

Анксиолитическое и кардиопротективное действие Афобазола в лечении ишемических поражений мозга

Н.К. Мурашко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлен обзор данных литературы, посвященный исследованиям анксиолитика Афобазол. В условиях острого инфаркта миокарда Афобазол проявляет выраженный антиишемический эффект – препарат не только стимулирует репаративные процессы в сердечной мышце, но и уменьшает площадь ишемического поражения. Афобазол оказывает выраженное нейропротективное действие при моделировании *in vivo* ишемического инсульта. **Ключевые слова:** Афобазол, анксиолитик, антиишемическое действие, нейропротективное действие, тревожные расстройства.

Внедрение в клиническую практику лекарственных средств, сочетающих в себе анксиолитическую и кардиопротективную активность, является сегодня актуальным.

Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование для этих целей высокоэффективного анксиолитика Афобазола (ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма») в качестве препарата с кардиопротективной активностью [1, 2].

Доказано влияние Афобазола и его структурных аналогов на скрининговых моделях нарушений сердечного ритма, где было установлено, что эти соединения могут быть отнесены к I и IV классам антиаритмических лекарственных средств по классификации Vaughan Williams [3] и эффективны на моделях как предсердных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма [4, 5].

Анксиолитик Афобазол обладает сложным механизмом действия, который связан с его способностью предотвращать стресс-индуцированное снижение связывания медиатора в бензодиазепиновом участке ГАМК-рецепторов [6]. Афобазол обладает и цитопротекторной активностью, обусловленной его сродством к сигма-1-рецепторам, играющим важную роль в физиологической защите клетки от патологических воздействий [7]. Кроме центральной нервной системы (ЦНС) сигма-1-рецепторы достаточно широко представлены в клетках других органов и тканей организма, в том числе и миокарда [8]. В литературе имеются данные о том, что лиганды сигма-1-рецепторов обладают как антиаритмической, в частности антифибрилляторной [9, 10], так и антиишемической активностью [11].

Распространенность психосоматических расстройств, в том числе кардиофобий, привела к тому, что в настоящее время в рамках психосоматической медицины выделено новое направление – психокardiология [12], которое является актуальным в лечении больных с ишемией головного мозга.

Во многих исследованиях [13–16] доказано, что уровень фобической тревоги прямо пропорционален риску развития фатальных и/или нефатальных инфарктов миокарда, злокачественных нарушений сердечного ритма и внезапной коронарной смерти. Так, например, в проспективном эпидемиологическом исследовании, в котором приняли участие 72 359 женщин (продолжительность наблюдения 12 лет),

выявлена прямая корреляция между уровнем фобической тревоги и риском возникновения злокачественных нарушений ритма сердца, в том числе и внезапной коронарной смерти [17]. Анализ исследования, в котором приняли участие 940 пациентов, госпитализированных по поводу диагностической коронарографии, показал статистически значимую зависимость между уровнем тревожно-фобических расстройств и риском развития злокачественных, в том числе и фатальных, нарушений сердечного ритма [18].

Доказано, что Афобазол в условиях острого инфаркта миокарда проявляет выраженное антиишемическое действие – препарат не только стимулирует репаративные процессы в сердечной мышце и уменьшает площадь ишемического поражения, но и препятствует постинфарктному ремоделированию сердечной мышцы. Последнее представляется наиболее важным, поскольку у леченных Афобазолом животных риск развития сердечной недостаточности в постинфарктном периоде существенно ниже, что связано с его сродством к сигма-1-рецепторам, поскольку известно, что агонисты сигма-1-рецепторов обладают способностью уменьшать зону ишемического повреждения [19]. Этот эффект агонистов сигма-1-рецепторов, по-видимому, комплексный и включает защиту ишемизированных клеток от перегрузки ионами Ca^{2+} [20], уменьшение тонического влияния симпатической нервной системы на миокард [21], подавление каскада внутриклеточных реакций, инициирующих апоптоз [22], в том числе экспрессию гена bcl-2 [23], защиту клеток миокарда от свободно-радикальной агрессии [24]. Также нельзя исключить, что антиишемическое действие Афобазола может быть связано с его способностью подавлять активность моноаминоксидазы А [25], поскольку известно, что гиперактивность этого фермента в кардиомиоцитах, наблюдаемая в условиях их ишемического повреждения, инициирует процессы апоптоза кардиомиоцитов и/или повреждение их мембран вследствие оксидантного стресса [26].

