

АДАПТОЛ

10 ЛЕТ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СБОРНИК СТАТЕЙ

Киев 2012

Адаптол. 10 лет клинического применения: Сборник статей. – Киев, 2012. – 240 с.

Сборник включает в себя статьи по результатам исследований препарата Адаптол, проведенных в ведущих лечебных учреждениях, специализированных клиниках и центрах, на базе научных кафедр медицинских университетов и академий последипломного образования России, Украины и Беларуси.

В сборнике представлены статьи, посвященные актуальным вопросам медицинской науки и практики в области клинической фармакологии, психосоматики, кардиологии, неврологии, гинекологии, гастроэнтерологии, дерматологии, педиатрии. В статьях обсуждаются вопросы инновационных методов диагностики, лечения и профилактики больных с психозмоциональной патологией и дисбалансом различного генеза.

Сборник предназначен для практических врачей: неврологов, кардиологов, гинекологов, гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов, терапевтов, семейных врачей, педиатров.

СОДЕРЖАНИЕ

Адаптол – грани возможного (Мкртчян В. Р.)	5
--	---

Семейная медицина

● "Типичные" и "атипичные" транквилизаторы..... (Л. Громов, профессор, Е. Дудко)	11
● Фармакологические аспекты применения препарата Адаптол (Бурчинский С.Г.).....	17
● Применение Адаптола при вторичных иммунодефицитах (Кузнецова Л.В.).....	20
● Застосування Адаптолу в лікуванні передменструального синдрому..... (А.С. Свінцицький, В.П. Лакатош)	25
● Лечение психопатологических расстройств, сопровождающих патологический климакс и предменструальный синдром в общей врачебной практике (Решетова Т.В.)	30

Психосоматика

● Основные подходы к диагностике и лечению психосоматических заболеваний..... (Чутко Л.С.)	33
● Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению (Л.С. Чутко, А.В. Рожкова, В.А. Сидоренко, С.Ю. Сурушкина, К.Б. Турсунова).....	50

Кардиология

● Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу..... (Л. Громов, І.Ф. Беленічів, О.Т. Дудко)	55
● Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями..... (В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко)	58
● Оптимізація комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця: стратегія визначення і лікування депресивних розладів	63
(Потяженко М.М., Невойт Г.В., Люлька Н.О., Берук О.В.)	
● Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда.....	66
(Латишина Л.А., Кравчун П.Г., Шевченко О.С.)	
● Терапія пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром Х)	73
(О.С. Чабан, О.О. Хаустова)	
● Роль анксиолитиков в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца	85
(В.И. Волков, В.И. Строна, А.И. Ладный)	
● Кардиомиопатии дисовариального генеза (Мкртчян В. Р.).....	89
● Применение дневного транквилизатора "Адаптола" в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность (О.Н. Гирина, Н.А. Скаржевская).....	102
● Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: влияние адаптола на вариабельность ритма сердца и аритмогенную готовность (Л.М. Василец).....	106
● Эффективность применения адаптола в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде (Стаценко М. Е.).....	111

Неврология

● Применение Адаптола при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией (Густов А.В.).....	116
● Головные боли напряжения: клинико-психологические варианты и возможности терапии (Чутко Л.С.).....	118
● Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата Адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания (Чутко Л.С.).....	123
● Применение адаптола у пациентов с хронической цервикогенной головной болью (К.Б. Турсунова, Л.С. Чутко).....	127
● Современные подходы к диагностике и лечению неврастении (Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В.).....	129

СОДЕРЖАНИЕ

- Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии (Е.Р. Баранцевич, О.В. Посохина)..... 141
- Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола.....146
(С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, А.А. Марченко, О.В. Пуляткина)
- Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом (С.П. Маркин).....152

Гинекология

- Вплив умов психосоціальної дезадаптації на стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків (Т.Ф. Татарчук, О.В. Буллака, Т.М. Тутченко, І.Ю. Ганжсий)..... 157
- Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин..... 161
(Мкртчян В.Р.)

Гастроэнтерология

- Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога.....167
(Т.Н. Мудрицкая, А.Н. Мальченко)
- Оценка эффективности адаптола в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения в сочетании с соматоформной вегетативной дисфункцией.....171
(И.Н.Скрытник, А.В.Невойт, О.В. Берук)
- Варіабельність серцевого ритму у хворих на виразкову хворобу та можливість корекції вегетативної дисфункції адаптолом (Т.Д. Никула, В.О. Мойсеенко, Е.Г. Манжалий).....175
- Современные возможности коррекции психоэмоциональных нарушений у больных с заболеваниями билиарной системы..... 178
(Хисматуллина Г.Я., Волевач Л. В., Хакамова Г.А., Быченкова М.А.)

Дерматология

- Опыт применения Адаптола в комплексном лечении кожных заболеваний..... 182
(Качук М.В., Музыченко А.П.)
- Нозогении в дерматологической практике: пути коррекции.....185
(Л.К. Глазкова, Н.В. Волкова)
- Влияние современных анксиолитиков на качество жизни больных хроническими дерматозами (Т.Б. Меркулова, Е.В. Орлов, А.А. Шакишина).....189

Педиатрия

- Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков (Марушкин Д.В.)..... 193
- Неврозы у детей (Чутко Л.С.).....196
- Применение Адаптола в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (Чутко Л.С.).....199
- Опыт использования адаптола в лечении тикозных гиперкинезов у детей (Чутко Л.С.)203
- Лечение Адаптолом тревожных расстройств при школьной дезадаптации (Чутко Л.С.)..... 206
- Астенические расстройства у детей (Чутко Л.С.).....211
- Современные подходы к терапии энуреза как к междисциплинарной проблеме..... 216
(Марушкин Д.В.)
- Применение Адаптола в коррекции нарушений эмоционального статуса и когнитивной деятельности детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом.....222
(Терво С.О.)
- Применение адаптола при синдроме вегетативной дистонии у детей.....226
(Т.Л. Корнишина, С.Ю. Сурушкина, Л.С. Чутко)
- Когнитивные нарушения у детей с тревожно-фобическими расстройствами.....229
(Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, И.С. Никишена, Т.И. Анисимова, Ю.Л. Быкова, Р.Г. Юрьева)
- Коморбидные тревожные расстройства у детей с ночным энурезом (Л. С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, И. С. Никишена, Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, Ю.Л. Быкова).....233

АДАПТОЛ – ГРАНИ ВОЗМОЖНОГО

Мкртчян Виолетта Рафаэлевна, д.м.н.,
профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Резюме. Анализ, имеющихся сегодня в литературе исследований, позволяет уверенно говорить о наличии у адаптола (действующее вещество – *tebica gum*) анксиолитического, ноотропного, антиоксидантного действия, способности улучшать адаптационные возможности организма и отдельных органов и систем, в то же время описанный в некоторых работах антиангинальный и антигиперлипидемический эффект препарата требует уточнения механизмов их возникновения: самостоятельного или за счет уменьшения влияния стрессорных воздействий.

ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"

Адаптол, действующее вещество 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7 (*tebica gum*) позиционируется сегодня как препарат с широким спектром клинической активности, обладающий свойствами транквилизаторов, ноотропов, адаптогенов, биокорректоров, антидепрессантов, гиполипидемических и антиангинальных средств [2]. Столь широкий спектр терапевтического действия не присущ, пожалуй, ни одному из известных препаратов.

Анализ имеющихся на сегодня исследований позволяет уверенно говорить о наличии у Адаптола четкого анксиолитического эффекта. Данный эффект препарата обусловлен его нормализующим действием на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующим в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослабляющим в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров – норадреналина и глутамата, а также нормализующим действием на взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса. Он проявляет четкую центральную адренолитическую активность и не оказывает периферического адренолитического действия. Подобно нейролептикам изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера. Даже в больших концентрациях не оказывает действия на изолированные гладкомышечные органы. Действуя на серотонинергическую систему организма, в малых и средних дозах он усиливает эффект предшественника серотонина триптофана. Экспериментально установлено, что препарат достоверно повышает содержание серотонина в стволе мозга крыс [1, 2].

Являясь производным бициклических бисмочевин, представляя собой отдельную химическую группу транквилизаторов, препарат обладает выраженным анксиолитическим, вегетостабилизирующим, успокаивающим действием. Адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений, и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств, нормализуя фазы сна.

Анксиолитическое действие Адаптола состоит в подавлении отрицательных эмоций, без влияния на положительные, что отличает его от диазепама, при применении которого усиливаются положительные эмоции, что может приводить к, своего рода, «эйфорическому» действию.

Препарат также применяют в психиатрии и для улучшения переносимости нейролептиков (снижает ингибирующее влияние аминазина на скорость выполнения реакций без усиления гепатотропных отрицательных эффектов аминазина, оказывает редуцирующее действие на невротические и соматовегетативные нарушения, возникшие как побочные эффекты нейролептической терапии, по сравнению с циклодолом и пираретамом более интенсивно воздействует на вегетососудистые нарушения) и бензодиазепиновых транквилизаторов (вызывает уменьшение миорелаксации и увеличение скорости психомоторных процессов), антидепрессантов, противозепитических средств, при этом возрастает терапевтическая эффективность перечисленных препаратов. Таким образом, Адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной анксиолитик, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность при его приеме.

О высокой степени безопасности свидетельствует прием двумя больными с суицидальными целями 30 г (100 таблеток) препарата, которые не причинили себе при этом никакого вреда [4]. Известен больной, принимавший в порядке самолечения по 60 или 80 таблеток *tebica gum* (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в день в течение двух месяцев. Им было проведено 2 таких курса, при этом в крови отсутствовали признаки интоксикации, а субъективное самочувствие пациента во время лечения было безупречным [3].

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, при его приеме не образуются метаболиты, выводится из организма с мочой и калом в неизменном виде. Не накапливается в организме, в связи, с чем привыкания к препарату не отмечается, поэтому разрешаются двух-трехмесячные курсы непрерывной терапии Адаптолом.

Описанные свойства Адаптола позволяют назначать препарат и в детском возрасте. Адаптол можно начинать назначать с 5-7 летнего возраста [12, 22]. В детской психиатрии его применяют при резидуально-органической недостаточности головного мозга с превалирующим невротоподобным синдромом (снохождение, сноговорение, ночные страхи), аддиктивном поведении (гашиш, героин в сочетании с табакокурением), нейролептическом синдроме (при ранней дискинезии). Наиболее выраженное действие препарат оказывает на аффективные расстройства, сопровождавшие нейролепсию (тревога, страх). Для купирования нейролепсии его сочетают с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Препарат применяют при неврастении – раздражительной слабости (повышенная возбудимость и легкая истощаемость), тревожно-фобических расстройствах (тревога, невротические фобии, тревожное расстройство в связи со страхом разлуки в детском возрасте, генерализованные тревожные расстройства, специфические фобии, социофобии), обсессивно-компульсивных расстройствах (навязчивые состояния). Особенностью перечисленных расстройств у детей является недостаточность или отсутствие личностного осознания имеющихся нарушений, преобладание соматовегетативных или двигательных расстройств.

В отличие от взрослых, у которых максимальная разовая доза может достигать 3 г, а суточная 10 г, детям 5-7 лет назначают 0,5 г препарата в сутки, 7-10 лет – 0,75 г/сут, 10-14 лет – 1,0 г/сут, 14 лет и старше – 1,0-1,5 г/сут. Курс непрерывного лечения составляет 1-2 месяца [12, 22]. Улучшение можно наблюдать на 1-й неделе терапии. Разовые терапевтические дозы подбирались индивидуально – от 0,1 до 0,3 г при резидуально-органической недостаточности и от 0,3 до 0,6 г при аддиктивном поведении, кратность назначения 2-3 раза в сутки. Эффект наблюдается уже на 2-3 сутки приема препарата. Длительность лечения – 3 месяца при резидуально-органической недостаточности и 3-4 недели при аддиктивном поведении [17].

Учитывая, что Адаптол можно начинать назначать с 5-7 летнего возраста, то сказанное позволяет назначать его при предменструальном синдроме по 300-600 мг 3 раза в сутки начиная с 14 дня менструального цикла до начала следующего, 3 месяца подряд. Препарат устраняет вегетативно-сосудистую дистонию, эмоциональные проявления заболевания. Однако у девочек в возрасте 11-14 лет исследования не проводились [15].

Можно предполагать позитивный эффект препарата у подростков с наличием психовегетативных нарушений различного генеза.

Кроме того, Адаптол рекомендуется родителям при первичном обращении к психиатру при состоянии беспокойства, тревожного ожидания «страшного» диагноза у ребенка.

Применение препарата в акушерской практике выявило его тропность к мембранам плаценты, препарат кумулирует в плаценте и вызывает

выраженное вазодилатирующее действие на маточные и плацентарные сосуды. Применение mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) приводило к нормализации нарушений во всех звеньях функциональной системы мать-плацента-плод. Препарат повышает специфическую активность калликреин-кининовой системы, усиливающую сосудорасширяющее действие. Применение mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) нормализовало состояние плода при гипоксии, как за счет нормализации маточно-плацентарного кровотока, так и за счет прямого влияния на функции центров плода, регулирующих гомеостаз и активацию гормональной функции плаценты. Препарат применялся, начиная со сроков 28 недель беременности из расчета 20-25 мг/кг массы тела беременной за 4-5 приемов в сутки в течение 6-7 дней. Сосудорасширяющий эффект mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) наступал на 2-3 сутки и длительно сохранялся [16].

Можно считать доказанным и ноотропный эффект Адаптола. Еще в исследованиях по mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия), сравнение ноотропного действия препарата с пирацетамом и пиридитолом показало гармоничный спектр ноотропного действия mebicarum [8, 11]. У больных с органическими поражениями головного мозга и шизофренией пожилого возраста со сроком заболевания более 10 лет монотерапия mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в течение 3-4 недель в дозах 0,3-1,5 г в сутки превосходила по эффективности сравниваемые препараты у больных с симптомами гиперестезии, эмоциональной и вегетативной лабильности, повышенной эмоциональной возбудимости и насыщенных эмоциональных переживаний. Большей редукции подвергались клинические проявления ослабления памяти и понимания. При этом пиридитол превосходил сравниваемые препараты по воздействию на абулию, двигательную заторможенность, сниженность аффекта, повышенную истощаемость, а пирацетам был наиболее эффективен при идеаторной заторможенности и сравним с пиридитолом по влиянию на апатию. Вазовегетативные нарушения уменьшались при лечении всеми препаратами в одинаковой степени. Авторы связывают с гармоничностью ноотропного спектра действия mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) его оптимизирующее влияние на мышление пациентов. В тоже время, стимулирующий компонент в действии пиридитола и пирацетама вносит в поведение больных суетливость, раздражительность, уменьшает активное торможение, необходимое для целенаправленных волевых и интеллектуальных усилий. Также mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) оказывал нормализующее влияние на дефицитарные расстройства мышления больных параноидной шизофренией, редуцировал такие симптомы как паралогия, резонерство, бессвязность, и не стимулировал никаких расстройств в этой сфере.

Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) способствовал смене типа мышления с «правополушарного» – эмоционального, конкретно-образного на «левополушарный» – преимущественно вербальный, абстрактно-логический, а пираретам усиливал «правополушарные» особенности мышления – эмоциональность, образность и конкретность. Установлена дозозависимость ноотропного эффекта mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия). При назначении малых доз препарата – 0,9 г в сутки более выражено психостимулирующее и антидепрессивное действие, при средних дозах – 1,8-2,7 г – антиастеническое и ноотропное, при высоких дозах – 4,5 г в сутки – седативное [8, 16].

Во многих работах отмечена способность препарата нормализовать параметры функционирования различных, иногда разнонаправленных, изменений многих систем организма, улучшая переносимость при лечении Адаптолом состояний, требующих напряжения процессов адаптации, что обозначается как адаптогенная активность лекарственного средства. Так, у больных с отдаленными последствиями воздействия ионизирующей радиации через 16 лет после Чернобыльской аварии, получавших на фоне традиционной терапии (ноотропы, кардиотрофики, сосудистые препараты, витамины) mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в течение 2 недель в первые сутки – 300 мг, во 2-3 сутки – 600 мг, затем по 900 мг (300 мг 3 раза в день) до завершения курса, эффективность терапии повышалась в среднем в два раза по ведущим симптомам (раздражительность, чувство тревоги, нарушения сна, нормализовалось артериальное давление и сердечная деятельность, уменьшалась головная боль и одышка при эмоциональных переживаниях) и снижалось пристрастие к табакокурению. Причем, положительных результатов удавалось достигнуть уже на первой неделе лечения [7].

При табачной зависимости получены данные об уменьшении влечения к курению и облегчению абстинентных расстройств на фоне применения в комплексной терапии Адаптола в дозе 0,6 г 3 раза в день в течение 3-4 недель. Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в дозах 1,5-2,1 г/сут в течение 3-4 недель устраняет или ослабляет выраженность пограничных психических расстройств у больных алкоголизмом – астению, раздражительность, эмоциональную лабильность, дисфорию, влечение к алкоголю. Кроме того, mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) повышает синтез эндогенного алкоголя в организме пациентов примерно на 75% - в 2 раза больше, чем после приема оксипутирата натрия, и в 4 раза больше, чем после приема седуксена. Именно повышение концентрации алкоголя в крови пациентов до нормальных уровней и приводит к уменьшению и исчезновению потребности в алкоголе после приема 1,5 г mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) [4, 7].

При лечении хронического алкоголизма с расчетом индивидуального режима дозирования на основе оценки содержания препарата в плазме крови в период развития транквилизирующего эффекта после приема однократной дозы, обеспечивалось эффективное устранение психопатологических расстройств [20].

Согласно имеющимся в литературе данным применение препарата было эффективным при некоронарогенных кардиалгиях различного происхождения за исключением кардиалгий, связанных с остеохондрозом позвоночника. При климактерическом синдроме он не только устранял или ослаблял проявления кардиального синдрома (боли, одышку, ощущение сердцебиения, нормализовал процессы реполяризации в миокарде, показатели центральной гемодинамики), но и другие проявления патологического климакса (приливы, парестезии, головные боли, утомляемость, нормализовал сон). Известно, что климакс рассматривается сегодня во многом, как процесс адаптации организма к новым условиям гормональной регуляции [14, 15].

Если перечисленные свойства Адаптола во многом можно объяснить его центральным механизмом действия, то остальные описанные эффекты препарата явно требуют объяснения.

Так, по данным Л.О. Громова и соавторов, в механизмах действия Адаптола присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности тормозить пероксидацию не только липидов, но и белков [1].

При применении препарата в качестве транквилизатора было отмечено его гиполипидемическое действие. Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в дозе 1,8 г/сутки в течение 3 недель снижал содержание в плазме крови ОХС на 36%, ХС ЛПОНП на 28%, ХС ЛПНП на 20,4%, ТГ на 23% и повышал ХС ЛПВП на 47% по сравнению с исходным уровнем. В дозе 1,2 г/сутки через 2 недели лечения mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) снижал содержание в плазме крови ОХС на 28%, ХС ЛПНП на 21%, и повышал ХС ЛПВП на 32% [21]. По данным тех же авторов препарат корректирует проатерогенное действие β -адреноблокаторов. Для уточнения, является ли гипохолестеринемическое действие mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) следствием его психотропной активности или это его оригинальное специфическое свойство, было проведено сравнительное экспериментальное исследование влияния mebicarum (250 мг/кг) и диазепама (2 мг/кг) на липидный обмен крыс [18]. Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия), в отличие от диазепама, снижал ХС ЛПНП на 27,4% и повышал ХС ЛПВП на 48%, что указывает на то, что антигиперлипидемическое действие mebicarum не связано с его психотропной активностью, а является его специфической особенностью.

В эксперименте на крысах гипокинезия в течение 14 дней приводила к снижению массы тела животных, повышению относительной массы над-

почечников, повышению содержания общего ХС, ТГ, малонового диальдегида и снижению уровня ХС ЛПВП и фосфолипидов. Назначение mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) не только предотвращало снижение массы тела крыс и повышение массы надпочечников, но и приводило к снижению общего ХС, ТГ и уровня малонового диальдегида, а также повышению содержания ХС ЛПВП и фосфолипидов, что позволило говорить о наличии у mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) сочетания адаптогенного, гиполипидемического и антиоксидантного действия [21].

Аналогичный антигиперлипидемический эффект препарата обнаружен при воспроизведении алиментарной гиперхолестеринемии у кроликов. Таким образом, mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) оказывает антигиперлипидемическое действие и на модели гиперхолестеринемии не связанной со стрессорным влиянием на обмен липидов [18].

В отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) усиливает сократительную функцию миокарда, повышает систолический и сердечный выброс, ускоряет кровоток в аорте. Кардиостимулирующий эффект препарата проявляется также на изолированном сердце и в условиях блокады сердечных β -адренорецепторов. Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, сила и длительность этого действия дозозависима и колеблется в пределах 15-35 минут. Параллельно увеличивается поглощение сердцем кислорода, но в значительно меньшей степени, поэтому содержание оксигемоглобина в венозной крови увеличивается. Опыты на различных моделях острой коронарной недостаточности (перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии, дозированное сужение коронарной артерии с одновременным навязыванием сердцу высокого ритма сокращений) выявили положительное действие mebicarum на ишемизированный миокард: уменьшался подъем сегмента ST, нормализовалось соотношение лактат/пируват в крови оттекающей от зоны ишемии [6].

В дозах 200-500 мг/кг mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) расширял периферические (бедренные) артерии, уменьшая их сопротивление току крови, что было обусловлено не прямым миотропным эффектом, а реализовалось через нейрогенный симпатический тонус. В тех же дозах mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) подавлял биоэлектрическую активность симпатических нервов почек и сердца [6].

По данным клинических исследований у больных стенокардией отмечался хороший и удовлетворительный антиангинальный эффект примерно у 70% больных. У них улучшалось настроение, в 2-4 раза уменьшалось число ангинозных приступов и суточное потребление нитроглицерина. Толерантность больных стенокардией II функционального класса к дозированной физической

нагрузке возрастала. Авторы считают, что при стенокардии первого и второго функционального класса mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) можно рассматривать как самостоятельное антиангинальное средство, при более тяжелой стенокардии его рекомендуют применять в комбинации с нитратами и β -адреноблокаторами [6].

Mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) оказывал обезболивающий эффект в остром периоде инфаркта миокарда, усиливал анальгетический эффект фентанила и устранял его побочное действие на сердечно-сосудистую систему [19].

Применение mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) в период реабилитации больным, перенесшим инфаркт миокарда, способствовало улучшению у них коронарного кровотока, расширению диапазона физических нагрузок, уменьшению страха перед ними. По мнению И. Е. Зимковой и соавт. [5], улучшение кислородного баланса в сердечной мышце происходило за счет увеличения коронарного кровотока, антигипоксического действия, уменьшения вязкости крови и внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом с наличием психосоматической патологии (высокий уровень личностной тревоги, тревожно-астенические, тревожно-фобические состояния) помимо стандартной терапии нитратами, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, дезагрегантами, статинами, триметазидином в одной группе назначали анксиолитик Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в сутки, в другой плацебо Адаптола. Наблюдение продолжалось в течение 1 месяца. Оценка качества жизни показала, что включение Адаптола в терапию способствовало повышению психической устойчивости к стрессовым ситуациям и улучшению психологической адаптации больных, перенесших инфаркт миокарда. Показатели социального функционирования практически не изменялись в обеих группах. Положительный антиангинальный эффект Адаптола наблюдался за счет уменьшения частоты приступов стенокардии, возникавших после психоэмоциональных нагрузок, при стенокардии физического напряжения, различий между группами не было.

Среди больных, включенных в исследование, в обеих группах проведен анализ качества жизни больных, имевших ХСН I-II А ст. В группе Адаптола улучшение качества жизни происходило в значительно большем проценте случаев за счет физической и эмоциональной сферы, в группе получавших только стандартную терапию – в основном за счет улучшения физических показателей.

Включение Адаптола в дополнение к антигипертензивной терапии больных постинфарктным кардиосклерозом с гипертонической болезнью сопровождалось более выраженной позитивной динамикой значений вариабельности САД и ДАД в дневной и ночной период по сравнению с группой плацебо.

Включение Адаптола в лечение приводило к усилению выраженности гипополипидемического эффекта комбинации статинов и Адаптола в сравнении со статинами, что, по мнению авторов, свидетельствует о специфическом действии Адаптола в коррекции липидного спектра и представляется особенно важным у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [10].

Добавление Адаптола к стандартной терапии больных постинфарктным кардиосклерозом приводило к более выраженному позитивному действию на процессы свободнорадикального окисления (снижению прооксидантной и повышению антиоксидантной активности), по сравнению со стандартной терапией.

В. Н. Коваленко и соавт., показали, что добавление Адаптола к комплексной терапии гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии способствовало улучшению параметров variability ритма сердца с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, восстановлению баланса вегетативной нервной системы с нормализацией регуляции сердечной деятельности [9].

Полученное в эксперименте и клинике антигиперлипидемическое, антиоксидантное, антиишемическое действие препарата никак не может быть обусловлено только изученными сегодня центральными механизмами его действия. И если антиоксидантный эффект препарата еще можно объяснить тем, что молекула препарата содержит две молекулы мочевины, а мочевина рассматривается как эталонный антиоксидант, то антигиперлипидемический и антиангинальный эффекты препарата нельзя связать только с его центральным и антиоксидантным действием. В связи с этим, особый интерес представляет непосредственное изучение механизмов влияния препарата на показатели липидов крови, систему перекисного окисления и особенно коронарный кровоток как в эксперименте, так и в клинической практике, особенно с учетом влияния препарата на химическую активность воды.

В литературе имеются данные о том, что КВЧ-облучение (миллиметровые волны) – стимулирует клеточные рецепторы белковой природы за счет активации водной компоненты внеклеточной жидкости. Увеличивается фракция подвижных, химически активных молекул H₂O. Введение в биологическую среду некоторых низкомолекулярных веществ, дестабилизирующих структуру воды, может имитировать эффекты КВЧ-облучения. Данный эффект присущ мочеvine. Под ее влиянием выявлена генерация фракции подвижных молекул воды в растворе и, наряду с этим, истощение фракции объемной воды, не входящей во фракцию подвижных молекул. Истощение фракции объемной воды коррелировало с зависимостью неустойчивости таких белков как химотрипсиноген и сывороточный альбумин (денатурация). Авторы считают, что поскольку разворачиванию белковой глобулы предшествует усиление внутриглобулярной подвижности, в эффекте

денатурации проявляется как прямое, так и опосредованное воздействие мочевины на динамику белка через разрушение структуры воды.

Установлена структурная детерминанта фрагмента мочевины, отвечающая за ее способность генерировать мобильные молекулы воды: наличие двух сближенных и параллельных связей N-H.

Аналогичные свойства были выявлены у mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) [13]. Мочевина и mebicarum активируют воду, как нуклеофильный реагент. Повышение химической активности воды связано с разрушением структуры воды, т. е. с увеличением доли молекул-ротаторов. Сказанное, вероятнее всего, обуславливает необычайно широкий спектр фармацевтической активности анксиолитика mebicarum (производства АО «Олайнфарм», Латвия) при отсутствии его включения в метаболизм и при отсутствии специфических рецепторов [13].

Сказанное во многом может пролить свет на уникальный многогранный спектр клинической эффективности Адаптола и доказывает необходимость более глубокого его изучения и детализации механизмов действия препарата при столь различных патологических процессах, как в клинике, так и в эксперименте.

Литература.

1. Громов Л., Дудко Е. «Типичные» и «Атипичные» транквилизаторы / Ж. Вестник фармакологии и фармации. - 2003, № 10, С. 11-17.
2. Зимакова И. Е., Гумеров Р. Х., Карпов А. М. и др. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора Мебикара // Terra medica nova. - 2000. - № 4. - С. 30-31.
3. Зимакова И. Е., Карпов А. М., Тагирова Т. С. Салихова Р. Р., Жилыев А. Г. Анализ разнообразия эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине/ Ж. Клиническая и теоретическая медицина. - 1994, - №2, С. 85-87.
4. Зимакова И. Е., Заиконникова И. В., Лебедев О. В., Хмельницкий Л. И. Мебикар // В помощь практическому врачу. Вып 1. М., 1990, 44 с.
5. Зимакова И. Е., Курашова С. В. Мебикар – дневной транквилизатор. - М. «Финансы и статистика», - 1990. - 16 с.
6. Камбург Р.А., И.В. Заиконникова И.В. Некоторые итоги экспериментального изучения и клинического применения транквилизатора мебикар // Ж. Фармакология и токсикология. – 1986, – №2, С 89-91.
7. Канажевская Ю. В., Наурызбаева Б. Н. Эффективность применения мебикара у больных с отдаленными последствиями воздействия ионизирующей радиации // Казахстан.
8. Карпов А. М., Зимакова И. Е., Макариков Н. С. Результаты изучения применения мебикара и ноотропных препаратов с целью повышения эффективности трудовой реабилитации инвалидов – психически больных // Неврологический

вестник. – 1994. – Т. XXVI, вып. 3-4. – С. 38-41.

9. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки - 2005. - № 1-2. - С. 118-124.

10. Лапшина Л. А., Кравчун П. Г., Шевченко О. С. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебная практика. – 2008. - № 1 (61). – С. 23-30.

11. Макаричиков Н. С. Ноотропные эффекты в спектре действия транквилизатора мебикара в сравнении с пираретамом, пиридитолом, пикамилоном и пантогамом/ Казань, 1993г. Автореферат на соискание к.м.н. С. 12-14.

12. Марушкин Д. В. Информационно-методическое письмо «Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков». Администрация Волгоградской области; Комитет по здравоохранению; Волгоградский государственный медицинский университет, 2007 г.

13. Маскарева Е. Ю., Кудряшова В. А., Завизион В. А., Хургин Ю. И. КВЧ-подобное действие мочевины и мебикара //10-й Российский симпозиум с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии». С. 218-219.

14. Мкртчян В.Р., Орлов В.А. Кардиомиопатии дисовариального генеза / учебное пособие. Москва 2009.

15. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности Адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин. / Доктор. Ру – 2009 – №6 (50)

16. Окороков А. А. Акушерские аспекты применения мебикара/ Автореферат К.М.Н. Ростовна-Дону. - 1991, - 22 с.

17. Садуакасов К. З. Применение мебикара в детской психиатрии // Казахстан, Ж. Медицина. - 2002. - № 1. - С. 98-99 .

18. Салихова Р. Р. Гиполипидемические эффекты транквилизатора мебикара // Казань, автореферат на соискание к.м.н. - 1996. - 20 с.

19. Тагирова Т. С. Применение мебикара в остром периоде инфаркта миокарда // Казан. мед. жур., 1984, т. 65, №1, с. 47.

20. Тресков В.Г., Берлянд А.С., Серов Н.В. и др. Клиническая фармакокинетика мебикара, расчет индивидуальных режимов дозирования. // Ж. Фармакология и токсикология, –1985, – №1. – 46-48.

21. Хазиахметова В. Н., Зимакова И. Е. Дневной транквилизатор Мебикар для профилактики ишемической болезни сердца // Terra medica nova. - 2001. - № 3. - С. 31-32.

22. Чутко Л. С. Неврозы у детей / Ж. Доктор. Ру. - 2009. - № 1. - С. 2-3.

«ТИПИЧНЫЕ» И «АТИПИЧНЫЕ» ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Леонид Громов, д-р мед. наук, профессор
Елена Дудко, канд. мед. наук

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины

Психофармакологии, как науке о веществах, действующих на головной мозг и изменяющих психические функции, исполнилось 50 лет. Ее рождение датируется 1952 годом, когда впервые был применен аминазин для лечения психических заболеваний. Это было начало первой группы психофармакологических средств – нейролептиков.

Затем были созданы новые психотропные препараты, что позволило классифицировать их следующим образом:

нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы.

Нейролептики и транквилизаторы оказывают депримирующее влияние на центральную нервную систему, антидепрессанты, психостимуляторы и ноотропы – активирующее.

В каждую из этих групп психофармакологических средств, особенно нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов, входит довольно разнообразная номенклатура лекарственных препаратов, которые отличаются как по химической структуре, так и по механизму действия.

Во главе каждой группы стоят препараты с известным механизмом действия, получившие название «типичные».

Нейролептики - это производные фенотиазина и бутирофенона.

Антидепрессанты возглавляют ингибиторы МАО (моноаминоксидазы), а также избирательные и неспецифические блокаторы обратного захвата моноаминов.

Типичными представителями транквилизаторов являются производные 1,4-бензодиазепа. Разнообразная по химической структуре, фармакологической активности и основным элементам механизма действия группа психофармакологических средств, отличающихся от «типичных» нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов, составляет соответственно «атипичные» нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы.

В данной работе рассматриваются «типичные» и «атипичные» транквилизаторы.

К «типичным» транквилизаторам, производным 1,4-бензодиазепа, относятся диазепам (сибазон), клоназепам, флуразепам, феназепам, лоразепам, альпразолам, оксазепам, медазепам, нитразепам, флунитразепам, триазолам, бротизолам, тетразепам, клобазам, гидазепам.

Все эти препараты в разной степени оказывают анксиолитическое, гипногенное, миорелаксирующее и транквилизирующее действие.

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании механизмов действия производных 1,4-бензодиазепа и небензодиазепиновых снотворных – зопиклона, золпидема. Это связано с

Основным положительным фармакологическим свойством «типичных» транквилизаторов является их анксиолитическое влияние, т.е. способность устранять тревогу, страх, панику, нервное напряжение.

расшифровкой молекулярного строения рецепторов ГАМК и ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Последний является биологической мишенью действия бензодиазепинов.

Фармакологически различают бикукуллинчувствительные ГАМК_A-рецепторы и баклофенчувствительные ГАМК_B-рецепторы. ГАМК_A-рецепторы связаны с ионными каналами клеточной мембраны для ионов Cl⁻ (хлора). ГАМК_B-рецепторы ассоциируются с G-протеинсвязанными рецепторами и Ca²⁺-каналами [9, 12].

Наиболее хорошо изучены ГАМК_A-рецепторы. Установлено, что ГАМК_A-рецептор – это пентамерный белок, состоящий из пяти самостоятельных протеинов, которые образуют розетку вокруг мембранного канала для ионов хлора. Открытие канала для трансмембранного тока ионов Cl⁻ внутрь клетки вызывает гиперполяризацию мембраны, что определяет ингибирующую (тормозную) функцию нейрона. Лигандом этих каналов является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [11, 16, 21]. На эти каналы действуют бензодиазепины и небензодиазепиновые снотворные [17]. Белки ГАМК_A-рецепторов состоят из целого ряда субъединиц (α, β, γ), которые в свою очередь подразделяются на подтипы (α₁, β_{1,3}, γ₁) [8, 17]. Теоретически предполагается наличие 36 подтипов субъединиц ГАМК_A-рецептора.

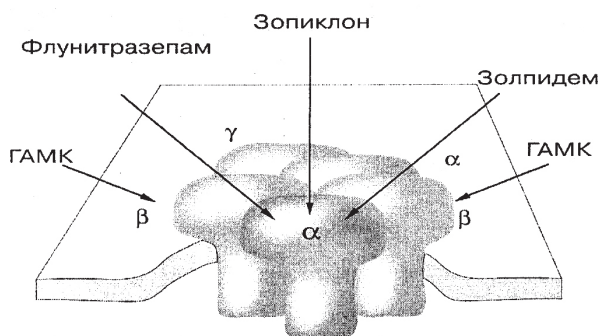


Рис. 1. Схематическое представление ГАМК_A-рецептора млекопитающих, встроенного в мембрану клетки; показаны α, β, и γ - субъединицы и связывающие участки для ГАМК и снотворных средств.

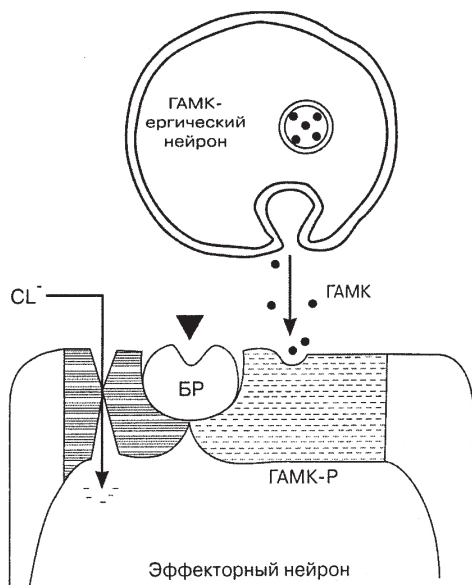


Рис. 2. Предполагаемый молекулярный механизм действия бензодиазепинов.

Структурное образование субъединиц белков ГАМК_A-рецептора закодировано в человеческой хромосоме 5 [22]. Каждый из белков подтипов субъединиц ГАМК_A-рецепторов имеет якорные аминокислоты, которыми связываются ГАМК-позитивные, ГАМК-негативные, бензодиазепиновые и снотворные вещества, что во многом детерминирует их фармакодинамический профиль действия (рис. 1). Считается, что на расщепленной поверхности ГАМК_A-рецептора между α и γ его субъединицами встроен бензодиазепиновый рецептор, с которым взаимодействуют бензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные средства, в том числе небензодиазепиновой структуры (зопиклон, золпидем) [12]. Эта молекулярная структура получила название ГАМК-хлорбензодиазепиновый рецепторный комплекс (рис. 2). Бензодиазепины связываются с якорными аминокислотами субъединиц ГАМК-хлорбензодиазепинового рецепторного комплекса внутри хлорного канала, тогда как снотворные средства – на поверхности этого канала. Ключевыми аминокислотами для α -субъединицы ГАМК_A-рецептора являются гистидин (His) в положении 102 аминокислотной последовательности белка, тирозин (Tyr) - 159 и глицин (Gly) - 200. Для γ -субъединицы - фенилаланин (Phe) - 77, метионин (Met) - 130 и треонин (Thr) - 142 [7, 23]. Связывание с этими ключевыми аминокислотами в различных субъединицах ГАМК-БР - бензодиазепиновый рецептор; бензодиазепиновая молекула изображена в виде треугольника; ГАМК-Р-хлорбензодиазепинового комплекса определяют физиологические и фармакологические эффекты

эндогенных и экзогенных лигандов этого рецепторного комплекса (рис. 3).

При этом, в отсутствие ГАМК, бензодиазепины не влияют на хлорную проводимость нейрональных мембран. Более того, они не влияют на число хлорных каналов и движение ионов Cl⁻, но удлиняют возможность существования открытых ионных каналов в ответ на действие ГАМК.

Среди нежелательных побочных эффектов бензодиазепинов наиболее существенными являются миорелаксация, снижение памяти и развитие физической и психической зависимости. Синдром зависимости формируется при хроническом лечении определенными бензодиазепинами [18].

Показано, что при длительном введении бензодиазепинов снижается количество РНК-мессенджера, кодирующего различные субъединицы ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в коре мозга. При этом снижается экспрессия генов α_1 , β_2 , γ_2 субъединиц, которые являются самыми распространенными в ГАМК_A-рецепторе. Это снижение регуляции транскрипции генов, которые кодируют образование субъединиц α_1 , β_2 , γ_2 происходит на 5 хромосоме [13]. Такие же изменения (но более ограниченные) транскрипции генов субъединиц наблюдаются при длительном введении зопиклона и золпидема [14], что может приводить к развитию зависимости при хроническом применении этих снотворных средств.

К «атипичным» транквилизаторам относятся амизил, оксалидин, адаптол, ноофен, тофизопам, триоксазин, азапириновые производные (буспирон, ипсапирон, тандоспирон, гепирон). В связи с выраженной м-холинолитической активностью амизил и оксалидин в настоящее время в клинической практике в качестве транквилизаторов практически не используются. Тофизопам, ноофен и триоксазин наряду с транквилизирующим действием оказывают определенное психостимулирующее влияние.

Группу «атипичных» транквилизаторов составляют различные по химической структуре и во многом с неизвестным механизмом действия лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие,

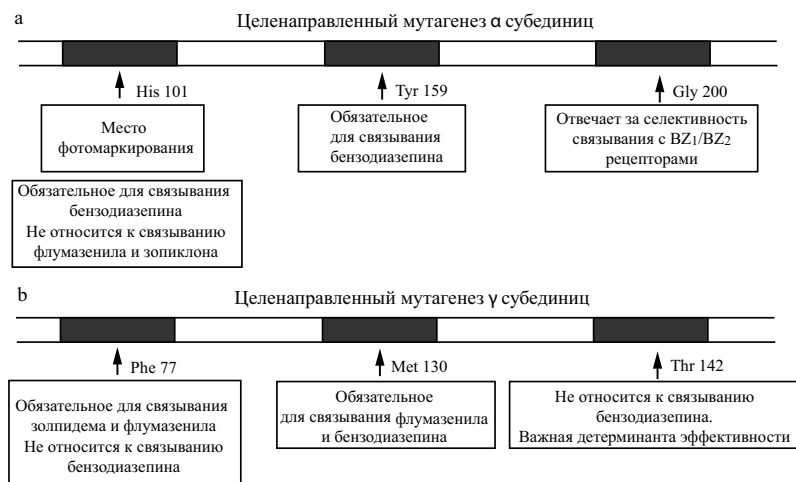


Рис. 3. Роль индивидуальных аминокислот ГАМК_A-рецептора в связывании с бензодиазепинами и другими препаратами. Показаны аминокислоты на (а) (вверху) и (б) (внизу) субъединицах ГАМК_A-рецептора, чьи мутации изменяют взаимодействия при связывании препарата. Предполагаемая роль каждой аминокислоты обозначена в рамках.

но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости.

Транквилизирующее влияние препаратов семейства буспирона определяется их способностью модулировать серотонинергическую передачу, которая наряду с ГАМК-ергической системой в ЦНС выполняет ингибирующую (тормозную) функцию.

рующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению близок к метаболитам организма, т.к. состоит из двух молекул мочевины. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом различные метаболические процессы; кроме того, адаптол может влиять на функциони-

Таблица 1. Антиоксидантная активность адаптола по ингибированию супероксирадикала *in vitro*

Препарат	Концентрация, мкМ	Оптическая плотность, Д	АРА, %
Контроль (адреналин)	2,25*10 ⁻³	0,17+/-0,005	-
Адаптол	0,30	0,095+/-0,0015**	44,0
Мочевина	0,50	0,12+/-0,002**	30,0

Примечание: в таблицах 1-4

* - достоверные различия по сравнению с интактной;

** - достоверные различия по сравнению с контролем.

Таблица 2. Антиоксидантная активность адаптола при неферментативном инициировании СРО *in vitro*

Препарат	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/мл	АРА, %
Интактная	-	0,28+/-0,005	-
Контроль (FeSO ₄)	25	4,5+/-0,07*	-
Адаптол	2,4	2,5+/-0,03**	44,0
Мочевина	3,0	3,2+/-0,04**	28,0

Таблица 3. Влияние адаптола на содержание малонового диальдегида (МДА) в гомогенате головного мозга крыс при моделировании нитрозирующего стресса *in vitro*

Препарат	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/мл	% снижения
Интактная	-	0,55+/-0,002	-
Контрольная (стрессе) Нитропруссид натрия	-	2,52+/-0,075*	-
Адаптол	2,4	1,95+/-0,065**	44,0
Дибунол	2,28	2,24+/-0,027**	28,0

Таблица 4. Влияние адаптола на окислительную модификацию белков в тканях мозга крыс при моделировании окислительного стресса *in vitro*

Препарат	Концентрация, мкМ	МДА, мкМ/мл	
		270нм	363нм
Интактная	-	0,55+/-0,002	-
Контрольная (стресс) H ₂ O—50мМ, FeSO ₄ -10мМ	-	2,52+/-0,075*	-
Адаптол	1,24	1,95+/-0,065**	44,0
Дибунол	3,0	2,24+/-0,027**	28,0

Своеобразными психофармакологическими свойствами обладает Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октандион-3,7). Этот препарат оказывает умеренное транквилизи-

рование нейромедиаторных систем. Однако механизм действия адаптола до конца не выяснен [5]. Согласно данным литературы, препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к

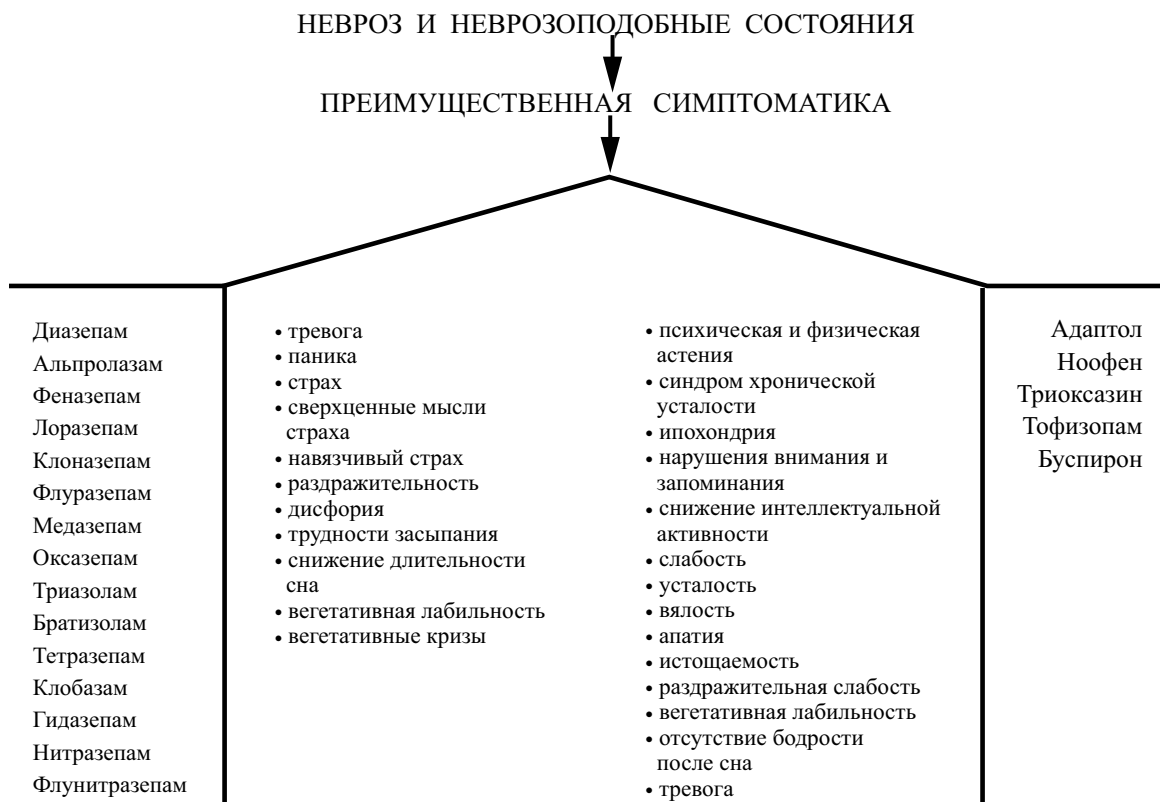


Рис. 4. Механизмы действия адаптола

возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, вызываемому стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. В мозге повышается количество ГАМК. Кроме того, адаптол усиливает ареколиновый тремор [5]. Следует, однако отметить, что указанные эффекты регистрировались при введении больших доз адаптола (1000-1500-2000 мг/кг), что составляет 1/2-1/3 от ЛД₅₀ если принять во внимание, что ЛД₅₀ препарата находится в пределах 3500 мг/кг. Учитывая достаточную лечебную эффективность адаптола и его популярность среди врачей и пациентов, нами были предприняты систематические исследования, направленные на выяснение механизмов действия этого препарата.

В наших исследованиях, при изучении механизма действия адаптола, был использован метод фармакологического анализа функционирования ней-

ромедиаторных систем. С этой целью оценивалось влияние адаптола на основные эффекты селективных анализаторов функционирования ГАМК-, глицин-, глутамат-, адрено-, дофамино- и холинергической систем, Адаптол вводился внутривенно в дозе 500 мг/кг за 1 ч до внутривенной инъекции соответствующих анализаторов (стрихнин-глицинергическая система; пикротоксин, тиосемикарбазид, бикикуллин, коразол-ГАМК-ергическая система; никотин, ареколин, эзеринхолинергическая система; апоморфин, галоперидол-дофаминергическая система, сиднокарб-адренергическая система; каиновая кислота-глутаматергическая система). Проведенные исследования показали, что адаптол не предупреждал развитие судорог при введении коразола пикротоксина, бикикуллина, тиосемикарбазида, стрихнина, каиновой кислоты и никотина. Следовательно, адаптол не оказывает существенного влияния на ГАМК-, глицин-, глутамат- и Н-холинореактивные системы. Препарат также не изменял эффекты ареколина и эзерина. Наряду с этим, адаптол снижал выраженность галоперидоловой каталепсии, но не устранял апоморфиновую стереотипию. Препарат предупреждал сиднокарбовую гипертермию, но усиливал двигательную гиперактивность, вызванную сиднокарбом. Эти результаты дают основания предположить, что адаптол, в плане действия на нейромедиаторные системы, оказывает основное влияние на катехоламинергическую систему, которая, как известно, является одной из ведущих нейрохимических систем реагирования при стрессорных воздействиях и эмоциональных реакциях. При этом можно констатировать, что адаптол сочетает свойства дофаминпозитивного и своеобразного агониста-антагониста адренергической системы. Это важно для понимания клинических эффектов адаптола, так



как препараты с таким механизмом действия могут снижать явления страха, тревоги, эмоционального напряжения и одновременно с этим активировать нейрофизиологические функции при астеноневротическом синдроме.

Стрессорные воздействия инициируют развитие «оксидантного стресса». Активация при этом процессов свободнорадикального окисления является причиной структурно-функциональной дезорганизации клеточной мембраны, а значит, синаптической передачи.

В литературе имеются сведения о том, что адаптол оказывает прооксидантное действие [5]. В то же время, мочевины рассматриваются как эталонный антиоксидант, наряду с α -токоферолом, дибунолом и другими референтными антиоксидантными препаратами [1, 2, 20]. Выше указывалось, что по химической структуре адаптол состоит из двух молекул мочевины. Все это оправдывало исследование возможной антиоксидантной активности адаптола.

Антиоксидантные свойства адаптола изучали по ингибированию супероксидрадикала в системе аутоокисления адреналина, по торможению процессов перекисидации в гомогенате ткани головного мозга, вызванных токсической концентрацией дозаторов нитратов (нитрозирующий стресс) и по торможению окислительной модификации белков в условиях окислительного стресса *in vitro* [3, 10, 15]. Влияние адаптола на процессы свободнорадикального окисления (СРО) определялось по его антирадикальной активности (АРА), антиоксидантной активности (АОА) и содержанию малонового диальдегида (МДА). Полученные результаты приведены в таблицах 1-4.

Как видно из представленных данных, у адаптола обнаружен антиоксидантный эффект. При этом адаптол в концентрации в 1,5 раза ниже, чем мочевины, в 1,5 раза превышает мочевины по АРА (табл. 1). Данный факт свидетельствует о том, что находящиеся в структуре молекулы адаптола два остатка мочевины сообщают последней свойства «ловушки» супероксидрадикала. Этот эффект у адаптола более сильный, чем у мочевины.

Антиоксидантная активность адаптола, при неферментативном инициировании СРО, оказалась в 1,5 раза выше, чем у известного антиоксиданта дибунола (ионола) (табл. 2). Адаптол проявляет также АОА в условиях моделирования нитрозирующего стресса *in vitro*, превышая действие дибунола в 2 раза (табл. 3) Подобный эффект адаптола связан с его способностью ингибировать супероксидрадикал (табл. 1) и, возможно, предотвращать образование ONOO-.

Исследование АОА адаптола в условиях окислительного стресса *in vitro* показало, что адаптол тормозит образование альдегидных продуктов окисления белков головного мозга крыс на 27,3% (при максимуме поглощения 270 нм) и карбоксильных (конечных) продуктов окисления белков (при 363 нм) на 34% (табл. 4). По этому тесту адаптол превосходит мочевины, которая вообще не тормозит образование карбоксильных продуктов окисления белков головного мозга крыс.

Таким образом, в механизме действия препарата «Адаптол» присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности ингибировать активные формы кислорода и за счет этого тормозить перекисидацию не только липидов, но и белков. Учитывая, что липидный бислой и белки составляют структурно-функциональную основу клеточной оболочки, которая нарушается при оксидантном стрессе, становится понятным ключевое значение антиоксидантных свойств адаптола в механизме его мембраностабилизирующего, адаптогенного и транквилизирующего действия. В пользу мембранотропного действия адаптола свидетельствует еще ряд положений.

Первое. Квантово-химические расчеты электронных орбиталей молекулы адаптола и молекул аминокислот, составляющих белковый остов α - и γ -субъединиц ГАМК-рецептора показали возможность средней силы взаимодействия препарата с треонином (Thr 142) γ -субъединицы (см. рис. 3). Эта аминокислота γ -субъединицы не связывается с бензодиазепиновыми транквилизаторами.

Представленный анализ позволяет сделать заключение о том, что адаптол может быть агонистом ГАМК_A-рецептора (небензодиазепинового его локуса) на пост- или пресинаптической мембране.

Второе. Из данных литературы [6] известно, что мочевины обладает сильным фузигенным действием, т.е. усиливает слияние мембран пресинаптических везикул с пресинаптической мембраной. Этот процесс инициирует экзоцитоз, т.е. высвобождение медиаторов из пресинаптического депо.

Так как молекула адаптола состоит из 2 фрагментов мочевины, то можно предполагать, что препарат также обладает фузигенными свойствами, усиливая высвобождение тормозных и активирующих медиаторов, оптимизируя тем самым процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. На основании полученных результатов исследований и данных литературы можно представить схему механизмов действия адаптола (рис. 4).

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о том, что ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты.

Кроме того, препарат обладает дофаминопозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действия адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов. Согласно определению Г.А. Авруцкого (цит. по М.Д. Машковскому [4]), транквилизаторы, адресуясь главным образом к психопатологическим расстройствам невротического уровня, спо-

способствуют устранению широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств, уменьшая, прежде всего, эмоциональную напряженность, тревогу и страх.

