

Новые возможности терапии вегетативных проявлений тревоги у гинекологических больных

О.И.Немченко

ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий, Москва

Тревожные расстройства чрезвычайно распространены в общей медицинской практике. Распространенность тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике достигает 15% [1]. Клинически они проявляются психическими и соматическими (вегетативными) симптомами, такими как беспокойство, чувство тревоги и страха, чувство внутреннего напряжения, повышенная раздражительность, бессонница.

Наиболее часто встречаются легкие тревожные расстройства типа ситуационно обусловленных личностных реакций, нозогенные расстройства (психогении, связанные с тяжелым соматическим заболеванием и методами его терапии) и генерализованные тревожные расстройства [2, 3]. Женщины страдают тревожными расстройствами в 2 раза чаще мужчин, и у них более вероятна хронизация психических нарушений [4]. Такие нарушения характерны для ряда гинекологических заболеваний – предменструального, (ПМС) постовариэктомического синдрома, климактерического, а также синдрома преждевременного истощения яичников. Известно, что на приеме у гинеколога, терапевта такие пациентки предъявляют многочисленные жалобы, не относящиеся непосредственно к нарушению деятельности собственно органов женской репродуктивной системы.

ПМС – один из самых загадочных нейроэндокринных синдромов. Еще в 1931 г. известный американский психиатр A.Frank впервые обратил внимание на связь выраженных эмоциональных и психических изменений у женщин со 2-й фазой менструального цикла, высокую частоту конфликтных ситуаций, создаваемых в это время женщинами в семье, на работе. Полное исчезновение симптомов после наступления менструации позволило отличить это состояние от душевного заболевания и дать ему название "предменструальная болезнь". A.Frank дал очень яркое и образное определение синдрома: "Предменструальная болезнь – чувство неопределимого напряжения, которое начинается за 7–10 дней до менструации и продолжается до начала менструального кровотечения. Женщина находит облегчение в совершении глупых и бессмысленных действий, но в отличие от психических больных испытывает угрызение совести по отношению к семье и осознает невыносимость своего поведения и поступков" [5].

Согласно современным представлениям, ПМС – это комплекс психических, поведенческих и соматических симптомов, появляющихся только в предменструальные дни [6]. Одним из крайне важных признаков ПМС является обязательный "светлый" промежуток после наступления менструаций, который продолжается не менее 7 дней. Данные о частоте ПМС значительно расходятся (от 20 до 80%), что, несомненно, связано с используемыми критериями его диагностики [7]. Частота ПМС не зависит от этнических и культуральных особенностей. В средиземноморских странах, Кении, Исландии и Новой Зеландии она составляет 8,2–12%. Полагают, что лишь 5% женщин, имеющих симптомы ПМС, нуждаются в лечении, так как у них последние носят выраженный характер, снижают качество жизни, нарушают работоспособность и социальные связи [8]. Пик частоты и выраженности проявлений ПМС приходится на репродуктивный возраст (20–40 лет).

Этиология и патогенез ПМС до конца не изучены. Подтверждение этому – многочисленные теории (около 50), пытающиеся объяснить его происхождение. Рандомизированные эпидемиологические исследования в настоящее время продолжаются. В частности, показано, что циклические изменения уровней гормонов яичников не являются основной причиной ПМС: отсутствуют различия в суточных уровнях эстрадиола и прогестерона у женщин с ПМС и без такового; уровни метаболитов прогестерона, обладающие анксиогенным (вызывающим депрессию, тревогу, негативные изменения настроения) действием, не отличаются у женщин с ПМС и без него; использование антагониста прогестерона Ru-486 не влияло на выраженность симптомов ПМС. В настоящее время доказано, что эстрогены и прогестерон оказывают значительное воздействие на ЦНС путем геномного механизма (взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами) и негеномного прямого влияния на мембранную функцию нейронов и синаптогенез, причем не только в центрах, осуществляющих регуляцию репродуктивной функции, но и в лимбических отделах мозга, ответственных за эмоции и поведение. При этом эффект половых гормонов противоположный. Эстрогены, потенцируя серотонинергическую, норадренергическую и опи-

тергическую активность в этих отделах мозга, оказывают "возбуждающее" действие и положительно влияют на настроение. Прогестерон, точнее ряд его активных метаболитов (аллопрегнениолон, прегнениолон и прегнениолонсульфат), воздействуя на ГАМКергические механизмы, оказывают анксиогенное действие, что у части женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу. Однако изменения уровня половых гормонов, наблюдающиеся в лютеиновую фазу менструального цикла, не могут прямым путем приводить к возникновению симптомов ПМС, так как отмечаются у всех женщин. В основе патогенеза заболевания лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов, возможно, генетического происхождения, как бы нейробиологическая "уязвимость" этих женщин, предрасположенных к возникновению симптомов ПМС в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые могут усугубляться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий. Вероятно, развитие ПМС – результат взаимодействия между циклическими изменениями уровня яичниковых стероидов и центральными нейротрансмиттерами: серотонином, бета-эндорфином, ГАМК (А, В), вегетативной нервной системой, ответственной за развитие "соматических симптомов". Изменение уровня половых стероидов играет лишь роль триггерного механизма в развитии симптомов ПМС [8].

