И.Н. АГАМАМЕДОВА. К.М.Н., Т.Е. НИКИТИНА. К.М.Н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского

ТОФИЗОПАМ:

ТЕРАПИЯ ТРЕВОГИ У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В работе описан опыт применения тофизопама в терапии тревожных расстройств у пациентов неврологического профиля реабилитационного стационара. Было обследовано 45 больных с хронической вертебро-базилярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Структура психических расстройств определялась наличием генерализованного тревожного расстройства, органического тревожного расстройства, эмоционально лабильного расстройства по МКБ-10. Психологическая проблематика, характеризующая этих пациентов, была связана с болью и нарушением подвижности, общим соматическим состоянием, а также ситуациями, обусловленными фактом хронического заболевания и его психосоциальными последствиями. С использованием психометрических шкал CGI, HADS и Шкалы тревоги Спилбергера – Ханина показана эффективность тофизопама в отношении реактивной тревоги, обусловленной внешними факторами, а также его хорошая переносимость, безопасность и отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу. Сделан вывод о целесообразности применения тофизопама в реабилитации неврологических больных, в особенности пациентов с вертебро-базилярной недостаточностью.

Ключевые слова: тофизопам, неврологические заболевания, реактивная тревога, психовегетативные нарушения, когнитивная сфера.

I.N. AGAMAMEDOVA, PhD in medicine, T.E. NIKITINA, PhD in medicine

Moscow Scientific and Research Psychiatry Institute – a branch of Serbsky Federal Medical Research Psychiatry and Narcology Center TOFISOPAM: ANXIETY THERAPY IN NEUROLOGIC PROFILE PATIENTS

The article deals with the experience of tofisopam application in therapy of anxiety disorders in neurologic profile patients of the rehabilitation inpatient therapy. 45 patients with chronic vertebra-basilar insufficiency, consequences of the ischemic stroke, intervertebral discs lesions and spinal column dorsopathies were examined. The structure of psychic disorders was determined by the presence of the generalized anxiety disorder, organic anxiety disorder, emotionally instable disorder by ICD-10. The physiologic problem characterizing these patients was related to pain and mobility disturbance, general somatic state as well as situations preconditioned by a fact of chronic disease and its psychosocial consequences. The effectiveness of tofisopam is shown with use of psychometric scales CGI, HADS and Spielberg-Khanin Anxiety Scale with respect to reactive anxiety preconditioned by external factors as well as its good tolerability, safety and lack of negative effect on the cognitive sphere. A conclusion about the expediency of tofisopam for rehabilitation of neurologic patients is made, especially patients with vertebra-basilar insufficiency.

Keywords: tofisopam, neurologic diseases, reactive anxiety, psychovegetative disturbances, cognitive sphere.

ревога является неотъемлемой составляющей клинической картины различных неврологических заболеваний, служит важнейшим источником дискомфорта и в наибольшей степени определяет уровень психосоциальной дезадаптации. Длительное существование тревожного расстройства обусловливает развитие депрессии и ухудшает прогноз соматических заболеваний, в связи с чем противотревожные препараты представляют собой одну из наиболее востребованных в клинической практике групп психофармакологических средств.

В соматической практике активно применяется т. н. «дневной» транквилизатор тофизопам (Грандаксин), относящийся к категории атипичных производных бензодиазепина. Он оказывает анксиолитическое действие, не сопровождающееся седативным, мио-релаксирующим и противосудорожным эффектом. В терапевтических дозах указанный препарат не потенцирует действие алкоголя и практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Он обладает умеренной стимулирующей активностью, является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений, период полувыведения его составляет 6-8 ч [3, 5]. Отмеченные фармакологические

