

Обновление данных об анксиолитических и нейропротекторных свойствах этифоксина

Реферативный перевод

Источник: Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Jul 3; 15:1781–1795

Philippe Nuss, Florian Ferreri, Michel Bourin

Тревога, эмоциональное переживание, состояние возбуждения и ожидание опасности — это составляющие человеческого опыта на протяжении веков. Современное медицинское сообщество предлагает целый ряд концепций и классификаций тревоги, основанных на ее клинических проявлениях и патофизиологических механизмах развития. Целью данного обзора был анализ анксиолитических свойств этифоксина в рамках традиционной концептуальной модели тревожных расстройств и с учетом перспектив, открывшихся в результате недавних исследований.

Традиционная концепция патофизиологии тревожности фокусируется на структурной и функциональной дисфункции мозга. Тревога рассматривается как результат нарушения координации мозговой активности, которая регулируется нейротрансмиттерами. В формировании чувства тревоги вовлечен ряд лимбических структур, в частности, миндалевидное тело, которое тесно связано с префронтальной корой и играет решающую роль в регуляции негативных эмоций. В модуляции поведения, связанного с тревожностью, функционально важны различные нейротрансмиттеры. К ним относятся медиаторы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [1], моноаминергические и ГАМК-ергические нейротрансмиссионные системы, нейропептиды (холецистокинин) и липидные нейромодуляторы [2, 3]. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что состояния тревоги могут также модулироваться воздействием на мозг соматических физиологических процессов, таких как воспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и влияние микробиоты кишечника [4]. На-

пример, дисфункциональные взаимодействия, связанные с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и микробиотой кишечника, описаны как факторы, способствующие развитию тревоги [5]. Есть данные, что препараты, ослабляющие клинические проявления тревоги (антидепрессанты, некоторые бензодиазепины и небензодиазепины), уменьшают выраженность системного воспаления и окислительного стресса, указывая на ранее неизвестный и поэтому недооцененный аспект действия анксиолитиков [6].

Таким образом, современное понимание механизмов развития и алгоритмов лечения тревожных расстройств нуждаются в обновлении и официальном принятии целостного подхода к решению этой проблемы. В частности, необходимо пересмотреть понимание механизмов действия анксиолитиков, так как появились новые данные, которые свидетельствуют о том, что препараты этой группы действуют не только в рамках центральной нервной системы (ЦНС), но и вне ее структур. Этифоксин, не относящийся к бензодиазепинам анксиолитик, действует как положительный аллостерический модулятор ГАМК-ергической передачи, не является исключением. Недавние исследования показали, что этифоксин может проявлять значительную противовоспалительную активность в ЦНС [7], оказывает влияние на иммунную [8] и эндокринную системы, связывается с транслокаторным белком наружной мембраны митохондрий (TSPO) [9] и участвует в синтезе нейротрофического фактора [11]. Эти данные о многоуровневых механизмах действия этифоксина вносят вклад в молекулярное обоснование его анксиолитической активности.

РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИССИИ ГАМК-А В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТРЕВОЖНОСТИ

Исследования на животных продемонстрировали, что длительное нарушение регуляции в коре головного мозга и подкорковых областях (миндалевидное тело, гиппокамп, таламус, префронтальная и поясная кора), способствует проявлению симптомов тревоги [12]. В частности, было показано, что снижение тормозящей ГАМК-ергической передачи в ЦНС имеет решающее значение для проявления тревоги [13]. В связи с этим структура и функция ГАМК-рецептора А (ГАМК-А) были внимательно изучены. Рецептор ГАМК-А представляет собой лиганд-управляемый хлорид-селективный ионный канал. Это гетероолигомерный белок, состоящий из пяти субъединиц, которые пронизывают нейрональную мембрану. Большинство рецепторов ГАМК-А включают две α -субъединицы, две β -субъединицы и одну γ -субъединицу [14]. Субъединицы α и β обеспечивают связывание ГАМК, а γ -субъединица отвечает за чувствительность к бензодиазепинам (БЗД), так как эти препараты действуют в локусе между α - и γ -субъединицами, повышая вероятность открытия канала в ответ на действие ГАМК [15]. Открытие этого канала [16] молекулами ГАМК обеспечивает приток отрицательно заряженных ионов хлора, что временно снижает способность нейрональной мембраны проводить потенциалы действия и приводит к фазовому торможению нейрона. Анксиолитическое действие препаратов, связывающихся с рецепторами ГАМК-А, объясняется облегчением открытия хлоридных каналов, усиливающим нейрональное торможение в ответ на действие ГАМК.

За последние 50 лет были разработаны многочисленные лиганды ГАМК-рецепторов в качестве терапевтических средств, включая анксиолитики, снотворные, миорелаксанты и противозипелитические препараты. Этифоксин (6-хлор-2-этиламино-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазин) — один из анксиолитических препаратов, не являющийся БЗД, относится к классу бензоксазинов [17–19]. Сродство этифоксина к хлоридному каналу, связанному с ГАМК-рецептором, находится в микромолярном диапазоне, тогда как сродство БЗД к этому же каналу — в наномолярном диапазоне [20]. Этифоксин имеет двойной механизм действия на ГАМК-ергическую передачу, как посредством прямого воздействия на ГАМК-рецептор, так и косвенного влияния через синтез нейростероидов, что позволяет осуществлять аллостерическую модуляцию ГАМК-рецептора [21, 27].

