

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ТРИВОЖНИХ розладів і нейропротекція: альтернатива бензодіазепінам

Тривожні розлади — велика група різномірних щодо причин і механізмів розвитку станів; від психічних порушень до перевтоми та реакції на стреси. Поширеність тривожних розладів дуже висока, практично кожна людина хоча б раз у житті відчуває підвищену тривожність, що спричинює дискомфорт. Ознаками тривожних розладів є збудження й очікування небезпеки. Дослідники продовжують виявляти додаткові рівні складності патофізіологічних механізмів цих розладів.

Як відомо, тривожні розлади часто є коморбідними з порушеннями адаптації — це реактивні та переважно короткотривалі стани, пов'язані зі складними життєвими ситуаціями. Їх проявами є підвищена тривожність, пригнічений настрій або поведінкові симптоми, які розвиваються після значних змін у житті людини або досвіду психологічного напруження.

Концепція лікування розладів адаптації була переосмислена в Діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) та Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Раніше акцент робили на суб'єктивному дистресі та емоційних порушеннях за розладів адаптації, зокрема з погляду тривожної або депресивної симптоматики, що призводило до їх отождествлення з тривожними розладами й депресіями. Через критику щодо валідності діагностичних критеріїв DSM-IV і МКХ-10 для розладів адаптації в останніх версіях цих класифікацій відбулося зміщення в бік їх концептуалізації як розладів, пов'язаних із травмою та стресом. Діагностичні критерії DSM-5 для розладів адаптації охоплюють тимчасові дезадаптивні або патологічні реакції на ідентифіковані стресори або зміни в життєвих обставинах із розвитком симптомів упродовж трьох місяців після пережитого стресу (Nuss et al., 2019).

Нині тривожність, пригнічений настрій і порушення поведінки розглядають як потенційно асоційовані кваліфікатори, а не як специфікатори. Клінічні ознаки описують як такі, що не відповідають події. Окрім внутрішньої природи, стресор необхідно розглядати в межах особистого та міжособистісного контексту, за якого він стався, а також культурних норм. У МКХ-11 пішли ще далі, визначаючи основні клінічні симптоми, а саме: стурбованість стресором або його наслідками, як-от надмірне занепокоєння, повторювані та тривожні думки про стресор або постійні роздуми про його наслідки; нездатність адаптуватися до стресора, що спричиняє значне порушення в особистих, сімейних, соціальних, освітніх, професійних або інших важливих сферах функціонування. Якщо функціонування зберігається, то лише завдяки значним додатковим зусиллям, а якщо є порушення, воно має бути набагато більшим,

ніж очікувалося, зважаючи на попереднє функціонування індивіда. Своєю чергою, краще визначення розладів адаптації допоможе ідентифікувати пов'язані з ними біомаркери, асоційовані як із ЦНС, так і з функціонуванням організму людини загалом, на основі психобіології травми та стресора, що сприятиме ефективності лікування. Також важливо вивчити роль γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у патогенезі розладів адаптації, нейроендокринних процесів, запалення, імунітету та оксидативного стресу (Poisbeau et al., 2018; Strain, 2018).

Особливості патогенезу тривожних розладів

Традиційна концепція патофізіології підвищеної тривожності ґрунтується на структурній і функціональній дисфункції мозку (Nuss, 2015). Вона розглядає тривожність як наслідок зміни скоординованої активності шляхів мозку, що модулюється локальними й віддаленими «синаптичними реле» через нейромедіатори. Як відомо, до цього процесу залучений набір лімбічних структур, зокрема мигдалеподібного тіла, яке тісно пов'язане з префронтальною корою і, ймовірно, відіграє вирішальну роль у регуляції негативних емоцій. Різні нейротрансмітери та модулятори мають важливе функціональне значення в модулюванні поведінки, пов'язаної з тривожністю. До них належать медіатори, пов'язані з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою (ГГН) віссю, моноамінергічні та ГАМК-ергічні системи нейротрансмісії, нейропептиди (як-от холецистокінін) і ліпідні нейромодулятори (Hauger et al., 2006; Mehta and Ticku, 1999; Boyer, 2000; Bandelow et al., 2017).

