

10.21518/2079-701X-2017-2-88-91

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, д.м.н., профессор, Л.В. САПРЫКИНА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

# ТОФИЗОПАМ:

## ВОЗМОЖНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Несмотря на доказанный эффект менопаузальной гормональной терапии при климактерическом синдроме, ряд факторов ограничивает прием данной терапии у женщин перименопаузального возраста. В статье представлен обзор литературы о возможности негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме препаратом тофизопам. Представлены данные об эффективности и безопасности препарата с учетом фармакодинамики.

**Ключевые слова:** тофизопам, климактерический синдром, нейровегетативные нарушения, психоэмоциональные нарушения.

Y.E. DOBROKHOTOVA, MD, Prof., L.V. SAPRYKINA

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia's Ministry of Health

TOFISOPAM: PROSPECTS FOR NON-HORMONAL THERAPY OF NEURO-VEGETATIVE AND PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS ASSOCIATED WITH MENOPAUSAL SYNDROME

Despite the proven effect of menopausal hormone therapy on menopausal syndrome, a number of factors prevent perimenopausal women from receiving the treatment. The article is a review of literature on the possibility of non-hormonal treatment with tofisopam for neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with climacteric syndrome. The article tells about the efficacy and safety of the drug taking into account its pharmacodynamic properties.

**Keywords:** tofisopam, menopausal syndrome, neuro-vegetative disorders, psycho-emotional disorders.

В последнее время отмечается неуклонное увеличение продолжительности жизни. Современная женщина неизбежно проводит 1/3 своей жизни в состоянии гипоестрогении [1]. Во время перименопаузального периода закономерно происходят изменения в различных органах и системах, в первую очередь в репродуктивной. Кроме того, отмечается уменьшение некоторого числа клеток в печени, почках, эндокринных железах, миокарде, мышцах. Выраженность этих изменений предопределяет проявление нарушений в функционировании различных органов и систем [2].

В первую очередь симптомы эстрогендефицитного состояния проявляются нейровегетативными расстройствами и психоэмоциональными нарушениями. Восприятие женщиной симптомов гипоестрогенного состояния как признака старения, конца специфической биологической функции женского организма оказывает влияние на ее поведение. У ряда пациенток (до 10%) наблюдается депрессия, которая является одним из наиболее тяжелых и с трудом поддающихся лечению симптомов. У 13% пациенток отмечаются невротические расстройства, которые проявляются плаксивостью, приступами раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей. Выделяют несколько вариантов поведения при климактерическом синдроме (КС): безразличное поведение, приспособление, активное преодоление, невротическое поведение [3, 4].

Важными факторами в развитии психоэмоциональных нарушений у пациенток при КС являются психотравмы, стрессы, особенности социального статуса (семейное

положение, материальная обеспеченность, наличие работы, взаимоотношения с детьми, мужем, друзьями), самоуважение, жизненная удовлетворенность, качество сексуальных отношений (наличие партнера, нарушения в половой сфере), психические расстройства в анамнезе. При этом социальные факторы могут либо способствовать адаптации женщины в переходный жизненный период, либо затруднять ее [4, 5].

Назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при симптомах КС патогенетически оправданно.

Многие исследователи считают, что МГТ оказывает положительный эффект на климактерические нервно-психические нарушения, уменьшая тревогу, раздражительность, утомляемость. Считается, что эти нарушения связаны с гипоестрогенией и в определенной степени обусловлены различными социальными факторами [1, 6].

Необходимо отметить, что для МГТ имеется ряд противопоказаний. Зачастую женщины перименопаузального возраста имеют пул гинекологической и экстрагенитальной патологии, ограничивающей применение МГТ: повышенный риск инсульта, тромбоэмболических осложнений, онкологической патологии. Возможен отказ пациентки от гормональной терапии вследствие гормонофобии. Таким образом, появляется необходимость для альтернативной, негормональной терапии нейровегетативных нарушений у женщин с КС.

К альтернативным вариантам терапии психоэмоциональных расстройств, возникающих при КС, относят применение психотропных препаратов, фито-, психотерапию и пропаганду здорового образа жизни [7].

