

Методологические аспекты клинического исследования терапевтического действия новых анксиолитиков

Г.Г.Незнамов, С.А.Сюняков, Д.В.Чумаков, О.А.Дорофеева, Л.Э.Маметова

НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва

При планировании клинико-фармакологических исследований новых психотропных средств одной из важных проблем при определении целей и задач исследования, разработке нормативной документации является аналитическое прогнозирование на основе результатов экспериментальных исследований потенциальных спектральных характеристик действия препаратов в клинических условиях и определение оптимальных психопатологических «мишеней» для проведения качественного анализа их терапевтических возможностей. При этом разработка стратегии клинических исследований каждого конкретного препарата должна проводиться в рамках оптимальной для него маркетинговой политики. Учитывая, что фармакологические эффекты психотропных препаратов являются не этиотропными, а ориентированными, главным образом, на проявления клинической картины и патогенетические механизмы формирования психических нарушений, важным аспектом являются формализованные представления об адресации эффектов препаратов к определенным психопатологическим расстройствам. Особенно актуальна эта проблема при исследовании новых анксиолитиков, механизмы действия которых существенно отличаются от бензодиазепинов – классических анксиолитиков, обладающих характерным спектром

фармакологической активности и получивших наибольшее распространение в предшествующие десятилетия. При этом следует учитывать современные представления о терапевтической адресации действия анксиолитиков, которое реализуется, прежде всего, в их позитивном влиянии на тревогу, а у наиболее мощных анксиолитиков и на коморбидные тревожным нарушениям психопатологические расстройства более глубоких регистров. Данная методология использована при планировании и проведении клинико-фармакологических исследований принципиально нового, оригинального по механизмам и спектру действия селективного анксиолитика афобазола (производного бензимидазола), устраняющего возникающее при анксиогенезе мембрано-зависимое снижение рецепторной способности бензодиазепинового участка ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. На доклиническом этапе у препарата в широком диапазоне доз установлено наличие анксиолитического действия, реализующегося у имбредных животных с реакцией замирания в эмоционально-стрессовых ситуациях (мышей линии Balb/c, крыс линии MR) при отсутствии, в отличие от бензодиазепинов, седативного эффекта у животных с активным фенотипом поведения в эмоционально-стрессовых условиях (мышей линии C57BL/6, крыс линии

MNRA). У афобазола установлено отсутствие гипнотического, седативного, миорелаксантного и антиамнестического действия, характерных для типичных анксиолитиков.

Все вышеуказанное явилось основанием для определения алгоритма клинического исследования афобазола, включающего изучение особенностей его анксиолитического действия при простых по структуре тревожных состояниях у лиц склонных к развитию эмоционально-стрессовых реакций; его оценку у лиц с различными индивидуально-типологическими чертами; определение терапевтических возможностей препарата при различных по структуре и тяжести тревожных расстройствах. Оценка особенностей анксиолитического эффекта афобазола у больных с простыми по структуре тревожными и тревожно-астеническими расстройствами и преморбидной личностно-типологической предрасположенностью к развитию эмоционально-стрессовых реакций и повышенной чувствительностью к стрессу, соответствующими данным экспериментальных исследований, выявила наряду с противотревожным действием наличие активирующего компонента. При изучении действия препарата у больных с полярными личностно-типологическими особенностями астенического и стенического полюса установлено, что его анксиолитическое действие в клинических условиях реализуется вне зависимости от преморбидных особенностей при наличии тревожных расстройств. При этом показано преобладание у больных с астеническими личностными чертами анксиолитического эффекта, а с чертами личности стенического типа - психостимулирующего компонента. Для определения

перспективной терапевтической «ниши» препарата в рамках II-III фаз клинических исследований его действие было изучено при тревожных расстройствах различной структуры. Наряду с оценкой его эффективности при простых тревожных и тревожно-астенических нарушениях, она изучена при сложных состояниях - тревожно-фобических и тревожно-ипохондрических с нозофобиями расстройствах. Исследование указанного контингента больных подтвердило наличие у препарата терапевтически значимого анксиолитического действия с мягким активирующим компонентом, реализующегося вне зависимости от психопатологической картины тревожных нарушений и отсутствие нежелательных при терапии тревожных расстройств, присущих бензодиазепинам гипно-седативных и других проявлений. При этом установлена наибольшая эффективность афобазола при простых по структуре тревожных и тревожно-астенических нарушениях, со структурой которых в наибольшей мере соотносятся спектральные характеристики препарата. При структурно сложных тревожных нарушениях эффективность применения афобазола зависит от того, насколько тесно клинические проявления более глубоких регистров ассоциированы с тревожным аффектом. У больных с острыми чувственными тревожно-фобическими нарушениями, в структуре которых на высоте генерализации тревоги наблюдается формирование овладевающих образных представлений, неконкретных фобий, выраженных сомато-вегетативных расстройств, достигаются высокие результаты лечения. При инертных психопатологических расстройствах, в структуре которых тревога носит когнитивный харак-

тер и сочетается с агорафобией, избегающим поведением, патологическими телесными сенсациями и ипохондрической активностью, в большей мере реализуется активирующее действие афобазола, а эффективность существенно снижается.

Полученные результаты подтверждают общие представления о недостаточности при таких сложных по структуре тревожных расстройствах действия анксиолитиков и необходимости включения в терапевтический комплекс антидепрессантов и антипсихотиков. Проведенное алгоритмизированное клиническое исследование афобазола позволило получить верифицированные данные о его спектральных характеристиках,

терапевтических возможностях и месте в ряду препаратов с анксиолитическим действием при терапии тревожных расстройств. Поэтапные исследования афобазола, завершившиеся успешным внедрением препарата в клиническую практику, позволяют полагать, что разработка тактики и стратегии клинического изучения каждого нового психотропного препарата представляет собой творческую задачу с точным определением его основных направлений и целей, оценкой спектральных характеристик и терапевтических возможностей, имеющих важное значение для последующего его практического применения.