На додаток до такого орієнтованого на мозок підходу до патофізіології тривожності все більше є доказів на користь того, що її можна модулювати впливом на мозок соматичних фізіологічних процесів, як-от запалення, імунітет і оксидативний стрес, а також функціонування мікробіоти кишківника (Michopoulos et al., 2017). Дисфункціональні взаємодії за участю ГГН-осі та кишкової мікробіоти були описані як такі, що роблять внесок у патофізіологію тривожних розладів (Sharon et al., 2016).

Стрес — спільна риса всіх тривожних розладів — пов'язаний із декількома фенотипами прозапальної відповіді, які можуть не реагувати на протизапальну дію глюкокортикоїдів (Cohen et al., 2012). Деякі препарати, які, як відомо, зменшують клінічні симптоми тривожних розладів (антидепресанти, певні бензодіазепіни [БЗД] та небензодіазепінові анксиолітики), послаблюють вплив зазначених аномальних фізіологічних процесів, що вказує на можливий — і раніше недооцінений — аспект механізму дії анксиолітичних засобів (Ghareghani et al., 2017).

Сучасне розуміння патогенезу тривожних розладів та їх лікування може потребувати розширення і залучення впливу механізмів, не пов'язаних із нервовою системою. Також варто переглянути розуміння механізмів дії анксиолітичних препаратів як у межах ЦНС, так і поза ними.

Етифоксин, небензодіазепіновий анксиолітичний препарат, що діє як позитивний алостеричний модулятор ГАМК-ергічної передачі, не є винятком із цього правила. Він може виявляти значну протизапальну активність у ЦНС, вплив на імунну та нейроендокринну систему, зокрема через зв'язування з білком-транслокатором зовнішньої мембрани мітохондрій (TSPO) і синтез нейротрофічного фактора, а також сприяти анксиолітичній активності вказаного засобу (Simon-O'Brien, 2016; Juif et al., 2015; Do Rego et al., 2015; Girard et al., 2008). Такий підхід відкриває нові перспективи для вивчення механізмів дії цього анксиолітика.

Лікування тривожних розладів базується на доказових даних досліджень, а також емпіричних експериментів із застосуванням ліків. Зважаючи на широке розмаїття клінічних ситуацій, які супроводжуються тривожністю, і хронізації цих ознак нереалістично очікувати єдиного оптимального доказового підходу до лікування для таких ситуацій (Nuss et al., 2019). Клініцистам необхідне глибше розуміння різноманітних механізмів дії анксиолітичних засобів, щоб вибрати перспективний анксиолітик для пацієнтів із тривожними розладами.

Взаємодія етифоксину з рецепторами ГАМК-А

Роль нейротрансмісії ГАМК-А у патофізіології тривоги

Результати досліджень на тваринних моделях і вивчення нейровізуалізаційних даних підтвердили, що тривала дисрегуляція мереж мозку, яка охоплює коркові та специфічні підкіркові ділянки (мигдалину, гіпокамп, таламус, префронтальну та поясну кору), позначається на виразності ознак тривожних розладів (Nuss, 2015). Зниження гальмівної ГАМКергічної передачі в ЦНС є критичним для розвитку тривожності (Benham et al., 2014). Структура і функція рецепторів ГАМК-А стали предметом ретельного вивчення. Рецептори ГАМК-А є ліганд-керованими хлорид-селективними іонними каналами, кожен із яких являє собою гетерололімерний білок, що поєднує п'ять субодиниць, які перетинають нейрональну мембрану. Більшість рецепторів ГАМК-А містять дві α -субодиниці, дві β -субодиниці та одну γ -субодиницю (Rudolph et al., 2002). Субодиниці α і β забезпечують зв'язування ГАМК, тоді як γ -субодиниця визначає чутливість до БЗД, оскільки ці препарати зв'язуються в межах ділянки між α - і γ -субодиницями, підвищуючи ймовірність відкриття каналу у відповідь на дію ГАМК (Sigel and Luscher, 2011). Відкриття проникного для хлориду / бікарбонату каналу принаймні двома молекулами ГАМК індукуює приплив негативно заряджених іонів хлориду, спричиняючи тимчасове зниження здатності нейронної мембрани проводити потенціали дії, внаслідок чого виникає фазове гальмування нейрона (Olsen, 2018).