Анализ экспериментальных и клинических данных по механизму действия и фармакологическим эффектам «типичных» и «атипичных» транквилизаторов позволяет предложить схему выбора лечебной тактики фармакотерапии различной клинической симптоматики при неврозах и неврозоподобных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - М.: Медицина, 1989. - 368 с.
2. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.М. Антирадикальная и антиокислительная активность соединений производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии мозга//Укр. биохим. журн. - 1996. - Т.68. №1. - С. 100-104.
3. Губський Ю.І., Дунаев В.В., Беленичев та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях in vitro: Метод. рекомендації. - К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. - 26 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Медицина, 1993.-Т. 1.-С. 86.
5. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар. -М., 1990. - 45с.
6. Трикаш И.О., Терлецкая Я.Т., Колчинская Л.И., Малышева М.К. Способность латротоксинподобного белка головного мозга вызывать слияние отрицательно заряженных липосом //Нейрофизиол. - 1993. - №1(5). -С. 329-334.
7. Arin J., Brooks-Kagal A., Weiss O.S. Two tyrosine residues on the a subunit are crucial for benzodiazepine binding and allosteric modulation of aminobutyric acidA receptors/ /Mol. Pharmacol - 1997. - V.51. - P. 833-841.
8. Barnard E.A., Skolnik P., Bateson.A.N., Sieghart W. International Unipn of Pharmacology - XV -Subtypes ofgaminobutyric acidA receptors - classification the basis of subunit structure and receptorfunction// Pharmacol. Rev. -1998. -V.50. - P. 291-313.
9. Chebib M., Johnston G.A.R. GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry M: and Molecular Biology//J. Med. Chem. -2000. -V.43, №8. - P. 1427-1447.
10. Daneshvar B., Frandes H.,Astrup H. g-Glytamy semialdehydeand 2-amino-adipicsemialdehyde: Biomarkers of oxidative damarge to protein/ / Biomarkers. - 1997. - V.14, №2. - P. 236-245.
11. Devis P.A., Hanna M.C, Hales T.G., Kirkness E.F. Insensitivity to anaesthetic agents conferred by a class of GABAA receptor subunit//Nature. - 1997. - V.385. - P. 820-823.
12. Doble A. New insights into the mechanism of action of gipnotics// J. Psychopharmacol. - 1999.- V13, № 4 (Suppl.1).-P. 11-20
13. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic treatment with diazepam or abercamil differentially affect the expression of GABAA subunit mRNAs in the rat cortex// Neuropharmacol. - 1996. -V.35. - P. 1457-1463
14. Holt R.A., Bateson A.N., Martin I.L. Chronic zolpidem treatment alters GABAA receptor mRNA levels in the rat cortex//Eur. S-Pharmacol. - 1997. -V.329. - P. 129-132.
15. Hausladen A. NO and metalloprotein//Eur. Cell Biol. - 1998. - V 75 (Suppl.48). - P .32-38.
16. Johnston G.A.R. GABAA receptor pharmacology// Pharmacol. Ther. - 1996. - V.69. - P. 176-198. M.KorpiE. R., Muttilla M.J., Wisden W., Luddens H. GABAA receptor subtypes - clinical effcacy and selectivity of benzodiazepine site ligands//Ann Med. - 1997. - V.29. - P. 275-282.
18. Ladez M. Benzodiazepines. A risk-beneft profl // CNS Drugs.- 1994. - V. 1. - P .377-387.
19. Mehta A.K., Ticku M.K. An update on GABAA receptors//Brain Res. Rev. - 1999. -V.29. - P. 196-217.
20. Riondel J. ,Glise D., Fernandez-Carlos T. In Vitro comparativ study of sitolysis mediated by natural Killes alls towards malignant alls preincubated with: n antioxidants// AnticancerRes. - 1998. - V.18, №3. P.1757-1763
21. Sieghart W. Structure and pharmacology of -aminobutyric acidA receptor subtypes//Pharmacol Rev. - 1995. -V.47. - P. 181 -234.
22. Whiting P.S., Mc. Kernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABAA receptor subtypes//Intl. Rev. Neurobiol. - 1995. - V.38.- P. 95-138.
23. Wieland H.A., Luddens H., Seeburg P.H. A single histidine in GABAA receptors is essential for benzodiazepine agonist binding//Biol. Chem. - 1992. - V.267. - P. 1426-1429.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АДАПТОЛ

С.Г. БУРЧИНСКИЙ, канд. мед. наук

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, которая, к сожалению, еще не в полной мере осознана практическими врачами, является существенное изменение динамики различных патологических процессов, формирование принципиально новых патогенетических звеньев в их развитии, возникновение нового «портрета» многих заболеваний, хорошо знакомых на протяжении последних десятилетий. Изменение условий и ритма жизни, значительные психоэмоциональные перегрузки, частота хронических стрессовых ситуаций в сочетании с усложнением экологической обстановки и ослаблением иммунного ответа — все это является основой значительного распространения в современном мире, особенно в развитых странах, различных психовегетативных расстройств, психосоматической патологии, различных форм неврозов. Кроме того, патогенетические пути развития многих заболеваний, в том числе кардиологических и неврологических, стали более комплексными, все большую роль в генезе соматической патологии стали играть нарушения центральной регуляции вегетативных функций. К тому же, значительно более актуальным стало понятие «предболезнь», когда, чаще всего в результате хронического стрессорного влияния, происходит ослабление адаптационно-компенсаторных реакций, и организм начинает действовать в «аварийном режиме», хотя еще и без клинических признаков развития конкретной патологии. Именно в этом состоянии адекватная фармакологическая коррекция способна предотвратить отрицательную динамику патологических изменений, нормализовать проявления типичного в настоящее время конфликта между организмом человека и окружающей средой. В результате в современной медицине сформировалась острая потребность в особом классе лекарственных средств «нормализаторов» упомянутого конфликта адаптации, «биокорректоров» и стабилизаторов системы нейрогуморальной регуляции.

Основными требованиями к таким средствам являются следующие:

- 1) Наличие широкого спектра фармакотерапевтического действия, эффективное воздействие на различные системы организма.
- 2) Комплексный механизм действия, который обеспечивает в оптимальном случае сочетание адаптогенных, вегетостабилизирующих, стрессопротективных и ноотропных свойств.
- 3) Наличие, помимо лечебного и профилактиче-

ского действия, способности предотвращать развитие патологии на этапе «предболезни».

- 4) Безопасность и хорошая переносимость.

Необходимо сразу отметить, что разработка такого ряда средств является сравнительно молодым направлением в фармакологии и, поэтому на мировом фармацевтическом рынке вышеупомянутым, достаточно жестким критериям отвечает весьма ограниченное количество препаратов. В еще меньшей мере данные средства представлены на Украине. Одним из наиболее известных и, в то же время наиболее полно соответствующим вышеизложенным требованиям средством, является препарат Адаптол производства компании «Олайнфарм» (Латвия).

Адаптол — препарат во многом уникальный, практически не имеющий аналогов ни с фармакологической, ни с клинко-фармакотерапевтической точек зрения. Вместе с тем, потребность в препаратах именно такого типа действия, как Адаптол, в современной врачебной практике неуклонно возрастает. Попробуем проанализировать, в чем же заключается своеобразие этого препарата и его актуальность для сегодняшнего этапа развития медицины.

Адаптол — препарат, разработанный в бывшем СССР в содружестве ученых-химиков и врачей, и внедренный в клиническую практику в 1979 г. Первоначально он был предложен как дневной транквилизатор с широким спектром анксиолитической активности. Однако за годы его клинического применения, а также в результате глубоких экспериментальных исследований, было выявлено значительное количество новых свойств данного препарата, что значительно расширило его фармакотерапевтические возможности.

По своей химической структуре Адаптол является бициклическим производным мочевины, то есть, близок к природным метаболитам организма — мочеvine, а именно к пуринам. Адаптол оказывает на организм комплексное, многостороннее воздействие, в котором ведущую роль играют его нейротропные свойства. Активно проникая через гематоэнцефалитический барьер, Адаптол воздействует на различные структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. Именно в сочетании системного и клеточного механизмов в значительной степени заключается «секрет» действия этого препарата.

Среди основных нейромедиаторных эффектов Адаптола — его центральное ГАМК - эргиче-

ское, серотонинергическое и менее выраженное холинергическое действие на фоне значительной адренолитической активности и антиглюматергического действия. Хотя конкретные нейрохимические механизмы этих эффектов остаются еще недостаточно выясненными, есть основания предположить наличие у Адаптола прямого миметического эффекта в отношении ГАМК-рецепторов и М-холинорецепторов. В целом, под ГАМК-ергическим действием преимущественно подразумевается наличие у Адаптола анксиолитических свойств, то есть его транквилизирующего эффекта, принципиально отличающегося, однако, от действия бензодиазепинов, о чем речь будет идти ниже. В то же время, если рассматривать его центральные эффекты в целом, можно в первую очередь заметить его нормализующее воздействие на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга, а именно — активирующее в отношении тормозного медиатора ГАМК, и ослабляющее в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров — норадреналина и глутамата, а также нормализацию взаимоотношений адрено- и серотонинергических воздействий. Именно дисбаланс в активности отмеченных нейромедиаторных систем (в соотношении возбуждающих и тормозных воздействий) лежит в основе таких распространенных расстройств, как тревожность, нейроциркуляторная дистония, различные неврозы. Кроме того, он также играет определенную роль в проявлениях коронарного спазма, аритмий, гипертонической болезни и т. п. Таким образом, в действии Адаптола как «нормализатора» и «стабилизатора» наиболее важную роль играет его комплексное воздействие на систему взаимосвязей нейромедиаторных систем мозга.

Такими же разносторонними и разнообразными являются клеточные эффекты Адаптола. Этот препарат сочетает в своем действии антигипоксические и мембраностабилизирующие свойства, активацию процессов энергообеспечения клетки, обмена глюкозы и тканевого дыхания. Возможно, определенную роль здесь играет структурное сходство Адаптола с пуриновыми производными, у которых важное место в механизмах действия занимает стимуляция синтеза макроэргических фосфатов основного компонента энергетики клеточных реакций. Сочетание вышеупомянутых эффектов лежит в основе выявленных в эксперименте и клинике адаптогенных, стрессопротективных и ноотропных свойств Адаптола.

Таким образом, Адаптол имеет сложный и многообразный центральный механизм действия. Однако, не меньшую роль играет и его периферическая фармакологическая активность. Данный препарат увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, усиливает сократительную функцию миокарда и повышает сердечный выброс, а также увеличивает поглощение миокардом кислорода, нормализует проницаемость сосудистой стенки, липидный спектр и баланс электролитов крови, то есть имеет широкий спектр действия, очень привлекательный с точки зрения кардиологии.

Как же отражаются рассмотренные фармакологические эффекты Адаптола на возможностях клинического применения препарата?

Начать разговор об этом, наверное, имеет смысл с показания, непривычного для подавляющего большинства лекарственных средств — целесообразности его применения у здоровых людей. Однако, «здоровых», в данном контексте, с существенной оговоркой. Речь идет о возможности использования уникального свойства Адаптола его потенциала как адаптогена и «нормализатора» функций организма у лиц, находящихся в ситуациях продолжительной нервно-психической и/или физической нагрузки, то есть в условиях постоянно действующего стресса — довольно распространенной в наши дни ситуации. При этом у отмеченной категории людей отсутствие клинических признаков конкретного заболевания не определяет состояние их здоровья. Очень часто эти люди фактически уже находятся в состоянии «предболезни» в фазе истощения адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Именно у данной, довольно многочисленной популяции, своевременный прием соответствующего адаптогена способен предупредить или, по меньшей мере, затормозить дальнейший срыв компенсаторных реакций и развитие конкретной формы патологии. Адаптол является средством, сочетающим в себе как адаптогенные, так и стрессопротективные свойства, что делает его применение показанным у данной категории потребителей как фармакопрофилактического средства.

Наконец, здесь нельзя не вспомнить и о такой важной стороне действия Адаптола, как его ноотропное действие, которое в значительной степени определяется его антигипоксическими свойствами и способностью улучшать мозговой кровоток. Таким образом, именно комплексность воздействия, которая является наиболее важной стороной фармакологической активности данного препарата, определяет его ценность с клинической точки зрения. В результате Адаптол повышает физическую и психическую трудоспособность, умственную активность, улучшает эмоциональный спектр, память и динамику познавательных процессов, что вместе с его мягким транквилизирующим эффектом и устранением ощущения тревоги позволяет говорить о том, что Адаптол обладает оптимальными фармакотерапевтическими характеристиками как стрессопротективного средства, так и для ноотропа и «нормализатора» регуляторных функций головного мозга.

Тесно связана с вышеупомянутым показанием и целесообразность применения Адаптола как средства терапии различных синдромов, прямо или косвенно связанных со стрессорным влиянием. Многочисленными клиническими исследованиями показана его эффективность при нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Как известно, ведущую роль в патогенезе данной формы патологии играет нарушение центральных механизмов регуляции вегетативных функций, прежде всего деятельности сердца и сосудистого тонуса,

причем чаще встречается симпатотонический тип НЦД, связанный с центральным нейромедиаторным дисбалансом гиперактивацией катехоламинергических воздействий. В действии Адаптола, как уже упоминалось, важное место принадлежит адренолитическим эффектам в сочетании с нормализующим влиянием на нейромедиаторный баланс в мозге. Именно этими свойствами Адаптола объясняется его высокая эффективность при НЦД как «вегетостабилизатора», в частности, имеет место нормализация сосудистого тонуса, что проявляется в умеренном снижении артериального давления, уменьшения субъективных болевых ощущений — кардиалгии, устранение повышенной нервной возбудимости, ощущения страха и тревоги.

В рамках всех вышеописанных показаний к применению Адаптола важными являются его свойства как транквилизатора. Целесообразно кратко остановиться на основных его преимуществах в сравнении с классическими препаратами этой группы — бензодиазепиновыми производными.

Адаптол, в отличие от большинства бензодиазепинов, рассматривается как дневной транквилизатор. Он не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: угнетенности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Его прием не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека (вождение автомобиля, работа со сложными системами, напряженная умственная деятельность) и, что очень важно, не вызывает привыкания, пристрастия и развития синдрома отмены. Кроме того, Адаптолу свойственны исключительно благоприятные характеристики безопасности. Он почти не проявляет побочных эффектов (изредка — аллергические реакции и диспептические явления, проходящие при уменьшении дозы или отмене препарата), не проявляет токсического действия даже при значительной передозировке (до 1000 разовых доз) и, согласно экспериментальным данным, в 150 раз менее токсичен, чем Седуксен. Поэтому, эффективность Адаптола выше, чем бензодиазепинов в терапии НЦД, неврозов, кардиалгии различного генеза, а также при различных формах кардиологической патологии, что следует отметить особо.

Сочетание вегетостабилизирующих, антигипоксических и анальгетических свойств Адаптола способствовало изучению его применения в кардиологической практике. Препарат оказался достаточно эффективным при ишемической болезни сердца, в частности, проявлял выраженное антиангинальное действие, а также был эффективен при недостаточности кровообращения, аритмиях (особенно пароксизмальной тахикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолии), миокардиодистрофии (особенно в климактерический период). Например, при стенокардии I и II функционального класса Адаптол рассматривается как самостоятельное лечебное

средство, без необходимости сопутствующего приема нитроглицерина.

Однако, вышесказанным не исчерпывается спектр показаний к применению Адаптола. В неврологии и психиатрии он также применяется для улучшения переносимости нейролептиков и бензодиазепинов, для лечения больных с пароксизмами после закрытой черепно-мозговой травмы, в реабилитационный период после инсульта. В наркологии Адаптол используется для купирования абстинентных расстройств и для продления периодов ремиссии, в гинекологии — в комплексной терапии климактерических и менструальных расстройств, в стоматологии — как эффективное средство, сочетающее транквилизирующее и анальгетическое действие.

Особо следует упомянуть о перспективах применения Адаптола при синдроме хронической усталости (СХУ) — сравнительно новой патологической форме, частота возникновения которой стремительно возрастает в последние годы. Несмотря на то, что ведущую роль в развитии СХУ приписывают нарушениям иммунной системы, нет сомнений в том, что важными звеньями патогенеза данного синдрома являются ослабление стойкости организма к стрессу, тревожно-невротические расстройства и ряд других проявлений, которые эффективно корректирует Адаптол. Поэтому следует считать целесообразным прием Адаптола в рамках комплексной терапии СХУ как адаптогена и мягкого транквилизатора.

Схема практического применения Адаптола довольно проста. Благодаря химической инертности препарата, отсутствию образования активных метаболитов, способности к кумуляции (выведению из организма в неизменном виде преимущественно с мочой 90% введенной дозы на протяжении суток) и клинически значимого взаимодействия с другими препаратами Адаптол можно принимать независимо от приема пищи или сопутствующей фармакотерапии. Разовая доза препарата — 0,5 г (1 таблетка) 2-3 раза в день, при лечении наркотической зависимости или применения с целью улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов — 0,5-1 г по 3 раза в день. Максимально допустимые дозы: разовая — 3 г, суточная — 10 г. Курс лечения — от нескольких дней до 2-3 мес.

Таким образом, Адаптол, прежде всего, характеризуется исключительно своеобразным спектром фармакологической активности и чрезвычайной широтой и разнообразием клинического применения. Особенно важным в практическом плане является сочетание в препарате эффективного терапевтического потенциала и фармакопрофилактических свойств, что является довольно редким явлением и весьма актуальной особенностью Адаптола среди лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке. Опираясь на имеющиеся сегодня сведения о возможностях и перспективах применения Адаптола, следует рекомендовать более широкое его применение в различных отраслях клинической медицины.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА ПРИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Л.В. КУЗНЕЦОВА

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

В последние годы значительно повысился интерес к проблеме вторичного иммунодефицита, как в нашей стране, так и за рубежом. В настоящее время выделяют следующие причины возникновения приобретенного иммунодефицита вследствие дефектов развития иммунной системы или действия повреждающих факторов и извращенная реактивность, основной формой которой является аллергия. Большое повреждающее влияние на иммунную систему человека оказывают стрессовые ситуации, и, в результате воздействия этих стрессов возникает синдром хронической усталости, как одно из проявлений вторичного иммунодефицита.

Синдром хронической усталости (СХУ) впервые был описан в 1984 году А. Ллойдом. Характерным его признаком он назвал хроническое утомление, испытываемое больным, которое не исчезает даже после длительного отдыха и со временем приводит к значительному снижению работоспособности – как умственной, так и физической.

Существуют различные гипотезы о природе заболевания, каждая из которых имеет право на существование. СХУ характеризуется как одна из форм отравления, одна из форм депрессии, вирусное заболевание. Ответная реакция иммунной системы на воздействие повреждающих факторов сохраняется на протяжении ряда лет и усугубляет нервнопсихическое состояние больного, поэтому для его лечения используют антидепрессанты и иммунокорректоры.

Сейчас врачи придерживаются вирусной теории возникновения СХУ. Считается, что основной причиной возникновения СХУ является вирус Эпштейна-Барра, который обнаруживается у 90-95% населения. Однако активация вируса возможна только при длительном воздействии психоэмоциональных перегрузок, стрессовых ситуаций.

В настоящее время СХУ в большинстве своём регистрируется в экологически неблагоприятных регионах, где высок уровень загрязнения окружающей среды химически вредными веществами и повышен уровень радиации. Впервые привлек к себе внимание и наибольшее распространение СХУ получил в экономически развитых странах, население которых чаще страдает психоэмоциональными расстройствами и вследствие воздействия стрессов. Комплексное воздействие повреждающих факторов негативно влияет на состояние иммунной системы, ослабляет её (клинически этот этап определяют как синдром повышенной утомляемости), что способствует активации

латентных вирусов, возникновению персистирующей вирусной инфекции с поражением центральной нервной системы, преимущественно височно-лимбической области. Данное заболевание возникает как у молодых, так и у пожилых людей, причём у женщин наблюдается чаще. В развитии ответных реакций организма на стрессорные воздействия, особенно при действии интенсивных и длительных возмущающих факторов, ведущая роль принадлежит нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системам, гибкое взаимодействие которых и их устойчивое функционирование в целом определяют резистентность организма к психоэмоциональным перегрузкам и действию разнообразных факторов внешней среды.

По-видимому, именно нарушение взаимодействия между нервной, особенно вегетативным её отделом, иммунной и эндокринной системами играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании СХУ. При постановке диагноза следует иметь в виду, что самым заметным симптомом данного заболевания является постоянная усталость. В клиническом отношении постоянными симптомами СХУ являются: выраженная усталость и мышечная слабость, которая не проходит после ночного сна, поверхностный сон с кошмарными сновидениями, трудности с засыпанием.

Характерны изменчивость настроения в течение дня под влиянием самых незначительных психогенных факторов и периодически возникающее состояние депрессии, при котором больные испытывают необходимость уединения, у них возникает чувство подавленности, а иногда и безысходности.

У лиц, страдающих СХУ, снижается масса тела. Есть еще одна трудность при постановке окончательного диагноза, которая заключается в том, что усталость – субъективный признак.

Дифференциальный диагноз СХУ следует проводить со следующими заболеваниями: болезнью Альцгеймера, эмфизема, болезнь Ходжкина, гипотиреоз, лейкоз, волчанка, митральная недостаточность, рассеянный склероз. Хорошо, если точный и окончательный диагноз поставлен сразу, и значительно хуже, когда СХУ принимается за одно из вышеназванных заболеваний.

При подозрении на одно из них специалист может поставить предварительный диагноз, не отказываясь от проведения дальнейших исследований, и методом исключения поставить окончательный диагноз. Обычно при заболевании СХУ после проведенных анализов не обнаруживается

ничего аномального, поэтому постановка диагноза зависит от уровня подготовленности врача.

Мы исследовали влияние Адаптола на больных бронхиальной астмой, у 60% которых наблюдаются клиничко-иммунологические изменения, соответствующие синдрому хронической усталости, что требует дополнительного патогенетического лечения на фоне общепринятой базисной терапии. Патогенетический путь развития бронхиальной астмы в современных условиях существования человека стал более комплексным и все большую роль в генезе этой патологии стали играть нарушения регуляции вегетативных функций, когда в результате хронического стрессорного влияния происходит ослабление адаптационно-иммунологических реакций и в результате на этом фоне возникает сопутствующий синдром хронической усталости, как проявление вторичного иммунодефицита. Именно в этом состоянии адекватное иммуностропное лечение способно предотвратить отрицательную динамику патологических изменений, нормализовать проявления конфликта между организмом больного человека и окружающей средой. Поэтому сформировалась острая потребность в особом классе лекарственных средств (нормализаторов) и стабилизаторов иммунной и нейрогуморальной регуляции. Одним из наиболее соответствующим вышеизложенным требованиям является препарат Адаптол.

Адаптол – лекарственный препарат, относящийся к транквилизаторам (анксиолитик, противотревожное средство). По своей химической структуре Адаптол является бициклическим производным мочевины, то есть близок к природным метаболитам организма человека – мочеvine, а именно к пуринам. К основным свойствам Адаптола относятся его клеточные эффекты, а именно мембраностабилизирующие свойства, активация процессов энергообеспечения клетки, обмена глюкозы и тканевого дыхания. Возможно, определенную роль играет структурное сходство Адаптола с пуриновыми производными, у которых важное место в механизмах действия занимает стимуляция синтеза макроэргических фосфатов основного компонента энергетики клеточных реакций, в том числе и иммунных. Сочетание вышеупомянутых эффектов лежит в основе выявленных в эксперименте и клинике адаптогенных и стресспротекторных свойств Адаптола. В настоящее время известно немало транквилизаторов. Однако Адаптол выгодно отличается от них тем, что его транквилизирующее действие не сопровождается вялостью, сонливостью, мышечным расслаблением и другими неприятными побочными действиями, характерными для большинства других транквилизаторов.

Применяющиеся транквилизаторы из-за своих нежелательных побочных эффектов не могут использоваться в условиях, требующих точных и быстрых реакций, умственного, эмоционального и мышечного напряжения. Особенно эти реакции проявляются при длительном приеме у больных психопатиями, алкоголизмом, органиче-

скими заболеваниями головного мозга, у лиц пожилого возраста, соматически ослабленных и у больных бронхиальной астмой. Контингент нуждающихся в транквилизаторах постоянно растет, что приводит к растущей необходимости в таких средствах, которые бы действовали мягко, как бы незаметно для самого человека. Это тем более важно, что с усложнением общественной жизни, транквилизаторы все шире применяются не только для лечения заболеваний, но и для повышения психической устойчивости у здоровых людей в трудные моменты жизни, то есть как адаптогены к социально-психологическим нагрузкам и перегрузкам. Из анксиолитиков более всего отвечает роли транквилизатора-адаптогена препарат Адаптол. За годы исследования и практического применения выявились новые фармакологические свойства, что расширило сферу действия этого препарата. Препарат оказался активным в лечении многих заболеваний.

Важная особенность Адаптола – его химическая инертность. Он не взаимодействует с кислотами, щелочами, окислителями, восстановителями, различными лекарствами, компонентами пищи, поэтому его можно применять независимо от времени приема и состава пищи, совмещать с другими лекарствами. Действующее вещество Адаптола – белый, горького вкуса кристаллический порошок, легко растворимый в воде и многих органических растворителях. Препарат мало токсичен.

Задачей настоящей работы явилось изучение особенностей Адаптола на показатели системного и регионарного иммунитета у больных бронхиальной астмой (БА) с проявлением вторичного иммунодефицита – СХУ.

Адаптол больные принимали по 1 таблетке (0,3 г) 5 раз в неделю в течение 3-х недель, дополнительно к этому получали поддерживающую терапию еще в течение 5 месяцев.

Клиническое и иммунологическое обследование проводили до и после 3-х недельного курса лечения и после 5 месяцев. Клиническое обследование включало оценку жалоб больных, изучение анамнеза, осмотр по органам и системам.

Иммунологическое обследование проводилось 67 больным БА: 37 больным проводили лечение с применением Адаптола (1 группа), 30 пациентам (2 группа) – без применения Адаптола и 20 практически здоровых доноров крови составили контроль иммунологических показателей.

Для выяснения наиболее активно действующей дозы Адаптола исследовано сравнительное влияние трех доз препарата 0,0001 мг/мл; 0,001 мг/мл; 0,1 мг/мл; в реакции «активного» розеткообразования у 37 больных БА (1-я группа, лечение которым проводили с применением Адаптола) и 20 практически здоровых людей. Для оценки состояния клеточного иммунитета в лабораторной практике используют тест спонтанного розеткообразования, основанного на том, что Т-клетки, несущие на своей поверхности рецепторы к чужеродным эритроцитам, образуют с

ними фигуры, напоминающие розетку. Для определения индивидуальной чувствительности Т-лимфоцитов к различным препаратам исполь-

Адаптола (соответствующей стандартной терапевтической) у пациентов и не зависела от исходного состояния иммунологической реактивности.

Таблица 1

Влияние Адаптола на Еа-розеткообразование лимфоцитов у больных бронхиальной астмой в зависимости от исходного уровня иммунологической реактивности

Группы обследованных лиц	Кол-во Еа-РОК	Исходное значение	Еа-РОК + адаптол		
			Концентрации	Опыт	% стимуляции/угнетения
Контроль (здоровые)	20	29,6 ± 1,8	1	30,11 ± 0,72	–
			2	26,42 ± 1,63	–
			3	25,79 ± 2,01	–
Больные с нормальным уровнем Еа-РОК (26,3 ± 3,2 %)	15	28,38 ± 0,45	1	31,46 ± 2,63	17,12 ± 4,50
			2	36,12 ± 1,04*	26,39 ± 2,45
			3	32,88 ± 1,91	16,10 ± 5,65
Больные с умеренно сниженным уровнем Еа-РОК (14,8 ± 5,0 %)	15	19,41 ± 0,47	1	26,72 ± 1,28*	44,16 ± 5,23
			2	30,92 ± 1,80*	65,35 ± 7,38
			3	27,62 ± 1,53*	52,92 ± 7,63
Больные с резко сниженным уровнем Еа-РОК (10,1 ± 1,5 %)	7	11,02 ± 0,37	1	15,74 ± 0,61*	37,15 ± 5,14
			2	19,26 ± 0,86*	67,9 ± 7,39
			3	18,40 ± 0,85*	59,84 ± 6,29

Примечание: * - достоверность различий между показателями в контроле и опыте ($p < 0,05$).

зуется тест активированного розеткообразования – (Еа-РОК).

Доказано, что средняя иммунологическая доза Адаптола соответствует стандартной дозировке, составляющей 0,3 г (1 таблетка). Минимальная доза использовалась для выявления высокой чувствительности иммунокомпетентных клеток к препарату, максимальная – для определения низкой чувствительности.

Как видно из таблицы 1 наиболее активным было действие средней дозы препарата.

Действие препарата оценивалось с учетом исходного количества Еа-РОК в периферической крови больных. Для этого обследованные лица были распределены на группы с нормальным, умеренно сниженным и резко сниженным содержанием «активных» розеток.

В группах больных с умеренно и резко сниженным относительным содержанием Еа-РОК в периферической крови Адаптол оказывал стимулирующее действие на уровень «активного» розеткообразования при всех исследуемых дозах. Необходимо отметить, что наибольшая активация розеткообразующей способности лимфоцитов происходила под воздействием средней дозы

Итак, адаптол проявляет иммуномодулирующее действие уже в дозировке 0,3 г в сутки, однако, клиническую эффективность Адаптол оказывает в рекомендуемых дозировках – по 1 – 2 таблетки 3 раза в день, т.е. 0,9 – 1,8 г в сутки.

Таким образом, Адаптол оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на розеткообразующую способность Т-лимфоцитов больных БА, что проявляется минимальным влиянием на нормальные показатели измененной функции клеток и стимуляцией при исходно низком уровне у пациентов. Эффект воздействия Адаптола зависел от степени угнетения розеткообразующей способности Т-лимфоцитов и дозы препарата.

Мы провели исследование индивидуальной чувствительности Т-лимфоцитов к Адаптолу.

Данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, у 83,9% больных отмечалась чувствительность к среднетерапевтической дозе препарата, у 31% больных отмечалась чувствительность к минимальной дозе препарата, и только у 8,9% мы зафиксировали чувствительность к максимальной дозе препарата (0,01 мкг/мл), а у 6,5% не отмечено чувствительности к лимфоцитам ни с одной дозой, поэтому

Таблица 2

Варианты стимулирующего влияния Адаптола *in vitro* в Еа-РОК

Варианты стимулирующего влияния адаптола	% больных
Стимуляция минимальной дозой препарата (0,0001 мкг/мл) 1 доза	31,5
Стимуляция со среднетерапевтической дозой препарата (0,001 мкг/мл) 2 доза	83,9
Стимуляция с максимальной дозой препарата (0,1 мкг/мл) 3 доза	8,9
Отсутствие стимуляции со всеми тремя дозами	6,5

лечение больных проводилось Адаптолом в обычной дозировке.

Больным, у которых не отмечено чувствительности Т-лимфоцитов к Адаптолу, лечение этим препаратом мы считали нецелесообразным.

Таким образом, учитывая наиболее высокий эффект стимуляции 0,001 мкг/мл со среднетерапевтической дозой препарата мы считаем, что перед включением Адаптола в комплексную терапию больных БА необходимо проводить исследование *in vitro* Еа-РОК с одной среднетерапевтической дозой препарата 0,001 мкг/мл.

С целью оценки состояния иммунологической реактивности организма до и после лечения использован комплекс иммунологических показателей, отражающий состояние Т- и В-звеньев лимфоцитов, уровень IgA, М, G, общего Е, фагоцитоз, реакция высвобождения гистамина из базофилов периферической крови. Анализ изменений состояния клеточного иммунитета обследованных больных показал, что у больных всех изучаемых групп был определен достоверно более низкий уровень относительного числа Т-клеток (СД-3) $47,5 \pm 1,20$. После окончания терапии Адаптолом отмечалось достоверное повышение числа Т-клеток (СД-3) $56,7 \pm 1,90$, в то же время у лиц 2 группы $48,6 \pm 1,90$.

Наблюдалась лишь тенденция к увеличению числа Т-клеток (СД-3). Оказалось, что в процессе предложенного лечения количественные и функциональные показатели иммунологической реактивности организма нормализовались у больных на фоне традиционной терапии в комплексе с Адаптолом в 2 раза быстрее и эффективнее, по сравнению со второй группой, что дает возможность предположить иммуномодулирующее влияние данного препарата. У больных бронхиальной астмой (1 группа) с сопутствующей патологией СХУ на фоне лечения Адаптолом полностью ушли тревожно-невротические расстройства на 5 день комплексной терапии и не возникали в период ремиссии, тогда как у больных 2 группы, на фоне базисной терапии которых не использовался Адаптол, тревожно-невротическое состояние оставалось постоянным, даже в периоде ремиссии.

Итак, для получения клинической эффективности, включающей и иммуномодулирующий эффект, мы использовали дозировку по 2 таб. 3 раза в сутки в течение 3-х недель, для поддерживающей терапии больные принимали Адаптол по 0,5 г в сутки в течение месяца. Эффективность лечения (прекращение жалоб на психо-эмоциональную неустойчивость, прекращение приступов удушья, удлинение сроков ремиссии, сокращение пребывания в стационаре и уменьшение количества принимаемых препаратов, в том числе и гормональных) у больных 1-й группы, принимавших на фоне базисной терапии Адаптол, составила 87%, в то время, как у больных 2-й группы, для которых использовалась только базисная терапия, эффективность лечения составила лишь 72%. При этом качество жизни больных 1-й группы заметно возросло (на 25%) по сравнению со 2-й группой больных.

Поэтому, следует подчеркнуть особое значение Адаптола в перспективе лечения вторичных иммунодефицитов, особенно осложненных аллергическими состояниями и синдромом хронической усталости – сравнительно новой патологической формой, частота возникновения которой возрастает в последние годы. Несмотря на то, что ведущую роль в развитии аллергии и СХУ приписывают нарушениям иммунной системы, нет сомнений в том, что важными звеньями патогенеза данной патологии являются ослабление стойкости организма к стрессу, тревожно-невротические расстройства и ряд других проявлений, которые эффективно корригирует Адаптол. Поэтому, следует считать целесообразным прием Адаптола в рамках комплексной терапии больных вторичными иммунодефицитами и СХУ не только как адаптогена и мягкого транквилизатора, но и иммуномодулятора.

При рассмотрении действия Адаптола на организм человека мы можем убедиться, что помимо психотропной активности Адаптол проявляет целый ряд других действий, т.е. является препаратом широкого применения. При изучении обнаружилось многие другие эффекты как на уровне отдельных органов, тканей, процессов и систем, так и на уровне клинических наблюдений за поведением и состоянием человека в целом.

Все разнообразные эффекты Адаптола объединяет одна общая четкая особенность – восстановление нарушенной нормы, нормализация. Во всех случаях нормальные показатели при действии Адаптола не меняются, а измененные – нормализуются.

Адаптол обладает не только свойствами мягкого транквилизатора, но и оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, влияя на оба патогенетических звена вторичных иммунодефицитов. Таким образом, Адаптол не только эффективно устраняет повреждающее воздействие стрессов и психоэмоциональных перегрузок, восстанавливая, прежде всего, функцию вегетативной регуляции, но и оказывает прямое иммуномодулирующее влияние на организм больного.

Учитывая высокую эффективность, безопасность препарата, его терапевтическую широту и доказанное иммуномодулирующее влияние, можно рекомендовать Адаптол практически при всех видах иммунологических расстройств, в том числе и при таком быстро распространяющемся заболевании, как синдром хронической усталости, в частности, на фоне БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зимакова И.Е. // Фармакол. и токсикол. – 1977. – Т.40. – № 6. – С. 684-687.
2. Вальдман А.В. и соавт. // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 1980. – Т.92. – № 5. – С. 568-570
3. Чудновский В.С. // Новые лекарственные препараты. – Экспресс-информация. -1979. – №6. – С.11- 13.
4. Кресюн В.И. // Украинский биохимический журнал. – 1984. – Т 56. – № 6. – С. 637 – 641.

5. Кресюн В.И. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – Т.96. – № 12. – С. 37 -40.
6. Бобков Ю.Г. // Фармакологическая коррекция утомления. – М., 1984. – С.137.

Л.В.Кузнецова.

Применение адаптола при вторичных иммунодефицитах

В настоящее время значительно повысился интерес к проблеме вторичного иммунодефицита, одним из проявлений которого является синдром хронической усталости. В статье изучена эффективность препарата Адаптол (mefikarum). Освещены его свойства как безопасного дневного транквилизатора и показано прямое иммуномодулирующее действие препарата. Оценена перспектива применения Адаптола при вторичных иммунодефицитах, в частности, в лечении синдрома хронической усталости, развившегося

на фоне БА, в патогенезе которой прослеживается как психоэмоциональная неустойчивость, так и проявления симптомов вторичного иммунодефицита.

L.V.Kuznetsova.

Application of the adaptol at secondary immunodeficiencies

Now interest to a problem of a secondary immunodeficiency one of which displays syndrome of chronic weariness has considerably increased. In article efficiency of a preparation the adaptol (mefikarum) is investigated. Its properties as safe day time tranquilizer are covered and direct immunomodulating action of a preparation is shown. The prospect of application of the adaptol is appreciated at secondary immunodeficiencies, in particular, in treatment of a syndrome of the chronic weariness developed on a background of a bronchial asthma in which pathogenesis it is traced both psychic-emotional instability, and displays of symptoms of a secondary immunodeficiency.

ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТОЛУ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ

А.С. Свінціцький, В.П. Лакатош

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У 1931 році англійським ученим доктором Робертом Франком уперше був описаний синдром передменструального напруження – симптомокомплекс, що розвивається в другій фазі менструального циклу і проявляється нервово-психічними, вегетосудинними й обмінно-ендокринними порушеннями.

Ці порушення виникають у термін від двох тижнів до двох днів до менструації й минають відразу, або протягом перших днів після її настання. У більшості країн світу це явище одержало назву «передменструальний синдром» (ПМС) і воно має статус окремої нозологічної одиниці. Дані щодо його частоти досить суперечливі, однак, як підкреслює більшість дослідників, 90% жінок протягом життя зазнають хоча б декількох з більш ніж ста відомих проявів ПМС, при цьому в 25-49% жінок репродуктивного віку симптоми захворювання помірно виражені, у 10-12% вони настільки сильні, що це порушує звичний ритм їхнього життя, негативно впливає на відносини в родині і на роботі, а 5% змушені звертатися за екстреною медичною допомогою або втрачають контроль над своїми діями (від застосування фізичної сили до думки про самогубство) [5, 7].

Етіологія і патогенез ПМС донині залишаються неповністю вивченими. Існує кілька теорій, що пояснюють його виникнення. Дехто з дослідників вважає, що в основі ПМС лежить порушення взаємин між естрогенами і прогестероном, інші пов'язують ПМС із порушенням водно-сольового обміну, алергією до власних гормонів, з функціональними порушеннями вегетативної нервової системи, з гіперпролактинемією [9].

Комплексне вивчення етіологічних факторів, преморбідного тла, функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози, свідчать про первинну участь гіпоталамуса у виникненні ПМС. можна вважати, що ПМС є проявом недостатності адаптаційної системи організму на рівні гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози.

Відомо, що в багатьох функцій жіночого організму відзначається хвилеподібне коливання, яке збігається з ритмічною діяльністю статевої системи, так звана менструальна хвиля. Починаючи приблизно із середини менструального циклу, вона досягає максимуму перед настанням менструації, а відразу після настання менструації, знижується [5].

Виходячи із сучасних уявлень про роль гіпоталамуса в регуляції менструального циклу й організації адаптаційних реакцій, вважають, що при нормальній функції гіпоталамуса й пов'язаних з ним вищих відділів ЦНС, забезпечується такий стан гомеостазу, коли не тільки мінімальні, але і досить

виражені фізіологічні коливання, властиві менструальному циклу, не відбиваються на стані жінки.

При уродженому недорозвиненні гіпоталамуса або порушенні його функції, унаслідок впливу патогенних факторів, механізми адаптації порушуються. При цьому, передменструальна напруженість, що «згасає» на рівні проміжного мозку у здорових жінок, стає подразником, який формує симптомокомплекс ПМС [2, 5, 6, 10].

Виникненню ПМС сприяють стреси, аборти і пологи, особливо патологічні, а також такі інфекційні захворювання, як ГРВІ, грип, дизентерія, енцефаліт. Крім того, виникненню ПМС сприяє хронічний вплив радіації, робота на шкідливих промислових підприємствах, перенесені черепно-мозкові травми.

Для ПМС є характерною циклічність перебігу з появою в другій половині менструального циклу скарг на дратівливість, депресію, агресивність, плаксивість, головний біль і запаморочення, нудоту і блювання, порушення сну, хворобливе нагрудання молочних залоз, набряки, метеоризм, свербіж всього тіла або деяких його частин, біль у ділянці серця, тахікардію, гіпертермію, озноб тощо.

Нейропсихічні прояви ПМС виявляються не тільки в скаргах, але й у поведінці хворих. Неадекватність поведінки хворих із ПМС у другій половині менструального циклу слугує сигналом захворювання і не піддається самоконтролю. У першій половині менструального циклу жінки критично оцінюють своє поведіння.

Провідну роль у клініці ПМС відіграють розлади вегетативної регуляції, що клінічно проявляються різними нейровегетативними синдромами (емоційна лабільність, неспокійний сон, швидка стомлюваність, почастищення і лабільність пульсу, пітливість, посилений дермографізм, локальні спазми або розширення артерій, асиметрія АТ і нічної температури, акроціаноз, зміни кольору шкіри, мігрень). Біль у ділянці серця часто-густо нагадує напади стенокардії, що змушує пацієнтку звертатися до терапевта [14, 15]. При цьому має значення циклічність появи болю, відсутність ефекту від коронаролітиків, дані ЕКГ. Аналіз клінічної симптоматики вегето-судинної дисфункції дозволяє виділити такі її особливості:

- 1) множинність і поліморфність скарг хворих;
- 2) тривалий анамнез, що вказує на хвилеподібний перебіг хвороби, посилення всієї симптоматики під час загострення;
- 3) доброякісність перебігу;
- 4) невідповідність між великою кількістю скарг і малою кількістю об'єктивних ознак хвороби неспецифічного характеру;

5) ефективність лікування седативними препаратами.

Таким чином, ПМС є одним із класичних психосоматичних розладів, у профілактиці й лікуванні якого істотна роль належить своєчасній корекції адаптаційних механізмів нейрогуморальної регуляції гомеостазу організму [4, 11, 13].

У зв'язку з тим, що у синдромологічній структурі ПМС присутні такі симптоми, як тривога, страх, емоційна і вегетативна лабільність, м'язова напруженість, підвищена виснаженість, застосування препаратів транквілізуючої дії є необхідним.

Найбільш розповсюдженими є транквілізатори бензодіазепінового ряду: діазепам (реланіум, седуксен), рудотель, хлордіазепоксид (еленіум), тазепам, феназепам, грандаксин та ін. У спектрі їхньої психо- і вегетотропної активності найбільш значущими є анкіолітична (протитривожна), антифобічна, міорелаксуюча, снодійна активність.

Разом з бажаними ефектами дана група препаратів викликає низку негативних явищ, таких як виражена сонливість (часто), атаксія, м'язова слабкість, зниження розумової і фізичної працездатності, зниження швидкості реакції, емоційна байдужість, частими є звикання й індивідуальна непереносимість.

У зв'язку з появою на фармацевтичному ринку великої кількості нових препаратів транквілізуючої дії, визначено основні вимоги, яким вони мають відповідати:

- 1) наявність широкого: спектра фармакотерапевтичної дії, ефективний вплив на різні системи організму;
- 2) комплексний механізм дії, що забезпечує в оптимальному випадку поєднання адаптогенних, вегетостабілізуючих, стреспротективних і ноотропних властивостей;
- 3) наявність, окрім лікувальної і профілактичної дії, здатності запобігати розвитку патології на етапі «передзахворювання»;
- 4) безпека і гарна переносимість;
- 5) економічна доступність.

Слід зазначити, що розробка такого ряду засобів є порівняно молодим напрямом у фармакології й тому на світовому фармацевтичному ринку досить жорстким критеріям, зазначеним вище, відповідає досить обмежена кількість препаратів. Ще меншою мірою дані засоби представлені в Україні [1].

Яскравим представником, що найбільш повно відповідає вищезазначеним вимогам, є Адаптол – похідний двох метильованих фрагментів сечовини (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазобіцикло (3,3,0) октадіон-3,7). Будучи похідним природних метаболітів організму, Адаптол має високий ступінь біологічної доступності, велику терапевтичну широту дії, не піддається біохімічним перетворенням в організмі, не виявляє кумулятивних властивостей. Що є особливо важливим, цей препарат – малотоксичний (токсичність Адаптолу у 150 разів менша, ніж у дилтіазему).

Адаптол – препарат, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для «традиційних» транквілізаторів, водночас він позбавлений основних побічних реакцій, властивих похідним бензодіазепіну (навіть у високих дозах).

Широта терапевтичного ефекту Адаптолу обумовлена вегетостабілізуючою дією. Адаптол регулює багато функцій організму, приводячи їх до норми. Потужна вегетостабілізуюча дія дозволяє, широко використовувати Адаптол у лікуванні цілої низки дезадаптуючих станів, наприклад при нейроциркуляторній дистонії, будь-яких інших захворюваннях, що супроводжуються розладами вегетативної регуляції, а також обумовлює його застосування при ПМС. Адаптол виявляє м'яку ноотропну дію, що полягає у підвищенні логічності і швидкості мислення, не стимулюючи емоційну активність. Адаптол відновлює нормальний рівень мислення у здорових людей на тлі фізичної і психічної перевтоми. Поєднання вегетостабілізуючої, помірної транквілізуючої та ноотропної дії Адаптолу дозволяє досягати адаптогенної активності, антистрессового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку, антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції. Адаптол можна приймати, не припиняючи будь-якого виду діяльності. Він добре поєднується практично з будь-якими лікарськими засобами, не має обмежень використання, пов'язаних з віком хворого або супутньою патологією.

Особливо слід наголосити на стреспротекторній дії Адаптолу. Протекція стресу, як спосіб фармакологічного захисту від психічних перевантажень, полягає у превентивному прийомі транквілізатора для попередження розвитку небажаних наслідків стресу. Таким чином, застосування Адаптолу протягом періоду, під час якого організм піддається перевантаженню, підвищує соціальну стійкість індивідуума і дозволяє виконувати роботу з більшою ефективністю.

Нами проведено спостереження за 75 жінками віком від 20 до 43 років, які перебували на лікуванні в клініці внутрішніх хвороб із приводу різних форм патології, у яких при складанні анамнезу було діагностовано ПМС. Тривалість ПМС коливалася від 2 міс до 10 років.

Нервово-психічні порушення у всіх обстежених нами хворих характеризувалися великим поліморфізмом скарг. У клінічній картині домінували три основні групи симптомів. До першої групи було віднесено вегето-судинні розлади: припливи жару до голови і верхньої половини тулуба, озноблення, головний біль, часте запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, розлад сну (безсоння вночі і сонливість удень). До другої групи були віднесені психопатологічні симптоми невротичного характеру: дратівливість, плаксивість, емоційна лабільність, тривога і занепокоєння, неприємні відчуття у різних частинах тіла, нав'язливі сумніви і спогади. Третя група була представлена симптомами, що вказують на соціальну дезадаптацію хворих: відзначалося зниження працездатності, конфліктність у домашній і сімейній обстановці, змушене звуження кола інтересів. Зазначені групи симптомів виявлялися у всіх обстежених нами пацієнтів практично однаковою мірою.

Усі хворі, залежно від проведеної медикаментозної корекції нервово-психічних розладів, були

Таблиця 1

Розподіл хворих за групами

Групи хворих	Кількість хворих	Медикаментозна корекція ПМС
I	28	Адаптол 0,3-0,6 г 3 рази на день
II	25	Настоянка пустирника, настоянка чи екстракт валеріани, настоянка півонії
III	22	Плацебо

Таблиця 2

Моніторинг регресування основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів

СИМПТОМИ	I група			II група			III група		
	до лікування	після лікування	поліпшення	до лікування	після лікування	поліпшення	до лікування	після лікування	поліпшення
Головний біль	24	4	20	20	15	5	18	17	1
Припливи жару	22	3	19	23	18	5	21	19	
Запаморочення	18	2	16	14	9	5	15	14	1
Озноб	7	0	7	4	3	1	6	5	1
Підвищена втомлюваність	12	1	11	13	8	5	10	9	1
Розлади сну	18	2	16	15	9	6	17	15	2
Дратівливість	25	1	24	22	14	8	20	17	3
Плаксивість	17	0	17	19	12	7	14	10	4
Неспокій	28	0	28	25	15	10	22	17	5
Пониження працездатності	19	2	17	20	13	7	17	14	3
Конфліктність	12	1	11	14	8	6	12	9	3

розподілені на три групи, порівняні між собою за віком, тривалістю та тяжкістю ПМС. До першої (основної) групи увійшло 28 хворих, які одержували Адаптол по 0,3-0,6 г 3 рази на день. Другу групу склали 25 хворих, які одержували настоянку пустирника, настоянку або екстракт валеріани, настоянку півонії як седативні засоби. До групи порівняння увійшли 22 обстежених жінки з аналогічними захворюваннями, які одержували лише базову терапію основного захворювання, а також плацебо. Тривалість лікування становила від 15 до 20 днів (табл. 1).

Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічного спостереження, відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України з клінічного вивчення лікарських речовин. За критерій ефективності лікування

слугувало повне і стійке зникнення патологічних симптомів.

Адаптол призначали в дозі 0,3-0,6 г 3 рази на день з 14-го дня від початку і до кінця менструального циклу.

Було проведено моніторинг регресування основних суб'єктивних і об'єктивних симптомів, що спостерігалися у хворих, після 1 курсу лікування (табл. 2).

З'ясувалося, що поліпшення вегето-судинної симптоматики у I групі досліджених (які приймали Адаптол) спостерігалося у 83-100% пацієнтів, при цьому відчуття ознобу минуло у всіх пацієнтів, а головні болі, припливи жару, запаморочення, підвищена стомлюваність, розлади сну ефективно усувалися у більшості хворих (рис. 1).

Крім того, дуже важливо відзначити, що позитивний ефект наставав уже на 3-5 день від початку

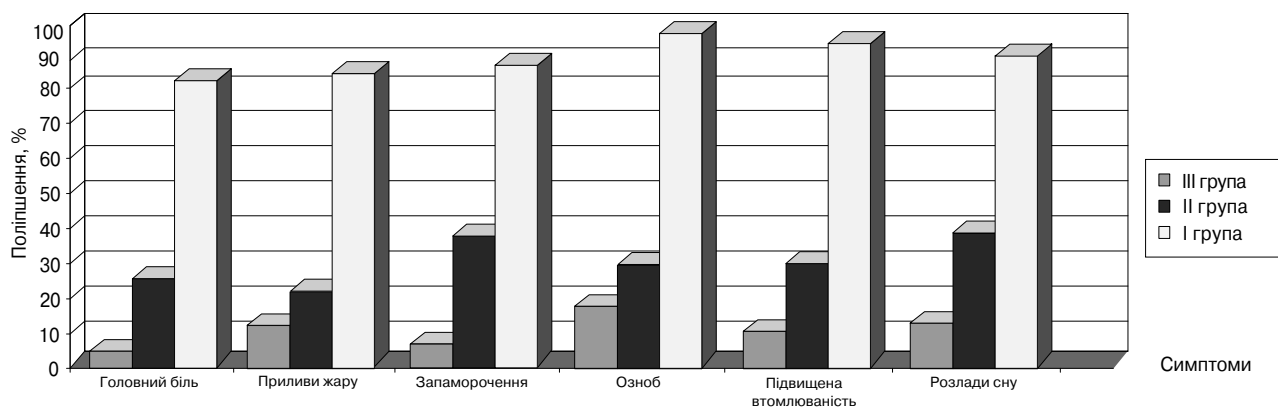


Рис. 1. Порівняльний регрес вегетосудинної симптоматики

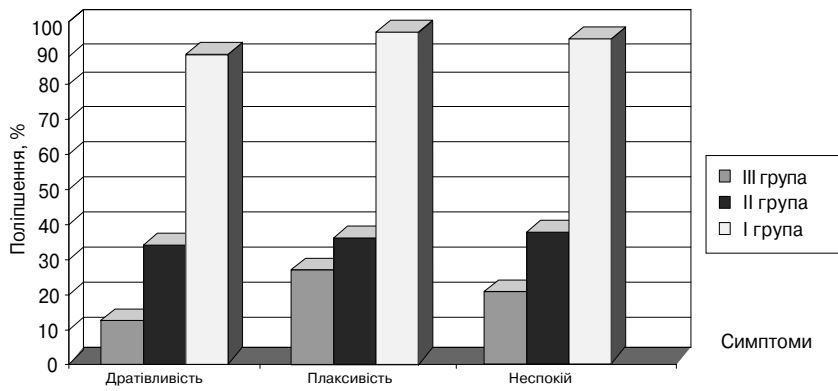


Рис. 2. Порівняльний регрес психопатологічної симптоматики

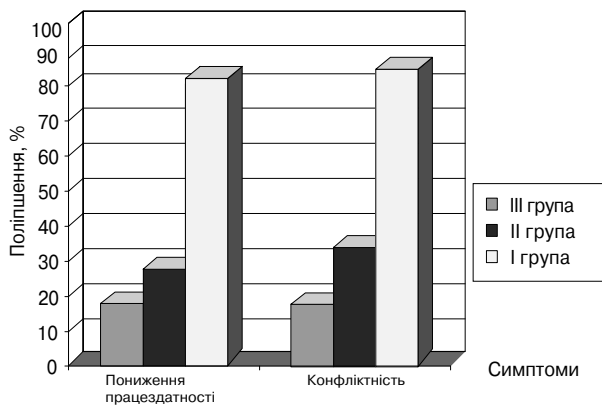


Рис. 3. Порівняльний регрес симптоматики, що вказує на дезадаптацію

лікування. Це значно швидше, ніж у хворих II і III груп.

У II групі пацієнтів, які приймали седативні препарати рослинного походження, лікування виявилось ефективним у 25-38% досліджених, на 12-14 день від початку лікування, що значно поступається показникам у пацієнтів I групи. У хворих III групи показники поліпшення становили 5-16%. У III групі ефект наставав тільки після 20 днів лікування основного захворювання, що посилювало прояви симптомів ПМС.

Психопатологічна симптоматика у пацієнтів, які приймали Адаптол, практично зникла (96-100% ефективність), у той час як у пацієнтів II і III груп ефективність терапії була значно гіршою, (відповідно 36-40% і 15-29%) (рис. 2).

Регрес симптоматики, що вказує на дезадаптацію хворих, які приймали Адаптол, також був вищим (90-92% ефективності), ніж у пацієнтів II (35-42%) та III (18-25%) груп (рис. 3).

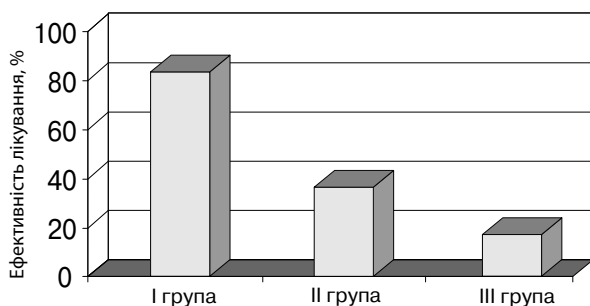


Рис. 4. Порівняльна характеристика ефективності лікування

Після курсу лікування Адаптолом нервово-психічні прояви при ПМС було усунуто повністю у 25 хворих (89,3%) (рис. 4). У 7 жінок, які раніше (протягом декількох місяців або років) безуспішно лікувалися іншими засобами, ефект від терапії Адаптолом був менш виражений, у зв'язку з чим препарат призначали в дозі 1,2-2,4 г на добу, і після цього наставав виражений позитивний ефект. Відзначалася добра переносимість препарату, будь-яких побічних ефектів не спостерігалось.

При лікуванні хворих II групи позитивний результат відзначався у 14 хворих (43%), що істотно поступалося результатам лікування хворих I групи. При цьому переважно усувалися прояви вегето-судинних розладів.

Лікування хворих III групи, що не включало седативні препарати, тільки у 23,3% випадків (6 хворих) попереджало нервово-психічні прояви ПМС.

