

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКА АФОБАЗОЛА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ЧЕРТАМИ

С. А. Сюняков ¹, Д. В. Чумаков ¹, В. К. Бочкарев ²,
Т. Н. Бояршинова ¹, Г. Г. Незнамов ¹

*ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН¹,
ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского²*

Одним из актуальных аспектов современной клинической психофармакологии является исследование индивидуальных различий в действии психотропных препаратов, имеющих важное значение для разработки дифференцированной психофармакотерапии и прогноза ее эффективности. Особое значение эта проблема имеет при лечении больных с неглубоким, невротическим уровнем психической патологии, при которой индивидуальные особенности действия препаратов являются в значительной мере определяющими в достижении терапевтических результатов.

Экспериментальные и клинические исследования бензодиазепинов – препаратов до настоящего времени наиболее часто применяемых при психической патологии невротического уровня – свидетельствуют о зависимости их эффектов от генетически детерминированных индивидуально-типологических особенностей и фенотипа эмоционально-стрессовой реакции (8, 9, 17, 18, 24). У животных с фризинговой эмоционально-стрессовой реакцией и стресс-неустойчивых лиц с астеническими чертами личности, высоким уровнем тревожности, интроверсии, невротизма, действие транквилизаторов реализуется в устраняющем эмоциональное напряжение и тревогу анксиолитическом и транквило-активирующем эффекте, в отличие от преобладающего и дезорганизирующего оптимальную деятельность седативного эффекта, проявляющегося у животных с активным типом эмоционально-стрессовой реакции и стеничных людей, устойчивых к воздействию эмоционального стресса (4, 5, 9, 15, 16, 18, 24).

В результате многолетних фундаментальных исследований индивидуальных различий действия транквилизаторов и диссоциации их анксиолитического и седативного эффектов с использованием фармакогенетической методологии, проводимых в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН был разработан селективный анксиолитик

афобазол-5-этокси-2-(2-(морфолино)-этилтио)-бензимидазола дигидрохлорид, восстанавливающее возникающее при стрессе мембрано-зависимое снижение аффинности ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса и проявлявший в эксперименте основное действие у животных с фризинговой реакцией в условиях эмоционального стресса и не обладающий гипно-седативными свойствами (19, 23, 31).

Результаты I – II фаз клинических исследований препарата, проведенных у больных с преморбидными астеническими чертами личности и простыми по структуре тревожными расстройствами, подтвердили экспериментальные данные о наличии у препарата избирательного анксиолитического действия с активирующим компонентом (13).

Учитывая потенциальные перспективы применения препарата в широкой лечебной практике, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение особенностей действия афобазола у больных с тревожными расстройствами и различными (стеническими и астеническими) индивидуально-типологическими чертами личности.

Материал и методы исследования

Изучение особенностей психотропного действия афобазола в зависимости от индивидуально-типологических характеристик было проведено в 2-х сопоставимых по психопатологическим проявлениям группах больных с «простыми» по структуре тревожными и тревожно-астеническими нарушениями в рамках диагностических рубрик по МКБ-10 «Генерализованное тревожное расстройство» (F41.1) (ГТР) и «Неврастения» (F48.0). Психическое состояние исследованных больных определялось проявлениями постоянного внутреннего напряжения, усиливавшегося по любому поводу беспокойства, невозможностью расслабиться с фиксацией на сложившейся ситу-

ации, своем состоянии, неспособности самостоятельно справиться с возникшими проблемами, тревожными опасениями в возможности возникновения серьезного заболевания, потери работоспособности. Наряду с этим выявлялись эмоциональная реактивная лабильность с легко возникающими реакциями раздражения, гиперестезия, трудности концентрации внимания, чувство усталости.

I группу составили 10 больных (7 женщин, 3 мужчин, средний возраст 38,8 лет, 3 больных с ГТР, 7 – с неврастенией) с преморбидными личностными особенностями астенического круга, проявлявшимися в застенчивости, стеснительности, неуверенности, склонности к сомнениям, тревожной мнительности и боязливости, повышенной впечатлительности, ранимости, легкости возникновения тревожных реакций. II группу – 11 больных (8 женщин, 3 мужчин, средний возраст 30,5 лет, 6 больных с ГТР, 5 – с неврастенией) с индивидуально-типологическими особенностями стенического круга, характеризовавшимися целеустремленностью, настойчивостью, оптимизмом, активностью в достижении цели, склонностью к гневливости и повышенной возбудимости.

При общей сопоставимости основных параметров клинической картины заболевания у больных обеих групп следует отметить, что у пациентов со стеническими личностными чертами более выражены были проявления раздражительности, возбудимости, вегетативных расстройств.

Дизайн исследования включал 7-дневный wash-out-период, проводившийся у больных, ранее принимавших психотропные препараты, 7-дневный период приема плацебо с исключением плацебо-чувствительных больных, изучение действия тестовых доз и курсовую терапию препаратом. Афобазол применялся в установленных ранее (13) оптимальных дозах - тестовой – 15 мг, курсовой суточной – 30 мг. Длительность терапии составляла 21 день. Контрольными периодами исследования являлись фоновый, 1, 3, 7, 14 и 21 дни курсовой терапии.