Анксиолітичний ефект лікарських засобів, що зв'язуються з рецептором ГАМК-А, пояснюється полегшенням відкриття хлоридних каналів, яке посилює інгібування нейронів у відповідь на ГАМК. Протягом останнього півстоліття було розроблено численні ліганди рецепторів

ГАМК-А як терапевтичні засоби, зокрема анксиолітики, міорелаксанти снодійні та протинападкові засоби.

Одним із таких анксиолітичних препаратів є етифоксин (6-хлор-2-етиламіно-4-метил-4-феніл-4Н-3,1-бензоксазин). Спорідненість етифоксину до хлоридного каналу, пов'язаного з рецептором ГАМК-А, перебуває в мікромолярному діапазоні, тоді як діапазон спорідненості БЗД до цього каналу є наномолярним (Verleye et al., 1999). Етифоксин діє на ГАМК-ергічну передачу, як через прямий вплив на рецептор ГАМК, так і через непрямий, зумовлений синтезом нейростероїдів, що допомагає алостерично модулювати рецептор ГАМК-А (Belelli and Lambert, 2005).

Пряма дія етифоксину на рецептор ГАМК-А

За даними дослідження *in vitro*, етифоксин може пригнічувати зв'язування специфічного ліганду рецептора ГАМК-А в корі головного мозку гризунів, що свідчить про наявність місць зв'язування етифоксину з рецептором ГАМК-А. Докази *in vivo* про функціональні наслідки зв'язування етифоксину з рецептором ГАМК-А (отримані в дослідженнях на тваринних моделях) продемонстрували, що препарат чинить протисудомну дію, опосередковану через рецептор ГАМК-А (Verleye et al., 1999). Інформацію про взаємодію між етифоксином і ГАМК-А рецепторами було отримано завдяки дослідженням зв'язування радіолігандів, які засвідчили, що сайт зв'язування препарату відрізняється від місць зв'язування ГАМК і БЗД (Verleye et al., 2002).

Анксиолітична дія етифоксину, за даними досліджень *in vivo*, не пригнічується флумазенілом, специфічним антагоністом сайту зв'язування БЗД на рецепторі GABA-A, підтверджуючи уявлення про те, що етифоксин і БЗД зв'язуються з різними ділянками. Ця особливість може пояснювати відсутність негативного впливу етифоксину на седативний ефект і пам'ять порівняно з БЗД. Відповідно до даних дослідження рекомбінантних рецепторів ГАМК-А, стимульована етифоксином ГАМК-ергічна передача зберігається за відсутності субодиниць α або γ , отже, саме β -субодиниця рецептора є критичною для зв'язування препарату. У ЦНС наявні кілька підтипів рецептора ГАМК-А, для яких продемонстровано специфічні анатомічні та субклітинні моделі експресії, а також функціонально різні властивості. Очевидна спорідненість рецепторів ГАМК-А до ГАМК та етифоксину залежить від складу субодиниці, точніше, від димерів α - β субодиниці, що утворюють сайти зв'язування агоністів для ГАМК. У цьому контексті етифоксин має вищу спорідненість до рецепторів, що містять субодиниці $\beta 2$ або $\beta 3$, ніж субодиниці $\beta 1$ (Hamon et al., 2003).

Ефекти етифоксину визначаються наявністю субодиниць β , що чітко відрізняє цей анксиолітичний препарат від інших позитивних алостеричних модуляторів рецептора ГАМК-А, як-от БЗД, оскільки активність останніх залежить від природи субодиниць α і γ (Korpi and Sinkkonen, 2006). Зв'язування етифоксину з β -субодиницями сприяє позитивній алостеричній модуляції хлоридних струмів внаслідок відкриття рецепторів ГАМК-А та пов'язано зі збільшенням тривалості й амплітуди струму в разі ненасичених концентрацій ГАМК. Було продемонстровано поведінкові наслідки такої специфічності зв'язування на стресові стимули, зокрема сильніше реагували тварини, у яких виникала надекспресія $\beta 2$ -субодиниці в ЦНС (Verleye et al.,

2011). Вони були чутливішими до анксиолітичних і проти-нападкових ефектів етифоксину, що свідчить про позитивну кореляцію між часткою β 2-вмісних субодиниць рецептора ГАМК-А та ефективністю препарату (Verleye et al., 2003).