При обследовании пациенток с ПМС нужно помнить, что многие соматические и психиатрические заболевания обостряются в предменструальные дни. Очень важно уточнить время начала заболевания (пубертатный период, беременность, использование гормональной контрацепции, оперативные вмешательства, в том числе перевязка маточных труб). Необходимо выявить также его взаимосвязь с другими психосоматическими нарушениями и психическими заболеваниями (эндогенная депрессия, послеродовая депрессия, синдром панических атак, тревожные нарушения). В случае необходимости показана консультация психоневролога или психиатра. Перед началом обследования пациентки осмотр ее гинекологом осуществляется дважды – в середине фолликулиновой фазы и лютеиновую фазу, когда симптомы наиболее выражены. Диагностика овуляции осуществляется с помощью определения пика

уровня лютеинизирующего гормона (например, с помощью теста на овуляцию "Clear plan") в середине цикла или уровня прогестерона между 19–22-м днем 28-дневного менструального цикла. Во время обследования должны быть исключены все гормональные средства, включая гормональную контрацепцию (использование только барьерных методов). В дополнение к перечисленным исследованиям, помимо развернутых общих анализов крови и мочи, необходимо провести исследование функции щитовидной железы, биохимических параметров, включая печеночные пробы. Исследование функции щитовидной железы необходимо, поскольку при ее заболеваниях, даже при субклинической форме гипотиреоза, нарушаются нейроэндокринные процессы, функции важнейших нейротрансмиттеров, циркадные ритмы в организме и поэтому нередко отмечаются симптомы, сходные с таковыми ПМС. Нужно помнить, что такие нарушения, как анемия, гипогликемия, а также ряд заболеваний (инфекции, эндометриоз, поликистозные яичники и др.), могут сопровождаться сходными симптомами. Ежедневная регистрация симптомов пациентками в течение как минимум двух последовательных менструальных циклов является крайне важной для диагностики ПМС, так как позволяет не только выявить взаимосвязь симптомов с менструальным циклом, что важно для уточнения диагноза, но и определить, какие из них являются наиболее тяжелыми субъективно. Наиболее часто встречающиеся симптомы ПМС: гнев, беспокойство, вздутие живота или прибавка массы тела, отеки, замешательство, грусть, чувство безнадежности, снижение концентрации внимания, уменьшение чувства собственного достоинства, снижение интереса к обычным повседневным делам, усталость, повышенный аппетит, переедание, желудочно-кишечные жалобы, головная боль или мигрень, раздражительность или апатия, перепады настроения, боль в суставах и мышцах, бессонница, повышенная сонливость.

У 30–60% женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма развивается климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, являющийся осложнением естественного течения климактерического периода. В патогенезе климактерического синдрома основная роль принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими. Наиболее ранние и специфические проявления климактерического синдрома – так называемые приливы, отражающие нарушение в центральных механизмах, контролирующих синтез, и пульсирующий выброс нейропептидов гипоталамуса (люлиберин, тиреолиберин, кор-

тиколиберин и др.), которые участвуют в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в регуляции и формировании эмоционально-поведенческих реакций. При климактерическом синдроме проявляются имевшие место ранее нарушения в высших регуляторных центрах, что подтверждается наличием у значительного числа женщин отягощенной наследственности, сопутствующей экстрагенитальной патологии, и пароксизмальных вегетативных расстройств. Все симптомы климактерического синдрома делят на три группы: вегетативно-сосудистые, обменно-эндокринные и психические. К вегетативно-сосудистым симптомам относят встречающиеся у большинства женщин приливы (внезапное ощущение жара в области головы, шеи и верхней части туловища) и гипергидроз (повышенная потливость), а также тахикардию, головокружение, головную боль, симпато-адреналовые и вагоинсулярные кризы; к обменно-эндокринным – трофические изменения кожи, вульвы, влагалища и мочевого пузыря, гипергликемию, остеопороз. Психические расстройства также занимают важное место в клинической картине климактерического синдрома. По своим проявлениям они весьма разнообразны и неспецифичны. Это нашло отражение в терминологии – "климактерический невроз", "невроз тревоги", "психосоматический климактерический синдром", "психозноэндокринный климактерический синдром". Во всех этих случаях речь идет преимущественно о пограничных психических и психосоматических расстройствах. Особых климактерических психозов не существует. Основные проявления психических расстройств – вегетативные сдвиги в психической сфере (неустойчивость эмоциональной сферы, психической активности и работоспособности, влечений), а также сенестопатические нарушения. Характерна легкость возникновения изменений настроения. По незначительному поводу, а иногда и без такового могут появляться тоска с потерей интереса к окружающему, чувством бессилия и опустошенности или тревога и беспокойство. Очень часто пониженное настроение сопровождается недовольством, придирчивостью, капризностью. Значительно реже возникают состояния повышенного настроения с элементами экзальтированности и сентиментальности. Неустойчивость настроения и соответствующее ему поведение больных иногда напоминают таковые при истерическом психопатии. Психическая активность и работоспособность также очень лабильны. Они могут быть обычными, даже повышенными, однако внезапно может появиться чувство усталости, сопровождающееся затруднением концентрации внимания, невозможностью выполнять повседневную умственную работу. Столь же неустойчивы и влечения (аппетит, половое чувство и др.). У