ВИСНОВКИ

1. Адаптол є ефективним засобом лікування передменструального синдрому, що переважно проявляється астено-невротичними і вегетативними порушеннями. Ефективність лікування препаратом становила 89,3%.

2. Препарат Адаптол поліпшує якість життя жінок, які страждають на передменструальний синдром, викликаючи досить швидкий регрес симптоматики соціальної дезадаптації (92% ефективності).

3. Препарат Адаптол у рекомендованих виробником дозах добре переноситься пацієнтами і не чинить побічних ефектів; за необхідності, для посилення і прискорення ефекту, є можливим збільшення дози до 2,4 г на добу.

ЛІТЕРАТУРА

- Бурчинський С.Г.//Ліки. – 2001, – №5-6. – С. 60-63.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение.
- Громов Л.О.//Вісн. фармакол. та фармації. – 2001. – №11. – С. 2-5.
- Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар//Сер.: врачу» – Вып.1. – М., 1990, – 42 с.
- Марторано Дж., Морган М., Фрайр У. Предменструальный синдром/Пер. с англ. – СПб.: ПК
- Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В.//Укр. мед. часопис – 2000. – №2, – С. 89-94.
- Менделевич Д.М., Зимакова Н.Е., Менделевич В.Д. //Акуш. и гинекол. – 1983. – №2. – С. 11-14.
- Несукай Е.Г., Несукай В.Г.//Укр. кардіол. журн. – 2000, – №1-2. – С. 10-13.

9. Покалев Г.М., Нейроциркуляторная дистония. – Нижний Новгород: НГМИ, 1994. – 300 с.

10. Свинцицкий А.С., Воронков Л.Г. Новая группа психотропных средств – транквилизаторы с ноотропным компонентом и их место в повседневной врачебной практике//Сер.: «В помощь практическому врачу». – Вып. 1. – К., 2000. – 10 с.

11. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психо-соматические расстройства. – М.: медицина, 1986 – 383 с.

12. Щербатенко Л.А., Тагирова Т.С., Канбург Р.А.// Казанский мед. журн. – 1986. – №5. – С. 321-323.

13. Яничек Ф.Дж., Девис Д.М. Принципы и практика психофармакотерапии. – К.: Ника центр, 1999. – 728 с.

14. Muller J.E., letter y.N.//New engl. J. Med. – 1991, – V.325, №4. – P. 1038-1039.

15. Terazaki N., Ando Y., Yamashita T.//y. Auton Nerv. Syst. – V.68, №1-2, – P. 101-108.

А.С. Свинцицкий, В.Л. Лакатош

Применение адаптола в лечении предменструального синдрома

В статье приведены современные взгляды на этиологию и патогенез предменструального синдрома, особенности клинического проявления нервно-психических нарушений у этой категории пациентов, а также дана характеристика транквилизаторов, применяемых в клинической практике.

Представлены данные об эффективности Адаптола при лечении вегето-психических нарушений у больных с предменструальным синдромом. Показаны его преимущества по сравнению с другими препаратами транквилизирующего, вегетостабилизирующего и адаптогенного действия.

S.Svintsitsky, V.P.Lakatosh

Using of Adaptol in treatment of premenstrual syndrome

In the paper a modern opinion on the etiology and pathogenesis of premenstrual syndrome, and clinical peculiarities of neuro-psychic disturbances of these patients has been looked. the characteristics of widely used tranquilisers in clinical practice has been proposed.

The data concerning efficacy of Adaptol in the treatment of autonomic and mental disorders in patients with premenstrual syndrome has been discussed. the advantages of its using comparing with other tranquilisers, autonomic stabilizators and adaptogens has been postulated.

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КЛИМАКС И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Т.В. Решетова

Комплекс вегетативных расстройств и пограничных нервно-психических нарушений при климаксе и синдроме предменструального напряжения в большей или меньшей степени выражен у половины женщин, а у 5% является причиной временной потери трудоспособности. Эти нарушения имеют в генезе дисбаланс гомеостаза различных биологически активных веществ, поэтому речь идет не о поломке какого-либо органа, а о нарушении регуляции. Треть женщин прибегают к фармакологическому лечению. Однако поскольку эмоциональная лабильность, тревожность, астения, обидчивость, нарушения внимания, утомляемость, напряженность, расстройства пищевого поведения часто не достигают выраженного уровня, женщины склонны к самолечению. Жалобы нейроэндокринного характера, вегетативная дисфункция чаще заставляют женщину обратиться к врачу. Наиболее типичными из них являются: потливость, головокружение, нарушение сна и аппетита, ознобы, парестезии. К проявлениям климактерического синдрома относятся приливы жара к лицу, голове и верхней половине туловища, расстройства сердечно-сосудистой системы: лабильность артериального давления, сердцебиение (А. В. Ледина, 2005). И в рассказах окружающих, и в интернете, и в рекомендациях медиков сейчас можно найти множество советов по лечению от биологически активных добавок до заместительной гормонотерапии. Некоторые из средств представляются небезопасными для организма, например, короткие курсы антидепрессантов. Так же широк диапазон и социальных взглядов населения на климактерические и предменструальные расстройства: от некорректного распущенного поведения до серьезной болезни, требующей активной медицинской помощи. Хорошо, что у многих современных женщин климактерические и предменструальные жалобы перестали быть «женской тайной», с которой каждая пациентка справлялась в одиночку: несколько десятилетий назад выражение «у нее климакс» было почти ругательным, а на помощь не приходилось рассчитывать.

Если о климактерическом синдроме население достаточно информировано, то синдром предменструального напряжения (или предменструальный синдром) известен гораздо меньше. Следует вспомнить еще и своеобразную стыдливость женщин не позволяющую говорить окружающим о нарушениях половой сферы.

Предменструальный синдром длится от нескольких дней до одной-двух недель в течение каждого цикла. Часто он очевиден клинически, но трудно уловим лабораторными анализами, поэтому некоторые женщины даже не подозревают, что с ними происходит, хотя негативное влияние ощущается и в семейных отношениях, и на работе. В различных странах и культурах отношение к предменструальному синдрому разное: в одних странах график работы женщин строят с учетом ее физиологических особенностей, американцы считают предменструальный синдром общепризнанной проблемой для здоровья, но в Китае жаловаться на расстройства эмоциональной сферы перед менструацией считается недопустимым. Катарина Долтон и Раймонд Грин, врачи из Англии, предложили термин «предменструальный синдром», который включает в себя как реально измеряемые расстройства (например, прибавление в весе, отеки, повышение артериального давления, увеличение размеров грудных желез), так и массу субъективных жалоб: например, на усталость, спазмы внизу живота, головную боль, раздражительность, беспричинную агрессию, обиды, плаксивость, сонливость, негативное отношение к сексу, повышение аппетита. Таким образом, в настоящее время предменструальный синдром насчитывает более 150 проявлений, не только физических, но и психоэмоциональных: это и усталость, и рассеянность, и нервозность, о которых впервые написал Р.Т. Фран из Нью-Йорка в 1931 году в своей статье «The Hormon Causes of Premenstrual Tension». Одной из причин предменструального синдрома является дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. Существует взгляд, что при преобладании эстрогенов женщины становятся напряженными, стеничными, агрессивными, капризными, раздражительными. Если большее влияние оказывает прогестерон, особенно на фоне дефицита витамина В6, ведущими психопатологическими симптомами будут усталость, астения и депрессия. Однако всеми исследователями безусловно признается влияние фона: внутреннего – стартового уровня биологически активных веществ в организме женщины и внешнего – психосоциальных факторов окружающей среды. Бытует социальный взгляд: не начинать важных дел перед менструацией, т.к. любые жизненные проблемы могут искаженно восприниматься женщиной, казаться более злобными и неразрешимыми.

Впечатляют взгляды мужчин на это явление: большинство из них не верит, что в этот период растет тревожность, теряется самоконтроль и снижается волевая регуляция поведения, многие мужья считают предменструальный синдром женской уловкой, самооправданием плохого поведения.

В социальном взгляде, особенно в мужском, на оба дисгормональные расстройства много сходства.

Клинически климактерический синдром во многом похож на предменструальный, но он не дает светлых промежутков и изматывает женщину еще больше. Если в пременопаузе частота описанных разнообразных расстройств составляет 20–30%, непосредственно после менопаузы – 35–50%, то через несколько лет снижается до 2–3%. Индивидуальная длительность климактерия может варьировать от 1 года до 15 лет (А. В. Ледина, 2005).

Поэтому так актуальны исследования этих дисгормональных явлений, помогающие наметить линию диагностики, лечения, психологической поддержки. И первым звеном такого алгоритма безусловно должен быть ликбез населения об этих состояниях, выходящих за рамки здоровья (в отличие от нормально протекающих климакса или менстурации).

Целью данного исследования была оптимизация психологической поддержки и психофармакологической помощи женщинам с патологически протекающим климактерическим синдромом (30 человек) и пациенткам с синдромом предменструального напряжения (34 человека).

Контрольную группу составили 16 женщин сопоставимого возраста с нормально протекающим климаксом и 16 женщин, менстурация у которых не сопровождалась синдромом предменструального напряжения.

До и после лечения пациентки были обследованы с помощью медико-психологических тестов (Шкала астении из Миннесотского многопрофильного личностного опросника MMPI и шкала тревоги из Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS).

Все пациентки были обследованы до и после месяца лечения адаптолом, который назначался по 500 мг 3 раза в день.

Адаптол является производным бициклических бисмочевин и представляет собой отдельную химическую группу транквилизаторов. Особенностью механизма действия адаптола, отличающей его от других, особенно бензодиазепиновых транквилизаторов, является то, что препарат реализует свое действие через влияние не только на ГАМК-ергические и глутаматергические рецепторы, но и на серотонин-, холин-, адренергические медиаторные системы. Важно, что при этом Адаптол не оказывает характерных адренергических побочных эффектов.

Адаптол нормализует баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга – оказывает активирующее влияние в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослабляющее в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров – норадреналина и глутамата. Он также нормализует взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс.

Важно, что прием Адаптола не вызывает выраженной поведенческой токсичности и не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены. Являясь транквилизатором с выраженным седативным (успокаивающим), анксиолитическим, вегетостабилизирующим действием, Адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений и снотворным эффектами.

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, не метаболизируется. Не происходит накопления препарата в организме, привыкания к нему не отмечается, поэтому разрешаются двух-трехмесячные курсы непрерывной терапии Адаптолом.

Приведенные особенности Адаптола послужили причиной проведения исследования для

Таблица
Динамика показателей астении и тревоги у пациенток с климактерическим и предменструальным синдромами

Параметр	Патологический климакс n=48				Нормальный климакс (группа сравнения) n=16		Предменструальный синдром n=50				Без предменструального синдрома (группа сравнения) n=16	
	Получали адаптол n=30		Не получили* адаптол n=18		До	Через месяц	Получали адаптол n=34		Не получили* адаптол n=16		до	после
	До	после	до	после			до	после	до	после		
Астения	108,4+8,5	86,5+7,9*	102,3+9,2	98,7+8,5	87,6+9,6	89+8,7	114,3+12,8	79,1+10,2*	108,4+10,5	109,1+11,4	84+9,2	82,6+8,4
Тревога	18,2+3,9	8,3+2,8*	17,4+4,5	15,8+4,8	9,3+2,4	10,6+3,5	20,2+4,1	9,3+3,5*	19,7+4,6	16,9+3,9	9+3,9	8,7+3,6

* достоверность различий на уровне p<0,05

оценки возможности его применения у женщин с патологически протекающим климактерическим синдромом или с синдромом предменструального напряжения.

Результаты экспериментального психологического исследования женщин всех групп приведены в таблице.

Клинический эффект проведенного курса психофармакотерапии подтверждается достоверной динамикой данных психологического обследования. На основании опыта применения адаптола у 64 женщин с тревожной и астенической симптоматикой на фоне дисгормональных состояний можно сделать вывод, что астения и тревожность достаточно хорошо поддаются терапии с помощью короткого (один месяц) курса адаптола по 500 мг 3 раза в день. У пациенток после лечения уменьшились не только приведенные психопатологические показатели, также подверглись редукции наблюдаемые нарушения пищевого поведения. Адаптол повышает уровень триптофана в головном мозге, т.е. действует на тревожность, связанную с серотониновой медиацией. С ней же связано и невротическое переживание, которое на фоне климакса и предменструального синдрома нередко приводит к весьма существенной прибавке в весе. Это явление имеет сложный механизм, но следует отметить, что в результате воздействия хронического стресса на фоне дисгормонального состояния нередко происходит ослабление адаптационно-компенсаторных реакций (С. Г. Бурчинский, 2008) и формируются такие нарушения пищевого поведения, как, например, «заедаемые» тревога или агрессия.

У пациенток в данном исследовании не только снизилась тревога, но и соответственно уменьшился ее вегетативный аккомпанемент. В этом проявилось отчетливое вегетонормализующее действие адаптола, который воздействует на различные структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы (С. Г. Бурчинский, 2008; М. Е. Стаценко, О. Е. Спорова, О. И. Колодяжная, Е. Д. Евтерева, 2009). У пациенток, принимавших адаптол, не наблюдалось ни заторможенности, ни миорелаксации. Это связано с тем, что адаптол близок к природным метаболитам организма – к пуринам (М. Е. Стаценко, О. Е. Спорова, О. И. Колодяжная, Е. Д. Евтерева, 2009), которые участвуют в синтезе АТФ. При приеме препарата у пациенток достаточно быстро удалось добиться снижения астенизации: физической, умственной утомляемости, так как адаптол обладает и ноотропным, и дофаминопозитивным действием, (Л. Г. Громов, Е.Л. Дудко, 2003; Д. В. Марушкин, 2007). Следует обратить внимание на то, что цифровые значения выраженности астении и тревожности у больных, получивших курс лечения, в итоге не имели достоверных отличий от аналогичных параметров женщин из групп сравнения, у которых климакс протекал нормально или менструации не сопровождалась синдромом предменструального напряжения.

При климактерическом синдроме такие курсы адаптола (500 мг 3 раза в день в течение одного месяца) могут повторяться при рецидиве прежней психопатологической симптоматики; при синдроме предменструального напряжения возможен дальнейший прием в режиме «по требованию» во время, предшествующее менструации (индивидуально от нескольких дней до двух недель).

В заключение необходимо сказать, что психофармакологическое лечение в нашем исследовании создало плацдарм для последующей успешной психологической коррекции. Она носила разъяснительный характер, ее целью было убрать ненужную конспирацию с этих вопросов, научить женщин самодиагностике и самопомощи при климактерическом или предменструальном синдромах. Нелишне отметить, что в психологической коррекции нередко нуждались и члены семей больных. Для родственников целесообразно было восполнить дефицит информации по поводу психопатологической симптоматики, сопровождающей исследованные женские дисгормональные расстройства. Ключевым вопросом психологической коррекции и для больных, и для их родственников было осознание границы между нормой и патологией. Переход от осуждения к психологической поддержке женщины (которую при наличии патологического климакса или синдрома предменструального напряжения никак нельзя назвать здоровой), для многих окружающих был очень непростым. Но психофармакологическое лечение с достоверным эффектом продемонстрировало, что эту психопатологическую симптоматику не надо терпеть: ее можно и нужно лечить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчинский С.Г. Анксиолитики в кардиологической практике // Медицинская газета «Здоровая Украина». – 2008. – №11–1. – С. 30–31
2. Громов Л.Г., Дудко Е.Л. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вестник фармакологии и фармации. – 2003. – № 10. – С. 11-17
3. Ледина А.В. Клинические аспекты применения препарата «Фемостон 1/5». – Гинекология. – 2005. – Том 07. – № 4/С.24-26
4. Марушкин Д.В. «Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков», Информационно-методическое письмо, Волгоградский мед. Университет, 2007, - С.4
5. Мокина Т.В., Антипенко Е.А, Густов А.В. Применение адаптола при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009– №6. – С.76-77
6. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Колодяжная О.И., Евтерева Е.Д. Эффективность применения адаптола в комплексной терапии у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. –2009–№5, ; С.18-22

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л. С. ЧУТКО, М. П. КУЗОВЕНКОВА

Учреждение Российской академии наук
Институт мозга человека РАН
ГОУ «Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия»

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение психосоматических заболеваний является одной из актуальных проблем современной медицины.

Впервые понятие «психосоматическое заболевание» предложил немецкий врач J. Heinroth (Хайнрот) в 1818 г. Он использовал данный термин для обозначения взаимосвязи телесных недугов пациентов и их душевных страданий. J. Heinroth предположил, что соматические расстройства могут вызываться душевными расстройствами. При этом необходимо отметить, что идеи связи телесного и психического высказывались еще Гиппократом. В 20-м веке благодаря венскому психоаналитику F. Deutsch (Дойч) в 1922 г. было введено понятие «психосоматическая медицина», из которого выросла концепция психосоматической медицины, основанная на представлении о взаимосвязи психической и физической сфер жизнедеятельности человека. Под понятием «психосоматические» первоначально стали объединять такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, псориаз и др., существенную роль в патогенезе которых, играют неблагоприятные психические воздействия.

1. ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Условно можно выделить три направления в исследовании психосоматической проблемы:

- 1) психодинамические теории,
- 2) психофизиологические теории,
- 3) интегративные теории.

1. Психодинамические теории

Происхождение симптоматики, имитирующей телесную патологию, австрийский психиатр, основоположник психоанализа З. Фрейд объясняет механизмами конверсии в результате срыва адаптивной психологической защиты. В рамках теории конверсии невротические дисфункции внутренних органов интерпретируются как результат «перемещения энергии» неразрешенного и субъективно непереносимого эмоционального конфликта в соматическую сферу. Согласно этой концепции эмоции подавляются вследствие психических конфликтов, то есть исключаются из поля сознания и таким образом лишаются адекватной разрядки, они становятся источниками хронического напряжения и могут порождать истерические симптомы. Австрийский

психоаналитик W. Steckel (В. Штекель) в 1943 г. предложил понятие «соматизация» для обозначения конверсионных расстройств, то есть истерических соматических нарушений, рассматриваемых в психоанализе как символическое выражение бессознательного конфликта, как правило, сексуального по своей природе. Соматизация рассматривалась как вытеснение, посредством которого подсознательные представления реализуются на соматическом уровне. Привлекая внимание окружающих, демонстрируемые страдания снижают аффективное напряжение. Позднее произошло расширение этого понятия, и оно стало применяться для обозначения соматических заболеваний, в происхождении которых большая роль отводится психологическим факторам. Позднее З. Фрейд отказался от абсолютизации значения истерической конверсии.

Австрийский психоаналитик M. Schur (М. Шур, личный врач З. Фрейда) в 1955 г. предложил для объяснения психосоматических болезней модель десоматизации – ресоматизации. В ее основе лежит понятие «регрессия» – неосознанное возвращение к более раннему уровню развития, «инфантильным» формам поведения, позволяющим удовлетворять реальные желания и потребности. Развитие здорового ребенка M. Schur характеризует как процесс «десоматизации». По мере взросления соматических форм реагирования становится меньше, и ребенок начинает позволять все более осознанные, когнитивные формы проработки опасностей и ситуаций страха. Ресоматизация является психосоматической регрессией, возвращением к раннему уровню, на котором были только телесные реакции.

Последователь З. Фрейда американский психоаналитик венгерского происхождения F. Alexander (Ф. Александер, 1951 г.) рассматривает в качестве фактора, обуславливающего появление психосоматических заболеваний, наличие вытесненных в подсознание невротических комплексов, формирующих специфический психодинамический конфликт. Главным патогенетическим звеном в этих случаях являются не индивидуальные особенности больного, а некие общие для разных людей и одновременно специфичные для определенной патологии неосознанные эмоциональные конфликты. F. Alexander предложил теорию специфического психодинамического конфликта, полагая, что каждому эмоциональному состоянию (а не типу личности) соответствует свой тип вегетативных нарушений и соматических заболеваний. Симптомы вегетативного невроза

являются не попыткой выражения подавленного чувства, в отличие от конверсии, а физиологическим сопровождением определенных эмоциональных состояний.

Необходимо отметить роль личностных изменений в генезе психосоматических заболеваний. Связь отдельных типов темперамента с определенными нарушениями известна еще со времен Гиппократов. Американский психоаналитик F. Dunbar (Ф. Данбар, 1943 г.) отметила особые типы личностей по принципу специфической предрасположенности к тем или иным соматическим заболеваниям. По мнению американского психиатра J. Ruesch (Ю. Рюш, 1948 г.), ведущим фактором развития психосоматического заболевания является наличие инфантильной личности, которая характеризуется зависимостью, завышенным уровнем притязаний и пассивностью, особенно пассивной (сдерживаемой) агрессивностью.

В дальнейшем американские кардиологи M. Friedman и R. Rosenman (М. Фридман и Р. Розенман, 1959 г.), выделили группу лиц с «поведением типа А» или «коронарный тип личности» с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Личностные особенности у таких пациентов представлены чрезмерным стремлением к достижению успеха и признанию, чрезмерному контролю над ситуацией, повышенной агрессивностью, нетерпеливостью. Личности типа В, напротив, спокойные и неагрессивные, терпеливые и не склонные к конкуренции. В последующем было определено, что не все компоненты, составляющие личность типа А, играют значимую патогенную роль. Оказалось, что самой вероятной причиной определяющей появление кардиологической патологии у пациентов с подобным типом личности можно назвать враждебность и гневливость (D. Ganster и соавт., 1991 г.).

Среди психологических факторов играющих роль в возникновении психосоматической патологии особое внимание уделяют алекситимии (от греч. а – отсутствие, lexis – слово, thymos – чувство). Под данным термином подразумевают ограниченную способность индивида к восприятию собственных эмоций и чувств, что приводит к эмоциональному напряжению, которое трансформируется в патологические физиологические реакции. Для лиц с алекситимией характерно особое сочетание эмоциональных, когнитивных и личностных проявлений. Эмоциональная сфера этих пациентов отличается слабой дифференцированностью. По выражению М. Е. Сандомирского для человека, страдающего алекситимией, «потемки» – его же собственная душа. Алекситимия может иметь конституциональный характер и модулироваться социально-средовыми факторами развития, прежде всего семейным воспитанием, порицающим выражение эмоций и чувств (P. E. Sifneos, 1973 г.). По мнению В. В. Калинина и соавт. (1993 г.), алекситимия привносит в структуру различных психопатологических синдромов соматоформное начало, «соматизируя» психические переживания.

Другой значимой психологической характеристикой является перфекционизм – стремление к совершенству, проявляющееся в нереалистической установке «всегда и во всем быть лучше всех» (В. Д. Менделевич, С. Л. Соловьева, 2002 г.). Такая установка приводит к появлению завышенных требований к себе и окружающим и длительному напряжению, на фоне которого формируются тревожно-депрессивные расстройства.

В качестве обязательного патогенетического фактора психосоматической патологии традиционно рассматривается тревога, под которой понимают специфические неприятные ощущения напряжения и внутреннего беспокойства. Согласно немецкому психиатру К. Jaspers (К. Ясперс), «областью наименьшего сопротивления» у тревожных больных оказывается телесное «Я». Даже минимальные соматогенные воздействия воспринимаются чрезмерно, что и сопровождается беспокойством, блокирующим способность целенаправленно действовать, рассуждать, реально оценивать опасность.

Наряду с тревожными расстройствами в ряду психической патологии, сопряженной с психосоматическими заболеваниями указываются и депрессивные расстройства, характеризующиеся, прежде всего, снижением настроения с преобладанием негативных эмоций. Современный патоморфоз депрессии привел к изменению ее клинической картины, нарастанию частоты атипичных, маскированных форм. В рамках атипичных рассматриваются стертые формы депрессий, при которых типичные аффекты депрессии (тоска, тревога или апатия) отодвигаются на второй план либо маскируются другими симптомами – «депрессии без депрессии». В случае соматизированных депрессий (вариант атипичных депрессий) аффективные расстройства скрыты за фасадом вегетативных нарушений, имитирующих различную неврологическую и соматическую патологию. Сочетание функциональных расстройств и депрессии часто сопровождается формированием стойкой ипохондрической фиксации на деятельности внутренних органов и патологических телесных ощущениях.

Необходимо отметить работы американского психолога А. Janov (А. Янов, 1972 г.), считавшего, что блокировка отрицательных эмоций приводит к физическому и психическому перенапряжению и к возникновению психосоматических и невротических симптомов.

По мнению Э. Г. Эйдемиллера и В. В. Юстицкого патогенез психосоматических заболеваний не может быть объяснен действием какого-нибудь одного этиопатогенетического фактора, при этом необходимо учитывать роль семейного окружения. В качестве источника психической травматизации личности, приводящего к психосоматическим заболеваниям, они видят нарушения основных сфер жизнедеятельности семьи, где растет и развивается ребенок. Как правило, выделяют пять характеристик психосоматогенных семей:

1) сверхвключенность родителей в жизненные

проблемы ребенка, которая мешает развитию самостоятельности, следовательно, защитные механизмы более слабые и способствуют развитию внутреннего конфликта;

2) сверхчувствительность каждого члена семьи к дистрессам другого;

3) низкая способность менять правила взаимодействия при меняющихся обстоятельствах, при которых взаимоотношения в семье ригидные;

4) тенденция избегать выражения несогласия и открытого обсуждения конфликтов; риск возникновения внутренних конфликтов;

5) ребенок и его заболевание часто играют роль стабилизатора в скрытом супружеском конфликте.

Для психосоматогенной семьи характерно порицание свободного выражения чувств и свободного отреагирования отрицательных эмоций, вследствие чего ребенок присваивает стереотипы подавления отрицательных эмоций, что приводит к их соматизации. Подавление отрицательных эмоций может быть связано с тем, что в семье не принято открыто реагировать на боль – стереотип терпения, отношения к болезни, как к состоянию, в котором человек сам виноват. Соматизация аффекта, эмоций выступает как стиль семейной адаптации к трудностям, проблемам, как стереотип, как фактор избегания неудач или ухода от ответственности. Использование симптома для извлечения выгоды начинает активно включаться в жизнь ребенка как реакция на любые трудности.

М. Mahler (1965 г.) описала «психосоматическую» мать как авторитарную, доминирующую, открыто-тревожную, требовательную и навязчивую. В такой семье отец зачастую является слабой личностью, не умеющей противостоять доминирующей и авторитарной матери. Любые попытки отделиться от матери, со стороны ребенка матерью отвергаются. Возможны два типа отношения такой матери к ребенку:

1) скрытое, неосознаваемое отвержение – при этом ребенок использует язык тела для привлечения внимания матери (мать как бы стимулирует у ребенка более массивное использование этого языка);

2) симбиоз – мать как бы консервирует телесный контакт, тормозя становление более поздних форм взаимодействия.

Немецкий психотерапевт Н. Амон (Г. Амон, 1981 г.) в рамках теории «нарушения симбиоза» считал, что нарушения здорового симбиоза приводят к первичному дефициту «Я» ребенка. «Психосоматогенная» мать реагирует только на соматические потребности ребенка или обращает на него внимание в тех случаях, когда он заболевает, поэтому ребенок взаимодействует с ней на уровне психосоматических симптомов. С ребенком обходятся как с вещью, а не как с личностью, и психосоматическое расстройство компенсирует недостаток «Я» ребенка. Психосоматическое заболевание позволяет матери поддерживать с ребенком форму контакта, которая

находится в созвучии с его бессознательными страхами, а ребенку – создать себе путь для контакта. Таким образом, психосоматическое заболевание во взрослом состоянии становится выбранным средством контакта, регрессией к раннему опыту. В дальнейшем, психосоматические больные не видят связи между соматическими симптомами и проблемами, которые они испытывают в жизни. Иногда они выглядят как шизоидные личности, однако оживляются, как только у них появляется возможность поговорить о своих соматических расстройствах. Они требуют к себе повышенного внимания и заботы, демонстрируют потребность в симбиотической зависимости.

С точки зрения антропологической психологии немецкого врача В. Вайцекера (V. Weizsacker), болезнь является сигналом об экзистенциальном кризисе жизни, и символический смысл соматических расстройств надо искать в субъективной истории жизни, а не в раннем детстве. Возникновение психосоматического расстройства в период жизненного кризиса зависит от дисбаланса между трудностью и личностной значимостью проблемы с одной стороны и с отсутствием ресурсов для ее разрешения с другой.

2. Психофизиологические теории

Значение общих корковых механизмов в формировании психосоматической патологии, в том числе и стойких функциональных нарушений, доказывается в экспериментальных исследованиях И. П. Павлова и его последователей. В соответствии с учением И. П. Павлова в основе функциональных расстройств лежит условный рефлекс – элементарная форма индивидуальной реакции на внешний стимул (условная, кондиционированная реакция). Соматические нарушения рассматриваются как сложные структурированные «рефлексы», соответствующие основной схеме условного рефлекса (афферентная дуга с центральной переработкой стимула – эфферентная дуга с соматической реализацией возбуждения). Теория «экспериментального невроза» И. П. Павлова рассматривала возможность возникновения соматического заболевания в результате сверхсильной либо длительной стимуляции нервной системы; психофизиологической основой формирования патологического условного рефлекса является зона запредельного торможения (застойного возбуждения), образующаяся в ЦНС.

Большинством исследователей признается важная роль стресса в генезе психосоматических заболеваний. В 1936 г. канадский биолог и врач Г. Селье (H. Selye) предложил концепцию стресса, согласно которой, интенсивная и длительная стресс-реакция организма является причиной как возникновения, так и прогрессирования заболеваний. В своих классических исследованиях Г. Селье установил, что различные физиологические состояния, вызываемые любой причиной (стрессором), например, холодом, интоксикаци-

ей, инфекцией, травмой и т.д., несмотря на разнообразие проявлений, обусловленное спецификой действия факторов, имеют однотипную неспецифическую реакцию организма.

При этом стресс не всегда вреден, он неизбежен и необходим. Г. Селье писал, что невозможно полностью избежать стресса и стресс биологически необходим. «Стресс – острая приправа к повседневной жизни..., ничто не изнуряет так, как бездеятельность, отсутствие раздражителей, препятствий, которые предстоит преодолеть». Он специально подчеркивает, что полная свобода от стресса означает смерть. В дальнейшем Г. Селье разделил стресс на «эустресс» и «дистресс». Первый характеризуется положительными эмоциональными реакциями, возникающими на фоне нагрузки. Под дистрессом автор понимал эмоционально-стрессовое состояние, которое отличается неприятными переживаниями и приводит к возникновению различных нарушений.

Нейрофизиологической основой стресса являются изменения функционального состояния лимбической системы и гипоталамуса (G. M. Aronoff et al., 2000 г.).

Еще в начале двадцатого века работавший в Гарвардском университете У. Кэннон описал реакцию организма на чрезмерное напряжение и назвал ее реакцией борьбы или бегства (животное в ответ на угрозы борется или бежит (fight-or-flight)). По мнению У. Кэннона, сильные отрицательные эмоции, например, гнев или страх, играют важную роль, подготавливая организм к вступлению в бой или спасению бегством. Наступающая активация симпатической системы помогает обеспечить мышцы кислородом для развития максимального мышечного усилия. Этот филогенетический (унаследованный от далеких предков) механизм, спасал древнего человека при явной угрозе. Наш современник в большинстве случаев не может ответить на стресс физической агрессией или убежать от него, поэтому чрезмерная симпатическая активация приводит к появлению неприятных симптомов.

По мнению В. Н. Григорьевой (2004 г.), с физиологических позиций состояние стресса можно условно представить как нарушение привычного ритма жизнедеятельности, изменение баланса между периодами активации и релаксации систем организма с преобладанием их возбуждения. Одной из причин хронической перегрузки церебральных систем служит чрезмерно выраженное действие экзогенного раздражителя при неспособности организма избавиться от него, либо адаптироваться к нему, увеличив возможности собственных систем и восстановив оптимальный ритм их деятельности.

Согласно теории Н. П. Бехтеревой (1988 г.), при нарушении функции отдельных элементов мозга приспособление происходит не путем восполнения пораженных структурных звеньев, а за счет формирования нового гомеостаза. Таким образом, формируется новое устойчивое патологическое состояние.

3. Интегративные теории

В 60-е годы двадцатого века Т. Иксюлем (Th. Uexkull) была изложена и теоретически обоснована оригинальная всеобъемлющая «биопсихосоциальная модель». Биопсихосоциальный подход изначально рассматривает человека в его естественном психобиологическом развитии применительно к здоровью и болезни в его окружении, которое он не только воспринимает, но и по мере возможности создает сам.

Д. Н. Исаев (1996 г.) пишет, что **патогенез психосоматических расстройств** складывается из следующих факторов:

- 1) неспецифической наследственной и врожденной отягощенности соматическими нарушениями и дефектами;
- 2) наследственного предрасположения к психосоматическим расстройствам;
- 3) нейродинамических сдвигов – нарушения деятельности ЦНС из-за накопления аффективного возбуждения, тревоги, напряжения, вегетативной активности и т.п.;
- 4) личностных особенностей (замкнутость, сдержанность, алекситимия, тревожность, чувствительность, недоверчивость, психическая инфантильность и т.п.);
- 5) психического и физического состояния во время действия психотравмирующих событий;
- 6) фона неблагоприятных семейных и других социальных факторов;
- 7) особенностей самих психотравмирующих событий.

П. И. Сидоров и соавт. (2006 г.) разработали системно-динамическую концепцию возникновения психосоматических заболеваний, учитывающую следующие последовательные этапы: социальный, психологический, психофизиологический, физиологический, функциональных нарушений, органических нарушений, обострения психосоматического заболевания.

II. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Систематизация психосоматических расстройств

В МКБ-10 специального раздела, посвященного психосоматическим расстройствам нет, и данные заболевания диагностируются как «органические» заболевания в соответствии с пораженной системой: сердечно-сосудистая, желудочно-кишечный тракт и т.д. Если психологическим процессам придается существенное значение в происхождении заболевания, то в качестве дополнительного диагноза применяется код F54 (психологические и поведенческие факторы, связанные с нарушениями или болезнями, классифицированными в других рубриках).

Согласно швейцарскому психиатру Е. Bleuler (Э. Блейлер), выделяют следующие **виды психосоматических расстройств**:

- 1) психосоматозы в основе которых лежит первично телесная реакция на конфликтное пере-

живание, связанная с патологическими изменениями в органах. Соответствующая наследственная предрасположенность может влиять на выбор органа. Исторически к этой группе относятся семь классических психосоматических заболеваний: эссенциальная гипертония, бронхиальная астма, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, неспецифический язвенный колит, нейродермит, ревматоидный артрит и гипертиреозидный синдром («чикагская семерка» по F. Alexander, 1968 г.);

2) психосоматические функциональные синдромы – «соматизированные» формы неврозов («неврозы органов», системные неврозы или вегетоневрозы). К данной группе относят также мигрень, различные отклонения деятельности сердечно-сосудистой системы (тахикардия, психогенные боли в сердце), желудочно-кишечного тракта (психогенные запоры и поносы), психогенные расстройства дыхания (бронхиальная астма), сексуальные расстройства и др.;

3) расстройства, связанные с особенностями эмоционально-личностного реагирования и поведения – склонность к травматизации и другим видам саморазрушающего поведения (алкоголизм, наркомания, табакокурение, ожирение и другие). Данная патология определяется особенностями личности, приводящими к поведению, результатом которого является нарушение здоровья. А. Б. Смулевич (1997 г.) считает целесообразным выделять **4 группы состояний**:

1) психосоматозы – «классические» психосоматические заболевания – в этиопатогенезе которых одним из основных факторов является психическое напряжение (эссенциальная гипертония, бронхиальная астма, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, неспецифический язвенный колит, нейродермит, ревматоидный артрит и т.д.);

2) нозогении – психические реакции, возникающие в связи с соматическим заболеванием (последнее выступает в качестве психотравмирующего события), резко нарушающим качество жизни;

3) соматогении – манифестирующие вследствие воздействия соматической вредности на психическую сферу и относящиеся к категории экзогенных психических нарушений;

4) соматоформные расстройства – соматизированные психические реакции, формирующиеся при невротических расстройствах без наличия соматической патологии.

Ю. М. Губачев и Е. М. Стамбовский (1981 г.) выделяют следующие **варианты развития психосоматического заболевания**:

1) ситуационный (первично-психогенный) вариант, который характеризуется ведущей ролью в патогенезе заболевания длительно воздействующих психотравмирующих условий;

2) личностный вариант, который определяется приоритетным значением в патогенезе заболевания личностных особенностей больного, связанных с эмоциональной лабильностью,

склонностью к затяжным и сверхинтенсивным эмоциональным реакциям;

3) психопатологический;

4) церебральный вариант, который характеризуется важной ролью органических нарушений центральной нервной системы, обуславливающих недостаточность регуляторных механизмов эмоциональных переживаний и, соответственно, специфические («органические») особенности эмоционального реагирования: застойность, ригидность, вязкость, инертность эмоциональных процессов, тенденция к саморазвитию аффекта;

5) соматический, характеризующийся дефектностью висцеральных систем.

Общие признаки психосоматических расстройств

1. Значительная роль психического стресса в проявлении, развитии и динамике заболевания.
2. Хроническое течение.
3. Преморбидные особенности личности пациента.
4. Низкая эффективность обычных методов лечения соматической патологии.
5. Положительный эффект при применении психотерапии и психофармакотерапии.

Соматоформные расстройства

Соматоформные расстройства (СФР) – группа психогенных заболеваний, характеризующихся патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание, но при этом не обнаруживаются никаких морфологических проявлений, хотя при этом часто имеются неспецифические функциональные нарушения. Интерес к СФР обусловлен, прежде всего, широкой распространенностью в популяции данной патологии. СФР не относятся к «классическим» психосоматическим заболеваниям. Их главным отличием является то, что при СФР функциональные или незначительные органические нарушения сопровождаются чрезмерной тревогой за свое физическое здоровье.

Существует ряд определений-синонимов СФР. Так, в отечественной клинической практике используется термин «психовегетативные расстройства» (ПВР). Понятие ПВР является условным и собирательным, объединяющим различные полисистемные вегетативные расстройства. В неврологии часто употребляется термин «вегето-сосудистая дистония» (ВСД), в терапии – «нейроциркуляторная дистония» (НЦД). В настоящее время последний термин уступил место понятию «нейроциркуляторная астения» (НЦА). Кроме этого используются такие понятия как «вегетативный невроз», «вегетоз». В современной психиатрии ПВР чаще всего рассматриваются как «соматоформные расстройства». В МКБ-10 соматоформные расстройства объединены в одну большую группу с невротическими и связанными со стрессом дисфункциями. Это обусловлено их исторической связью с концепцией невроза.

Ниже мы приводим клиническую феноменологию различных СФР согласно МКБ-10.

Соматизированное расстройство (F45.0)

Основным признаком этого состояния является наличие множественных, повторно возникающих и часто видоизменяющихся соматических симптомов, которые обычно имеют место на протяжении ряда лет, предшествовавших обращению пациента к психиатру. Симптомы могут относиться к любой части тела или системе, но наиболее часто встречаются патологические ощущения в желудочно-кишечном тракте (боль, отрыжка, регургитация, рвота, тошнота и т.д.), а также аномальные кожные ощущения (зуд, жжение, покалывание, онемение, болезненность и т.д.). Течение расстройства хроническое и флуктуирующее, часто сочетается с длительным нарушением социального, межличностного и семейного поведения. Нередко обнаруживается зависимость или злоупотребление лекарственными препаратами (обычно седативными или анальгезирующими средствами), как следствие частых медикаментозных курсов.

Одним из важнейших отличительных признаков лиц с соматизированным расстройством считается (Barsky & Wyshak, 1990 г.) «somatic amplification» (соматосенсорное усиление), под которым понимают стабильное свойство личности усиленно обращать внимание на соматические симптомы, фокусировать на них свое внимание, благодаря чему усиливается субъективное восприятие физических ощущений и повышается опасность того, что эти неприятные физические ощущения будут ошибочно оценены как болезненные.

Недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1)

Эта категория должна использоваться в случаях, когда соматические жалобы множественны, переменны и длительны, но в то же время полная и типичная клиническая картина соматизированного расстройства не обнаруживается. Например, может отсутствовать напористый и драматический характер предъявления жалоб, последние могут быть сравнительно малочисленны, или может полностью отсутствовать нарушение социального и семейного функционирования.

Ипохондрическое расстройство (F45.2)

Основной признак заключается в постоянной озабоченности возможностью заболевания несколькими или одним более тяжелым и прогрессирующим соматическим заболеванием. Больные постоянно предъявляют соматические жалобы или проявляют озабоченность своим соматическим состоянием.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3)

Жалобы предъявляются больным таким образом, будто они обусловлены физическим расстройством той системы или органа, которые в основном или полностью находятся под влиянием вегетативной нервной системы, то есть сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной или дыхательной систем и т.д.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы (F45.30)

В кардиологии данное расстройство принято называть нейро-циркуляторной астенией (НЦА).

Кардиалгический синдром при НЦА характеризуется болевыми ощущениями чаще в прекардиальной области. Выраженность болевых ощущений разнообразна: от просто «неприятных» до «мучительных», «невыносимых» страданий, лишаящих человека сна и отдыха.

Часто эти боли сопровождаются страхом смерти. Условия возникновения более многообразны. Наиболее часто их связывают с переутомлением, волнением, изменением погоды. Болям в области сердца обычно сопутствуют тревога, беспокойство, снижение настроения, вялость, слабость. Приступообразная и сильная боль нередко сопровождается страхом, паникой и вегетативными нарушениями в виде чувства нехватки воздуха или одышки, сердцебиения, головокружения, потливости, внутренней дрожи, повышения артериального давления.

Синдром нарушения сердечного ритма при НЦА проявляется в виде субъективных ощущений усиленного или учащенного сердцебиения, которые появляются в момент нагрузки или волнения, иногда в покое, ночью, нарушая сон, а также ощущения замирания, временной остановки, перебоев сердца. Среди прочих нарушений ритма наиболее характерна тахикардия, выраженность которой колеблется от 80-90 до 130-140 ударов в минуту в покое. Основной особенностью пульса является его лабильность: легкость развития тахикардии при незначительных эмоциях и физических нагрузках. Частота пульса у лиц с НЦА может достигать 130-140 ударов в минуту.

При НЦА по гипертоническому типу артериальное давление, в отличие от больных гипертонической болезнью, повышается умеренно (больше систолическое), отличается крайней лабильностью на протяжении суток и зависит в основном от эмоциональных факторов. Утром и ночью, как правило, артериальное давление нормальное.

НЦА по гипотоническому типу встречается реже, проявляясь лабильностью артериального давления со склонностью к его снижению под воздействием различных факторов. Снижение артериального давления чаще всего сочетается с небольшим акроцианозом, внезапной резкой бледностью, «мраморностью» кожи, локальным гипергидрозом. Больные НЦА плохо переносят резкие перепады температуры внешней среды. Они плохо чувствуют себя как в холодных, так и в душных помещениях. У некоторых больных имеются периоды субфебрилитета от нескольких дней до многих месяцев. Повышение температуры неправильного типа (более высокое в первую половину дня), непостоянное. После сна температура чаще бывает нормальной, а в течение дня она неоднократно повышается до 37,2°C – 37,7°C. Повышение температуры обычно не сопровождается ознобом или чувством жара, однако больные чувствуют его по неопределенным ощущениям слабости, тяжести в голове.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы верхней части желудочно-кишечного тракта (F45.31)

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы нижней части желудочно-кишечного тракта (F45.32)

В гастроэнтерологии данная патология определяется как синдром раздраженного кишечника (СРК). Под данным термином понимают функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе или дискомфорт связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула и другими признаками нарушения опорожнения кишечника.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания (F45.33)

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы мочеполовых органов (F45.34)

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы других органов (F45.38)

Устойчивое соматоформное болевое расстройство (F45.4)

Другие соматоформные расстройства (F45.8)

Соматоформное расстройство неуточненное (F45.9)

Психосоматические расстройства у детей.

По мнению Ю. Ф. Антропова, психосоматическая патология у детей и подростков представляет собой эмоциональные нарушения, клинически проявляющиеся в различной степени выраженности вегетативно-висцеральных (реакции состояния и заболевания) и аффективных (субдепрессия, скрытая депрессия и средне выраженная депрессия) расстройств. Представленность аффективных и соматических проявлений в клинической картине психосоматических расстройств в целом подчинена принципу обратной зависимости выраженности симптоматики — при значительных соматических нарушениях депрессивные проявления отходят на второй план, а при более выраженных депрессивных расстройствах менее заметны соматические. Выраженность депрессии у детей и подростков с психосоматическими нарушениями незначительная и не превышает невротического уровня. Депрессивные нарушения в структуре психосоматических расстройств имеют определенные качественные особенности, что позволяет на основе преобладания одного из типов депрессивного аффекта подразделить их на астенические, тревожные, тоскливые и смешанные (астено-тревожные и тревожно-тоскливые). Наиболее частыми являются типологические варианты депрессии с тревожным компонентом.

В возникновении и формировании психосоматической патологии у детей и подростков наряду с основными факторами (аффективным и онтогенетическим) принимают определенное участие различные факторы риска: биологические (патологически измененная «почва» – минимальная дисфункция мозга и др.), генетические (наследственная отягощенность психосоматическими и психическими заболеваниями и др.) и психосоциальные (различные формы неправильного воспитания и др.) факторы.

Динамика психосоматических расстройств в детско-подростковом возрасте характеризуется тремя этапами:

1) кратковременные эмоциональные нарушения и функциональные соматические расстройства – *психосоматические реакции*;

2) усиление депрессивных и соматических нарушений с трансформацией в *психосоматические состояния*;

3) формирование *психосоматических заболеваний*, которые имеют органическую основу.

Клиническая картина психосоматической патологии у детей и подростков в ее соматической представленности в значительной степени связана с определенным периодом онтогенеза в виде предпочтительного проявления функциональными (психовегетативными) расстройствами: до 7 лет – в основном, в пищеварительной и кожной системах, с 8 лет – в двигательной сфере с миалгиями и артралгиями, а также с алгическими (цефалгическими) проявлениями и с 10 лет – нарушениями в эндокринной системе.

Д. Н. Исаев (2000 г.) выделяет среди психосоматических расстройств раннего возраста такие моносимптомные нарушения как младенческая колика, метеоризм, регургитация, срыгивание, аэрофагия. К более сложным, по клинической картине нарушениям относятся: младенческая нервная анорексия (отсутствие аппетита), потеря массы тела, извращение аппетита с поеданием несъедобного, запоры.

В более старшем возрасте встречаются головные боли, боли в животе, рвота, энкопрез.

III. ДИАГНОСТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ведущим принципом клинико-психологической диагностики исследований в психосоматической медицине является **мультиmodalность** (Seidensticker & Baumann, 1978 г.). Под данным термином здесь понимают умение интегрировать информацию, полученную различными методами, плюс использовать эти данные для терапии (Fisseni, 1990 г.).

Подход Лазаруса. Для системного исследования проблем пациента используется мультиmodalный профиль Лазаруса, позволяющий вести анализ по семи направлениям: плоскости поведения (behavior), эмоций (affect), ощущения (sensation), представления (imagery), когний (cognition), социальных отношений (interpersonal) и медикаментов (drugs) – сокращенно BASIS-ID. Использование мультиmodalного профиля позволяет лучше разобраться в проблемах пациента, выделив самые важные, которые могут стать «мишенями» для психотерапии, а также определить цели и этапы психотерапии.

Подход Оудсхоорна. Схема выдвижения многомерных гипотез. Для обучения детских и подростковых психотерапевтов концептуализации и планированию психотерапии используют схему стратегической модели Оудсхоорна (1993 г.). При ее использовании любую проблему можно пред-

ставить в виде 6 уровней.

Уровень 1. Проблемы с внешним социальным окружением.

Уровень 2. Проблемы в семье.

Уровень 3. Когнитивные и поведенческие проблемы.

Уровень 4. Эмоциональные конфликты.

Уровень 5. Нарушения развития и личностные расстройства.

Уровень 6. Биологические нарушения.

Принципы интервьюирования пациентов.

Диагностическая беседа с соматически больным. Для постановки психосоматического диагноза используются две основные методики – диагностическая беседа и психологическое тестирование.

Диагностическая беседа (интервью) является самым частым методом, применяемым на практике и проводится с целью связать соматические симптомы с внешней и внутренней историей жизни пациента.

В сфере психосоматики существуют две исходные ситуации, которые определяют направленность диагностической беседы.

1. Речь идёт о пациентах с известным соматическим заболеванием. Чтобы оказать больному помощь в переработке своей болезни (преодоление) и способствовать его участию в лечении (готовность, согласие), нужно определить роль психических влияний на болезнь, состояние и установки больного. В этом выражается соматопсихическая постановка вопроса.
2. Речь идёт о больных, у которых жалобы или соматические симптомы имеют психическую обусловленность. В таких случаях необходимо выяснять участие психических факторов в возникновении и течение заболевания. В этом заключается причинная психосоматическая постановка вопроса.

В первую очередь врач находит связь во времени между началом соматических проявлений и анамнестически достоверными жизненно важными изменениями или констатирует их отсутствие. Если такие связи выявляются, то далее проясняется, понимают ли родители ребенка значимость для развития заболевания тех обстоятельств, которые сложились у них в семье в связи с конфликтами и проблемами.

При соматическом заболевании диагностическая беседа ставит задачу определить не только внутреннее состояние пациента, но и его отношение с окружающими (Бройтигам и др., 1999 г.). Как семья больного относится к его состоянию? Что знает о заболевании? Какое значение имеет оно для семьи сейчас и в жизни семьи в целом? С чем связывают начало заболевания? Видят ли связь с обстоятельствами своей жизни?

Чтобы знать, как действовать дальше, необходимо разобраться в особенностях личности пациента и истории его жизни до болезни. Были ли у него в прошлом другие заболевания? Имеется ли неблагоприятная наследственность? Как он справлялся до сих пор с предыдущими заболеваниями

и как справляется с нынешними? Может ли он поделиться страхами и чувствами?

С целью установления связей между соматическими симптомами и историей жизни пациента, а также, чтобы создать картину личности в целом, собирается **психосоматический анамнез**:

1. Жалобы, основные проявления (симптомы). Вначале следует задать вопрос о жалобах, которые послужили поводом для обращения к врачу: "Что привело вас сюда?". Попросить пациента и/или родителей, чтобы они рассказывали своими словами. При этом необходимо отмечать речевые обороты, которыми они пользуются при описании жалоб и картины болезни.

2. Точное время появления жалоб. Уточнить время появления симптомов вплоть до дня и часа: "Когда впервые заметили ухудшение самочувствия?" Установить периоды обострений и ремиссий.

3. Жизненная ситуация к моменту появления жалоб. Наиболее важным является вопрос о событиях жизни к моменту начала болезни: "Что происходило в вашей жизни последнее время, в течение года или нескольких лет?" Важны любые изменения в семейной жизни: развод родителей, тяжелая болезнь или смерть близких людей, переезд, рождение сиблинга (брата или сестры), усыновление, поступление в детские учреждения, имело ли место насилие. Если же невозможно установить связь между жизненными кризисами и началом болезни (в том числе и при повторных беседах), то психосоматическую природу заболевания следует поставить под сомнение.

4. Анамнестическая ретроспектива. Жизненные ситуации, вызывающие болезни, могут обнаруживаться в любом возрасте, начиная с младенчества. Здесь можно задать следующие вопросы: "Что было для вас важным событием в жизни? Расскажите, каким был ваш ребенок? Расскажите немного о своих взаимоотношениях с супругом/ой". Психотерапевт спрашивает об эмоциональном климате в семье, об отношениях между членами семьи, материальном, бытовом положении, сексуальной жизни подростка.

5. Картина личности и ее конфликты. "Что это означает для вас? Как вы это пережили?" – такие вопросы заставляют задуматься о своей роли в возникновении и поддержании симптоматики. В конечном итоге создается картина личности пациента в целом. Появляется возможность проследить связь с психосоциальными факторами и выявить способы реагирования на стресс, конфликты.

Наиболее важными оказываются те моменты беседы, когда пациент вдруг умолкает, как бы наткнувшись на внутреннюю преграду. Паузы в разговоре – это "ворота" для прорыва вытесненных до того воспоминаний, необузданных фантазий и, может быть, для наступающего озарения. Всегда следует помнить, что слишком структурированная, жестко поставленная тема, чрезмерное количество вопросов ограничивают свободу пациента.

Врач должен учитывать вербальные и невербальные выражения пациента. Уже в начале беседы информативными могут быть следующие факты и особенности: одежда, прическа, выражение лица, мимика, жестикация, где и как усаживается пациент, звук его голоса и выбор слов, разговорчив ли пациент, молчалив, вздыхает, раздражителен, враждебен, бунтарствует или доступен к общению.

Инициатива разговора должна быть предложена пациенту. Сначала пациент дает информацию о своих органических нарушениях, далее чаще замолкает в ожидании вопросов. Врач, позволяет пациенту не только распространяться о своих симптомах, но и высказываться о своем отношении к миру, о своих близких, знакомых, своей скрытой агрессии и тайных желаниях.

Чрезвычайно важным является способ формулирования вопроса врачом. Менее определенный вопрос дает больший простор для ассоциаций и поэтому является более предпочтительным. Слишком точный вопрос ограничивает возможности ответа и угрожает спонтанности разговора.

IV. ПСИХОТЕРАПИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Терапия пациентов с психосоматическими расстройствами предполагает интегративный подход с использованием современных методов психотерапии.

Психотерапия – это комплексное лечебное воздействие на психику больного, а через нее на весь его организм с целью устранения болезненных симптомов и изменения отношения к себе, своему состоянию и окружающей среде (В. Е. Рожнов, 1971 г.).

Виды психотерапии, наиболее часто применяемые в психосоматической медицине:

- 1) поведенческая терапия,
- 2) рационально-эмотивная терапия,
- 3) когнитивная терапия,
- 4) телесно-ориентированная терапия,
- 5) гештальт-терапия,
- 6) суггестивная терапия.

Формы психотерапии:

- 1) индивидуальная,
- 2) семейная,
- 3) групповая.

Поведенческая терапия

Поведенческая психотерапия – это один из видов психотерапевтической практики, в центре внимания которой оказываются особенности поведения пациента, доставляющие страдания ему самому или людям из его окружения.

1. Основным понятием в поведенческой терапии является **поведение**. Мысли, чувства в данном подходе рассматриваются как действие, определенное поведение.
2. Поведенческий подход отрицает какую-либо глубинную сущность в личности. Исследование поведения человека и есть исследование его личности. «Человек – это то, что он постоянно делает» (Аристотель).

3. Целью поведенческой психотерапии является устранение неадаптивных форм поведения и научение новым, более продуктивным.

4. Поведенческий терапевт избегает вопроса «Почему?» (почему мы отреагировали так, а не иначе). Такие вопросы неизбежно уводят нас в прошлое. А поскольку на поведение влияют многие факторы, то проверка гипотез затруднена. Поэтому поведенческий подход предполагает описание поведения в конкретной ситуации в которой оно проявилось.

Основными постулатами данного направления являются утверждения, что эмоции и поведение зависят от восприятия жизненных обстоятельств, а самочувствие определяется не событиями, а способом их истолкования.

Общие принципы поведенческой терапии

1. Многие симптомы и поведенческие проблемы являются следствием пробелов в обучении, образовании и воспитании.

2. Имеются тесные взаимоотношения между поведением и средой. Отклонения в нормальном функционировании поддерживаются в основном подкреплением случайных событий в среде (например, стиль воспитания ребенка). Выявление источника нарушений (стимулов) – важный этап метода.