ДЕЙСТВИЕ ЭТИФОКСИНА НА ГАМК-РЕЦЕПТОРЫ

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что этифоксин может ингибировать связывание специфического лиганда ГАМК-А рецептора (TBPS) в коре головного мозга грызунов, что свидетельствует о наличии локусов взаимодействия с этифоксином на рецепторе ГАМК-А. Исследования *in vivo*, подтверждающие функциональные последствия связывания этифоксина с ГАМК-рецептором, были получены в экспериментах на мышах. Обнаружено, что этифоксин блокирует клонические судороги, вызываемые TBPS, демонстрируя противосудорожный эффект, опосредованный рецептором ГАМК-А [20].

Более подробная информация о характере взаимодействия этифоксина с рецептором ГАМК-А была получена в исследованиях с радиолигандами, в которых оценивалась конкуренция этифоксина за сайты связывания агониста ГАМК [3Н] -мусцимола и [3Н] -флунизтазепамы с рецептором ГАМК-А. Эксперименты *in vitro* на препаратах мембран мозга крыс [22] показали, что связывание этих лигандов не блокируется этифоксином, что еще раз подтверждает тот факт, что локус взаимодействия этифоксина отличен от ГАМК и БЗД. Напротив, связывание этих двух радиоактивно меченных лигандов усиливается в присутствии этифоксина, демонстрируя положительную аллостерическую модуляцию. Наблюдение *in vivo*, согласно которому анксиолитическое действие этифоксина не ингибируется флумазенилом, специфическим антагонистом участка связывания БЗД на рецепторе ГАМК-А [23], также согласуется с представлением о том, что этифоксин и БЗД связываются с разными участками. Этот факт объясняет отсутствие седации и негативного влияния на память при приеме этифоксина по сравнению с БЗД (рис. 1).

Исследования рекомбинантных ГАМК-А рецепторов показали, что стимулированная этифоксином ГАМК-ергическая передача сохраняется в отсутствие α - или γ -субъединиц, что позволяет предположить, что именно β -субъединица ГАМК-А рецептора критически важна для связывания этифоксина. Различные субъединицы гетероолигомера ГАМК-А рецептора различаются друг от друга по составу аминокислотных последовательностей, каждое семейство состоит из ограниченного числа вариантов. В ЦНС присутствует несколько подтипов ГАМК-А рецептора, и эти подтипы демонстрируют специфические анатомические и субклеточные паттерны экспрессии, а также функционально различные свойства. Сродство ГАМК-А рецепторов к ГАМК и этифоксину зависит от состава субъединиц и, более конкретно, от димеров α - β -субъединиц, образующих сайты связывания агонистов для ГАМК. В этом контексте этифоксин

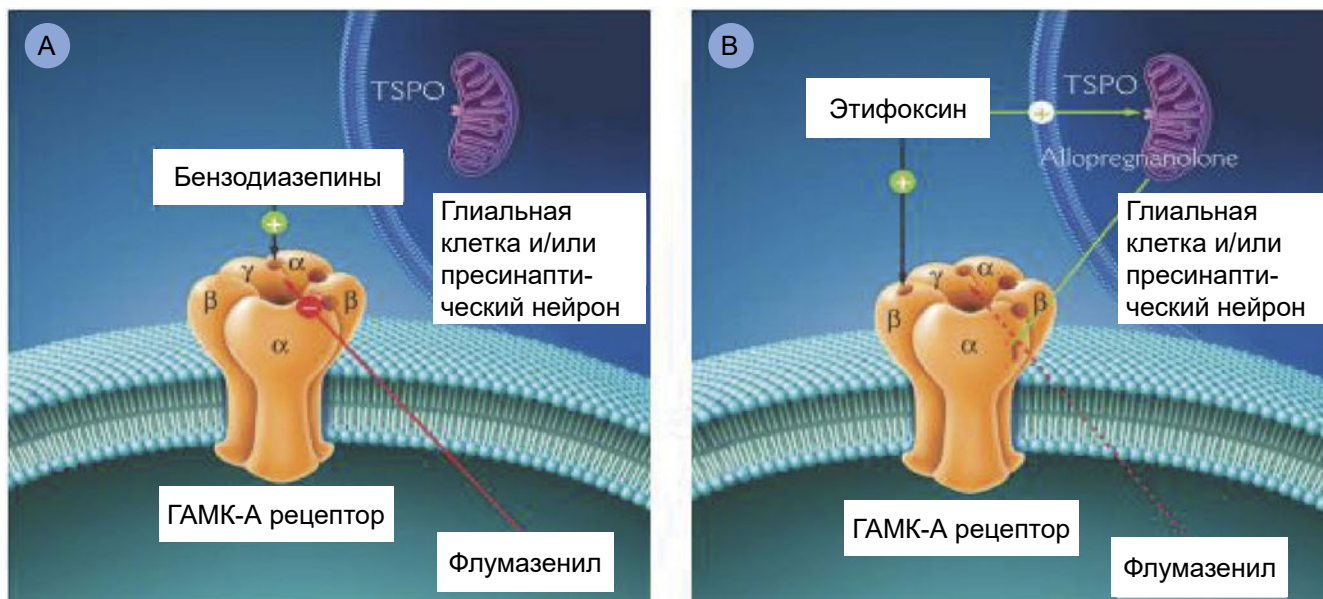


Рис. 1. Сравнение механизма действия этифоксина и бензодиазепинов на ГАМК-рецепторы*

* (А) Бензодиазепины связываются главным образом между α - и γ - субъединицами ГАМК-рецептора. Природа α -субъединицы влияет на фармакологические свойства агентов, связывающихся с ней (седация, миорелаксация, амнезия и т. д.). Флумазенил специфически ингибирует связывание бензодиазепинов с ГАМК-рецепторами.

