

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Семенов В.А.³, Гришина Т.Р.²

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³ФГБОУ ВО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина

Представлен систематический анализ экспериментальных и клинических исследований этифоксина. Анксиолитическое действие этифоксина осуществляется посредством, во-первых, модулирования активности ГАМК¹-рецепторов и, во-вторых, модуляции метаболизма нейростероидов (которые сами по себе характеризуются анксиолитическими и нейропротекторными свойствами). Проанализированы также результаты клинических исследований этифоксина. Установлено, что, помимо анксиолитического эффекта, частично сохраняющегося даже после отмены терапии, этифоксин характеризуется анальгетическими, нейротрофическими и нейропротекторными свойствами.

Ключевые слова: этифоксин; гамма-аминоуксусная кислота; нейростероиды; тревога; адаптация.

Контакты: Владимир Александрович Семенов; semenov_v_a.717@mail.ru

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Семенов ВА, Гришина ТР. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):106-112.

Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.², Semenov V.A.³, Grishina T.R.²

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000;

³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The paper presents a systematic analysis of experimental and clinical studies of etifoxine. The anxiolytic effect of etifoxine is due, firstly, to the modulation of GABA receptor activity and, secondly, to that of metabolism of neurosteroids that are themselves characterized by anxiolytic and neuroprotective properties. The results of clinical trials of etifoxine are also analyzed. In addition to its anxiolytic effect that partially persists even after treatment discontinuation, etifoxine is ascertained to be characterized by analgesic, neurotrophic and neuroprotective properties.

Keywords: etifoxine; gamma-amino butyric acid; neurosteroids; anxiety; adaptation.

Contact: Vladimir Aleksandrovich Semenov; semenov_v_a.717@mail.ru

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, Grishina TR. Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):106-112.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-106-112>

:Этифоксин используется как анксиолитическое средство при тревожных состояниях, страхе, внутреннем напряжении, депрессии. Этифоксин модулирует ГАМКергическую трансмиссию и не только превосходит большинство бензодиазепинов по степени ГАМКергического эффекта, но и характеризуется менее выраженным побочным действием.

Главное показание для назначения этифоксина — расстройства адаптации, сопровождающиеся тревогой [1]. Основными молекулярными механизмами его действия являются модуляция активности рецепторов ГАМК и биосинтеза нейростероидов. Взаимодействуя с субъединицами β_2 , β_3 рецептора ГАМК, этифоксин усиливает связывание молекулы ГАМК с одноименными рецепторами [2, 3]. Стимуляция этифоксином биосинтеза ней-

ростероидов, также модулирующих активность ГАМК-рецепторов [4], осуществляется за счет повышения экспрессии белка-транслокатора стероидов TSPO, что усиливает синтез прегненолона [5].

В экспериментальных исследованиях показаны и другие важные фармакологические эффекты этифоксина: он облегчает аллодинию [6], уменьшает отек мозга [7], тормозит развитие экспериментального аутоиммунного энцефалита [8] и предотвращает избыточную нервную возбудимость при алкогольной абстиненции [9]. Были установлены также нейротрофические эффекты молекулы: этифоксин способствует росту нейритов за счет увеличения экспрессии mPNC и белка фактора роста глии GDNF [10].

Этифоксин противопоказан в таких ситуациях, как шок, тяжелые нарушения функции печени, почек; при тяжелой дыхательной недостаточности. Как правило, средняя доза этифоксина составляет 150 мг/сут, его следует назна-

¹ГАМК — гамма-аминоуксусная кислота.

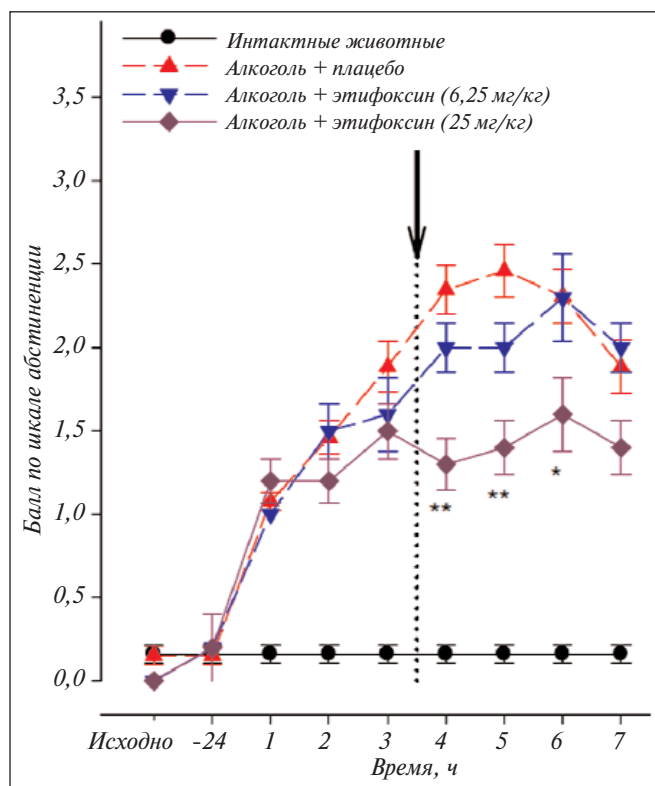


Рис. 1. Влияние этифоксина на средний балл по шкале абстиненции. Препарат вводили через 3 ч 30 мин после отмены этанола (стрелка). * $p=0,01$; ** $p=0,001$ при сравнении с плацебо

чать не более чем на 12 нед. Самым распространенным побочным эффектом препарата является сонливость на начальной стадии приема [3].