3. Нарушения поведения являются квазиудовлетворением базисных потребностей в безопасности, принадлежности, достижении, свободе.

4. Моделирование поведения представляет собой одновременно обучающий и психотерапевтический процесс.

5. Когнитивный компонент является решающим в процессе научения. Считается, что поведение может быть изменено в результате наблюдения за ним и устранения когнитивного дефицита или когнитивных искажений.

6. Лечение включает практику альтернативного поведения на психотерапевтическом занятии и в реальной среде, предусматривает систему обучающих домашних заданий, активную программу подкреплений, ведение записей и дневников, то есть методика психотерапии структурирована.

7. Прогноз и результативность лечения определяются в параметрах наблюдаемого улучшения поведения.

Одной из методик данного направления является рационально-эмотивная терапия, в ходе которой происходит изменение иррациональных установок на рациональные. Автор метода А. Эллис подчеркивал, что у нас нет прямых реакций на большинство ситуаций, но что наши эмоциональные реакции зависят от того, как мы воспринимаем события. То есть, это не события волнуют, огорчают, раздражают или злят нас, но способ, с помощью которого мы интерпретируем и осмысливаем их. А. Эллис предложил **схему ABC**, где:

A – активация событий и ситуаций;

B – суждения (мнения, верования, убеждения) рациональные и иррациональные, которые принадлежат данной личности, и которые она использует

зует для интерпретации **A; C** – последствия как эмоциональные, так и поведенческие, которые вытекают из личностных интерпретаций А. При этом, выделяют **Сe** (эмоциональная реакция – то, что мы чувствуем) и **Сb** (поведенческая реакция – то, что мы делаем). В ходе лечения необходимо определить **B**.

А. Эллис и У. Драйден (2002 г.) выделили 4 главные категории **иррациональных суждений**, приводящих к развитию патологических состояний:

1. **Долженствование:** суждения, указывающие на то, что кто-то (или что-то) должны быть не такими, каковы они есть. Сюда можно отнести: долженствование в отношении себя («я должен всегда быть...»); долженствование в отношении других («мне должны окружающие»); долженствование в отношении окружающего мира («лето должно быть теплым»).
2. **Катастрофичность:** суждения о том, что все ужасно, жутко и кошмарно, потому что все не так, как следовало бы быть.
3. **"Надлежит" и "следует":** суждения, отражающие неспособность человека выдержать или вытерпеть мир, если он отличается от того, каким ему "надлежит" или "следует" быть.
4. **Порицание:** суждения принижающие личность – собственную или того человека из-за которого ситуация стала не такой, какой ей "надлежит" или "следует" быть.

При выявлении иррациональных установок может помочь анализ используемых пациентом слов и выражений. Обычно это слова, выражающие крайнюю степень эмоциональной вовлеченности пациента («ужасно, страшно, совсем, невыносимо» и др.), имеющие характер обязательного предписания («обязательно, необходимо, нужно, должен, обязан» и др.), а также глобальных оценок лица, объекта или события.

Кроме этого А. Эллис выделил группу **иррациональных идей:**

1. Для взрослого человека совершенно необходимо, чтобы каждый его шаг был привлекателен для окружающих.
2. Есть поступки порочные, скверные, и повинных в них следует строго наказывать.
3. Это катастрофа, когда все идет не так, как хотелось бы.
4. Все беды навязаны нам извне – людьми или обстоятельствами.
5. Если что-то пугает или вызывает опасение, то надо постоянно быть начеку.
6. Легче избегать ответственности и трудностей, чем их преодолевать.
7. Каждый нуждается в чем-то более сильном и значительном, чем то, что он ощущает в себе.
8. Нужно быть во всех отношениях компетентным, адекватным, разумным и успешным.
9. Нужно все знать, все уметь, все понимать и во всем добиваться успеха.
10. То, что сильно повлияло на вашу жизнь один раз, всегда будет влиять на нее.
11. На наше благополучие влияют поступки дру-

гих людей, поэтому надо сделать все, чтобы эти люди изменялись в желаемом для нас направлении.

12. Плыть по течению и ничего не предпринимать – вот путь к счастью.

13. Мы не властны над своими эмоциями и не можем не испытывать их.

Нерациональные убеждения вклиниваются между внешними стрессовыми событиями или обстоятельствами, провоцируют негативные эмоции и, в конечном счете, негативно влияют на наше поведение, самочувствие, самооценку. Если изменить внешние обстоятельства невозможно, а чувства трудно поддаются контролю, то изменить мысли вполне реально (В. Г. Ромек).

Работа психотерапевта, проводящего такую психотерапию, сводится сначала к выявлению иррациональных установок больного, затем к пересмотру их и после этого к формированию и закреплению у пациента гибких рациональных установок. Он помогает пациенту отдифференцировать события на те, которые могут быть изменены и на те, которые не могут быть изменены. При этом **цель психотерапии** – не поощрение к уходу от столкновения с событием и не изменение его, а осознание системы оценочных представлений, затрудняющих разрешение этого конфликта. **Задача психотерапевта** – помочь пациентам избавиться от алогичных, иррациональных идей и установок, заменить их логичными, рациональными идеями и установками (А. Эллис, 1989 г.).

Первый шаг в этом процессе – показать пациентам, что эти идеи и установки алогичны, разъяснить, почему это так, продемонстрировать (с помощью модели **АВС**) взаимосвязь между иррациональными идеями, с одной стороны, и несчастьями и эмоциональными нарушениями с другой.

Второй шаг в рационально-эмотивной терапии – помочь пациентам в осознании того, что их эмоциональное нарушение поддерживается за счет алогического мышления; иначе говоря, их собственное иррациональное мышление обуславливает их состояние в настоящем, а вовсе не сохраняющееся влияние ранних событий.

Третий шаг терапевтического процесса – помочь пациентам изменить их мышление и отказаться от иррациональных идей. Если при некоторых подходах предполагается, что пациенты делают все это самостоятельно, сторонники рационально-эмотивной терапии сознают, что алогическое мышление может быть настолько сильно, что пациенты не могут достичь изменений без помощи извне. Таким образом, терапия преимущественно состоит из оспаривания иррациональных убеждений. Предполагается, что в процессе оспаривания возникают желаемые когнитивные эффекты, эмоциональные эффекты и поведенческие эффекты.

Четвертый и заключительный шаг предполагает выход за обсуждение конкретных алогичных идей пациентов; рассматриваются иррациональные идеи в целом (такие как упомянутые выше одиннадцать) наряду с более рациональной фило-

софией жизни. В результате этого процесса пациенты усваивают рациональную философию жизни; иррациональные установки и убеждения заменяются рациональными. Таким образом, удается избавиться от негативных эмоций, а также самоурушающего поведения (А. Ellis, 1962 г.).

Когнитивная психотерапия

Когнитивная психотерапия, предложенная А. Бекком (А. Век) исходит из того, что восприятие объекта или события опосредуется мышлением и, только осознав это опосредующее звено, можно понять реакцию человека, прежде всего ее эмоциональные и поведенческие аспекты. Психологические нарушения, предшествующие этапу возникновения расстройств, связаны с *аберрацией мышления*. Под аберрацией мышления А. Бек понимал нарушения на когнитивной стадии переработки информации, которые искажают видение ситуации. Искаженные когниции являются причиной ложных представлений и самосигналов и, следовательно, неадекватных эмоциональных реакций. Поэтому целью метода является *исправление неадекватных когниций*. Считается весьма желательным максимальное использование опыта пациента в позитивном решении жизненных задач и генерализации правил их решения на проблемные сферы. А. Бек сравнивал работу, которую проводит когнитивный психотерапевт, с коррекцией двигательного стереотипа при игре на музыкальном инструменте.

Телесно-ориентированная терапия

Телесно-ориентированная терапия (ТОТ) – группа психотерапевтических методов, ориентированных на изучение тела, осознание пациентом телесных ощущений, на исследование того, как потребности, желания и чувства проявляются в различных телесных состояниях, и на обучение реалистическим способам разрешения проблем в этой области. Областью внимания телесной терапии являются физические проявления внутренней психической реальности. ТОТ базируется на главном принципе единства и взаимосвязи души и тела человека. Болит душа – страдает тело человека, и наоборот, болит тело – страдает душа. Методы ТОТ применяются при лечении многих психосоматических заболеваний. В процессе ТОТ следует выделять следующие этапы: изучение тела, осознание человеком телесных ощущений; исследование того, как потребности, желания и чувства проявляются в различных телесных состояниях; обучение способам разрешения проблемы.

Общей основой методов телесно-ориентированной психотерапии является использование контакта терапевта с телом пациента, основанное на представлении о неразрывной связи тела и духовно-психической сферы. При этом полагается, что неотрагированные эмоции и травматичные воспоминания пациента, вследствие функционирования физиологических механизмов психологической защиты, запечатлеваются в теле. Работа с их телесными проявлениями помогает по принципу

обратной связи проводить коррекцию психологических проблем пациента, помогая ему осознать и принять вытесненные аспекты личности, интегрировать их как части его глубинной сущности. При этом важно, что соматические симптомы психических травм понимаются как телесные проявления переживаний и поведения человека.

Многие техники ТОТ базируются на работах известного психоаналитика В. Райха, метод которого называется **«характерологический анализ»**. В. Райх полагал, что механизмы психологической защиты и связанное с ними защитное поведение способствуют формированию **«мышечной брони»** («брони характера»), выражающейся в напряжении различных групп мышц, стесненном дыхании и так далее. Противостоять психологическим защитным механизмам можно путем изменения телесного состояния и воздействия на напряженную область. В. Райх создал техники уменьшения хронического напряжения в каждой группе мышц, когда с помощью физических воздействий высвобождаются завуалированные эмоции и чувства.

При этом хронические мышечные зажимы блокируют три основных эмоциональных состояния: тревожность, гнев и сексуальное возбуждение. В. Райх пришел к выводу, что мышечный и психологический панцири – одно и то же. Защитный панцирь не дает человеку переживать сильные эмоции, ограничивая и искажая выражение чувств. Эмоции, заблокированные таким образом, никогда не устраняются, потому что не могут полностью проявиться. По В. Райху, полное освобождение от заблокированной эмоции происходит только после ее глубокого переживания. В. Райх считал, что мышечный панцирь представляет собой 7 основных защитных сегментов, состоящих из мышц и органов соответствующих функций. Эти сегменты образуют ряд из 7 горизонтальных колец, находящихся под прямым углом к позвоночнику. Основные сегменты панциря располагаются в области глаз, рта, шеи, груди, диафрагмы, живота и таза. Терапия состоит, прежде всего, в распускании панциря в каждом сегменте, начиная с глаз и заканчивая тазом.

Основное внимание в **телесно-ориентированной технике Лоуэна** уделяется исследованию функций тела в их отношении к психике. По мнению Лоуэна, личность и характер отражаются в физическом строении. Неврозы проявляются в телесном облике – в строении тела и движениях. Единая энергия, заключенная в теле, проявляется и в психических феноменах, и в движениях; эта энергия и есть **биоэнергия**. Целью биоэнерготерапии является воссоединение сознания и тела, для чего необходимо избавиться от помех, препятствующих спонтанному освобождению тела от напряжения. Терапия обеспечивает снятие напряжения с помощью физических упражнений и определенных поз, направленных на разблокирование этих зон, на расслабление мускульной брони. Важным элементом биоэнергетической терапии является обучение тому, **как стать**

«заземленным» и слиться с природой. Биоэнергетика подчеркивает необходимость «заземления» или укоренения в физических, эмоциональных и интеллектуальных процессах человека. Биоэнергетическая работа часто концентрируется на ногах и тазе, чтобы установить лучшую, более укорененную связь с землей.

Гештальт-терапия

Основная цель гештальт-терапии (ГТ), метода психотерапии разработанного в 50-х годах 20-го века группой психотерапевтов во главе с Ф. Перлзом, заключается в том, чтобы повысить осознанность пациентом способов восприятия, переживания и взаимодействия с реальностью. Особое внимание при этом уделяется потребностям и способам их удовлетворения. В ходе терапии происходит понимание, какая потребность пациента фрустрирована (постоянно не удовлетворяется) и как именно это происходит.

При психосоматических заболеваниях ведущим механизмом блокирования является > (обращение агрессии против себя), которая проявляется в виде страха, негодования, злости, обиды, чувства вины, стыда, недовольства собой, чувства собственного бессилия. Причиной этого являются особенности воспитания (ограничения и подавления со стороны родителей в выраженной степени), которые мешают проявлениям эмоций. Ретрофлексия агрессии приводит к тому, что эмоциональное напряжение нарастает в высокой степени и приводит к включению соматического компонента.

При работе с функциональными соматическими расстройствами гештальт-терапевт движется от симптома, через его полное проживание – к эмоции, связанной с этим симптомом. От эмоции – к неосознаваемой блокированной потребности; затем – к механизмам блокирования, препятствующим удовлетворению этой потребности, которые ведут к проявлению и поддержанию соматического симптома. Реальные изменения во внутреннем мире происходят, как правило, только в процессе проживания актуального психологического события, то есть в опыте. Поэтому организация психотерапевтического пространства строится таким образом, чтобы фрустрированная потребность пациента была обнаружена и удовлетворена. Работа проводится в пять этапов:

- 1) осознание симптома, полное его описание и проживание;
- 2) осознание эмоции, связанной с этим симптомом;
- 3) осознание потребности (заблокированной), связанной с эмоцией;
- 4) осознание механизмов блокирования, прерывания контакта;
- 5) работа с механизмами невротической защиты, которая в идеале приводит к разблокированию потребности и исчезновению симптома.

Процесс взаимодействия клиента и терапевта в ГТ рассматривается как **диалог**, то есть процесс обмена информацией, а также эмоциональным и чувственным содержанием.

Ниже приводится одна из методик ГТ: упражнение **идентификация с симптомом** (Д. Стивенс, 2002 г.). Цель упражнения: облегчение принятия пациентом психосоматической, психогенно-обусловленной концепции заболевания.

В состоянии одновременного сосредоточения внимания и релаксации пациенту предлагают сконцентрироваться на актуальных ощущениях, воспроизвести те переживания, которые сопряжены с болевыми ощущениями, усилить их, отмечая при этом, что именно сам пациент делает для их усиления. Затем ему предлагается представить себя в роли симптома, поговорить от его имени.

- Что сам пациент в роли симптома может сообщить сознательной части своей личности?
- Что необходимо для того, чтобы он появился и стал более интенсивным, что необходимо сделать для того, чтобы он ослаб?
- Чтобы он от имени симптома мог сказать своим родственникам и близким?
- Как меняется их поведение и отношение, когда появляется симптом?
- Что изменится в поведении и отношениях пациента, если симптом исчезнет навсегда?
- От чего он может избавиться и что, возможно, сможет приобрести?
- На что может быть похож симптом, как он выглядит, как мог бы звучать его голос и интонации?

Суггестивная терапия

Суггестивная терапия (от лат. *suggestio* внушение) – форма психотерапии, при использовании которой устранение телесных и психических нарушений достигается за счет применения внушения. Суть терапии состоит в том, что пациенту передают в форме устного сообщения правильные установки. К суггестивной терапии относятся гипноз, внушение и аутоотренинг.

В основе аутоотренинга лежит **метод прогрессивной мышечной релаксации** предложенный в 1922 г. чикагским врачом Э. Джекобсоном (E. Jacobson), и **метод аутогенной тренировки**, предложенный Й. Шульцем (J. H. Schultz) в 1932 г. Э. Джекобсон исходил из общеизвестного факта, что эмоциональное напряжение сопровождается напряжением поперечно-полосатых мышц, а если человек успокаивается, то отмечается расслабление мышц. Он предположил, что расслабление мускулатуры должно сопровождаться снижением нервно-мышечного напряжения. По его мнению, снимая посредством произвольного самовнушения напряженность определенной группы мышц («дифференцированная релаксация»), можно избирательно влиять на отрицательные эмоции. Под релаксацией он понимал не только релаксацию мышц, но и состояние противоположное психической активности.

Основной **курс аутогенной тренировки** составляют шесть стандартных упражнений, которые выполняются пациентами в одной из трех поз:

- 1) положение сидя, «поза кучера» – тренирующийся сидит на стуле со слегка опущенной

вперед головой, кисти и предплечья лежат свободно на передней поверхности бедер, ноги свободно расставлены;

- 2) положение лежа – тренирующийся лежит на спине, голова покоится на низкой подушке, руки, несколько согнутые в локтевом суставе, свободно лежат вдоль туловища ладонями вниз;
- 3) положение полулежа – тренирующийся свободно сидит в кресле, облокотившись на спинку, руки на передней поверхности бедер или на подлокотниках, ноги свободно расставлены.

Во всех трех положениях достигается полная расслабленность, для лучшей сосредоточенности глаза закрыты.

Упражнения выполняются путем мысленного повторения (5 – 6 раз) соответствующих формул самовнушения, которые подсказываются руководителем тренировки. Каждое из стандартных упражнений предваряется формулой-целью: «Я совершенно спокоен».

Упражнение №1. **Вызывание ощущения тяжести в руках и ногах**, что сопровождается расслаблением поперечно-полосатой мускулатуры. Формулы: «Правая рука совершенно тяжелая», затем «Левая рука совершенно тяжелая» и «Обе руки совершенно тяжелые». Такие же формулы для ног. Окончательная формула: «Руки и ноги совершенно тяжелые».

Упражнение №2. **Вызывание ощущения тепла в руках и ногах** с целью овладения регуляцией сосудистой иннервацией конечностей. Формулы: «Правая (левая) рука совершенно теплая», затем «Руки совершенно теплые», те же формулы для ног. Окончательная формула: «Руки и ноги совершенно тяжелые и теплые».

Упражнение №3. **Регуляция ритма сердечных сокращений**. Формула: «Сердце бьется сильно и ровно».

Упражнение №4. **Нормализация и регуляция дыхательного ритма**. Формула: «Дышу совершенно спокойно».

Упражнение №5. **Вызывание ощущения тепла в области брюшной полости**. Формула: «Мое солнечное сплетение излучает тепло».

Упражнение №6. **Вызывание ощущения прохлады в области лба** с целью предотвращения и ослабления головных болей. Формула: «Мой лоб приятно прохладен» (Б. Д. Карвасарский, 1990 г.).

Гипнотерапия – метод психотерапии, использующий гипнотическое состояние в лечебных целях. Ввиду того, что явления внушения и гипноза тесно переплетаются, используют также понятие "гипносуггестивная психотерапия". Перед гипнотерапией необходимо проведение беседы для выяснения отношения больного к этому методу лечения и устранения возможных опасений. После введения пациента в состояние гипноза произносятся формулы собственно лечебных внушений. Фразы должны быть короткими, понятными, наполненными смыслом и исключаящими ятрогенное воздействие (Б. Д. Карвасарский, 1985 г.).

Новый подход в гипнотерапии, создателем которого явился американский психотерапевт М. Эриксон, получил в 80-е годы в мировой психотерапевтической практике широкое признание и известен как **эриксонский гипноз**. Эриксонскому подходу свойственно расширенное понимание гипнотического состояния, представляющего собой разновидность измененного или трансового состояния сознания. Гипнотический транс, согласно М. Эриксону, это последовательность взаимодействий гипнотерапевт – пациент, приводящая к поглощенности внутренними восприятиями и вызывающая такое измененное состояние сознания, когда «Я» пациента начинает проявляться автоматически, то есть без участия сознания. Эриксонский гипнотерапевт действует в соответствии с **принципом утилизации**, согласно которому стереотипы самопроявления пациента рассматриваются как основа возникновения терапевтического трансa. Это требует не стандартизованных воздействий, а приспособления гипнотерапевта к текущему поведению пациента и затем руководства им. Транс возникает из межличностного взаимодействия на уровне ощущений, когда гипнотерапевт подстраивается к пациенту, тем самым позволяя обеим сторонам становиться все более восприимчивыми по отношению друг к другу. М. Эриксон разработал еще один из важных психотерапевтических подходов – гипнотическая проекция пациента в воображаемое успешное будущее с последующим анализом его реакций и переживаний, приведших к такому результату.

Гипноз, по М. Эриксону, – средство коммуникации, сообщения идей и понятий пациенту тем способом, при котором он (пациент) оказывается наиболее восприимчивым к этим идеям и, таким образом, обретающим мотивацию к использованию своих психологических и физиологических ответов и поведения.

Противопоказанием для гипносуггестии являются психозы, прежде всего шизофрени и с бредом отношения или физического воздействия, с синдромом психического автоматизма (синдром Кандинского – Клерамбо). Противопоказано лечение гипнозом лиц с выраженной дебильностью, а также больных, у которых гипнотизация провоцирует эпилептиформные припадки. К числу противопоказаний следует отнести болезненные состояния, сопровождающиеся выраженной интоксикацией, лихорадкой, нарушением сознания (сопор, кома). Не следует применять гипносуггестию у больных с острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения. У этой категории больных при неосторожном применении гипноза могут появиться нежелательные вегетативно-сосудистые реакции, связанные с волнением перед сеансом. Не рекомендуется использовать внушение в гипнозе как обезболивающее средство в случаях, когда боль является сигналом нераспознанного болезненного состояния (флегмонозный аппендицит, внепочечная беременность и т. д.). Лечение гипнозом противо-

показано истерическим личностям с гипоманическими установками (гипомания – легкая форма маниакального состояния). Среди них часто случаются истерические припадки, так называемый истерический гипноид (бурное желание причинить зло или наоборот, появление особой влюбленности) или психопатические личности с сексуальными девиациями и перверсиями.

V. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фармакотерапия психосоматических заболеваний включает в себя использование как психотропных, так и соматотропных средств. Использование психофармакологических средств создает благоприятный фон для проведения психотерапевтических мероприятий. Учитывая важную роль тревоги в генезе данных патологических состояний, можно сказать, что ведущую роль в терапии психосоматической патологии играют транквилизаторы.

Фармакотерапия психосоматических расстройств предполагает использование широкого спектра психотропных средств – в первую очередь транквилизаторов, а также антидепрессантов, ноотропов и нейролептиков. Выбор психотропных средств во многом определяется выраженностью психопатологических проявлений. При лечении психосоматических заболеваний необходимо использовать препараты, характеризующиеся минимальной выраженностью нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов, которые могли бы нарушить функции внутренних органов и/или привести к усугублению соматической патологии. Важным с точки зрения использования в общемедицинской практике качеством этих средств является также минимум терапевтически значимых нежелательных взаимодействий с соматотропными медикаментами (А. Б. Смулевич).

Транквилизаторы

Ведущую роль в терапии тревожных расстройств играют транквилизаторы (анксиолитики). В эту группу входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. Многие из них обладают гипнотическим, противосудорожным и миорелаксирующим свойствами. Спектр клинического влияния транквилизаторов определяется в основном их противотревожным (анксиолитическим) действием. Транквилизаторы эффективны при соматоформных, тревожно-фобических расстройствах. В отличие от нейролептиков транквилизаторы не обладают выраженной антипсихотической активностью и применяются в качестве дополнительного средства при лечении психозов – для купирования психомоторного возбуждения и коррекции побочных эффектов нейролептиков.

Под влиянием транквилизаторов уменьшается возбудимость подкорковых областей головного мозга (лимбической системы, таламуса, гипотала-

муса), ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и тормозится взаимодействие между этими структурами и корой головного мозга. Большинство препаратов хорошо адсорбируются в желудочно-кишечном тракте и достаточно быстро действуют за счет хорошего проникновения через гемато-энцефалический барьер.

По современным представлениям, транквилизирующий эффект обусловлен стимулирующей ГАМК-рецепторов, который осуществляется через усиление выброса ГАМК. Бензодиазепины, транквилизаторы первого поколения, связываются с ГАМК-рецепторами. К некоторым участкам этих рецепторов их сродство оказывается особенно сильным – эти участки названы бензодиазепиновыми рецепторами. Воздействие бензодиазепинов на этот тип рецепторов клинически проявляется противотревожным, антистрессовым, антиагрессивным, гипнотическим, противосудорожным и миорелаксирующим действием (Ю. Л. Нуллер).

До 80-х годов двадцатого века из бензодиазепинов наиболее часто использовался **диазепам** (валиум, седуксен, реланиум) – типичный бензодиазепин с длительным периодом полувыведения. Кроме выраженного анксиолитического эффекта необходимо отметить гипотензивное и брадикардическое действие диазепама. Накопление препарата позволяет постоянно поддерживать анксиолитический эффект даже при редких приемах, а вероятность реакции отмены ниже, чем у других бензодиазепинов. С другой стороны, накопление приводит к усилению побочных эффектов.

Грандаксин (тофизопам) также является производным бензодиазепина. Кроме выраженного успокаивающего, противотревожного эффекта отмечается и активирующий эффект препарата. При этом препарат не оказывает седативное, миорелаксирующее, противосудорожное действие, т.е. является «дневным» транквилизатором. Грандаксин обладает вегетостабилизирующим эффектом. Отрицательным моментом в действии этого препарата является увеличение потребности миокарда в кислороде, что ведет к ограничению возможности его применения у людей страдающих сердечно-сосудистой патологией. Суточная доза препарата составляет 50 – 100 мг.

В 80-е годы появился препарат **алпразолам** (кассадан, ксанакс), принадлежащий к атипичным бензодиазепинам. В связи с коротким периодом полувыведения он почти не накапливается и характеризуется отсутствием седативного эффекта. Анксиолитический эффект алпразолама сочетается с легким активирующим и легким антидепрессивным действием. К недостаткам препарата относится возможность возникновения реакции отмены.

К **побочным эффектам** бензодиазепинов относятся: седативный эффект; антероградная амнезия (больные частично или полностью забывают то, что произошло в течение некоторого времени после приема препарата); абстинентный синдром, обусловленный физической зависимостью и

проявляющийся в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперактузии, артериальной гипертонии, нарушений сна (Р. Шейдер, Д. Гринблат, 1998 г.). Кроме этого необходимо учитывать нежелательные клинические проявления, возникающие после отмены бензодиазепинов в виде возобновления или даже усиления прежней симптоматики («синдром рикошета»). Отмену бензодиазепинов нужно проводить постепенно. Суточную дозу можно уменьшать на 25% каждую неделю.

В лечении тревожных расстройств возможно эффективное использование **небензодиазепиновых транквилизаторов**. Группу небензодиазепиновых транквилизаторов составляют различные по химической структуре и во многом с неизвестным механизмом действия лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости.

К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и препарат **адаптол** (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7). Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Бициклическая структура действующего вещества адаптола по строению напоминает две молекулы мочевины – естественный метаболит организма человека. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом различные метаболические процессы; кроме того, адаптол может влиять на функционирование нейромедиаторных систем. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, который вызывается стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. Повышается количество гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты. Кроме того, препарат обладает дофаминопозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действий адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов (Л. Громов, Е. Дудко).

Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: анксиолитический без сонливости, выраженный вегетостабилизирующий, умеренный ноотропный на фоне физического и психического переутомления, антиастенический эффект и, как суммация вышеперечисленного, улучшение адаптации нервной системы, увеличение умственной и физической работоспособности при их снижении в частности в условиях стресса. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

Адаптол не метаболизируется и не накапливается в организме. Он не взаимодействует с другими препаратами, что позволяет сочетать адаптол с соматотропными средствами в комплексной терапии психосоматических заболеваний. Может приниматься независимо от приема пищи.

Адаптол является эффективным средством лечения СФР, тревожно-фобических расстройств. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи по 500 мг 2-3 раза в день. Максимальная разовая доза для взрослых составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения составляет от нескольких дней до 2 месяцев.

Адаптол можно эффективно применять в лечении детей с соматоформными расстройствами, тиками, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Суточные дозировки в детском возрасте: 5-7 лет – 500 мг в 2-3 приема, 7-10 лет – 750 мг в 2-3 приема, 10-14 лет – 1000 мг в 2-3 приема, 14 лет и старше – 1000-1500 мг в 2-3 приема. Длительность курса лечения – 1-2 месяца.

Исследования И. Н. Скрыпника и соавт. показали, что применение адаптола у больных с заболеваниями органов ЖКТ с соматоформной вегетативной дисфункцией характеризуется высоким уровнем клинической эффективности, проявляя выраженный вегетостабилизирующий и анксиолитический эффекты.

Из других небензодиазепиновых транквилизаторов можно применять также препарат **атаракс** (гидроксизин). Данный препарат является антагонистом гистаминовых H1-рецепторов, расположенных в миндалинах мозга и вовлеченных в процесс возникновения тревоги. Анксиолитическая активность атаракса проявляется быстрым и значительным уменьшением выраженности симптомов тревоги в конце первой недели лечения. А. Д. Соловьева (2004 г.) свидетельствует, что атаракс влияет не только на эмоционально аффективные расстройства, но и вегетативные функции, уменьшая как перманентные, так и пароксизмальные вегетативные расстройства. При прекращении его приема не наблюдаются симптомы

зависимости (А. Е. Бобров, 2004 г.). Побочное действие – возникновение сонливости. С осторожностью применяется у пациентов, деятельность которых связана с необходимостью высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

К транквилизаторам можно отнести также **фенибут**, представляющий собой фенильное производное ГАМК. Данный препарат обладает не только транквилизирующей, но и умеренной ноотропной активностью, уменьшает тревогу и страхи (М. Д. Машковский, 1993 г.). Фенибут выпускается в таблетках по 0,25 г и применяется в дозах по 1 таб. – 2-3 раза в день.

Другим препаратом ГАМК, который можно использовать в лечении СФР, является **пикамилон** (натриевая соль N-никотинол – аминотетрагидропиридина), отличающийся выгодным сочетанием транквилизирующего, вазоактивного и ноотропного эффектов (1 таб. по 0,05 г – 2-3 раза в день).

При умеренной степени психовегетативных расстройств (ПВР) в лечении можно ограничиться адаптолом или фенибутом. В более тяжелых случаях назначают как транквилизаторы, так и антидепрессанты.

К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и новый отечественный препарат **афобазол** – производное 2-меркаптобенз-имидазола, селективный анксиолитик. Он обладает анксиолитическим действием с активирующим компонентом, не сопровождающимся гипноседативными эффектами. Клинический эффект препарата нарастает к четвертой неделе лечения. У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость, и не развивается синдром отмены.

Препарат **тенотен** является представителем нового класса лекарственных средств на основе сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. Активным компонентом тенотена являются аффинно очищенные антитела к белку S-100 человека. Клиническое действие при этом проявляется облегчением засыпания, уменьшением поведенческих проявлений тревоги, улучшением памяти, снижением астении. Тенотен является эффективным безопасным средством для лечения невротических расстройств тревожного спектра у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В зависимости от тяжести состояния принимают от 1 до 6 таб. в сутки. Курс лечения составляет 1-3 месяца.

Антидепрессанты

К антидепрессантам относят лекарственные средства, повышающие патологический гипотимический аффект, а также уменьшающие соматовегетативные нарушения, обусловленные депрессией. В настоящее время все больше научных данных свидетельствует о том, что антидепрессанты эффективны при лечении СФР, тревожно-фобических и обсессивно-компульсивных расстройств. Пред-

полагается, что в этих случаях реализуются не собственно антидепрессивный, а антиобсессивный и антифобический эффекты. Есть данные, подтверждающие способность многих антидепрессантов повышать порог болевой чувствительности, оказывать профилактическое действие при мигрени и вегетативных кризах. Современная гипотеза действия антидепрессантов предполагает, что их активность направлена на коррекцию дисбаланса функции серотонинергической и норадренергической систем мозга.

Антидепрессанты первого поколения включают в себя ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Они оказывают неизбирательное влияние на нейротрансмиттерные системы. В настоящее время препараты этой группы применяются значительно реже, так как они плохо сочетаются с антидепрессантами других фармакологических групп, ограничивая возможности смены терапевтической тактики (необходим перерыв при смене антидепрессантов).

Антидепрессанты второго поколения обладают значительно большей нейрохимической избирательностью. Наиболее часто в терапии психосоматических заболеваний используются антидепрессанты относящиеся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Интерес к этим антидепрессантам связан с серотониновой моделью депрессии. СИОЗС обладают широким спектром клинических эффектов с выраженным анальгетическим, анксиолитическим, антипаническим действием; успешно применяются при лечении обсессивно-фобических и агрессивных синдромов. Эффективность этих препаратов сравнима с таковой классических антидепрессантов (особенно при депрессиях легкой и средней степени тяжести). Наряду с высокой антидепрессивной активностью существенным преимуществом антидепрессантов этого класса является низкая представленность собственных побочных эффектов. Вместе с тем этот класс препаратов способен вызывать специфические побочные эффекты, связанные с гиперстимуляцией серотониновой системы: желудочно-кишечные расстройства, снижение аппетита, нарушения половой сферы, тремор и повышение потоотделения. Выраженность осложнений колеблется от легких, купирующихся в течение 24 ч после отмены терапии, до тяжелых форм.

Всегда необходим индивидуальный подбор дозы антидепрессанта с учетом степени и характера клинических проявлений, возраста, массы, сопутствующих заболеваний. Необходимо помнить, что клинический эффект антидепрессантов отложен и проявляется, как правило, к концу второй недели терапии. Об этом необходимо предупреждать пациентов, чтобы избежать разочарования и самостоятельной отмены терапии. Необходимо учесть побочные действия препарата, о которых следует заранее предупредить больного.

Ниже мы приводим антидепрессанты, наиболее часто применяемые в лечении психосоматических заболеваний.

Флуоксетин (прозак, продеп, профлузак) – антидепрессант моноциклической структуры, принадлежащий к группе СИОЗС, производное фенилпроиламина. Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим эффектом с преимущественно стимулирующим компонентом. Препарат полностью лишен антигистаминного, холинолитического и адренолитического эффектов и не вызывает седации.

Феварин (флувоксамин) также антидепрессант моноциклической структуры, принадлежащий к группе СИОЗС. Препарат обладает умеренным тимоаналептическим и анксиолитическим эффектами с выраженным вегетостабилизирующим компонентом. Клинический эффект наступает через 2-3 недели после начала лечения. Лечение обычно начинают с 50 мг в сутки, затем повышают до 100 – 200 мг в сутки. Частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота.

Сертралин (золофт) антидепрессант бициклической структуры, принадлежащий к группе СИОЗС. Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим эффектом со слабым стимулирующим компонентом. Сертралин характеризуется сбалансированной анксиолитической и тимоаналептической активностью и применяется в лечении панических, фобических расстройств. Клинический эффект наступает через 3-4 недели после начала лечения. Лечение обычно начинают с 50 мг в сутки, в тяжелых случаях повышая дозу до 100 мг в сутки. Частыми побочными эффектами являются тошнота, рвота, диарея, сухость во рту.

Паксил (пароксетин) антидепрессант бициклической структуры является одним из самых мощных препаратов из группы СИОЗС. Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим и анксиолитическим эффектами с выраженным стимулирующим компонентом. Лечение обычно начинают с 20 мг в сутки, с постепенным увеличением (на 10 мг в неделю) до 50 мг в сутки. Курс лечения составляет 6-8 недель. Побочные эффекты – нарушения сна, головная боль, головокружения, галлюцинации.

Нейролептики

Нейролептики в терапии психосоматических заболеваний тревожных и соматоформных расстройств используют реже. Препараты этого класса занимают центральное положение в терапии психозов. Однако этим сфера их применения не исчерпывается, так как в небольших дозах они могут использоваться и в лечении соматоформных расстройств.

При лечении вегетативных расстройств применяется нейролептический препарат **сонапакс** (меллерил, тиоридазин), относящийся к производным фенотиазина. Применение препарата характеризуется умеренным антидепрессивным и стимулирующим эффектами, несколько оживляя эмоциональные реакции.

Другим широко применяемым препаратом является **сульпирид** (эглонил), который относится к атипичным нейролептикам бензамидного

ряда. Сульпирид селективно связывается с дофаминовыми рецепторами и не связывается с другими типами рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александер Ф. //Психосоматическая медицина. Принципы и применение. Пер. с англ. – М.: Перрлс, 2000. – 296 с.
2. Александровский Ю. А. //Пограничные психические расстройства. – М., 2000. – 496 с.
3. Бехтерева Н. П. //Здоровый и больной мозг человека. – Л.: Наука, 1988. – 262 с.
4. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. //Психосоматическая медицина. Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 373 с.
5. Вейн А. М., Колосова О. А., Яковлев Н. А., Каримов Т. К. //Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). – М., 1994. – 286 с.
6. Гиндикин В. Я. //Справочник. Соматогенные и соматоформные расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). – М.: Издательство «Триада-Х», 2000. – 256 с.
7. Григорьева В. Н. //Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2004. – 420 с.
8. Дороженко И. Ю. //Психосоматические заболевания //Пограничная психиатрия в общемедицинской практике. – М.: Издательский дом «Русский врач». – 2000. – С. 80 – 81.
9. Ивашкин В. Т. //Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. – М.: РГА, 1999. – 28 с.
10. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. //Клиническая психиатрия. В 2-х т. (пер. с англ.). – М, Медицина, 1994.
11. Карвасарский Б. Д. //Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 448 с.
12. Карвасарский Б. Д., Простомолотов В. Ф. //Невротические расстройства внутренних органов. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 166 с.
13. Менделевич В. Д., Соловьева С. Л. // Неврология и психосоматическая медицина. – МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
14. Попов Ю. В., Вид В. Д. //Современная клиническая психиатрия. – СПб.: Речь, 2000. – 402 с.
15. Смулевич А. Б. //Пограничные психические нарушения //Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999.– Т.2. – С.527 – 607.
16. Смулевич А. Б. //Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 256 с.
17. Тополянский В. Д., Струковская М. В. // Психосоматические расстройства. – М., 1986. – 384 с.
18. Чутко Л. С., Фролова Н. Л. // Психо-вегетативные расстройства в клинической практике.– СПб: Наука, 2005. – 176 с.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО: ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Л.С. ЧУТКО*, А.В. РОЖКОВА, В.А. СИДОРЕНКО, С.Ю. СУРУШКИНА, К.Б. ТУРСУНОВА

Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and treatment approaches

L.S. CHUTKO, A.V. ROZHKOVA, V.A. SIDORENKO, S.YU. SURUSHKINA, K.B. TURSUNOVA

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН,
медико-санитарная часть главного управления Министерства внутренних дел по Санкт-Петербургу и Ленинградской области

Изучали психосоматические проявления генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Авторами представлены результаты клинического обследования и лечения 67 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с ГТР, имевшими соответствующие симптомы. Для лечения 35 пациентов из общего числа применили адаптол в дозе 1500 мг в сутки в течение 60 дней. Улучшение было получено в 68,6% случаев. Высокая клиническая эффективность адаптола сочеталась с отсутствием побочных эффектов.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, лечение, адаптол.

Psychosomatic presentations of generalized anxiety disorder (GAD) and an estimation of efficacy of adaptol in the treatment of patients with this pathology have been studied. The results of clinical examination of 67 patients with GAD, aged from 18 to 45 years, are presented. Adaptol was administered in dose 1500 mg daily during 60 days in 35 patients. The improvement was noted in 68,6% of cases. The high clinical efficacy of adaptol and the absence of side-effects are reported.

Key words: generalized anxiety disorder, treatment, adaptol.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) характеризуется тревогой, которая носит генерализованный и стойкий характер, не ограничиваясь при этом какими-либо определенными ситуациями. Ведущими проявлениями ГТР являются отмечающиеся не менее 6 мес внутреннее напряжение, повышенная озабоченность, различные опасения и неоправданное беспокойство. ГТР является хроническим состоянием, которое часто возникает в молодом возрасте и может сохраняться на протяжении всей жизни. Пациенты обычно описывают развитие своей болезни как постепенное и медленное. Спонтанные ремиссии редки [24].

ГТР является одним из самых распространенных психических расстройств пограничного уровня. Распространенность его в общей популяции составляет 5-7%, женщины страдают этим заболеванием в 2 раза чаще [16, 17, 22]. Частота ГТР у больных с тревожно-фобическими нарушениями составляет 55,9% [7].

Некоторые ключевые признаки ГТР могут передаваться генетическим путем [19]. Согласно психоаналитическим теориям, истоки тревоги лежат в глубинных конфликтах, связанных с опытом детского возраста. Основатель когнитивно-поведенческого направления в психотерапии А.Векс, выдвигая свою модель формирования тревожных расстройств, исходил из предположения, что эмоциональные проблемы у индивида вытекают, главным образом, из мыслительных искажений реальности, основанных на ошибочных предпосылках и допущениях [15]. Он предложил учитывать следующие систематические ошибки в мышлении: 1) избирательное внимание (на негативных

и угрожающих событиях); 2) произвольные умозаключения (без достаточных доказательств); 3) сверхгенерализация (сверхообщение — категоричное, обобщающее суждение по единичному признаку); 4) персонализация (объяснение всех окружающих событий в связи с собой — «он так посмотрел потому, что плохо ко мне относится»); 5) дихотомическое мышление (черно-белое мышление с использованием полярных категорий: удачливый — неудачник, святой — преступник, все или ничего); 6) преувеличение или преуменьшение; 7) катастрофизация.

Согласно этой концепции, неопасные ситуации неадекватно интерпретируются пациентами как опасные.

Отличительной чертой пациентов с ГТР является то, что они абсолютно не могут переносить неопределенность. Из всех возможных вариантов развития событий больные ГТР заранее предполагают наиболее неблагоприятный, хотя в принципе возможный [11]. К. Shear считает [23], что тревожные пациенты отличаются конституционально низким порогом тревожных реакций на незнакомую ситуацию, которые усиливаются сверхконтролирующим поведением родителей (если речь идет о детях).

Среди внешних признаков у пациента с ГТР обычно можно отметить беспокойные движения, суетливость, привычку что-нибудь тереть руками, тремор пальцев, нахмуренные брови, напряженное лицо, глубокие вздохи или учащенное дыхание, бледность лица, частые глотательные движения [11].

Ю.Э. Лесс [7] выделяет следующие клинические типы ГТР: аффективный, соматовегетатив-

ный, фобический и тонический. Они различаются по распространенности, степени социальной дезадаптации и прогностической ценности.

Пациенты с ГТР на приеме у врача реже предъявляют жалобы психологического характера (на тревогу и т.д.), гораздо чаще причиной обращения являются соматические жалобы. Для уточнения диагноза рекомендуется задавать пациенту с ГТР следующие вопросы: 1) Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 нед беспокойство, напряжение или тревогу? 2) Часто ли у Вас бывают ощущения напряженности, раздражительность и нарушения сна? При наличии хотя бы одного утвердительного ответа можно заподозрить ГТР [14].

В лечении ГТР большую роль играет психотерапия. Рациональная психотерапия при тревожных расстройствах основывается на разъяснении больному доброкачественности имеющихся у него симптомов. Техника лечения основана на беседах с больным, во время которых врач разъясняет ему обратимый характер имеющихся у него нарушений, призывает больного изменить свое отношение к волнующим его событиям окружающей обстановки, перестать фиксировать свое внимание на имеющихся у него патологических симптомах. Врачу необходимо четко, доступно и обоснованно изложить пациенту суть его заболевания. Более часто в лечении ГТР используется когнитивно-поведенческая психотерапия. Основным постулатом данного метода является то, что восприятие объекта или события опосредуется мышлением, и, только осознав это опосредующее звено, можно понять реакцию человека, прежде всего ее эмоциональные и поведенческие аспекты [15].

Когнитивная терапия заключается в осознании неадаптивных мыслей, дистанцировании от них (их объективном анализе), декатастрофизации.

Ведущую роль в лекарственной терапии ГТР играют транквилизаторы (анксиолитики). В эту группу входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. Ранее в лечении ГТР наиболее часто использовались транквилизаторы бензодиазепиновой группы (диазепам, феназепам, альпразолам, грандаксин и др.). К побочным эффектам бензодиазепинов относятся: седативный эффект; антероградная амнезия (больные частично или полностью забывают то, что произошло в течение некоторого времени после приема препарата); абстинентный синдром, обусловленный физической зависимостью и проявляющийся в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперактузии, артериальной гипертензии, нарушений сна [12]. Кроме этого, необходимо учитывать нежелательные клинические проявления, возникающие после отмены бензодиазепинов в виде возобновления или даже усиления прежней симптоматики (синдром рикошета).

В лечении тревожных расстройств возможно эффективное использование небензодиазепиновых транквилизаторов. Эту группу составляют различные по химической структуре лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации,

мнестических расстройств и синдрома зависимости. К небензодиазепиновым транквилизаторам, применяемым в лечении ГТР, относится препарат атаракс (гидроксизин). Данный препарат является антагонистом гистаминовых рецепторов H₁, расположенных в миндалинах мозга и вовлеченных в процесс возникновения тревоги. А.Д. Соловьева свидетельствует [10], что атаракс влияет не только на эмоциональные аффективные расстройства, но и на вегетативные функции, уменьшая как перманентные, так и пароксизмальные вегетативные расстройства. К побочным эффектам препарата относится сонливость.

В лечении ГТР используются также антидепрессанты, относящиеся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): феварин, флуоксетин, сертралин и др. СИОЗС обладают широким спектром клинических эффектов с выраженным анксиолитическим, анальгетическим, антипаническим действием. Вместе с тем этот класс препаратов способен вызывать специфические побочные эффекты, связанные с гиперстимуляцией серотониновой системы (желудочно-кишечные расстройства, снижение аппетита, нарушения в половой сфере, тремор и повышение потоотделения).

Сказанное выше свидетельствует о том, что терапия ГТР требует дальнейшей разработки.

Цель данного исследования — изучение психосоматических аспектов проявлений ГТР и оценка эффективности препарата из группы небензодиазепиновых транквилизаторов — адаптола при этой патологии.

Адаптол, как известно, обладает антагонистической активностью по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМКергических механизмов мозга [6]. Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный. При этом адаптол в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

Материал и методы

Наблюдали 67 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний — 38,3±4,9 года), страдающих ГТР. В соответствии с МКБ-10 их состояние оценено как ГТР (F41.1).

Критериями исключения из исследования являлось наличие в анамнезе депрессивных эпизодов, биполярного расстройства, шизофрении, органических заболеваний нервной системы, хронических соматических заболеваний в стадии обострения.

У всех пациентов проводились сбор клинического анамнеза, неврологическое обследование, оценка вегетативных нарушений с помощью Вопросника для выявления признаков вегетативных нарушений [4]. При необходимости результаты клиничко-неврологического обследования подтверждались данными транскраниальной доплерографии, магнитно-резонансной томографии.

Диагностика сопутствующих цефалгий осуществлялась в соответствии с классификацией международного общества по изучению головной боли [8]. Оценка интенсивности боли производилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки качества жизни у пациентов с цефалгиями использовался опросник оценки нарушений жизнедеятельности при мигрени (MIDAS-Migraine Disability Assessment Questionnaire). Степень выраженности головокружения оценивали по 5-балльной шкале. Для оценки сопутствующих нарушений сна использовалась анкета нарушений ночного сна из 6 пунктов, оценивающих время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, сновидения, качество сна, качество пробуждения. Каждый пункт оценивается в диапазоне от 5 (отсутствия нарушений) до 1 (наибольшие нарушения) баллов. Сумма баллов более 22 расценивается как отсутствие расстройств сна; от 22 до 18 баллов — умеренные нарушения; менее 18 баллов — выраженные нарушения сна. Психологическое обследование включало применение госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS), используемой для оценки уровня тревожности и депрессии.

После клинического обследования пациенты методом случайного выбора были разделены на 2 группы. Основную группу составили 35 пациентов, получавших препарат адаптол в течение 60 дней в суточной дозе 1500 мг, разделенной на 3 приема (таблетки по 500 мг). Группа сравнения состояла из 32 пациентов с ГТР с аналогичными клиническими показателями. Пациенты этой группы принимали препарат грандаксин в дозе 100 мг в сутки (1 таблетка 50 мг 2 раза в сутки — утром и днем) в течение 60 дней. Другой терапии пациенты из исследуемых групп в течение этого времени не получали.

Результаты

Пациенты с ГТР характеризовались клинически выраженным уровнем тревоги и субклинически выраженным уровнем депрессии (см. таблицу). Наиболее часто у пациентов из исследуемой группы отмечались головные боли — у 58 (86,5%) человек. При этом головные боли напряжения (ГБН) отмечались у 42 (62,9%) больных. Из них у 26 (61,9%) отмечались частые ГБН. Частота приступов головной боли в таких случаях составляла 3-10 раз в месяц. Диагноз «хронические ГБН» был поставлен в 16 случаях (38,1% от всех пациентов с ГБН). Мигренозные боли отмечались у 23 (34,4%) человек. Из них мигрень без ауры отмечалась в 16, мигрень с типичной аурой — в 7 случаях.

У 19 (28,5%) пациентов отмечались цервикокраниалгии (боли с локализацией в шейной и заты-

лочной областях и иррадиацией в теменную область, возникающие при вынужденных статических положениях головы и шеи, усиливающиеся при движении). Необходимо отметить, что у 16 (23,9%) пациентов отмечалось сразу несколько видов головной боли. Наиболее часто встречалось сочетание мигрени и ГБН.

При оценке болевого синдрома с помощью ВАШ средняя интенсивность головной боли в исследуемой группе составила $6,8 \pm 2,3$ балла.

Средний балл оценки нарушений жизнедеятельности по шкале MIDAS в исследуемой группе был равен $19,3 \pm 2,5$, что свидетельствует об умеренных нарушениях жизнедеятельности.

Головокружение встречалось у 30 (44,7%) пациентов из исследуемой группы. Головокружение носило несистемный характер и характеризовалось субъективным чувством нарушения равновесия без ощущения вращения, сопровождалось страхом падения, хотя реальных падений не отмечалось. Средняя интенсивность головокружения составляла $2,7 \pm 1,1$ балла. Эпизоды головокружения не сопровождалась тошнотой, рвотой, снижением слуха. При неврологическом обследовании симптомы атаксии, нистагма не выявлены.

Проявления вегетативной дисфункции (по критериям А.М. Вейна) отмечались у 63 (94,1%) пациентов. Комплексный балл оценки тяжести вегетативных нарушений составил $38,2 \pm 12,4$ (норма — 20-25 баллов). Симпато-адреналовые кризы отмечались у 26 (38,9%) обследованных пациентов. Индекс Кердо позволил выявить у 39 (58,2%) пациентов наличие внутрисистемной дистонии с превалированием симпатических влияний, у 17 (25,3%) пациентов наличие внутрисистемной дистонии с превалированием парасимпатических влияний. Лишь у 11 (16,5%) пациентов определялась эутония.

Жалобы на различные нарушения сна предъявляли 54 (80,6%) пациента. При анализе субшкалы анкеты нарушений сна обращает на себя внимание, что большинство обследованных больных отмечали трудности при засыпании, дневную сонливость. Средний балл нарушений сна составил $16,5 \pm 4,1$, что свидетельствовало о выраженных нарушениях.

После курса лечения адаптолом клиническое улучшение отмечено у 24 (68,6%) пациентов. Результаты психологического исследования после терапии показали достоверное уменьшение тревоги и депрессии (см. таблицу). При оценке болевого синдрома с помощью ВАШ средняя интенсивность головной боли после лечения составила $3,4 \pm 1,2$ балла. Наибольшее снижение интенсивности цефалгии отмечалось у пациентов с ГБН (особенно с частыми, в меньшей степени с хроническими). Средний балл оценки нарушений жизнедеятельности по шкале MIDAS после окончания курса адаптола составил $8,2 \pm 4,7$, что свидетельствует о выраженном улучшении. Средняя интенсивность головокружения после лечения в данной группе снизилась до $1,3 \pm 0,6$ балла. Кроме этого, после лечения адаптолом отмечено существенное уменьшение проявлений вегетативной дисфункции. Комплекс-

Динамика клинико-психологических показателей у пациентов с ГТР до и после курса лечения адаптолом

Показатель	До лечения	После лечения	
		адаптол	грандаксин
Интенсивность цефалгий (ВАШ, 10-сантиметровая шкала), см	6,8±2,3	3,4±1,2**#	4,8±1,6*
Интенсивность головокружений (ВАШ, 5-сантиметровая шкала), см	2,7±1,1	1,3±0,6**#	2,2±0,8*
Оценка нарушений сна, баллы	16,5±4,1	21,2±3,6*#	17,3±3,1
Оценка нарушений жизнедеятельности (MIDAS), баллы	19,3±2,5	8,2±4,7**#	14,3±5,2*
Вегетативные нарушения (опросник А.М. Вейна), баллы	38,2±12,4	26,3±10,8*	28,9±9,1*
Тревога (HADS), баллы	15,6±4,3	7,8±3,2**#	9,3±4,1**
Депрессия (HADS), баллы	8,9±3,1	6,3±2,9*	6,8±3,1*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Достоверность различий между группами больных, лечившихся адаптолом и грандаксином: # $p < 0,05$.

ный балл оценки тяжести вегетативных нарушений после лечения составил $26,3 \pm 10,8$, что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$). Уменьшилось количество симпатоадреналовых кризов. Показатель индекса Кердо значительно снизился и приблизился к нулевому уровню, что свидетельствует о функциональном вегетативном равновесии. Средний балл нарушений сна составил $21,2 \pm 3,6$, что означало достоверное улучшение. Нежелательных побочных эффектов и осложнений не отмечалось.

В группе сравнения после курса лечения грандаксином улучшение отмечено у 19 (59,4%) пациентов. Результаты психологического исследования показали достоверное уменьшение показателей тревоги депрессии после терапии (см. таблицу). При оценке болевого синдрома с помощью ВАШ средняя интенсивность головной боли после лечения составила $4,8 \pm 1,6$ балла. Средний балл оценки нарушений жизнедеятельности по шкале MIDAS после окончания курса лечения грандаксином составил $14,3 \pm 5,2$, что свидетельствует об улучшении. Средняя интенсивность головокружения после лечения в данной группе снизилась до $2,2 \pm 0,8$ балла. Комплексный балл оценки тяжести вегетативных нарушений после терапии составил $28,9 \pm 9,1$. Средний балл нарушений сна составил $17,3 \pm 3,1$. При этом необходимо отметить, что в 5 (15,7%) случаях на фоне приема препарата пациенты отмечали проявления психомоторного возбуждения и ухудшение сна.

Обсуждение

При клинической оценке проявлений ГТР необходимо учитывать механизм соматизации, который, согласно J. Lipowsky [20], определяется как склонность переживать психологический стресс на физиологическом уровне. Автор выделяет 3 основных уровня (компонента) соматизации: собственно телесных ощущений, когнитивный (осмысление и интерпретация пациентами симптомов в аспекте угрозы собственному здоровью) и поведенческий (действия и социальные связи субъекта, которые вытекают из интерпретации собственных ощущений). Необходимо отметить также работы А. Япюв [18], считавшего, что блокировка отрицательных эмоций приводит к физическому и психическому перенапряжению и возникновению психосоматических (телесных) симптомов.

В данном исследовании акцент был сделан на неврологической симптоматике в рамках соматизации ГТР, к которой относили головные боли, головокружение, нарушения сна. В подавляющем большинстве пациенты с ГТР предъявляли жалобы на головные боли, при этом наиболее часто это были ГБН, которые отмечались более чем в 60% случаев, что значительно выше, чем распространенность данной патологии в популяции, где данная патология встречается в 4-30% случаев [3, 5]. Основываясь на результатах, полученных в ходе данного исследования, можно также предположить, что распространенность мигрени и цервикогенных краниалгий у пациентов с ГТР выше, чем в популяции. По данным литературы, мигрень отмечается в 12-17% случаев [1, 13]. Распространенность цервикогенной головной боли приближается к распространенности мигрени и составляет от 5 до 12% [5].