(В) Этифоксин действует на ГАМК-рецепторы, как связываясь напрямую с β -/ β -3- субъединицами, так и косвенно стимулируя выработку нейростероидов (аллопрегнанола). Флумазенил не влияет на связывание этифоксина с ГАМК-рецепторами. TSPO — транслокаторный белок 18 кДа.

обладает более высоким сродством к рецепторам, содержащим субъединицы β^2 или β^3 , чем к рецепторам, содержащим субъединицы β^1 [24]. Таким образом, эффекты этифоксина определяются наличием субъединиц β , что отличает этот анксиолитик от других положительных аллостерических модуляторов ГАМК-рецепторов, таких как БЗД, активность которых зависит от природы субъединиц α и γ [25].

Некоторые нейростероиды, вырабатываемые в митохондриях, взаимодействуют с рецептором ГАМК-А. Прегненолон, синтезируемый в митохондриях из холестерина, превращается в прогестерон, а его метаболит аллопрегнанола является наиболее мощным известным положительным аллостерическим модулятором рецепторов ГАМК-А [26]. Он увеличивает продолжительность импульсации канала рецептора ГАМК-А, а также среднее время его открытия [16]. Предполагается, что повышение уровня аллопрегнанола в мозге после введения этифоксина, наблюдаемое в животных моделях, оказывает синергетическое и стимулирующее действие на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [27], дополняя прямое действие этифоксина на β -субъединицу рецептора ГАМК-А. Таким образом, молекулярный механизм действия этифоксина (рис. 2) включает прямое воздействие на рецептор ГАМК-А, и косвенное воздействие — посредством усиления синтеза определенных нейростероидов вследствие связывания с TSPO и его активации [28, 29].

Этот двойной механизм действия коррелирует с анксиолитическим эффектом этифоксина [30, 31]. Например, этот эффект был подтвержден в исследовании тревоги у мышей, подвергнутых острому стрессу иммобилизации. В эксперименте также оценивалось действие различных веществ, блокирующих центральную ГАМК-ергическую функцию или синтез нейроактивных стероидов [32]. Авторы пришли к выводу, что, связываясь с различными участками распознавания на ГАМК-А рецепторе, этифоксин и аллопрегнанола оказывают аддитивное действие, потенцируя ингибирующую ГАМК-ергическую передачу, что отражается в усилении противосудорожного эффекта [33].

ЭТИФОКСИН И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

В тревожном поведении участвует не только ГАМК-ергическая система, но и серотонинергическая. Учитывая многочисленные связи между этими двумя нейротрансмиссионными системами, актуально исследование возможных взаимодействий этифоксина с лигандами серотонинергических рецепторов. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что анксиолитический эффект этифоксина модулируется совместным введением лигандов 5-HT_{2A} (вещества, которые связываются с серотониновыми рецепторами подтипа 5-HT_{2A} в мозге, например, серотонин) [34]. Таким образом,