Отметим, что нежелательные эффекты у этифоксина гораздо менее выражены, чем у бензодиазепинов. Хемореактомное моделирование молекулы этифоксина показало, что ослабление нежелательных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов [11]. При хемореактомном моделировании установлено, что этифоксин может оказывать также противовоспалительное (за счет антигистаминового и анти-

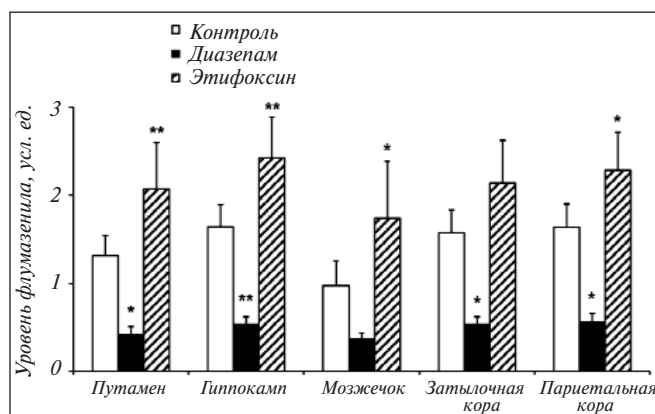


Рис. 2. Распределение [^{14}C] флумазенила по отделам головного мозга через 40–60 мин после инъекции. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

лейкотриенового эффекта), гемодинамическое и противоопухолевое действие [11].

Результаты проведенного ранее хемореактомного анализа этифоксина подтверждают его известные фармакологические эффекты, которые систематизированы в настоящем аналитическом обзоре. Далее будут последовательно рассмотрены основы анксиолитического действия этифоксина (включая модуляцию активности ГАМК-рецепторов и нейростероидные эффекты), анальгетическое, нейротрофическое и нейропротекторное действие. Представлены результаты клинических исследований анксиолитических эффектов этифоксина.

Анксиолитическое действие

Анксиолитическое действие этифоксина осуществляется посредством двух фундаментальных молекулярно-физиологических механизмов. Во-первых, этифоксин повышает ГАМКергическую нейротрансмиссию в результате аллостерического взаимодействия с ГАМК-рецепторами [12]. Во-вторых, этифоксин активирует белок-транслокатор TSPO [13] (также известный как периферический рецептор бензодиазепинов, PBR), что приводит к интенсификации биосинтеза нейростероидов. Белок TSPO поддерживает транспорт холестерина в митохондрии для его трансформации в прегненолон и другие нейростероиды. Антагонисты белка TSPO частично подавляют влияние этифоксина на синтез нейростероидов и модуляцию ГАМКергической нейротрансмиссии [14].

В эксперименте на животных показано, что этифоксин снижает анксиогенные и судорожные проявления синдрома алкогольной абстиненции посредством модуляции ГАМК-рецепторов. В экспериментальном исследовании M. Verleye и соавт. [9] этанол составлял 3% от объема жидкой диеты в течение 8 сут, а затем 4% в течение 7 сут. В этих условиях ежедневное потребление этанола достигало 24–30 г/кг, а уровень этанола в крови — 0,5–2 г/л, что приводило к возникновению абстинентного синдрома при удалении алкоголя из диеты. Этифоксин (12,5–25 мг/кг) и препарат сравнения бензодиазепин (диазепам, 1–4 мг/кг) вводили внутривентриально через 3 ч 30 мин после моделирования синдрома абстиненции. Тяжесть проявлений абстиненции оценивали в баллах по специальной шкале, учитывающей наличие тремора, миоклонических рывков и клонического судорожного поведения. Этифоксин в дозе 12,5 и 25 мг/кг значительно снижал балл по шкале абстиненции по сравнению с группой плацебо (рис. 1).

Модуляция ГАМК-рецепторов

Этифоксин непосредственно регулирует связывание молекулы ГАМК одноименными рецепторами. Связывание этифоксина с ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторами оценивалось в эксперименте с использованием изотопного маркера [^{14}C] флумазенила после однократного внутривенного введения этифоксина и бензодиазепина (диазепам) [2]. Флумазенил связывается с рецепторами ГАМК $_{\text{A}}$ независимо от типа A-субъединицы (A $_1$, A $_2$, A $_3$ или A $_5$). Поэтому уменьшение связывания [^{14}C] флумазенила на 50% эквивалентно 50% занятости соответствующих сайтов в каждом из четырех подтипов ГАМК $_{\text{A}}$ -субъединицы.

