



# Лечение гипертонической болезни, осложненной тревожными состояниями

Д.м.н., профессор Л.В. Ромасенко

*Как известно из истории медицины, артериальную гипертензию (АГ), так называемую эссенциальную гипертонию, рассматривали в качестве психосоматического заболевания [1, 2]. В настоящее время интерес к психосоматическому направлению в медицине возрос в связи с новым клиническим развитием этой концепции.*

К психосоматическим расстройствам относят соматогенные расстройства, психогенные расстройства при соматических заболеваниях (вследствие ятрогении), соматизированные психические расстройства, а также различные соматические заболевания, в происхождении которых имеют значение стрессовые факторы, соматические осложнения при некоторых психических заболеваниях.

При АГ описаны личностные особенности пациентов, выражающиеся тревожной мнительностью, психической ригидностью, склонностью к фиксации на отрицательных переживаниях наряду с высокой активностью, стремлением к лидерству, высоким самоконтролем поведения. Пациентам с АГ свойственны особая сензитивность, не-

контролируемые реакции тревоги, которые выражаются в подъеме артериального давления (АД) при его измерении (так называемая гипертония белого халата). У пациентов с АГ отмечают более частое возникновение расстройств психической адаптации с тревожно-депрессивными симптомами, установлено влияние тревожно-фобических и панических расстройств на течение АГ [3, 4]. Наконец, на отдаленных этапах АГ формируются психоорганические расстройства различной структуры и глубины – от эмоционально-лабильных, церебральных, тревожно-депрессивных органических синдромов до проявлений деменции вследствие дисциркуляторной энцефалопатии.

Таким образом, в клинической картине АГ на различных этапах ее течения выявляются те или иные

психические расстройства с преобладающей тревожной симптоматикой в структуре различных расстройств. Известно, что анксиолитические средства давно используются в комплексной терапии АГ [2]. В 1950 г. Г.Ф. Ланг писал, что в происхождении гипертонической болезни решающую роль играет перевозбуждение гипоталамических прессорных центров, вызываемое перевозбуждением эмоциональной сферы, поэтому в комплекс терапии он рекомендовал включать седативные и снотворные препараты, в частности барбитураты. Крупные проспективные исследования показали, что тревога и депрессия являются независимыми факторами риска как развития АГ, так и выживаемости пациентов с сердечно-сосудистой патологией [5].

Тревожно-депрессивные расстройства дополняют клиническую картину заболевания не только тягостными субъективными переживаниями, но и соматовегетативными расстройствами – кардиалгией, тахикардией, одышкой, повышением уровня АД в период панической атаки, нарушениями сна, учащением кризовых состояний [6].



В работах кардиологов, неврологов убедительно показано положительное влияние в комплексной терапии АГ транквилизаторов, антидепрессантов различной структуры. Законченное к настоящему времени исследование КООРДИНАТА подтвердило отрицательное влияние тревожно-депрессивных расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях, эффективность использования антидепрессанта тианептина в терапии АГ. В ряде исследований указывается на эффективность в этих случаях антидепрессантов из группы СИОЗС [7, 8 и др.].

Однако наиболее часто в комплексной терапии АГ, осложненной тревожными расстройствами, применяют транквилизаторы различной структуры. При лечении АГ, лабильной артериальной гипертензии пожилых убедительно показано положительное влияние транквилизатора клоназепама в малых терапевтических дозах, стабилизирующего психоэмоциональные расстройства [9]. Изучалось влияние альпразолама при лечении тревожных и тревожно-депрессивных расстройств при АГ. Было показано, что в структуре депрессивного синдрома у пациентов с мягкой АГ доминирует аффект тревоги; включение альпразолама в комплексное лечение больных с АГ кризового течения с тревожно-депрессивными расстройствами позволяет эффективно сократить частоту гипертонических кризов [3].

Транквилизаторы бензодиазепиновой ряда обладают широким спектром активности – анксиолитическим, седативным, миорелаксирующим, противосудорожным, снотворным, вегетостабилизирующим эффектом, что имеет значение при купировании разнообразных симптомов психической дезадаптации. Другим преимуществом транквилизаторов является их безопасность, высокая эффективность, быстрое достижение терапевтического эффекта [10, 11].

