН во главе с профессором С.Б. Середениным к изучению фармакогенетических особенностей механизмов анксиогенеза. В ходе экспериментов было установлено, что основной вклад в вариабельность ответа на бензодиазепиновые транквилизаторы вносят наследственные различия в эмоционально-стрессовых реакциях. С помощью методов экспериментальной фармакогенетики были проанализированы изменения в системе ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепинового рецепторного комплекса при стрессе. На основании полученных данных ученые сформулировали гипотезу, согласно которой наблюдаемый анксиогенез объясняется уменьшением взаимодействия бензодиазепинового участка с эндогенными лигандами и сопряженным снижением ГАМК-трансмиссии, что ведет к ограничению вхождения ионов Cl<sup>-</sup> в клетку. Гипотеза стала основанием для поиска фармакологического препарата, способного предотвратить снижение связывания в бензодиазепиновом участке и вызывающего анксиолитическое действие у животных с наследственно детерминированной реакцией замедления. Так был создан оригинальный селективный анксиолитик афобазол, эффективность и безопасность которого в настоящее время подтверждены результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований.

Афобазол стал первым селективным анксиолитиком, лишенным побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов: гипноседативного действия, миорелаксирующего эффекта, расстройств памяти и др. На сегодняшний день на афобазол получены патенты Российской Федерации, США, Европы и Японии (И.К. Соловьева, 2006).

В результате исследований была обнаружена группа рецепторов-мишеней афобазола. К их числу относятся:  $\sigma_1$ -рецептор, рецепторы мелатонина MT1 и MT2 и регуляторный участок MAO-A (С.Б. Середенин, М.В. Воронин, 2009). Отдельно хотелось бы остановиться на механизме действия афобазола на  $\sigma_1$ -рецепторы. Эти рецепторы были открыты в 1976 г. (W. R. Martin et al., 1976); они локализируются преимущественно на эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) (E. Auydar et al., 2002). Весьма важным свойством этих рецепторов является их способность к миграции в область поверхностной мембраны клетки в составе липидных

микромоменов.  $\sigma_1$ -Рецептор способен к белок-белковым взаимодействиям и рассматривается в ряде случаев в качестве шаперона (T. Hayashi, T. Su, 2007, 2008). Активация  $\sigma_1$ -рецепторов опосредует регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны (E. Auydar et al., 2002) и транспорт Ca<sup>2+</sup> через NMDA-рецепторы (M. Martina et al., 2007).  $\sigma_1$ -Рецептор может ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и глутаматиндуцируемую NO-синтазу (K. Vagnerova et al., 2006). Известны данные об опосредованном через  $\sigma_1$ -рецепторы влиянии на дофамин-, серотонин-, холинергические системы (J. E. Vermaak, G. Debonnel, 2005), продукцию и функционирование факторов роста нервов (M. Takebayashi et al., 2004), а также экспрессию генов, в том числе регулирующих апоптоз (S. Yang et al., 2007).

Поскольку рецепторы являются высококонсервативными белками, количество и локализация которых практически не изменяются в онтогенезе, вовлечены в разнообразные механизмы, поддерживающие гомеостаз клетки и ее жизнеспособность, отвечают на многие эндогенные соединения, изменения концентрации которых имеют приспособительный характер, можно полагать, что эти белки представляют собой своеобразный «ремонтный комплекс» клетки.

Результаты экспериментальных исследований показали, что введение афобазола в среду культивирования вызывает внутриклеточное перераспределение  $\sigma_1$ -рецепторов (С.Б. Середенин, 2009). Иницированный афобазолом транспорт  $\sigma_1$ -рецептора в область наружной мембраны может способствовать восстановлению фосфолипидного состава клеточных мембран, который, как известно, нарушается при патологических процессах в результате усиления перекисных реакций (V. Halliwell, 2006). В свою очередь, это должно нивелировать зависимость от ПОЛ нарушения конформации функционально важных белков и нормализовать их активность, что и было установлено для ГАМК<sub>A</sub>-рецептора в опытах с афобазолом *ex vivo* (С.Б. Середенин и соавт., 1998). По результатам этих экспериментов, введение афобазола приводило к восстановлению нарушенной структуры мембраны и ГАМК-комплекса, соответственно, нормализовались процессы поляризации мембраны после воздействия ГАМК на свой рецептор и задерживалось проведение избыточного импульса, отвечающего за реализацию тревоги. В ряде экспериментальных исследований лиганды  $\sigma_1$ -рецепторов проявили ряд фармакологических свойств, среди которых отмечены анксиолитический и нейропротекторные эффекты, схожие с афобазолом (С. Т. Ajmo et al., 2006). Таким образом, можно считать, что, воздействуя на  $\sigma_1$ -рецепторы, афобазол оказывает физиологичное противотревожное действие.

