

Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами

Дорофеева О.А.¹, Метлина М.В.^{1,2}, Сюняков С.А.¹, Незнамов Г.Г.¹

¹ — ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

² — ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Резюме. В работе представлены результаты изучения влияния анксиолитика афобазола на показатели качества жизни (КЖ) больных с тревожными расстройствами. Установлено, что у больных с тревожными расстройствами имеется существенное снижение КЖ, оцениваемого по краткому опроснику ВОЗ (WHOQOL-BREF), по сравнению с показателями здоровых лиц. Показано позитивное влияние афобазола на КЖ больных с тревожными расстройствами. Выявлена взаимосвязь между терапевтическими изменениями показателей КЖ при применении афобазола и редукцией психопатологической симптоматики. Результаты исследования свидетельствуют о том, что афобазол является препаратом выбора для лечения тревожных расстройств в амбулаторных условиях, при которых важное значение имеет восстановление оптимального уровня социального функционирования и поддержание субъективной оценки КЖ пациента.

Ключевые слова: тревожные расстройства, качество жизни, анксиолитическое средство, афобазол, клинико-фармакологическое исследование

The effect of anxiolytic drug afobazole on the quality of life of patients with anxiety disorders

Dorofeeva O.A.¹, Metlina M.V.^{1,2}, Siuniakov S.A.¹, Neznamov G.G.¹

¹ — FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² — SBHF «Psychiatric Clinical Hospital named after Yu.V. Kannabikh», Moscow

Abstract. The results of the quality of life (QoL) changes study during fabomotizole treatment in patients with anxiety disorders are presented. The QoL indexes measured with WHOQOL-BREF questionnaire in patients with anxiety disorders are significantly decreased compared to healthy persons. Fabomotizole treatment is associated with both positive changes in QoL and anxiety symptoms reduction. Given the need to treat anxiety disorders in outpatient settings and importance to maintain patient's optimal social performance and QoL it is reasonable to use fabomotizole as the first line treatment.

Keywords: anxiety disorders, quality of life, anxiolytic, fabomotizole, clinical and pharmacological research

Автор, ответственный за переписку:

Дорофеева Ольга Анатольевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психофармакологии ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва; адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (495) 601-21-25; +7 (916) 167-25-94; e-mail: olga1118@yandex.ru.

Введение

Современные концептуальные представления о «качестве жизни» (КЖ), основанные на субъективной её оценке различными индивидами, в настоящее время являются общепринятой методической базой социологических, медицинских и, в том числе, фармакотерапевтических исследований [1, 2].

По определению ВОЗ, качество жизни — это «восприятие модели своего положения в жизни, в зависимости от культуральных особенностей и системы ценностей, и в связи с целями, ожиданиями и заботами» [3].

Особенную значимость проблема КЖ имеет для психиатрии, так как установлено, что у больных с психической патологией отмечается значительное ухудшение параметров КЖ, превышающее их снижение у пациентов с общемедицинскими заболеваниями [4]. С позиций социальной важности данный аспект особенно актуален для больных с неглубокими непсихотическими, невротическими и невротоподобными нарушениями, учитывая достаточную сохранность их критических возможностей, работоспособности и социального функционирования.

В клинико-психофармакологических и фармакотерапевтических исследованиях оценка КЖ в насто-

ящее время всё более часто применяется для характеристики свойств и особенностей терапевтического действия психотропных препаратов [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния на показатели КЖ больных с тревожными расстройствами афобазола — современного атипичного анксиолитика, одного из лидеров фармацевтического рынка России среди препаратов такого типа действия.

Материалы и методы исследования

Действие препарата изучалось у 30 больных с различными по структуре тревожными расстройствами (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст — $33,8 \pm 8,87$ лет): с генерализованными тревожными (ГТР) — 10 человек; тревожно-фобическими (ТФР) — 10 человек; и тревожно-ипохондрическими (ТИР) — 10 человек, расстройствами. Для работы отбирались больные без текущей соматической и неврологической патологии, алкогольной и лекарственной зависимости, не принимавшие психотропных и других лекарственных препаратов не менее чем 1 неделю до включения в исследование.