Для характеристики действия афобазола и его терапевтической эффективности применялся комплекс стандартизованных методик и шкал.

Объективные методики включали карту клинического описания действия тестовой дозы препарата с оценкой его преобладающего эффекта (21, 29), симптоматическую шкалу, основанную на «Унифицированной системе оценки действия психотропных препаратов» (3), позволяющую количественно оценить выраженность отдельных фармакологических эффектов на основе динамики отражающих их психопатологических расстройств (8), шкалу оценки выраженности тревоги Гамильтона (HARS) (25) и фармако-ЭЭГ (7).

Для экспертной оценки личностных особенностей больных, наряду с клиническими данными,

использовалась методика ММРІ в модификации Л.Н.Собчик (20).

Для субъективной оценки действия препарата применялись шкала самооценки тревоги Zung (32), методики оценки ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина (22) и оценки самочувствия, активности и настроения (САН) (11).

Эффективность курсовой терапии оценивалась на основании показателей шкалы общего клинического впечатления (CGI) (28).

Все полученные данные проанализированы посредством стандартных статистических программ с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 .

Результаты исследования

При анализе эффектов тестовых доз афобазола установлено, что у больных с астеническими особенностями личности (I группа) достоверно чаще проявляется транквилизирующее действие препарата с уменьшением тревоги, внутреннего напряжения и раздражительности по сравнению с преобладавшими у больных со стеническими чертами реакциями активирующего типа (II группа) ($\chi^2=0,67$ при $p<0,0032$) (рис. 1). При этом активирующий компонент действия афобазола в виде появления бодрости, повышения психического тонуса, улучшения настроения сочетался с уменьшением беспокойства и эмоционального напряжения (транквило-активирующий эффект), или проявлялся в усилении эмоциональной неустойчивости, тревоги и раздражительности (активация с тревогой или раздражительностью) (рис.1). Важной характеристикой действия препарата является отсутствие у больных обеих групп транквило-седативного и седативного эффектов, характерных для бензодиазепиновых транквилизаторов (1, 2, 10).

При курсовой терапии выявились определенные различия в реализации отдельных эффектов

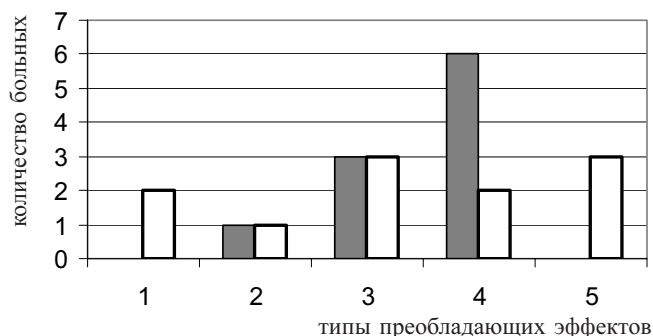


Рис. 1. Распределение преобладающих эффектов тестовой дозы афобазола у больных с различными личностными особенностями

Примечания: ■ – больные с астеническими чертами, □ – больные со стеническими чертами; типы преобладающих эффектов: 1 – активирующий с раздражительностью, 2 – активирующий с тревогой, 3 – транквило-активирующий, 4 – транквилизирующий, 5 – без эффекта.

препарата у больных с разными индивидуально-типологическими особенностями (табл.1, 2). У больных с астеническими чертами личности отмечалась более ранняя и конгруэнтная редукция эмоционально-гиперестетической и анергической составляющих психопатологического синдрома – начиная с 3-го дня терапии, у них регистрировались статистически достоверные изменения показателей тревоги, повышенной раздражительности, расстройств засыпания, аффективной лабильности, а также сниженного настроения и повышенной истощаемости. Наряду с этим, с 7-го дня достоверно улучшались показатели, отражающие качество и глубину ночного сна, пробуждения, а также дневной сонливости. Уменьшение отдельных показателей астенических проявлений (апатичности, гиперестезии) происходило более медленно, достигая достоверных значений к 14 дню терапии. Редукция вегетативных нарушений, таких как потливость, головные боли, тахикардия, сухость во рту наблюдалась с первых дней терапии, достигая максимальной к 14–21 дню лечения (табл.1). Следует отметить, что терапевтическая динамика тревожных и астенических проявлений у больных с астеническими личностными чертами имела свои особенности в зави-

симости от структуры психических нарушений. У 7 больных со структурой психопатологических расстройств, характеризовавшейся представленностью как эмоционально-гиперестетических, так и астенических нарушений, с первых дней терапии отмечалось снижение тревоги, внутреннего напряжения, интенсивности психотравмирующих переживаний. Одновременно с этим уменьшалась выраженность утомляемости, вялости, слабости, дневной сонливости. Уже к концу первой недели терапии больные становились более спокойными, оптимистичными, уверенными в своих силах, исчезали жалобы на раздражительность и трудности контроля эмоциональных реакций, оживлялись интересы и желания. У 3 больных с преобладанием в состоянии эмоционально-гиперестетических нарушений над проявлениями истощаемости наблюдалась опережающая редукция тревоги, эмоциональной напряженности и раздражительности с исчезновением тревожной суетливости, рассеянности, повышением качества и объема выполняемой деятельности. Обратное развитие проявлений утомляемости, слабости и дневной сонливости у этих больных было замедленным.