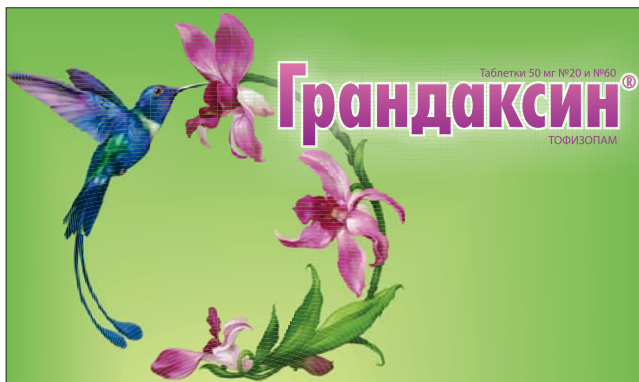
При отказе пациенток от МГТ или наличии противопоказаний возможно применение у такой категории больных нейролептиков и транквилизаторов (например, тофизопам, дикалия клоразепат, метофенат, перфензин и др.), оказывающих действие на гипоталамические структуры. При использовании этих препаратов удается предотвратить или купировать вегетативно-сосудистые и пограничные психические климактерические расстройства. Однако, помимо требований к эффективной коррекции нейровегетативных расстройств и психоэмоциональных нарушений, применение препарата не должно сопровождаться возникновением зависимости и синдромом отмены.

Уменьшение вегетативной симптоматики КС возможно при лечении бензодиазепинами. При этом миорелаксация, сонливость и снижение внимания значительно ограничивают применение препаратов этой группы у достаточно молодых и социально активных женщин. Практически лишен этих побочных эффектов препарат из подгруппы атипичных бензодиазепинов – тофизопам [8].

Тофизопам, 2,3-бензодиазепин (2,3-BDZs), представляет собой уникальный препарат среди ЦНС-активных соединений. Хотя у тофизопам и классических 1,4-бензодиазепинов общая химическая основа. В экспериментах на животных установлено, что тофизопам не связывается в ЦНС ни с 1–4 бензодиазепиновыми, ни с ГАМК-рецепторами (ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота), но потенцирует связывание других бензодиазепинов с бензодиазепиновыми рецепторами [9, 10]. Показано, что места связывания тофизопам локализованы исключительно на базальных ганглиях. Предполагается, что 2–3 бензодиазепины в основном связываются с проекциями нейронов стриатума [11]. Тофизопам обладает также смешанными особенностями как агонистов, так и антагонистов дофамина [12].

***Частую женщины пременопаузального возраста имеют пул гинекологической и экстрагенитальной патологии, ограничивающей применение МГТ: повышенный риск инсульта, тромбэмболических осложнений, онкологической патологии***

Тофизопам – нейролептик без седативно-гипнотического и миорелаксирующего эффектов. Тофизопам не ухудшает психомоторные и интеллектуальные функции, как это делают другие бензодиазепины. В отличие от них тофизопам обладает мягкой когнитивно-стимулирующей активностью. Он является также мощным препаратом при уменьшении вегетативных симптомов, сопровождающих тревожные расстройства [11]. Тофизопам не обладает противосудорожными свойствами и даже в субтоксических дозах не оказывает седативного эффекта [13]. И только такие субтоксические дозы усиливают действие барбитуратов и этанола. Применение дозы тофизопам выше 200 мг/кг у экспериментальных животных вызывало эффекты, аналогичные нейролептикам (например, каталепсия, усиление действия стимуляторов и т. д.) [12].



## ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

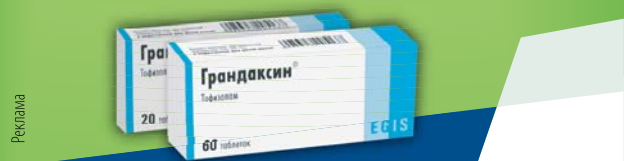
**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)**

**Форма выпуска.** Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.**

Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатии, нервные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **Способ применения и дозы.** Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза.