Афобазол по химической структуре относится к производным меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Препарат целенаправленно устраняет возникающее при анксиогенезе мембранозависимое снижение рецепторной способности бензодиазепинового участка ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. При клиническом изучении афобазола были подтверждены экспериментальные данные об избирательности анксиолитического действия препарата в сочетании со стимулирующим компонентом при отсутствии

седативного, миорелаксационного эффектов и негативного влияния на память и другие когнитивные функции (Г.Г. Незнамов и соавт., 2001; Д.В. Чумаков, 2004).

## Фармакологические преимущества афобазола:

- имеет короткий период полувыведения ( $0,82 \pm 0,54$  ч);
- не проявляет седативного эффекта;
- не оказывает миорелаксационного действия, негативного влияния на память и внимание;
- не вызывает лекарственной зависимости и синдрома отмены;
- действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активирующего) эффекта;
- начало действия отмечается с 5-го дня терапии, максимальный эффект достигается к концу 4-й недели лечения и сохраняется в посттерапевтическом периоде (в среднем 1-2 нед).

Одним из первых исследований афобазола было сравнение эффективности и переносимости препарата с таковыми диазепамом у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) (Г.Г. Незнамов и соавт., 2001). В исследование включили 33 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с ГТР, у которых выраженность тревожных нарушений превышала 17 баллов по шкале оценки выраженности тревоги Гамильтона (HARS). Не менее чем за 1 нед до начала исследования пациенты должны были прекратить прием лекарственных средств, обладающих психотропной активностью. Продолжительность исследования составляла 30 дней. Афобазол и диазепам назначали в суточной дозе 30 мг, разделенной на 3 приема по 10 мг. Основными критериями оценки эффективности была выраженность тревоги по шкале HARS, а также результаты оценки по шкале социальной адаптации Шихана и шкале общего клинического впечатления (CGI).

Динамика психического состояния у больных, получавших афобазол, характеризовалась выявляемой с первых дней конгруэнтной редукцией эмоционально-гиперестетической и астенической составляющих психопатологического синдрома. Помимо этого, начиная со 2-й недели терапии снижалась выраженность кататимных переживаний; ночной сон становился более глубоким и спокойным; уменьшались проявления вялости, слабости, дневной сонливости; отчетливо улучшалась концентрация внимания; появлялись интересы и желания. В этот же период более отчетливо проявлялась регистрировавшаяся с первых дней лечения редукция вегетативных нарушений. На протяжении последующих 2 нед терапии положительные изменения состояния сохранялись, что отразилось в повышении качества и объема выполняемой деятельности. Даже после отмены препарата и перехода на прием плацебо наблюдалось сохранение достигнутого стабильного улучшения состояния, в отдельных случаях – дальнейшее постепенное его улучшение.

Изменения состояния при терапии диазепамом были менее однонаправленными, при этом на протяжении всего курса терапии

больные отмечали эпизоды легкой сонливости, замедленности, как правило, возникавшие в покое.

Негативные изменения состояния, совпадающие по времени с терапией афобазолом, зарегистрированы у 5 больных. Большинство нежелательных явлений были незначительно выражены и спонтанно разрешались при продолжении приема препарата без дополнительной терапии, в связи с чем их развитие было оценено как не связанное с действием препарата и ассоциируемое с другими факторами. При терапии диазепамом побочные эффекты препарата были зарегистрированы у всех 10 больных, причем у большинства пациентов отмечено одновременное наличие нескольких из них. Всего было зарегистрировано 39 случаев нежелательных явлений. Кроме того, у больных, получавших афобазол, синдрома отмены не наблюдалось, тогда как после завершения курса терапии диазепамом синдром отмены был отмечен у 50% пациентов.