Непряма дія етифоксину на ГАМК-А рецептор

Окрім прямої дії на рецептор ГАМК-А через зв'язування з β -субодиницею, етифоксин може витіснити [3Н]-РК11195, високоспецифічний ліганд TSPO, залежно від концентрації (Schlichter et al., 2000). Роль TSPO у процесі синтезу нейростероїдів у нейронах і гліальних клітинах ЦНС, особливо індукованого етифоксином, не з'ясовано. Вважалося, що TSPO розташований у зоні контакту між зовнішньою та внутрішньою мітохондріальними мембранами та є ключовим для транслокації мітохондріального холестерину, який відіграє роль обмежувальної стадії нейростероїдогенезу (Selvaraj and Tu, 2016). РК11195 може стимулювати стероїдогенез навіть без TSPO, що вказує на наявність іншої молекули-мішені (Tu et al., 2015). Етифоксин може збільшувати інтенсивність нейростероїдогенезу через механізм, незалежний від TSPO (Do Rego et al., 2015).

Деякі нейростероїди, що виробляються в мітохондріях, взаємодіють із рецептором ГАМК-А. Прегненолон, який синтезується з холестерину в мітохондріях, перетворюється на прогестерон за допомогою 3 α -гідроксистероїддегідрогенази. Своєю чергою прогестерон перетворюється в цитоплазмі на його 3 α , 5 α -похідні завдяки послідовній дії 5 α -редуктази та 3 α -гідроксистероїддегідрогенази. Найпотужнішими позитивними алостеричними модуляторами рецепторів ГАМК-А є прогестерон, дезоксикортикостерон і метаболіти тестостерону, зокрема алопрегнанолон (Majewska, 1992). Вони збільшують тривалість імпульсу, що відкриває канал ГАМК-А рецептора, а також середній час відкритого стану рецептора (Olsen, 2018). Підвищення рівня алопрегнанолону в мозку після введення етифоксину, яке спостерігалось на тваринних моделях, чинить синергетичний ефект і полегшує ГАМК-ергічну нейротрансмісію, доповнюючи пряму дію етифоксину на β -субодиницю рецептора ГАМК-А (Belelli and Lambert, 2005).

Молекулярний механізм дії етифоксину пояснюється як його прямим впливом на рецептор ГАМК-А, так і непрямым, зумовленим посиленням синтезом нейростероїдів. Такий подвійний механізм дії корелює з анксиолітичним ефектом етифоксину. Оцінювання впливу різних речовин, що блокують центральну ГАМК-ергічну функцію або синтез нейроактивних стероїдів, засвідчило, що зв'язуючись із різними сайтами розпізнавання на рецепторі ГАМК-А, етифоксин і алопрегнанолон виявляють адитивний вплив для посилення інгібіторної ГАМК-ергічної передачі, внаслідок чого відбувається посилення проти-нападкового ефекту (Verleye et al., 2001, 2008).

Етифоксин і серотонінергічна система

У формуванні тривожної поведінки можуть брати участь й інші нейромедіаторні системи, як-от серотонінергічна система. М. Bourin et al. (2010) продемонстрували на тваринній моделі, що анксиолітичний ефект етифоксину модулюється спільним введенням лігандів 5-HT_{2A}. Власне, до анксиолітичного ефекту етифоксину залучений серотонінергічний механізм.

Оскільки етифоксин прямо не взаємодіє із серотонінергічною системою, ці результати свідчать, що анксиолітична активність етифоксину обмежується взаємозв'язком серотонінергічної та ГАМК-ергічної систем.