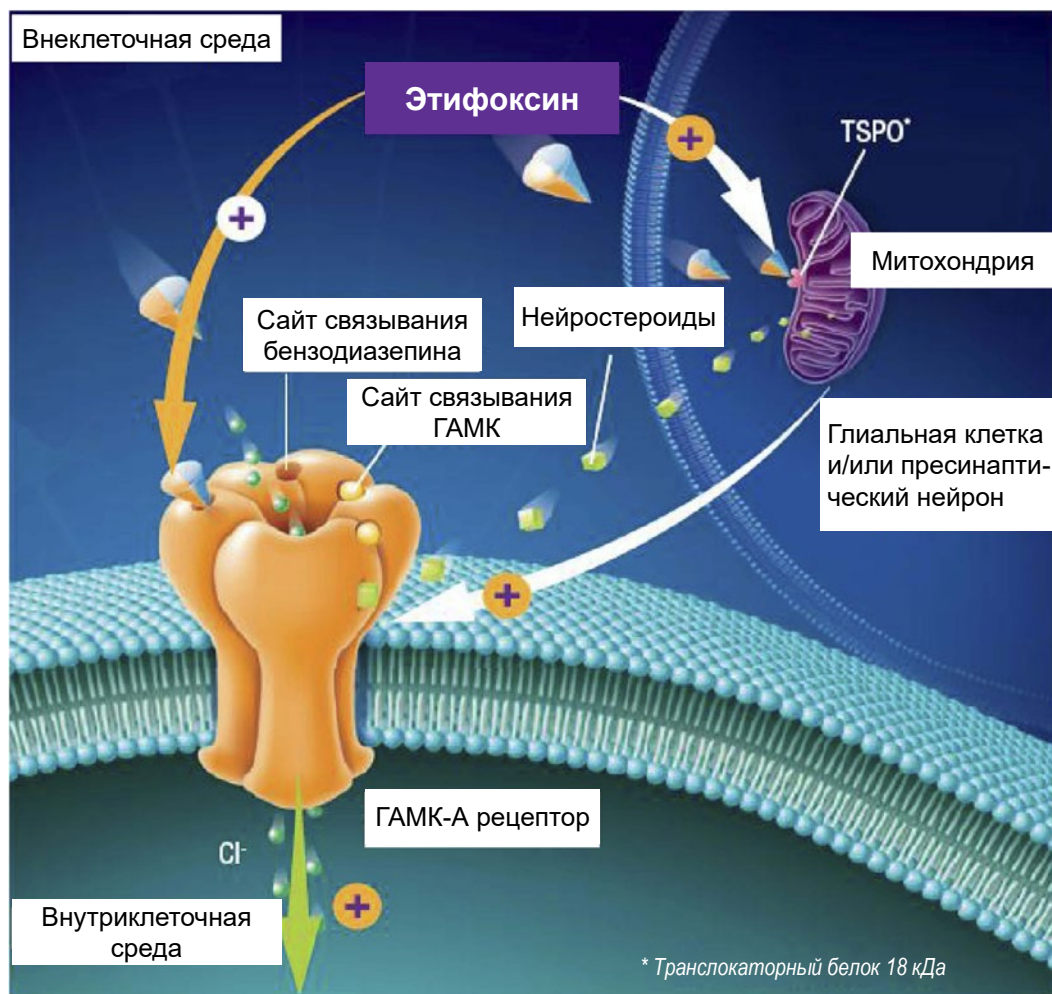


Рис. 2. Механизм действия этифоксина*

* Этифоксин стимулирует ГАМК-ергическую передачу посредством двух взаимодополняющих механизмов. Во-первых, этифоксин напрямую связывается с $\beta 2/\beta 3$ -субъединицами рецептора ГАМК-А. Во-вторых, этифоксин усиливает ГАМК-ергическую передачу опосредованно, связываясь с рецептором TSPO на митохондриях, тем самым способствуя синтезу нейростероидов, которые являются мощными положительными аллостерическими модуляторами рецептора ГАМК-А.

в анксиолитическом эффекте этифоксина участвует серотонинергический механизм. Поскольку этифоксин не взаимодействует напрямую с серотонинергической системой, эти результаты свидетельствуют о том, что анксиолитическая активность этифоксина обусловлена взаимосвязью между серотонинергической и ГАМК-ергической системами.

ВЛИЯНИЕ ЭТИФОКСИНА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ

В нескольких исследованиях оценивались прямые или косвенные ГАМК-ергические механизмы, посредством которых этифоксин регулирует вегетативные реакции, связанные с тревогой. Влияние этифоксина на вегетативные реакции на стресс изучали на моделях тревожности у крыс (стресс-индуцированная гипертермия, замирание, вызванное стрессом, условным рефлексом страха, активация моторики толстой кишки). Лечение этифоксином

ослабляло гипертермию, снижало замирание и частоту сокращений слепой кишки у крыс, подвергшихся стрессовым воздействиям. Был сделан вывод, что анксиолитическое действие этифоксина проявляется в ослаблении поведенческих и вегетативных проявлений тревоги [35]. Участие ГАМК-ергической системы в анксиолитических и противосудорожных свойствах этифоксина также было выявлено в модели отмены алкоголя у мышей. Повышенная возбудимость и тревожность у мышей с симптомами отмены алкоголя снижалась под действием этифоксина [36].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭТИФОКСИНА

Для изучения фармакокинетического профиля этифоксина были проведены исследования на здоровых добровольцах. После однократного приема этифоксина (150 мг) выявлено, что молекула обла-

дает высокой биодоступностью (примерно 90 %) и не связывается с клетками крови, но прочно соединяется с белками плазмы (88–95 %). После приема внутрь этифоксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), время достижения максимальной концентрации в крови составляет 2–3 часа. Он быстро метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов. Один из этих активных метаболитов, диэтилэтифоксин, способен проникать через плацентарный барьер. Период полувыведения этифоксина составляет около 6 часов, а его активного метаболита — почти 20 часов. Выводится этифоксин преимущественно с мочой в виде метаболитов, частично — с желчью. Небольшое количество выделяется в неизменном виде [37].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИФОКСИНА

Первые исследования этифоксина в рамках программы клинической разработки для получения регистрационного удостоверения были проведены на пациентах с тревожными расстройствами и расстройствами настроения. По сравнению с сульпиридом и плацебо, этифоксин продемонстрировал эффективность в уменьшении симптомов тревоги и сердечно-сосудистых нарушений, таких как одышка и тахикардия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ И ТРЕВОГОЙ

Первое многоцентровое, рандомизированное, контролируемое двойное слепое исследование, оценивающее эффективность этифоксина по сравнению с буспироном у 170 пациентов с первичным диагнозом расстройства адаптации с тревогой, было проведено во Франции в 1998 г. [38]. Пациенты получали лечение в течение 4 недель этифоксином (150–200 мг/сут; $n = 83$), или буспироном (15–20 мг/сут; $n = 87$). У всех участников при включении в исследование наблюдалась клиническая тревожность, согласно их баллу по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A) (≥ 18). Первичной конечной точкой был балл по шкале HAM-A через 4 недели, скорректированный относительно исходного значения. Вторичными конечными точками были балл по шкале общего клинического впечатления (CGI—Clinical Global Impression) — общее улучшение и индекс эффективности CGI (связь между эффективностью анксиолитика и нежелательными эффектами) [39]. Результаты показали преимущество этифоксина над буспироном по среднему баллу по шкале HAM-A через 4 недели ($p = 0,05$). Более того, группа этифоксина имела значительно лучший балл по шкале CGI, чем группа

буспирона, начиная с 7-го дня лечения ($p < 0,001$ на 7-й день и $p = 0,02$ на 14-й и 28-й день). Индекс эффективности CGI на 14-й и 28-й день также был лучше для этифоксина ($p = 0,01$ и $p = 0,05$). Частота побочных эффектов в группах была сходной. Сонливость, головокружение и головная боль были зарегистрированы у 58,6 % пациентов в группе буспирона и у 40,7 % пациентов в группе этифоксина.