Измерение уровня изотопной метки [^{14}C] флумазенила в головном мозге посредством позитронно-эмиссионной томографии показало, что этифоксин (25 мг/кг) увеличива-

ет связывание флумазенила ГАМК-рецепторами, а диазепам — уменьшает связывание флумазенила в разных отделах мозга (рис. 2) [2]. Предварительное введение разовой дозы диазепам снижало уровень и период полувыведения [^{14}C] флумазенила до 20 мин, а введение этифоксина повышало период полувыведения до 40 мин (тест Данна, $p < 0,05$).

Воздействие этифоксина на связывание ГАМК осуществляется посредством связывания этифоксина с аллостерическим сайтом ионотропных ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторов [15, 16]. В состав ГАМК $_{\text{A}}$ -рецептора, как правило, входят две субъединицы типа $\alpha_{1,2}$, субъединицы типа β_2 и одна субъединица типа γ_2 . ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторы содержат множественные сайты связывания для различных модуляторов, в том числе сайт связывания бензодиазепинов, расположенный на стыке α - и γ -субъединиц рецептора. Этифоксин непосредственно взаимодействует с β -субъединицами ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторов и модифицирует конформации сайтов связывания ГАМК (рис. 3) [17]. Этифоксин и нейростероиды связываются с различными сайтами ГАМК-рецепторов и оказывают аддитивное действие за счет повышения уровня ингибирующей ГАМКергической трансмиссии [18].

При хемореактомном моделировании было установлено, что этифоксин может воздействовать на функцию серотониновых (5-HT) рецепторов. Известно, что в отдельных участках ЦНС, ГАМК и серотонин секретируются совместно и действуют синергично [19]. В эксперименте установлено взаимодействие между активностью различных подтипов рецепторов 5-HT $_2$ и ГАМКергическими эффектами этифоксина на модели тревожности с помощью теста с четырьмя квадрантами (FPT-тест). Данный тест позволяет оценить действие анксиолитических средств с помощью измерения исследовательской активности при воздействии слабого электрического шока при переходах с квадранта на квадрант. Антагонист 5-HT $_2$ A-рецептора (SR46349B) блокировал активность этифоксина в дозах 40 и 50 мг/кг, в то время как антагонист 5-HT $_2$ B-рецептора (SB206553) и антагонист 5-HT $_2$ C-рецептора (RS10-2221) не влияли на эффекты этифоксина [19].

Модулирующие эффекты непосредственного воздействия этифоксина на ГАМК-рецепторы опосредованы β_2 - и β_3 -субъединицами ГАМК-рецепторов. Эксперименты *in vitro* с ГАМК-рецепторами в мембране показали, что хлоридный ток β -субъединиц ГАМК-рецепторов дозозависимо уменьшался только для β -субъединиц рецепторов: преимущественно для β_2 и β_3 и гораздо в меньшей степени для субъединиц типа β_1 [20].

Нейростероидные эффекты

Этифоксин потенцирует функционирование ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторов не только непосредственно, за счет взаимодействия с аллостерическими сайтами рецептора, но и косвенно, посредством модуляции биосинтеза нейростероидов. Оба эти механизма важны для осуществления эффектов этифоксина. Этифоксин активирует белок-транспортёр TSPO, который переносит холестерин внутрь митохондрий и играет ключевую роль в регуляции биосинтеза нейростероидов в ЦНС и периферической нервной системе [21]. Анксиолитическое действие этифоксина не может быть блокировано при использовании лишь специфических ингибиторов ГАМК-рецепторов или только специфических ингибиторов белка TSPO [12, 13, 22].