При ишемическом инсульте центральный инфаркт окружен ишемизированной, но живой зоной «ишемической полутени» или «пенумбры», где еще сохранен энергетический метаболизм и характерны функциональные, но не структурные изменения. Церебральная ишемия характеризуется значительным высвобождением глутамата и других возбуждающих нейромедиаторных аминокислот, которые играют ключевую роль в развитии некротического поражения нервных клеток.

Многочисленные исследования, посвященные изучению нейропротекторной активности блокаторов кальциевых каналов, выделили нимодипин, который в настоящее время применяют в неврологической практике при лечении больных с цереброваскулярными расстройствами. Однако литературные данные, посвященные изучению его эффективности при ишемическом поражении голов-

ного мозга, не отличаются однородностью, так как нимодипин понижает уровень артериального давления и это негативно влияет на кровоснабжение ишемизированной области мозга.

Все это свидетельствует о необходимости поиска новых путей фармакологической коррекции ишемических поражений головного мозга. Сегодня перспективным направлением исследований является поиск средств, способных противодействовать постишемической активации возбуждающей нейротрансмиссии путем повышения активности тормозной ГАМК-ергической системы. Подобный подход к защите ишемизированного мозга основан еще и на том, что в избирательно уязвимых к ишемии регионах, наряду с высокой плотностью кальциевых каналов, контролируемых NMDA-рецепторами, обнаружено множество ГАМК-ергических нервных окончаний. Действительно, если в норме механизмы возбуждения и торможения находятся в состоянии устойчивого равновесия, то в условиях ишемии развивается дисбаланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами. Указанный дисбаланс характерен не только для ишемического поражения мозга, но и для состояния патологической тревожности [27].

Необходимо также отметить, что инсульт сопровождается повышенным чувством тревожности [28]. Установлено, что у 25–50% больных с острыми цереброваскулярными нарушениями развиваются генерализованные тревожные расстройства, которые регистрируются даже через три года после перенесенного ишемического инсульта [29]. Психоневрологические последствия цереброваскулярных нарушений охватывают широкий спектр эмоциональных и когнитивных расстройств, проявление которых имеет исключительно важное значение для клинической оценки результатов лечения инсульта [30]. Выбор Афобазола был продиктован особенностями механизма его действия. Так, в экспериментальных исследованиях было установлено, что препарат препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, приводящих к снижению доступности рецепторного участка для лиганда, то есть Афобазол повышает аффинность эндогенного лиганда к рецептору, способствуя тем самым усилению ГАМК-ергической передачи [31]. Данные клинического изучения Афобазола подтвердили наличие у препарата анксиолитического действия с активирующим компонентом при отсутствии седативного, миорелаксантного эффектов [32].

Афобазол способствует также и хорошей сохранности нейроцитов коры контралатерального полушария. В симметричных полях коры ипсилатерального полушария в значительной степени уменьшается выраженность гипоксических повреждений нейроцитов. Афобазол способствует нормализации мозгового кровообращения в обоих полушариях, что свидетельствует о том, что препарат, по всей вероятности, воздействует на нейромедиаторную систему, предотвращая расстройства мозгового кровообращения в виде дистонии, полнокровия и тромбоза мозговых сосудов.

Для исследования влияния Афобазола на тревожность, развиваемую ишемическим нарушением, сразу же после перевязки средней мозговой артерии животным внутривенно вводили Афобазол в дозе 1 мг/кг, в которой препарат проявляет максимальный анксиолитический эффект. Далее введение препарата продолжали в той же дозе дважды в сутки. В первой серии экспериментов Афобазол вводили течение 6 дней после перевязки средней мозговой артерии, во второй серии введение препарата проводили в течение 12 сут после ишемии.