Однако транквилизаторы бензодиазепиновой структуры, как известно, обладают и существен-

ными побочными эффектами – чрезмерная седация, симптомы психической расторможенности, агитация, нарушения познавательных функций при длительном приеме. Помимо этого, все производные бензодиазепинов могут в той или иной степени вызывать синдром отмены, который проявляется вегетативными расстройствами (гипергидроз, нарушения пищеварения, тахикардия), расстройствами сна, головнокружениями, эмоциональной лабильностью. В клинике синдрома отмены описаны и острые психотические состояния, депрессия, хореоатетоз и, наконец, состояния зависимости.

Эти два обстоятельства – высокая востребованность транквилизаторов при лечении расстройств психической адаптации и вероятность формирования нежелательных явлений при длительном назначении бензодиазепиновых транквилизаторов – обусловили необходимость создания иных (эффективных, но безопасных) транквилизаторов. К таким препаратам относится анксиолитик этифоксин (Стрезам) – транквилизатор небензодиазепиновой структуры (компания Biocodex, Франция).

Первые данные о препарате как о потенциально психотропном соединении, относятся к 1970-м годам [12]. За период с 1995 по 2007 гг. препарат этифоксин был использован для лечения более 11,3 млн пациентов. Препарат этифоксин зарегистрирован более чем в 40 странах мира, в 2008 году – в РФ под торговым названием Стрезам.

Анализ результатов специальных исследований препарата этифоксина, проведенных в различных клиниках Франции (в психоневрологических и кардиологических отделениях) свидетельствует о доказанной его высокой анксиолитической эффективности и безопасности [13, 14].

О высокой терапевтической эффективности этифоксина свидетельствуют и результаты другого более позднего исследования [15]. Цель этого двойного слепого

рандомизированного испытания с параллельными группами – сравнить эффективность этифоксина – небензодиазепинового анксиолитического препарата и лоразепама – бензодиазепина в лечении амбулаторных пациентов с нарушениями адаптации при тревожных расстройствах, которые наблюдались у врачей общей практики. По данным авторов, такого рода случаи составляют почти 10% психологически мотивированных консультаций в учреждениях первичной медицинской помощи.

Анксиолитический эффект этифоксина оказался не ниже эффекта лоразепама (снижение по шкале HAM-A 54,6% и 52,3%, соответственно,  $p = 0,0006$ ). Данные препараты показали одинаковую эффективность на 28-й день. Однако ответ на лечение был выше у пациентов, получавших этифоксин; значительный терапевтический эффект без нежелательных явлений был зарегистрирован также у большего числа пациентов, принимавших этифоксин ( $p = 0,04$ ). Кроме того, через 1 неделю после прекращения терапии у меньшего числа пациентов, принимавших этифоксин, наблюдалось возобновление симптомов тревожных расстройств по сравнению с пациентами, получавшими терапию лоразепамом.

В обзоре по возможностям применения анксиолитика Стрезам [16] приводятся результаты различных исследований, выполненных в последние три года, – сравнительные исследования эффективности этифоксина и других анксиолитиков, оценка его эффективности при лечении различных контингентов больных, в частности с соматоформными и психосоматическими расстройствами. В соответствии с этими данными этифоксин достоверно уменьшал выраженность тревожных расстройств, частоту панических пароксизмов и проявления кардиоваскулярной и респираторной дисрегуляции [17], кроме того, достоверно улучшал настроение у пациентов с депрессивными проявлениями легкой степени



тяжести [18, 19].

Благодаря снижению избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы и патогенетически связанной с ней повышенной тревожности, выраженному вегетостабилизирующему эффекту препарат показан и при лечении вегетососудистой дистонии [20]. Применение препарата способствовало уменьшению и исчезновению симпатолий, снижению частоты панических атак. Положительное влияние оказывал препарат и на нарушения сна, тревожность, метеозависимость, нервно-мышечную возбудимость и головную боль напряжения.

Эмпирическим путем было установлено [21], что на фоне приема этифоксина снизилась частота сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха», практически исчезли вегетативные проявления в виде сухости во рту, потливости, нормализовался сон, повысилась общая работоспособность, реже отмечалась лабильность пульса и АД. Пациенты отмечали исчезновение страха перед возможным развитием приступа.