Клиническая картина психических нарушений у больных генерализованным тревожным расстройством (ГТР, код по МКБ-10 — F41.1) характеризовалась проявлениями свободно флотирующей тревоги, постоянного чувства эмоционального напряжения, раздражительностью, усиливающимися по незначительным поводам. Наряду с этим у большинства пациентов отмечались повышенная истощаемость, снижение работоспособности, ухудшение концентрации внимания, соматовегетативные проявления, нарушения сна.

Состояние больных с тревожно-фобическими нарушениями (ТФР, код по МКБ-10 — F40.01) характеризовалось сочетанием проявлений когнитивной и соматической тревоги, завершающейся на высоте её генерализации в определённых ситуациях охваченностью своим состоянием, танатофобией, выраженными соматовегетативными нарушениями, разнообразными парестезиями и алгиями.

Психические расстройства у больных с тревожно-ипохондрическими расстройствами (ТИР, код по МКБ-10 — F45.2) характеризовались тревожной охваченностью своим состоянием с преобладающим когнитивным характером тревоги, ипохондрической интроспекцией и рефлексией, страхами ипохондрического содержания, патологическими телесными сенсациями с ипохондрической активностью. Панические расстройства обуславливались навязчивыми страхами или доминирующими в сознании мыслями о наличии или возможном развитии неизлечимого заболевания.

По основным демографическим показателям (возраст, пол) группы больных достоверно не различались.

Принципиальная схема исследования включала 7-дневный скрининговый этап и курсовую терапию афобазолом в течение 14 дней, с контрольной оценкой состояния до начала и в последний день терапии.

Афобазол (фабомотизол) — атипичный анксиолитик, являющийся по химической структуре производным бензоимидазола. Механизм действия афобазола связан с восстановлением стресс-индуцированного падения связывающей способности ГАМК-А-рецептора, нарушенного при тревожных расстройствах, взаимодействием с сигма-1, мелатониновыми (MT3 и MT1) рецепторами, регуляторным участком MAO-A [6, 7]. Препарат применялся в суточной дозе 30 мг, распределённой на 3 приёма в течение дня.

Методики

Шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами», позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики [8]. Ранее разработанные подходы к специальной группировке симптомов дают возможность оценить клинко-фармакологические эффекты препаратов: анксиолитический (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность), влияние на показатели психической активности (повышенная истощаемость, апатичность, безразличие, психомоторная заторможенность), стимулирующий/седативный (дневная сонливость), антигипотимический (пониженное настроение, суточные колебания настроения, локализованные витальные ощущения), антиневротический (сенестопатии, фобические расстройства, идеаторные навязчивости, сверхценные образования), гипнотический (нарушения засыпания и расстройства глубины и длительности ночного сна), вегетотропный (головные боли, тахикардия, потливость, сухость во рту, лабильность вазомоторов).

Шкала для оценки тревоги Гамильтона (НАМА) — объективная и валидизированная методика, позволяющая провести количественную оценку степени выраженности тревоги [9].

Шкала субъективной оценки астении (MFI-20), предназначенная для количественной оценки выраженности астении [10], а также **Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)**, позволяющая получить в динамике субъективную интегральную оценку тяжести астенических нарушений [11].

Шкала общего клинического впечатления (CGI), используемая для оценки эффективности и выраженности побочных эффектов препаратов и позволяющая количественно оценить изменение

в процессе лечения показателей эффективности и выраженности побочных эффектов [12].

Краткий опросник для оценки КЖ ВОЗ (WHOQOL-BREF). С помощью опросника осуществляется оценка четырех «субсфер», отражающих различные аспекты, определяющие КЖ: 1) физическое и психическое благополучие, включающие влияние физической боли на КЖ, повседневное функционирование, уровень активности и энергии в быту, ночной сон; 2) самооценка, к которой относится чувство удовлетворённости своей жизнью, самооценка способности концентрировать внимание, своей внешности, а также наличие отрицательных эмоций; 3) микросоциальная поддержка, характеризующая личные взаимоотношения, удовлетворённость сексуальной активностью и поддержкой друзей; 4) социальное благополучие, где оценивается физическая безопасность и защищённость, достаточность финансовых ресурсов, медицинская и социальная помощь (доступность и качество), возможность приобретения новой информации и навыков, возможность отдыха и развлечений, а также удовлетворённость окружающей средой. Кроме того, отдельно интегрально оценивается уровень КЖ в целом [13].