**Противопоказания.** Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. **С осторожностью.** Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. **Побочные эффекты.** Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».  
Представительство в России.  
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.  
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»  
[facebook.com/medicalboard](https://facebook.com/medicalboard)



Наша группа в «ВКонтакте»  
[vk.com/med\\_sovetpro](https://vk.com/med_sovetpro)

Этот уникальный фармакологический профиль препарата представляет определенный интерес при лечении психозов. Только нейролептики способны адекватно улучшить симптомы психотического эпизода. Если препараты использовать постоянно, повторения такого эпизода можно замедлить или даже предотвратить. Однако лечение классическими антипсихотическими препаратами затрудняется вследствие побочных эффектов: негативное воздействие на внимание, концентрацию, познание и память [9].

Имеются данные о безопасности и эффективности терапии тофизопамом климактерических расстройств [14], в т. ч. и при хирургической менопаузе [15].

Применение тофизопама улучшает качество жизни женщин с вегетативными нарушениями [14]. Применение препарата у пациенток с климактерическими расстройствами возможно как в сочетании с гормональными препаратами, так и в качестве монотерапии.

Тофизопам выпускается в таблетках по 50 мг и назначается по 1–2 таблетки 1–3 р/сут. При эпизодическом применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза – 300 мг (до 6 таблеток в день).

После приема внутрь концентрация тофизопама достигает максимума в плазме приблизительно через 2 часа. Основные метаболиты: R-Тофизопам образуется при участии фермента катализировать CYP2C9 и S-Тофизопам – при участии CYP3A4. Выведение из организма происходит в первую очередь путем глюкоронидации [16].

Показано вегетокорректирующее и анксиолитическое действие тофизопама у женщин в период перименопаузы с выраженными вегетативными симптомами и наличием тревожных и депрессивных расстройств [15]. Длительность непрерывного курсового применения тофизопама в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при КС и хирургической менопаузе может продолжаться до 3 мес. [15].

При изучении сравнительной эффективности терапии климактерических психических расстройств невротического уровня тофизопамом, диазепамом, мебикаром и метофенатазом было выявлено, что тофизопам оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени тревожно-депрессивного вариантов. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления КС в рамках астенического варианта и чаще, чем мебикар, купировал проявления тревожно-депрессивного варианта собственно климактерических психических расстройств. С помощью тофизопама удавалось в течение 1,5–2 недель купировать или значительно ослабить вегетативно-сосудистые проявления КС (вагоинсулярные кризы урежались в 4–6 раз) и выраженные астенические проявления. Отмечено, что в большей степени тофизопам оказывал влияние на гипостеническую, по сравнению с гиперстенической, симптоматику. В процессе терапии происходило исчезновение быстрой утомляемости, вялости, патологической сонливости пациенток. У большинства из них восстанавливался ночной сон, купировались агрипнические расстройства (отсутствие чувства сна

с утратой привычного ощущения отдыха, свежести после пробуждения) вследствие урежения «приливов» в ночное время и собственно транквилизирующего эффекта. Наряду с этим, происходило восстановление комфортных взаимоотношений с окружающими, урежение конфликтов. При использовании тофизопама у пациенток с тревожно-депрессивным вариантом КС уже через 5–6 дней появились первые признаки нормализации настроения, исчезновения эмоциональной лабильности и расстройств тревожного ряда (от генерализованных до панических атак), исчезновение или смягчение депрессивных феноменов. Следует отметить, что при применении тофизопама была отмечена его малая эффективность в лечении истерических расстройств в рамках истерического варианта КС [17, 18].

**При изучении сравнительной эффективности терапии климактерических психических расстройств невротического уровня тофизопамом, диазепамом, мебикаром и метофеназатом было выявлено, что тофизопам оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени тревожно-депрессивного вариантов**

В сравнении с иными транквилизаторами, традиционно используемыми при терапии КС, тофизопам оказался препаратом, вызывавшим наименьшее число побочных эффектов. Кроме того, проведенные исследования показывают, что купирование собственно климактерических психических расстройств с помощью тофизопама начинается в среднем на 4,5 дня раньше по сравнению с мебикаром и метофеназатом. Отличительной чертой дей-

ствия тофизопама оказалась и его хорошая переносимость пациентками, отсутствие влияния на качество жизни, возможность применять его в дневное время и при интенсивной работе [17].