многих больных наблюдаются расстройства сна. Характерные для климактерического синдрома вегетативные нарушения могут сочетаться с сенестопатиями (зуд, покалывание, неопределенные ощущения в разных областях тела). Такого рода сенестопатии нередко обуславливают развитие ипохондрических идей, например, мыслей об онкологических или каких-либо других тяжелых заболеваниях. В основе описанных психических расстройств лежат свойственные климактерическому синдрому эндокринные сдвиги и сопутствующие им вторичные соматические нарушения, в первую очередь вегетативные (например, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные расстройства), а также психогенные факторы. При климактерическом синдроме могут возникать и истинные психогенные реакции, связанные с чувствами и мыслями о катастрофическом старении и ожиданием соответствующих последствий, в первую очередь изменений в семейных отношениях. Обычно такие реакции характеризуются тревожно-депрессивным настроением. В этих случаях необходимо иметь в виду, что картиной, напоминающей психогенные реакции при климактерическом синдроме, могут начинаться и эндогенные психозы.

В последние годы отмечается рост оперативных вмешательств на половых органах, объем которых включает удаление яичников. После тотальной овариэктомии развивается обширный комплекс нервно-психических, вегетососудистых и обменно-эндокринных нарушений, обусловленных резким исключением гормональной функции яичников. В ответ на снижение уровня половых стероидов развивается закономерное повышение секреции гонадотропных гормонов. После овариэктомии концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови повышается на 5–7-й день после операции, а через 20–30 дней уровень содержания этих гормонов становится в 7–10 раз выше, чем у женщин в детородном возрасте, и уподобляется уровню, характерному для климактерического периода. Удаление яичников, проведенное в период естественной возрастной инволюции, усугубляет биологическую трансформацию организма и приводит к срыву защитно-приспособительных механизмов.

Вегетососудистые и нервно-психические симптомы возникают обычно через 2–3 нед после овариэктомии и достигают полного развития спустя 2–3 мес. Обратное развитие постовариэктомического синдрома происходит в первый год после операции, но у 25% женщин патологические симптомы сохраняются в течение 2–5 лет и более. В первые 2 года у 73% женщин преобладают нейровегетативные нарушения, у 16% – психоэмоциональные расстройства и у 11% – обменно-эндокринные. В последующие годы частота обменно-эндокринных нарушений возрастает, психоэмоциональные расстройства со-

храняются длительное время и уменьшается частота нейровегетативных нарушений. Особенно тяжело переносят удаление яичников женщины, прооперированные в переходном возрасте (45–50 лет). Затяжное и тяжелое течение имеет постовариэктомический синдром у женщин с экстрагенитальной патологией.

Удаление яичников выключает циклическую функцию с последующим нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений с развитием психовегетативного синдрома. Неоднозначность сдвигов в механизмах гормональных обратных связей определяет специфику вегетативных и психоэмоциональных расстройств после кастрации. Возникающий клинический симптомокомплекс сходен с таковым у больных с климактерическим синдромом.

Лечение перечисленных психоэмоциональных изменений длительное, сложное и начинаться должно с информирования пациентки о характере заболевания и необходимости изменения стиля ее жизни. Последнее включает: рекомендацию по ведению ежедневного дневника симптомов; поощрение регулярных физических упражнений, ограничение потребления сахара, соли и кофеина, переедания, употребления алкоголя. Кофеин может усилить беспокойство, раздражительность и смену настроений. Также он может увеличить напряжение в молочных железах. Алкоголь усиливает депрессию, истощает запасы витаминов группы В и минеральных солей в организме и нарушает обмен углеводов. Он также снижает способность печени утилизировать гормоны, что может привести к повышению уровня эстрогена. Необходимо включать в рацион питания много свежих фруктов и овощей, сырые семена и орехи, рыбу, птицу и цельнозерновые продукты. Потребление слишком большого количества диетических жиров может повлиять на эффективность работы печени. Некоторые виды говядины, птицы содержат небольшое количество искусственных эстрогенов. Слишком большое количество белков также может повысить потребность организма в минеральных солях. Перерывы между приемами пищи не должны быть длительными, потому что это может потенциально усилить проявления заболевания. Следует помнить, что физические упражнения снижают стресс, усиливая выделение эндорфина (естественный гормон, успокаивающий нервную систему).