Аналогичные результаты позже были получены в сравнительном исследовании афобазола и диазепамом у пациентов с ГТР, которое проводилось в отделе пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского на базе клинического отделения ПКБ-12 г. Москвы (А.С. Аведисова, В.О. Чахава и соавт., 2006).

Оценка эффективности и безопасности афобазола в терапии ГТР проводилась в рамках открытой многоцентровой натуралистической программы (А.С. Аведисова, 2007). В программу были включены 186 пациентов с невротическими и стрессобусловленными расстройствами. В результате было показано, что афобазол уменьшает выраженность тревожной симптоматики в среднем более чем на 60% (по данным как объективных, так и субъективных методов оценки) и вызывает ремиссию в среднем у 54,3% больных.

Украинские ученые из Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (И.А. Бабюк, О.Е. Шульц, 2008) провели исследование с участием 20 пациентов с ГТР в возрасте от 30 до 64 лет. Сочетание соматорегулирующего и мягкого активирующего действия обеспечивало терапевтический эффект в отношении вегетативной лабильности и соматоформной симптоматики, что проявлялось уже на 2-3-й неделе терапии в виде уменьшения жалоб на соматическое неблагополучие, в том числе на одышку, сердцебиение, головную боль и др. В целом оценка по всем параметрам психометрических шкал и клинических данных, полученная в заключительной фазе исследования, указывала на высокую эффективность и стабильность улучшения состояния пациентов при лечении афобазолом.

В 2007 г. в Украине завершилось многоцентровое открытое сравнительное исследование терапевтической эффективности и переносимости афобазола при лечении не-психотических психических и психосоматических расстройств, сопровождающихся тревогой (неврастения, ГТР и расстройств адаптации) (А.К. Напреенко, Н.А. Марута, 2007). Клиническая апробация проведена в 11 исследовательских центрах Украины у 300 пациентов. Были сделаны выводы, что препарат афобазол оказывает выраженный анксиолитический эффект, превышающий таковой немедикаментозной терапии в среднем на 37%; потенцирует действие психотерапии

при различных формах невралгии, расстройствах адаптации и ГТР, а также психосоматических нарушениях. Также было показано, что афобазол потенцирует действие некоторых сомато- и нейротропных лекарственных средств, что позволяет применять последние в меньших дозах, а также способствует быстрому устранению некоторых соматических и неврологических симптомов. Афобазол хорошо переносился больными, в том числе с непсихотическими психическими расстройствами, протекающими на фоне экзогенно-органических церебральных изменений и коморбидных соматических заболеваний. Кроме того, препарат хорошо взаимодействует с лекарственными средствами, назначаемыми врачами-интернистами и невропатологами, не вызывает синдрома отмены и развития лекарственной зависимости, а также снижения продуктивной психической активности пациентов.

Доказана эффективность и безопасность применения афобазола для лечения гинекологических больных, в том числе страдающих предменструальным, климактерическим и посткастрационным синдромами (З.С. Зайдиева и др., 2007; О.И. Немченко, 2007; В.Н. Серов, И.И. Баранов, 2007); гастроэнтерологических пациентов, в частности с синдромом раздраженного кишечника (Е.А. Полуэктова и др., 2007), хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в период обострений (Л.Д. Фирсова, 2008) и другими заболеваниями, сопровождающимися повышенной тревогой.

В исследовании, проведенном на базе кафедры кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика (г. Киев), изучалась эффективность лечения тревоги афобазолом у больных с кардиоваскулярной патологией (М.Н. Долженко и соавт., 2008). Всего было обследовано 59 кардиологических больных (средний возраст – 50,6 года), которым проводилось аортокоронарное шунтирование (АКШ) в комбинации с аневризмэктомией на работающем сердце в НИИССХ им. Н.М. Амосова. Основную группу составили 39 пациентов, которые дополнительно к базисной терапии получали препарат афобазол по 10 мг 3 р/сут в течение 30 дней. Контрольную группу составили 20 больных. Выраженность тревоги у больных оценивали по шкале HARS; пациенты заполняли также анкету общего психического состояния (карту САН: «Самочувствие», «Активность», «Настроение»). Кроме того, всем участникам проводили холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР).