Во втором многоцентровом контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании этифоксин сравнивали с лоразепамом у амбулаторных пациентов с расстройствами адаптации и тревогой [40]. Пациенты получали этифоксин (50 мг 3 раза в день; $n = 93$), или лоразепам (2 мг/день, разделенный на три приема: 0,5 мг утром и в полдень и 1,0 мг вечером; $n = 96$) в течение 28 дней. Все участники жаловались на клиническую тревожность в соответствии с их баллом по шкале HAM-A (≥ 20). Основным критерием оценки эффективности был балл по шкале HAM-A на 28-й день, скорректированный по отношению к 0-му дню. Вторичные конечные точки включали CGI, шкалу нетрудоспособности Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS) [46] и баллы по шкале самоотчета социальной адаптации [47]. Оба метода лечения были эффективны в снижении балла по шкале Гамильтона, начиная с 7-го дня. Анксиолитический эффект этифоксина не уступал эффекту лоразепама (критерий не меньшей эффективности Шумана: $p = 0,0002$ для оценки по шкале HAM-A на 28-й день и $p = 0,0001$ на 7-й день). Большинство пациентов ответило на лечение, что выразилось в общем снижении оценки по шкале HAM-A от исходного значения к 28-му дню на ≥ 50 % в группе этифоксина (72 % против 56 %; $p = 0,0288$). Оценка по шкале CGI улучшилась в обеих группах лечения к 28-му дню, но большее число пациентов показало выраженное улучшение (оценка по шкале CGI < 3) в группе этифоксина, чем в группе лоразепама ($p = 0,022$). Индекс эффективности по шкале CGI на 28-й день был лучше для этифоксина ($p = 0,038$). Препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении инвалидизации и улучшении социальной адаптации. Не наблюдалось существенной разницы в частоте побочных эффектов между группами, получавшими этифоксин или лоразепам. Сонливость наблюдалась у 10,7 % пациентов, получавших этифоксин, и у 18,7 % пациентов, получавших лоразепам. Результаты тестов на немедленную и отсроченную свободную память через 28 дней были сопоставимы в обеих группах лечения. Симптомы отмены оценивались через 1 неделю после прекращения лечения. Количество пациентов, у которых после прекращения лечения наблюдался рецидив тревожного расстройства, было значительно выше ($p = 0,034$) в группе лоразепама

(восемь пациентов), чем в группе этифоксина (один пациент) [40].

В исследовании среди пациентов с расстройствами адаптации и тревогой, проведенном в России, эффективность этифоксина сравнивалась с эффективностью феназепам [43]. В этом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании приняли участие 90 пациентов, которые получали этифоксин (150 мг/день), или феназепам (1 мг/день) в течение 6 недель. Первичной конечной точкой был балл по HAM-A на 42-й день, скорректированный на 0-й день. Вторичными критериями оценки были CGI-тяжесть, CGI-глобальное улучшение и CGI-индекс эффективности. Оба метода лечения привели к снижению показателей тревожности, но этифоксин превосходил феназепам ($p = 0,003$ для оценки по шкале HAM-A на 42-й день). У пациентов, получавших этифоксин, наблюдалась тенденция к выраженному улучшению (оценка по шкале CGI < 3) на 42-й день чаще, чем у пациентов, получавших феназепам. Показатель тяжести по шкале CGI снизился в обеих группах, причем на 42-й день выраженное преимущество наблюдалось в группе этифоксина ($p = 0,004$). Индекс эффективности по шкале CGI на 42-й день также был выше у этифоксина ($p = 0,004$). О побочных эффектах сообщили 23 из 24 пациентов в группе феназепам. Наиболее частым из них была сонливость (наблюдавшаяся у 32,6 % пациентов, принимавших феназепам). Между двумя группами лечения наблюдалась значительная разница в частоте побочных эффектов, приведших к отмене препарата (8 в группе феназепам против 0 в группе этифоксина; $p = 0,002$). Симптомы отмены после прекращения лечения по шкале HAM-A были отмечены у трех пациентов в группе этифоксина и у 26 — в группе феназепам; рецидив тревожного расстройства наблюдался между 42-м и 49-м днем ($p < 0,001$) [44].

В Южной Африке было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, оценивающее эффективность этифоксина по сравнению с алпразоломом у 201 амбулаторного пациента с расстройствами адаптации и тревогой [45], которые получали этифоксин (150 мг/день; $n = 100$), или алпразолом (1,5 мг/день; $n = 101$) в течение 4 недель. У всех участников наблюдалась клиническая тревожность в соответствии с их баллами по шкале HAM-A (≥ 20). Первичной конечной точкой был общий балл по шкале HAM-A на 28-й день, скорректированный с учетом его значения на 1-й день. Вторичными конечными точками были общее улучшение по шкале CGI и процент пациентов, ответивших на терапию (определяемый по снижению балла по шкале HAM-A на ≥ 50 % между 1-м и 28-м днем). Симптомы тревоги начали купи-