О высокой эффективности применения этифоксина в составе комплексного лечения соматической патологии на фоне выраженных невротических нарушений свидетельствуют и исследования в гастроэнтерологической практике [22, 23], где этифоксин может считаться препаратом выбора. При применении препарата достоверно установлено, что он ослабляет усиленную моторику желудочно-кишечного тракта и ощущение дискомфорта в животе, стабилизирует артериальное давление, что как раз не характерно для препаратов бензодиазепинового ряда. Этифоксин можно рассматривать в качестве неотъемлемого компонента комбинированной терапии хронического болевого синдрома, в частности у пациентов с хроническим болевым синдромом вследствие ревматоидного артрита [24].

Общая точка зрения исследо-

вателей состоит в том, что анксиолитик этифоксин эффективен при весьма широком круге тревожно-невротических расстройств и психосоматической патологии, расстройствах сна, вегетососудистой дистонии и т.д. Он не оказывает отрицательного влияния на психомоторные и когнитивные функции, мышечный тонус; к нему не формируется зависимость, толерантность и также не возникает синдром отмены. Благодаря этому препарат открывает большие возможности для эффективного лечения различных нарушений в психиатрической, наркологической, неврологической и общесоматической практике.

Следует отметить позитивный опыт применения анксиолитиков нового поколения (Стрезам и Атаракс) при лечении тревожных нарушений в рамках расстройств адаптации и генерализованного тревожного расстройства [25]. Получены новые данные о спектре анксиолитических эффектов Стрезама. Препарат можно использовать при терапии тревожных невротических состояний с проявлениями реактивно провоцированной и генерализованной тревоги. Редукция ряда проявлений психической тревоги (тревожного настроения, внутреннего напряжения, эмоциональной лабильности) в сочетании с влиянием препарата на соматические эквиваленты тревоги подтверждает, что Стрезам является эффективным средством для курсового лечения тревожных расстройств легкой и умеренной степеней тяжести. Стрезам обладает анксиолитическим действием, не сопровождающимся поведенческой токсичностью, гипноседативным и миорелаксирующим эффектами, дестабилизацией когнитивных функций при отсутствии риска лекарственной зависимости и синдрома отмены.

В 2008–2009 гг. впервые в России было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении паци-

ентов с расстройствами адаптации [26]. Для проведения этого исследования были отобраны 90 пациентов в трех психиатрических центрах в Москве и Санкт-Петербурге. Больные были рандомизированы на две группы, получавшие перорально феназепам в дозе 0,5 мг два раза в сутки (утром и вечером) либо этифоксин в дозе 150 мг в сутки (50 мг утром и 100 мг вечером). Лечение проводилось в течение 6 недель. Эффективность и безопасность оценивались на 7 и 42-й дни курсовой терапии. Синдром отмены оценивался через 1 нед. после окончания исследования (49-й день). Уровень тревожности регистрировался в соответствии со шкалой тревожности Гамильтона на исходном уровне, на 7 и 42-й дни. Общее развитие заболевания оценивалось с использованием шкалы CGI (Шкала глобального клинического впечатления): глобальное клиническое улучшение на 7 и 42-й дни, уровень тяжести заболевания на исходном уровне на 7 и 42-й дни, а также терапевтический индекс на 7 и 42-й дни. Побочные эффекты, диагностированные самостоятельно или в ходе наблюдения, регистрировались в течение всего исследования. Синдром отмены после окончания терапии оценивался на 49-й день по шкалам HAM-A и CGI и определялся как разница между результатами показателей 49-го и 42-го дней. Список рандомизации был создан по каждому центру до начала исследования при определении его дизайна.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что этифоксин эффективен при терапии расстройств адаптации. Так, показатели тревоги по шкале HAM-A уменьшились на 7-й день и впоследствии неуклонно снижались до 42-го дня лечения. Эти показатели были сопоставлены с данными анксиолитического действия феназепама у пациентов группы сравнения.

Выявленные высокая эффективность этифоксина при терапии расстройств адаптации, не уступающая феназепаму и практиче-



ское отсутствие у него побочного действия позволяет предполагать, что в клинической практике появилось анксиолитическое средство, равное по действию наиболее мощным транквилизаторам из группы бензодиазепа. По данным исследования, этифоксин характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с феназепамом (1 побочный эффект в группе этифоксина против 21 в группе феназепама), что свидетельствует о возможности его применения в дневное время.