Лечение проводит гинеколог или гинеколог-эндокринолог при участии в необходимых случаях психоневролога; оно осуществляется в амбулаторных условиях или стационаре в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома и типа вегетативных реакций. Различают немедикаментозную, медикаментозную негормональную и гормональную терапию.

Для лечения этих нарушений используют общий массаж, иглорефлексотера-

пию, гомеопатические и антигомотоксические, фитотерапевтические (различные седативные сборы лекарственных растений) препараты, физиотерапевтические (гидротерапию – обливание, хвойные и шалфейные ванны, контрастные ножные ванны, бальнеотерапию – жемчужные, кислородные, пенные и азотные ванны, больным с климактерическим синдромом в сочетании с миомой матки, эндометриозом, тиреотоксикозом – радоновые и йодобромные ванны, преформированные факторы: анодическую гальванизацию головного мозга, шейно-лицевой области, электрофорез на область верхних шейных симпатических ганглиев в сочетании с массажем воротниковой зоны, центральную электроаналгезию с фронтотастойдальным расположением электродов и др.), психотерапевтические методы, а также при неэффективности вышеперечисленных методов – психотропные противотревожные препараты. Основные требования к медикаментозной терапии: препараты должны купировать наиболее беспокоящие симптомы. В основном медикаментозная терапия является симптоматической.

Медикаментозное лечение психических расстройств зависит от клинических проявлений: при легких аффективных (депрессивных) состояниях показано назначение малых доз антидепрессантов и транквилизаторов; при отчетливых сенестоипохондрических расстройствах добавляют малые дозы нейролептиков.

Основным методом коррекции тревожных расстройств наряду с психотерапией является прием анксиолитических (противотревожных) препаратов. Транквилизаторы (от латинского "tranquillo", что означает "успокаивать") являются наиболее широко применяемыми психотропными средствами как в условиях стационара, так и для амбулаторного лечения. Транквилизаторы определяют как "лекарственные средства, подавляющие или способные уменьшать выраженность беспокойства, тревоги, страха и эмоциональной напряженности" [9].

Первыми использовавшимися чело-вечеством средствами с подобным эффектом были алкоголь и опиаты. В XIX веке начали применять бромиды, в XX веке – барбитураты и резерпин. Главный недостаток перечисленных соединений – отсутствие селективности (избирательности) их противотревожного действия. С середины XX века ведущее место в анксиолитической терапии занимают совершенно иные по строению и механизмам действия препараты – бензодиазепины и некоторые антидепрессанты, обладающие рядом недостатков. Действие их проявляется за счет уменьшения возбудимости подкорковых областей головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), ответственных за осуществление эмоциональных реакций, торможения взаимодействия этих структур с корой головного мозга, а также угнетения поли-

синаптических спинальных рефлексов. Кроме, собственно, анксиолитического, к основным клинико-фармакологическим эффектам транквилизаторов относятся излишне выраженный седативный, миорелаксирующий, противосудорожный, снотворный, вегетостабилизирующий, а также амнестический. Многие анксиолитики способны вызывать лекарственную зависимость. При несвоевременном прекращении их приема частота рецидивов достигает 40–60% [10]. Эти свойства препаратов выражены в различной степени.

Учитывая, что транквилизаторы не способствуют редукции симптоматики у пациентов с тревожно-депрессивными состояниями и не могут применяться более 2 мес из-за возможного развития лекарственной зависимости, в последнее время при тревожных расстройствах все чаще используют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [11–13]. Эти препараты особенно эффективны при сочетании тревожной и депрессивной симптоматики [9, 14]. Единственным, но существенным их недостатком является отсроченный по времени терапевтический эффект, который наступает не ранее, чем через 2 нед от начала приема адекватной дозы антидепрессанта. Поэтому на практике в первые 2–3 нед терапию этими препаратами сочетают с коротким курсом транквилизаторов.

Совершенствование рассматриваемой группы осуществляется в направлении создания препаратов с изолированными анксиолитическими свойствами, с минимальной выраженностью побочных эффектов и пригодных для продолжительной терапии.

Одним из таких представителей нового поколения анксиолитиков является отечественный препарат Афобазол. Его применение позволяет избежать таких характерных для лечения бензодиазепинами побочных эффектов, как гипноседативный и миорелаксирующий, а также атаксии. Афобазол имеет и другие преимущества: низкую токсичность, благоприятный профиль взаимодействия с другими лекарственными средствами, низкий риск лекарственной зависимости и синдрома отмены.