Терапевтическая динамика состояния у больных со стеническими личностными чертами от-

Таблица 1

Динамика показателей выраженности психопатологических расстройств (M±σ) при терапии афобазолом у больных с астеническими чертами личности

№ симптомов	Клинические параметры	Фон n = 10	3 день n = 10	7 день n = 10	14 день n = 10	21 день n = 10
1.	Тревога	2,50±0,71	1,40±0,52**	1,10±0,57**	0,90±0,57**	0,40±0,52**
3.	Повышенная раздражительность	2,60±0,52	1,90±0,32**	1,80±0,63**	1,10±0,57**	0,70±0,67**
4.	Аффективная лабильность	2,30±1,16	1,70±1,06*	1,40±1,07*	0,70±0,67*	0,30±0,48**
5.	Пониженное настроение	1,20±0,63	0,70±0,67*	0,50±0,53**	0,20±0,42**	0,10±0,32**
10.	Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,00±0,00	0,90±0,32	0,90±0,32	0,70±0,48	0,40±0,52*
11.	Повышенная истощаемость (чувство слабости)	2,90±0,32	2,20±0,63**	1,40±0,52**	0,60±0,52**	0,40±0,70**
13.	Апатичность, безразличие	1,10±1,29	0,90±1,10	0,60±0,84	0,20±0,42*	0,10±0,32*
15.	Психомоторная заторможенность	0,60±0,84	0,40±0,84	0,30±0,67	0,20±0,63	0,00±0,00
16.	Расстройства засыпания	1,30±1,16	0,50±0,71**	0,40±0,52**	0,20±0,42*	0,10±0,32**
17.	Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,80±1,23	1,20±1,03	0,80±1,03*	0,90±0,99*	0,40±0,70**
18.	Расстройства пробуждения	1,50±0,97	1,10±0,88	0,70±0,82**	0,50±0,53**	0,20±0,42**
19.	Сонливость	0,60±0,84	0,20±0,42	0,10±0,32*	0,20±0,42	0,00±0,00
38.	Пониженный аппетит	0,60±0,70	0,30±0,48	0,50±0,53	0,10±0,32*	0,00±0,00
39.	Гиперестезия	1,10±0,74	1,00±0,67	0,70±0,67	0,40±0,52**	0,30±0,48**
55.16.	Потливость	1,00±1,05	0,90±0,99	0,50±0,71*	0,30±0,48*	0,10±0,32*
55.17.	Сухость во рту	0,50±0,85	0,60±0,97	0,30±0,48	0,20±0,42	0,10±0,32
55.19.	Головные боли	0,80±1,03	0,50±0,85	0,40±0,70	0,50±0,71	0,50±0,71
55.20.	Боли в различных местах тела	0,20±0,63	0,10±0,32	0,10±0,32	0,20±0,63	0,10±0,32
55.45.	Тахикардия	0,60±0,84	0,60±0,84	0,30±0,67	0,50±0,53	0,10±0,32*
55.22.	Ортостатические нарушения	0,00±0,00	0,00±0,00	0,10±0,32	0,10±0,32	0,00±0,00
55.12.	Мышечная гипотония	0,00±0,00	0,10±0,32	0,10±0,32	0,00±0,00	0,10±0,32
55.23.	Нарушение ритма дыхания	0,20±0,63	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
55.24.	Ларингоспазм	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
55.25.	Тошнота или рвота	0,40±0,70	0,10±0,32	0,30±0,48	0,20±0,42	0,10±0,32
55.43.	Гипертензия	0,20±0,63	0,10±0,32	0,00±0,00	0,10±0,32	0,00±0,00

Примечания: №№ симптомов соответствуют их нумерации в регистрационной карте; достоверность различий * -p<0,05; ** -p<0,01 по сравнению с фоном; n – число наблюдений.