Вплив етифоксину на симптоми тривожних розладів

Прямі чи непрямі ГАМК-ергічні механізми, за допомогою яких етифоксин регулює вегетативні реакції, пов'язані з тривожністю, вивчали в низці досліджень. За даними дослідження впливу етифоксину на вегетативні реакції і на стрес в експерименті з тваринною моделлю тривожності (гіпертермія, спричинена стресом, поведінка замерзання, спричинена стресом, і активація моторики товстої кишки), етифоксин послаблював гіпертермію, зменшував прояви поведінки замерзання й частоту скорочень сліпої та ободової кишок у тварин, які зазнали стресових подій. Анксиолітичний ефект етифоксину передбачає послаблення як поведінкових, так і вегетативних ознак тривожності (Verleye and Gillardin, 2004).

На думку дослідників, анксиолітичні властивості етифоксину пов'язані з його впливом на ГАМК-ергічну нейротрансмісію, а не із взаємодією з рецепторами CRF1 і CRF2 (Verleye et al., 2006). Застосування етифоксину сприяє зменшенню гіперзбудливості й тривожності за алкогольної абстиненції (Verleye et al., 2009). Анксиолітична активність як етифоксину, так і габапентину була порівнянною з активністю БЗД діазепаму або серотонінергічного агоніста диметоксидоамфетаміну гідрохлориду (Bourin and Hascoet, 2012).

Анксиолітична активність етифоксину

Клінічна фармакологія

Результати дослідження за участю здорових добровольців, метою якого була характеристика фармакокінетичного профілю, продемонстрували, що після введення разової дози етифоксину (150 мг) молекула є надзвичайно біодоступною (приблизно 90 %) і не зв'язується з клітинами крові, проте міцно зв'язується з білками плазми (88–95 %). Етифоксин швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті; час досягнення максимальної концентрації в крові становить 2–3 години. Препарат швидко метаболізується в печінці з утворенням кількох метаболітів, один із яких, діетилетифоксин, є активним. Він може проникати через плацентарний бар'єр. Період напіввиведення етифоксину становить близько 6 годин, а його активного метаболіту — майже 20 годин; виводиться із сечею у вигляді метаболітів, частково — із жовчю (Choi and Kim, 2015).

Клінічна ефективність

Перші дослідження етифоксину в програмі клінічних робіт для отримання дозволу на продаж було проведено за участю пацієнтів із тривожністю та розладами настрою. Етифоксин порівняно із сульпіридом і плацебо ефективно зменшував ознаки тривожності й такі серцево-судинні симптоми, як задишка та тахікардія. Оскільки анксиолітичні ефекти етифоксину на тваринних моделях були найбільш надійно продемонстровані на моделях стресу, клінічні дослідження проводили за участю пацієнтів із розладами адаптації, супроводжуваних підвищеною тривожністю.

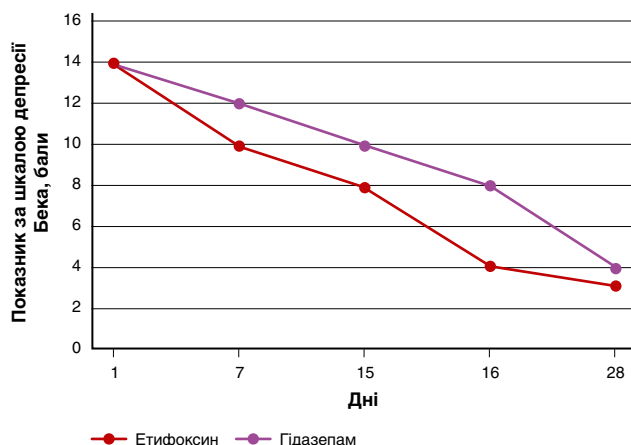


Рисунок 1. Ефективність терапії етифоксином і гідазепамом щодо редукції симптомів депресії

Адаптовано згідно з Л.Н. Юрьєва. Сравнительная оценка эффективности этифоксина (Стрезам®) и гидазепам у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. Вып. 3, № 49.