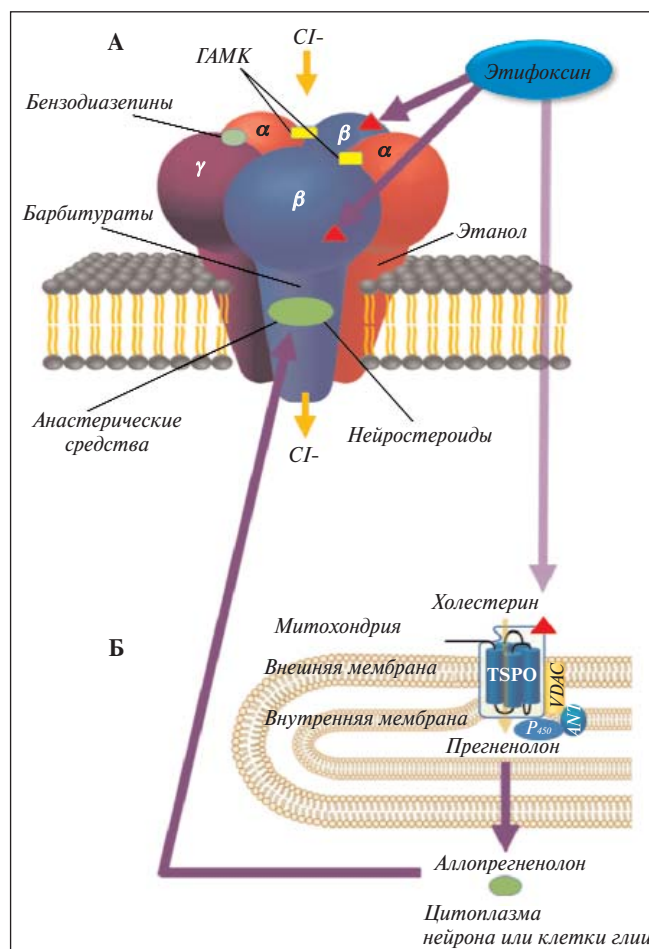


Рис. 3. Основные молекулярные механизмы анксиолитического эффекта этифоксина. А — непосредственное воздействие на рецептор ГАМК. Пять субъединиц формируют центральную хлорид-селективную пору рецептора. Рецептор имеет аллостерические сайты связывания для бензодиазепинов, барбитуратов, нейростероидов и этифоксина, которые модулируют открытие/закрытие поры для тока хлорид-анионов при воздействии ГАМК на рецептор. Этифоксин оказывает анксиолитическое действие посредством связывания с β_2 - и β_3 -субъединицами рецептора, не затрагивая сайты связывания бензодиазепинов. Б — косвенное воздействие на рецептор ГАМК за счет модуляции метаболизма нейростероидов. Этифоксин стимулирует биосинтез нейростероидов за счет связывания с белком TSPO наружной мембраны митохондрий. TSPO образует комплекс с потенциал-зависимым анионным каналом VDAC и аденин-нуклеотидным транспортером ANT. При этом активируются транспорт холестерина через внешнюю мембрану митохондрий и биотрансформации холестерина ферментом-цитохромом P450 (P450 $_{\text{scc}}$) в прегненолон и затем в аллопрегненолон — аллостерические модуляторы синаптических и внесинаптических рецепторов ГАМК

В эксперименте на животных внутрибрюшинное введение этифоксина приводило к значительному увеличению концентрации прегненолона, прогестерона, дигидро- и тетрагидропрогестерона [13]. Прегненолон и прогестерон, подобно этифоксину, способствуют восстановлению миели-