Афобазол получен в результате длительных экспериментальных поисков российскими учеными НИИ фармакологии РАМН и РГМУ им. Н.И.Пирогова. Афобазол является производным меркаптобензимидазола. Данный препарат препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании эмоционально-стрессовых реакций и приводящих к снижению доступности бензодиазепинового рецепторного участка для лиганда. Афобазол – "короткоживущее" лекарственное средство с периодом полувыведения $0,82 \pm 0,54$ ч и высоким клиренсом, обеспечивающим быстрое перераспределение препарата из

новый оригинальный
отечественный
препарат

ВСЁ СЛОЖИТСЯ!

абсолютно
селективный анксиолитик

небензодиазепинового
ряда

АФОБАЗОЛ®

НЕ ТОКСИЧЕН

НЕ ФОРМИРУЕТ

лекарственной
зависимости

НЕ РАЗВИВАЕТСЯ

синдром отмены

УСТРАНЯЕТ

- ✓ тревогу
- ✓ раздражительность
- ✓ плаксивость
- ✓ чувство беспокойства
- ✓ страх

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- ✓ генерализованные тревожные расстройства
- ✓ тревожные расстройства при заболеваниях:
сердечно-сосудистой системы,
органов дыхания, органов пищеварения
- ✓ неврастения
- ✓ расстройства адаптации

УЛУЧШАЕТ

память, способность к концентрации внимания

**ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА!**

Действие АФОБАЗОЛА отчётливо
наблюдается на 5-7 день от начала
лечения. Максимальный эффект
достигается к концу 4 недели лечения

ЗАО «МАСТЕРФАРМ»
Россия, 127473, г. Москва,
1-й Волконский пер., д. 11, стр. 2,
тел.: (495) 207-56-39,
отдел продаж - (495) 781-10-94

www.afobazol.ru



плазмы крови в ткани и органы. Доклинические исследования Афобазола продемонстрировали его анксиолитическое действие у стрессонеустойчивых животных при отсутствии седативного эффекта (в отличие от действия бензодиазепинов) у стрессоустойчивых особей. Оценка риска изменения толерантности и появления синдрома отмены при длительном применении Афобазола свидетельствует об еще одном кардинальном отличии его от бензодиазепинов. В эксперименте не установлено достоверного изменения поведения животных после отмены Афобазола, в то время как отмена диазепамов приводила к достоверному повышению агрессивности. Незначительность алергизирующего, мутагенного, тератогенного действия и репродуктивной токсичности у препарата свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности [15].

Афобазол прошел клинические испытания в психиатрических клиниках. Изучалось его влияние на разные по структуре тревожные расстройства. Клинические исследования этого препарата подтвердили его принципиальное отличие по эффективности от бензодиазепиновых транквилизаторов [16, 17]. Основным эффектом Афобазола является анксиолитический, сочетающийся с активирующим. В серии работ продемонстрирована высокая терапевтическая активность препарата при тревожных и тревожно-астенических состояниях [18–20].

Быстрый ответ и полный эффект наблюдали при тревожных (тревожно-фобических, тревожно-истерических, тревожно-сенситивных), истеро-конверсионных с органоневротическими проявлениями и неврастенических реакциях. Наибольшую эффективность Афобазол проявлял при тревожных расстройствах с выраженными психо-вегетативными нарушениями, в том числе алгическими. Проведенная оценка динамики болевого синдрома различной локализации позволила выявить достоверный регресс болей в области сердца, спины, головных болей и абдоминалий [18, 21].

У Афобазола отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром "отмены". Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожный) и легкого стимулирующего (активирующий) эффектов. Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), а следовательно, и соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные) симптомов, вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение) и когнитивных (трудности при concentra-

ции внимания, ослабление памяти) нарушений наблюдаются на 5–7-й день лечения Афобазолом. Максимальный эффект достигается к концу 4-й недели терапии и сохраняется в послетерапевтическом периоде в среднем в течение 1–2 нед. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям [18, 22].

Афобазол не обладает свойствами психомоторного стимулятора, вместе с тем он характеризуется умеренным активирующим действием, отражающимся на ряде психофизиологических показателей – сенсомоторных функциях, концентрации внимания, кратковременной зрительной памяти [18].

В качестве преимущества Афобазола рассматривается возможность его использования в адекватной терапевтической дозе с первого дня лечения. Отмечено увеличение числа респондеров среди пациентов, принимавших препарат по 30 мг/сут, по сравнению с теми, у которых суточная доза была в 2 раза меньше – 15 мг/сут [8]. Таким образом, внедрение в клиническую практику Афобазола – препарата, относимого к новому поколению анксиолитиков, позволяет избежать характерных для лечения бензодиазепинами побочных явлений: гипноседативного и миорелаксирующего эффектов, а также атаксии, которые могут ухудшать психическое, соматическое и социальное функционирование и усиливаться в связи с длительностью их применения, особенно у лиц пожилого возраста. Помимо хорошей переносимости Афобазол имеет и другие преимущества: низкую токсичность, простую схему применения, благоприятный профиль взаимодействия с другими лекарственными средствами, низкий риск развития лекарственной зависимости и синдрома отмены, что особенно важно с учетом доказанного роста потребления анксиолитиков больными с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями.