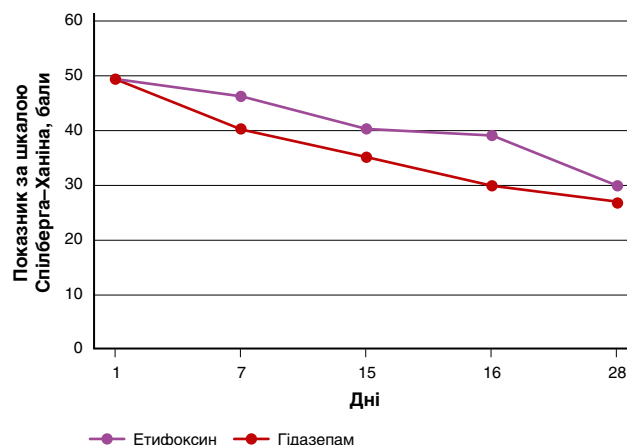


Рисунок 2. Ефективність терапії етифоксином і гідазепамом щодо зменшення ознак тривожності

Адаптовано згідно з Л.Н. Юрьєва. Сравнительная оценка эффективности этифоксина (Стрезам®) и гидазепам у пациентов с тревожно-депрессивным расстройством. Міжнародний неврологічний журнал. 2012. Вып. 3, № 49.

У межах багатоцентрового рандомізованого контрольованого подвійного сліпого дослідження, оцінюючи ефективність етифоксину в порівнянні з буспіроном, у 170 пацієнтів із розладами адаптації та тривожністю (≥ 18 балів за шкалою оцінювання тривоги Гамільтона [НАМ-А]), учасники отримували або етифоксин (150–200 мг/день; $n = 83$), або буспірон (15–20 мг/день; $n = 87$). Первинним результатом був скоригований показник за НАМ-А через чотири тижні; вторинними кінцевими точками — показники поліпшення стану та ефективності терапії (зв'язок між анкісологічною ефективністю та побічними ефектами) за шкалою загального клінічного враження (CGI-I та CGI-E відповідно) (Rickels et al., 1976). Отримані результати підтвердили перевагу етифоксину над буспіроном за середнім показником НАМ-А через чотири тижні ($p = 0,05$). В учасників групи застосування етифоксину був значно кращий показник за CGI-I, ніж за терапії буспіроном, починаючи із 7-го дня лікування ($p < 0,001$ на 7-й день і $p = 0,02$ на 14-й і 28-й дні). Показники CGI-E на 14-й і 28-й дні також були кращими для групи використання етифоксину ($p = 0,01$ і $p = 0,05$). Побічні явища (сонливість, запаморочення та головний біль) зафіксовано в 40,7 і 58,6 % пацієнтів, які отримували лікування етифоксином і буспіроном відповідно.

Терапію етифоксин (50 мг тричі на добу; $n = 93$) і лоразепамом (2 мг/добу, розділені на три прийоми: 0,5 мг вранці та вдень і 1,0 мг увечері; $n = 96$) порівнювали в амбулаторних пацієнтів із розладами адаптації й тривожністю (≥ 20 балів за НАМ-А) (Nguyen et al., 2006). Лікування тривало 28 днів. Основним критерієм оцінювання ефективності був скоригований показник за НАМ-А на 28-й день. Вторинними кінцевими точками були показники за CGI, шкалою інвалідності Шихана і шкалою для самооцінювання соціальної адаптації. Обидва види лікування були ефективними для зниження показника за НАМ-А, починаючи із 7-го дня втручання. Анкісологічний ефект етифоксину не поступався дії лоразепаму (для показників НАМ-А $p = 0,0001$ на 7-й день і $p = 0,0002$ на 28-й день). Проте більша кількість осіб відповіла на лікування (загальне зниження показника НАМ-А від вихідного рівня до 28-го дня на ≥ 50 %) у групі терапії етифоксин (72 проти 56 %; $p = 0,0288$).

В обох групах лікування до 28-го дня поліпшився показник CGI, але частота помітного поліпшення (< 3 балів за CGI) була вищою в групі застосування етифоксину ($p = 0,022$). Показник CGI-E на 28-й день теж був кращим для етифоксину ($p = 0,038$). Ефективність у зниженні інвалідизації та поліпшенні соціальної адаптації була порівняною для двох препаратів. Не виявлено істотної різниці щодо кількості побічних ефектів між групами, які отримували етифоксин або лоразепам. Сонливість фіксували у 10,7 % осіб, які використовували етифоксин, і у 18,7 % — лоразепам. Результати тестів негайного й відстроченого вільного пригадування через 28 днів були порівняними в обох групах лікування. Симптоми відміни оцінювали через тиждень після припинення лікування. Кількість пацієнтів із тривожністю після припинення лікування була значно більшою ($p = 0,034$) у групі приймання лоразепаму (вісім осіб), ніж етифоксину (один учасник).