роваться с первой недели в обеих группах. К 28 дню средний общий балл HAM-A снизился на 72,5 % в группе этифоксина и на 79,7 % в группе алпразолома, в то время как скорректированная средняя разница в баллах HAM-A составила 1,78 (90 % доверительный интервал [0,23; 3,33]) в пользу алпразолома. Через неделю после прекращения лечения (35-й день) балл HAM-A в группе этифоксина все еще снижался, тогда как в группе алпразолома он начал расти, и разница между группами по среднему изменению между 28-м и 35-м днями была значимой ($p = 0,019$). Аналогичным образом, индекс тяжести по шкале CGI снизился между 28-м и 35-м днями в группе этифоксина, тогда как в группе алпразолома он увеличился ($p = 0,004$). Что касается вторичных показателей эффективности, значимых различий между двумя группами не наблюдалось ни по индексу CGI, ни по статусу респондера на 28-й день. В ходе данного исследования у 35 пациентов (35 %) в группе этифоксина наблюдалось по крайней мере одно нежелательное явление (НЯ) по сравнению с 48 (47,5 %) в группе алпразолома. Исследователи чаще оценивали НЯ как связанное с лечением в группе алпразолома (62,3 %; 13 возможно и 25 вероятно связанных), чем в группе этифоксина (34,3 %; 13 возможно и 11 вероятно связанных). НЯ привели к выбыванию из исследования семи пациентов из группы этифоксина и шести пациентов из группы алпразолома, в основном из-за симптомов со стороны ЦНС или ЖКТ. Симптомы со стороны ЦНС (в основном сонливость, седация или усталость) были отмечены у 16 % пациентов, получавших этифоксин, и у 24,8 % пациентов, получавших алпразолом. Желудочно-кишечные симптомы были отмечены у 12 пациентов в группе этифоксина и у восьми в группе алпразолома. После прекращения лечения у большего количества пациентов (11 %) наблюдались НЯ в группе алпразолома (16 явлений), чем в группе этифоксина (4 % пациентов и 4 явления) ($p = 0,063$). В группе алпразолома 50 % этих НЯ были связаны с лечением (пять возможных и три вероятных), в то время как в группе этифоксина их не было [45].

Эти клинические исследования наглядно демонстрируют эффективность этифоксина как анксиолитика у пациентов с расстройствами адаптации и тревогой. Они также подчеркивают хорошую переносимость этифоксина, в частности, его способность сохранять когнитивные функции и концентрацию внимания. Более того, этифоксин не вызывает рецидива тревоги и симптомов отмены после прекращения лечения [55].

За 30 лет с момента первой регистрации этифоксина мониторинг безопасности препарата подтвердил низкий риск развития лекарственной за-

висимости и отсутствие симптомов отмены после прекращения лечения [37]. Немногочисленные зарегистрированные побочные эффекты в основном касаются кожных реакций, которые обычно проходят после прекращения лечения. Были описаны гепатобилиарные нарушения, такие как повышение уровня печеночных ферментов, но их частота минимальна. Повышение уровня трансаминаз, как правило, обратимо после прекращения лечения. Как и в случае с любым психотропным препаратом, рекомендуется эпизодический мониторинг функции печени.

КОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭТИФОКСИНА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Психомоторные эффекты и влияние на память пероральных доз этифоксина и лоразепама сравнивались у здоровых участников в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [46]. 48 здоровых участников были распределены в одну из четырех групп, чтобы получить либо однократную дозу этифоксина (50 мг или 100 мг), однократную дозу лоразепама (2 мг), либо плацебо. Нейропсихологическое тестирование оценивало психомоторную деятельность (время реакции выбора), внимание (тест «Залп») и память (объем цифр, немедленное и отсроченное свободное воспроизведение списка слов). Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) использовалась для измерения седации и настроения. Участники сообщили о семи побочных эффектах: пять в группе лоразепама (потливость, чувство опьянения и три случая сонливости) и один (сонливость) в группе этифоксина. Психомоторная деятельность через 2 часа различалась между четырьмя группами. Время реакции в группе лоразепама было значительно больше, чем в трех других группах ($p < 0,001$). Кроме того, участники, получавшие лоразепам, дали меньше правильных ответов в тестовом задании, чем участники, получавшие 50 мг этифоксина или плацебо ($p < 0,002$). Лоразепам значительно нарушил как немедленное, так и отсроченное свободное воспроизведение ($p < 0,001$). Результаты ВАШ показали, что через 2 и 4 часа участники, получавшие лоразепам, испытывали значительно большую усталость, сонливость и вялость, а также чувствовали себя менее энергичными, чем участники в других группах. В этом исследовании не было получено никаких доказательств того, что однократные пероральные дозы этифоксина (50 и 100 мг) оказывали отрицательное воздействие на психомоторную активность, внимание или память по сравнению с лоразепамом в дозе 2 мг, используемым в качестве положительного контроля.

В недавней публикации [47] 30 здоровых пожилых добровольцев (65–75 лет) были протестированы

на концентрацию внимания и когнитивные функции в исследовании, сравнивающем этифоксин (2 × 50 мг), лоразепам (2 × 1 мг) и плацебо. Рандомизированный плацебо-контролируемый, двойной слепой, перекрестный дизайн включал три однодневных сеанса, разделенных периодом вымывания 14–30 дней. Тестирование проводилось через 2 часа после начала лечения. Участники прошли когнитивные тесты, включающие Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery и другие психологические тесты (Stroop, Rey, Auditory Verbal Learning Test, Digit Span). Время реакции было основным критерием эффективности. По сравнению с плацебо, этифоксин не оказывал отрицательного влияния на концентрацию внимания, тогда как лоразепам, как и ожидалось, значительно снижал ее. Кроме того, прием этифоксина не оказывал отрицательного влияния на быструю обработку зрительной информации, тест Струпа, а также показатели зрительно-пространственной, вербальной и рабочей памяти. При приеме этифоксина и плацебо наблюдался одинаковый процент НЯ. Большинство из них наблюдалось после приема лоразепама. Наиболее частым НЯ была сонливость. Только одно НЯ было оценено как тяжелое в группе этифоксина по сравнению с четырьмя в группе лоразепама [47].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИФОКСИНА

В эксперименте на животных были получены данные, подтверждающие протективную роль этифоксина при нейровоспалении и нейродегенерации, что объясняет благоприятное влияние препарата на пациентов с неврологической и психиатрической патологией [48, 49]. Особый интерес представляет его активность в стимулировании синтеза нейротрофических факторов, которые, как известно, способствуют нейропластичности в ответ на развитие и хронизацию нейропсихиатрических расстройств на синаптическом уровне [50, 51]. Эти исследования также предоставляют дополнительные данные в поддержку благоприятного профиля переносимости этифоксина по сравнению с БЗД [52].