Доказано, что селективный анксиолитик Афобазол оказывает выраженное нейропротекторное действие при моделировании *in vivo* ишемического инсульта. В условиях локального ишемического поражения, вызванного перевязкой средней мозговой артерии, препарат защищает головной мозг от морфологических нарушений и изменений активности сукцинатдегидрогеназы, а также препятствует развитию тревожности у крыс. Наибольшим защитным действием препарат обладал в том случае, когда его вводили после повреждения нейронов. Защитное действие Афобазола до повреждения клеток может быть обусловлено синтезом цитопротекторных белков под воздействием препарата. Нейропротекторный эффект Афобазола после повреждающего действия глутамата может быть связан с влиянием его на развитие процесса апоптоза.

Согласно данным исследований А.С. Аведисова (2006) и Г.Г. Незнамова (2005), в качестве анксиолитика небензодиазепинового ряда у пациентов *рекомендуется использовать Афобазол в среднесуточной дозе 30 мг/сут (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение трех месяцев и более, вплоть до устранения клинических проявлений тревожного расстройства* [33, 34].

Доказано, что Афобазол оказался способным длительно влиять на уменьшение проявлений тревожного расстройства и его можно применять *свыше 3 мес, вплоть до устранения психосоматического дискомфорта*. В отдельных случаях реабилитационное лечение с использованием Афобазола может продолжаться до 1 года. При его применении не выявлено побочных эффектов и осложнений. Постепенное развитие терапевтического действия, отсутствие дневной сонливости, психомоторной заторможенности и побочных эффектов дает ему преимущества при длительных проявлениях депрессии и тревоги, что позволяет пациенту сохранять социальную и(или) трудовую активность в течение всего периода лечения. Высокая безопасность Афобазола позволяет использовать его у пожилых пациентов, а также у больных с наличием сопутствующей соматической патологии, у которых риск развития побочных эффектов особенно высок.

Если учитывать фармакологическое и клиническое действие Афобазола, то его можно отнести к препаратам реабилитационной терапии. Побочных эффектов и психосоматических осложнений при применении Афобазола у больных в постинсультный период не выявлено. Другим важным свойством использования Афобазола в приведенных дозировках оказалось отсутствие побочного эффекта «медикаментозной загруженности» в сравнении с другими схемами психофармакологической терапии [34, 35]. Данный факт позволяет рекомендовать описанную схему в качестве оптимального варианта реабилитационного лечения тревожного расстройства у больных с ишемией головного мозга.

Курсовую и комплексную терапию данными препаратами предлагается проводить на протяжении не менее 3 мес с целью противорецидивного лечения, а с целью реабилитации лечение необходимо проводить до 6 мес, а иногда до одного года.

Проведенный анализ клинической эффективности Афобазола показал, что его комплексное использование является высокоэффективным у больных с тревожным расстройством в качестве анксиолитика и кардиопротектора для лечения ишемических поражений мозга. Применение Афобазола не приводило к токсическому воздействию и ухудшению показателей со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, других органов и систем и показано в том числе при наличии сопутствующей психосоматической патологии.

Анксиолитична та кардіопротективна дії Афобазолу для лікування ішемічних уражень мозку
Н.К. Мурашко

У статті наведений огляд літератури, присвячений дослідженню анксиолітику Афобазолу. За наявності гострого інфаркту міокарда застосування Афобазолу забезпечує виражений антиішемічний ефект. Препарат не тільки стимулює репаративні процеси в серцевому м'язі, а також зменшує площу ураження. Афобазол виявляє значну нейропротективну дію при моделюванні in vivo ішемічного інсульту.

Ключові слова: Афобазол, анксиолітик, антиішемічна дія, нейропротективна дія, тривожні розлади.

Anxiolytic and cardioprotective effects of Afobazol in a treatment of ischemic brain lesions
N. Murashko

The article has literature review dedicated to anxiolytic medication Afobazol. Afobazol demonstrated antiischemic effects in case of acute myocardial infarction. The drug stimulated reparation in heart muscle and decreasing a square of ischemic lesion. Afobazol shown significant neuroprotective action in vivo model of ischemic brain stroke.