У дослідженні за участю 32 пацієнтів (25 жінок і сім чоловіків віком 20–50 років, середній вік 31 рік) вивчали порівняльну ефективність етифоксину та гідазепаму в комплексній терапії пацієнтів із тривожно-депресивним розладом (Юрьєва и др., 2012). Тривалість розладів на момент обстеження варіювала від 1 до 8 років. За комплексної терапії змішаного тривожно-депресивного розладу завдяки характерологічним особливостям астеничного радикалу із додаванням етифоксину і гідазепаму спостерігалася гармонійна редукція симптомів афективних, особистісних і вегетативних розладів, оцінена як суб'єктивно, так і об'єктивно. Клінічно значуще поліпшення було зафіксовано в пацієнтів, які отримували етифоксин (група 1), уже до 7-го дня лікування, а в осіб, які приймали гідазепам (група 2), — до 15-го дня. Повне нівелювання тривожно-депресивної симптоматики та об'єктивних ознак вегетативної дисфункції в пацієнтів групи 1 спостерігалася до 16-го дня лікування, тоді як у групі 2 — до 28-го дня (рис. 1 і 2).

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали ефективність етифоксину (150 мг/добу; $n = 100$) порівняно з алпразоламом (1,5 мг/добу; $n = 101$) у 201 амбулаторного пацієнта з розладами адаптації і тривожністю (≥ 20 балів за НАМ-А) (Stein, 2015). Лікування тривало чотири

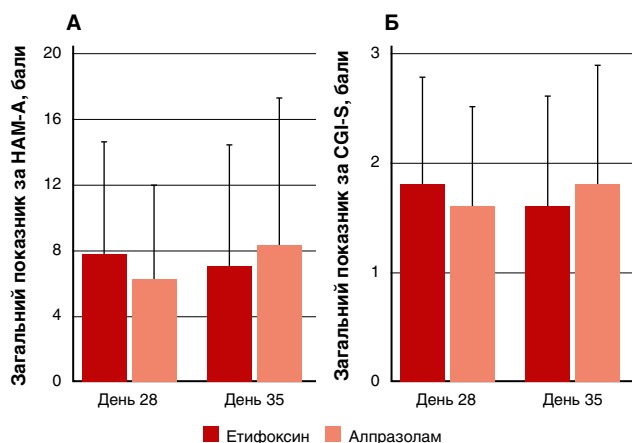


Рисунок 3. Порівняння ефективності терапії етифоксином і алпразоламом (А – показники за шкалою HAM-A; Б – показники за шкалою CGI-S)

Адаптовано згідно з Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2015. Vol. 32, № 1. P. 57–68.

тижні. Первинним результатом був загальний показник за HAM-A на 28-й день, скоригований відповідно до його значення на 1-й день. Вторинними кінцевими точками — показники за шкалою CGI — тяжкість стану (CGI-S) і частота тих, хто відповів на лікування (зниження показника HAM-A на $\geq 50\%$ між 1 і 28 днями). Терапія як етифоксином, так і алпразоламом сприяла зниженню показників HAM-A на 28-й день, із різницею 1,78 бала між групами лікування на користь застосування алпразоламу (рис. 3).

Однак після припинення лікування показники HAM-A продовжували поліпшуватися в групі терапії етифоксину, але підвищувалися в групі приймання алпразоламу. Різниця між цими групами щодо середньої зміни між 28 і 35 днями була достовірною ($p = 0,019$). На 35-й день вимірювання вторинних результатів продемонструвало подібні результати для етифоксину та алпразоламу.