В группе больных, получавших афобазол, достоверно уменьшилось количество одиночных и парных суправентрикулярных экстрасистол, а также одиночных желудочковых экстрасистол по сравнению с показателями до лечения и в группе контроля. ВСР повысилась в группе больных, которые получали афобазол. Интересная динамика наблюдалась в отношении депрессии сегмента ST. Так, в группе больных, получавших исследуемый препарат после операции АКШ с аневризмэктомией, отсутствовали признаки ишемии, а в группе контроля статистически достоверно сохранялась депрессия сегмента ST. В дневное время ВСР достоверно не изменялась в группе контроля, но увеличилась у больных, получавших афобазол. В ночное время наблюдалось статистически достоверное увеличение ВСР в группе пациентов, получавших афобазол; в группе контроля в ночное время наблюдалось снижение данного показателя после оперативного вмешательства.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что применение афобазола у больных перед операцией АКШ с аневризмэктомией уменьшает проявление ишемии, регулирует симпатически-парасимпатический баланс, что приводит к стабилизации сердечного ритма за счет редукции тревоги.

Было проведено исследование эффективности и переносимости препарата афобазол при лечении тревожных расстройств у пациентов в перименопаузе с кардиалгией (Е.В. Юзвицина и соавт., 2010). Установлено,

что афобазол у таких пациенток является высокоэффективным противотревожным средством, в равной степени воздействующим как на психические, так и на соматические компоненты тревоги. Отмечен кардиологически благоприятный профиль безопасности препарата.

Целью исследования украинских ученых (Е.П. Свищенко, О.В. Гулкевич, 2008) было оценить эффективность и безопасность препарата афобазол в комплексном лечении пациентов с гипертонической болезнью и паническими атаками. Участники основной группы помимо традиционной антигипертензивной терапии получали афобазол, больные контрольной – только традиционную антигипертензивную терапию. Добавление к антигипертензивной терапии афобазола способствовало улучшению самочувствия, что выразилось в значительном уменьшении жалоб у большинства пациентов основной группы. В целом применение препарата позволило улучшить результаты лечения, в частности уменьшить вариабельность АД, что способствовало снижению риска поражения органов-мишеней при гипертонической болезни. Афобазол в комбинации с антигипертензивной терапией улучшал качество жизни больных, что проявлялось улучшением самочувствия, настроения, повышением активности. Кроме того, терапия препаратом устраняла явления диссомнии. Важно, что препарат не вступал в клинически значимые взаимодействия с антигипертензивными средствами.

Подобные положительные результаты лечения афобазолом были отмечены у пациентов с нейроциркуляторной дистонией и наличием выраженных психосоматических расстройств (М.Н. Долженко, Ю.Д. Залесная, 2007).

В.Е. Медведев и соавт. (2007) также изучали действие афобазола у лиц с тревожными расстройствами и кардиоваскулярной патологией. Препарат назначали 32 пациентам в возрасте от 18 до 60 лет на протяжении 6 нед. 70% участников ответили на терапию, при этом эффект препарата начал проявляться уже с 1-й недели терапии и усиливался к 42-му дню. Кроме того, афобазол хорошо переносился всеми пациентам.

Особенностью терапевтического действия афобазола была редукция висцеро-вегетативных проявлений тревожных расстройств, в том числе облегчение дыхания, нормализация показателей АД и ЧСС, уменьшение напряжения и боли в мышцах, потливости и головокружения. Негативного воздействия препарата на сердечно-сосудистую, бронхолегочную и эндокринную системы отмечено не было. Афобазол не вступал в клинически значимое взаимодействие с препаратами, применявшимися для лечения соматической составляющей МС.

Целью исследования профессора С.М. Кузнецовой (2008) было определить влияние афобазола на эмоционально-мнестические функции, церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных пожилого возраста в восстановительном периоде ишемического инсульта. В исследование включили 30 пациентов пожилого возраста (от 60 до 72 лет), перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне на протяжении года, предшествовавшего исследованию.

Афобазол вызывал значительное улучшение эмоционально-мнестических функций, несколько более выраженное у пациентов с локализацией очага в правом полушарии. Под влиянием афобазола у больных происходила реорганизация в структуре взаимосвязей церебральной гемодинамики с показателями биоэлектрической активности головного мозга. Следует отметить, что афобазол оказывал не только выраженное противотревожное, но и антидепрессивное действие.