Динамика показателей выраженности психопатологических расстройств (M±σ) при терапии афобазолом у больных со стеническими чертами личности

№ симптомов	Клинические параметры	Фон n=11	3 день n = 10	7 день n = 9	14 день n = 9	21 день n = 9
1.	Тревога	2,45±0,82	1,78±0,67	1,13±0,64**	0,75±0,46**	0,50±0,53**
3.	Повышенная раздражительность	3,00±0,77	1,89±1,05**	1,13±0,99**	0,63±0,52**	0,38±0,52**
4.	Аффективная лабильность	2,36±0,81	1,44±0,88*	1,00±0,93**	0,38±0,52**	0,13±0,35**
5.	Пониженное настроение	0,27±0,47	0,00±0,00	0,13±0,35	0,00±0,00	0,00±0,00
10.	Ситуационно-мотивированный характер настроения	0,45±0,52	0,11±0,33	0,25±0,46	0,00±0,00	0,00±0,00
11.	Повышенная истощаемость	2,18±1,33	1,33±1,00	0,63±0,74**	0,13±0,35**	0,25±0,46**
13.	Апатичность, безразличие	0,55±1,04	0,22±0,44	0,13±0,35	0,00±0,00	0,00±0,00
15.	Психомоторная заторможенность	0,55±0,82	0,11±0,33	0,13±0,35	0,13±0,35	0,13±0,35
16.	Расстройства засыпания	0,73±1,01	0,56±0,73	0,38±1,06	0,13±0,35	0,00±0,00
17.	Нарушения глубины и длительности ночного сна	0,82±0,87	0,33±0,50	0,13±0,35*	0,13±0,35*	0,00±0,00*
18.	Расстройства пробуждения	1,18±0,87	0,78±0,83	0,50±0,76	0,13±0,35**	0,00±0,00**
19.	Сонливость	0,82±0,98	0,44±0,88	0,25±0,46	0,13±0,35	0,13±0,35
21.	Демонстративное истерическое поведение	0,27±0,65	0,22±0,44	0,38±0,74	0,25±0,46	0,00±0,00
38.	Пониженный аппетит	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
39.	Гиперестезия	1,55±1,21	1,11±1,17	0,75±0,89	0,38±0,52*	0,25±0,46*
55.16.	Потливость	1,18±0,98	0,89±0,93	0,75±0,89	0,75±0,89	0,25±0,46*
55.17.	Сухость во рту	1,18±0,98	0,56±0,73	0,38±0,52*	0,25±0,46*	0,25±0,46
55.19.	Головные боли	0,91±0,94	0,44±0,73	0,38±0,52	0,00±0,00	0,00±0,00
55.20.	Боли в различных местах тела	0,18±0,60	0,11±0,33	0,13±0,35	0,13±0,35	0,13±0,35
55.45.	Тахикардия	1,91±0,70	0,89±0,78**	1,00±0,93*	0,50±0,76**	0,63±0,74**
55.22.	Ортостатические нарушения	0,45±0,82	0,56±0,88	0,13±0,35	0,13±0,35	0,00±0,00
55.12.	Мышечная гипотония	0,27±0,65	0,00±0,00	0,13±0,35	0,13±0,35	0,00±0,00
55.18.	Лабильность вазомоторов	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
55.23.	Нарушение ритма дыхания	0,18±0,40	0,11±0,33	0,13±0,35	0,00±0,00	0,00±0,00
55.24.	Ларингоспазм	0,18±0,60	0,11±0,33	0,00±0,00	0,13±0,35	0,00±0,00
55.25.	Тошнота или рвота	0,00±0,00	0,11±0,33	0,13±0,35	0,00±0,00	0,00±0,00
55.43.	Гипертензия	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00

Примечания: №№ симптомов соответствуют их нумерации в регистрационной карте; достоверность различий * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ по сравнению с фоном; n – число наблюдений

личалась от описанной выше иными соотношениями выраженности и темпа обратного развития эмоционально-гиперестетических и астенических проявлений. У больных этой группы только к 7 дню терапии отмечалась регистрируемая по шкалам симптомов статистически значимая редукция показателей тревоги, повышенной истощаемости и нарушений ночного сна, что указывает на ретардацию терапевтического действия препарата у этих больных по сравнению с имевшимися у пациентов с преморбидно астеническими чертами (табл. 2). Кроме того, у больных со стеническими личностными особенностями наблюдалось преобладание стимулирующего действия афобазола над анксиолитическим, что проявлялось в развитии у 2 больных «гиперстимуляции», обусловившей смену терапии.

Только у 6 из 11 больных II группы, с первых дней терапии наблюдалась одновременная редукция напряженности, беспокойства, эмоциональной устойчивости, утомляемости и слабости. Больные становились более активными, целеустремленными и работоспособными, мышление ускорялось и приобретало большую четкость,

появлялись желания, оптимизм в оценке настоящего и будущего, уверенность в своих силах, расширялся круг интересов. Большинство из них уже к концу первой недели, утверждали, что выздоровели и нет необходимости в продолжении лечения. У 3 больных отмечалась опережающая по времени редукция проявлений повышенной истощаемости, усталости, вялости и дневной сонливости. Вместе с тем, обратное развитие проявлений тревоги, раздражительности и возбудимости несколько запаздывало и было неравномерным, что находило свое отражение в их психодическом усилении. У 2 больных отмечалось ухудшение состояния – уже с первых дней терапии нарастала взбудораженность, усиливалась тревожная напряженность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, возникали тревожные опасения за свое здоровье, нарушался ночной сон. Они становились более резкими, категоричными в суждениях, с негодованием оценивали негативные изменения своего состояния, отказывались от проводимой терапии.