Статистическую обработку данных проводили с использованием общей линейной модели непараметрических критериев Уилкоксона, Манна-Уитни и корреляционного анализа методом Спирмена, регрессионного анализа. При проведении статистических расчётов использовались уровни достоверности при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$. Статистические расчёты производились при помощи программ Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные о динамике показателей состояния больных с тревожными расстройствами, зарегистрированные на 14-й день терапии афобазолом. Они подтверждают ранее установленные закономерности особенностей действия препарата в виде избирательной его направленности на тревогу и связанную с ней симптоматику, на астенические нарушения, без терапевтически значимого влияния на структуру более сложных невротических и неврозоподобных расстройств с когнитивным характером тревоги, проявлениями агорафобии и избегающего поведения, гетерономными телесными ощущениями и ипохондрической активностью [14, 15]. Этим объясняются и более значительные позитивные изменения под влиянием афобазола состояния больных с простой структурой тревожных расстройств при ГТР, по сравнению с его действием при структурно сложных состояниях — ТФР и ТИР (табл. 1).

По показателям подшкалы «Общее улучшение» шкалы CGI в результате терапии афобазолом очень большое и большое улучшение отмечалось у 100% больных с ГТР, у 50% — с ТФР и у 30% — с ТИР.

Таким образом, подтверждаются данные спектральных характеристик афобазола в виде сочетания избирательного анксиолитического действия со стимулирующим компонентом.

Анализ оценки КЖ исследованных больных с различными по структуре тревожными расстройствами до начала терапии афобазолом свидетельствует о том, что показатели отдельных компонентов, а также средний суммарный показатель КЖ у них достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 1

Терапевтические изменения показателей психического состояния больных с тревожными расстройствами на 14-й день терапии афобазолом

Показатели	Выраженность изменений		
	ГТР	ТФР	ТИР
Тревожные расстройства ¹	0,69±0,22**	0,32±0,49	0,33±0,4*
Астенические расстройства ¹	0,41±0,51*	0,5±0,4*	0,4±0,48*
Расстройства настроения ¹	0,44±0,45*	0,32±0,47	0,18±0,61
Расстройства сна ¹	0,86±0,33	0,20±0,56	0,43±0,46
Дневная сонливость / уровень бодрствования ¹	0,45±0,50	0,25±0,64	0,23±0,58
Невротические, неврозоподобные расстройства ¹	0,69±0,39	0,57±0,33	0,07±0,51
Вегетативные расстройства ¹	0,44±0,58	0,57±0,38	0,36±0,31
Шкала тревоги Гамильтона (НАМА)	0,75±0,1**	0,48±0,32*	0,35±0,15*
Шкала самооценки выраженности астении (MFI-20)	0,26±0,24*	0,06±0,4	0,2±0,12*
Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	2,5±4,16*	0,86±1,08	0,74±0,82*

Примечания: Показатели — (Do-Dn)/ Do (где Do — значение до начала, а Dn — в последний день терапии) — приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, а δ — стандартное отклонение), достоверные различия (критерий Манн-Уитни), * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$.¹ — соответствуют группировке симптомов шкалы ШОВС, приведённой в разделе методики.

При этом обращает на себя внимание то, что исходные показатели КЖ больных всех трёх групп сопоставимы, однако выявляются статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по параметру микро-социальной поддержки, свидетельствующие о более низкой оценке личных взаимоотношений, удовлетворенности сексуальной активностью и поддержкой друзей больными ТИР по сравнению с больными ГТР и ТФР. Также имеется тенденция к снижению всех показателей у больных с клинически более

сложными и выраженными тревожными нарушениями (ТИР).

Установлено, что терапия афобазолом по-разному влияет на показатели КЖ у больных с разной структурой тревожных расстройств.