Учитывая данные о хронической ишемии головного мозга как этиопатологического фактора артериальной гипертензии (АГ), представляют интерес исследования, посвященные терапии психоэмоциональных нарушений у больных с АГ. При назначении тофизопама пациентам (обоих полов) в возрасте 40–50 лет (критерии включения от 40 до 50 лет, наличие АГ 1 ст., риск 2 в соответствии с диагностическими критериями Всероссийского научного общества кардиологов, хроническая ишемия мозга с легкими когнитивными расстройствами (значения по краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС не менее 24 баллов), легкие и умеренно выраженные тревожные расстройства (значения по шкале депрессии и тревоги Гамильтона HDRS/HARS не более 15 баллов)) по 50 мг 3 р/сут в течение 4 недель было выявлено снижение суммарного балла по шкале Гамильтона на 50% в сравнении с исходным (снижение выраженности вегетативных расстройств и уровня тревожности). Кроме того, на фоне терапии тофизопамом отмечалась стабилизация артериального давления, средние показатели составили  $140,1 \pm 1,2/85,4 \pm 0,9$  мм рт. ст. [19].

Таким образом, применение тофизопама в негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при КС является патогенетически обоснованным и эффективным. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие препарата в сочетании с отсутствием миорелаксации, седативного эффекта, зависимости позволяет рекомендовать тофизопам к использованию в составе моно- или комплексной терапии климактерических расстройств.



## ЛИТЕРАТУРА

- Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: ООО «Изд-во «Литера», 2009, 848 с.
- Гависова А.А., Твердикова М.А., Балушкина А.А. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений. *РМЖ*, 2009, 20: 408.
- Барденштейн Л.М., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Клиническая типология депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде. *Аллергология и иммунология*, 2005, 2(6): 269-275.
- Попов А.А., Изможерова Н.В., Ретюнский К.Ю., Огурцова Т.А. Возможность диагностики депрессивных расстройств в перименопаузе врачами первого контакта с помощью модифицированного менопаузального индекса. *Проблемы репродукции*, 2005, 1: 68-71.
- Торчинов А.М., Барденштейн Л.М., Умаханова М.М., Хархарова М.А. Современные аспекты депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*, 2006, 3: 34-38.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Патопсихология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе. *РМЖ*, 2003, 16(11): 22-26.
- Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*, 2004, 7: 344-347.
- Khan H, Kar SK. Tofisopam: Does this old molecule hold a new promise? *Indian journal of applied research*, 2014; 4(10): 419-420.
- Rundfeldt C, Socała K, Wlaź P. The atypical anxiolytic drug, tofisopam, selectively blocks phosphodiesterase isoenzymes and is active in the mouse model of negative symptoms of psychosis. *J. Neural. Transm.*, 2010, 117(11): 1319-1325.
- Saano V. Tofizopam selectively increases the action of anticonvulsants. *Med Biol*, 1986, 64(4): 201-206.
- Horvth EJ, Horvth K, Hmori T et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 2000, 60(4): 309-342.
- PetTicz L. Pharmacologic effects of tofisopam (Grandaxin). *Acta. Pharm. Hung.*, 1993, 63(2): 79-82.
- Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии*, 2009, 9: 44-48.
- Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие тофизопама в предклимактерическом периоде. *Врач*, 2010, 5: 52-57.
- Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Джобавва Э.М., Алиева Д.Н. Грандаксин в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе. *Проблемы репродукции*, 2005, 11(6): 67-69.
- Cameron MD, Wright J, Black CB, Ye N. In vitro prediction and in vivo verification of enantioselective human tofisopam metabolite profile. *Drug Metab. Dispos.*, 2007, 35(10): 1894-1902.
- Менделевич В. Д. Сравнительная эффективность терапии грандаксином психопатологических проявлений климактерического синдрома. *В мире лекарств*, 1999, 3-4: 14-17.
- Saano V, Tacke U, Sopanen L, Airaksinen MM. Tofisopam enhances the action of diazepam against tremor and convulsions. *Med Biol*, 1983, 61(1): 49-53.
- Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, 11: 88-90.