Тревога играет значительную роль в генезе цефалгий. Так, согласно психоаналитической концепции М. Martin и соавт. [21], причиной ГБН является хроническая тревога, вызываемая страхом перед ощутимым запрещенным чувством ненависти и неприемлемыми сексуальными порывами. Повышение уровня тревоги регистрируется у 80-90% больных ГБН [2, 3]. Тревога также играет роль в генезе мигрени. Так, по данным В.В. Осиповой [9], умеренная или высокая тревога отмечается у 84% пациентов с мигренью.

Частым неврологическим проявлением ГТР являлось головокружение несистемного психогенного характера. К другим часто выявляемым психосоматическим проявлениям ГТР можно отнести нарушения сна и вегетативную дисфункцию с преобладанием симпатических влияний.

Применение адаптола позволило достигнуть существенного уменьшения выраженности клинико-психологических проявлений ГТР почти у 70% пациентов. Так, отмечаются отчетливое уменьшение тревоги и тенденция к уменьшению депрессии. Достигнуто выраженное уменьшение интенсивности цефалгий и психогенных головокружений. Применение адаптола позволяет не только уменьшить клинические проявления ГТР, но и снизить уровень нарушений качества жизни у пациентов, страдающих цефалгиями. Анализ динамики вегетативных показателей у пациентов с ГТР подтверждает эффективность применения препарата

адаптол для нормализации вегетативного баланса.

Необходимо отметить уменьшение нарушений сна на фоне приема адаптола. Данный препарат не обладает сомнолентным эффектом, но уменьшение дневной тревожности позволяет увеличить продолжительность и качество сна.

Таким образом, адаптол является высокоэффективным средством лечения клинических проявлений ГТР. Полученные клинические изменения являются следствием анксиолитического и вегетостабилизирующего эффектов адаптола. Спектр действия препарата определяется сочетанием активизирующих и тормозящих эффектов, в основе которых лежит, с одной стороны, стимуляция серотонин- и ГАМКергических механизмов, а с другой — тормозящее влияние на дофаминергические системы.

Кроме того, можно отметить, что адаптол является более эффективным средством лечения ГТР, чем транквилизатор бензодиазепинового ряда грандаксин, превосходя последний по степени уменьшения клиникопсихологических проявлений ГТР, при этом в случае применения адаптола отсутствуют побочные эффекты, которые встречаются достаточно часто при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов.

Необходимо отметить, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). Ст-Петербург: Санкт-Петербургское медицинское издательство 2001.
2. Боконжич Р. Головная боль. М: Медицина 1984; 310.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). М 1994; 286.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М 1998; 752.
5. Головная боль: руководство для врачей. Под ред. М.Н. Пузина. М: Медицина 2007; 496.
6. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестн. фармакологии и фармации 2003; 10: 11-17.
7. Лесс Ю.Э. Генерализованное тревожное расстройство: типология и коморбидные состояния. Российский психиатрический журнал 2008; 2: 40-45.
8. Осипова В.В. Международная классификация головных болей. Лечение нервных болезней 2003; 4: 3-10.
9. Осипова В.В. Мигрень: клиника, диагностика и подходы к лечению. Фарматека 2008; 20: 68-72.
10. Соловьева А.Д. Атаракс в лечении синдрома вегетативной дистонии. Лечение нервных болезней 2004; 2: 31-33.
11. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике. РМЖ 2004; 12: 22.
12. Шейдер Р., Гринблат Д. Тревожные состояния. В кн.: Психиатрия. Под ред. Р. Шейдера. М 1998; 353-381.
13. Antonaci F., Nappi G. et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. J Headache Pain 2011; 12: 115-125.
14. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus group on Depression and anxiety. J Clin Psychiatry 2001; 62: Suppl 11: 53-58.
15. Beck A.T., Emery G. Anxiety disorders and phobias. A cognitive perspective. New York: Basic 1985.
16. Carter R.M., Wittchen H.U., Pfister H., Kessler R.C. One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. Depress Anxiety 2001; 13: 78-88.
17. Fricchione G. Generalized anxiety disorder. New Engl J Med 2004; 351: Suppl 7: 675-682.
18. Janow A. The Primal scream. Primal theory: The cure for neuroses. New York: Dell 1970.
19. Kendler K.S., Neale M.S., Kessler R.S., Heath A.C., Eaves L.J. Generalized anxiety disorders in women: A population-based twin study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 267-272.
20. Lipowski Z.J. Somatisation: the concept and its clinical application. Am J Psychiatry 1988; 145: 11-21.
21. Martin M., Rome H., Swenson W. Muscle contraction headache. Res Clin Stud Headache 1967; 1: 184-204.
22. Pollack M.H. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2009; 70: Suppl 2: 32-38.
23. Shear K. Integrating pharmacologic and psychosocial strategies to effectively manage generalized anxiety disorder and panic disorder. CNS Spectr 2004; 9: 6: Suppl 13: 9-14.
24. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. Depress Anxiety 2002; 16: Suppl 4: 162-171.

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ АДАПТОЛУ

Л.О. Громов, І.Ф. Беленічев, О.Т. Дудко

Інститут фармакології та токсикології АМН України, м.Київ
Запорізький державний медичний університет

Сучасні транквілізатори підрозділяють на «типові» та «атипові». До перших відносять похідні 1,4-бензодіазепіну. Біологічною мішенню їх дії є ГАМК-хлор-бензодіазепіновий рецепторний комплекс [5, 6, 8].

До атипівих транквілізаторів (тріоксазин, адаптол, тофізолам, ноофен, буспірон) належать лікарські засоби різних хімічних сполук з нез'ясованим механізмом дії.

Специфічне місце серед атипівих транквілізаторів посідає адаптол, через те, що за хімічною будовою він складається з двох фрагментів молекули сечовини, яка є природним метаболітом організму. Ось чому він є малотоксичним і при цьому відзначається транквілізуючою активністю. Однак механізм дії препарату досі не з'ясовано [2].

Нашими попередніми дослідженнями було показано, що адаптол поєднує моноамінергічні та антиоксидантні властивості [1]. Останнє мабуть зрозуміло, оскільки сечовина належить до референтних антиоксидантів, а молекула адаптолу, як зазначалося, складається з двох фрагментів молекули сечовини.

У зв'язку зі встановленням антиоксидантних властивостей адаптолу, привертає наукову та практичну зацікавленість ступінь його антиоксидантної активності у ряду антиоксидантних засобів порівняння – α -токоферол, дибунол, сечовина, емексипін (мексидол).

Матеріали та методи. Антиоксидантні властивості адаптолу вивчали за пригніченням утворення супероксидрадикала в системі неферментативного автоокислення адреналіну, за гальмуванням процесів пероксидації в гомогенаті тканини головного мозку, викликаних токсичною концентрацією донаторів нітратів (нітрозуючий стрес) і за гальмуванням окислювальної модифікації білків за умов окислювального стресу *in vitro*. Неферментативне автоокислення адреналіну проводили у сильно лужному середовищі [3]. У кювету спектрофотометру вносять 2,0 мл 0,15 М карбонатного буферу (рН 10,2), що містить $3 \cdot 10^4$ М ЕДТА та розчину адаптолу у концентраціях, кратних його молекулярній масі. Реакцію запускають 0,4 мл розчину адреналіну ($2,25 \cdot 10^3$ м). Про антирадикальну дію адаптолу судили за ступенем гальмування окислення адреналіну у адренохром при довжині хвилі 480 нм, виражали у % за формулою:

$$AOA = \frac{D_k - D_o}{D_k} \cdot 100\%$$

де D_k – оптична густина контрольної проби;
 D_o – оптична густина дослідної проби.

Нітрозуючий стрес (НС) *in vitro* моделювали у супернатанті, отриманому з мозку щурів лінії Вістар. Після декапітації тварин мозок швидко виймали, обмивали в крижаному ізотонічному розчині NaCl, гомогенізували у 5 об'ємах 0,15 М трис-НС (рН 7,4), що містить 0,5 мм ЕДТА. Гомогенат піддавали центрифугуванню (11000 г, 30 хв) при 4°C. НС моделювали внесенням 30 мкм нітропруситу натрію та наступною (протягом 20 хв) імерсією потужністю 300 Вт при довжині хвилі 425 нм. Адаптол та препарати порівняння вносили у інкубаційну суміш за 20 хв до моделювання НС [7].

Інтенсивність ВРО у тканинах мозку при НС оцінювали за зміною концентрації МДА.

Окислювальний стрес (ОС) моделювали у супернатанті мозку щурів лінії Вістар, який приготували як зазначено вище, однак в присутності білка, що з розрахунку не менше 8-10 мг у пробі. ОС моделювали шляхом наступного внесення у супернатант 5,0 мм H_2O_2 , та 10 мкм $FeSO_4$ з наступною інкубацією протягом 60 хв при 37°C. Адаптол вносили за 30 хв до моделювання ОС у концентраціях, кратних його молекулярній масі. Про інтенсивність ОС судили за ступенем окислювальної модифікації білка та за накопиченням альдегідних та карбоксильних груп, що реагують з 2,4-динітрофенілгідразином і мають максимум поглинання при 270 нм та 363 нм, а також за зниженням ступеня фрагментації білка при максимумі поглинання 254 нм, 272 нм та 280 нм [4].

Антиоксидантну активність *in vitro* при неферментативному ініціюванні ВРО проводили у суспензії яєчних ліпопротеїнів. Така модель відображає кінцевий (перекисний) етап ВРО [3]. Робочий об'єм суспензії ліпопротеїнів (приготовлену з розрахунку: ліпопротеїни – 0,15 М КС1 = 1:1) розводили у 10 разів 40 мм фосфатним буфером (рН 7,4). До 4 мл суспензії вносили розчин адаптолу у концентраціях кратних його молекулярній масі. Вільнорадикальне окислення запускали внесенням 1,0 мл 25 мм $FeSO_4$. Суміш інкубували 30 хв при 37°C. Реакцію зупиняли 1 мл 10% ТХО. У надосадовій рідині визначали МДА за реакцією з ТБК. АOA розраховували за формулою:

$$AOA = \frac{C_o - C_k}{C_o} \cdot 100\%$$

де C_k – концентрація МДА у контрольній пробі;
 C_o – концентрація МДА у дослідній пробі.

Результати та обговорення. З табл. 1-4 видно, що у препараті «Адаптол» виявлено антиоксидантний ефект, який можна порівняти з референс-

Таблиця 1

Антиокислювальна активність адаптолу за інгібуванням супероксидрадикала *in vitro*

Препарати	Концентрація, мкМ	Оптична густина, Д	АОА %
Контроль (адреналін)		0,20±0,007	
Сечовина	0,3	0,18±0,006	10 ¹⁾
Сечовина	0,5	0,14±0,004*	30 ¹⁾
Адаптол	0,3	0,08±0,003*	60
α-токоферол	0,3	0,10±0,004*	50
Дибунол	0,3	0,12±0,005*	40 ¹⁾
Емоксипін	0,3	0,05±0,002*	75 ¹⁾

Примітка. У таблицях 1-4 * - вірогідно щодо контролю; ¹⁾ - вірогідно щодо адаптолу.

Таблиця 2

Антиоксидантна активність адаптолу при неферментативному ініціюванні ВРО *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	МДА, мкМ/мл	АОА %
Інтактна		0,25±0,009	
Контроль		4,20±0,06	
α-токоферол	2,4	3,47±0,08*	17,4 ¹⁾
Дибунол	3,0	3,34±0,05*	20,5 ¹⁾
Адаптол	2,4	2,26±0,06*	42,2
Емоксипін	1,0	1,98±0,03*	52,9 ¹⁾
Сечовина	3,0	3,39±0,07*	20,0 ¹⁾

Таблиця 3

Вплив адаптолу на вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті головного мозку щурів при моделюванні нітрозуючого стресу *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	МДА, мкМ/тканини	% зниження
Інтактна		0,51±0,003	
Контроль (стрес)		2,17±0,070	
Дибунол	1,24	1,96±0,050*	10 ¹⁾
Адаптол	1,24	1,68±0,025*	23 ¹⁾
α-токоферол	1,24	1,87±0,037*	14 ¹⁾
Емоксипін	1,00	1,21±0,021*	44,3 ¹⁾
Сечовина	1,24	1,92±0,034*	11,6 ¹⁾

препаратами (α-токоферолом, дибунолом, сечовиною, емоксипіном).

Порівнювальний аналіз показав, що антиоксидантна активність (АОА) адаптолу на 30% вища, ніж у сечовини, яка була використана у концентрації, що у 1,7 раза вища за концентрацією адаптолу. Такий ефект свідчить про те, що в структурі молекули адаптолу знаходяться фрагменти сечовини, які обумовлюють властивості «пастки» супероксидрадикала. За цим показником адаптол перевищує активність α-токоферолу та дибунолу відповідно на 10% та 20% , але поступається емоксипіну на 15% (табл. 1). За зниженням АОА досліджувані препарати мають таку послідовність: емоксипін > адаптол > α-токоферол > дибунол > сечовина.

Дослідження антиоксидантних властивостей адаптолу за умов неферментативного ініціювання вільно-радикального окислення (ВРО) показало, що адаптол перевищує активність α-токоферолу, дибунолу, сечовини на 25%, 22% та 22% відповідно, але на 10,5% нижче емоксипіну. Тим більше, що останній використовувався в концентрації у 2,5 раза меншій за концентрацію адаптолу (табл. 2). Тобто за таких умов препарати розташовуються у

такій послідовності емоксипін > адаптол > сечовина > дибунол > α-токоферол.

Адаптол також виявляв АОА і за умов моделювання нітрозуючого стресу *in vitro* (зниження малонового діальдегіду – МДА на 22,6%). Подібний ефект адаптолу пов'язаний з його властивістю інгібувати супероксидрадикал (див. табл. 1) та, можливо, попереджувати утворення ONOO⁻. У цій модельній системі адаптол за активністю поступається емоксипіну, але перевищує дію α-токоферолу, дибунолу та сечовини (табл. 3): емоксипін > адаптол > α-токоферол > сечовина > дибунол.

Вивчення АОА адаптолу за умов окислювального стресу *in vitro* показало, що препарат гальмує окислювальну модифікацію білків головного мозку щурів.

Адаптол знижує утворення альдегідних продуктів окислення білка (при 270 нм) на 37% та карбоксильних (при 363 нм) кінцевих продуктів окислення білка на 30%. За цим показником адаптол перевищує α-токоферол, дибунол та сечовину, але поступається емоксипіну (табл. 4).

Крім цього, адаптол зменшує ступінь фрагментації білків головного мозку (при 254 нм, 272 нм, 280 нм) рівно ефективно з емоксипіном, але пере-

Вплив адаптолу на окислювальну модифікацію білків у тканинах мозку щурів при моделюванні окислювального стресу *in vitro*

Дослідні серії	Концентрація, мкМ	Продукти окислювальної модифікації білку у. е./г тканини		Ступень фрагментації білків у. е.		
		270 нм	363 нм	254 нм	272 нм	280 нм
Інтактна		3,91±0,06	11,2±0,016	0,30±0,011	0,188±0,003	0,385±0,009
Контрольна (стрес)		23,7±0,53	43,7±2,34	1,40±0,06	0,74±0,05*	3,12±0,012
Сечовина	1,24	22,9±0,61	41,5±2,87	1,50±0,07	0,72±0,05*	1,69±0,014*
Сечовина	3,00	19,0±0,44*	40,0±2,31	1,40±0,05	0,71±0,04*	0,96±0,010*
Адаптол	1,24	15,3±0,42*	30,4±0,98*	1,20±0,04*	0,70±0,03*	0,78±0,010*
Емоксипін	1,00	13,0±0,27*	22,1±0,92*	1,00±0,05*	0,70±0,04*	0,76±0,010*
α-токоферол	1,24	20,2±0,35*	34,6±1,23*	1,30±0,06	0,71±0,05*	0,83±0,010*
Дибунол	1,24	21,4±0,31*	35,8±1,17*	1,30±0,04	0,72±0,04*	0,85±0,010*

вищує активність α-токоферолу, дибунолу та сечовини (табл. 4): емоксипін = адаптол > α-токоферол > дибунол > сечовина.

Таким чином, у механізмі дії препарату «Адаптол» присутній прямий антиоксидантний ефект, який полягає у здатності пригнічувати активні форми кисню та за рахунок цього гальмувати пероксидацію не лише ліпідів, але й білків. За силою антиоксидантного ефекту адаптол перевищує α-токоферол, дибунол та сечовину, але поступається емоксипіну.

На закінчення необхідно підкреслити, що антиоксидантна активність різних антиоксидантів залежить від жиророзчинності, у внутрішньоклітинній та позаклітинній виливу, дії на рівні клітинної мембрани або клітинних органел, а також способу антиоксидантного захисту, виступаючи в якості «пастки» вільних радикалів або активаторів ферментів антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Таким чином, фармакологічна ефективність антиоксидантів багато в чому визначається тією ланкою, в якій відбуваються порушення регуляції процесів вільно-радикального окислення при конкретній патологічній ситуації.

Висновки

1. Адаптол має антиоксидантну дію.
2. За антиоксидантною (антиокислювальною) активністю, пригніченням неферментативного та нітронізуючого ініціювання ВРО адаптол перевищує α-токоферол, дибунол, сечовину та поступається емоксипіну.

3. Адаптол знижує кількість альдегідних та карбоксильних (кінцевих) продуктів окислення білків мозку при окисному стресі. За цим показником адаптол поступається емоксипіну, але перевищує α-токоферол, дибунол, сечовину.

4. Адаптол рівно ефективно з емоксипіном попереджує фрагментацію білків мозку при окисному стресі, але перевищує цю дію α-токоферолу дибунолу та сечовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громов Л.А., Дудко Е.Т.//ВіСН. фармакол. та фармації. – 2003.– №10. – С. 11-17.
2. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И., Мебикар. – М., 1990. - 45с.
3. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічне активних сполук при ініціюванні вільно ради кальних процесів у дослідях *in vitro*/ Ю. І. Губський, В.В. Дунаев, і.Ф. Беленічев та ін.: метод. рекомендації. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
4. Чугасова В.А.//Косметика и мед. – 1998. – №2. – С. 18-23,
5. Bernard E.A., Skolnik P., Bateson A.N., Sieghart W. //Pharmacol. rev. – 1998. – V. 50. – P. 291-313.
6. Doble A.//J. Psychopharmacol. – 1999. – V13, №4 (Suppl.48). – P. 11-20.
7. Haustaden A.//eur. Ceil biol. – 1998, – V.75 (Suppl.48). – P. 32-38.
8. Kotpi E.R., Muttilla M.J., Wisden W., Iuddens H.//Ann. Med. – 1997. – V.29. – P. 275-282.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко

"Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско" АМН Украины, г. Киев

Ключевые слова: **вариабельность ритма сердца, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, анксиолитики (адаптол).**

Вегетативные расстройства – одна из актуальных проблем современной медицины. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является количественным методом оценки механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (ВНС). Характер реакции организма на стресс зависит от исходного состояния регуляторных механизмов ВНС. Дисбаланс звеньев ВНС с повышением активности симпатической и угнетением парасимпатической части является одним из патогенетических механизмов возникновения нейроциркуляторной дистонии (НЦД), становления гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), возникновения сердечной недостаточности [1,9, 14].

Преобладание симпатической активности характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы, приводит к развитию тахикардии, сердечных аритмий, ишемии миокарда, гипертонических кризов [7, 11, 12].

Выявление перенапряжения и истощения регуляторных механизмов играет важную роль в предупреждении срыва адаптации и появления патологических отклонений и заболеваний.

Фармакологическая модуляция вегетативной активности и нормализация влияния ВНС на деятельность сердца может помочь снизить уровень стресса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В комплексной терапии таких больных применение анксиолитиков (транквилизаторов) может быть обосновано тем, что, помимо уменьшения невротической симптоматики, они обладают вегеторегулирующим действием на аппарат кровообращения. Из группы транквилизаторов для терапии больных, продолжающих работать и вести активный образ жизни, препаратом выбора может быть адаптол вследствие отсутствия у него миорелаксирующего действия, тормозящего влияния на мышление и способности вызывать сонливость. Известно, что адаптол оказывает благоприятное терапевтическое действие при выраженных вегетативных расстройствах, однако влияние его на параметры ВРС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не изучено.

Цель исследования – оценить показатели вариабельности ритма сердца у больных с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями и эффективность адаптола у больных с нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью с учетом фона вегетативной регуляции сердца.

Материал и методы

Обследовано 125 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 27 (21,6 %) пациентов с ИБС, 33 (26,4 %) - с ГБ, 20 (16,0 %) - с ИБС и ГБ и 45 (36,0 %) - с НЦД. Пациенты проходили обследование в отделении некоронарогенных заболеваний Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско. На момент обследования пациенты с ГБ постоянно принимали антигипертензивные препараты и имели уровень систолического (САД) артериального давления (АД) ниже 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст., антигипертензивная терапия у них не изменялась в течение месяца до начала исследования.

Всем пациентам выполняли общее клиническое обследование, рутинные лабораторные анализы, с помощью анкетирования проводили анализ жалоб.

Суточную ВРС у 80 больных исследовали с помощью компьютерной системы "Diacard" ("Сольвейг", Киев): в течение суток осуществляли непрерывную двухканальную регистрацию интервалов R-R с помощью автономного портативного регистратора. По окончании исследования результаты измерения интервалов R-R считывались и анализировались компьютерной программой. Суточное мониторирование ЭКГ и АД у 45 больных проводили с помощью аппарата "Meditech Cardio Tens" (Венгрия), анализировали полученные результаты с использованием компьютерной программы Medibase, показатели ВРС автоматически рассчитывались с частотой записи 5 мин. Электроды накладывали таким образом, чтобы получить отведения с максимальной амплитудой зубца R, что обеспечивало корректное распознавание комплекса QRS и анализ полученных данных [6].

В течение 24 ч до исследования больные воздерживались от кофе, спиртных напитков и лекарственных препаратов, влияющих на структуру ВРС.

Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуля-

ции и электрофизиологии [10] оценивали следующие временные индексы ВРС: стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов R-R в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средней продолжительности интервалов R-R в течение 5-минутных интервалов (SDANN), квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов R-R (rMSSD), процент последовательных интервалов R-R, разность между которыми превышает 50 мс (pNN50), среднее из стандартных отклонений средних значений продолжительности интервалов R-R на протяжении 5-минутных интервалов (SDNIDX). Увеличение величин временных параметров ВРС расценивали как усиление парасимпатического влияния, снижение - как активацию симпатического [6]. Рассчитывали отношение общего числа интервалов R-R к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью - триангулярный индекс или индекс напряжения (ИН).

Таблица 1

Анализ исходных временных и частотных показателей ВРС в группах больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Величина показателя ($M \pm m$) у больных с			
	ИБС	ИБС и ГБ	ГБ	НЦД
SDNN, мс	166±18	158±15	111±8*	128±5**
SDANN, мс	153±14	177±27	141±29	142±13
ИН, %	23,2±1,4	25,4±2,4	34,4±1,7*	27,2±1,4*
LF/HF, усл.ед.	2,21±0,18	2,68±0,37	3,58±0,70*	3,41±0,25**

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * - у больных с ИБС; ° - с ИБС и ГБ ($P < 0,05$).

Активность отделов ВНС дифференцировали с помощью спектрального анализа - определяли следующие частотные значения ВРС: мощность спектра области низких частот (0,05-0,15 Гц) - LF, отражающего преимущественно активность симпатического отдела ВНС, мощность спектра области высоких частот (0,15-0,40 Гц) - HF, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. Рассчитывали симпато-парасимпатический индекс - соотношение низко- и высокочастотных компонентов (LF/HF) - чувствительный показатель, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности.

По результатам суточного мониторинга АД рассчитывали средние значения САД и ДАД за сутки (САД_{ср.} и ДАД_{ср.}). Вариабельность для САД и ДАД в дневной (д) и ночной (н) периоды (соответственно ВСАД_д, ВСАД_н, ВДАД_д, ВДАД_н) рассчитывали как стандартное отклонение от соответствующих средних показателей АД.

По результатам анализа ВРС с учетом фона вегетативной регуляции 45 больных составили две группы лечения. В 1-ю включены 30 больных (14 - с НЦД, 16 - с ГБ), которым в течение 1 мес

назначали адаптол (мебикар производства компании "АО Олайнфарм", Латвия) 300 мг трижды в сутки, 2-ю группу составили 15 пациентов (7 - с НЦД, 8 - с ГБ), которые получали специально изготовленные плацебо таблетки адаптола трижды в сутки на протяжении 1 мес.

По результатам анкетирования все пациенты имели жалобы вегетативного характера: повышенную утомляемость, беспокойство, раздражительность, внутреннюю напряженность, частое проявление отрицательных эмоций при эмоциональном напряжении, снижение настроения, симптомы кардиалгии.

Обследование проводили до и через 1 мес приема адаптола или плацебо.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различия средних арифметических величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе исходных параметров ВРС у больных с ГБ и НЦД отмечено снижение общей активности ВНС (значений показателя SDNN), повышение ИН и преобладание тонуса симпатической нервной системы (увеличение значений показателя LF/HF) по сравнению с таковыми у пациентов с ИБС и больных с ИБС и ГБ (табл. 1), что свидетельствовало о наибольшем напряжении регуляторных систем у больных с ГБ и НЦД.

Таблица 2

Динамика временных и частотных показателей ВРС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Величина показателя в группах больных ($M \pm m$)			
	1-й		2-й	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	128±5	167±8°	132±10	130±13*
SDANN, мс	142±9	194±19°	147±11	127±12*
rMSSD, мс	27,4±2,0	37,4±4,0°	28,6±3,1	26,8±2,9*
SDNIDX	49,6±2,5	64,8±4,5°	56,7±4,2	50,9±4,4*
pNN50, %	4,21±0,73	6,76±1,43	4,32±1,28	5,83±1,32
LF, мс ²	656±87	890±150	688±118	816±157
HF, мс ²	229±35	456±87°	188±32	232±46*
LF/HF	3,24±0,30	2,28±0,22°	3,31±0,72	3,47±0,55*
TP, мс ²	2684±296	3194±405	2603±326	2994±477

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * - до лечения; ° - у пациентов 1-й группы ($P < 0,05-0,01$). То же в табл. 4.

После анализа исходных показателей среди обследованных были отобраны 24 пациента с ГБ и 21 - с НЦД с жалобами вегетативного характера и нарушением баланса ВНС с преобладанием тонуса

симпатической нервной системы, которые сформировали группы лечения.

Через 1 мес приема адаптола у большинства больных 1-й группы устранялись или значительно ослаблялись чувство тревоги, страха, эмоционального напряжения, повышенная утомляемость и раздражительность, улучшался сон, значительно уменьшалась частота кардиалгии. Треть больных отметили повышение психической устойчивости и физической выносливости в стрессовых ситуациях, подавление отрицательных эмоций, уменьшение колебания настроения.

Согласно данным анкетирования, приступы кардиалгии у больных провоцировались в большинстве случаев эмоциональными факторами. Уменьшение частоты кардиалгии под действием адаптола обусловлено, в первую очередь, психотропными эффектами, хотя антигипоксические свойства этого препарата, а также влияние на регуляцию кровообращения путем нормализации обмена катехоламинов в симпатoadренальной системе также имеют определенное значение в механизмах реализации терапевтического эффекта.

Средние величины временных и частотных показателей ВРС у больных обеих групп были сопоставимы (табл. 2). При анализе исходных показателей ВРС в обеих группах отмечено снижение временных показателей, в частности, низкие значения SDNN, что свидетельствовало о недостаточной суммарной ВРС. Снижение общей ВРС может быть связано не только с ростом симпатической активности, но и со снижением всех вегетативных влияний на сердце, что подтверждалось данными о снижении общей спектральной мощности (TP). Показатель LF/HF в обеих группах в начале исследования был высоким, что характеризовало смещение симпатопарасимпатического баланса в сторону преваляирования симпатического отдела ВНС.

Выявлены достоверные положительные изменения временных и спектральных показателей ВРС через 1 мес у больных, принимавших адаптол, в отличие от пациентов, получавших плацебо. Так, у больных 1-й группы достоверно увеличивалась общая вариабельность интервалов R-R (SDNN увеличивался в среднем на 30 % по сравнению с исходным, SDANN – в среднем – на 37%, SDNIDX – на 30%). Положительная динамика показателей ВРС на фоне лечения адаптолом свидетельствовала о благоприятном влиянии препарата на восстановление автономного баланса регуляции сердечной деятельности.

У лиц с повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС существует высокая вероятность появления адекватных изменений показателей гемодинамики при психоэмоциональном напряжении, тогда как у лиц с повышением тонуса симпатического отдела ВНС – высокая вероятность избыточной прессорной реакции при психоэмоциональном напряжении.

У больных, получавших адаптол, отмечено также изменение спектральной структуры ритма сердца: имелась тенденция к увеличению общей

мощности колебаний, колебаний в области спектра LF и HF. Повышение активности парасимпатического отдела ВНС подтверждалось достоверным увеличением показателя rMSSD (в среднем на 37 %, $P < 0,05$). При этом компонента HF сердечного ритма увеличивалась в большей степени (в среднем на 99 %), чем компонента LF (в среднем на 36 %), и достигала достоверных различий по сравнению с исходным значением. Соотношение LF/HF достоверно уменьшилось в среднем на 30 %, что свидетельствовало о смещении вегетативного баланса в сторону увеличения тонуса парасимпатического отдела ВНС. Данный факт можно оценить позитивно, поскольку он свидетельствует о нормализации баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

У больных с ГБ (группа 1А, $n=16$) и НЦД (группа 1Б, $n=14$), принимавших адаптол, были проанализированы средние показатели ВРС. Исходные временные и частотные показатели в группах достоверно различались и свидетельствовали о большей степени выраженности дисфункции ВРС у больных с ГБ по сравнению с больными с НЦД (табл. 3).

Через 1 мес применения адаптола показатели ВРС увеличивались в обеих группах больных, причем в большей степени у больных с ГБ, в результате чего в конце лечения показатели ВРС у пациентов с ГБ и НЦД достоверно не отличались. Так, показатель SDNN у больных подгрупп 1А и 1Б увеличился в среднем соответственно на 30 и 23 %, SDNIDX – на 24 и 22 %, LF/HF – соответственно на 43 и 29 %.

При анализе показателей суточного мониторинга АД у больных с ГБ оказалось, что, несмотря на оптимальный контроль уровней САД и ДАД в течение суток, у больных с ГБ имелись достоверно повышенные величины ВСАД и ВДАД в ночное время (табл. 4). Известно, что помимо абсолютных значений АД, вариабельность АД является важной детерминантой поражения органов-мишеней. Существуют не прямые доказательства того, что увеличение вариабельности АД неблагоприятно влияет на количество сердечно-сосудистых осложнений и смертность [8, 16].

Применение адаптола в течение 1 мес позволило скорректировать выявленные нарушения, что сопровождалось достоверным уменьшением вариабельности САД и ДАД в ночной период в среднем соответственно на 20 и 28 %. В группе больных, получавших плацебо, через 1 мес не отмечено нормализации рассматриваемых показателей.

Таким образом, прослеживается связь снижения вариабельности АД с уменьшением симпатического и повышением парасимпатического влияния ВНС на деятельность сердца.

Современная медицина располагает неопровержимыми клиническими и экспериментальными доказательствами взаимосвязи и единства психических и соматических функций. У больных с ГБ преобладающими нервно-психическими нарушениями являются тревожность, депрессия и рас-

Таблица 3

Динамика временных и частотных показателей ВРС у больных с ГБ и НЦД под влиянием адаптола

Показатель	Величина показателя ($M \pm t$) в подгруппах больных			
	1 А		1 Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	118±7	154±9°	142±9*	175±15°
SDANN, мс	131±10	173±21°	141±11	212±33°
SDNIDX	45,1±2,5	55,7±3,3°	57,2±4,0*	69,6±6,9
LF, мс ²	469±60	506±76	846±172	1261±315
HF, мс ²	149±20	292±48°	307±65	565±184
LF/HF	3,89±0,50	2,23±0,23°	2,86±0,41*	2,02±0,30°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в группе 1А; ° – до лечения ($P < 0,05-0,01$).

Таблица 4

Динамика параметров суточного профиля АД у пациентов с ГБ и НЦД под влиянием адаптола

Показатель	Величина показателя ($M \pm t$) в группах больных			
	1-й		2-й	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД ср., мм рт.ст.	129±4	129±5	127±2	125±4
ДАД ср., мм рт.ст.	79,6±3,0	82,0±3,2	79,4±3,3	80,1±2,8
СИДАД, мм рт.ст.	17,2±1,5	11,0±1,8*	18,3±2,5	16,6±3,8
ВСАДд, мм рт.ст.	12,3±1,1	13,0±1,2	13,8±0,9	12,8±1,0
ВДАДд, мм рт.ст.	9,0±0,8	9,5±0,7	10,4±0,8	10,5±0,8
ВСАДн, мм рт.ст.	12,2±0,9	9,7±0,8*	11,6±1,4	12,3±1,5
ВДАДн, мм рт.ст.	9,9±0,6	7,1±0,8*	9,9±1,5	10,1±1,1°

стройства ВНС, которые коррелируют с возрастом больных и длительностью заболевания [2]. Для больных с НЦД также характерен высокий уровень нервно-психической неустойчивости и затруднения социально-психологической адаптации. Оптимальная клиническая концепция заболевания должна включать учет как психической, так и соматической симптоматики, что является обоснованием применения анксиолитиков (транквилизаторов), обладающих психотропным и вегеторегирующим действием.

Анализ ВРС позволяет в достаточной степени оценить параметры, характеризующие влияние ВНС на структуру ритма сердца [4, 5, 15]. Снижение ВРС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является прогностически неблагоприятным фактором, определяющим риск внезапной смерти и прогрессирование болезни [3, 13].

Таким образом, для больных с ГБ с контролируемым АД и НЦД характерно изменение неинвазивных маркеров сердечно-сосудистой автономной регуляции в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС. Возникновение симпато-парасимпатического дисбаланса, проявляющегося большим снижением парасимпатической активности, – закономерная реакция на стресс симпатоадреналовой системы.

Назначение адаптола в комплексной терапии у больных с ГБ и НЦД способствовало коррекции нейрогуморальных нарушений, увеличению параметров ВРС, уменьшению активности симпатического отдела ВНС, восстановлению баланса ВНС и нормализации вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Литература

1. Амосова Е.Н., Бойчак М.П., Сидорова Л.Л. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимо-

связь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью // Серце і судини. - 2003. - № 4. - С. 88-95.

2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. - М.: Медицина, 1998. - 740 с.

3. Воронков Л.Г., Богачова Н.В. Вариабельність ритму серця та і прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 2. - С. 49-52.

4. Жаршов О.Й., Сороювський М.С., Черняка-Ройко У.П. Холтеровське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання // Укр. кардіол. журн. - 2004. - №1. - С. 122-132.

5. Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. - К., 2002. - 192 с.

6. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. - М.: Медпрактика, 2000. - 216 с.

7. Рябыкина Г.В., Соколев А.В. Вариабельность ритма сердца. - М.: Медицина, 1998. - С. 78-82.

8. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Граніч В.М. та ін. Значення добового моніторування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. - К., 2002. - 28 с.

9. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 475-482.

10. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 354-381

11. Lucini D., Mela G.S., Malliani A. et al. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability // *Circulation*. - 2002. -Vol. 106.-P. 2673-2679.
12. Lucini D., Norbiato G., Clerici M. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans//*Hypertension*. -2002. - Vol. 39. - P. 184-188.
13. Singer D.H., Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death // *Heart rate variability* / Eds. M. Malik, A.J. Camm Armonk. - N.-Y: Futura Publishing Company Inc. - 1995. - P. 429-448.
14. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study// *Hypertension*. - 1998. - Vol. 32. - P. 293-297.
15. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. -1996.-Vol. 93.-P. 1043-1065.
16. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics.-New Jersey: Humana Press, 2001.-308 p.

Heart rate variability as a parameter of function of autonomic nervous system in patients with cardiovascular diseases

V.N. Kovalenko, E.G. Nesukay, E.V. Dmitrichenko

Heart rate variability as a parameter of autonomic function was determined in 125 patients with cardiovascular diseases. Efficacy of adaptol in correction of autonomic impairment in patients with cardioneurosis and arterial hypertension was determined. 45 patients (25 with cardioneurosis and 20 with arterial hypertension) were examined by methods of Holter ECG monitoring with heart rate variability analysis and ambulatory blood pressure monitoring before and 1 month after the treatment with adaptol (the 1st group) or placebo (the 2nd group). In both group before the treatment we revealed reduced heart rate variability with increased sympathetic activity. Treatment with adaptol during 1 month promoted normalization of sympathetic and parasympathetic balance, also in hypertensive patients with optimal blood pressure control. It decreased activity of sympathetic and increased parasympathetic autonomic nervous system influences on heart rate. This allows to use adaptol in given categories for correction of raised sympathetic autonomic arm activity.

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ: СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Потяженко М. М.¹, Невойт Г. В.¹, Люлька Н. О.¹, Берук О. В.²

У статті обґрунтована необхідність діагностики та лікування депресивних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця, представлені результати власних досліджень ефективності і переносимості препарату адаптол у хворих на ішемічну хворобу серця з депресивними розладами.

1 – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

2 – Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, депресія, адаптол.

На сьогоднішній день в Україні формується проблема психічного нездоров'я населення. Особливістю ситуації, що склалася, можна вважати не лише зростання в 1,2 рази (з 222,3 до 248,2 на 100 тис. населення з 1993 року) врахованої розповсюдженості психічних розладів, а й те, що значний відсоток в структурі складають не психічні порушення, що переважна частина населення країни перебуває в стані хронічного психічного дискомфорту. Згідно з результатами останніх досліджень, лише 20% громадян України «відчують себе щасливими». За цим показником наша країна займає одне з останніх місць в світі (поступаючись місцем окремим найбільш розвинутим країнам, тому що почуття щастя слабо залежить від матеріального благополуччя). Такий дискомфорт ще не є психічним розладом, але й не дає можливості вважати людей, що знаходяться в такому стані, здоровими (ВООЗ визначає здоров'я не тільки як відсутність хвороби, а як стан тілесного та душевного благополуччя). Зазначена проблема визначає не лише особливості роботи психіатричної служби в Україні. Насамперед, вона актуальна в практиці лікаря-інтерніста: оскільки більшість пацієнтів звертається саме до лікарів соматичного профілю, лікується та спостерігається ними. Особливості психоемоційного стану хворого як психосоматична складова патогенезу впливає на пере-

біг багатьох захворювань, перш за все, серцево-судинної системи і, зокрема, ішемічної хвороби серця (ІХС). Встановлено, що депресивні стани несприятливо впливають на перебіг і прогноз ІХС. Так, депресія після гострого інфаркту міокарда може бути прирівняна до такої прогностичної ознаки летального наслідку, як ступінь недостатності кровообігу (класифікація Killip); доведений більший ризик смертності після аорто-коронарного шунтування серед пацієнтів із перед- і післяопераційною депресією — 12,5% проти 2,2% за відсутності [1-4, 6].

Враховуючи вищевикладене, а також велику значимість медико-соціальних питань, пов'язаних із значними розповсюдженістю та захворюваністю на ІХС – смертністю, якістю життя, працездатністю, економічними витратами на лікування, соціальну реабілітацію [2], метою дослідження було оптимізувати лікування хворих на ІХС шляхом удосконалення диференційованого призначення комплексної терапії з включенням ансіолітичних засобів, зокрема адаптолу.

Об'єкт та методи дослідження

Під час планового стаціонарного лікування здійснено скринінгове обстеження 186 хворих (134 чоловіків, 52 жінки), середній вік $69,6 \pm 3,4$ роки, з верифікованим діагнозом ІХС: стенокардія напруги

Основні симптоми	Додаткові симптоми
Пригнічений настрій (без залежності від ситуації); Зниження інтересів і здатності відчувати задоволення; Зниження енергії і підвищена втомлюваність.	Зниження концентрації уваги, нездатність зосередитись; Занижена самооцінка і відчуття невпевненості у собі; Ідеї провини та самоприпинення; Песимістичне бачення майбутнього; Думки про смерть, самогубство або самоураження, що повторюються; Порушення сну; Порушення апетиту.
Обов'язково 2-3 симптоми	Обов'язково 2-4 симптоми
Тривалість не менше двох тижнів	

Рис. 1. Критерії депресивного епізоду за МКХ-10 (F32)

I-II функціональний клас, кардіосклероз атеросклеротичний и післяінфарктний (19%), на предмет виявлення депресії: 1) тестування за скринінговим опитувальником виявлення розладів депресивного стану (Краснов В.Н., 2002) — послідовна діагностична оцінка проводилась серед пацієнтів, анкети яких містили позитивні відповіді не менш ніж на три будь-які запитання, позитивні відповіді на 4-е та 5-е запитання одночасно, позитивну відповідь на 6-е або 7-е запитання (ізолювано або влюбій комбінації); 2) напівструктуроване клінічне інтерв'ю на підставі критеріїв депресивного епізоду МКХ-10 (рис. 1).

Хворих, у яких було виявлено депресію, в залежності від призначеної терапії розподілили на групи: I (основна) група (n=31) у складі базисної терапії отримувала анксиолітичний препарат адаптол («Олайнфарм», Латвія) в добовій дозі 1000 мг у два прийоми вранці і ввечері після їжі протягом 28 днів, II (контрольна) група (n=35) — плацебо. Адаптол призначався як засіб із широким спектром психотропного впливу — „денний” транквілізатор із вираженою анксиолітичною/протитривожною активністю, близький природним метаболітам пуринового обміну — біциклічна сполука молекул сечовини (2,4,6,8-тетраметіл-2,4,6,8-тетраазобіцикло (3,3,0) октадіон-3,7), якому не притаманна побічна дія, і який має високий профіль безпечності [5], інші психотропні/седативні засоби не застосовувались.

Базисна терапія включала модифікацію способу життя, призначення в загальнодовизначених дозах антиагрегантної (ацетилсаліцилової кислоти), антиангінальної терапії (іzosорбїду-5-мононітрат, три-метаїдїну), β-блокатора (біспрололу), статинотерапії (сімвастатину), фармакологічного контролю артеріального тиску, гепатопротектора (урсодезоксіхолової кислоти) — за показанням.

У хворих в динаміці дослідження додатково оцінювались клінічні прояви захворювання за бальною системою, вегетативний статус за результатами обстеження з використанням анкет «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» та «Схема дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень» (Вейн А.М., 1996). До і в ході лікування кожні сім днів здійснювалось дослідження особливостей емоційно-особистого

стану шляхом тестування за шкалою проявів тривоги — опитувальник Тейлора [3, 5].

Проводився математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Вірогідність відмінностей оцінювалась за допомогою критеріїв Ст'юдента.

Результати досліджень і обговорення

За результатами скринінгу депресивні розлади виявлено у 65 осіб (57 чоловіків, 8 жінок), середній вік $65,4 \pm 4,6$ років, що становить 34,9% від загальної кількості обстежених хворих.

До лікування: ознаки вегетативної дисфункції діагностовано у 59 (90,8%) хворих; при тестуванні за Тейлором у 44 (67,7%) пацієнтів встановлено високий рівень тривожності, у 10 (15,4%) — дуже високий, у 11 (16,9%) — середній із тенденцією до високого. При цьому у 38 (58,5%) хворих спостерігалось домінування соціальної напруженості, у 50 (76,9%) в анамнезі мали місце систематичні психотравмуючі ситуації, які у ряді випадків мали тяжковирішальний характер або формувались по типу каскаду стресів. Домінували конфлікти, пов'язані із соціальними питаннями, а також побутові проблеми. Зазначене відіграло суттєву роль у формуванні особистих розладів тривожного кластера психічної сфери, та могло слугувати як причинним фактором виникнення депресії, так і погіршувати перебіг ІХС у даних пацієнтів.

В динаміці лікування хворих основної групи, що отримували у складі терапії адаптол, була зареєстрована вірогідна редукція тривожного компоненту, що корелювало з ослабленням виразності вегетативної симптоматики і клінічними проявами ІХС. Найбільш виразна протитривожна дія відмічалась близько 14-го дня лікування, що, можливо, пояснюється особливостями реалізації механізмів фармакологічної дії препарату: необхідний час для впливу на субстрат — на структурно-функційні елементи нейронів.

У хворих контрольної групи, що отримували плацебо, вірогідної динаміки з боку психоемоційного статусу не встановлено. Частково деяке зменшення тривожності у хворих II групи може пояснюватись як покращенням загального стану внаслідок ефективності основної базисної терапії, так і «ефектом плацебо».

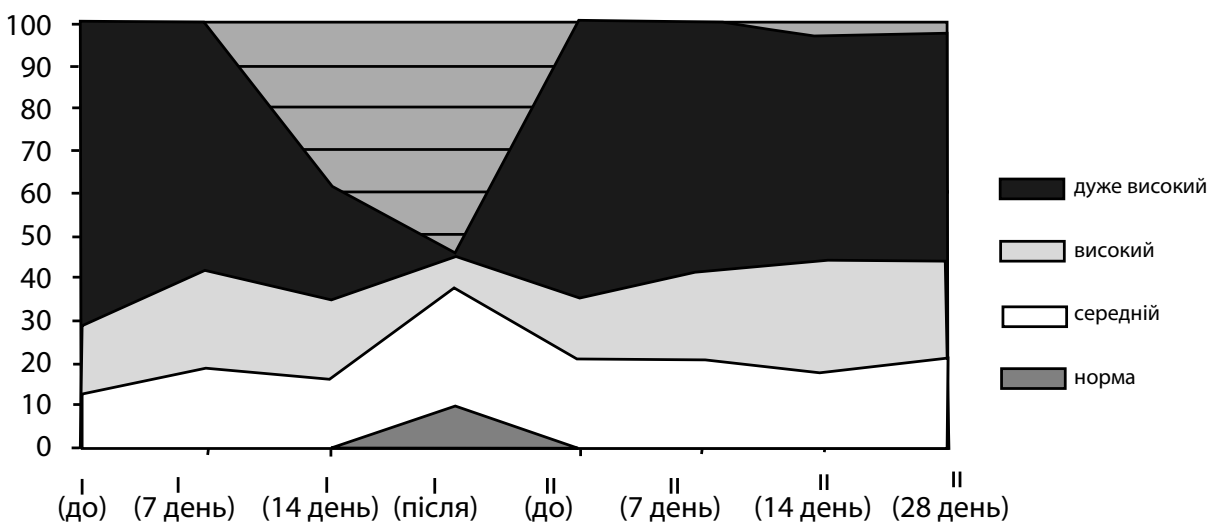


Рис. 2. Редукція рівня тривожності за шкалою Тейлора у динаміці

Рис. 2 відображає зміни загального рівня трижовності по групах та динаміку змін вкладу її ступеню виразності в динаміці лікування.

Висновки

1. Препарат адаптол («Олайнфарм», Латвія) при лікуванні хворих на ІХС з депресивними розладами виявляє виражену протитривожну дію, вегетостабілізуючий ефект.

2. Включення адаптолу в комплексну терапію хворих на ІХС з депресивними розладами підвищує ефективність лікування, покращуючи клінічний стан хворих.

Беручи до уваги позитивний ефект доповнення базисної терапії ІХС адаптолом, а також враховуючи високий профіль його безпечності (відсутність можливості фармакологічних інтеракцій з іншими соматотропними засобами), у тому числі у осіб похилого віку [5], даний препарат може бути рекомендовано для більш широкого застосування в кардіології для тривалої корекції емоційного статусу пацієнта. Результати дослідження можна оцінювати як такі, що мають значну практичну цінність, оскільки питання підвищення ефективності лікування ІХС і депресивних розладів актуальні для значної частини населення України.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше більш глибоке вивчення профілю особистості хворих на ІХС на сучасному етапі, оцінка кореляційних зв'язків між психотропною дією адаптолу та його впливом на інші фактори ризику ІХС, а саме на потребу до куріння (у хворих-курців), порушення харчової поведінки.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Потяженко М.М., Невойт А.В., Люлька Н.А., Берук О.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, адаптол.

В статье обоснована необходимость диагностики и лечения депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца, представлены результаты собственных исследований эффективности и переносимости препарата адаптол у больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами.

Література

1. Агеенкова Е.К. Психологические факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний // Актуальные проблемы теоретической и практической психологии в свете идей Л.С.Выготского. — Минск: БГПУ, 2006. — 160 с.
2. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування // Український кардіологічний журнал. — 2007. — №5. — С 8-11.
3. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця: ТОВ «Консоль», 2005. — 32 с.
4. Концепція Державної цільової комплексної Програми розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на 2006-2010 роки // на веб-сайті МОЗ України: www.moz.gov.ua/ua/main/docID=5561
5. Скрыпник И.Н., Невойт А.В., Берук О.В. Оценка эффективности применения адаптола в комплексном лечении больных с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, соматоформной вегетативной дисфункцией // Вісник проблем біології і медицини. — 2007. — №4. — С. 151-156.
6. Depression with irritability in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the cardiologist's role / Fraguas J.r., ramadan Z.b., Pereira A.M., Wajngarten M. // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2000. - Vol. 22(5). — P. 365-374

OPTIMIZATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLEX THERAPY: STRATEGY, DIAGNOSIS AND CORRECTION OF DEPRESSIONS.

Potiazhenko M.M., Nevoyt A.V., Liulka N.A., Beruk O.V.

Key words: ischemic heart disease, depression, adaptol.

The paper has grounded the importance of diagnostics and correction of depressions in patients with ischemic heart disease, based on the studies the effectiveness of Adaptol for the ischemic patients with depressions and their tolerance to the drug.

КОРРЕКЦИЯ АДАПТОЛОМ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Лапшина Л. А., Кравчун П. Г., Шевченко О. С.

Харьковский национальный медицинский университет

Известно, что постинфарктный период сопровождается психосоматической патологией. У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, невротические, тревожные и тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 4 раза чаще, чем в общей популяции, уровень смертности у этих больных в 2–6 раз выше. Для лечения тревожных расстройств патогенетически обосновано назначение анксиолитических препаратов, которые уменьшают невротические расстройства, обладают вегеторегулирующим действием.

Целью настоящей работы явилось у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, определить клиническую эффективность адаптола в коррекции качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, его влияния на биохимические показатели (липидный спектр, уровни глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинин крови), оксидативный стресс. Исследования показали, что адаптол у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом способствует не только улучшению психосоматического статуса, но и уменьшению частоты приступов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению метаболического профиля, что позволяет считать целесообразным его назначение в комплексной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: адаптол, постинфарктный кардиосклероз, качество жизни, гемодинамика, липидный спектр, оксидантный стресс.

Клиническое течение и прогноз постинфарктного кардиосклероза (ПКС) прежде всего определяются процессом постинфарктного ремоделирования миокарда и его осложнениями сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, повторными инфарктами, внезапной смертью. Наряду с кардиальной симптоматикой в постинфарктном периоде немаловажное значение имеет психосоматическая патология, связанная с расстройствами адаптации к стрессовой ситуации — перенесенному инфаркту миокарда. В данной ситуации психосоматические расстройства включают соматическую патологию, усиленную тревожными, тревожно-фобическими, депрессивными нарушениями, а также патологию, дублированную атрибутивными соматоформными расстройствами [1, 2]. У больных, перенесших инфаркт миокарда, отмечаются тревожно-астенические, тревожные, тревожно-фобические, а также депрессивные состояния с фобическими, истероидными, абсессивно-ипохондрическими включениями [2-5]. Невротические расстройства у больных, перенесших ОИМ, не только снижают качество жизни и социальное функционирование пациентов, но и способствуют клиническому утяжелению течения постинфарктного периода. Так, у пациентов, перенесших ОИМ, невротические, тревожные и тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 4 раза чаще, чем в общей популяции, уровень смертности у этих больных в 2-6 раз выше [6-12]. Данные метаанализа 22 клинических исследований показали, что депрессия в постинфарктном периоде в 2-2,5 раза повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а смертность в течение 6 месяцев после

перенесенного ОИМ у пациентов с депрессией в 3,5 раза превышает таковую у больных без нее [13, 14]. Неблагоприятные эффекты хронической тревоги и депрессии обусловлены включением ряда нейрогуморальных механизмов: гиперкортизонемией, симпато-адреналовой стимуляцией и ослаблением тонуса парасимпатической системы, дисфункцией эндотелия, нарушением функции тромбоцитов, повышением цитокинов, активацией иммунновоспалительных механизмов. Эти нарушения приводят к усилению атерогенеза, снижению вариабельности сердечного ритма, снижению порога желудочковых аритмий, провокации острых коронарных событий, повышению риска сердечно-сосудистой смерти [13]. Задача кардиолога — активное воздействие на ранних этапах психосоматических нарушений, неглубоких расстройствах, к которым могут быть отнесены невротические, тревожно-астенические и тревожные симптомы. Их можно рассматривать как в качестве самостоятельных проявлений соматогений, так и в качестве предстadium депрессивных расстройств, создающих неблагоприятный коморбидный фон постинфарктной реабилитации [15]. Для лечения тревожных расстройств патогенетически обосновано назначение анксиолитических (противотревожных) препаратов, которые уменьшают невротические расстройства, обладают вегеторегулирующим действием. Все транквилизаторы можно разделить на 2 группы: «типичные» и «атипичные» [16-19]. К «типичным» относятся производные 1,4-бензодиазепа, которые помимо способности снимать тревогу, напряжение, страхи обладают нежелательными свойствами миорелаксации, сонливости, нарушения внимания и

координации движений. В группу «атипичных» транквилизаторов относится адаптол (мебикар), который имеет анксиолитические свойства, не вызывает миорелаксацию, мнестических расстройств, нарушений реакции, чем выгодно отличается от «типичных» транквилизаторов [20-29].

Цель настоящей работы — определить клиническую эффективность адаптола в коррекции качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, его влияния на биохимические показатели (липидный спектр, уровни глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинин крови) и оксидативный стресс у больных, перенесших ОИМ.

Материалы и методы

Обследовано 70 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПКС) в возрасте от 39 до 65 лет (в среднем $56,2 \pm 1,8$ года), из них 52 — мужчины ($54,1 \pm 3,2$ года) и 18 — женщин ($57,3 \pm 2,7$ года), перенесшие Q-инфаркт миокарда не менее 3 месяцев назад (от 3 месяцев до 4 лет).