У больных ГТР регистрируются статистически достоверные позитивные изменения в оценке физического и психического благополучия, включающие влияние на КЖ физической боли, повседневное функционирование, уровень активности и энергии в

Таблица 2

Показатели КЖ у больных с тревожными расстройствами и у здоровых лиц

Показатели	Значения показателей	
	М	σ
ГТР		
Физическое и психическое благополучие	50,36**	9,37
Самовосприятие	49,17**	7,86
Микросоциальная поддержка	58,33** ¹	19,0
Социальное благополучие	54,69**	11,71
Средний суммарный показатель качества жизни	74,40**	6,77
ТФР		
Физическое и психическое благополучие	53,21**	12,72
Самовосприятие	50,00**	6,97
Микросоциальная поддержка	55,83** ¹	14,93
Социальное благополучие	52,81**	7,96
Средний суммарный показатель качества жизни	74,50**	7,44
ТИР		
Физическое и психическое благополучие	50,71**	6,93
Самовосприятие	47,92**	12,25
Микросоциальная поддержка	40,83** ¹	16,44
Социальное благополучие	49,38**	10,16
Средний суммарный показатель качества жизни	70,40**	5,63
Тревожные расстройства (суммарные данные)		
Физическое и психическое благополучие	51,43**	10,21
Самовосприятие	49,03**	9,52
Микросоциальная поддержка	51,67**	18,88
Социальное благополучие	52,29**	10,48
Средний суммарный показатель качества жизни	73,1**	6,29
Здоровая популяция		
Физическое и психическое благополучие	73,5**	18,1
Самовосприятие	70,6**	14,0
Микросоциальная поддержка	71,5**	18,2
Социальное благополучие	75,1**	13,0
Средний суммарный показатель качества жизни	91,3**	6,73

Примечания: ¹ — достоверность различий ТИР по сравнению с ТФР, ГТР; * — достоверность различий тревожных расстройств по сравнению со здоровой популяцией — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$; данные здоровых лиц — Interpreting the WHOQOL-Brèf: Preliminary Population Norms and Effect Sizes, Social Indicators Research, May 2006; 77: 1: 37-59.

быту и качество ночного сна, а у больных ТФР и ТИР — социального благополучия, с повышением оценки своей физической безопасности и защищённости, достаточности финансовых ресурсов, медицинской и социальной помощи, её доступности и качества, возможности приобретения новой информации и навыков, возможности отдыха и развлечений, а также удовлетворенности окружающей средой. При ГТР отмечается также достоверное улучшение суммарного показателя КЖ.

Выявлена статистически достоверная положительная динамика в оценке микросоциальной поддержки, социального благополучия, а также улучшение суммарного показателя КЖ больных с тревожными расстройствами при анализе по группе в целом (табл. 3).

При анализе суммарных данных по всей группе исследованных больных в целом выявлена взаимосвязь между терапевтическими изменениями при применении афобазола показателей КЖ и психопатологической симптоматикой¹. Установлена отчётливая связь улучшения самовосприятия с редукцией тревоги ($r = 0,373$), аффективной лабильности ($r = 0,436$), нарушений сна ($r = 0,378$), вегетативных нарушений в виде цефалгий ($r = 0,359$). Улучшение показателей социального благополучия коррелировало с антиастеническим эффектом препарата ($r = 0,331$) и редукцией астенической симптоматики по шкале MFI-20 ($r = 0,369$), а также локализованных витальных ощущений ($r = 0,308$), вегетативной симптоматики в виде головных болей ($r = 0,354$) и тошноты ($r = 0,424$). Кроме того, отмечалась достоверная связь

Таблица 3

Влияние афобазола (30 мг в сутки) на показатели КЖ у больных с разными по структуре тревожными расстройствами

Показатели качества жизни	Выраженность показателей			
	Фон		14-й день терапии	
	М	σ	М	σ
ГТР				
Физическое и психическое благополучие	50,36	9,37	63,93*	9,24
Самовосприятие	49,17	7,86	47,50	7,95
Микросоциальная поддержка	58,33	19,0	61,67	23,92
Социальное благополучие	54,69	11,71	59,38	15,12
Средний суммарный показатель качества жизни	74,40	6,77	79,70*	5,14
ТФР				
Физическое и психическое благополучие	53,21	12,72	51,07	9,04
Самовосприятие	50,00	6,97	54,58	10,61
Микросоциальная поддержка	55,83	14,93	61,67	17,56
Социальное благополучие	52,81	7,96	58,75*	7,76
Средний суммарный показатель качества жизни	74,50	7,44	77,60	8,32
ТИР				
Физическое и психическое благополучие	50,71	6,93	48,57	8,33
Самовосприятие	47,92	12,25	45,83	12,77
Микросоциальная поддержка	40,83	16,44	47,50	19,02
Социальное благополучие	49,38	10,16	52,50*	9,04
Средний суммарный показатель качества жизни	70,40	5,63	71,10	7,42
Общая группа				
Физическое и психическое благополучие	51,43	10,21	54,52	11,33
Самовосприятие	49,03	9,52	49,31	11,48
Микросоциальная поддержка	51,67	18,88	56,94*	21,78
Социальное благополучие	52,29	10,48	56,88**	11,73
Средний суммарный показатель качества жизни	73,10	6,29	76,13**	8,70

Примечания: достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона), * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$; М — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение.