Было проведено комплексное исследование вегетативных нарушений у больных с ПМС и оценка терапевтической эффективности Афобазола как препарата с выраженной вегетотропной активностью для их коррекции. С целью выявления эффективности Афобазола для коррекции вегетативных нарушений препарат был назначен в виде монотерапии в течение 4-недельного курса (по 10 мг 3 раза в сутки). Анализ результатов исследования показал, что у больных ПМС по мере нарастания тяжести заболевания состояние исходного вегетативного тонуса в 1-ю фазу менструального цикла в большинстве случаев было представлено крайними его вариантами – выраженной парасимпатикотонией и симпатикотонией, которые ответственны за многие клинические проявления данного заболевания.

При исходной нормотонии, симпа-

тикотонии или смешанном вегетативном тонусе лечение Афобазолом было достаточно эффективно без предварительной подготовки симпатомиметиками. При симпатикотонии преобладают механизмы повышенной активности симпатoadренальной системы и чувствительности адренорецепторов, поэтому при лечении Афобазолом наблюдали наиболее хороший положительный клинический эффект. Следовательно, для оптимизации процесса лечения необходимо всесторонне учитывать функциональное состояние вегетативной нервной системы для индивидуального подбора сочетаний вегетокорректоров.

Учитывая механизмы развития клинических проявлений климактерического синдрома, в настоящее время целесообразным представляется выбор следующих стратегий терапии климактерических расстройств: гормональная, заместительная, психофармакологическая и психотерапевтическая. Две первые следует отнести к патогенетически ориентированным. С помощью гормональных препаратов, содержащих эстрогены и андрогены в различных пропорциях, а также нейрорептиков и транквилизаторов, оказывающих действие на гипоталамические структуры, удастся предотвратить или купировать вегетативно-сосудистые и пограничные психические климактерические расстройства.

Проведены исследования по оценке эффективности Афобазола при различных вариантах психопатологических климактерических расстройств в сравнении с другими психотропными препаратами, ранее использовавшимися и используемыми в лечении климактерического синдрома. Афобазол оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени – тревожно-депрессивного вариантов. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления климактерического синдрома в рамках астенического варианта и чаще, чем мебикар, купировал проявления тревожно-депрессивного варианта, собственно, климактерических психических расстройств. С помощью Афобазола удавалось в течение 1,5–2 нед купировать или значительно ослабить вегетативно-сосудистые и астенические проявления климактерического синдрома. Отмечено, что в большей степени Афобазол оказывал влияние на гипостеническую, по сравнению с гиперстенической, симптоматику. В процессе терапии происходило исчезновение быстрой утомляемости, вялости, патологической сонливости пациенток. У большинства восстанавливался ночной сон, купировались агрипнические расстройства вследствие урежения "приливов" в ночное время и, собственно, транквилизирующего эффекта. Наряду с этим происходило восстановление комфортных взаимоотношений с окружающими, урежение конфликтов. При использовании Афобазола у паци-

плазмы крови в ткани и органы. Доклинические исследования Афобазола продемонстрировали его анксиолитическое действие у стрессонеустойчивых животных при отсутствии седативного эффекта (в отличие от действия бензодиазепинов) у стрессоустойчивых особей. Оценка риска изменения толерантности и появления синдрома отмены при длительном применении Афобазола свидетельствует об еще одном кардинальном отличии его от бензодиазепинов. В эксперименте не установлено достоверного изменения поведения животных после отмены Афобазола, в то время как отмена диазепама приводила к достоверному повышению агрессивности. Незначительность аллергизирующего, мутагенного, тератогенного действия и репродуктивной токсичности у препарата свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности [15].

Афобазол прошел клинические испытания в психиатрических клиниках. Изучалось его влияние на разные по структуре тревожные расстройства. Клинические исследования этого препарата подтвердили его принципиальное отличие по эффективности от бензодиазепиновых транквилизаторов [16, 17]. Основным эффектом Афобазола является анксиолитический, сочетающийся с активирующим. В серии работ продемонстрирована высокая терапевтическая активность препарата при тревожных и тревожно-астенических состояниях [18–20].

Быстрый ответ и полный эффект наблюдали при тревожных (тревожно-фобических, тревожно-истерических, тревожно-сенситивных), истеро-конверсионных с органоневротическими проявлениями и неврастенических реакциях. Наибольшую эффективность Афобазол проявлял при тревожных расстройствах с выраженными психо-вегетативными нарушениями, в том числе алгическими. Проведенная оценка динамики болевого синдрома различной локализации позволила выявить достоверный регресс болей в области сердца, спины, головных болей и абдоминалий [18, 21].