Гипертоническая болезнь диагностирована у 25 больных, сахарный диабет II типа компенсированный — у 13 больных, стенокардия стабильная I—III ФК — у 63 пациентов (I ФК — у 16 больных, II ФК — у 32 и III ФК у 15 пациентов), фибрилляция предсердий, постоянная форма у 18 больных, хроническая аневризма сердца — у 21 больных; практически у всех пациентов определялись признаки ХСН I — II А ст. с сохраненной систолической функцией. Диагноз ПКС подтверждался данными анамнеза, ЭКГ, ЭХОКГ. Критериями включения явилось наличие психосоматической патологии: высокого уровня личностной тревоги, тревожно-астенические, тревожно-фобические состояния. Критериями исключения были ХСН II Б-III ст., неконтролируемая артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата сердца, ХОЗЛ, бронхиальная астма, нарушения функции печени, почек, онкологические заболевания, анемия. В зависимости от проводимой терапии были выделены две группы: первая группа (40 больных) помимо стандартной терапии ПКС (нитраты, ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, дезагреганты, статины, триметазидин) получали анксиолитик и адаптоген адаптол (мебикар производства компании АО «Олайнфарм» Латвия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Второй группе контроля назначалась стандартная терапия, вместо адаптола — специально изготовленное плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 1 месяца, до и после лечения проводились обязательные клинические лабораторные и функциональные исследования, а также специальные исследования качества жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, липидного спектра и оксидативного стресса. Оценка качества жизни проводилась по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью» [30, 31], а также при помощи русской версии шкалы SF-36 [29, 32]. Толерантность к физической нагрузке определялась по тесту с 6-минутной ходьбой [25]. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с

помощью прибора Medltech АВРМ — 2/М (фирмы Meditech, Венгрия), работающих по осциллометрическому принципу. Определение интенсивности СРО в сыворотке крови проводилось методом биохимиллюминесценции, индуцированной пероксидом водорода с определением I_{max} (количество продуктов перекисного окисления в субстрате, свидетельствующее о прооксидантной активности) и I_{кон} (количество не прореагировавших с индуктором продуктов окисления, которое отражает состояние антиоксидантного резерва в субстрате). Изменение характеристик ХЛ сыворотки крови проведено на квантометрической установке ФЭУ-140. Липидный спектр (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ХСЛПВП, ТГ) определяли набором реактивов «Cholesterol lignicolor» (АО Лабораторная диагностика) на иммуноферментном микроспектрофотометре «Stat Fax 303 Plus». Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета статистических программ Excel, достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В первой группе больных с ПКС через 1 месяц лечения адаптолом отмечалось уменьшение чувства тревоги, внутреннего напряжения, раздражительности, возбудимости, эмоционального напряжения, улучшался сон, повышалась работоспособность. Во второй группе больных, получавших стандартную терапию, редукция невротических симптомов была значительно меньше. Результаты количественной оценки качества жизни с помощью русской версии вопросника SF-36 до и после лечения в сравниваемых группах представлены в табл. 1. В группе больных ПКС, леченных адаптолом, в результате лечения достоверно увеличились показатели физического функционирования (PF), физического ролевого функционирования (RP), физической боли (BP), общего здоровья (GH), отражающие физический компонент здоровья, а также наблюдалось улучшение по шкалам жизненной силы (VT), эмоционально-ролевого функционирования (RE) и ментального здоровья (MH), которые представляют психологические компоненты здоровья. У больных ПКС, получавших стандартную терапию без адаптола, достоверно увеличивались только составляющие физического здоровья (PF, RP, BP, GH) и незначительно — психологического статуса. В обеих группах показатель социального функционирования (SF) практически не изменился. Таким образом, включение адаптола в стандартную терапию ПКС способствует повышению психической устойчивости к стрессовой ситуации и улучшению психологической адаптации больных, перенесших инфаркт миокарда. У большинства больных, перенесших ОИМ, наблюдалась стенокардия I—III ФК, суммарный ФК стенокардии до лечения в первой и второй группах составил 2,15 и 2,12 соответственно. После проведения терапии в первой группе ФК стенокардии понизился до 1,75, во второй до 1,9. Положительный антиангинальный эффект адапто-

Таблица 1

**Динамика качества жизни и толерантности к физической нагрузке
у больных с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости
от терапии адаптолом (M±m)**

Шкалы SF-36	Первая группа (с адаптолом), n=40		Вторая группа (без адаптола), n=30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическое функционирование (PF)	41,8±1,64	46,6±1,5	40,4±1,81	46,1±1,52
	p<0,05		p<0,05	
Физически-ролевое функционирование (RP)	28,4±1,55	34,5±1,58	29,1±1,31	35,3±1,12
	p<0,01		p<0,01	
Физическая боль (BP)	42,1±2,6	53,4±1,3	40,8±1,52	54,2±1,07
	p<0,05		p<0,01	
Общее здоровье (GH)	37,4±1,09	47,1±1,17	35,8±1,53	44,5±1,41
	p<0,001		p<0,01	
Жизненная сила (VT)	38,6±1,43	47,4±1,08	37,8±1,19	40,6±1,07
	p<0,01		p>0,05	
Социальное функционирование (SF)	34,4±1,65	35,8±1,14	34,3±2,3	36,7±1,74
	p>0,05		p>0,05	
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	32,11±1,83	41,87±1,09	33,6±1,3	37,2±1,01
	p<0,01		p>0,05	
Ментальное здоровье (MH)	48,1±2,1	59,6±1,04	47,6±1,48	50,3±2,4
	p<0,01		p<0,05	
Тест 6-минутной ходьбы (м)	338,7±18,6	423,3±13,1	330,6±11,7	400,9±19,2
	p<0,05		p<0,05	
Миннесотский опросник КЖ у больных с ХСН (баллы)	47,6±2,9	30,7±2,1	45,3±3,1	38,4±2,6
	p<0,01		p<0,05	

ла наблюдался за счет уменьшения частоты приступов стенокардии, возникших после психоэмоциональных нагрузок, при стенокардии физического напряжения различий между переносимостью нагрузки больными, получавшими адаптол и без адаптола не было. У всех пациентов с ПКС, включенных в исследование, определялись признаки ХСН I—II А ст. По результатам теста 6-минутной ходьбы в обеих группах в течение 1 месяца лечения происходило увеличение толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует достоверное увеличение прохождения дистанции в течение 6 минут (табл. 1). Вместе с тем, расстояние, которое проходили пациенты 1 группы, увеличивалось на 25,14%, во второй группе — на 19,04%, что свидетельствует об улучшении адаптации к физической нагрузке у пациентов, принимавших адаптол. По данным «Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН» уровень качества жизни достоверно улучшался в обеих группах, однако в группе адаптола позитивные изменения происходили на 36,2% за счет физической и эмоциональной сферы, в группе получавших только стандартную терапию — на 17,9% в основном за счет улучшения физических показателей. Представленные результаты демонстрируют, что включение адаптола в стандартную терапию больных, перенесших инфаркт миокар-

да, способствует оптимизации не только психологического статуса, но и улучшает соматическое состояние, качество жизни, процесс постинфарктной реабилитации. Гипертоническая болезнь входит в классическую семерку психосоматозов [1, 2], психопатологические расстройства невротического типа выявляются у 45 - 80% больных ГБ. Наиболее часто при ГБ наблюдается высокий уровень тревоги, который отражает дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического отдела нервной системы [1, 2]. ГБ, являясь классическим фактором риска ИБС, у больных с ПКС имеет аддитивное значение в формировании патологического дезадаптивного постинфарктного ремоделирования миокарда и его последствий. И, несомненно, у пациентов ПКС в сочетании с ГБ имеет место синергизм психосоматических расстройств, интегральным функциональным показателем которого являются суточные колебания АД. Больные ПКС с ГБ получали антигипертензивную терапию с адекватным контролем показателей АД в обеих группах, вместе с тем, включение адаптола в дополнение к антигипертензивной терапии больных ПКС с ГБ сопровождалось более выраженной позитивной динамикой значений вариабельности САД и ДАД в дневной и ночной период в сравнении с группой плацебо (табл. 2). Так, в первой группе показате-

Таблица 2

Динамика показателей суточного мониторирования АД, липидного спектра, антиоксидантной активности в зависимости от лечения адаптолом (M±m)

Показатели	Первая группа (с адаптолом), n=40		Вторая группа (без адаптола), n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД ср., мм рт. ст	149,2±3,1	121,6±3,2**	151,3±2,6	120,4±4,1**
ДАД ср., мм рт. ст	97,5±24	81,3±1,8*	96,8±3,1	82,2±1,14*
ЧСС ср., в 1 мин.	81,3±4,1	69,8±2,6*	83,2±2,8	70,6±3,1*
САД д., мм рт. ст	166,9±4,8	136,8±3,5**	158,3±1,6	134,4±2,2**
ДАД д., мм рт. ст	101,1±3,8	83,4±2,6*	108,3±4,2	82,3±3,01*
ВСАДд., мм рт. ст	16,5±1,0	13,4±0,96*	15,9±0,86	14,3±0,91
ВДАДд., мм рт. ст	13,8±0,51	11,08±0,52*	13,7±1,1	12,2±0,58
САД н., мм рт. ст	136,6±3,1	114,0±2,8**	129,6±2,6	109,8±3,4**
ДАД н., мм рт. ст	91,6±4,3	79,8±3,7**	93,1±2,8	82,4±4,1*
ВСАДн., мм рт. ст	12,8±2,03	10,6±0,98*	13,8±1,08	11,9±0,56
ВДАДн., мм рт. ст	8,54±0,51	7,11±0,74*	8,29±0,93	7,43±0,66
ОХС, ммоль/л	6,11±0,27	5,09±0,14*	6,17±0,24	5,45±0,20*
ХСЛПНП, ммоль/л	3,22±0,31	2,41±0,18*	2,96±0,11	2,64±0,09
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,99±0,05	0,82±0,04	1,02±0,03	0,95±0,09
ТГ, ммоль/л	1,78±0,16	1,46±0,14*	1,75±0,18	1,51±0,11
ХСЛПВП, ммоль/л	1,21±0,13	1,62±0,11	1,34±0,07	1,58±0,15
Imax, имп/сек	3345±118	2242±125*	3161±115	2383±120*
Икон, имп/сек	418±35	549±42*	409±40	507±34

Примечание. * p < 0,05; ** p < 0,01 в сравниваемых группах до и после лечения

ли ВСАДд и ВДАДд снижались на 23,1% и 27,5%, во второй — на 11,2% и 12,3% соответственно; значения ВСАДн и ВДАДн в группе ПКС, получавшей адаптол, снижались на 20,7% и 20,1%, в группе плацебо — на 15,9% и 11,6% соответственно. В. Н. Коваленко и соавт. получены аналогичные данные при лечении адаптолом больных ГБ и НПД, что в сочетании с позитивными сдвигами вариабельности сердечного ритма отражало восстановление симпато-парасимпатического дисбаланса с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [27,28]. Повышение вариабельности АД ассоциируется с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и является существенным предиктором поражения органов-мишеней [33]. Снижение вариабельности АД при дополнительном приеме адаптола свидетельствует об уменьшении симпатического тонуса и связанных с ним вазопрессорных влияний, что способствует снижению риска сосудистых осложнений у больных ГБ, перенесших ОИМ. Коррекция липидного обмена у больных, перенесших ОИМ, входит в

обязательную программу вторичной профилактики. Анализ полученных результатов (табл. 2) свидетельствует, что в первой группе больных достоверно снижались следующие показатели липидограммы: ОХС — на 19,5%, ХСЛПНП — на 33,6%, ТГ — на 21,9%, увеличивался показатель ХСЛПВП — на 33,05%, отмечалась недостоверная тенденция к снижению ХСЛПОНП.

Во второй группе больных, которые в составе стандартной терапии получали статины, происходили аналогичные изменения, однако их выраженность была меньшей: уровень ОХС снижился на 13,2%, ХСЛПНП — на 19,6%, ТГ — на 15,9%, значение ХСЛПВП увеличивалось на 17,9%. Усиление выраженности гиполипидемического эффекта комбинации статинов и адаптола (1 группа) в сравнении со статинами (2 группа) свидетельствует о специфическом действии адаптола в коррекции нарушений липидного спектра, что представляется особенно важным у больных, перенесших ОИМ. Имеются предпосылки для антиоксидантных свойств адаптола: молекула адаптола состоит из двух фрагментов молекулы

мочевины, которая является природным метаболитом и относится к антиоксидантам [17, 22]. Характерной патогенетической чертой ИБС, в том числе ПКС, является оксидативный стресс, то есть дисбаланс между усиленным образованием свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантной защиты. В результате лечения уровень I_{max} , показателя интенсивности прооксидантных процессов в первой группе снижался на 49,2%, во второй — на 32,6%; уровень $I_{кон}$, отражающий антиоксидантную активность, увеличился на 31,3% и 23,9% соответственно (табл. 2). Все изменения были достоверны, более выраженный эффект у больных 1 группы свидетельствует о суммарном позитивном влиянии на процесс свободнорадикального окисления стандартной терапии в сочетании с адаптолом в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную терапию. Кроме вышеприведенного, больным с ПКС до и после лечения проводились ЭКГ, ЭХОКГ, определение уровня АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина в крови. Позитивные изменения ЭКГ, ЭХОКГ в обеих группах были аналогичными; биохимические показатели в обеих группах практически не менялись.

Таким образом, в настоящее исследование целенаправленно были включены больные с ПКС, имеющие такие психопатологические симптомы как тревожно-астенический, тревожно-фобический, высокий уровень личностной тревоги. Известно, что тревожный синдром часто выступает как продромальный признак такого более тяжелого расстройства, как депрессия [1, 2, 9, 18, 34]. В связи с этим назначение анксиолитиков, направленных на редукцию психосоматических симптомов тревоги, является необходимым при лечении тревожных и депрессивных проявлений ПКС. Выбор адаптола был продиктован его особым качеством, отличающим его от бензодиазепиновых анксиолитиков, а именно — отсутствием «поведенческой токсичности», то есть сонливости в дневные часы, миорелаксации, нарушений внимания и координации движений, отсутствия зависимости и ограничения физической и психической активности. Психокорректирующие действия адаптола у больных ПКС в сравнении с группой, в которой адаптол не назначался, проявлялось достоверным снижением количества тревожно-невротических жалоб, улучшением фона настроения, нормализацией сна, а также уменьшением частоты приступов стенокардии, вариабельности АД в дневное и ночное время, повышением толерантности к физической нагрузке. Улучшение интегральных функциональных показателей при лечении ПКС адаптолом происходит благодаря не только коррекции психологического статуса, но и позитивного влияния на вегетативную регуляцию. В. Н. Коваленко с соавт. показали, что назначение адаптола в комплексной терапии ГБ и НЦЦ способствовало увеличению параметров ВРС с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), восстановлением баланса ВНС и нормализацией вегетатив-

ной регуляции сердечной деятельности [27, 28]. Несомненно, эти качества адаптола весьма полезны и при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда, особенно на фоне гипертонической болезни. Атеросклероз коронарных артерий и проатерогенные нарушения липидного обмена имеют ведущее значение как в возникновении ОИМ, так и в течении последующего постинфарктного периода. В настоящем исследовании показано потенцирование адаптолом положительной динамики липидного спектра, которое заключается в более выраженном снижении ОХС, ХСЛПНП, ТГ, увеличении уровня ХСЛПВП при комбинированной терапии ПКС с включением адаптола в сравнении с комбинированной терапией без адаптола. Специфическое оригинальное гиполипидемическое действие мебекара в эксперименте, а также у больных с гиперхолестеринемией, с постинфарктным кардиосклерозом, принимающих β -блокаторы, доказано в исследовании И. В. Зимаковой и соавт. [24-26]. Обращает внимание антиоксидантное действие адаптола, которое проявилось угнетением процесса пероксидации ($I_{кон}$) и одновременной активацией антиоксидантной защиты (I_{max}). По данным Л. О. Громова и соавт., в механизмах действия адаптола присутствует прямой антиоксидантный эффект, который заключается в способности тормозить пероксидацию не только липидов, но и белков [22]. Связь постинфарктного ремоделирования и свободнорадикального окисления определяется участием свободных радикалов как в механизмах атерогенеза, так и в патогенезе периинфарктной ишемии миокарда. Во-первых, вследствие оксидативного стресса образуется увеличенное содержание липопероксидов и ЛПНП, окисленные ЛПНП резко увеличивают атерогенный потенциал. Во-вторых, при остром инфаркте миокарда вокруг зоны инфаркта увеличивается образование катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, iNOS — индуцированного NO, натрийуретических пептидов, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1/3 и др. Одним из эффектов нейроромонов и иммуномодуляторов является запуск высокорекреционных форм кислорода, потенцирующих кардиотоксические эффекты. После перенесенного инфаркта активация указанных факторов продолжается длительное время, от их интенсивности зависят темпы постинфарктного ремоделирования миокарда. В связи с этим специфический антиоксидантный эффект адаптола имеет важное значение как для снижения образования высокорекреционных липопротеидов, так и улучшения репаративных процессов в постинфарктном миокарде. Фармакодинамические преимущества мебекара (адаптола) как стресспротективного средства и адаптогена можно суммировать следующим образом: вегетостабилизирующее действие в сочетании с мягким транквилизирующим и анальгетическим эффектами, антиоксидантные свойства, нейрометаболические эффекты с последующим ноотропным и антиастеническим действием, гиполи-

пидемический эффект в сочетании с регуляторным влиянием на сердечно-сосудистую систему (улучшение сократимости миокарда, коронарного кровотока, метаболизма сердечной мышцы), вазотропные эффекты с нормализацией проницаемости сосудистой стенки [20-22, 24-29].

Таким образом, адаптол у пациентов с ПКС способствует не только улучшению психосоматического статуса, но и уменьшению частоты приступов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению метаболического профиля, что позволяет считать целесообразным его назначение в комплексной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.

Перечень ссылок

1. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 432 с.
2. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробижев М. Ю., Иванов С. В. Психокardiология. — М. 2005. — 778 с.
3. Стаценко М. Е., Говоруха О. А. Влияние грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Лекарственный вестник. — 2004. — № 2. — С. 23-28.
4. Хадзегова А. Б., Айвазян Т. А., Померанцев В. П. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода // Кардиология — 1997. — № 1 — С.68-71.
5. Strik J., Lousberga R., Cheriexb E. C, Honiga A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome // Journal of Psychosomatic Research. — 2004.—Vol.56.— P. 59-66.
6. Aben I., Verhey F, Strik J. et al. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2003. —Vol. 74.— P. 581-585.
7. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C M. et al., for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans // Circulation. — 2000. —Vol. 102. — P. 1773-1779.
8. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction // Arch. Gen. Psychiat. — 2003. —Vol. 60. — P. 627-636.
9. Kubzansky L. D., Kawachi I., Spiro A. et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 818-824.
10. Mayou R. A., Gill D., Thompson D. R. et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction // Psychosom. Med. 2000. — Vol. 62. — P. 212-219.
11. Romanelli J., Fauerbach J. A, Bush D. E. et al. The significance of depression in older patients after myocardial infarction // J. Am. Geriatr. Soc. — 2002. — Vol.50.— P. 817-822.
12. Ruo B., Rumsfeld J. S., Hlatky M. A., Liu H., Browner W. S., Whooley M. A. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study // JAMA. 9 Jul 2003. — Vol. 290(2). -P. 215-221.
13. Ушкалова Е. А., Ушкалова А. В. Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных. Практична ангиология — 2006. — № 3(04) — С. 28-32.
14. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.—1993.
15. Rudisch B., Nemeroff C. B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression // Biol. Psychiatry. — Aug 2003. — Vol. 54(3). — P. 227-240.
16. Булдакова Н. Г. Психофармакотерапия в кардиологии // Русск. мед. ж-л. — 2006. — Т. 14. — №10.— С. 1122-1124.
17. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. — Вінниця: «Консоль», 2005. — 32 с.
18. Погосова Г. В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum — 2006. — Т. 8. — № 5 - С. 54-57.
19. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра// Русск. мед. ж-л — 2006. — Т. 14. — № 5 - С. 385-388.
20. Бурчинський С. Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки — 2004. — № 5-6. — С. 28-32.
21. Бурчинський С. Г. Сучасні підходи до фармакотерапії нейроциркуляторної дистонії. Ліки. — 2005.— №1-2.— С. 1-4.
22. Громов Л. О., Белемчев І. Ф., Дудко О. Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу // Ліки. — 2004. - № 1 -2. - С. 99-102.
23. Жартов О. И., Куць В. С, Тхор Н. В. Навантажувальні проби в кардіології. Навчальний посібник. — «Медицина світу»: Львів, 2006. — 90 с.
24. Зимакова И. Е., Гумеров Р. Х., Карпов А. М. и др. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора Мебикара // Terra medica nova. — 2000. — № 4. — С. 30-31.
25. Зимакова И. Е., Карпов А. М., Тагирова Т. С. и др. Анализ разнообразных эффектов транквилизатора мебикара в экспериментальной и клинической медицине // Казанский мед. журн. — 1995. — Т. 76(2).— С. 85-87.
26. Зимакова И. Е., Хазиахметова В. Н. Дневной транквилизатор Мебикар для профилактики ишемической болезни сердца // Terra medica nova/ — 2001. —№3. —С. 31-32.
27. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 3. С. 68-71.

28. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки - 2005. - № 1-2. - С. 118-124.
29. Несукай Е. Г., Несукай В. Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Укр. кард, ж-л — 2000. — №1-2. — С. 98-103.
30. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2002. — № 5. - С. 92-95.
31. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Нева, М.: Олма-Пресс, 2002. — 315 с.
32. Недошивин А. О., Кутузова А. В., Петрова Н. Н. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность — 2000. — Т. 1. — № 4. - С. 24-26.
33. Оренко Ю. М., Радченко Г. Д., Граніч В. М. та \ін. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. — К., 2002. — 28 с.
21. Погосова Г. В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология — 2002. — № 4. - С. 86-91.

ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВОЖНИМИ СИНДРОМАМИ В МЕЖАХ НЕВРОТИЧНИХ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ (СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X)

Чабан О. С., Хаустова О. О.

АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед емоційних розладів тривога, з огляду на її біологічну значимість і поширеність, займає особливе місце. Вона, до певної міри, є індикатором душевного благополуччя і рівноваги особистості, а також багато в чому визначає поведінку людини. Тривога як факультативний симптом описується в структурі не менш 40 психопатологічних синдромів і станів [1, 4, 6, 9, 16, 17]. Багато сучасних дослідників вказують на те, що будь-який невротичний або неврозоподібний стан, нерідко містить у собі тривожність, як одну із супутніх ознак. Основними тривожними рисами є: стримування почуттів; нагромадження і гальмування афекту; боязкість; необгрунтовані муки сумління; почуття зобов'язання; сумніви; страх перед можливими помилками; метушливість; недовіра до життєвого процесу; очікування небезпеки; втрата перспективи.

У кожної людини існує оптимальний або бажаний рівень тривожності - так звана, «корисна тривожність», що забезпечує достатню підготовку до дій у новій або кризовій ситуації [20, 22]. Це своєрідне почуття зібраності, що може перерости в настороженість, а іноді й у почуття хронічної боязкості, страху і напруженості зростання тривоги відбувається в зв'язку зі зменшенням рівня адаптації до умов навколишнього середовища. Виникнення тривоги може бути пов'язано як із зовнішніми, так і з внутрішніми факторами. Під впливом зовнішніх умов тривожність виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію, і може бути різною як за інтенсивністю, так і за тривалістю.

Під внутрішніми факторами мається на увазі індивідуальна характеристика особистості, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і, що припускає в нього наявність тенденції сприймати досить широкий спектр ситуацій, як загрозові, відповідаючи на кожну з них визначеною реакцією. Високо тривожні особистості схильні сприймати загрозу своїй самооцінці і життєдіяльності у великому діапазоні ситуацій і реагувати на них досить напружено, вираженим станом тривоги.

Поширеність субсиндромальної тривоги, як мінімум, удвічі вище її клінічно окреслених форм [16], а за деякими даними досягає 28-76% [7, 8], причому в більшості випадків лікарі не розглядають ці стани як патологічні і не лікують їх [5, 8, 10, 16, 22]. Крім високої поширеності, актуальність проблеми тривожних розладів визначається їхньою клінічною гетерогенністю, формуванням коморбідних співвідношень з депресивною і соматоформною

симптоматикою, схильністю до затяжного перебігу [3, 6, 11]. Тривога, що виникає як відповідь на невизначену або загрозову ситуацію, а також на дефіцит інформації, є нормальною пристосувальною реакцією, що мобілізує організм у випадку виникнення реальної загрози або важкої ситуації. Якщо інтенсивність тривоги надмірна щодо ситуації, що її викликала, або вона взагалі не обумовлена зовнішніми факторами, її розглядають як патологічну [5, 6, 16, 20, 23, 28]. Нормальна тривога допомагає адаптуватися до різних ситуацій, зростає в умовах високої суб'єктивної значимості вибору, зовнішній загрози, у випадку недостатності інформації і часу. Патологічна тривога, хоча і може провокуватися зовнішніми обставинами, обумовлена внутрішніми психологічними і фізіологічними причинами, непропорційна реальній загрози або не зв'язана з нею, а головне — неадекватна значимості ситуації і різко знижує продуктивність і адаптаційні можливості [13, 21, 30, 31]. На даний час виділяють окремі компоненти тривоги: когнітивний, психічний, соматичний (в т. ч. вегетативний). Когнітивна тривога характеризується думками або уявленнями про можливу, або загрозову тілесну катастрофу з мінімальною виразністю вегетативних розладів. На протигагу цьому соматична тривога характеризується перевагою вегетативних кризів, болючих відчуттів, функціональних розладів різних органів [16].

Характер психосоматичної реактивності значною мірою є індивідуально обумовленим. Певні особи під час емоційного навантаження реагують частіше серцево-судинними явищами (тахікардія, відчуття стиснення в ділянці серця і т.п.), інші — реакціями травного тракту, пітливістю, або м'язовими реакціями. Ця індивідуальна реактивність не є обов'язково незмінною і постійною в усіх ситуаціях і в усі періоди життя. Особи, які реагували в дитячому періоді у вигляді проносу можуть у дорослому віці під час тих самих психічних стресів давати серцево-судинні реакції. Питання індивідуального характеру реакцій до цих пір повністю не вивчені.

За даними опитувальника Sixteen Personality Factors Scale, підвищена тривожність, відчуття незахищеності, порушення емоційної чутливості та психологічної адаптації були пов'язані зі збільшенням серцево-судинної смертності [20]. У підсвідомості хворого під впливом реальних або уявних фактів формується застійна тривога. Реакція страху у відповідь на стрес запускає активує симпатико-адреналову систему, тим самим

стимулює розвиток серцево-судинної патології.

Сучасна медична статистика наводить вражаючі дані щодо впливу серцево-судинної патології на стан фізичного та психічного здоров'я, якість життя пацієнтів, насамкінець — смертність від цих захворювань. Поширеність серцево-судинних захворювань серед населення України складає 26—32%, кожна п'ята особа працездатного віку має ССЗ. Серех усіх випадків смерті ССЗ складають 64%, а 30% пацієнтів отримують інвалідність. В структурі захворювань системи кровообігу перше місце займає ГХ — 43,9%, потім ІХС — 33,7% і 13,7% — цереброваскулярні захворювання. Щорічний ріст поширеності цих показників пов'язаний із зміною демографічних показників — кількість населення України зменшується на 1% в рік. З 1990 року зниження народжуваності та збільшення смертності привели до постаріння населення; на очікувану тривалість життя впливає смертність дорослого населення від неінфекційних захворювань, в першу чергу ІХС та ГХ. Україна за цим показником займає перше місце серед країн Європейської співдружності. Причому, основною причиною смерті стає атеросклеротичний кардіосклероз, який виявляється у 78% всього населення і у 50% населення працездатного віку [20,22]. Необхідність ефективного лікування ССЗ також зазначена у національній програмі «Запобігання смертності та інвалідності населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань».

Серед багатьох психосоматичних розладів, у виникненні та розвитку яких вагомими є психологічні травми з дитинства і протягом життя, агресія, тривога, страх. Останніми роками увагу дослідників привертає симптомокомплекс метаболічний синдром Х (МСХ) [20, 25-27, 29]. Еволюція цього стану пройшла від суто соматичних визначень, а саме: «синдром інсулінорезистентності» за S. Naffner та E. Eschwege, «смертельний квадрат» за N.M. Kaplan, «смертельний секстет» за G. Enzi, до комплексних психосоматичних, таких як хвороба «західного способу життя» за G. Reaven, або «занадто розвинутої цивілізації» за E. Giannini, «синдром порушеного способу життя» за T.O. Cheng, «ефект снігової кулі» за L. Keltikangas-Jarvinen, «вуплиця з двобічним рухом» за K. Raikonen.

За період з 1948 по 2002 р., уявлення про метаболічний синдром Х змінилися від стану, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, до розуміння безперервного і нерозривного зв'язку між порушеннями вуглеводного, ліпідного і пуринового обмінів, регуляцією артеріального тиску і рівнем серцево-судинного ризику. За аналогією з добре відомим терміном «серцево-судинний континуум» сьогодні ми маємо всі підстави говорити про кардіометаболічний континуум, або безперервність [20].

Величезна медико-соціальна значимість МСХ визначається значно більшою, ніж в окремих популяціях, частотою розвитку життєво небезпечних ССЗ у пацієнтів з МСХ [20, 22, 24, 29]. Дані аналізу 30 популяційних досліджень, що включили більш 700 000 осіб із усіх регіонів світу свідчать про те, що ріст гіпертонії — це передвісник всесвітньої епідемії серцево-судинних захворювань [6,17,20,22].

У 2000 р. 26,4% дорослого населення планети страждали на гіпертонію, до 2025 р. поширеність гіпертонії серед дорослого населення Землі може досягти 29,2%. У розвинутих країнах поширеність гіпертонії зростає на 24%, у країнах, що розвиваються — на 80%.

Метаболічний синдром, як визнаний чинник серцево-судинного ризику, впливає не тільки на рівень здоров'я, але й на смертність населення. За даними проспективного популяційного когортного дослідження зв'язку МСХ із загальною і серцево-судинною смертністю виявлено, що незалежно від обраних критеріїв, чоловіки з МСХ мали як мінімум у 2,9 разів вищий ризик смерті від ішемічної хвороби серця, чим здорові особи. Причому, зв'язок МСХ і смертності існував навіть у випадку відсутності серцево-судинної патології або діабету. Особливо виділяється такий фактор, як «психологічний суїцид», коли обраний стиль життя в остаточному підсумку неминуче приводить до втрати здоров'я і передчасної смерті [20].

В останні роки відзначається патоморфоз психічних розладів при різних соматичних і ендокринних захворюваннях [5, 20, 22]. Поряд з відомими фахівцям явищами астенії, депресії, нервової анорексії, дисфорії в структурі психічних порушень при МСХ останнім часом усе частіше стали відзначатися тривожні розлади різного ступеня вираженості.

Пацієнти з НМСХ та МСХ відзначають також майже постійне відчуття напруження або занепокоєння, періодично напади гніву або страху, що інколи переходять у слізливість. Їм притаманні спалахи сильного голоду та бажання з'їсти що-небудь солодке, що супроводжується тривогою або зниженням настрою, ангедонією. Пацієнтів з НМСХ та МСХ також непокоять зниження пам'яті або концентрації уваги, головний біль, ангіодистонічні та вегетативні розлади, ерекційна дисфункція.

Стан психічного здоров'я пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та МСХ вагомо впливає на якість життя цих хворих. Нагальність потреби в розробках адекватних психосоматичних методів лікування зумовлена не тільки значним розповсюдженням серцево-судинних захворювань в державі, а й особливостями їх етіопатогенезу, соматопсихосоціального погіршення якості життя цих хворих.

Важливо виважено оцінювати можливості різних засобів лікування на різних етапах становлення НМСХ та МСХ. У функціональній, початковій стадії захворювання НМСХ психотерапія і психофармакотерапія виконують функцію основних — патогенетичних, а нерідко — і єдиних методів лікування. Формування органічного соматичного дефекту (ожиріння, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу в межах МСХ) створює умови для аутокінезу патологічного процесу й обмежує ефективність психотропної терапії, надаючи їй функції стримування подальшого розвитку захворювання.

На особливу увагу заслуговують труднощі адекватного вибору та проведення терапії при тривожних та панічних розладах. З практичної точки зору вчасна діагностика протрагованої три-

возможной реакции на тлі серцево-судинного захворювання або верифікація продрому панічного розладу з подальшою їхньою курацією забезпечує значні можливості превенції більш складних клінічно окреслених розладів. Ці можливості на сучасному етапі розвитку психофармакотерапії визначаються наявністю достатнього вибору протитривожних засобів, але його складність обумовлена необхідністю розгалуження нормальних фізіологічних реакцій тривоги в межах адаптації до мінливих умов життєдіяльності і тривоги як психопатологічного феномену. В першому випадку доцільне застосування тільки методів психологічної корекції, нейропротекторів і анксиолітиків-адаптогенів. У випадках наявності клінічних проявів патологічної тривоги почасти використовуються класичні транквілізатори [2, 3, 5, 8, 14, 18, 19]. Спектр їх застосування у клінічній практиці досить широкий. Вони використовуються для усунення почуття страху, тривоги, емоційної напруженості, підвищеної дратівливості, для лікування складних синдромів (тривожно-депресивного, афективно-маревного й ін.), посттравматичних стресових розладів і синдрому відміни, специфічних станів (панічний, obsесивно-компульсивний, соціальна й ізольована фобія, післяпологова депресія, розлади адаптації й ін.). Транквілізатори в залежності від хімічної структури мають клінічні ефекти різного ступеня виразності: гіпнотичний, міорелаксаційний, вегетостабілізуючий, амнестичний і протисудомний. Їх часто застосовують у загальносоматичній практиці (при головних болях, психосоматичних захворюваннях, гіпертензії, синдромі передменструальної напруги, для премедикації й ін.).

Анксиолітики (від лат. *anxius* — «тривожний» і грец. *lysis* — «розчинення»), атарактики або транквілізатори (від лат. *tranquillum* — «спокій») з'явилися на фармацевтичному ринку у 60—х рр. XX століття, коли в клінічній практиці були введені перші препарати цієї групи — мепробамат, хлордіазепоксид, діазепам. Після цього було синтезовано більше 100 активних сполук і дотепер відбувається їхнє удосконалення і пошук нових більш ефективних засобів. Серед інших засобів психофармакотерапії транквілізатори — це практично найбільш широко застосовувані препарати і в стаціонарі, і особливо в амбулаторній практиці [2, 8, 19].

Існують різні класифікації анксиолітиків:

1) за вираженістю седативного ефекту:

— з вираженою седативною (гіпноседативною) дією — гіндарин, аміксид, хлордіазепоксид, феназепам, бенактизін, деякі похідні бензодіазепіну;

— з незначною седативною дією (алпразолам, бензоклідін, оксазепам і ін.);

— «денні» транквілізатори з переважним власне анксиолітичним ефектом і мінімальною вираженістю седативної або навіть з легкою стимулюючою дією (гідазепам, адаптол, празепам);

2) за хімічною структурою:

— похідні бензодіазепіну (тривалої дії — діазепам, феназепам, циназепам; середньої тривалості — хлордіазепоксид, лоразепам, нозепам; короткої дії — мідазолам, тріазолам);

— похідні дифенілметану (бенактизін, гідроксизін, депрол) і 3—метоксибензойної кислоти (триоксазін);

— ефіри заміщеного пропандіолу (мепробамат);

— похідні хінуклідину (оксилідін) і азаспіродекандіону (буспірон);

— барбітурати, а також похідні піридинового і піролонового рядів і фітопрепарати.

Але, на наш погляд, найбільш важливою є класифікація з погляду розуміння фармакодинаміки і сутності побічних дій:

— з традиційних анксиолітиків — прямі агоністи ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу (похідні бензодіазепіну) і препарати різного механізму дії (адаптол, бенактизін, оксилідін і ін.);

— з нових анксиолітиків — часткові агоністи бензодіазепінових рецепторів, речовини з різною тропністю до ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу; ендогенні модулятори ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу; глутаматергічні і серотонінергічні анксиолітики; антагоністи NMDA-рецепторів та ін.;

4) за переважаючим ефектом: власне транквілізатори (діазепам та ін.), снодійні препарати (нітразепам, мідазолам, золпідем), седативні засоби (комбіновані препарати з барбітуратами, фітопрепарати й ін.), нейропротектори (ноофен, натрію оксидутират).

Існуючі систематичні помилки практикуючих лікарів у підборі транквілізаторів або заспокійливих засобів, що призводять до нетривалого нестійкого ефекту психофармакотерапії, обумовлені недооцінкою «мішеней» терапії, невідповідністю хімізму та доз препаратів меті лікування, а також інколи відсутністю суппортивної терапії навіть за умови наявності резидуальної тривожної симптоматики. Недостатність у дозуванні препаратів та тривалості лікування почасти аргументується лікарями побоюваннями розвитку толерантності до терапії та синдрому залежності, а також побічних ефектів препаратів (в тому числі надмірної седатії).

Природно, що в корекції тривожних розладів незалежно від їх нозології, пріоритет належить транквілізаторам, що мають комплексний анксиолітичний, гіпнотичний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксаційний ефект, і тим самим впливають практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. В клінічній практиці лікарі надають перевагу «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту, які зручно використовувати амбулаторно. До таких препаратів можна віднести — альпразолам (ксанакс), медазепам (рудотель), оксазепам (нозепам, тазепам), тофізолам (грандаксин), лоразепам (лорафен), афобазол, а також адаптол (мебікар).

Найбільш уживаним в сучасній психосоматичній практиці є Адаптол, який належить до транквілізаторів із групи біциклічних біосечовин. Хімічна формула: 2,4,6,8 — тетраметил — 2,4,6,8 — тетраазобіцикло (3,3,0) октандіон-3,7.

Широка уживаність Адаптолу в загальній клінічній практиці обумовлена збалансованим спектром його фармакологічних властивостей [7, 11-13, 19]. Адаптол одночасно діє як антиоксидант, мембраностабілізатор, адаптоген і церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Він є агоністом-антагоністом адренергічної системи з дофа-

мінпозитивним компонентом. Адаптол впливає на активність структур лімбікоретикулярного комплексу, зокрема, на емоціогенні зони гіпоталамусу, а також на всі 4 основні нейромедіаторні системи - ГАМК, холін-, серотонін- і адренергічну, сприяючи їхній збалансованості й інтеграції, але не має периферичної адренонегативної дії. За даними клінічних досліджень, Адаптол підвищує логічність і швидкість мислення, поліпшує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів. Адаптол має одночасно помірну анксиолітичну та ноотропну активність, усуває або послаблює занепокоєння, тривогу, страх, внутрішню емоційну напругу і дратівливість, сприяє покращенню когнітивних функцій. Адаптол в основному впливає на серотонінергічну систему організму, посилюючи ефект триптофану (попередник серотоніну). Власного снодійного ефекту він не має, але підсилює дію снодійних засобів і поліпшує перебіг сну у випадку його порушень. Транквілізуючий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією і порушенням координації рухів. Додатковими соматичними ефектами на початку терапії є плінні зниження артеріального тиску і температури.

У комбінаціях із транквілізаторами, похідними бензодіазепіну Адаптол сприяє посиленню їх протитривожної дії, але зменшує вираженість побічних ефектів - м'язового розслаблення, уповільнення рухових реакцій, суб'єктивного відчуття оглушення і сонливості. У комбінаціях з нейролептиками Адаптол сприяє розширенню їхнього терапевтичного ефекту, а також коригує їхні побічні дії – сприяє зменшенню основних компонентів нейролептичного синдрому – амплітуди тремору і гіпертонусу мускулатури, гіперсаливації, пітливості, дизурічних явищ, соматовегетативних і неврологічних порушень. На відміну від еталонного коректора циклодолу, Адаптол не збільшує, а навпаки редукує холінолітичні ефекти нейролептиків - тахікардію, сухість рота, порушення сечовипускання. У сполученні з антидепресантами їхній терапевтичний ефект розширюється, а переносимість покращується. Дію снодійних Адаптол підсилює. У поєднанні з пропранололом Адаптол зменшує його атерогенну дію.

При пероральному введенні препарат потрапляє в кров на 77-80% від дози, до 40% яких зв'язується еритроцитами. Інша частина не зв'язана з білками крові і знаходиться в плазмі у вільному вигляді, у зв'язку з цим медикамент без перешкод поширюється по організму і вільно долає мембрани. Максимальна концентрація досягається через 0,5 години і високий рівень зберігається 3-4 години, потім поступово знижується. Адаптол повністю виводиться з організму із сечею протягом доби. Адаптол не накопичується і не зазнає біохімічних перетворень. Токсикологічні дослідження показали відсутність потенційно небезпечних токсичних ефектів Адаптолу у випадку тривалого введення доз, що перевищують терапевтичні. Звикання і залежності до Адаптолу не встановлено. Адаптол зазвичай приймають усередину незалежно від прийому їжі по 300-500 мг 2-3 рази в день. Максимальна разова доза 3 г, добова – 10 г. Тривалість курсу лікування – від декількох днів до 2-3 місяців.

Таким чином, Адаптол є дієвим в терапії пацієнтів з невротичними і психосоматичними розладами, коморбідними з тривогою, тому що ефективно усуває як психічний так і соматичний її компонент. Разом з тим, на наш погляд, дуже корисним для терапії тривожних розладів з прицільною дією на когнітивний компонент тривоги за наявності позитивного впливу на її інші компоненти, є препарат Ноофен, що належить до ноотропних препаратів типу нейропротекторів.

Ноотропи (від «noos» — мислення, розум і «tropos» — прагнення) впливають на вищі інтегративні функції мозку, поліпшують розумову діяльність. Для них характерна метаболічна і нейротрофічна дія, зменшення агресивної дії продуктів перекисного окислювання ліпідів, позитивний вплив на нейротрансмісію. Ноотропи стимулюють ГАМК-ергічні, глутамат-, холін-, дофамін-, серотонін- і адренергічні впливи, що приводить до покращення когнітивних функцій мозку, процесів навчання і пам'яті. На відміну від психостимуляторів мобілізуючого типу, ноотропи не викликають психомоторного збудження, виснаження функціональних можливостей організму, звикання і залежності. На сьогоднішній день ноотропні препарати є групою лікарських засобів, що динамічно розвивається і затребувана в різних областях медицини.

Ноофен (хімічна назва: β -феніл γ -аміноолейної кислоти гідрохлорид) за хімічною структурою може розглядатися як похідне ГАМК, з фенільним радикалом у β -положенні, так і як похідне фенілетиламіну, що містить у β -положенні карбоксиметильну групу. Це пояснює двополюсність дії препарату як транквілізатора з елементами ноотропної активності, і ноотропу з елементами анксиолітичної дії [6, 8, 15, 19]. Варто враховувати, що Ноофену (як похідному фенілетиламіну) властиві дофамінпозитивні якості, які підсилюють його антиастенічну дію. ГАМК є ендogenousним гальмівним медіатором, що також бере участь в обмінних процесах головного мозку.

Фармакологічна дія препарату — ноотропна (антигіпоксична та амнестична), анксиолітична. Ноофен позитивно впливає на ГАМК-рецептори в ЦНС, полегшує ГАМК-ергічну передачу імпульсів, поліпшує біоенергетичні процеси в головному мозку. Усуває напруженість, занепокоєння, тривогу, страх і покращує сон; подовжує і підсилює дію снодійних і нейролептичних засобів, наркотичних анальгетиків. Зменшує прояви астенії і вазовегетативні симптоми (у т.ч. головний біль, відчуття важкості в голові, інсомнію, дратівливість, емоційну лабільність), підвищує розумову працездатність; покращує увагу, пам'ять, швидкість і точність сенсомоторних реакцій. При астенії поліпшує самопочуття, підвищує інтерес і мотивацію діяльності. Подовжує латентний період і зменшує тривалість і вираженість ністагму. Протисудомна активність Ноофену виявляється при високих дозах для симптоматичних судом.

Транквілізуюча дія Ноофену має виражений дозозалежний характер, і багатьом лікарям і пацієнтам це невідомо, вони часто скаржаться на стимулюючу дію препарату. Справа в тім, що виразні транквілізуючі властивості Ноофену виявляє в дозі 1500-2000 і вище мг у добу, але до цієї дії швидко

Таблиця 1

Діагностичні критерії метаболічного синдрому Х

Фактор ризику	Діагностичний рівень
Абдомінальне ожиріння	Розмір талії: чол. > 94 см, жін. > 80 см (для європейської раси)
Тригліцериди	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС-ЛПВЩ	Чоловіки < 1,04 ммоль/л (< 40 мг/дл) Жінки < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл)
Артеріальний тиск	> 130/85 мм рт. ст.
Глікемія	≥ 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл), або наявність в анамнезі діабету чи порушення толерантності до глюкози

розвивається толерантність. Отже, якщо анксиолітична терапія давала позитивні результати в невеликих дозах, а потім змінилась на активуючий ефект, то дозування при показаннях варто нарощувати – тоді Ноофен знову стане транквілізатором. Причому, у ряді випадків він може замінити собою бензодіазепінові транквілізатори.

Абсорбція з шлунково-кишкового тракту у Ноофену висока, він добре проникає в усі тканини і через гематоенцефалічний бар'єр (у тканині головного мозку виявляється близько 0,1% уведеної дози, у людей молодого і літнього віку — значно більше). Метаболізується переважно в печінці (80—95%) до фармакологічно неактивних метаболітів. Близько 5% екскретується із сечею в незміненому вигляді. Не кумулює. В експериментальних дослідженнях не виявлено мутагенної, тератогенної і ембріотоксичної дії.

Таким чином, на нашу думку, Адаптол і Ноофен є препаратами з комплексною, в тому числі анксиолітичною дією, що були варті застосування в психосоматичній практиці у пацієнтів з ССЗ та МСХ.

Методи та матеріали

Нами було здійснено 4-тижневе відкрите, у паралельних групах, активно-контрольоване, постмаркетингове дослідження ефективності і безпеки препаратів Адаптол і Ноофен в терапії пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром Х) в порівнянні зі стандартною терапією (у рамках НДР УНДІ ССПН «Комплексна корекція метаболічного синдрому Х як складного фактора ризику серцево-судинних захворювань у рамках психосоматичного підходу» (90 пацієнтів — основна група; 30 пацієнтів — контрольна група).

Пріоритетними контингентами для залучення в дослідження були пацієнти із соматичною складовою МСХ (із ішемічною хворобою серця, атеросклерозом, цукровим діабетом 2 типу, ожирінням або високим ризиком цих захворювань у вигляді 1-3 діагностичних критеріїв МСХ за АТР III), а також їх близькі родичі. Ці критерії залучення були обумовлені тим, що всі ці особи за рахунок сумісного проживання, спільного харчування, об'єднаного комунікаційного простору та міжособистісних стосунків з хворими на МСХ, мали спільний з ними спосіб життя та будували схожі актуальні життєві стратегії. Соматична верифікація метаболічного синдрому Х здійснювалася на основі даних загальносоматичної медичної документації (висновки лікарів-інтерністів та дані аналізів в амбулаторних картках та історіях хвороби) та замірів життєвих показників (зріст, вага, об'єм талії, артеріальний тиск) за рекомендаціями ВООЗ згідно з АТР III (Adult Treatment Pannel) 2001 (США) та доповнень консенсусу експертів Міжнародної Діабетичної Федерації (2005). Наявність до 3-х будь-яких наведених факторів свідчила про неповний метаболічний синдром Х, більше 3-х факторів — про повний МСХ (табл. 1).

За критеріями залучення до основної та контрольної груп входили чоловіки і жінки у віці від 18 до 65 років з МСХ та НМСХ, у яких було діагностовано відповідно до критеріїв МКХ-10 такі непсихо-

тичні психічні розлади: розлади адаптації із соматичними симптомами (рубрика F 43.2); неврастения (F 48.0), дистимія (F 34.1); органічний тривожний розлад (рубрика F 06.4); генералізований тривожний розлад (рубрика F 41.1), змішаний тривожно-депресивний розлад (рубрика F 41.2); гостра реакція на стрес (F 43.0).

Критеріями залучення у дослідження були наявність іншого, ніж МСХ (ССЗ), соматичного захворювання; декомпенсовані соматичні захворювання в межах МСХ; наявність психічного захворювання, виникнення якого за часом та причиною появи не було пов'язано з МСХ. З вибірки вилучалися пацієнти зі схильністю до зниженого артеріального тиску; високим ризиком суїциду; гіперчутливістю до Адаптолу і Ноофену в анамнезі; особи з психотичними розладами, грубим органічним ураженням ЦНС (епілептичні припадки, деменція, амнестичні розлади), соматичними захворюваннями в стадії декомпенсації, злоякісними пухлинами та клінічно значимими відхиленнями в лабораторних тестах.

Дослідження здійснено відповідно до вимог протоколу із застосуванням можливих оптимальних доз препарату. Тривалість лікування склала 1 місяць активної терапії (надалі хворі переводилися на підтримуючу терапію вже поза межами даного дослідження). Для лікування використовували препарат Адаптол, що містить у таблетці 500 мг діючої речовини, і препарат Ноофен, що містить у таблетці 250 мг діючої речовини. Препарати призначали залежно від групи терапії в дослідженні (табл. 2). Кожна група налічувала 30 пацієнтів.

Пацієнти 1-ї основної групи приймали Адаптол 500 мг 3 рази на добу (добова доза 1500 мг); пацієнти 2-ї основної групи приймали Ноофен 250 мг 3 рази на добу (добова доза 750 мг); пацієнти 3-ї основної групи приймали Адаптол 500 мг 2 рази на добу (добова доза 1000 мг) і Ноофен 250 мг 2 рази на добу (добова доза 500 мг); пацієнти 4-ї контрольної групи приймали стандартну психофармакотерапію.

Як стандартна психофармакотерапія були використані групи психотропних препаратів — малі нейролептики (сульпірид 50-100 мг/добу), гіпнотики (зопіклон 3,75-7,5 мг мг/добу), транквілізатори (гідазепам 20-50 мг/добу), ноотропи (пірацетам 400-800 мг/добу), антидепресанти (амітриптилін 50-200 мг/добу). З огляду на прикладні задачі постмаркетингового дослідження, прото-

кол передбачав призначення психофармакопрепаратів інших груп за наявності відповідних показань, а також соматичної терапії залежно від необхідності симптоматичної корекції стану пацієнтів. В усіх групах пацієнти отримували медикаментозне лікування: загальнозміцнювальні препарати, вітаміни, а також використовували ком-

побічні явища, що найбільш часто реєструються; якість життя пацієнтів та тлі лікування.

Математичне і статистичне опрацювання даних здійснювалося за методом варіаційної статистики з оцінкою закону розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смирнова; для оцінки достовірності відмінностей використовувалися критерій Фішера (F^*) та ксі-квадрат Пірсона (χ^2); також було використано кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (rs) [11].

Таблиця 2

Окремі групи терапії в дослідженні

Групи терапії	1-а основна (n=30)	2-а основна (n=30)	3-я основна (n=30)	4-а контрольна (n=30)
Адаптол	500 мг x 3 (1500 мг)	—	500 мг x 2 (1000 мг)	—
Ноофен	—	250 мг x 3 (750 мг)	250 мг x 2 (500 мг)	—
Стандарт	—	—	—	+

Результати дослідження та їх обговорення

В дослідження залучено 120 пацієнтів зрілого віку (18–65 років) (55 чоловіків, 65 жінок), у клінічній картині яких на фоні існування соматичної патології в межах МСХ (СС3) виявлялися легкі та помірні форми невротичних розладів, що спостерігаються в умовах психоневрологічного стаціонару й амбулаторної служби. Вибірку формували з хворих, госпіталізованих у психоневрологічне відділення ДКЛ №1 ст. Київ (як первинно госпіталізованих в стаціонар, так і госпіталізованих у плановому порядку за катамнезом). Три основні (90 осіб) та контрольна (30 осіб) групи сформовані з урахуванням репрезентативності за статтю та віком ($\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{крит}} < p \leq 0,01$). Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

плекси лікувальної фізкультури, психотерапевтичні методи як індивідуальну та групову психотерапію.

Згідно з дизайном дослідження (табл. 3), для нозологічного визначення непсихотичних психічних розладів у пацієнтів з МСХ було використано „Міжнародне нейропсихіатричне міні-опитування” (MINI); для відстеження динаміки лікування — шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A), шкала Спілбергера-Ханіна; шкала загального клінічного враження (CGI); візуальні аналогові шкали сну та болю (VAS-S, VAS-P), фізикальні дані; для

Таблиця 3

Дизайн дослідження

Методи дослідження	Скрінінг	7 день	14 день	21 день	28 день
MINI	+				
Шкала Спілбергера-Ханіна	+				+
HAM-A	+	+	+	+	+
CGI-S	+	+	+	+	+
VAS-S	+	+	+	+	+
VAS-P	+	+	+	+	+
Фізикальні дані	+				+
Побічні явища	+	+	+	+	+

оцінки безпеки – карта реєстрації небажаних явищ і побічних ефектів [6, 8, 10, 11, 12, 14]. Динаміка розладів за допомогою шкали загального клінічного враження і показники оцінних шкал реєстрували в день початку лікування, на 7, 14, 21 і 28 дні терапії.

Підсумкові результати лікування оцінювались за стандартними критеріями ефективності: показники "виражене покращення" або «покращення» по CGI; 50% зниження показників шкал HAM-A, динаміка VAS-S, VAS-P, а також за динамікою фізикальних даних. Під час аналізу результатів дослідження враховували також такі показники: виразність загального терапевтичного ефекту (% респондерів по CGI); терміни появи терапевтичного ефекту; дози препарату, на фоні яких наступило поліпшення; загальна частота побічних явищ;

Середній вік обстежених контрольної групи (4) склав $47,81 \pm 2,17$, зведеної (1-3) основної групи – $48,13 \pm 2,34$ ($p < 0,01$); середній вік початку психічних розладів відповідно в основній групі — $33,2 \pm 3,1$ років, в контрольній – $34,1 \pm 3,4$ років ($p < 0,05$); середня тривалість психопатологічної симптоматики в основній групі склала $5,6 \pm 0,6$ місяця, в контрольній – $5,8 \pm 0,3$ місяця ($p < 0,05$).

Психічний стан пацієнтів верифіковано згідно з відповідними критеріями МКХ-10 з використанням МШІ, а соматичний стан – за МКХ-10 та АТР III для МСХ. Як в основній, так і в контрольній групі переважали пацієнти з розладами адаптації з соматичними симптомами та органічними непсихотичними розладами (рис. 1).

Синдромальний розподіл засвідчив існування тривоги як базового феномену для пацієнтів з МСХ як в основній, так і в контрольній групі (рис. 2), а також наявність приєднання до нього астеничної, фобічної, депресивної та іпохондричної симптоматики адекватно фазам розвитку синдрому. Цікаво, що серед окремих симптомокомплексів при НМСХ достовірно переважають тривожно-астеничний ($F^* = 2,52$, $p = 0,004$) і тривожно-фобічний ($F^* = 1,96$, $p = 0,025$) синдроми ($F^* = 2,22$, $p = 0,013$), а також є тенденція до переважання тривожно-депресивного ($F^* = 1,4$, $p = 0,071$) синдрому. Натомість, у випадку МСХ переважають тривожно-депресивний ($F^* = 2,39$, $p = 0,007$) та тривожно-іпохондричний ($F^* = 2,32$, $p = 0,01$) синдроми. Такий синдромальний розподіл в групах НМСХ і МСХ обумовлений тим, що на фоні тривалого хронічного перебігу метаболічного синдрому X у пацієнтів спостерігається стабілізація невротичної симптоматики, подальший розвиток та ускладнення структури патологічного синдрому, а також формування нозологічно окреслених психічних розладів.