между динамикой интегрального показателя КЖ и улучшением настроения ($r = 0,394$), уменьшением выраженности фобий ($r = 0,379$), головной боли ($r = 0,338$) и гипертензии ($r = 0,394$).

Для субсферы 2 (самовосприятие) (А) и 4 (социальное благополучие) (Б) установлены при использовании регрессионного анализа высокие коэффициенты детерминации ($R^2 = 0,61$ и $0,64$ соответственно) терапевтических изменений показателей КЖ больных и психопатологической симптоматики при применении афобазола (рис. 1).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных с тревожными расстройствами отмечается существенное снижение КЖ, оцениваемого по краткому опроснику ВОЗ (WHOQOL-BREF), по сравнению с показателями здоровых лиц, при тенденции к ухудшению показателей такой самооценки при усложнении структуры тревожных нарушений (при ТИР). Принципиально эти данные соответствуют описанным ранее закономерностям [16]. Показано, что афобазол оказывает позитивное влияние на КЖ больных

с тревожными расстройствами, наиболее выраженное у больных ГТР, при котором наиболее полно реализуется терапевтическое действие препарата [17]. Установлена взаимосвязь влияния афобазола на КЖ с редукцией психопатологической симптоматики у исследованных больных. Однако у больных со сложной структурой тревожных расстройств также имеются позитивные изменения отдельных параметров КЖ. Динамика показателей социального благополучия у больных ТФР и, особенно, ТИР, вероятно связанная с активирующим действием афобазола, что можно предположить по результатам корреляционного анализа, играет существенную роль в оценке социальных параметров, а также удовлетворенности окружающей средой у данной группы пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что афобазол даже при проведении короткого курса терапии является препаратом выбора для лечения тревожных расстройств в амбулаторных условиях, при которых важное значение имеет восстановление оптимального уровня социального функционирования и поддержание субъективной оценки КЖ пациента.