особенности тофизопама объясняются его химическим строением. Расположение атомов азота в бензодиазепиновом кольце молекулы данного препарата (2,3-бензодиазепин) отличает его от химической структуры классических бензодиазепинов (1,4-бензодиазепины). Причем, по имеющимся данным, ни тофизопам, ни его метаболиты непосредственно не взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами в ГАМК-рецепторных комплексах [10]. Однако тофизопам увеличивает связывание других бензодиазепинов с их рецепторами в мозге [15]. Атипичный характер его действия может быть также объяснен целым рядом обстоятельств. Среди них - специфическая локализация эффектов в области базальных ганглиев [12], влияние на механизмы висцеральной регуляции, модулирующее действие на дофаминовую систему мозга [13], а также селективное ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы 2-, 4- и 10-го типов, которые присутствуют в тканях мозга [9]. Кроме этого, тофизопам влияет на периферические ГАМК-рецепторные комплексы и факторы иммунитета [14].

Основанием для данного исследования являлась высокая распространенность тревожных расстройств у соматических больных, их неблагоприятное влияние на течение

Таблица. Изменение средних (медиан) показателей РТ и ЛТ по ШРЛТ в процессе лечения тофизопамом

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность различий (тест сопряженных пар Вилкоксона)
Сумма баллов по шкале реактивной тревоги	37,8 (38,0)	28,9 (28,0)	p < 0,01
Сумма баллов по шкале личностной тревоги	32,4 (32,0)	30,0 (29,0)	p > 0,1

ряда неврологических заболеваний, в частности на последствия цереброваскулярных болезней и болезней костномышечной системы и соединительной ткани. Эффективное лечение и обучение таких больных предполагает быстрое купирование тревоги и вегетативных нарушений при сохранении необходимого уровня их когнитивного функционирования [4, 6]. Ряд клинических исследований показывает, что тофизопам соответствует данным требованиям [1, 8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа осуществлялась на базе Московского центра реабилитации больных с нарушениями функций опорнодвигательного аппарата и нервной системы (в настоящее время филиал №3 МНПЦ МРВСМ). Лечение тофизопамом было назначено 45 больным с хронической вертебробазилярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Из них 28 – женщины, 17 – мужчин, средний возраст пациентов - 56,9 ± 11,5 лет. Критериями включения были: наличие генерализованного тревожного расстройства, органического тревожного расстройства, эмоционально лабильного расстройства по МКБ-10. В исследование не включались пациенты с депрессивными расстройствами (по заключению психиатра) и с противопоказаниями к приему тофизопама по инструкции к применению.

Тофизопам назначали в средних терапевтических дозах – по 50 мг 3 р/сут в течение 4 нед. лечения в стационаре. Эффективность противотревожной терапии оценивалась по динамике реактивной и личностной тревоги Шкалы Спилбергера – Ханина (ШРЛТ) [7], Госпитальной шкале тревоги – HADS [16], а также по Шкале общего клинического впечатления – CGI-I [11]. ШРЛТ и HADS предлагались пациентам два раза: при первичном обращении и после завершения курса лечения в стационаре. Для оценки когнитивных функций использовали тест с запоминанием 10 слов.

Статистическая обработка материала производилась с использованием методов описательной статистики, а также методов непараметрической статистики (оценка различия частот по критерию хи-квадрат, сравнение нескольких независимых групп с помощью критерия Крускала – Уоллиса, сравнение связанных пар по методу Вилкоксона). Статистическая достоверность устанавливалась на уровне р = 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возникновение или обострение психических нарушений у обследованных больных было сопряжено с различной психологической проблематикой, что находило отражение в характере предъявляемых жалоб. Это позволило выделить три группы пациентов. В первую группу вошли пациенты, у которых ведущие психологические жалобы отражали боль и нарушение подвижности (14 чел.). Чаще всего это были пациенты с поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями позвоночника. Во второй группе определяющее значение имели жалобы на общее соматическое состояние, которые были обусловлены психовегетативной симптоматикой (21 чел.). Это были преимущественно больные с хронической вертебро-базилярной недостаточностью. В третьей группе у пациентов преобладали жалобы, обусловленные фактом хронического заболевания, а также его психосоциальными последствиями (10 чел.). Эти больные страдали последствиями перенесенного ишемического инсульта.