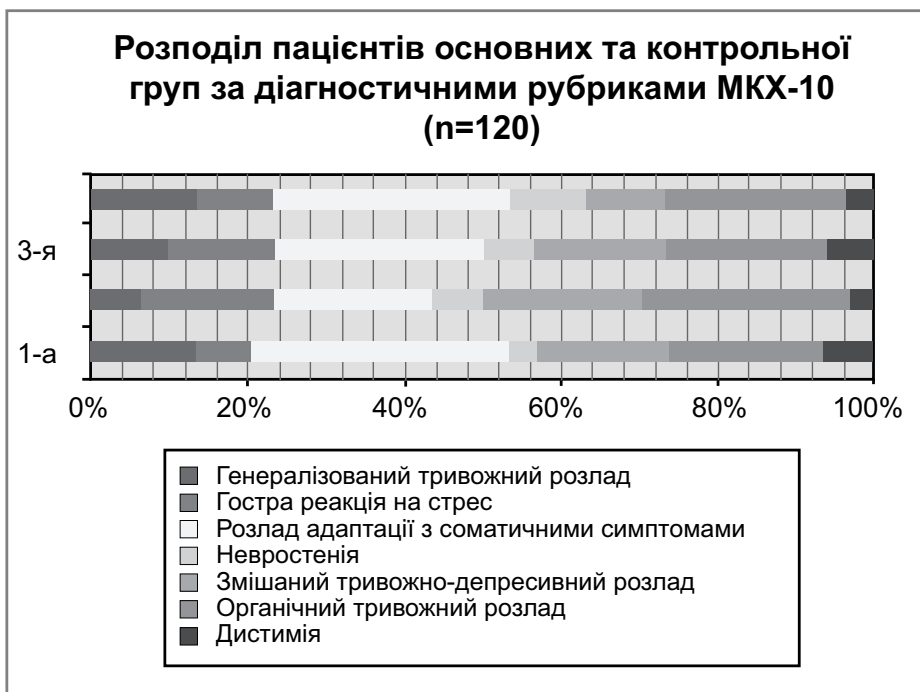


Рис. 1 Спектр психічних розладів

Дані психометричного дослідження підтверджують низку цільових психопатологічних феноменів для пацієнтів з НМСХ та МСХ. Кількість осіб з високим рівнем реактивної тривоги за шкалою Сігільбергера-Ханіна вдвічі більша у пацієнтів з НМСХ (з ізольованими IX або IXC) (57,35%), ніж у пацієнтів з МСХ (26,36%) ($\phi^*=2,2$, $p=0,014$), та вчетверо більша, ніж у здорових осіб (13,36%) ($\phi^*=1,8$, $p=0,035$). Висока особистісна тривога більш притаманна пацієнтам з МСХ. Розподіл високих балів реактивної та особистісної тривожності засвідчує, що в процесі формування МСХ за відсутності чітко окресленої соматичної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця і т.ін.) існує високий рівень психологічного дискомфорту саме на реактивному, а не особистісному рівні. Реактивна тривожність як результат суб'єктивного реагування емоціями напруження, занепокоєння, заклопотаності з відповідною активацією симпатико-адреналової системи, сприяє подальшому розвитку МСХ. Наявність у пацієнта з МСХ соматичної хвороби збільшує особистісну тривогу (побоювання щодо стану здоров'я, майбутнього) і частково дезактуалізує плінні події в його уяві.

У пацієнтів спостерігається поєднання психопатологічних феноменів тривоги та страху, причому у випадку НМСХ страхи в основному стосуються сфери інтерперсональних відносин, а у випадку МСХ вони стосуються безпосередньо стану здоров'я. Пацієнти з НМСХ найчастіше вказують на страх самотності, некомпетентно-

сті, зради близьких людей, тяжкої хвороби, для пацієнтів з МСХ притаманні страх самотності, безпорадності, тяжкої хвороби, смерті.

Тривожний афект у досліджених нами пацієнтів, як у всіх хворих психосоматичної групи, був значно спрощений, що виявлялося клінічно низькою інтенсивністю почуття тривоги, підконтрольністю почуття занепокоєння і тривоги очікування. Прояви тривоги маскувалися астеничною дратівливістю, гнівними спалахами або виникненням почуття тривоги одночасно із загостренням соматичних проявів. Відзначалося придушення пацієнтами тривожних спонукань до дії і висловлення, а розрядка афективної напруги відбувалася переважно через гнів.

Мала місце «соматизація тривоги». Вегетативний компонент тривоги, навпаки, був значно ускладнений, що виявлялося клінічно високою інтенсивністю, значною тривалістю і спонтанністю появи соматовегетативних проявів, причому алекситимні пацієнти були нездатні описати і пояснити свої тілесні відчуття. Когнітивний компонент тривоги був слабо виражений в сенсі свідомого подолання фабули тривожних переживань, був виражений у сенсі послаблення когнітивних функцій (пам'ять, увага). Моторні прояви тривоги, які були представлені напруженістю, непосидючістю, метушливістю, різкістю рухів, – почасти незалежно від їхньої інтенсивності ігнорувалися пацієнтами. Сенестопатичний компонент тривоги виявлявся у вигляді незрозумілих для пацієнтів дискомфортних і болісних відчуттів без визначеної локалізації. Вторинні поведінкові ефекти тривожних розладів виявлялися як формалізація та регламентація соціальних контактів, самообмеження.

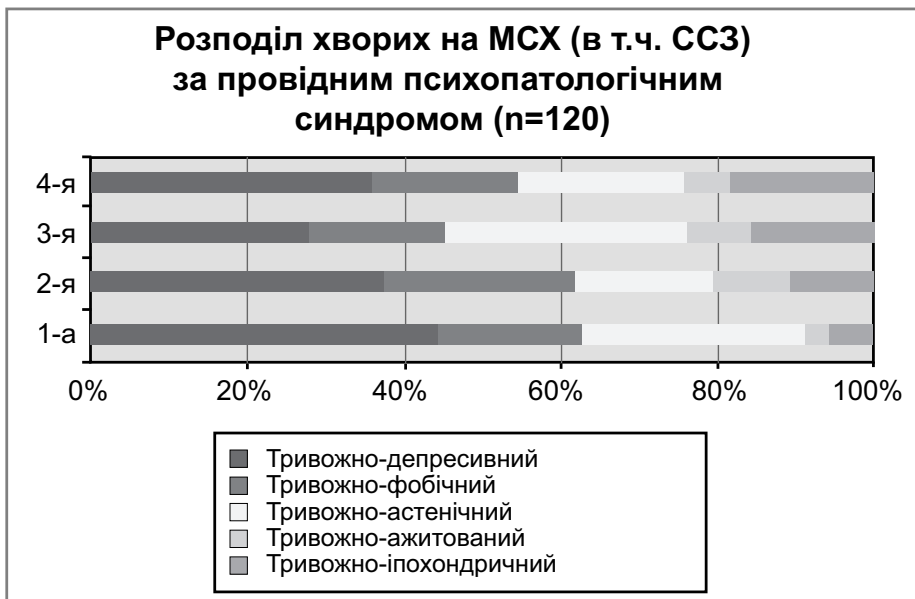


Рис. 2. Спектр психопатологічних синдромів

Кардиологія

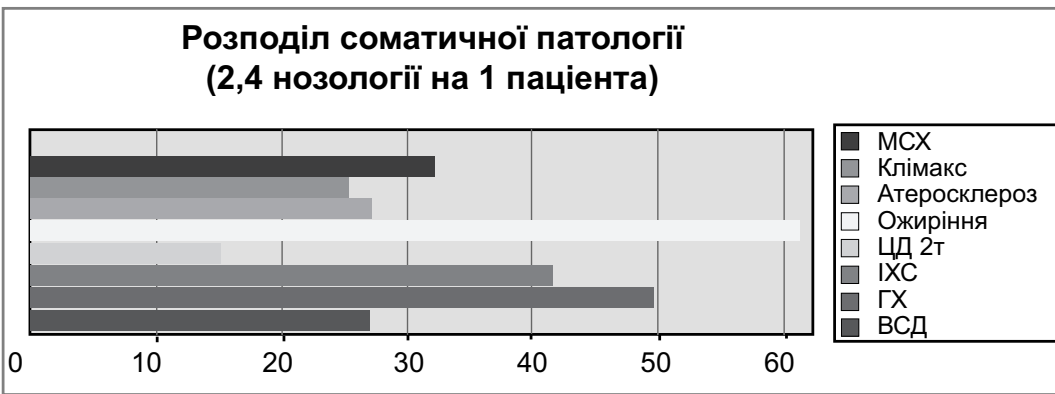


Рис. 3. Супутня соматична патологія

Під час оцінки тривожного радикалу у хворих виявилася психічна тривога — заклопотаність, передчуття найгіршого, очікування посилення болю, дратівливість. Разом з цим у хворих реєструвалися і явища соматичної тривоги, що виявля-

30,2±2,7; контрольної групи— 28,7±4,4; ОТ відповідно — 98,4±3,3 та 97,6±3,6 см; систолічний АТ — 138,6±5,7; 144,3±6,8 мм рт.ст; діастолічний АТ — 81,4±5,1; 87,7±5,4 мм рт.ст.

За умовами протоколу психічні порушення у пацієнтів поєднувалися з іншими хронічними соматичними захворюваннями в межах МСХ без загострення, причому в одного хворого у деяких випадках було декілька захворювань, а в середньому на одного пацієнта припадало 2,4 соматичного захворювання (рис. 3).

Лікування цілком завершило 109 пацієнтів, в тому числі 86 пацієнтів основної групи та 23 пацієнта контрольної групи. Монотерапія Ноофеном у 76,7% пацієнтів дала позитивні результати, монотерапія Адаптолом - у 73,3%, поєднання Ноофену і Адаптолу у 93,3% дозволило редукувати психопатологічну симптоматику, а при стандартній терапії — у 60%. Тера-

певтична дія Адаптолу у здійсненому нами дослідженні виявлялася досить швидко. У пацієнтів 1-ї групи вже на 3-4 ніч відмічалася подовження сну та поглиблення сну з подальшим відновленням його архітектоники (рис. 4).

Адаптол також на 73,3% зменшував кардіалгії та цефалгії метаболічного характеру (переважно клімакс, МСХ), на 66,7% - функціональні та рефлекторні алгії (рис. 5).

На 21 день терапії у 73,3% пацієнтів відзначалася редукція тривоги, страху з появою відчуття спокою на фоні достатньої фізичної активності. Причому, вплив Адаптолу переважно відбувався щодо тривоги, втомленості і подразливості на тлі більшої резистентності до терапії інсомнічних проявів та сенесто-іпохондричних скарг (рис. 6). Наприкінці курсу терапії у більшості пацієнтів 1 групи повністю або більшою мірою редукувалися тривога, страхи, емоційне напруження, підвищена втомлюваність та подразливість, інсомнія та виразність емоційно спровокованих алгій. Понад третини пацієнтів відзначила підвищення психічної та фізичної стійкості, стресостійкості, працездатності. Крім

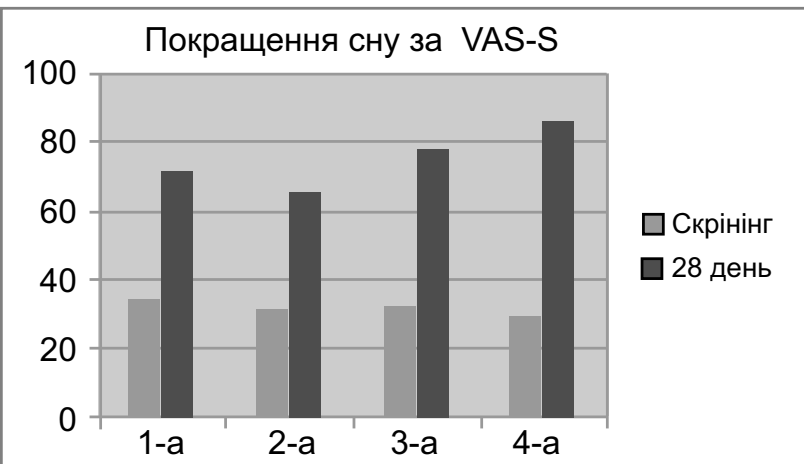


Рис. 4. Динаміка візуальної аналогової шкали сну за 28 днів терапії

лися почуттям слабкості, припливами жару й ознобом, болями в м'язах, шумом і дзенькотом у вухах, серцебиттям, болями в грудях, відчуттями перебоїв у серці. Крім того, пацієнти мали гастроінтестинальні (кишкові кольки, закреп, відчуття переповнення шлунка) і нейровегетативні (запаморочення, головні болі, напруги) симптоми. У них спостерігалася інсомнія (труднощі засипання, відсутність відчуття відпочинку при пробудженні). У хворих також виявлялися ознаки інтелектуально-мне-

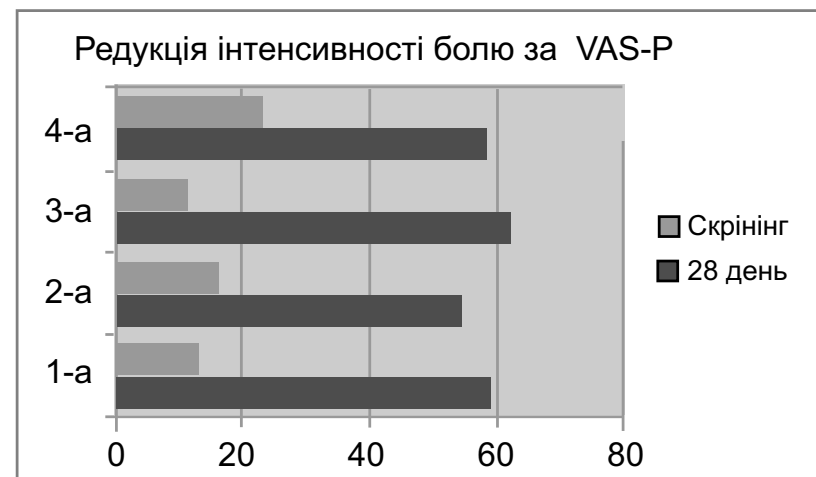


Рис. 5. Динаміка візуальної аналогової шкали болю за 28 днів терапії

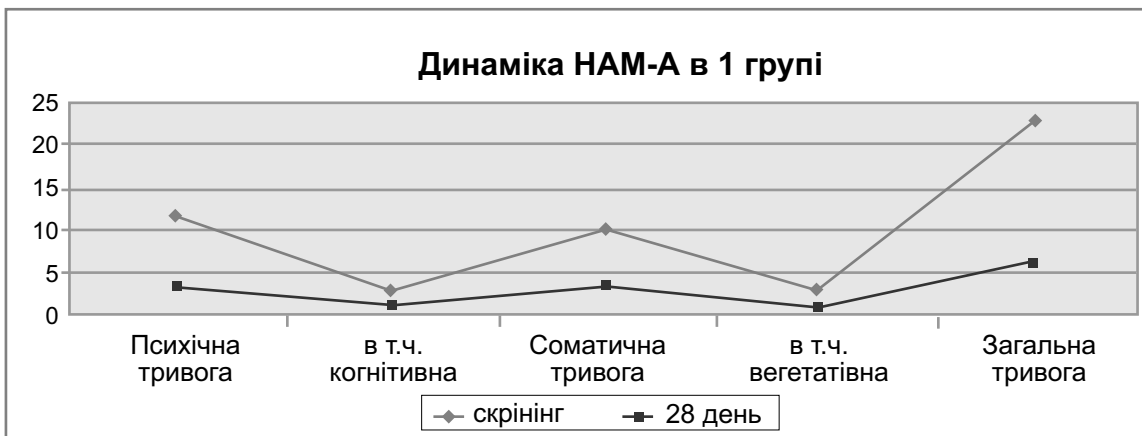


Рис.6. Редукція тривоги під час монотерапії Адаптолом

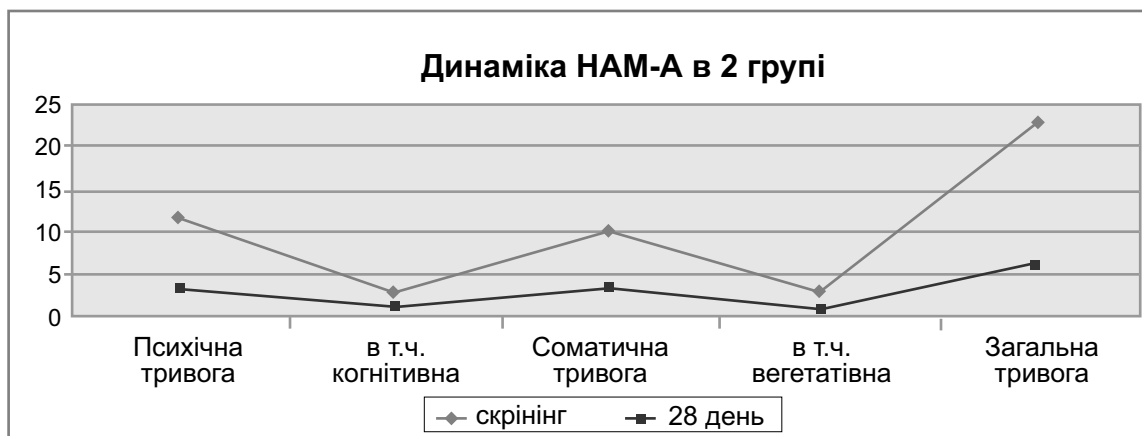


Рис.7. Редукція тривоги під час монотерапії Ноофеном

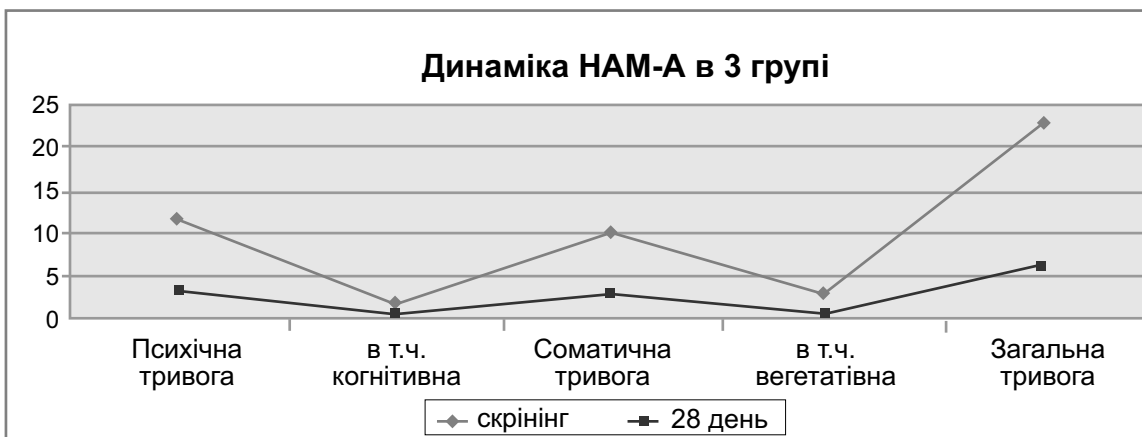


Рис.8. Редукція тривоги під час терапії Ноофеном та Адаптолом

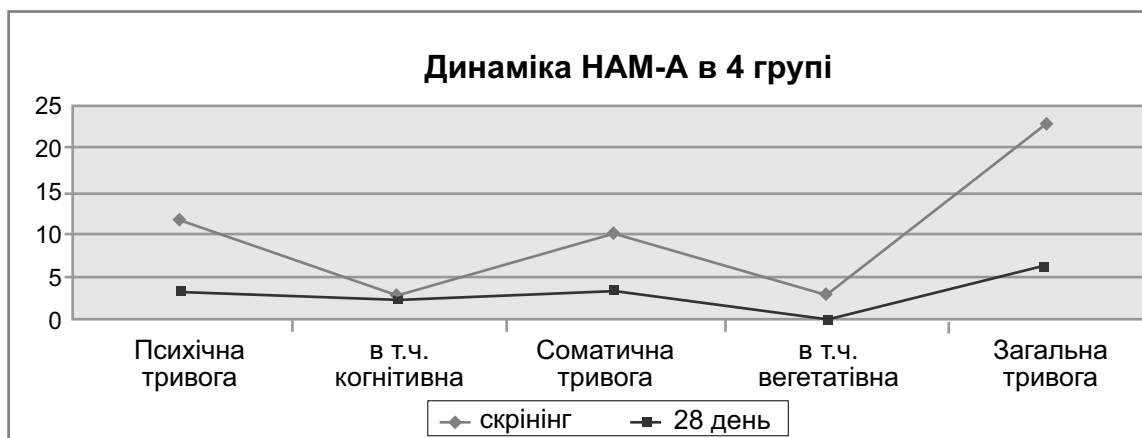


Рис.9. Редукція тривоги під час стандартної терапії

Кардиологія

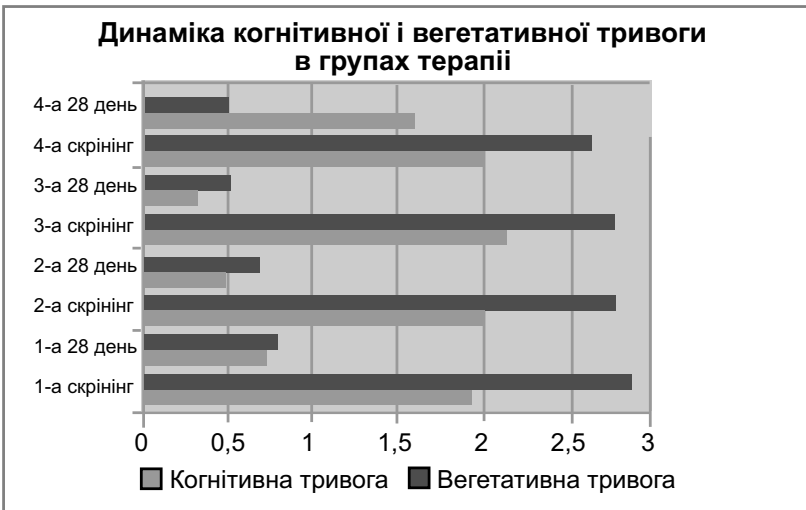


Рис. 10. Показники п.5 і п.13 HAM-A

того, ми відзначили ефект зниження АГ до 20%, причому у нормотоніків цей ефект був транзиторним на 1-2 тижні, а у пацієнтів з артеріальною гіпертензією здебільшого зберігався до кінця терапії. Гіпотермічних реакцій не було відмічено. У пацієнтів з 1 групи відзначили гіркий присмак препарату. Інших побічних реакцій в 1 групі не було зафіксовано.

Особливості монотерапії Ноофеном у пацієнтів 2 групи виглядали таким чином: в перші два-три дні у більшості пацієнтів була відзначена розслабленість, сонливість увечері (не в усіх), поряд зі швидкою редукцією головного болю, що був викликаний стресорними факторами, зникненням втоми, апатії на фоні покращення загального настрою. Вже на четвертий-п'ятий день було відмічено енергезуючу дію препарату у вигляді покращення працездатності і когнітивних функцій, але частина пацієнтів скаржилась на пресомнічні порушення (утруднення засинання). На 14 день терапії в більшості випадків було значне покращення або видужання з відсутністю інсомнічних проблем, адекватною активністю, стресостійкістю, без депресивних проявів (рис. 7). У 2 пацієнтів ми фіксували прояви ейфорії, 3 пацієнти відзначили на фоні релаксації підвищення лібідо.

Таким чином, спочатку ми зафіксували транквілізуючу дію препарату (від седативного до снодійного ефекту), яка змінилась на активуючий і, власне, ноотропний ефект. У 2 пацієнтів активуюча дія була надмірною до появи відчуття роздратованості.

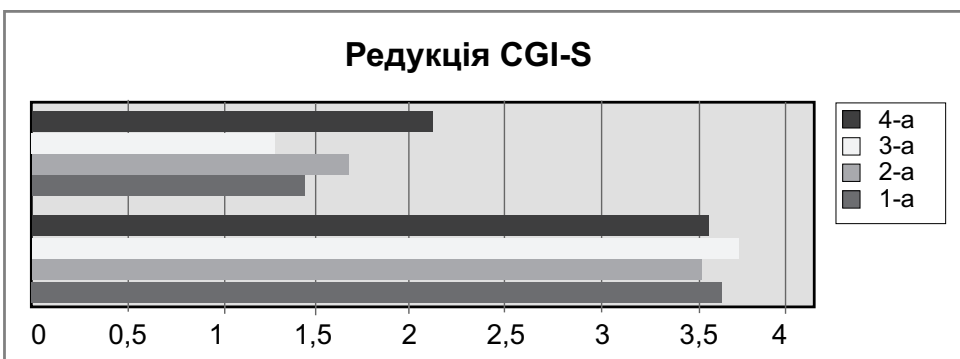


Рис. 11. Динаміка шкали загального клінічного враження про тяжкість стану за 28 днів терапії

Третя група терапії продемонструвала більш повільну динаміку стану пацієнтів з відчутним покращенням на 21 день терапії та редукцією всього спектру компонентів тривоги. Через місяць після прийому Ноофену і Адаптолу при тестуванні відзначалась повна редукція психопатологічних симптомів (рис. 8).

Пацієнти наголошували на покращенні життєвих інтересів, покращенні фізичної та розумової працездатності, відсутності напруженості та втомленості, стійкості до дії стресорних факторів, деякій „нечутливості“ до тривоги та страху. Крім того, на фоні підвищення рівня самооцінки пацієнти збільшували кількість та поліпшували якість соціальних контактів, в тому числі у власній родині. Побічних ефектів Ноофену і Адаптолу не було виявлено ні в одного пацієнта.

Негативної дії препаратів Ноофен і Адаптол на серцево-судинну, бронхолегеневу та ендокринну систему відзначено не було. Показники лабораторних досліджень не відхилялися від норми. За нашими спостереженнями, як монотерапія Ноофеном і Адаптолом, так і їх сполучення забезпечували високу комплаєнтність та не демонстрували негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах ССЗ і МСХ. За нашими спостереженнями, препарати не вступали в клінічно значиму взаємодію з медикаментами, що застосовуються для лікування ССЗ або соматичної складової МСХ.

Терапія пацієнтів 4 групи продемонструвала очікувані нами результати, які підтвердили, що ефективність лікування в основних групах за шкалою HAM-A була подібною до такої в контрольній 4 групі (рис. 9). Разом з тим, 8 пацієнтів відмічали сухість у роті, 5 — надмірну сонливість, 4 — нудоту, 2 — закрепи, 1 — запаморочення. Крім того, на фоні подібної динаміки за субшкалами психічної та соматичної тривоги HAM-A, ми зауважили, що стандартна терапія найменше впливає на когнітивний компонент тривоги (рис. 10). Його динаміка була найбільшою при участі у терапії Ноофену (групи 2 і 3). Поєднання Ноофену і Адаптолу забезпечило також значну редукцію вегетативного компоненту тривоги (група 3).

Під час загального оцінювання тяжкості клінічного стану достовірна різниця була відзначена між 3 і 4 групами терапії на користь пацієнтів, що лікувалися поєднанням Ноофену і Адаптолу (рис. 11).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження ефективності і безпеки препаратів Адаптол і Ноофен в терапії пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-

судинна патологія і метаболічний синдром X) в порівнянні зі стандартною терапією, ми дійшли до таких висновків.

ВИСНОВКИ

Відкрите, в паралельних групах, активно контролюване, постмаркетингове дослідження підтвердило ефективність і безпеку препаратів Ноофен і Адаптол при терапії дорослих пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X).

1. Адаптол і Ноофен мають широкий діапазон терапевтичної дії. Психотропна (анксиолітична, ноотропна) активність у них сполучається з адаптогенною і стресопротекторною діями. Обидва препарати, як у режимі монотерапії, так і при їх сполученні забезпечували високу комплаєнтність та якість життя пацієнтів; не демонстрували негативного впливу на перебіг соматичної патології в межах ССЗ і МСХ.

2. Особливістю терапевтичної дії Адаптолу є редукція тривоги, втомленості, подразливості, алгічних проявів тривожних розладів, нормалізація показників артеріального тиску у симпатотоніків, зменшення напруження та болю у м'язах на фоні більш повільного зменшення сенесто-іпохондричних проявів.

3. Особливістю терапевтичної дії Ноофену є динаміка проявів його психотропних ефектів: транквілізуюча дія препарату (від седативного до снодійного ефекту) наприкінці першого тижня терапії зменшувалась і навіть, змінювалася на активуючий і, власне, ноотропний ефект. Ми визначили також, що фармакологічна дія Ноофену має дозозалежний характер: зі збільшенням дози препарату збільшується його транквілізуюча активність. До Ноофену виявилися найбільш чутливими когнітивні і вісцеро-вегетативні прояви тривожних розладів.

4. Поєднання Ноофену і Адаптолу забезпечило більш високий та збалансований терапевтичний ефект щодо всього спектру психопатологічних тривожних симптомів на фоні застосування меншого дозування ліків. Поєднання в терапії цих препаратів дає синергічний ефект покращення загальної терапевтичної дії.

5. Побічні дії препаратів Ноофен і Адаптол в режимах монотерапії реєструвалися переважно на початку терапії, були транзиторними та не приводили до припинення лікування. При поєднаній терапії побічних ефектів не було.

6. Препарати Адаптол і Ноофен доцільно використовувати в стаціонарній та амбулаторній практиці для психосоматичних пацієнтів, що ведуть активний спосіб життя в агресивному стресогенному навколишньому середовищі, як у режимі монотерапії, так і в їх поєднанні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С. Особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами/ А. С. Аведисова// Психиатрия и психофармакология. — 2004. — Т. 5. — С. 92-93.

2. Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам?// Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. Экстра-выпуск.—2006.—с. 10—12;

3. Александровский Ю. А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств / Ю. А. Александровский // Психиатрия и психофармакология. — 2004. — № 3. — С. 94-96.

4. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Михальчишин Г.П., Кононенко В.О. Метаболічний синдром (огляд літератури) // Журн. АМН України. - 2000. - №6 (4).- С. 677-685.

5. Бройтиган В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина, пер. с нем. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. -373 с.

6. Булдакова Н. Г. Психофармакотерапия в кардиологии // Русск. мед. ж-л. — 2006. — Т. 14. — № 10. — С. 1122-1124.

7. Громов Л.О., Белемчев І.Ф., Дудко О.Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу// Ліки.— 2004. —№ 1-2. -С. 99-102.

8. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісник фармакології та фармації. — 2003. -№10.-С. 11-17.

9. Диагностика и лечение тревожных расстройств (руководство для врачей) /под ред. Макс Глинна Т.Дж., Меткалфа Г.Л. пер.с англ. — М., 1989. — 119 с.

10. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. 2002 г. — Европейская серия № 97. — 156 с.

11. Зимакова И. Е., Хазиахметова В. Н. Дневной транквилизатор Мебикар для профилактики ишемической болезни сердца // Terra medica nova/ — 2001. — № 3. — С. 31-32.

12. Зимакова И. Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Адаптол — дневной транквилизатор широкого применения / В помощь практическому врачу. — М.: 1990. — Серия 2, вып 1. — 45 с.

13. Лапшина Л.А., Кравчун П.Е, Шевченко О.С. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врачебная практика. — 2008. — № 1 (61). — С. 23-30

14. Несукай Е.Г., Несукай В.Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Укр. кард, ж-л - 2000. - № 1-2. - С. 98-103.

15. Поворознюк В.В., Слюсаренко О.М., Орлик Т.В. Вплив ноофену на клімактеричний синдром та психофізіологічні функції головного мозку у жінок у постменопаузальному періоді // Сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку. — К., 2008.-С. 153-156.

16. Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum — 2006. — Т. 8. — № 5 - С. 54-57.

17. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. — М. 2005. — 778 с.

18. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине, Медиа Сфера, Москва, 2005.

19. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня,

- завтра // Русск. мед. ж-л — 2006. — Т. 14. — № 5 — с. 385-388.
20. Хаустова О.О. Метаболический синдром X (психосоматический аспект). — К.: Мед. книга, 2009. — 125 с.
21. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа для изучения психических расстройств // Соц. и клин. психиатрия. — 2002. — № 3. — С. 97—104.
22. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматическая медицина (аспекты диагностики та лікування): Посібник. — Київ: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. -96 с.
23. Baldwin D.S., Polkinghorne C., Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // Int J Neuropsychopharmacol. - 2005. - Vol. 8. - P. 293-302.
24. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications // Diabetes Metab. — 2003. — Vol. 29. — P. 19-27.
25. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2696-2698.
26. Koponen H. Metabolic Syndrome a Possible Risk Factor for Depression // J. Clin. Psychiatry. - 2008. - Vol. 69. - P. 178-182.
27. Martin L.J., North K.E., Dyer T. et al. Phenotypic, genetic, and genome-wide structure in the metabolic syndrome // BMC Genet. - 2003. - Vol. 4, (Suppl. 1). - P. S95
28. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R. et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction // Psychosom. Med. 2000. — Vol. 62. — P. 212-219.
29. Pladevall M., Singal B., Williams L. et al. A Single Factor Underlies the Metabolic Syndrome: A Confirmatory Factor Analysis // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29 (1). - P. 113-122.
30. Pollack M.H. Comorbid anxiety and depression // J Clin Psychiat. - 2005. - 66 (Suppl. 8). - P. 22-29.
31. Strine T.W., Chapman D.P., Kobayashi R. et al. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. — 2005. — Jun. — 40(6). — p.432—843.

©В.И.Волков, В.И.Строна, А.И.Ладный, 2009
УДК 616-005.4-085

РОЛЬ АНКСИОЛИТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проф. В.И.Волков, канд. мед. наук В.И.Строна, канд. мед. наук А.И.Ладный

Изучалась клиническая эффективность дополнительного назначения адаптола (1500 мг в сутки) больным стабильной стенокардией и влияния препарата на состояние тромбоцитарного гемостаза, перекисного окисления липидов и антиаритмической активности. Установлено, что адаптол в суточной дозировке 1500 мг наряду с мягким транквилизирующим действием способствует повышению эффективности основной антиангинальной терапии, потенцированию действия антиагрегантов, а также приводит к повышению антиоксидантной защиты. Отличие гуморальных и клинических эффектов от основных антиангинальных препаратов позволяет рекомендовать адаптол в качестве дополнительного средства для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Важность коррекции психологического статуса при лечении кардиологических больных не вызывает сомнения. Деадаптация, обусловленная снижением или полной утратой трудоспособности, неизбежно приводит к снижению качества жизни и в конечном итоге — к уменьшению как эффективности основной терапии, так и к приверженности к приему основных антиангинальных, гиполипидемических препаратов, которые больные с тяжелыми проявлениями стабильной стенокардии напряжения (ССН) вынуждены принимать годами. В этой связи наряду с немедикаментозной психотерапией важное значение приобретают препараты, обладающие мягким транквилизирующим эффектом, при этом не оказывающие существенного влияния на выполнение повседневных функций в течение дня («дневные» транквилизаторы). Их применение достоверно уменьшает риск возникновения тяжелых желудочковых аритмий и фибрилляций желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда. Также, по некоторым данным, анксиолитики обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом [2, 15].

Среди препаратов этой группы особое место занимает адаптол (АО «Олайнфарм»). Наряду с нейромедиаторным действием, связанным с дофаминопозитивным компонентом, и умеренным антагонизмом адренергической системы отмечается также мембраностабилизирующий эффект, что характеризует препарат как один из дополнительных метаболических агентов, способствующих уменьшению оксидативного стресса, что немаловажно для больных с хроническими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6, 8].

Цель работы — изучение клинической эффективности назначения адаптола больным ССН с

различной степенью выраженности отклонений в эмоциональной сфере без выраженных психоорганических нарушений и влияния препарата на эффективность основной антиангинальной терапии и ряд гуморальных факторов регуляции функции эндотелия.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса. Диагноз ИБС устанавливался с применением комплекса клинико-инструментальных методов обследования согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов (2002).

Основную группу составили 24 мужчины и 16 женщин — в возрасте от 40 до 76 лет (средний возраст $51,8 \pm 1,3$ года). Контрольную группу составили 16 больных (10 мужчин и 6 женщин). Структура больных ССН по функциональному классу стенокардии: II ФК у 18 (45%) больных, III ФК — у 22 (55%) больных. Продолжительность заболевания в среднем составила $6,02 \pm 0,8$ года. Среди осложнений основного заболевания выявлены: у 6 (15%) больных — мерцательная тахикардия, у 5 (12%) — гипертоническая ангиопатия сетчатки, у 8 (20%) — желудочковая экстрасистолическая аритмия, у 7 (18%) — хроническая аневризма сердца. Сердечная недостаточность (СН): I-я ст. имела место у 5 (12%) лиц, СН I-я ст. — у 27 (87%), СН IIБ ст. — у 8 (20%) больных. По основным демографическим, клиническим и гемодинамическим параметрам группы больных достоверно не различались, то есть они оказались практически идентичными по тяжести течения ИБС (табл. 1).

Больным основной и контрольной групп проводилась идентичная базовая антиишемическая терапия (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, дезагреганты).

В течение 2 месяцев больные основной группы дополнительно получали препарат «адаптол», обладающий анксиолитическим действием. Суточная доза адаптола составила 1500 мг (по 1 табл. 500 мг 3 раза в день).

Эффективность терапии оценивалась путем определения влияния препарата на частоту приступов стенокардии в неделю, динамику потребности в нитроглицерине. Про- и антиоксидантный статус крови оценивали по содержанию малоно-

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=16)
Мужчины/женщины	24/16	10/6
Возраст, годы	$55,4 \pm 3,7$	$57,6 \pm 4,0$
ФК ИБС	$2,6 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$
ФВ ЛЖ, %	$43,6 \pm 6,4$	$46,9 \pm 6,3$

Примечание:

ФК ИБС — функциональный класс ИБС,
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

вого диальдегида (МДА), SH-групп и активности антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы (ГПО) и супероксиддисмутазы (СОД). Определение МДА в сыворотке крови проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [7], сульфгидрильных групп (SH) с реактивом Элмана [12]. Активность ГПО в сыворотке крови определяли по уменьшению концентрации восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида кумола в качестве окисляющего субстрата [11] и рассчитывали в каталах (1 кат = мкмоль/лх сек). Активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови определяли по степени торможения реакции окисления кверцетина в пробе, которая содержит сыворотку крови [9], и рассчитывали в мкг/мл с использованием стандарта СОД. Содержание стабильного метаболита N0 — N02 в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом по реакции Грисса [13].

Агрегацию тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом. В качестве индуктора использовали АДФ в конечной концентрации 10-6 моль/л. В качестве критерия, наиболее полно отражающего этот процесс, вычисляли суммарный индекс агрегации (СИАГ), а также оценивались морфологические свойства тромбоцитов микролюминесцентным методом [10].

Оценку исходного состояния и динамику уровня тревожности на фоне лечения адаптолом осуществляли до начала терапии и на 60-й день с помощью шкалы тревоги Гамильтона HARS-14 [1], валидизированной методики, позволяющей провести количественную оценку степени выраженности тревоги.

До и после курсового применения адаптола регистрировали ЭКГ в покое (12 отведений) и проводили суточное мониторирование по Холтеру (система «Diacard», «Сольвейг», Украина). Определяли абсолютное количество экстрасистол за сутки и процент экстрасистол от всех RR интервалов. Результаты антиаритмической терапии оценивали путем сравнения контрольных и повторных ЭКГ-мониторирований.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 5.0 for Windows. Рассчитывались средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Назначение в комплексной терапии адаптола вызывало более выраженное уменьшение частоты ангинозных приступов в течение недели в основной группе (с $14,31 \pm 1,93$ до $5,98 \pm 0,34$; $p < 0,01$) в сравнении с показателями при базисной терапии (от $13,34 \pm 1,70$ до $7,9 \pm 0,47$; $p < 0,05$). Количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю достоверно уменьшалось во всех группах: 1-я группа — с $3,83 \pm 0,48$ до $0,64 \pm 0,05$ (83,38%; $p < 0,01$); 2-я группа — с $3,94 \pm 0,88$ до $1,98 \pm 0,46$ (49,75%; $p < 0,01$). Такой вид адекватности лекарственного поведения больных объясняется, по-видимому, ноотропным эффектом адаптола, что немаловажно, учитывая частую

сочетанную кардиоцеребральную патологию, обусловленную атеросклерозом. Результаты велоэргометрии не выявили достоверного повышения толерантности к физической нагрузке у больных основной группы — лишь показатель общего объема выполненной работы (ООВР) имел тенденцию к повышению на 12,4% ($p < 0,1$). Это, вероятно, можно объяснить тем, что благодаря мягкому транквилизирующему действию адаптола при отсутствии выраженного миорелаксирующего эффекта, улучшению психосоматического статуса повышалась работоспособность больных и устранялся ряд субъективных факторов, обуславливающих прекращение или нежелание продолжать нагрузку. Следовательно, дополнительное назначение адаптола способствовало выполнению большего объема работы при меньшем напряжении сердечно-сосудистой системы. Из 29 больных, имевших желудочковые нарушения сердечного ритма, уменьшение числа одиночных ЖЭ на 28—78% (в среднем на 65,4%) к окончанию лечения наблюдалось у 24 (82,8%) человек. При этом уменьшение ЖЭ на 70% (что считается хорошим антиаритмическим эффектом) и более наблюдалось у 19 (59,4%) обследованных пациентов. В контрольной группе отмечалось уменьшение количества одиночных ЖЭ на 22—54% (в среднем на 44,8%), через 2 месяца базисной терапии подобные сердечные аритмии отмечались у 6 (66,6%) из 10 человек. Полученные результаты подтверждают данные проведенных ранее исследований [4, 14], свидетельствующих о том, что терапия анксиолитиками оказалась эффективной при функциональных нарушениях ритма сердца (синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая аритмия, пароксизмы мерцания предсердий) и сопровождается у трети больных полной редукцией болевых проявлений.

По данным анкетного тестирования, больные обеих групп до лечения имели выраженные тревожные расстройства. Так, по шкале Гамильтона пациенты в основной и контрольной группах имели $26,0 \pm 1,1$ и $28,2 \pm 1,2$ балла соответственно. На фоне проводимого лечения достоверные изменения в состоянии пациентов были более выражены в группе, получавшей адаптол. Так, через 60 дней терапии согласно шкале Гамильтона среди больных основной группы отсутствовали тревожные состояния ($5,5 \pm 1,1$ балла; $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе отмечалось наличие симптомов тревоги, хотя в меньшей степени выраженности ($15,3 \pm 2,9$ балла; $p < 0,01$). Нами проведены исследования по оценке тендерных различий эффективности адаптола при различных вариантах психопатологических расстройств (все обследованные женщины находились в состоянии естественной менопаузы). Адаптол оказался высокоэффективным препаратом при купировании тревожно-депрессивного варианта и в меньшей степени — астенического. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления климактерического синдрома в рамках астенического варианта. Показатели функциональной активности тромбоцитов — такие как скорость агрегации (СА),

процент дезагрегации, соотношение отдельных морфологических типов тромбоцитов — в основной и контрольной группах исходно не различались ($p > 0,05$) (табл. 2).

В этот же период наблюдения после лечения в основной группе было отмечено достоверное

В связи с тем что продуктом СОД является один из компонентов активных форм кислорода, важно сбалансированное соотношение активностей СОД и пероксидаз, в частности каталазы и глутатион-пероксидазы (ГП). Каталаза катализирует реакцию расщепления H_2O_2 , а ГП эффектив-

Таблица 2. Показатели функциональной активности тромбоцитов под влиянием дополнительного назначения адаптола (1500 мг/сут.)

Показатели	Основная группа (Ад + базисная)		Контрольная группа	
	До начала терапии	На 60-е сутки	До начала терапии	На 60-е сутки
СИАТ (ед.)	0,74±0,08	0,38±0,07*	0,62±0,06	0,55±0,04*
Скорость агрегации (ед./мин)	34,7±2,9	27,3±2,5*	32,5±3,3	30,1±2,7
% дезагрегации	9,5±1,3	16,7±1,3*	10,1±2,0	11,9±2,2
Дискоциты	48,5±2,2	71,1±2,5*	51,3±3,4	59,9±2,1*
Сфероциты	19,0±3,1	12,0±2,2*	22,2±5,2	15,3±3,2
Дегранулировавшие	25,2±3,9	11,1±1,1*	19,5±1,5	19,7±2,0
Агрегировавшие	5,3±0,4	3,8±0,8**	4,7±0,3	4,1±1,2
Юные тромбоциты	2,1±0,5	1,5±0,3**	1,8±0,3	1,5±0,2

Примечание: достоверность отличия показателей в основной и контрольной группах на 60-е сутки терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3. Особенности динамики показателей ПОЛ под влиянием адаптола у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТБК, мкмоль/л	6,37±0,32	4,75±0,25**	6,87±0,36	5,84±0,44
СОД, мкг/мл	0,351±0,024	0,64±0,029**	0,40±0,032	0,48±0,022
ГП, ммоль/мл гем.	1,24±0,08	2,36±0,17**	1,36±0,12	2,45±0,2*
МДА, мкмоль/л	7,54±0,20	5,15±0,39*	6,45±0,38	5,81±0,33
SH-группы, ммоль/л	731,8±17,8	488,1±12,7**	687,1±14,8	620,9±20,1*

Примечание: достоверность отличия показателей в основной и контрольной группах на 60-е сутки терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

снижение СИАТ, тогда как показатели скорости агрегации и индекса дезагрегации изменялись в меньшей степени. При анализе соотношения морфологических типов тромбоцитов отмечалось достоверное увеличение наиболее интегрального показателя — удельного количества дискоцитов. Указанных изменений не наблюдалось в контрольной группе. В целом, характер перестройки соотношения морфологических типов тромбоцитов говорит о стабилизации антиромбоцитарного эффекта дезагрегантов, входящих в «стандарт» терапии. При этом наиболее динамично реагирующим в основной группе оказался показатель СИАТ, который, вероятно, и обусловил дальнейшую динамику гемостаза. Несмотря на то что анксиолитики не являются дезагрегантами, при обследовании на 60-е сутки после назначения адаптола чувствительность тромбоцитов к аспирину и другим дезагрегантам повысилась.

Эти явления не связаны с собственно антиангинальными и антиромбоцитарными свойствами препарата, однако анксиолитические и мембраностабилизирующие эффекты адаптола способствуют стабилизации клеток и уменьшению адренергической активности, что, в свою очередь, приводит к снижению риска тромбозов [14]. С целью оценки ПОЛ было использовано определение ТБК — активных продуктов, отражающих содержание продуктов ПОЛ, то есть активных форм кислорода, относящихся к оксидантной системе. В качестве показателей антиоксидантной защиты (АОЗ) проводилось определение уровня супероксиддисмутазы (СОД), которая, будучи ключевым ферментом АОЗ, прерывает цепь свободнорадикальных процессов в начале своего зарождения [9].

но расщепляет не только H_2O_2 , но и гидроперекисные соединения, образовавшиеся при ПОЛ. Учитывая, что роль ГП в обезвреживании H_2O_2 в тканях значительно более весома, чем роль каталазы, а также тот факт, что в тканях сердца активность каталазы низкая, нами среди пероксидаз отдано предпочтение ГП [11].

В процессе дополнительной терапии адаптолом выявлена высокодостоверная динамика всех рассматриваемых параметров (табл. 3). При этом отмечалось снижение ($p < 0,01$) содержания активных форм ТБК-продуктов и МДА, а также повышение активности ферментов АОЗ: СОД ($p < 0,01$) и ГП ($p < 0,01$). Следовательно, адаптол оказывал положительный терапевтический эффект в отношении как оксидантной, так и антиоксидантной систем, проявляющийся в торможении ПОЛ и активации компенсаторных процессов, обеспечивающих в норме содержание свободных радикалов на уровне, необходимом для обеспечения (активизации) нормально протекающих метаболических процессов в клетке.

Полученные данные не противоречат результатам других исследований. Так, при инкубации эритроцитов человека в присутствии источника свободных радикалов наблюдали утечку внутриклеточного K^+ , обусловленную мембранными изменениями, вызванными свободными радикалами. Предварительное лечение этих больных адаптолом привело к уменьшению ПОЛ и утечке K^+ , продемонстрировав защитную роль анксиолитических препаратов от неблагоприятного действия свободных радикалов [8]. Однако только многофакторное рассмотрение противодействующих систем может дать точную характеристику происходящим процессам.

Целесообразность применения адаптола при ССН имеет логическое объяснение, так как механизм действия его отличен от антиангинальных средств, а значит, не повторяет их эффекты.

Лица с соматическими проявлениями тревоги обращаются к врачам различных специальностей и обычно получают терапию, направленную на коррекцию симптомов, связанных только с основным заболеванием, что нередко приводит к неоправданной дозировке основных препаратов. Высокий уровень тревоги может не только имитировать соматические заболевания, но и повышать риск и ухудшать прогноз заболеваний, действительно имеющих место у пациента, в частности сердечно-сосудистых, при этом тревожно-депрессивные расстройства могут быть первичными, то есть предшествовать заболеванию сердечно-сосудистой системы, могут сопутствовать ему или же развиваться вторично на его фоне [15, 17]. Формирование аффективных нарушений при сердечно-сосудистой патологии может быть связано как с осознанием факта заболевания, так и с его длительностью, выраженностью клинических проявлений, особенностями кардиального болевого синдрома. Хроническая тревога ухудшает результаты и затрудняет реабилитацию, снижая качество жизни больных, страдающих артериальной гипертензией, а при ИБС является предиктором повторных инфарктов миокарда, внезапной коронарной смерти, вызванной фибрилляцией желудочков, ограничивает физическую активность больных, снижает эффективность лечебных мероприятий [2, 4].

Также, по некоторым данным, анксиолитики обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом. В исследовании Lane D. и соавт. показано, что эффективность лечения тревоги при ИБС — в 23,7—31,8% случаев стенокардии, зависящей от эмоционального стресса, прекратилась после назначения бензодиазепинов [16]. В то же время при стенокардии напряжения эти транквилизаторы были неэффективными.

Среди путей влияния хронической тревоги на возникновение и течение ИБС выделяют следующие: усиление атерогенеза, провокация острых коронарных эпизодов и изменение поведения [3, 15]. У пациентов с тревогой определяется дисбаланс вегетативной нервной системы с активизацией симпатического отдела и увеличением образования катехоламинов [6]. Также выявляют снижение вагусного контроля, проявляющееся в изменении барорефлекторного ответа и снижении среднеквадратического отклонения RR-интервалов [18].

Тревожные расстройства повышают риск развития ИБС и частоту осложнений, в то же время эффективность противотревожного лечения изучена недостаточно. Доказано, что вспомогательная эффективность адаптола сопровождается улучшением показателей тромбоцитарного гемостаза за счет антистрессорного действия, а также за счет нормализации ПОЛ. При комбинированном лечении стенокардии с применением адаптола потенцирование терапевтической эффективности связано с воздействием на центральную нервную систему и сопровождается синергизмом с антиангинальными препаратами.

Безусловно, использование адаптола в качестве монотерапии больных с тяжелым функциональным классом ССН маловероятно. В этой связи большое внимание привлекают работы по взаимодействию препаратов с различными механизмами действия.

Дневной транквилизатор адаптол обладает целым рядом фармакологических эффектов — ноотропным, антиноцицептивным, антиоксидантным и др. — как на уровне отдельных органов, так и организма в целом [4, 5]. Такой широкий спектр биологической активности характеризует адаптол как препарат, оказывающий нормализующее влияние при самых различных дезадаптирующих воздействиях — психогенных, травматических, токсических, ишемических и т.п. Восстановление организма происходит физиологично, без проявления побочных эффектов, при этом сам препарат не накапливается в организме.

Широкий спектр биологической активности и безопасный фармакокинетический профиль, большая широта терапевтического действия, практическое отсутствие противопоказаний позволяют рекомендовать адаптол для комплексного лечения больных ИБС.

Выводы

1. Назначение адаптола больным ССН в комбинации с антиангинальными препаратами обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у больных стенокардией напряжения, не повышая риск побочных эффектов.
2. Несмотря на то что адаптол не относится к классу антиоксидантов и дезагрегантов, его вазо- и кардиопротекторные, антистрессорные и мембранопротекторные свойства способствуют нормализации процессов перекисного окисления, стабилизации гемостаза на фоне приема основных антитромбоцитарных препаратов и, возможно, благодаря этому повышению «приверженности» к терапии.
3. Коренное отличие механизмов действия антиишемических, гиполипидемических, антитромбоцитарных препаратов и анксиолитиков позволяет в перспективе рекомендовать комбинированную терапию стабильной стенокардии с применением адаптола с целью повышения «качества жизни» больных, существенно снизить дозировки используемых препаратов и избежать развития толерантности к ним.

Литература

Список литературы находится в редакции.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Государственное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАРДИОМИОПАТИИ ДИСОВАРИАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

В.Р. Мкртчян, В.А. Орлов

(учебное пособие)

Аннотация

В учебном пособии подробно представлены современные представления о механизмах развития кардиомиопатии при климактерическом, предменструальном, посткастрационном синдромах и миоме матки. Описана клиническая картина данного синдрома, электрофизиологические изменения, свойственные для данной кардиомиопатии, функциональные методы исследования, используемые в дифференциальной диагностике для исключения ишемической болезни сердца и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Приведено обоснование выбора методов лечения, особенно подходов к негормональной и заместительной гормональной терапии в лечении больных кардиомиопатией при перечисленных заболеваниях.

Учебное пособие предназначено для врачей терапевтов, кардиологов, эндокринологов, гинекологов, невропатологов, подростковых терапевтов, клинических фармакологов, психиатров и может применяться во всех лечебных учреждениях, имеющих в своем составе подразделения, где работают врачи перечисленного профиля.

Учебное пособие подготовлено на кафедре клинической фармакологии и терапии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава. Авторы: доцент кафедры, д.м.н. Мкртчян В.Р., зав. кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, профессор Орлов В.А.

Введение

Кардиомиопатии дисовариального генеза возникают при различных заболеваниях: патологическом климаксе, миоме матки, синдроме предменструального напряжения (ПМС), синдроме искусственной менопаузы или посткастрационном синдроме, а также при нарушении функции половых желез, не связанном с возрастной перестройкой организма. Ранее их объединяли в синдром вегетативно-дисгормональной кардиомиопатии. В настоящее время согласно МКБ-10 кардиомиопатия при климактерическом синдроме (КС), миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах относится к классу 9 (болезни системы кровообращения), блоку 130-152 (другие болезни сердца), коду 143 (кардиомиопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках).

В отечественной литературе В.Г. Поповым в 1973 г. был предложен термин вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия. Автор считал, что в основе миокардиодистрофии лежат

нейрогормональные нарушения. Термин "вегетативная" отражал всю полноту симптомов вегетативных нарушений в клиническом синдроме вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии. Термин "дисгормональная" по мнению В.Г. Попова подразумевал, что дистрофия миокарда обусловлена дисфункцией только половых желез.

В современной классификации болезней нет термина вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия. Миокардиодистрофии любого генеза сегодня по МКБ-10 относят к кардиомиопатиям при других заболеваниях. Однако в клинической практике продолжает наиболее часто использоваться термин вегетативно-дисгормональная кардиомиопатия (ВДК), который подразумевает кардиомиопатию, возникающую при климактерическом синдроме, миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах, т.е. состояниях так или иначе связанных с изменением функции половых желез.

Клинические проявления ВДК подразумевают наличие кардиального синдрома и, возможно, другие вегетативные симптомы или иные проявления основного заболевания.