Динамическая характеристика фармакологических эффектов афобазола (основанная на оценке

отражающих их симптомов (8)) свидетельствует о большей выраженности психостимулирующего эффекта у больных со стеническими чертами, особенно отчетливо проявляющейся на 3 и 14 дни терапии (рис 2). Вероятно, со стимулирующим действием препарата связано и ослабление у этих больных к 14 дню терапии его вегетонормализующего эффекта и позитивного влияния на нарушения сна. При этом следует учитывать, что в приведенных на рисунке данных нет больных, которым препарат отменен в связи с явлениями «гиперстимуляции».

Различия, подтверждающие большую выраженность у больных со стеническими чертами личности активирующего эффекта препарата, также выявляются при анализе терапевтической динамики показателей самочувствия, активности и настроения (методика САН) при сопоставимости анксиолитического действия афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими особенностями (шкалы Спилберга-Ханина, HARS, ASRS Zung) (рис. 3).

Таким образом, клинико-фармакологический анализ особенностей действия афобазола у больных с «простыми» по структуре тревожными расстройствами и различными индивидуально-типологическими чертами личности подтверждает ранее полученные данные о спектре его пси-

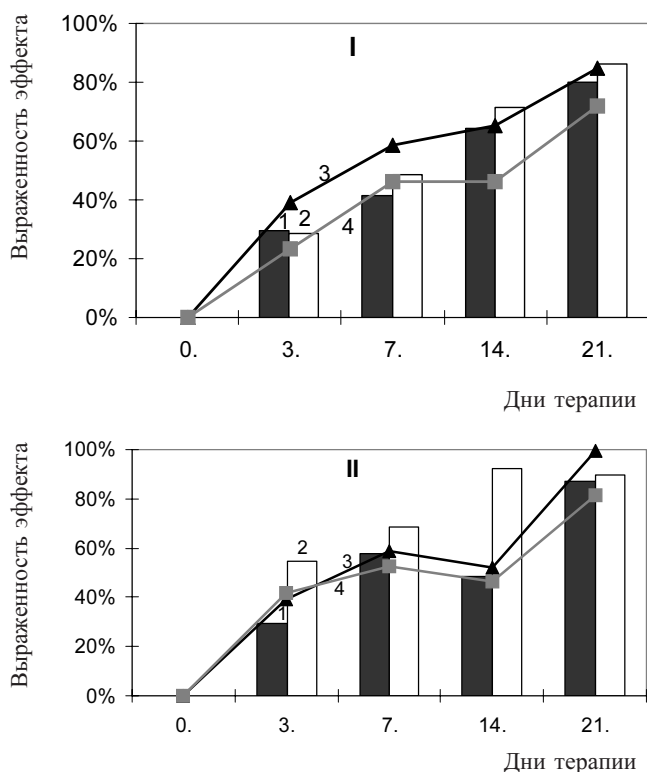


Рис. 2. Динамическая характеристика клинико-фармакологических эффектов афобазола

Примечания: I – больные с астеническими, II – стеническими преморбидными индивидуально-типологическими особенностями. Эффекты: 1 – анксиолитический, 2 – психостимулирующий, 3 – влияния на нарушения ночного сна, 4 – вегетотропный.

хотропной активности, определяющемся сочетанием анксиолитического и стимулирующего эффекта (13). В отличие от бензодиазепинов, проявляющих транквило-активирующее действие у лиц с астеническими чертами и транквило-седативное – со стеническими (4, 8, 12, 16, 19), афобазол, при наличии у больных стенических черт, проявляет более выраженные стимулирующие свойства. Сходные закономерности в виде проявления более выраженного активирующего эффекта у больных с возбудимыми чертами (по сравнению с тормозимыми) и экспериментальных животных с «активным» фенотипом эмоционально-стрессовой реакции характерны для препаратов стимулирующего типа действия (сиднокарб, бемитил) (15, 18, 27).

Оценка изменений ЭЭГ при действии тестовой дозы афобазола показала, что существуют межгрупповые различия этих изменений, связанные с личностными особенностями больных. Наиболее четко они проявляются при сравнении с эффектами плацебо и выражены в диапазонах час-