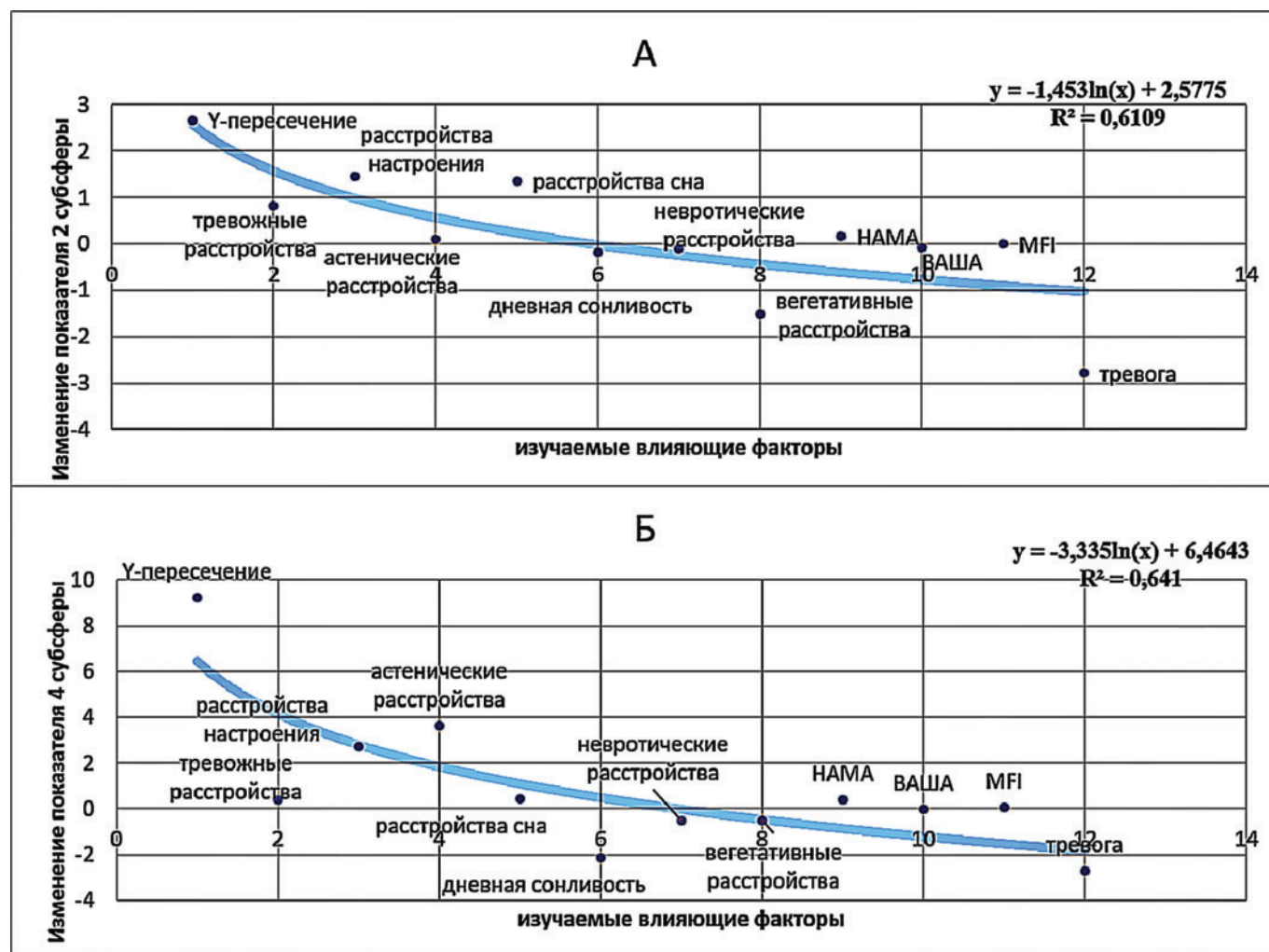


Рис. 1. Зависимости терапевтических изменений показателей качества жизни от динамики психопатологической симптоматики при применении афобазола

Литература

1. *Bowling A.* Measuring health: a review of quality of life measurement scales. // Maidenhead: Open University Press. 2004; 224.
2. *Ritsner M.S., Awad A.G.* Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders: new perspectives on research and treatment. // New York: Springer, 2007; 388.
3. WHOQOL Group. The development of Life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J., Kuyken W. (eds). Quality of Life assessment: international perspectives. // Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1994; 41—57.
4. *Тиганов А.С.* Круглый стол. Качество жизни: методологические проблемы и перспективы исследования / А.С.Тиганов // Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. — М., 1994. — С. 166-180.
5. *Незнамов Н.Г., Иванов М.В., Мазо Г.Э. и др.* Динамика показателей качества жизни больных шизофренией в процессе лечения rispипептом // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 5: 194—195.
6. *Середенин С.Б., Воронина Т. А., Незнамов Г.Г. и соавт.* / Фармакогенетическая концепция анксиолитического эффекта. // Вестник АМН, 1998; 11: 47—52.
7. *Середенин С.Б., Воронин М.В.* Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 1: 3—11.
8. *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; 69.
9. *Hamilton M.* — The assesment of anxiety states by rating. // Br. Soc. Med. Psychol. 32:1959; 50—55.
10. *Smets E.M.A., Garssen, Bonke J.C., J. M. De Haes.* The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. // Journal of psychosomatic research, 1995: 39: 5: 315—325.
11. *Miller M.D., Ferris D.G.* Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale. // Fam Pract ResJ, 1993; 13: 15—24.
12. National Institute of Mental Health: 12- CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (Ed.). ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland, 1976; 217—222.
13. WHOQOL Group (1998). Development of World Health Organization WHOQOL-Bref quality of life assessment. // Psychl Med; 28: 551—558.
14. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э.* Новый селективный анксиолитик афобазол. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 105: 4: 48—54.
15. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др.* Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Экспериментальная клиническая фармакология. М.: 2001; 64: 2: 15—19.
16. *Spitzer R.* Health related qualitu of life in patients with mental disorders according to research in primary care II / Spitzer R., Kroenke K., Linzer M. // JAMA. 1995; 274: 1511—1517.
17. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Телешова Е.С. и др.* Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8: 4: 8—13.