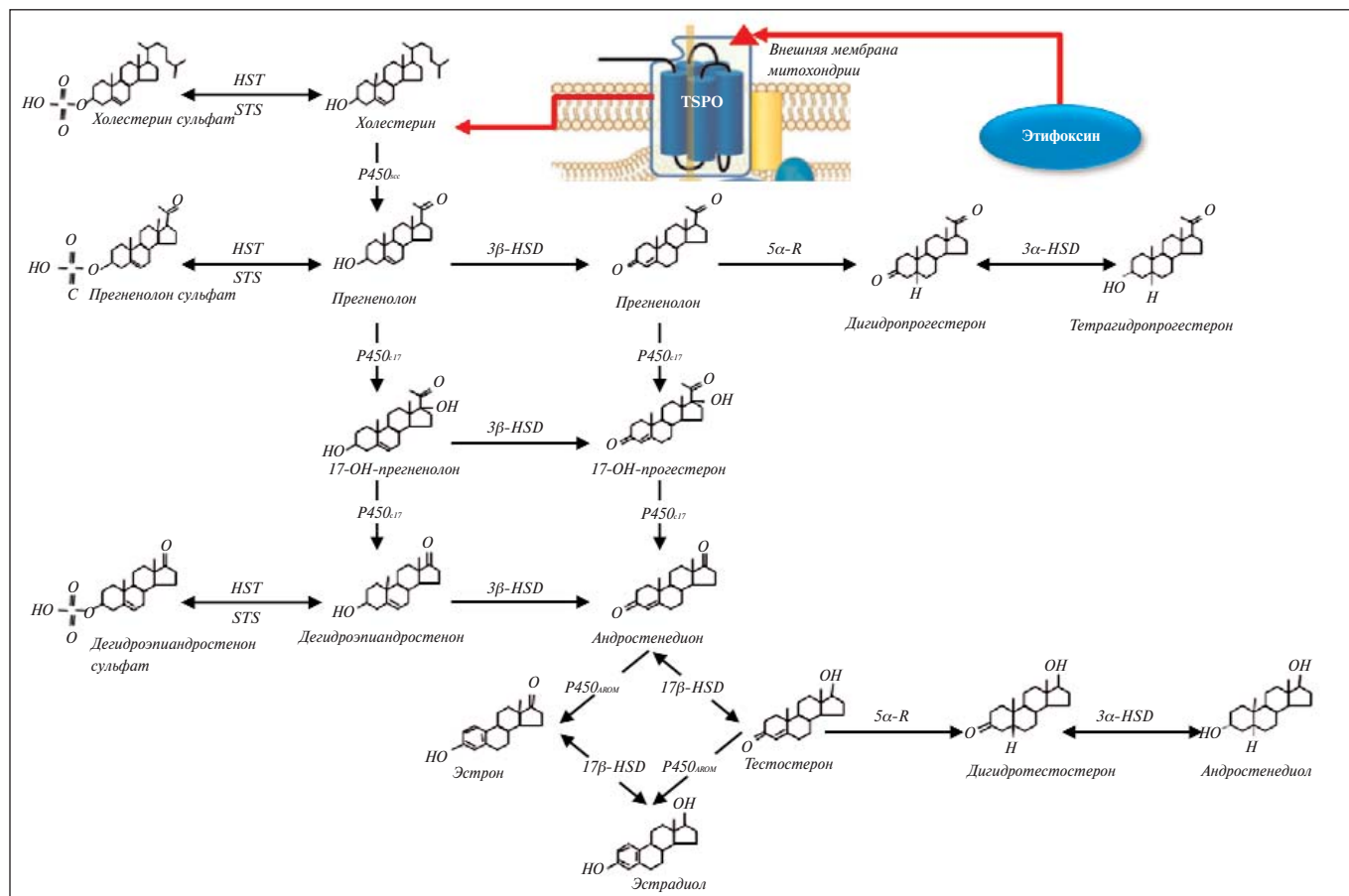


Рис. 4. Биосинтетические пути нейростероидов в головном мозге. HST – оксистероид сульфотрансфераза; P450_{arom} – цитохром P450 ароматаза; P450_{sc} – цитохром P450 для расщепления боковой цепи холестерина; P450₁₇ – цитохром P450 17α-гидроксилаза; STS – сульфатаза; 3α-HSD – 3α-гидроксистероиддегидрогеназа; 3β-HSD – 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; 5α-R – 5α-редуктаза; 17β-HSD – 17β-гидроксистероиддегидрогеназа

новых оболочек после повреждения седалищного нерва [23]. Прегненолон, тетрагидропрогестерон (аллопрегнано-лон, рис. 4) и дегидроэпиандростерон проявляют анксиолитические свойства и в некотором роде имитируют эффекты этифоксина [4, 24]. Наоборот, снижение уровня нейростероидов в плазме крови и спинномозговой жидкости ассоциировано с эмоциональными расстройствами, в том числе депрессией и тревожностью [25].

Нейростероиды, секретируемые глиальными клетками, модулируют различные подтипы рецепторов нейрональных ГАМК паракринно. Кроме того, нейростероиды также могут модулировать ГАМК-рецепторы, расположенные на одних и тех же синапсах. В зависимости от состава субъединиц ГАМК-рецептора аллопрегнано-лон и тетрагидродеоксикортикостерон дифференцированно модулируют ток хлорид-анионов через пору ГАМК-рецепторов. Например, ГАМК-стимулируемые токи в ГАМК-рецепторах α₁, β₁, α₂ или α₃, β₁, α₂ усиливаются довольно низкими концентрациями аллопрегнано-лона, тогда как рецепторы с субъединицами типа α₂, α₄, α₅ и α₆ требуют в 3–10 раз более высоких концентраций аллопрегнано-лона для достижения того же эффекта [26].

Эксперименты на культурах клеток и тканях мозга *in vitro* наряду с экспериментами *in vivo* подтверждают наличие у этифоксина эффекта стимуляции биосинтеза нейростероидов. Например, воздействие этифоксина (в оптималь-

ной концентрации 3 мкМ) на культуре ткани гипоталамуса заметно стимулировало преобразование прегненолона в 17-оксипрегненолон, дегидроэпиандростерон, прогестерон, тетрагидропрогестерон на фоне снижения уровня дигидропрогестерона (промежуточного продукта в биосинтезе тетрагидропрогестерона). Стимулируемый этифоксином биосинтез нейростероидов не зависел от использования антагонистов бензодиазепиновых или ГАМК-рецепторов [4].

Этифоксин дозозависимо повышает экспрессию белка-транслокатра TSPO и, соответственно, синтез прегненолона ($p < 0,001$; рис. 5). При этом даже селективный агонист TSPO (XBD173) не оказывает столь выраженного воздействия на биосинтез прегненолона [5].

Противоболевые эффекты

Некоторые нейростероиды (в частности, аллопрегнано-лон), уровень биосинтеза которых существенно повышается под влиянием этифоксина, являются эндогенными анальгетиками. В то же время синтетические прогестерон-подобные стероиды-анальгетики проявляют неблагоприятные побочные эффекты в виде седации, амнезии, усугубления эффектов этанола и др. Поэтому этифоксин является своего рода «косвенным анальгетиком», стимулирующим биосинтез эндогенных, природных нейростероидов-анальгетиков, которые не проявляют нежелательных эффектов [27].

В эксперименте, ассоциированная с этифоксином потенциация ГАМК-рецепторов головного и спинного мозга облегчала протекание механической аллодинии. Воздействие этифоксина на поясничный отдел спинного мозга снижало возбудимость ноцицептивных нейронов [28]. Антиаллодинический эффект блокировался в моделях с делециями генов, участвующих в биосинтезе 3α -нейростероидов [6].