Key words: Afobazol, anxiolytic, antiischemic effect, the neuroprotective effects, anxiety disorders.

Сведения об авторах

Мурашко Наталья Константиновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: nmyrashko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Середенин С.Б., Воронин М.В. // Экспер. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3–11; РЛС, 2008. – С. 143–144.
2. Чичканов Г.Г. и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, № 5. – С. 35–39.
3. Турилова А.И., Можаяева Т.Я. // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 8–11.
4. Столярук В.Н. и др. // Вестник РАМН. – 2010. – № 4. – С. 41–45.
5. Столярук В.Н. и др. // Вестник РАМН. – 2010. – № 4. – С. 49–52.
6. Середенин С.Б. с соавт. // Вестник РАМН. – 1998. – № 11. – С. 3–9.
7. Середенин С.Б., Воронин М.В. // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3–11.
8. Novakova M. и др. // Gen Physiol Biophys. – 2007. – V. 26, № 2. – P. 110–7.
9. Лишманов Ю.Б. с соавт. // Эксперим. и клин. фармакология. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 24–27.
10. Маслов Л.Н. с соавт. // Эксперим. и клин. фармакология. – 1997. – Т. 60, № 2. – С. 24–26.
11. Ai-to C.T. et al. // Curr. Neurovasc. Res. – 2006. – V. 3, № 2. – P. 89–98.
12. Смулевич А.Б. с соавт. // Психокardiология. – М.: изд. Мед. Инф. Агентство, 2005. – 784 с.
13. Abrams T.E. et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2009. – V. 2. – P. 213–220.
14. Ehlers A. et al. // Psychosom. Med. – 2000. – V. 62, № 5. – P. 693–702.
15. Schulman J.K. et al. // Focus. – 2005. – V. 3. – P. 208–224.
16. Walters K. et al. // Eur. Heart J. – 2008. – V. 29. – P. 2981–2988.
17. Albert Ch.M. et al. // Circulation. – 2005. – V. 111. – P. 480–487.
18. Watkins L.L. et al. // Psychosom. Med. – 2006. – V. 68. – P. 651–656.
19. Calvert J.W., Lefer D.J. // Cardiovasc. Res. – 2009. – V. 94, № 7. – P. 805–814.
20. Tchadre K.T. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – V. 48. – E-Abstract572.
21. Zhang H., Cuevas J. // J. Neurophysiol. – 2002. – V. 10. – P. 2867–2879.
22. Tchadre K.T., Yorio T. // Invest. Ophthalmol. Visual Science. – 2008. – V. 49. – P. 2577–2588.
23. Yang S. et al. // Anesth. Analg. – 2007. – V. 104, № 5. – P. 1179–1184.
24. Halliwell B.J. // Neurochem. – 2006. – V. 97, № 6. – P. 1634–1658.
25. Середенин С.Б., Воронин М.В. // Экспер. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3–11.
26. Pchejetski D. et al. // Circ. Res. – 2007. – V. 100. – P. 41–49; Kaludercic N. et al. // Circ. Res. – 2010. – V. 106, № 1. – P. 193–202.
27. Lydiard J. // Clin Psychiatry. – 2003. – V. 64 (3). – P. 21–27.
28. Schultz S.K. et al. // Am. J. Geriatr. Psych. – 1997. – 5, 229–237.
29. Carota A. et al. // Neurology. – 2002. – V. 15. – P. 57–69.
30. Truelsen T., Bonita R. // Adv. Neurol. – 2003. – V. 92. – P. 1–12.
31. Середенин С.Б. и соавт. // Вестник РАМН. – 1998. – № 11. – С. 3–9.
32. Незнамов Г.Г. и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15–19.
33. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2006. – Т. 8, № 3.
34. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Экспериментальная клиническая фармакология. – М., 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15–19.
35. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – М., 2005. – Т. 105, № 4. – С. 48–54.

Статья поступила в редакцию 09.04.2014