Вызывают интерес результаты исследования эффективности афобазола в терапии тревожных расстройств у 30 больных с хроническими дерматозами и тревожными расстройствами (И.Ю. Дороженко, М.А. Терентьев, 2007). Для оценки состояния пациентов и действия препарата кроме шкалы CGI и шкалы HARS использовался также

опросник, определяющий дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

Результаты исследования подтвердили целесообразность применения афобазола при терапии тревожных психогенных реакций у больных хроническими дерматозами. Клинический эффект препарата, помимо уменьшения общего уровня тревоги, выразился в дезактуализации стрессогенных кататимных переживаний, снижении интенсивности тревожно-ипохондрических опасений, редукции соматовегетативных расстройств. На фоне приема афобазола в сочетании с базисной дерматотропной терапией отмечается значительное улучшение кожного статуса пациентов. У пациентов в ходе исследования отмечалась также положительная динамика кожного процесса (с 11,3 балла до лечения до 4,4 балла после лечения по ДИШС;  $p < 0,003$ ), коррелирующая с динамикой показателей шкалы ДИКЖ (с 13,7 до 3,1 балла до и после лечения;  $p < 0,003$ ), что проявлялось прежде всего в виде активной редукции воспалительных и соматовегетативных проявлений. Достаточно быстрому регрессу подвергались гиперемия, отечность и везикуляция; более медленному – шелушение и инфильтрация в очагах поражения. Ни в одном из наблюдений не было зарегистрировано клинически значимых взаимодействий между афобазолом и дерматотропными средствами, применявшимися у данных пациентов.

Несмотря на то что афобазол уже широко применяется для лечения больных с тревожными нарушениями, изучение его дополнительных положительных свойств продолжается. В разных исследованиях было показано, что афобазол:

- обладает антидепрессивным действием;
- имеет антимутаногенную и антитератогенную активность;
- обладает нейропротекторными и анксиолитическими свойствами;
- повышает показатели выживаемости, снижает выраженность координаторных

нарушений и улучшает когнитивную функцию в эксперименте на животных с геморрагическим инсультом;

– восстанавливает нарушенное в условиях ишемии кровоснабжение мозга;

• обладает кардиопротекторным и антиаритмическим действием:

– улучшает вариабельность ритма сердца при формировании эмоционально-стрессового ответа;

– уменьшает частоту возникновения фибрилляций желудочков, повышает адаптационные способности сердечной мышцы в эксперименте с индуцированным инфарктом миокарда;

– ограничивает зону инфаркта миокарда, стимулирует репаративные процессы и предотвращает постинфарктное ремоделирование левого желудочка;

– при фибрилляции предсердий эффективность афобазола не уступает таковой антиаритмических лекарственных средств I и III классов;

• купирует эмоциональный стресс после воздействия ионизирующей радиации на организм;

• снижает двигательные расстройства, вызванные приемом галоперидола, а также уменьшает выраженность синдрома отмены морфина.

Таким образом, афобазол – препарат с большим будущим. Его уже по достоинству оценили психиатры, терапевты, невропатологи и кардиологи. Для подтверждения дополнительных полезных свойств афобазола и расширения спектра показаний необходимо дальнейшее изучение препарата в рамках больших клинических исследований.

Подготовила **Ольга Татаренко**



ОРИГИНАЛЬНЫЙ

# АФОБАЗОЛ®

препарат нового поколения от тревоги и стресса

✓ Эффективно, быстро и безопасно устраняет вегетативные и психические проявления тревоги у пациентов с соматической патологией

✓ Обладает нейропротекторными свойствами

✓ Повышает устойчивость в условиях стресса

✓ Улучшает память, внимание и работоспособность

✓ Нормализует сон

В УПАКОВКЕ 60 таблеток



НИЗКАЯ СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

**АФОБАЗОЛ:**  
максимально безопасное средство от тревоги и стресса

✓ Не вызывает дневной сонливости, сохраняет привычный ритм жизни

✓ Без синдрома отмены и привыкания, подходит для длительного приема

Регистрационное свидетельство № UA/5497/01/01 от 22.11.2011  
За дополнительной информацией обращайтесь в ООО "Универсальное агентство "ПРО-ФАРМА", г. Киев, ул. М.Котельникова,1 оф. 97

www.pro-pharma.com.ua

PROPHARMA