Анализ электрической активности отдельных нейронов из нервных волокон различных типов (Аβ, Аδ, С) показал, что этифоксин увеличивает порог механической ноцицепции и снижает возбудимость нейронов после периферической ноцицептивной стимуляции. Эффекты наблюдались при концентрациях этифоксина более 5 мМ (рис. 6). Увеличение болевого порога при электрическом воздействии было особенно устойчивым при концентрациях этифоксина 30 мМ ($p < 0,01$) и 60 мМ ($p < 0,01$). Эффекты этифоксина блокировались ингибитором ГАМК-рецепторов бикикуллином.

На модели артрита этифоксин вызывает аналгезию за счет активирования синтеза аллопрегненолона [29], ингибирования ГАМКергических сигналов в спинном мозге и устранения нарушений глицинергической передачи сигнала простагландина Е₂. Этифоксин-индуцированная аналгезия сопровождалась снижением активации микроглии и уровня провоспалительных медиаторов [30].

Этифоксин эффективен для устранения невропатической боли, вызванной химиотерапией винкристином: отмечено значительное ослабление болевой чувствительности при механическом воздействии под влиянием этифоксина [31], что также опосредуется нейростероидами [32].

Интересно, что этифоксин потенцирует действие противосудорожных препаратов. В эксперименте установлена потенциация противосудорожных препаратов на фоне приема этифоксина (50 мг/кг): добавление этифоксина к терапии усиливало противосудорожное действие клобазама на 410%, а вальпроевой кислоты — на 20–80% [33]. С точки зрения защитного индекса (отношение значения ED_{50} в тесте на вращающейся платформе к значению ED_{50} в тесте на судороги) и терапевтического индекса (отношение LD_{50} к ED_{50} в тесте на судороги) этифоксин был в среднем в 12–14 раз более эффективен, чем вальпроат [34].

Нейротрофические и нейропротекторные эффекты

Этифоксин стимулирует рост нейритов как *in vitro*, так и *in vivo*. Нейротрофическое и нейропротекторное действие этифоксина может быть опосредовано TSPO, поскольку эти эффекты имитируются селективными лигандами TSPO, но не селективными лигандами ГАМК-рецепторов [35].

В нейронах клеточной линии PC12 этифоксин дозозависимо увеличивал рост аксоноподобных структур. При этом экспрессия глиального нейротрофического фактора GDNF достигала максимума при концентрации этифоксина 20 мкМ (двукратное увеличение по сравнению с контролем, $p = 0,005$) [10]. Этифоксин поддерживал индуцированный GDNF рост нейритов, существенно увеличивая их длину через 10 дней после применения.

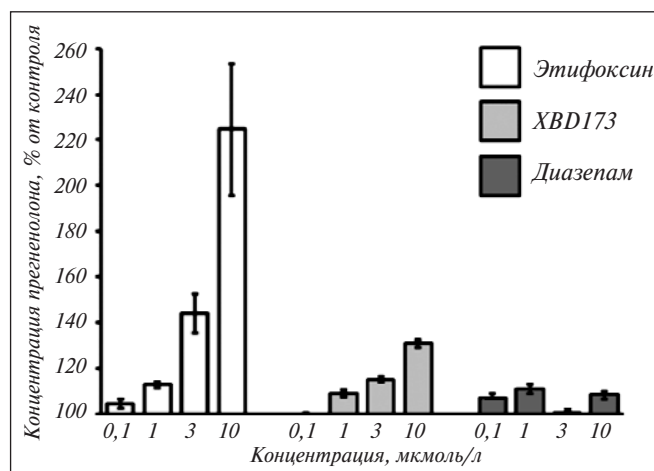


Рис. 5. Дозозависимое повышение синтеза нейростероидов при воздействии этифоксина, XBD173 (селективный агонист TSPO) или контрольной молекулы (диазепам) на глиальные клетки

Использование этифоксина дозозависимо повышало уровень экспрессии мРНК нейротрофического фактора GDNF. Например, при концентрации этифоксина 5 мкМ уровень мРНК GDNF увеличился в 1,5 раза ($p = 0,035$) по сравнению с плацебо (обработка физиологическим раствором).

В эксперименте этифоксин усиливал регенерацию периферических нервов на протяжении 10 мм после применения безклеточных нервных трансплантатов — безопасного и эффективного метода для восстановления нервов после повреждения протяженностью от 1 до 5 см. Безклеточные нервные аллотрансплантаты, полученные из нативных периферических нервов, сохраняют структуру и компоненты внеклеточного матрикса исходного нерва и практически не стимулируют иммунный ответ организма-хозяина. Кроме того, этифоксин стимулирует регенерацию миелина нервных волокон [10]. Анализ нейротрофических и нейропротекторных эффектов этифоксина является предметом отдельного исследования.