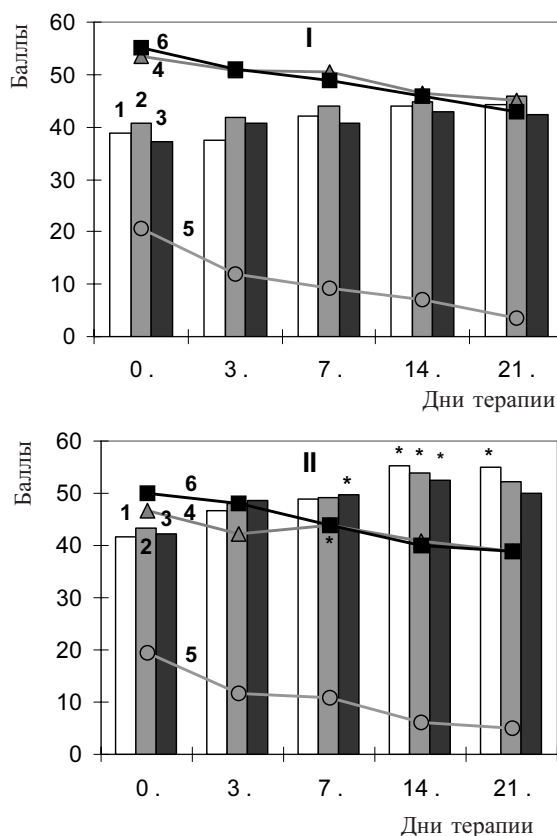


Рис. 3. Терапевтическая динамика показателей самочувствия, активности и настроения и выраженности тревоги у больных с различными индивидуально-типологическими особенностями

Примечания: I – больные с астеническими, II – стеническими преморбидными индивидуально-типологическими особенностями; баллы: 1 – самочувствие, 2 – активность, 3 – настроение, 4 – ситуационная тревожность по методике Спилберга-Ханина, 5 – выраженность тревоги по шкале Гамильтона (HARS), 6 – оценка тревоги по шкале Цунга (ASRS Zung).

* – достоверность различий <0,05

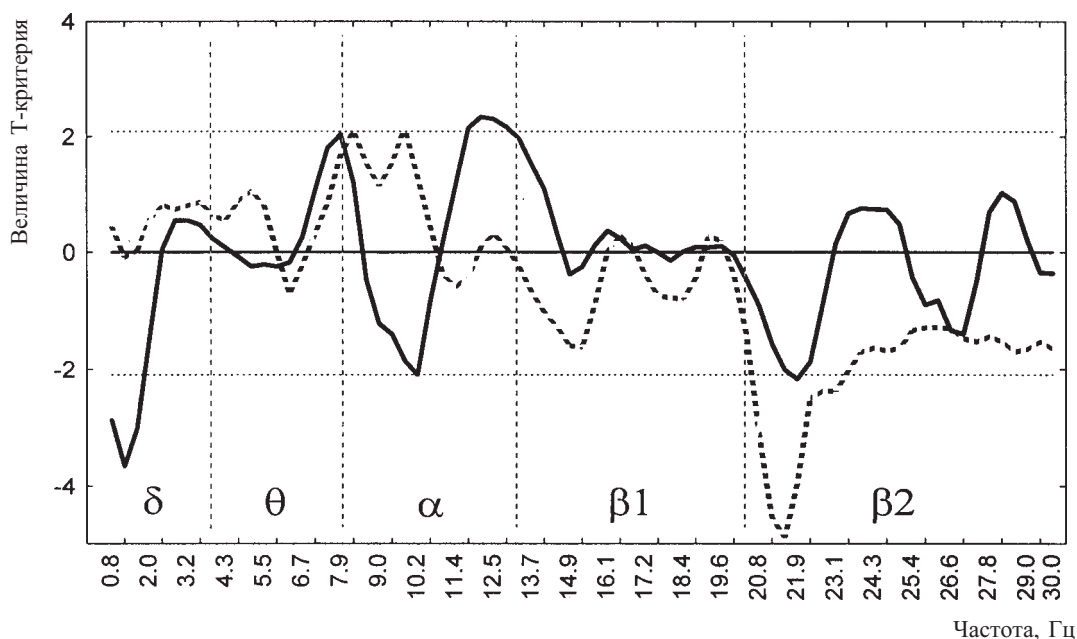


Рис. 4. ЭЭГ-профили тестовой дозы афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими чертами
 Примечания: δ , θ , α , β_1 , β_2 – ритмы ЭЭГ. Вертикальные точечные линии – границы ритмов. Горизонтальные пунктирные линии – 0.05 уровень значимости реакций. Прерывистая черная линия – больные с астеническими, сплошная черная линия – больные со стеническими чертами личности.

тот дельта и альфа ритмов (рис.4). У больных с астеническими личностными чертами отмечалось повышение энергии частот дельта ритма 3-3.5 Гц и повышение представленности низких частот альфа ритма, тогда как при наличии стенических черт выявлялось снижение энергии дельта ритма 0,5-1,5 Гц и увеличение представленности высоких частот альфа ритма. Учитывая наличие корреляций динамики дельта ритма с неспецифическими для разных классов психотропных средств активирующим или седативным эффектами (6, 30), усиления низких частот альфа ритма с анксиолитическим эффектом типичных и атипичных транквилизаторов (7), а ослабления этих частот в сочетании с усилением высоких частот альфа ритма с активирующим действием психостимуляторов (26), можно предположить следующие соотношения между личностно-типологическими особенностями больных и индивидуальной вариабельностью действия афобазола. Больным с астеническими личностными чертами соответствует ЭЭГ-реакция транквилизирующего типа без признаков неспецифической седации или активации, в то время как больным с чертами стеничности – психостимулирующий эффект, сочетающийся с компонентом неспецифической активации. Таким образом, результаты ЭЭГ-анализа индивидуальных различий действия афобазола подтверждают полученные клинические данные.