У Афобазола отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром "отмены". Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожный) и легкого стимулирующего (активирующий) эффектов. Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), а следовательно, и соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные) симптомов, вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение) и когнитивных (трудности при concentra-

ции внимания, ослабление памяти) нарушений наблюдаются на 5–7-й день лечения Афобазолом. Максимальный эффект достигается к концу 4-й недели терапии и сохраняется в послетерапевтическом периоде в среднем в течение 1–2 нед. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям [18, 22].

Афобазол не обладает свойствами психомоторного стимулятора, вместе с тем он характеризуется умеренным активирующим действием, отражающимся на ряде психофизиологических показателей – сенсомоторных функциях, концентрации внимания, кратковременной зрительной памяти [18].

В качестве преимущества Афобазола рассматривается возможность его использования в адекватной терапевтической дозе с первого дня лечения. Отмечено увеличение числа респондеров среди пациентов, принимавших препарат по 30 мг/сут, по сравнению с теми, у которых суточная доза была в 2 раза меньше – 15 мг/сут [8]. Таким образом, внедрение в клиническую практику Афобазола – препарата, относимого к новому поколению анксиолитиков, позволяет избежать характерных для лечения бензодиазепинами побочных явлений: гипноседативного и миорелаксирующего эффектов, а также атаксии, которые могут ухудшать психическое, соматическое и социальное функционирование и усиливаться в связи с длительностью их применения, особенно у лиц пожилого возраста. Помимо хорошей переносимости Афобазол имеет и другие преимущества: низкую токсичность, простую схему применения, благоприятный профиль взаимодействия с другими лекарственными средствами, низкий риск развития лекарственной зависимости и синдрома отмены, что особенно важно с учетом доказанного роста потребления анксиолитиков больными с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями.

Было проведено комплексное исследование вегетативных нарушений у больных с ПМС и оценка терапевтической эффективности Афобазола как препарата с выраженной вегетотропной активностью для их коррекции. С целью выявления эффективности Афобазола для коррекции вегетативных нарушений препарат был назначен в виде монотерапии в течение 4-недельного курса (по 10 мг 3 раза в сутки). Анализ результатов исследования показал, что у больных ПМС по мере нарастания тяжести заболевания состояние исходного вегетативного тонуса в 1-ю фазу менструального цикла в большинстве случаев было представлено крайними его вариантами – выраженной парасимпатикотонией и симпатикотонией, которые ответственные за многие клинические проявления данного заболевания.

При исходной нормотонии, симпа-

тикотонии или смешанном вегетативном тоне лечение Афобазолом было достаточно эффективно без предварительной подготовки симпатомиметиками. При симпатикотонии преобладают механизмы повышенной активности симпатoadренальной системы и чувствительности адренорецепторов, поэтому при лечении Афобазолом наблюдали наиболее хороший положительный клинический эффект. Следовательно, для оптимизации процесса лечения необходимо всесторонне учитывать функциональное состояние вегетативной нервной системы для индивидуального подбора сочетаний вегетокорректоров.

Учитывая механизмы развития клинических проявлений климактерического синдрома, в настоящее время целесообразным представляется выбор следующих стратегий терапии климактерических расстройств: гормональная, заместительная, психофармакологическая и психотерапевтическая. Две первые следует отнести к патогенетически ориентированным. С помощью гормональных препаратов, содержащих эстрогены и андрогены в различных пропорциях, а также нейрореплетиков и транквилизаторов, оказывающих действие на гипоталамические структуры, удастся предотвратить или купировать вегетативно-сосудистые и пограничные психические климактерические расстройства.

Проведены исследования по оценке эффективности Афобазола при различных вариантах психопатологических климактерических расстройств в сравнении с другими психотропными препаратами, ранее использовавшимися и используемыми в лечении климактерического синдрома. Афобазол оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени – тревожно-депрессивного вариантов. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления климактерического синдрома в рамках астенического варианта и чаще, чем мебикар, купировал проявления тревожно-депрессивного варианта, собственно, климактерических психических расстройств. С помощью Афобазола удавалось в течение 1,5–2 нед купировать или значительно ослабить вегетативно-сосудистые и астенические проявления климактерического синдрома. Отмечено, что в большей степени Афобазол оказывал влияние на гипостеническую, по сравнению с гиперстенической, симптоматику. В процессе терапии происходило исчезновение быстрой утомляемости, вялости, патологической сонливости пациентов. У большинства восстанавливался ночной сон, купировались агрипнические расстройства вследствие урежения "приливов" в ночное время и, собственно, транквилизирующего эффекта. Наряду с этим происходило восстановление комфортных взаимоотношений с окружающими, урежение конфликтов. При использовании Афобазола у паци-

енток с тревожно-депрессивным вариантом климактерического синдрома уже через 5–6 дней появлялись признаки нормализации настроения, исчезновения эмоциональной лабильности и расстройств тревожного ряда (от генерализованных до панических атак), исчезновение или смягчение депрессивных феноменов [23].