Анксиолитические эффекты: клинические исследования

Этифоксин был эффективен при лечении расстройства адаптации с тревожностью, диагностированного в соответствии с критериями DSM-IV ($n = 170$). Пациенты получали лечение этифоксином (150–200 мг/сут) или контрольным препаратом (буспирон, 15–20 мг/сут) в течение 4 нед. Общая оценка клинического состояния па-

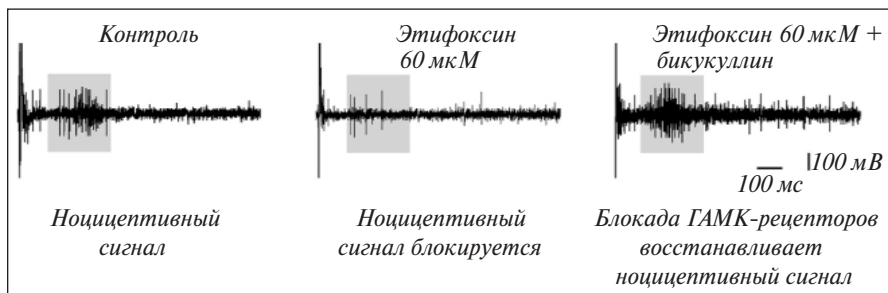


Рис. 6. Анализ записей электрической активности ГАМКергических нейронов в различных условиях

циентов и индекс эффективности значительно улучшились в группе этифоксина [36].

В рандомизированном исследовании этифоксин был столь же эффективен для лечения расстройства адаптации с тревожностью ($n=177$), как и препарат бензодиазепинового ряда (алпразолам). В течение 4 нед пациентам одной группы ($n=87$) назначали этифоксин (150 мг/сут), а другой ($n=90$) — алпразолам (1,5 мг/сут). Прием этифоксина и алпразолама сопровождался уменьшением балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А) [1]. После 1-й недели терапии балл по шкале НАМ-А снизился на $51\pm 22\%$ в группе этифоксина и на $58\pm 18\%$ в группе алпразолама ($p<0,05$ в пользу алпразолама). Тем не менее через 1 нед после прекращения лечения балл НАМ-А в группе этифоксина продолжал снижаться ($-0,6\pm 4,5$), в то время как в группе алпразолама он увеличился ($+2,2\pm 7,0$; $p=0,019$). Побочные эффекты (сонливость, седативный эффект, усталость, желудочно-кишечные симптомы) чаще встречались в группе алпразолама (42%), чем в группе этифоксина (15%; $p=0,002$).

Таким образом, после прекращения приема лекарств, баллы по соматическому разделу шкалы НАМ-А и суммарные баллы НАМ-А продолжали снижаться в группе этифоксина (35-й день), тогда как в группе алпразолама балл по НАМ-А повышался [1]. Одно из возможных объяснений этого — нормализация под влиянием этифоксина метаболизма нейростероидов, что приводит к сохранению эффекта препарата даже после отмены терапии.

В рандомизированном исследовании у пациентов с нарушениями адаптации с тревогой ($n=191$) сравнивали эффективность этифоксина в дозе 50 мг/сут и бензодиазепина лоразепама в дозе 0,5–1 мг/сут. Показано, что по анксиолитическому действию этифоксин не уступает лоразепаму (снижение балла по НАМ-А на 54% для этифоксина и на 52% для лоразепама). При этом процент пациентов без отклика на терапию (снижение балла по НАМ-А менее чем на 50%) был достоверно ниже при использовании этифоксина ($p=0,03$). Сравнение состояния пациентов по другим шкалам (шкале общей клинической оценки CGI, шкале соци-

альной адаптации SAS-SR, шкале Шихана) показало более выраженный эффект этифоксина ($p=0,03$). Кроме того, через 1 нед после прекращения терапии в группе этифоксина отмечено гораздо меньшее число пациентов с рецидивами тревожных состояний (8 пациентов в группе лоразепама и только 1 в группе этифоксина; $p=0,034$) [37].

К нежелательным эффектам этифоксина относятся сонливость, аллергические реакции кожи, острые реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения [38]. Дерматологические реакции, или острые реакции гиперчувствительности, являются наиболее частыми (59% всех побочных реакций) и проявляются кожными высыпаниями. В то же время этифоксин не вызывает амнезии и столь выраженного седативного эффекта, как бензодиазепины (лоразепам) [39]. Кроме того, этифоксин не взаимодействует с кортикотропин-релизинг-факторами, тем самым минимально вмешиваясь в метаболизм глюкокортикоидов [40].

Препарат лишен характерных для бензодиазепинов побочных эффектов. Например, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании однократной дозы этифоксина (50 и 100 мг) у здоровых испытуемых ($n=48$) препарат не вызывал амнезии и седации, которые наблюдались при приеме лоразепама в дозе 2 мг. Показатели психомоторной реакции (время реакции) и памяти (тесты по списку слов) были значительно нарушены при использовании лоразепама, но не этифоксина [39].