Четырехнедельный курс терапии тофизопамом сопровождался выраженным уменьшением психологических симптомов тревоги. У пациентов улучшался сон, пропадало волнение по незначительным поводам, хроническое беспокойство, раздражительность. Снижение психологического компонента тревоги объективно подтверждалось нормализацией баллов реактивной тревоги (РТ) по шкале Спилбергера – Ханина. При этом снижение по подшкале личностной тревоги (ЛТ) не достигало статистически значимого уровня (табл.).

Прием тофизопама положительно влиял и на соматические эквиваленты тревоги, на что указывало значимое снижение среднего балла по шкале СGI (рис. 1). Было установлено значимое уменьшение числа жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, что указывало на существенное улучшение самочувствия больных и уменьшение выраженности вегетативных и болевых симптомов. Как следует из рисунка 1, наиболее выраженное улучшение отмечалось у пациентов, обеспокоенных психовегетативными нарушениями (80,1% больных этой подгруппы показали выраженное и умеренное улучшение). Несколько хуже поддавались терапии

Рисунок 1. Результаты терапии по шкале CGI в подгруппах больных с различным характером психологических проблем

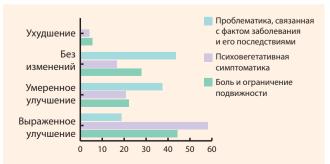
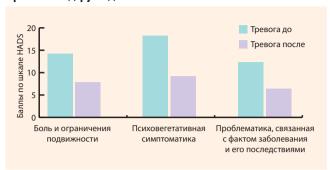


Рисунок 2. Средние баллы тревоги HADS у больных разных подгрупп до и после лечения



состояния, связанные с болью и нарушениями подвижности (у 65,7% больных отмечалось выраженное и умеренное улучшение). Наихудшие результаты показали пациенты, декомпенсация психического состояния у которых была сопряжена с фактом заболевания и его психосоциальными последствиями (лишь 41,8% этих больных дали выраженное и умеренное улучшение). При этом статистический анализ свидетельствует о наличии достоверных статистических различий между указанными подгруппами лишь по частоте выраженного улучшения (р = 0,05). По частоте других результатов терапии – умеренного улучшения, отсутствия улучшения и ухудшения состояния - различия между группами прослеживались, но не достигали уровня статистической достоверности.

Изучение динамики состояния больных с помощью шкалы HADS также свидетельствует об улучшении психического состояния больных, уровень тревоги достоверно понизился в каждой из групп. Как следует из рисунка 2, между выделенными группами больных исходно имелись существенные различия (р = 0,0000), наиболее высокие показатели тревоги отмечались у больных с преобладанием психовегетативной симптоматики. И нормализация

состояния происходила в разных группах неодинаково – на 42.8, 50.9 и 48.4% (p = 0.01). В итоге различия между группами после проведенной терапии продолжали сохраняться (p = 0.0009).

Особое внимание в процессе медикаментозной анксиолитической терапии было уделено оценке когнитивных функций с учетом данных о возможности их ухудшения на фоне применения препарата бензодиазепиновой группы. При анализе динамики результатов теста на запоминание 10 слов оказалось, что тофизопам не улучшал, но и не ухудшал скорость запоминания, за исключением небольшого улучшения запоминания при первом прочтении.

Тофизопам показал также хорошую переносимость. Лечение тофизопамом завершили все пациенты. Нежелательные явления наблюдались у двух пациентов (4,4%): затрудненное засыпание, возможно, связанное с приемом препарата и кожный зуд. Полученные данные в целом соответствуют опубликованным работам по изучению этого препарата в неврологической практике [2].