Следовательно, можно утверждать, что предотвращению дисгармоничного течения климактерического периода у женщины в виде климактерических вегетативных и пограничных психических расстройств способствует выбор адекватной терапевтической стратегии. Афобазол можно отнести к препаратам, способным существенным образом улучшать психическое состояние пациенток.

Среди препаратов, назначаемых в комплексной терапии постовариэктомиического синдрома, достойное место занимает транквилизаторы. Было оценено влияние Афобазола на вегетосудистые и нервно-психические симптомы посткастрационного синдрома, по данным опроса, контроля артериального давления и частоты пульса в динамике.

Больным назначали Афобазол в суточной дозе 20 мг в 2 приема в утренние и дневные часы в течение 3 нед в виде монотерапии. Во время приема препарата пациентки вели дневник наблюдения, в котором регистрировали субъективную выраженность имевшихся нарушений, частоту пульса каждые 3 ч 5 раз в сутки и уровень артериального давления в полдень.

В результате применения Афобазола у больных с постовариэктомиическим синдромом улучшилось самочувствие, настроение во всех случаях, но степень выраженности была разной. Головные боли были до лечения у 73% больных, при лечении сохранялись у 32% наблюдавшихся женщин. Расстройства желудочно-кишечного тракта снизились на 43%. Наилучшие результаты были получены в отношении вазомоторных реакций, расстройств дыхания, желудочно-кишечного тракта, уменьшения утомляемости, головных болей, частота проявлений которых снизились в 2,5 раза. Побочные эффекты от применения препарата зарегистрированы не были. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

Таким образом, применение селективного небензодиазепинового транквилизатора Афобазола является патогенетически обусловленным в лечении пациенток, страдающих разными психовегетативными проявлениями синдрома вегетативной дистонии, в том числе у пациенток с климактерическим, постовариэктомиическим, предменструальным синдромами. Являясь выраженным противотревожным средством, лишенным побочных эффектов многих

транквилизаторов, препарат уменьшает психические и соматические (вегетативные) проявления тревоги, что способствует улучшению качества жизни пациентов, повышает их адаптационные возможности и стрессоустойчивость.

Литература

1. Stocchi F, Nordera G, Jokinen R et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiat* 2003; 64: 250–8.
2. Иванов С.В. Соматоформные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002.
3. Смуглевич А.Б., Дробизев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М., 2005.
4. Zinbarg RG, Barlow DN, Leibovitz M et al. The DSM-3 field criteria for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiat* 1994; 151: 1153–62.
5. Frank AF. *Arch Neurol Psychiat* 1931; 26 (5): 1053–7.
6. Maline ML, Zendel SM. *Medscape Women's Health*. 2000; 5 (2).
7. Mortola JE, Girton L, Yen SS. Depressive episodes in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (6 Pt 1): 1682–7.
8. Mortola JF. Premenstrual syndrome – pathophysiological considerations. *N Engl J Med* 1998; 338 (4): 256–7.
9. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антимидепессантов. СПб., 1995.
10. Wittchen HU, Essau CA, Krieg JC. Anxiety disorders: similarities and differences of comorbidity in treated and untreated groups. *Br J Psychiat* 1991; 159: 23–33.
11. Culppepper L. Generalized anxiety disorder in primary care: emerging issues in management and treatment. *J Clin Psychiat* 2002; 63 (Suppl. 8): 35–41.
12. Davidson JRT, DuPont RL, Hedges D et al. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiat* 1999; 60: 528–35.
13. Strine TW, Chapman DP, Kobau R et al. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2005; 40 (6): 432–8.
14. Rickels K, Downing R, Schweizer E et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiat* 1993; 50 (11): 884–95.
15. Zhanataev AK, Bosych EA. Anxiolytic afobazole defends the genome from adverse action of chemical mutagens. *European Neuropsychopharmacology*, Moscow 2005; S153.
16. Kolotilinskaya NV, Badyshtov BA, Makhmicheva AL et al. Phase-I investigation of selective anxiolytic afobazole. *European Neuropsychopharmacology*, Moscow, 2005; S161.
17. Syumyakov SA, Chumakov DV, Mametova LE. New selective anxiolytic afobazole: profile and efficiency for treatment of different structures of anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, Moscow 2005; S167.
18. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый селективный анксиолитик Афобазол. *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. 2005; 4: 35–40.
19. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. Л., 1987.
20. Yarkova MA. Anxiolytic properties of afobazol in comparison with diazepam. 2005; p. 145.
21. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика Афобазола. *Эксперимент. и клин. фармакол.* 2001; 64 (2): 15–9.
22. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика Афобазола. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
23. Серов В.Н., Баранов И.И. Возможности использования транквилизаторов в акушерско-гинекологической практике. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (18): 1297–300.