Кроме того, третью часть пациентов (30 из 90 обследованных) с расстройствами адаптации, которым было показано применение этифоксина, составили пациенты кардиологического стационара, в том числе с АГ. Как показали результаты исследования, добавление к комплексной терапии этифоксина (Стрезама) способствовало редукции тревожных расстройств, стабилизации АД.

Имеющиеся к настоящему времени результаты клинических исследований и практики применения этифоксина позволяют определить его основные клинико-фармакологические характеристики.

Фармакологические свойства этифоксина: производное бензоксазина, обладает анксиолитической активностью, в меньшей степени – оказывает седативное действие. Не вызывает привыкания и синдрома отмены. Согласно одной из гипотез, причиной отсутствия отмеченных ранее эффектов может служить механизм действия этифоксина, т.е. его фармакодинамика. Действительно, исследование эффектов этифоксина показало, что он облегчает ГАМК-эргическую синаптическую передачу в гипоталамических нейронах и таким образом оказывает двоякий эффект на эти нейроны: выраженную положительную аллостерическую модуляцию ГАМК А рецепторов через сайт, отличный от взаимодействия с бензодиазепинами, и косвенный эффект, при котором в стимуляцию могут быть вовле-

чены периферические митохондриальные бензодиазепиновые рецепторы, контролирующие, в свою очередь, нейростероидный синтез.

Фармакокинетика: препарат быстро всасывается из ЖКТ, быстро метаболизируется в печени до образования нескольких метаболитов. Один из них (диэтилэтифоксин) является активным и его период полувыведения составляет около 20 ч. Проникает через плацентарный барьер. Время достижения максимальной концентрации в крови – 2–3 ч, период полувыведения – около 6 ч. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов, в небольших количествах – в неизменном виде; выводится также с желчью.

Показания: применяется для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, сниженного настроения, в том числе на фоне соматических заболеваний, особенно кардиоваскулярной природы.

Противопоказания: шоковые состояния, миастения, тяжелые нарушения функции печени/почек, гиперчувствительность к препарату. Не рекомендуется использовать препарат в возрасте до 18 лет. Не рекомендуется применение препарата при кормлении грудью и беременности.

Способ применения и дозы: внутрь с небольшим количеством воды. Доза препарата определяется индивидуально в зависимости от состояния больного. Обычно назначается по 1 капсуле (50 мг) 3 раза в день или по 2 капсулы 2 раза в день (150–200 мг/сут). Продолжительность лечения – от нескольких дней до 4–6 недель в зависимости от состояния больного.

Побочные действия: незначительная сонливость, появляющаяся в первые дни приема и обычно исчезающая самостоятельно в процессе лечения; редко – возможные кожные высыпания, а также аллергические реакции в виде крапивницы и отека Квинке.

Передозировка: симптомы вялости, чрезмерной сонливости. Лечение – промывание желудка большим количеством воды, симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС, таких как опиоидные анальгетики, барбитураты, снотворные препараты, антигистаминные средства, нейрорелептики и др. Также усиливает воздействие алкоголя.

Особые указания: из-за отсутствия в составе препарата лактозы, препарат не должен использоваться при галактоземии, синдроме мальабсорбции глюкозы и галактозы, а также в случае лактозной недостаточности. В случае пропуска приема препарата не следует удваивать дозу при следующем приеме. В связи с риском возникновения сонливости следует избегать во время лечения управления транспортом и деятельности, требующей повышенного внимания. Не рекомендуется принимать препарат совместно с алкогольными напитками, не превышать предписанную врачом дозу. Препарат отпускается из аптеки по рецепту врача.

Таким образом, анализ имеющихся данных относительно фармакологической активности этифоксина и существующий опыт клинического его применения свидетельствуют, что этот препарат обладает оригинальным механизмом действия, для которого характерны максимальная избирательность и физиологичность в отношении влияния на все звенья развития тревоги. Препарат лишен известных недостатков транквилизаторов бензодиазепиновой структуры.

В силу высокой эффективности при лечении тревожных расстройств, широкого спектра действия, безопасности препарат может быть рекомендован для использования как в психиатрической, так и в общей медицинской практике. ☺