Было разработано несколько экспериментальных алгоритмов для изучения нейропротекторных и нейрорепаративных свойств этифоксина. На модели повреждения периферических нервов у крыс (криодеструкция седалищного нерва) было продемонстрировано, что этифоксин способствует регенерации периферических нервов и росту аксонов, что приводит к ускоренному и улучшенному восстановлению локомоции, координации движений и сенсорных функций [11]. Также было изучено влияние этифоксина на рост нейритов. На культуре кле-

Комментарий главного редактора

Актуальность и научную значимость работы трудно переоценить. В эпоху, когда тревожные расстройства приобретают масштабы пандемии, а классические бензодиазепиновые анксиолитики несут груз серьёзных ограничений (седация, когнитивные нарушения, риск зависимости), появление столь глубокого анализа механизмов действия небензодиазепинового препарата открывает новые пути для терапии. Авторы мастерски сводят воедино данные от фундаментальной нейробиологии до клинической практики, обновляя наше понимание патофизиологии тревоги. Особенно важно смещение фокуса с исключительно центральных механизмов на системные процессы: нейровоспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и роль микробиоты. Это переход от узкой «нейроцентричной» модели к холистическому, биопсихосоциальному подходу.

Главный прорыв и новые терапевтические горизонты, о которых свидетельствует обзор, заключается в многогранном, системном действии этифоксина (препарат Анкзилера®). Препарат перестаёт рассматриваться лишь как позитивный аллостерический модулятор ГАМК-рецепторов. Установлено, что Анкзилера®:

Совмещает прямое и непрямое ГАМК-ергическое действие (через стимуляцию синтеза нейростероидов), что обеспечивает эффективность при минимуме типичных для бензодиазепинов побочных эффектов.

Обладает доказанной нейропротекторной и нейрорепаративной активностью, стимулируя синтез нейротрофических факторов. Это выводит его за рамки симптоматического анксиолитика к препарату, потенциально способному влиять на пластичность и восстановление нервной ткани.

Действует как системный противовоспалительный и иммуномодулирующий агент, воздействуя на периферические звенья патогенеза тревоги.

Эти данные кардинально меняют восприятие препарата. Из «просто» анксиолитика Анкзилера® превращается в препарат с уникальным многоцелевым профилем, действующий на ключевые патологические звенья тревожных расстройств как на центральном, так и на периферическом уровне.

Клиническая ценность подтверждена прямыми сравнительными исследованиями, где Анкзилера® продемонстрировала эффективность, сопоставимую с лоразепамом и алпразоломом, но со значительно лучшим профилем безопасности. Ключевые практические преимущества: отсутствие негативного влияния на память и внимание, минимальный седативный эффект, отсутствие синдрома отмены и риска лекарственной зависимости. Это делает его препаратом выбора для амбулаторной практики, лечения работающих пациентов, лиц пожилого возраста и для длительной терапии.

Данный обзор — это мощная научная база для пересмотра места этифоксина в современной клинической практике. Представленные данные открывают перед нами не просто новый препарат, а новую терапевтическую философию в лечении тревоги: эффективный, безопасный и патогенетически ориентированный подход. Широкое внедрение Анкзилеры® в практику врачей-психиатров, неврологов и терапевтов отвечает насущной потребности в безопасном и комплексном анксиолитике, соответствующем принципам современной медицины.

ток PC-12 было обнаружено, что этифоксин стимулирует синтез и высвобождение нейротрофического фактора глиального происхождения [53]. Показано, что этифоксин усиливает нейроноподобный рост в клетках PC-12 в зависимости от концентрации, улучшает регенерацию седалищного нерва, модулирует иммунные ответы и повышает экспрессию нейротрофинов [54].

Выводы

Этифоксин — небензодиазепиновый анксиолитик, селективно действующий на β -субъединицу ГАМК-А рецептора. Фармакологическая активность этифоксина связана с прямым и косвенным усилением ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Этифоксин обладает системной противовоспалительной активностью и положительным влиянием на иммун-

ный ответ организма, ассоциированный с развитием тревоги на молекулярно-биологическом уровне. Терапевтическая эффективность этифоксина в суточной дозе 150–200 мг у пациентов с тревожными расстройствами подтверждена результатами клинических исследований. Переносимость этифоксина значительно лучше, чем у препаратов бензодиазепинового ряда, благодаря отсутствию влияния на память и внимание. Необходимо отметить, что прекращение лечения этифоксином не вызывает синдрома отмены, лекарственной зависимости и рецидива тревожного расстройства. На основании приведенных данных исследований можно сделать вывод, что анксиолитическая эффективность этифоксина и его благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать его для более широкого применения у пациентов с тревожными расстройствами.