Більше побічних ефектів, зокрема з боку ЦНС, було пов'язано з лікуванням, у пацієнтів, які отримували алпразолам, а саме значно частіше спостерігалися епізоди сонливості або седатції в групі терапії алпразоламом (14 пацієнтів), ніж етифоксином (чотири пацієнти). Підвищену втомлюваність мали лише пацієнти, які отримували алпразолам (чотири особи). Дані цих досліджень демонструють ефективність етифоксину як анксиолітика для пацієнтів із розладами адаптації і тривожністю, хороший профіль переносимості препарату, зокрема щодо збереження когнітивних функцій і пильності. Терапія етифоксином не асоціювалася ні з тривожністю, ні із симптомами відміни після припинення лікування (Stein et al., 2018).

Нейропротекторна дія етифоксину на центральну та периферичну нервову систему

За даними дослідження на тваринних моделях нейрозапалення, ноцицепції та нейродегенерації, етифоксин чинить нейропротекторну дію, чим може частково пояснюватися його сприятливий вплив за неврологічних і психічних розладів (Gazzo et al., 2019). Особливий інтерес становить його активність щодо збільшення синтезу нейротрофічних факторів, залучених до нейропластичності, особливо на синаптичному рівні (Mariga et al., 2017).

Отримані результати додатково свідчать про сприятливий профіль переносимості етифоксину порівняно з БЗД. Зокрема, на моделі ураження периферичних нервів у тварин підтверджено, що етифоксин сприяє регенерації периферичних нервів і росту аксонів, прискорює й поліпшує відновлення рухових функцій, координації та сенсорних функцій (Girard et al., 2008). Етифоксин підтримує синтез та вивільнення гліального нейротрофічного фактора, посилює експресію нейрофіламентів у регенованих аксонах, поліпшуючи регенерацію сидничного нерва, збільшуючи швидкість нервової провідності та посилюючи експресію нейротрофінів (Zhou et al., 2013). Препарат поліпшує регенерацію сидничного нерва, модулює імунні відповіді та посилює експресію нейротрофіну (Dai et al., 2014). Етифоксин має протизапальні та імуномодулювальні властивості, сприяє зменшенню вироблення прозапальних цитокінів у мікроглії, зокрема інтерлейкінів 1β і 6, фактора некрозу пухлини- α та індукційної синтази оксиду азоту. Цей захисний ефект етифоксину значно зменшує неврологічний дефіцит і перигематомний набряк мозку (Li et al., 2017).

У дослідженні на експериментальній моделі розсіяного склерозу було продемонстровано, що етифоксин може зменшити виразність запальної демієлінізації та інфільтрацію периферичних імунних клітин у спинний мозок. Одуження корелювало зі зменшенням запальної патології в поперековому відділі спинного мозку та посиленням олігодендрогліальної регенерації (Daugherty et al., 2013). Імовірно, такий ефект етифоксину може бути опосередкований модуляцією активності TSPO.

На моделі хронічного звуження сидничного нерва етифоксин пригнічував симптоми нейропатичного болю. Цей ефект був повністю опосередкований 3α , 5α -відновленими нейростероїдами та, ймовірно, також алопрегнанолоном, концентрація якого в спинному мозку значно підвищувалася за лікування етифоксином (Aouad et al., 2014).

Висновки

Етифоксин є анксиолітичним небензодіазепіновим препаратом із селективністю до β -субодиниці рецептора ГАМК-А. Він має специфічні фармакологічні властивості, зокрема як пряме, так і непряме (через синтез нейростероїдів) полегшення ГАМК-ергічної нейротрансмісії, що сприяє потенційній непрямій серотонінергічної активності. Крім того, етифоксин чинить вплив на процеси запалення імунітету, які, як відомо, пов'язані з тривожністю.

Лікування етифоксином було ефективним для пацієнтів із розладами адаптації й тривожністю в добових дозах 150–200 мг. Профіль переносимості етифоксину кращий, ніж у бензодіазепінів, зокрема через відсутність впливу на пам'ять і пильність, а припинення лікування цим препаратом не призводить до синдрому відміни або відновлення тривожності. Анксиолітична ефективність етифоксину, його хороша переносимість без розвитку лікарської залежності є вагомими аргументами на користь використання вказаного препарату для лікування пацієнтів із розладами адаптації з коморбідною тривожністю.

Підготувала **Наталія Купко**

①

НОРДІКСИН®

Ефективний
анксіолітик
з унікальним
профілем дії