При анализе терапевтической эффективности афобазола в зависимости от личностных особенностей (рис.5) установлено, что более высокие результаты лечения достигались у больных с

тревожными и тревожно-астеническими расстройствами и астеническими личностными чертами. У больных этой группы отмечалось выраженное улучшение с практически полной редукцией психопатологической симптоматики (80%) или умеренное улучшение (20%). У больных со стеническими личностными чертами эффективность терапии была несколько ниже: выраженное улучшение состояния наблюдалось у 54% больных, умеренное – у 18,2%, незначительное улучшение – у 9,1%, а у 18,2% больных отмечалось ухудшение состояния в связи с усилением тревоги, раздражительности, ухудшением ночного сна. Такие обострения состояния, проявляющиеся, прежде всего в усилении тревоги, объяс-

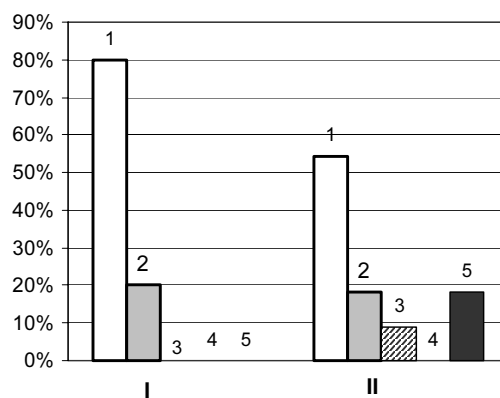


Рис. 5. Терапевтическая эффективность афобазола у больных с различными индивидуально-типологическими чертами
 Примечания: I – больные с астеническими чертами, II – больные со стеническими чертами; 1 – выраженное улучшение, 2 – умеренное улучшение, 3 – незначительное улучшение, 4 – отсутствие эффекта, 5 – ухудшение.

няются наличием у афобазола активирующего компонента и являются характерными для действия стимуляторов (8).

Заключение

В результате проведенного клинико-фармакологического исследования особенностей проявления действия афобазола у больных с «простыми» по структуре тревожными расстройствами и различными индивидуально-типологическими чертами установлено, что оно определяется у больных с астеническими и стеническими индивидуально-типологическими чертами анксиолитическим, психостимулирующим эффектами или их сочетанием. Показано преобладание у больных с астеническими чертами анксиолитического компонента действия афобазола, а у пациентов с чертами личности стенического типа психостимулирующего эффекта. Выявленные закономерности индивидуальных различий в действии афобазола позволяют полагать, что стимулирующий компонент его психотропного эффекта вероятно имеет сходство со специфическим эффектом психостимуляторов, также более отчетливо реализующихся у лиц со стеническими (возбудимыми) чертами (15).