Заключение

Выраженное анксиолитическое действие этифоксина (стрезам) и значительно более «мягкий» (по сравнению с бензодиазепинами) профиль побочных эффектов обусловлен высокоспецифическим модулированием активности ГАМК-рецепторов. Стимулирование этифоксином метаболизма нейростероидов посредством активации белка-транспортера TSPO является важным механизмом осуществления его анксиолитического, анальгетического и нейротрофического действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Stein D. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):57–68. doi: 10.1007/s12325-015-0176-6. Epub 2015 Jan 27.
- Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [(11)C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:74–9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042. Epub 2015 Nov 28.
- Choi Y, Kim K. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015 Jan;28(1):4–10. doi: 10.3344/kjp.2015.28.1.4. Epub 2015 Jan 2.
- 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 Mar 18;10(3):e0120473. doi: 10.1371/journal.pone.0120473. eCollection 2015.
- 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 Mar;48(2):72–7. doi: 10.1055/s-0034-1398507. Epub 2015 Feb 5.
- Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favouring inhibitory synaptic drive mediated by GABAA receptors in the basolateral nucleus of the amygdala efficiently reduces pain symptoms in neuropathic mice. *Eur J Neurosci*. 2016 Apr; 43(8):1082–8. doi: 10.1111/ejn.13217. Epub 2016 Mar 17.
- Girard P, Pansart Y, Gillardin J. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 Jul;36(7):655–61. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.05127.x. Epub 2009 Nov 28.
- Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, et al. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016 Sep;108:229–37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. Epub 2016 Mar 30.
- Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009 May;43(3):197–206. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.02.003.
- Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul;30(6):381–8. doi: 10.1055/s-0034-1381751. Epub 2014 Jun 23.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):44–49. [Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):44–49. (In Russ.)].

- doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-44-4912.
12. Schlichter R, Rybalchenko V, Poisbeau P, et al. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine. *Neuropharmacology*. 2000 Jul 10;39(9):1523-35.
 13. 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 Dec;82(4):712-20. Epub 2006 Jan 4.
 14. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 23;105(51):20505-10. doi: 10.1073/pnas.0811201106. Epub 2008 Dec 15.
 15. Nothdurfter C, Rammes G, Baghai T, et al. Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):82-92. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02166.x.
 16. Ugale R, Sharma A, Kokare D, et al. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res*. 2007 Dec 12;1184:193-201. Epub 2007 Sep 25.
 17. Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2002 Oct;44(2):167-72.
 18. Verleye M, Schlichter R, Neliat G, et al. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neurosci Lett*. 2001 Apr 6;301(3):191-4.
 19. 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 Apr 2;208(2):352-8. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.046. Epub 2009 Dec 17.
 20. Verleye M, Dumas S, Heulard I, et al. Differential effects of etifoxine on anxiety-like behaviour and convulsions in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: any relation to overexpression of central GABAA receptor beta2 subunits? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Jun;21(6):457-70. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.09.008. Epub 2010 Oct 12.
 21. Papadopoulos V, Amri H, Li H, et al. Structure, function and regulation of the mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Therapie*. 2001 Sep-Oct;56(5):549-56.
 22. Verleye M, Schlichter R, Gillardin J. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA(A) receptor complex. *Neuroreport*. 1999 Oct 19;10(15):3207-10.
 23. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, et al. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Nov;37(1-3):343-59.
 24. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Aug;84(4):644-55. Epub 2006 Sep 7.
 25. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Jun;186(3):362-72. Epub 2006 Jan 24.
 26. Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ. The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*. 2002 Sep;43(4):651-61.
 27. Poisbeau P, Keller A, Aouad M, et al. Analgesic strategies aimed at stimulating the endogenous production of allopregnanolone. *Front Cell Neurosci*. 2014 Jun 17;8:174. doi: 10.3389/fncel.2014.00174. eCollection 2014.
 28. Juif P, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015 Apr;91:117-22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.022. Epub 2014 Dec 26.
 29. Aouad M., Petit-Demouliere N., Goumon Y., Poisbeau P. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy. *Eur J Pain*. 2014;18(2):258-68. doi: 10.1016/j.eurj.2014.02.022.
 30. Aouad M, Zell V, Juif P, et al. Etifoxine analgesia in experimental monoarthritis: a combined action that protects spinal inhibition and limits central inflammatory processes. *Pain*. 2014 Feb;155(2):403-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.003. Epub 2013 Nov 14.
 31. Zeilhofer H. Etifoxine (Stresam) for chemotherapy-induced pain? *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):9-10. doi: 10.1016/j.pain.2009.09.021. Epub 2009 Oct 12.
 32. Aouad M, Charlet A, Rodeau J, Poisbeau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3alpha-reduced neurosteroids. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):54-9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.001. Epub 2009 Sep 27.
 33. Kruse H, Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by etifoxine, a non-benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschung*. 1986 Sep;36(9):1320-2.
 34. Kruse H, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(1):133-5.
 35. Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x.
 36. Servant D, Graziani P, Moyse D, Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale*. 1998 Nov-Dec;24(6):569-74.
 37. 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 Apr;21(3):139-49.
 38. Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor M, et al. Safety profile of etifoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Apr;30(2):147-52. doi: 10.1111/fcp.12169. Epub 2016 Jan 26.
 39. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Jun;15(3):209-16.
 40. Verleye M, Andre N, Gillardin J. Lack of interaction between etifoxine and CRF1 and CRF2 receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2006 Sep;56(1):53-60.

Поступила 10.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.