ВЫВОДЫ

- 1. Терапия тофизопамом тревожных расстройств у неврологических больных (с хронической вертебробазилярной недостаточностью, последствиями перенесенного ишемического инсульта, поражениями межпозвоночных дисков и дорсопатиями) эффективно уменьшает выраженность тревожных симптомов. При этом редукции подвергается реактивная тревога, обусловленная внешними факторами.
- 2. Тофизопам показывает хорошую переносимость, безопасность и отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу, что позволяет использовать его для реабилитации неврологических больных.
- 3. Наибольшая эффективность тофизопама отмечается при терапии тревожных состояний у больных с вертебро-базилярной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Вегетокорригируюшее и анксиолитическое действие тофизопама в предклимактерическом периоде. Врач, 2010, 5: 52-57./Gribacheva I.A., Zhukova N.G. Vegetocorrective and anxiolytic action of tofisopam in pre-climacteric period. Vrach, 2010, 5:52-57.
- Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и ncuxuampuu, 2009, 9: 44-48./Dyukova G.M., Saxonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurologic practice (multi-center study). Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii, 2009, 9: 44-48.
- Инструкция по медицинскому применению Грандаксина [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://medi.ru/doc/a02102 htm>Грандаксин ~ Инструкция (MEDI.RU)./ Patient Information Leaflet for Grandaxin [Electronic Resource]. Access regime: http:// medi ru/doc/a02102 htm>Grandaxin ~ Patient Information Leaflet (MEDI.RU)
- Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 224 с. /Kadykov

- A.S., Manyelov L.S., Shakhparonova N.V. Chronic vascular brain diseases (Dyscirculatory encephalopathy). M.: GEOTAR-Media, 2006. 224 p.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15 изд., перераб., испр. и доп. М.: «Новая Волна», 2006. 1206 c./Mashkovsky M.D. Medicinal agents. 15th ed., revised and enlarged. M.: Novaya Volna, 2006, 1206 p.
- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. M., 2008. 12 c./Parfenov V.A. Dyscirculatory encephalopathy. M., 2008. 12 p.
- Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. ЛНИИЕУЛ. Л., 1976./Khanin Y.L. Short instruction to application of the reactive and personal anxiety scale of C.D. Spielberger
- Ярыгин Н.В., Никулин В.В., Лукутина А.И. Опыт применения Грандаксина в коррекции предэкзаменационного стресса у студентов высших учебных заведений. *Фарматека*, 2005, 108(13): 139-142./Yarygin N.V., Nikulin V.V., Lukutina A.I. Experience of Grandaxin application in correction of pre-examination stress in students of higher educational institutions. Farmateka, 2005, 108 (13): 139-142.
- Bernard P, Dufresne-Favetta C, Favetta P, Do Q-T, Himbert F, Zubrzycki S, Scior T. Application of

- Drug Repositioning Strategy to TOFISOPAM. Current Medicinal Chemistry, 2008, 15: 3196-3203.
- 10. Goldberg HL, Finnerty RJ. Comparative efficacy of tofisopam and placebo. Am J Psychiatry, 1979, 2(136): 196-199.
- 11. Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
- 12. Horvath EJ, Horvath K, Hamori T, Fekete MIK, Solyom S, Palkovits M. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. Progress in Neurobiology, 2000, 60: 309-342.
- 13. Hovi-Viander M, Kanto J. Tofisopam and midazolam: differences in clinical effects and in changes of CSF monoamine metabolites. Br J Clin Pharmac., 1985, 20: 492-496.
- 14. Kalashnikov SV. Kalashnikova EA. Kokarovtseva SN. Immunomodulating effects of tofizopam (Grandaxin) and diazenam in vitro Mediators Inflamm, 2002, 11: 53-59.
- 15. Pellow S, File SE. Is Tofisopam an Atypical Anxiolytic? Neuroscience Biobehaviora! Reviews, 1986, 10: 221-227.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. ActaPsychiatr. Scand., 1983, 67: 361-370.



ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН[®] (тофизопам)

Форма выпуска. Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. Показания к применению. Неврозон и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. Способ применения и дозы. Взрослым назначают по 50-100 мг (1-2 табл.) 1-3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1 - 2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза. Противопоказания. Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторым возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; І триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. С осторожностью. Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. Побочные эффекты. Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911 ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



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