Полученные данные подтверждают ранее сформулированное положение о том, что изучение психотропных препаратов при состояниях, полярных по определенным клиническим параметрам, позволяет более полно выявлять особенности их фармакологической активности (14). Установленные в клинике закономерности индивидуальной вариабельности психотропного действия афобазола у больных с полярными чертами преморбидной личности дополняют результаты экспериментальных исследований, показавших, что транквило-активирующий эффект препарата реализуется у животных с «пассивным» фенотипом эмоционально-стрессовой реакции (19, 23, 31). Появление анксиолитического эффекта афобазола у больных не только с астеническими, но и со стеническими чертами, вероятно, можно объяснить общими механизмами ангиогенеза при тревожных расстройствах к которым адресуется действие препарата (19), а также трансформацией систем адаптации у исходно стресс-устойчивых субъектов при воздействии стрессогенных факторов (16) и нарушением механизмов формирования эмоционально-стрессовых реакций при развитии невротических состояний (8).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. – М.: Медицина, 1973. – 334 с.
2. Александровский Ю.А., Клыгуль Т.А., Прокудин В.Н. Клинико-экспериментальная характеристика транквилизаторов // Моделирование нервно-психических расстройств и лабораторные методы исследования. – М., 1970. – С.160–188.
3. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и соавт. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. – М., 1984. – С. 69.
4. Александровский Ю.А., Хруленко-Варницкий И.О., Уварова Л.Г. Зависимость действия транквилизаторов от некоторых особенностей структуры личности у больных с пограничными состояниями // Журн. невропатол. и психиатр. – 1984. – № 9. – С. 1367–1376.
5. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – С. 208.
6. Бобкова В.В. Особенности электрической активности при невротических состояниях. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Л., 1971. – 43 с.
7. Бочкарев В.К., Незнамов Г.Г. Соотношение электроэнцефалографических и клинических эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов у больных с психическими нарушениями невротического уровня // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 4. – С. 18–22.
8. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психотерапия невротических расстройств. – М.: Медицина. – 1987. – 288 с.
9. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев Д.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. – М.: Медицина, 1979. – 359 с.
10. Гидазепам / под ред. С.А. Андронати, Т.А. Ворониной, Н.Я. Головенко и соавт. – Киев.: Наука думка, 1992. – 200 с.
11. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников Н.П. и соавт. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопросы психологии. – 1973. – № 6. – С.141–145.
12. Колотилинская Н.В. Клинико-фармакологическое исследование индивидуальной чувствительности к новому бензодиазепиновому транквилизатору гидазепаму // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 28 с.
13. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и соавт. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С.15–19.
14. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешова Е.С. и соавт. Терапевтическое действие и эффективность фефарина (флувоксамин) у больных с непсихотическими тревожными и апатодинамическими депрессиями // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2001. – Т.101, № 8. – С.19–24.
15. Сафарова Т.П. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническими расстройствами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 23 с.
16. Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и соавт. Возможен ли прогноз индивидуальной стрессоустойчивости по оценке эффектов малых доз бензодиазепинов в моделируемой эмоциональной обстановке? // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 3–10.
17. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Бадыштов Б.А. и соавт. Фармакогенетика эмоционально-стрессовых реакций // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. – Ростов-на-Дону, 1990. – С. 46–47.
18. Середенин С.Б., Ведерников А.А. Влияние психотропных препаратов на поведение инбредных мышей в условиях эмоционального стресса // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1979. – № 6. – С. 76–89.
19. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и соавт. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестник РАМН. – 1998. – № 11. – С. 3–9.
20. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. – М.: Институт прикладной психологии, 1997. – 480 с.
21. Сюняков С.А., Телешова Е.С., Сафарова Т.П. и соавт. Индивидуальная вариабельность клинических эффектов транквилизаторов у больных с психическими нарушениями невротического уровня // Материалы конференции: Клинические и организационные вопросы пограничной психиатрии. – Ставрополь, 1993. – С.154–157.
22. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Г.Д. Спилберга. – Л., 1976. – С. 5–21.
23. Яркова М.А. Изучение анксиолитических свойств производных 2-меркаптобенз-имидазола. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 25 с.
24. Eysenck H.J. Experiments with drugs. Studies in the relation between personality, learning theory and drug action. – Oxford, 1963. – 421 p.
25. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. Soc. Med. Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
26. Herrman W.M. Classification of psychopharmacology in clinical pharmacological experiments // Advances in Pharmacology-EEG / F.Krijzer, W.M.Herrmann (Eds.). – IPEG, 1996. – P. 85–106.
27. Mironov S.A., Badychtov B.A. Study of bromantan and sydnocarb effects variability in mice of different inbred strains // Abstracts. Second

International Conference. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. – Moscow, 1993. – P. 66.

28. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression // ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology / W.Guyo (Ed.). – Rockville, Maryland, 1976. – P. 217–222.

29. Neznamov G.G., Bozhcarev V.K., Seredenin S.B. Individual variability in the effects of single-dose tranquilisers in neurotic patients: clinical, electroencephalographic and prognostic aspects // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs / S.B.Seredenin, V.Longo, G.Gavigraghi (Eds.). – Edinburgh, 1994. – P.151–159.

30. Saletu B. Pharmacodynamics and EEG // Advances in Pharmacology-EEG / F.Krijzer, W.M.Herrmann (Eds.). – IPEG, 1996. – P. 187–204.

31. Seredenin S.B., Blednov Y.A. A pharmacogenetic approach to the design of new selective, anxiolytic drugs // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. – 1994. – P. 25–38.

32. Zung W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders // Psychosomatics. – 1971. – Vol. 12. – P. 371–379.

33. Janhe W. Response variability of psychotropic drugs. – Oxford, 1983. – 149 p.

EFFECTS OF ANXIOLYTIC AFOBAZOL IN PATIENTS WITH DIFFERENT PERSONALITY CHARACTERISTICS

S. A. Syunyakov, D. V. Chumakov, V. K. Bochkaryov, T. N. Boyarshinova, G. G. Neznamov

The paper reports the results of a standardized clinico-pharmacological investigation of the properties of Afobazol in patients with generalized anxiety disorders and neurasthenia, and different (sthenic and asthenic) personality characteristics. It has been found that the effects of treatment depend in these patients on anxiolytic, stimulating properties, or their combination. In patients with asthenic characteristics anxiolytic properties of Afobazol prevail, while in patients with sthenic characteristics stimulating effects dominate. The established regularities concerning individual differences in the effects

of Afobazol suggest that its stimulating properties could resemble specific effects of stimulators, which are also more prominent in persons with sthenic traits. Anxiolytic effects in patients with sthenic traits could also be explained by common mechanisms of anxiogenesis in anxious disorders, which happen to be the target of the drug, as well as by transformation of adaptation systems in initially stress-resistant subjects under the influence of stress factors and deregulated mechanisms of emotional and stress reactions in the development of neurotic conditions.