Литература

1. Hauger RL, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5 (4):453–479.
2. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; (406):24–29.
3. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABAA receptors. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29 (2–3):196–217.
4. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42 (1):254–270.
5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167 (4):915–932.
6. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, et al. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017;7 (1):4923.
7. Simon-O'Brien E, Gauthier D, Riban V, Verleye M. Etifoxine improves sensorimotor deficits and reduces glial activation, neuronal degeneration, and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016;13 (1):203.
8. Juif PE, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015;91:117–122.
9. Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One*. 2015;10 (3):e0120473.
10. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105 (51):20505–20510.
11. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165–175.
12. Benham RS, Engin E, Rudolph U. Diversity of neuronal inhibition: a path to novel treatments for neuropsychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71 (1):91–93.
13. Rudolph U, Crestani F, Mohler H. GABA (A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22 (4):188–194.
14. Sigel E, Luscher BP. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. *Curr Top Med Chem*. 2011;11 (2):241–246.
15. Olsen RW. GABAA receptor: positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*. 2018;136 (Pt A): 10–22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036.
16. Kruse HJ, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35 (1):133–135.
17. Hamon A. Etifoxine et récepteurs GABAA. *Encephale*. 2008; (Supplément 1):S29–34.
18. Boissier JR, Simon P, Zaczinska M, Fichelle J. [Experimental psychopharmacologic study of a new psychotropic drug, 2-ethylamino-6-chloro-4-methyl-4-phenyl-4H-3,1-benzoxazine]. *Therapie*. 1972;27 (2):325–338.
19. Verleye M, Schlichter R, Gillardin JM. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA (A) receptor complex. *Neuroreport*. 1999;10 (15):3207–3210.
20. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*. 1999;22 (9):410–416.
21. Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA (A) receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2002;44 (2):167–172.
22. Squires RF, Casida JE, Richardson M, Saederup E. [35S] t-butylbicyclophosphorothionate binds with high affinity to brain-specific sites coupled to gamma-aminobutyric acid-A and ion recognition sites. *Mol Pharmacol*. 1983;23 (2):326–336.
23. Hamon A, Morel A, Hue B, Verleye M, Gillardin JM. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA (A) receptors are mediated by the beta subunit. *Neuropharmacology*. 2003;45 (3):293–303.
24. Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA (A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacol Ther*. 2006;109 (1–2):12–32.
25. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol*. 1992;38 (4):379–395.
26. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA (A) receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6 (7):565–575.
27. Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis — relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48 (2):72–77.
28. Costa B, Cavallini C, Da Pozzo E, Taliani S, Da Settimo F, Martini C. The anxiolytic etifoxine binds to TSPO Ro5–4864 binding site with long residence time showing a high neurosteroidogenic activity. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8 (7):1448–1454.
29. Verleye M, Akwa Y, Liere P, et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;82 (4):712–720.
30. Ugale RR, Sharma AN, Kokare DM, Hirani K, Subhedar NK, Chopde CT. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res*. 2007;1184:193–201.
31. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. Investigation of the anticonvulsive effect of acute immobilization stress in anxious Balb/cByJ mice using GABA A-related mechanistic probes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197 (4):523–534.
32. Verleye M, Schlichter R, Neliat G, Pansart Y, Gillardin JM. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid (A) receptors by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neurosci Lett*. 2001;301 (3):191–194.
33. Bourin M, Hascoet M. Implication of 5-HT2 receptor subtypes in the mechanism of action of the GABAergic compound etifoxine in the four-plate test in Swiss mice. *Behav Brain Res*. 2010;208 (2):352–358.
34. Verleye M, Gillardin JM. Effects of etifoxine on stress-induced hyperthermia, freezing behavior and colonic motor activation in rats. *Physiol Behav*. 2004;82 (5):891–897.
35. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009;43 (3):197–206.
36. Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor MJ, et al. Safety profile of etifoxine: a French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30 (2):147–152.
37. Servant D, Graziani PL, Moysé D, Parquet PJ. [Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study]. *Encephale*. 1998;24 (6):569–574.
38. Rickels K, Howard K, Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; DHEW Publication; 1976:218–222.
39. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21 (3):139–149.
40. Leon AC, Olsson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med*. 1997;27 (2):93–105.
41. Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33 (9):1111–1115.
42. Alexandrovsky YA, Krasnov VN, Neznanov NG, Romasenko LV. Efficacy of etifoxine in comparison with phenazepam in the treatment of patients with adjustment disorders (an open randomized controlled study). *Russian J Psychiatry*. 2010;1:74–78. Russian.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32 (1):50–55.
44. Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32 (1):57–68.
45. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnemonic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15 (3):209–216.
46. Deplanque D, Machuron F, Waucquier N, et al. Etifoxine impairs neither alertness nor cognitive functions of the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28 (8):925–932.
47. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9 (12):971–988.
48. Gazzo G, Girard P, Kamoun N, Verleye M, Poisbeau P. Analgesic and anti-edemic properties of etifoxine in models of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:316–322.
49. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64 (2):238–258.
50. Mariga A, Mitre M, Chao MV. Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease. *Neurobiol Dis*. 2017;97 (Pt B): 73–79.
51. Nothdurfter C, Rammes G, Baghai TC, et al. TSPO (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *J Neuroendocrinol*. 2011;24 (1):82–92.
52. Zhou X, He X, He B, et al. Etifoxine promotes glial-derived neurotrophic factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Mol Med Rep*. 2013;8 (1):75–80.
53. Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30 (6):381–388.
54. Stein DJ. Pharmacotherapy of adjustment disorder: A review. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2018;19 (sup1):S46–S52.