Кардиальный синдром при ВДК включает в себя кардиалгию, ощущение сердцебиения, одышки. Артериальная гипертония рассматривается как самостоятельный синдром и не включается в понятие ВДК.

Боли в области сердца являются одним из самых частых проявлений ВДК. Локализуются чаще всего слева от грудины, в области верхушки сердца или левого соска, очень редко эти боли локализуются за грудиной, но они чаще всего носят свойственный для стенокардии характер. Боли могут иррадиировать в левую руку, лопатку, реже отмечается иррадиация в другие отделы. Боли чаще всего длительные (длятся часами, днями), возникают и проходят вне связи с физической нагрузкой, иногда ощущение боли исчезает в момент нагрузки и возобновляется в состоянии покоя. Боли не купируются приемом нитроглицерина, носят разнообразный характер: колющие, ноющие, пронизывающие, щемящие, сверлящие, режущие, острые, жгучие, разрывающие, режущие – сжимающие. Иногда, при отсутствии болей, имеет место чувство дискомфорта в области грудной клетки.

По мнению ряда авторов, у больных с вегето-сосудистой дистонией, невротическим настроением боли в области сердца при ВДК на фоне

КС часто сопровождаются бурной вегетативной реакцией - покраснением или побледнением кожи, потливостью, головокружениями, парестезией конечностей, то есть сопровождается другими симптомами КС.

Одышка у больных ВДК носит чаще характер неудовлетворенности вдохом, больные ловят воздух ртом, боятся задохнуться. Одышка, в отличие от таковой при сердечной и легочной недостаточности, возникает без связи с физической нагрузкой, чаще в покое, пароксизмально. Такой характер нарушений дыхания типичен для лиц с дизэнцефальным синдромом любой этиологии.

Часто больные жалуются на сердцебиение, и лишь у некоторых больных действительно наблюдается учащение пульса. У большинства женщин бывает ощущение "ударов", чувство биения сердца. Наряду с субъективным ощущением сердцебиения, у этих больных может быть лабильность пульса. Одновременно с описанной жалобой, у больных ВДК могут встречаться различные нарушения ритма сердца: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий. При миоме матки достоверно чаще наблюдаются нарушения ритма сердечной деятельности, чем при других причинах ВДК.

Наибольшее количество имеющихся работ посвящено ВДК при климактерическом синдроме – симптомокомплексе, который имеет место при осложненном (патологическом) течении климактерия, его частота составляет 40-70 %. Согласно современной классификации рассматривается три группы климактерических расстройств: 1 группа – ранние симптомы, 2 группа – средневременные симптомы, 3 группа – поздние симптомы. К первой группе относят вазомоторные симптомы, ко второй группе – урогенитальные, к поздним симптомам авторы относят обменные нарушения – сердечно-сосудистые заболевания (вегетативно-дисгормональную кардиопатию, атеросклероз), постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Такая классификация скорее указывает на возможность постепенного перехода нейродисгормональных проявлений при КС в патогенетическую основу многих социально значимых заболеваний, чем отражает симптомы самого климактерического синдрома, тем более, что симптомы ВДК возникают у женщин и в пременопаузе, и, особенно часто, в ранней постменопаузе.

Наиболее часто КС включает в себя вазомоторные, эндокринно-обменные и нервно-психические нарушения, которые в разной степени тяжести встречаются у 40-60% женщин старше 40 лет. По данным проспективных эпидемиологических исследований, средний возраст начала перехода в состояние менопаузы колеблется в пределах 45,5 - 47,5 лет, и он длится в среднем 4 года.

Почти у половины женщин с КС отмечается тяжелое течение заболевания (51%), у каждой третьей (33%) его проявления носят умеренный характер и только у 16% КС сопровождается легкими проявлениями.

КС относится к пограничным состояниям клинической медицины и поэтому больные с такой симптоматикой нуждаются в комплексном обследовании врачами ряда специальностей. Чаще первое слово в постановке диагноза КС остается за гинекологом. Больные нуждаются в специальном обследовании для уточнения гормональной активности яичников и выбора препарата для заместительной гормональной терапии. Для выбора метода лечебного воздействия рекомендуется использовать модифицированный менопаузальный индекс. С этой целью симптомы болезни делаются на нейровегетативные, метаболические/эндокринные и психоэмоциональные. Выраженность симптомов оценивается в баллах. Данная классификация предполагает, что суммарный модифицированный менопаузальный индекс при слабой выраженности симптомов КС должен быть в пределах 12-34 баллов, умеренной – 35-58, тяжелой – ≥ 58 . Однако из описанных симптомов кардиального синдрома при ВДК в данной классификации присутствует только жалоба на сердцебиение в покое. В то же время, врачи - терапевты, кардиологи часто сталкиваются с больными, у которых ВДК является основным, а иногда единственным проявлением КС и в этих случаях именно данные специалисты устанавливают диагноз, а использование предлагаемой бальной системы в оценке тяжести течения симптомов ВДК становится практически невозможным.

На миому матки, как причину ВДК указывают достаточно давно. Считается, что проявления ВДК имеют место на фоне клинических симптомов основного заболевания. Однако симптомы ВДК у больных миомой матки могут возникать за 2-3 года до диагностики миомы. Поэтому в таких случаях постоянные симптомы ВДК у женщин с сохраненным менструальным циклом следует расценивать как возможные предвестники развития миомы матки, и целесообразно проводить более тщательное обследование данных больных для диагностики миомы матки на более ранних этапах и, по возможности, проводить мероприятия по профилактике развития миомы матки. Предложенная в последние годы А.А.Тихомировым (2006) новая классификация миомы матки впервые позволяет оценить стадии патологического процесса и выявить критерии, определяющие эффективность лечения. Миома матки подразделяется на: - клинически незначимые миомы или миомы мелких размеров, - малые множественные миомы матки, - миома матки средних размеров, - множественная миома матки со средним размером доминантного узла, - миома матки больших размеров, - субмукозная миома матки, - миома матки на ножке, - сложная миома матки. Как видно из данной классификации, она скорее ориентирована на врачей клиницистов-гинекологов, и в большей степени позволяет им определить стратегию консервативного или хирургического лечения. Однако экстрагенитальные симптомы болезни, и в частности ВДК, в данной классификации не рассматриваются.

Ни в одной из отечественных монографий, посвященных миоме матки (Сидорова И.С. 2002, Тихомиров А.А. 2006), написанных врачами гинекологами, клиническая симптоматика экстраге-

нитальных проявлений миомы матки не приводит. Возможно, это связано с тем, что основная масса больных ВДК обращается к врачам кардиологам и терапевтам.

Предменструальный синдром (ПМС) - симптомокомплекс, возникающий в предменструальном периоде, характеризуется соматическими, психовегетативными и обменно-эндокринными расстройствами, возникающими циклически за 2-10 дней до менструации. Симптомы исчезают или уменьшаются с началом менструации. Частота ПМС колеблется от 5 до 40%. В возрасте 19-29 лет этот синдром встречается почти у 20 % женщин, после 30 лет его частота увеличивается до 47%, после 40-49 лет у женщин с регулярными менструациями - до 55%. Чаще ПМС наблюдается у женщин умственного труда.

Клинические проявления ПМС весьма разнообразны, в составе ПМС рассматриваются порядка 150 симптомов. В зависимости от их наличия выделяют четыре основные клинические формы ПМС: психоэмоциональную, отечную, цефалгическую и "кризовую". Возможны комбинации этих форм.

Кроме того, выделяют три стадии ПМС: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. При компенсированной стадии симптомы ПМС исчезают с началом менструации, при субкомпенсированной - с прекращением менструации, при декомпенсированной - сохраняются в течение нескольких дней после прекращения менструации, а "светлые" промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

Следует отметить, что существуют и другие клинические варианты ПМС.

Специфических симптомов ПМС нет и главное в клинической картине данного синдрома его цикличность.

По данным В.П.Сметник (2001) встречаются и атипичные формы ПМС: гипертермическая, с циклическим повышением температуры тела до 37,2°C-37,5°C-38°C в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации, при отсутствии признаков воспаления в показателях крови; офтальмическая форма мигрени с циклическим "гемипарезом" в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза; гиперсомническая форма, проявляющаяся циклическим летаргическим сном в лютеиновую фазу цикла; циклические аллергические реакции, вплоть до отека Квинке; язвенный гингивит и стоматит; циклическая "бронхиальная астма"; циклическая неукротимая рвота; циклический иридоциклит; "менструальная мигрень" в дни менструации. Многие авторы относят ВДК также к атипичным формам ПМС.

На сегодняшний день в классификации болезней отсутствует термин посткастрационный синдром, данное состояние включено в понятие искусственная менопауза. Искусственная менопауза развивается в результате оперативных вмешательств. В нее включают прекращение менструаций, как после гистерэктомии или гистерэктомии с овариэктомией, так и после овариэктомии с сохраненной маткой. По мнению

В.И.Кулакова, В.П. Сметник (2001) целесообразнее использовать термин "постовариэктомиический синдром". Его используют в центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, и он включает комплекс патологических симптомов, возникающих после удаления яичников, независимо от состояния матки. По сути, этот термин имеет тот же смысл, что и посткастрационный синдром. Но, поскольку в классификации болезней отсутствуют оба эти термина, мы предпочитаем использовать термин посткастрационный синдром, как более привычный для практических врачей. С другой стороны, в понятие посткастрационного синдрома включается и фармакологическая кастрация агонистами гонадотропинрилизинггормона - золадексом, декапептилом и т.д., а так же лучевая кастрация.

Посткастрационный синдром состоит из вегетососудистых, психоэмоциональных и обменно-эндокринных расстройств, сходных с климактерическими. Его частота в послеоперационном периоде колеблется от 32 до 79%. Обратное развитие симптомов происходит в первый год после операции, однако у 25% больных наблюдается тяжелое течение синдрома, продолжающееся 2-5 лет и более. По данным В.И. Кулакова, В.П. Сметник (2001) после овариэктомии, произведенной в возрасте 45-50 лет, посткастрационный синдром развивался у каждой второй женщины, а его обратное развитие без лечения имело место только у 18% больных, у остальных отмечалось тяжелое, затяжное течение заболевания.

Первые симптомы посткастрационного синдрома возникают обычно через 2-3 недели после овариэктомии и достигают полного развития спустя 2-3 месяца и более. Время появления и степень выраженности этих симптомов подвержены индивидуальным колебаниям, но, вместе с тем, подчинены определенной хронологической закономерности. Клиника данного синдрома характеризуется последовательным развитием трех групп расстройств:

- ранние симптомы - эндокринно-обменные и психо-эмоциональные (приливы жара, потливость, головные боли, гипотония или гипертония, ознобы, сердцебиения, раздражительность, беспокойство, нарушения сна, слабость, невнимательность, забывчивость, депрессия, снижение либидо и др.);
- средневременные симптомы - урогенитальные расстройства, которые имеют место через 2-3 года после операции;
- поздние нарушения - метаболические наступают через 3-5 и более лет после оперативного вмешательства. К последней группе относятся и сердечно-сосудистые заболевания, включая ВДК, а также артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца.

Таким образом, учитывая, что синдром ВДК имеет место при достаточно различных заболеваниях, при постановке диагноза необходимо указывать основное заболевание, при котором имеет место данный синдром, или формулировать диагноз в соответствии с МКБ 10, как описывалось ранее, что на сегодняшний день менее распространено в клинической практике.

Особенности патогенеза климактерического синдрома, миомы матки, предменструального и посткастрационного синдромов

Наступление менопаузы в значительной степени зависит от яичникового резерва, а именно от числа примордиальных фолликулов. Снижение способности к зачатию у женщин связано с возрастным снижением этого резерва и с изменением качества ооцитов после 36-летнего возраста, несмотря на наличие регулярных менструальных циклов. В репродуктивном возрасте интенсивность потери яичникового резерва не постоянна. К 37 годам происходит более ускоренное истощение фолликулов, чем в предшествующие годы. Сравнительно стабильное снижение запаса фолликулов происходит по мере достижения яичниками критического числа - около 25000 фолликулов в $37,5 \pm 1,2$ года. Затем их истощение ускоряется в 2 раза, и к 50-51 году их количество снижается до 1000, что соответствует возрасту естественной менопаузы. Яичниковые резервы представляют более важную детерминанту для фертильности и возраста наступления менопаузы, чем хронологический возраст.

В настоящее время нет четких представлений о механизмах ускорения истощения фолликулов после 37 лет.

В последнее время изучается роль локальных ингибиторов и стимуляторов в яичниках, в частности, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которое совпадает со временем снижения фертильности. Ингибин оказывает отрицательный эффект на секрецию ФСГ гипофизом. Полагают, что снижение ингибина B в фолликулиновую фазу цикла следует рассматривать как самый ранний биохимический маркер ускоренного истощения фолликулов и репродуктивного старения. Таким образом, задолго до наступления менопаузы и изменения уровня эстрадиола и лютеинизирующего гормона (ЛГ) существенную роль в повышении ФСГ играет уменьшение уровня ингибина.

В первые 2-3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются единичные фолликулы, которые в последующем исчезают. Уровень эстрадиола снижается, содержание ФСГ и ЛГ стабильно повышено, при этом уровень ФСГ значительно превышает уровень ЛГ. В постменопаузе яичники не прекращают выработку стероидов: клетки ворот и коры яичников синтезируют андрогены, но их основным источником в менопаузе становится кора надпочечников. Основным эстрогеном вместо эстрадиола становится эстрон. Степень снижения эстрадиола более выражена, чем эстрогена, поэтому соотношение эстрадиол/эстрон становится меньше единицы. В первую декаду постменопаузы эстрон синтезируется в основном из андростендиона, который синтезируется в яичниках и надпочечниках. Источником эстрадиола является тестостерон, который синтезируется в основном в яичниках и в меньшей степени в надпочечниках.

В постменопаузе повышается индекс андрогены/эстрогены. Это может способствовать появлению в постменопаузе усиленного оволосения.

При ожирении в строме жировой ткани (но не в адипоцитах) происходит интенсивное превращение андростендиона в эстрон, что защищает кости от остеопороза.

Как известно, половые гормоны осуществляют свое действие через рецепторы, которые локализованы в различных органах мишенях. Существует два типа рецепторов к стероидным гормонам: внутриклеточные ядерные рецепторы и мембранные рецепторы.

Через внутриклеточные ядерные рецепторы осуществляется геномный эффект стероидов. Это многоступенчатый процесс. Половой гормон связывается с ядерным внутриклеточным рецептором по закону "ключ - замок" и осуществляет регуляцию транскрипции генов, связываясь с определенными последовательностями ДНК. Сродство рецепторов и стероидов определяет биологическую активность стероидов. От концентрации рецепторов в ткани зависит их чувствительность к гормону. При связывании гормона с рецептором образуется единый гормонорецепторный комплекс, который инициирует процесс транскрипции ядерной ДНК с образованием информационной РНК и последующим синтезом белков, необходимых для клетки. От момента проникновения эстрадиола в клетку до физиологического ответа проходит около 12-24 часов.

В последние годы активно изучаются мембранные рецепторы к стероидным гормонам. Действие стероидов через мембранные рецепторы осуществляется от нескольких секунд до нескольких минут, не приводит к синтезу матричной РНК, имеет место высокая специфичность действия, эффект проявляется и в клетках, где нет ядерных эстрогеновых рецепторов.

На сегодняшний день выявлено два типа эстрогеновых рецепторов - а и - б, а также два типа прогестероновых рецепторов - А и - Б, которые функционируют в основном как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов.

Несмотря на большие достижения в изучении нейрогормональных механизмов регуляции деятельности организма, в литературе нет единого мнения о патогенезе КС. В.Г. Баранов (1957, 1965) рассматривал этот синдром, как результат последовательного развития возрастных изменений в определенных центрах гипоталамуса. Kaiser (1979) указывал на первичность дефицита стероидных гормонов, из-за которого возникают нарушения функции вегетативных центров промежуточного мозга, если же организм не сумел адаптироваться к измененному гомеостазу, то возникает нейроэндокринный вегетативный криз. С точки зрения Lauritsen (1977), КС - своеобразный нейровегетативный криз, возникающий в результате дефицита эстрогенов. В то же время Botella-Liusia (1973), Erlik (1982) считают, что причина КС в большей степени обусловлена изменением характера циркулирующих эстрогенов, чем их абсолютным дефицитом.

В.П. Сметник (1980), В.Е. Балан (1984) считают не верным рассматривать изолированно изменения, происходящие в периферическом и центральном звеньях при КС, т.к. организм стареет

как единая биологическая структура. В то же время, клиническая картина КС является следствием проявления дизэнцефальной патологии в период возрастной перестройки функций репродуктивной и других систем организма.

Е.М. Вихляева (1980) считает, что КС развивается на фоне общих возрастных сдвигов в организме женщины и эти сдвиги появляются в различных отделах центральной нервной системы, включая область, через которую осуществляется регуляция репродуктивной функции. При функциональной "слабости" того или иного отдела центральной нервной системы патогенез КС приобретает различный характер, что клинически проявляется преобладанием кортикального, вегетативно-сосудистого или соматического патогенетического компонента. Наиболее существенное значение в патогенезе КС В.И. Кулаков, Е.М. Вихляева (1996) придают все же изменениям функционального состояния гипоталамических структур и нарушениям вегетативного равновесия вследствие нарушений в выработке нейротрансмиттеров (норадреналина и допамина).

Если учесть, что при физиологическом климаксе изменения нейроэндокринной системы не вызывают нарушений в функциональном состоянии организма, можно предположить, что в нем развиваются определенные адаптационные реакции, которые ведут к поддержанию нормальной функции органов и систем. При их нарушении возникает КС, который может рассматриваться как болезнь адаптации. По данным Fayad et al. (1972), уровень эстрогенов и гонадотропных гормонов при физиологическом и патологическом климактерии практически одинаков.

Учитывая большое разнообразие изменений в гормональной регуляции и выработке различных аминов, а также трудность в дифференцировке между физиологическим и патологическим гормональным фоном, наиболее изученными сегодня являются патогенетические механизмы отдельных клинических проявлений КС. Так повышение тонуса норадренергических и допаминергических структур центральной нервной системы обуславливает пароксизмальное расширение кожных сосудов и появление феномена прилива жара, что сопровождается повышением уровня ЛГ и ТТГ при отсутствии изменений содержания ФСГ, пролактина и тиреоидных гормонов в крови. У больных КС сохранены суточные ритмы секреции ТТГ со значительным повышением его уровня ночью, что способствует учащению приливов жара в это время суток.

При атипичной форме КС, сопровождающейся гипертонией и симпатоадреналовыми кризами, установлено повышение уровня пролактина. Выявлена корреляция между уровнем пролактина и некоторыми изменениями в психоэмоциональной сфере.

Учащение приступов мигреней в ранней постменопаузе провоцировалось изменением уровня серотонина, которое отражается не только на частоте мигренозных приступов, но и на уровне болевых порогов и ряде других симптомов, сопровождающих КС, в частности депрессии.

Таким образом, сегодня невозможно гово-

рить о каких-то однонаправленных изменениях и общих патогенетических механизмах при различных клинических проявлениях КС.

До сих пор не существует и общепринятого мнения об этиологии и патогенезе миомы матки. По представлениям Тихомирова А.А. (2006) миома матки – это моноклональный гормончувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. Моноклональная характеристика миомы матки позволила опровергнуть представления о том, что она развивается вследствие системных гормональных изменений, и характеризовать это образование, как локальную патологию миометрия. Согласно патологоанатомическим исследованиям, распространенность миомы матки достигает 85%. Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла, в первой фазе на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста. После овуляции под действием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. Равномерное распределение прогестероновых рецепторов обеспечивает равномерное увеличение ткани миометрия. Таким образом, фактически прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост миомы матки.

При ненаступлении беременности, концентрация прогестерона в крови снижается и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит продукция избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка увеличивается в размере от цикла к циклу.

С каждым циклом количество поврежденных клеток накапливается и судьба их может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется, из другой части начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с выраженным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается вследствие физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В результате, образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные процессы, обусловленные факторами роста; формирует локальные автономные механизмы поддержания роста – локальная продукция эстрогенов из андрогенов; образование соединительной ткани. В связи с указанными изменениями значение физиологических концентраций гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

Что касается патогенеза ПМС – он сложен и недостаточно изучен. Это подтверждается большим количеством теорий возникновения данного синдрома.

В 1931 г. R.T. Frank предположил, что ПМС развивается в результате изменения секреции половых стероидов яичниками (избыточной секрецией эстрогенных гормонов). Связь ПМС с уровнем половых гормонов подтверждается тем, что данный синдром не развивается до менархе, в постменопаузе, после овариэктомии, но может

быть после удаления матки без придатков. Доказано, что ПМС характерен только при овуляторных циклах.

Многочисленные исследования показали отсутствие у женщин с ПМС нарушений в уровне эстрадиола, прогестерона, ЛГ и ФСГ в течение цикла. В то же время, некоторые авторы отмечают при ПМС снижение эстрадиола и прогестерона в лютеиновую фазу цикла.

В последние годы изучается также роль метаболитов прогестерона в генезе ПМС, так как они способны влиять на передачу нервных импульсов. Это зависит от взаимодействия прогестерона с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что приводит к агонистическому эффекту и является ответственным за эмоциональные, поведенческие и психические нарушения в предменструальном периоде. Известно, что эстрогены и прогестерон, синтезируемые в яичниках, с кровотоком поступают в ткань мозга. Однако они могут продуцироваться и непосредственно в головном мозге клетками глии (нейростероиды). Установлено, что при метаболизме прогестерона в ЦНС образуется аллопрегненолон, способный стимулировать А-рецепторы ГАМК и повышать активность хлоридных ионных каналцев нейронных мембран, обеспечивая анксиолитический и седативный эффект.

Существует мнение, что в развитии ПМС играет роль не абсолютный уровень половых гормонов, а выраженность их колебаний во время цикла. Предполагают, что реакции в структурах коры и подкорки на флюктуации уровней половых гормонов могут быть разными. Именно эти структуры ответственны за психические, эмоциональные и вегетативно-сосудистые реакции. Считается, что это подтверждает эффективность при данном синдроме препаратов, тормозящих циклические колебания уровня половых гормонов (однофазных гормональных контрацептивов, агонистов гонадотропинрилизинг гормонов и др.).

Важную роль в развитии ПМС играют и психосоциальные аспекты. У жителей городов, особенно мегаполисов, ПМС встречается чаще, чем у живущих в селе. В семьях, где часто происходят конфликты, распространенность ПМС так же выше.

Существуют следующие теории возникновения ПМС: "водной интоксикации", теории, основанные на гиперпролактинемии, гиперпростагландинемии, аллергическая и другие.

Странники теории "водной интоксикации" объясняют задержку жидкости у больных ПМС нейроэндокринными нарушениями в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Под влиянием стресса, высокого уровня серотонина и ангиотензина II повышается секреция адренокортикотропного гормона гипофизом, что способствует увеличению продукции альдостерона. При этом синтез ангиотензина I, предшественника ангиотензина II, происходит в печени под влиянием ренина и эстрогенов.

В норме секреция альдостерона регулируется тормозящим влиянием дофамина (ДА). Уменьшение функциональной активности ДА может привести к повышению экскреции альдостерона.

Эстрогены могут изменять дофаминергическую передачу и обмен ДА, т.е. влиять на синтез альдостерона, и, следовательно, способны вызывать задержку натрия, что приводит к задержке жидкости в межклеточном пространстве и развитию отеков.

Экспериментально установлено, что прогестерон имеет отчетливо выраженный натрийдиуретический эффект. При недостаточности прогестерона возникает задержка натрия и жидкости в организме.

Невысокая степень корреляции между выраженностью симптомов ПМС и прибавкой массы тела, слабый эффект диуретиков позволили предположить, что головная боль, метеоризм, масталгия при ПМС могут быть лишь результатом локализованных процессов в этих органах. Таким образом, механизм задержки жидкости в организме при ПМС точно не изучен и теорией "водной интоксикации" нельзя объяснить все симптомы ПМС.

Существует теория психосоматических нарушений, ее сторонники считают, что соматические факторы имеют первостепенное значение, а психические следуют за биохимическими изменениями, возникающими в результате изменения гормонального статуса. При этом отмечают наследственный характер заболевания.

Согласно аллергической теории – ПМС является результатом гиперчувствительности к эндогенному прогестерону.

Некоторые исследователи предполагают, что симптомы ПМС определяются ролью пролактина. Уровень пролактина повышается и считается, что пролактин, будучи модулятором действия гормонов, способствует натрийзадерживающему действию альдостерона и антидиуретическому вазопрессина. Отмечена связь между уровнем пролактина и возникновением эссенциальной гипертензии. Существует мнение, что при ПМС повышается тканевая чувствительность к нормальному уровню пролактина.

Согласно другой теории, нарушение синтеза простагландинов в мозге, молочных железах, желудочно-кишечном тракте, почках и в репродуктивной системе приводит к возникновению таких симптомов ПМС, как депрессия, раздражительность, нервозность, масталгии, боли внизу живота, метеоризм, повышенная температура тела. Дефицит простагландина E₁ может привести к аффективным расстройствам.

Считается, что к ПМС может приводить недостаточность жирных кислот в продуктах питания, недостаточность магния, витамина B₆, аскорбиновой кислоты и цинка, так как их дефицит способствует нарушению синтеза простагландина E. Известно, что простагландин E₂ способствует сокращению интракраниальных и расширению экстракраниальных сосудов. Таким образом, дефицит перечисленных веществ приводит к возникновению мигрени и выраженного неврологического компонента ПМС.

Значительное внимание в патогенезе ПМС уделяется меланостимулирующему гормону. Данный гормон под влиянием половых стероидов при взаимодействии с бетаэндорфином может спо-

собствовать изменению настроения. Сами по себе эндорфины могут вызывать изменения настроения, поведения, повышение аппетита и жажду. Нагрубание молочных желез, задержка жидкости, запоры и вздутие кишечника могут быть результатом вызванного эндорфинами увеличения уровней пролактина, вазопрессина и ингибирующего влияния их на действие простагландина E_1 в кишечнике.

По мнению других авторов ПМС является результатом сложных нейроэндокринных изменений, включающих значительные колебания в центральной нервной системе уровней серотонина, дофамина, гамма-аминобутировой кислоты и связанных с ними периферических нейроэндокринных процессов. Повышение концентрации в крови серотонина и гистамина могут свидетельствовать о дисфункции среднего мозга – основного места скопления тел серотониновых нейронов, а также дисфункции подбугорной области, в которой в большом количестве определяется гистамин. Серотонин, как и эстрогены, участвует в контроле секреции пролактина. Имеются исследования, доказывающие в эксперименте и у человека, стимулирующее влияние серотонина на выделение пролактина (Reid R., 1984). По-видимому, серотонин у больных ПМС, повышая уровень пролактина, способствует возникновению симпатико-адреналовых кризов.

Считается, что ПМС в итоге является следствием дисфункции различных отделов ЦНС и возникает вследствие воздействия неблагоприятных факторов у женщин с врожденной или приобретенной неполноценностью гипоталамо-гипофизарной системы. Возникновение различных форм ПМС объясняется вовлечением в патологический процесс различных структур гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса, а также различным характером нарушения биохимических процессов в этих областях.

Изучение содержания гормонов и биологически активных аминов в зависимости от клинической формы ПМС показало, что при отечной форме имеет место снижение уровня прогестерона и повышение содержания серотонина в крови, при нервнопсихической – повышение пролактина и гистамина, при цефалгической – повышение содержания серотонина и гистамина у молодых женщин, при кризовой – повышение содержания пролактина и серотонина во второй фазе менструального цикла, а также гиперфункция коры надпочечников у женщин переходного возраста. При всех клинических формах ПМС отмечалась относительная и абсолютная гиперэстрогения.

Что касается посткастрационного синдрома, то считается, что его проявления после гистерэктомии являются следствием дефицита эстрогенов. Повышение секреции гонадотропинов является закономерной реакцией на выключение обратной связи между гонадотропинами и половыми стероидами. При этом важную роль в развитии посткастрационного синдрома играет вся нейроэндокринная система, принимающая участие в адаптации организма в ответ на овариэктомию. Клинически недостаточность функции яичников может проявляться симптомами эстрогендефи-

цитного состояния, напоминающего менопаузальные расстройства. Соответственно, можно предположить и схожесть патогенетических механизмов развития тех или иных идентичных симптомов при КС и посткастрационном синдроме.

Механизмы становления ВДК

Вопросы становления кардиопатии при КС являются наиболее изученными, и, не смотря на это, представляются сложными и во многом не выясненными. В литературе рассматривают две группы факторов, которые могут привести к формированию ВДК при КС: экстракардиальные и интракардиальные.

Исходя из концепции первичного нарушения функций гипоталамических центров при КС и учитывая, что гипоталамус является отделом, осуществляющим единство нервных и гуморальных механизмов, можно прийти к заключению, что эти нарушения сами по себе через расстройство корково-подкорковых влияний могут привести к патологическому ходу обменных, электрофизиологических процессов в миокарде, т.е. к нейрогенной дистрофии миокарда.

Непосредственное влияние на трофику миокарда центральные нервные структуры осуществляют, по мнению многих авторов, в основном через симпатическую систему. Так, при экспериментальном воспроизведении нейрогенной дистрофии миокарда, применение ганглиолитиков и альфа-адреноблокаторов (гексония, симпатолитина) ограждало миокард от развития дистрофии. При чрезмерном потоке импульсов по симпатическим нервам нарушаются обменные процессы в миокарде с развитием дистрофии миокарда, вплоть до некроза мышц.

Еще в работах Selye (1961), Raab (1966) показано, что одна и та же доза норадреналина может вызывать физиологическую и кардиотоксическую реакцию в миокарде, когда норадреналин действует в совокупности с избытком других гормонов, повышающих чувствительность миокарда к норадреналину, например, кортикостероидов. Последние, способствуя выведению из организма ионов калия, повышают чувствительность миокарда к действию катехоламинов. В последующие годы о значении характера реализации адреналового воздействия на миокард от представленности других гормонов говорили многие работы.

Кроме изменения прямых нервных влияний, существенное значение в становлении ВДК придается изменениям гормонального профиля.

Установлено, что нейросекрет гипоталамуса – ЛГ-рилизинг фактор (ЛГ-РГ), кроме регулирующего влияния на гипофиз, оказывает выраженное кардиотоническое действие. Введение в сердце крыс ЛГ-РГ приводило к замедлению частоты сердечных сокращений, увеличению высоты зубца Т и удлинению интервала Q-T электрокардиограммы. Эти сдвиги находились в прямой зависимости от концентрации гормона.

Установлено, что у женщин с ВДК при КС наблюдались беспорядочные пики экскреции ЛГ с мочой, они в 10 раз превышали уровень гормона в раннем репродуктивном возрасте, при этом отсутствовали его циклические пики.

Существенного отличия экскреции ЛГ у женщин с ВДК от больных КС без ВДК не выявлено, что позволило сделать вывод об отсутствии различия в функциональном состоянии гипоталамо-гипофизарной системы у больных ВДК и КС, что указывает на единство их патогенеза. По-видимому, изменения содержания ЛГ действительно не являются ответственными за формирование ВДК, так как далеко не у всех больных КС имеются признаки ВДК, а увеличение уровня экскреции ЛГ выявлено у всех больных КС. Нами было установлено относительное снижение активности гипофиза у женщин с ВДК при КС в менопаузе. Отмечалось уменьшение уровня ФСГ, ЛГ, пролактина и ТТГ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста без признаков КС и ВДК, хотя их среднее содержание у больных ВДК не выходило за пределы возрастной нормы.

Что касается непосредственного влияния на миокард эстрогенов, то они, имея сходную с сердечными гликозидами структуру, способствуют урежению частоты сердечных сокращений, повышению ударного объема сердца.

Ряд авторов, вводя длительно эстрадиол в больших дозах морским свинкам, наблюдали у них возникновение фолликулинового миокарда с явлениями дистрофии мышечных волокон, гистиоцитарной инфильтрацией и межленточным склерозом. Введение же больших доз эстрадиола с адренкортикотропным гормоном (АКТГ) приводило к гибели животных от обширных инфарктов миокарда. Эстрогены стимулируют секрецию антидиуретического гормона, что ведет к задержке в организме воды и, вместе с удержанием натрия, способствует увеличению массы циркулирующей крови, т.е. к перегрузке сердца.

Эстрадиол, тестостерон и прогестерон влияют на биоэлектрические и механические процессы, происходящие в предсердиях и в хронотропной ткани, наподобие антиаритмических средств, тогда как их потенциал покоя не изменяется. У больных с овариальной недостаточностью отмечается раннее возникновение нарушений ритма, а во время беременности, на фоне увеличения содержания эстрадиола, указанные нарушения ритма исчезают, проходят и имевшие место изменения электрокардиограммы.

Из приведенных сведений можно заключить, что как ослабление эстрогенной функции яичников, так и ее усиление могут способствовать нарушению метаболических процессов в миокарде. И действительно, литературные данные об уровне эстрогенной насыщенности у больных ВДК при КС разноречивы. Однако у больных ВДК при КС наблюдалось частое отклонение от нормы содержания эстрадиола в крови как в сторону повышения, так и снижения.

Помимо относительного снижения содержания ТТГ у больных ВДК при климаксе, по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста, установлено и относительное снижение уровня Т4, при нормальном содержании Т3.

Кроме того, у данной категории больных выявлялись нарушения взаимоотношений между гормонами гипофиза, яичников и щитовидной железы, что позволило сделать вывод, что становле-

ние ВДК при климаксе определяется не только абсолютным содержанием тех или иных гормонов, но и их соотношением.

Однако дисгормональное звено является лишь частью сложной патогенетической цепи становления ВДК при КС. Существенное значение в становлении ВДК придается интракардиальному фактору – исходному состоянию самого сердца.

Известно, что сердечные мышечные клетки не подвержены митозу. Регенерация миокардиальных клеток выражается не в их делении, а в восстановлении, обновлении отдельных внутриклеточных структур. Вегетативные влияния на внутриклеточные процессы осуществляются посредством нейромедиаторов (норадреналина, ацетилхолина) через специальные рецепторы. Согласно имеющимся наблюдениям, у людей в возрасте 40-50 лет, т.е. близком к климактерическому периоду женщин, на поверхности плазматических мембран кардиомиоцитов происходит постепенное уменьшение плотности холинергических сплетений и количества адренергических волокон и их терминалей. В то же время отмечается повышение чувствительности миокарда к действию катехоламинов и других гормонов.

Учитывая сказанное, видимо, в зависимости от функционального состояния гипоталамической регуляции, анатомофункционального состояния яичников, надпочечников, щитовидной железы и других желез внутренней секреции, а также гормонального профиля, который складывается у больных в разные периоды климакса, создаются условия к существенному повышению чувствительности миокарда к действию норадреналина.

Несмотря на отсутствие сомнений о возможности развития ВДК при миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах и отличие причин и патогенетических механизмов, приводящих к миоме матки, ПМС и посткастрационному синдрому механизмы ВДК при всех перечисленных заболеваниях изучены мало.

Сравнение механизмов становления ВДК при всех четырех заболеваниях показало, что в крови больных ВДК различного генеза имеет место высокий процент отклонения от нормы содержания эстрадиола (от 50,0% до 71,4%) чаще в сторону снижения, что играет немаловажную роль в становлении ВДК. У больных ВДК при миоме матки и в меньшей степени при предменструальном синдроме отмечается достоверно более частое повышение содержания ЛГ, ФСГ и пролактина по сравнению с нормой, чем у больных ВДК при климактерическом и посткастрационном синдромах, что свидетельствует о том, что уровень ЛГ, ФСГ и пролактина не играет существенной роли в становлении ВДК, однако, указывает на их роль в возникновении других проявлений миомы матки и предменструального синдрома. У больных ВДК преобладает синтез из прогестерона тестостерона, а не эстрадиола, и только у больных ВДК с посткастрационным синдромом синтез эстрадиола напрямую связан с количеством прогестерона. Видимо, у них имеет место активный синтез эстрогена из андростендиона с дальнейшим превращением эстрогена в эстрадиол.

В становлении ВДК различного генеза, наря-

ду с дисгормональным звеном, ведущее значение имеет функциональное состояние центральной нервной системы, в частности, обмена серотонина и процессов нейрональной пластичности.

Особенности изменений электрофизиологических, гемодинамических и других показателей при ВДК различного генеза

При ВДК отсутствуют выраженные изменения контрактильной способности миокарда, в то же время, многие авторы отмечают у этих больных не экономное использование кислорода в ответ на физическую нагрузку. У больных ВДК наиболее часто встречается гипокинетический тип центральной гемодинамики, чаще при миоме матки и КС, и несколько реже при предменструальном и посткастрационном синдромах.

Объемные показатели сердца у больных ВДК любого генеза снижены, при миоме матки в меньшей степени, чем при других причинах ВДК. Нарушений систолической функции у больных ВДК, как правило, не отмечается. Диастолическая дисфункция имеет место у 41,0 - 54,5% больных ВДК при КС, миоме матки и посткастрационном синдроме. Однако выраженной гипертрофии миокарда при ВДК различного генеза не выявляется, и не она влияет на возникновение диастолической дисфункции.

Помимо кардиальных жалоб, диагностика ВДК основывается и на электрокардиографических изменениях. Однако довольно часто клинические проявления протекают без патологического изменения электрокардиограммы (ЭКГ) и, наоборот, ЭКГ изменения могут быть единственным проявлением ВДК.

Изменения ЭКГ при ВДК чаще всего проявляются в виде патологических зубцов Т (сниженных, сглаженных, отрицательных, двухфазных) и смещении интервала S-T вниз. Указанные изменения, по данным многих авторов, находят отражение в большинстве случаев в правых грудных отведениях (V1-3) или диффузно во всех грудных отведениях, реже - только в левых (V5-6). По данным других работ, изменения зубца Т встречаются чаще в левых грудных отведениях. Все исследования указывают на то, что сравнительно чаще наблюдаются патологические изменения зубцов Т, чем сегмента S-T. Нарушения процессов реполяризации некоронарного происхождения по данным ЭКГ исследований имеют место у 35,7-40,4% больных ВДК различного генеза. Нарушения ритма сердца, особенно суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия наиболее часто встречаются у больных ВДК при миоме матки и несколько реже при предменструальном синдроме.

Если учесть, что как все субъективные проявления ВДК, так и данные объективных методов исследования лишены строгой патогномичности, то становится ясным, что обязательным компонентом диагностики ВДК является дифференциация с заболеваниями сердца, имеющими сходную клиническую симптоматику и ЭКГ картину. Известно, что нет прямой зависимости между клиническими проявлениями ВДК и объективны-

ми данными о нарушении электрофизиологических процессов миокарда. Видимо, боль, одышку и сердцебиение лишь условно можно относить к симптомам ВДК. Они являются в большей степени проявлением изменения физиологического состояния нервной системы, а не прямым отражением кардиомиопатии. Наиболее приближенно о состоянии миокарда при всех четырех причинах ВДК можно судить по данным ЭКГ.

Так как указанные изменения ЭКГ имеют место и при других заболеваниях, в литературе делается акцент на необходимость их дифференциации, в первую очередь, от таковых при ишемической болезни сердца (ИБС). Для ИБС более характерны очаговость и динамичность указанных изменений. Реже они регистрируются над всем миокардом левого желудочка. В отличие от ИБС, при ВДК изменения ЭКГ чаще отличаются большей устойчивостью. Однако следует учесть, что и при ИБС патологические изменения ЭКГ могут отличаться устойчивостью, если они отражают дистрофические изменения миокарда в связи с хронической ишемией.

Несмотря на указанную специфику изменений, все же на практике решающее значение придается клинко-электрокардиографическому анализу. Если при ИБС прослеживается параллелизм между тяжестью клинического течения заболевания и изменениями ЭКГ, то при ВДК между изменениями ЭКГ и клиническими проявлениями параллелизма нет.

Существенное значение для дифференциальной диагностики имеет применение ЭКГ функциональных проб. Условно данные пробы делятся на несколько групп: пробы, представляющие повышенные требования к миокарду и коронарному кровотоку, так называемые "нагрузочные пробы", повышающие потребление кислорода миокардом (велозергметрия, стресс-эхокардиография, ортостатическая "сестывстать", маршевая, гипоксическая, гипергликемическая Тумиото и др.). Пробы, разгружающие миокард, уменьшающие потребление кислорода - "разгрузочные пробы" (нитроглицериновая). Пробы электролитно-метаболической направленности, меняющие в основном ход метаболических процессов в миокарде и трансмембранное распределение электролитов без существенного изменения интенсивности коронарного кровообращения (с хлористым калием, частично с бета-адреноблокаторами). Пробы, провоцирующие коронарораспазм или вызывающие "синдром обкрадывания" (эргометрин, изадрин, дипиридамо). Учитывая специфику действия применяемых при описанных пробах средств, установлены различия реакций на их действие у больных ИБС и ВДК, поэтому проведение больному проб различной направленности может способствовать установлению различий в механизмах, лежащих в основе патологии. Так применение в комплексе ЭКГ проб различной направленности (нитроглицериновой, обзидановой, с хлористым калием) позволяет дифференцировать происхождение нарушений процессов реполяризации при ВДК от ИБС. Однако только проведение ЭКГ исследования в 12 отве-

дениях, пробы с физической нагрузкой и холтеровского суточного мониторирования позволяют наиболее полно оценить состояние электрофизиологических процессов в миокарде, а, следовательно, не позволяет исключить ни один из перечисленных методов из комплексного обследования больных ВДК.

Мониторирование ЭКГ позволяет чаще, чем однократно снятая ЭКГ выявлять нарушения процессов реполяризации при ВДК, уточнить стабильность данных нарушений и проследить их связь с физической нагрузкой и болевыми ощущениями в области сердца. Холтеровское суточное мониторирование является абсолютно необходимым для выявления нарушений ритма при ВДК. В то же время, оно не позволяло до конца уточнить характер реакции ЭКГ и показателей гемодинамики на физическую нагрузку, для чего требуется проведение велоэргометрического исследования.

Толерантность к физической нагрузке у больных ВДК снижена, однако больные ВДК при миоме матки переносят более высокие физические нагрузки, чем при данном синдроме другого генеза. У больных ВДК при предменструальном синдроме при физических нагрузках имеет место выраженный прирост диастолического АД по сравнению с другими больными ВДК, что свидетельствует о большом росте периферического сопротивления на нагрузку у больных ВДК при предменструальном синдроме. Восстановительный период после нагрузки при ВДК любого генеза удлинен. У больных ВДК при посткастрационном синдроме компенсаторные процессы в большей степени срабатывают в состоянии покоя и проявляют свою несостоятельность при необходимости преодолевать физические нагрузки.

У больных ВДК различного генеза не наблюдается признаков нарушений водносолевого и минерального обмена в крови и они не имеют существенного значения в становлении ВДК.

При ВДК чаще не наблюдается выраженного повышения содержания липидов в крови. Их содержание находится либо на верхней границе нормы, либо слегка ее превышает. Гиперлипидемия не играет существенной роли в становлении ВДК и сама кардиомиопатия вряд ли является фактором ухудшения липидного обмена. Если ВДК и является фактором риска коронарной болезни, то, скорее всего, это обусловлено влиянием нейрогуморальной регуляции, а не непосредственно имеющимися при ВДК нарушениями липидного обмена.

Однако, если учесть, что согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов уровень ХС ЛПНП для начала немедикаментозной терапии при наличии 0-1 фактора риска должен быть больше 3,5 ммоль/л, то немедикаментозную терапию следует проводить всем больным ВДК.

Что касается лекарственной терапии, то вопрос должен решаться индивидуально, в зависимости от количества дополнительных факторов риска у больных ВДК (артериальная гипертония, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, генетическая предрасположенность и

т.д.) и от индивидуальных показателей содержания общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Течение ВДК обычно длительное, волнообразное. В качестве провоцирующих периоды ухудшения могут выступать нервно-эмоциональное перенапряжение, нарушение режима труда, отдыха, бытовые факторы. Часто состояние ухудшается весной и в жаркое время года, нередко обострение провоцируется пребыванием в жарких климатических условиях. Считается, что чаще заболевают женщины, имеющие в анамнезе частые или хронические инфекционные заболевания, а также женщины с отягощенным анамнезом в пубертатном периоде.

Прогноз заболевания зависит от тяжести течения ВДК, в большинстве случаев данный синдром подвергается обратному развитию, признаки сердечной недостаточности не возникают в течение длительного времени, однако, при выраженном и длительном течении ВДК больные теряют трудоспособность, при формировании кардиосклероза могут появиться признаки сердечной недостаточности.

Течение заболевания значительно утяжеляется при присоединении ишемической болезни сердца, миокардитов и другой патологии сердечно-сосудистой системы.

Современные методы лечения ВДК различного генеза

В 1962 году Fiegel первым сообщил о положительных результатах лечения половыми гормонами больных с различными поражениями миокарда. С тех пор положительный эффект половых гормонов в том числе и у больных ВДК при КС доказан многими работами. Однако данная терапия проводится только гинекологами или гинекологами-эндокринологами, после определения гормонального статуса больных, что затрудняет их применение врачами других специальностей.

Врачами терапевтами, кардиологами, как правило, проводится терапия не гормональными средствами. В ведении этих больных придается большое значение рациональной психотерапии, в первую очередь разъяснению больным сущности заболевания как доброкачественного по своей природе, совместимого с трудовой жизнью.

В комплексе патогенетических лечебных средств используются такие факторы как общеукрепляющее лечение, являющиеся частью рационального гигиенического режима. Диета с ограничением легко усвояемых углеводов и жиров, особенно при нарушении жирового обмена, систематическая гимнастика, прогулки, гидротерапия (контрастный душ по утрам, плавание и т.д.).

Выраженный эффект, конкурирующий с эффектом от заместительной гормональной терапии у больных ВДК при КС был получен на курорте Белокуриха от применения хлоридно-натриевых бромидных ванн. Показаны теплые хвойные, нарзанные, кислородно-жемчужные ванны.

В лечении большинства больных используются симптоматические средства – беллоид, валидол.

В случае неэффективности перечисленных

мероприятий проводится медикаментозная терапия. В комплексе терапии ВДК особенно при КС важное место отводится транквилизаторам и седативной терапии: препаратам брома, валерианы, пустырника, малым дозам барбитуратов, новопаситу. Целесообразными считаются короткие курсы лечения малыми транквилизаторами, такими как диазепам (седуксен), триоксазин, элениум.

Механизм действия транквилизаторов остается недостаточно выясненным.

По данным нейро-физиологических исследований, они уменьшают возбудимость подкорковых областей мозга (лимбической системы, таламуса, гипоталамуса), ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и тормозят взаимодействие между этими структурами и корой мозга, видимо, именно нарушения в указанных структурах мозга могут играть существенную роль в генезе ВДК.

По мнению А.И. Воробьева и соавт. (1980), применение транквилизаторов, а также седативных препаратов и снотворных устраняет не столько проявления КС, сколько меняют отношение больных к нему. Авторы считают, что гасится не сама боль, не причина раздражительности, не тахикардия, а ощущение больными этих проявлений КС.

Нами установлена высокая терапевтическая эффективность 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандиона-3,7 (торговое название адаптол) в лечении данных больных. Адаптол отличается от других транквилизаторов тем, что является производным бициклических бисмолевин, представляя собой отдельную химическую группу транквилизаторов. Терапевтические возможности препарата определяются тем, что он сочетает в себе свойства транквилизатора и нейрорептика, однако не вызывает пирамидальной симптоматики, свойственной нейрорептикам. Особенностью механизма действия адаптола, в отличие от других, особенно бензодиазепиновых транквилизаторов, является то, что препарат реализует свое действие не только через влияние на ГАМК-ергические и глутаматергические рецепторы, а и серотонин-, холин-, адренергические медиаторные системы, но не оказывает периферического адренонегативного действия. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциональные зоны гипоталамуса. Являясь транквилизатором с выраженным седативным, анксиолитическим, вегетостабилизирующим действием, адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств. Таким образом, препарат не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность при его приеме. Кроме того, в литературе имеются сведения о наличии у препарата адаптогенной активности, ноотропных и антиоксидантных свойств.

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, при его приеме не образуются метаболиты, выводится из ор-

ганизма с мочой и калом в неизменном виде. Не накапливается в организме, в связи с чем привыкания к препарату не отмечается, поэтому разрешаются двух-трехмесячные курсы непрерывной терапии адаптолом.

Нами выявлено выраженное воздействие адаптола на вегетативно-сосудистый компонент КС, установлено, что адаптол в дозе 0,3 г 3 раза в день (0,5 г 2 раза в день) является средством патогенетического лечения больных ВДК и КС. Он способствует значительному уменьшению кардиалгии, сердцебиения, одышки, "приливов", и других симптомов вне зависимости от тяжести течения КС, уменьшает отклонения в гормональном профиле, улучшает центральную гемодинамику и электро-физиологические процессы в миокарде, не оказывает влияния на уровень АД, на нарушения ритма сердца и проводимости.

Терапевтический эффект адаптола наступает через неделю после начала лечения в дозе 0,3 г 3 раза в день (0,5 г 2 раза в день), и продолжение его приема до 2-3 месяцев приводит к выраженной стабилизации достигнутого эффекта. При отсутствии эффекта через неделю после начала терапии препарат следует отменять или заменять другим транквилизатором.

Необходимо подчеркнуть, что неэффективность одного транквилизатора не означает отсутствие эффекта от других транквилизаторов. Транквилизаторы при данной патологии подбираются индивидуально. Однако предпочтение следует отдавать дневным транквилизаторам с седативным действием без выраженной поведенческой токсичности, без выраженного снотворного, миорелаксирующего, нарушающего координацию движений действия.

Что касается средств с доминирующим анксиолитическим действием (атаракс, афабазол), то в литературе нет данных об их эффективности при описываемой патологии.

В литературе имеются данные о лечении грандаксином по 50 мг 3 раза в день в течение четырех недель больных с различными проявлениями ПМС, включая симптомы ВДК. Данная терапия приводила к максимальному эффекту у лиц с нормотонией и умеренной симпатикотонией при подсчете баллов по анкете вегетативных нарушений. При выраженной парасимпатикотонии отмечалась четкая взаимосвязь эффективности лечения с исходным типом реакции на клиноортостатическую пробу. При выраженной парасимпатикотонии эффективность лечения была весьма низкой. Для оптимизации процесса лечения авторы предлагают всесторонне учитывать функциональное состояние вегетативной нервной системы для индивидуального подбора сочетаний вегетокорректоров.

Однако, к сожалению, несмотря на высокую эффективность транквилизаторов при ВДК, имеются большие препятствия в их широком применении. Прежде всего, это зависимость от данного класса препаратов при их длительном, более месяца у большинства препаратов, применении. Наличие выраженной поведенческой токсичности (сонливость, миорелаксирующее действие, снижение внимания, рассеянность, невозможность управлять транспортными средствами и др.) при

лечении большинством из средств данной группы. И, наконец, наличие только купирующего, но не профилактизирующего действия данного класса препаратов при ВДК.

В последнее десятилетие, с появлением новых классов антидепрессантов, появились возможности их относительно безопасного применения. Высокая профилактизирующая эффективность антидепрессантов при наличии вегетативных проявлений и отсутствие зависимости от данного класса препаратов при длительной терапии делают ее применение еще более привлекательным.

Выбор коаксила среди других антидепрессантов в лечении ВДК был обусловлен: уникальным механизмом действия препарата - стимуляцией обратного захвата серотонина и тем, что тимолептическая активность препарата объясняется улучшением нейрональной пластичности. Кроме того, препарат отличается хорошей переносимостью, по сравнению с другими антидепрессантами, отсутствием поведенческой токсичности. Коаксил не оказывает негативных влияний на деятельность сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и гастроинтестинальной систем, не влияет на массу тела. В отличие от других антидепрессантов, препарат можно сочетать с другими лекарственными средствами, применяемыми в кардиологической практике, кроме сердечных гликозидов.

Доказано, что коаксил в дозе 12,5 мг 2 раза в день не менее двух недель является эффективным средством патогенетического лечения больных ВДК различного генеза. Препарат устраняет или уменьшает выраженность проявлений симптомов кардиального синдрома: кардиалгию, ощущения сердцебиения и одышки у больных ВДК различного генеза. Коаксил эффективно устраняет симптомы основных заболеваний, при которых возникает ВДК: приливы жара, вегетативные кризы, чувство тревоги, страха, психоэмоциональные нарушения. Он приводит к улучшению процессов реполяризации у больных ВДК различного генеза, в меньшей степени у больных ВДК с миоомой матки, и не влияет на нарушения проводимости. В процессе лечения коаксилом у больных ВДК при климактерическом и предменструальном синдромах имеет место тенденция к снижению ОПСС у больных с исходным гипокинетическим типом кровообращения. Лечение коаксилом при ВДК различного генеза не приводит к существенному изменению содержания гормонов в сыворотке крови, однако, изменяет пути синтеза эстрогенов: усиливает образование эстрадиола из прогестерона. На фоне лечения препаратом у больных ВДК при миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах происходит увеличение антиатерогенной фракции липопротеидов, уровень ХС ЛПВП достоверно повышается, у больных ВДК при КС этот эффект отсутствует. Длительность непрерывной терапии, в зависимости от клинического эффекта, может колебаться от нескольких месяцев до года. При необходимости курсы терапии можно повторять. Отсутствие выраженного влияния препарата на гормональный профиль при ВДК позволяет сочетать данную терапию с заместительной гормональной

терапией.

Следует подчеркнуть, что существуют работы, подтверждающие эффективность других классов антидепрессантов первого ряда в лечении климактерического, предменструального, посткастрационного синдромов. Однако их эффективность у больных ВДК не изучалась.

На протяжении многих лет в качестве средств антиаритмического, антикардиалгического, гипотензивного, седативного и урежающего пульса действия при ВДК назначались β -блокаторы. По мнению А.И. Воробьева и соавт. (1980), курс лечения β -блокаторами у больных ВДК не должен превышать 6-8 недель, т.к. длительное ограждение миокарда от адренергической стимуляции детренирует и снижает адаптационные способности миокарда, поэтому считают, что вполне оправданным является эпизодический прием β -блокаторов только в момент вегетативных кризов, протекающих с кардиалгией, сердцебиениями.

Установлено, что у больных с гиперкинетическим типом кровообращения анаприллин оказывал положительное влияние на центральную гемодинамику, в то время как при гипокинетическом типе усугублялась дискоординация взаимоотношений между МОК и ОПСС, поэтому предлагают проводить дифференцированный подход к лечению β -блокаторами больных ВДК в зависимости от типа центральной гемодинамики. При сравнительном изучении действия однократного приема обзидана, тразикора и эралдина наблюдали более частую положительную ЭКГ динамику после приема обзидана.

Однако данных о влиянии современных кардиопротективных β -блокаторов на больных ВДК нет.

При лечении больных ВДК с КС и искусственной менопаузой с исходной гипоэстрогемией применяют также гомеопатический препарат климактоплан или пищевую добавку алликор, рассматривают такую терапию как альтернативную, купирующую основную симптоматику ВДК, но не приводящую к изменениям содержания гормонов.

Есть данные о возможности применения в лечении ВДК при КС эпиталамина, предпосылкой для его применения явилось положение о гонадотропной активности эпифиза. У больных отмечено улучшение самочувствия в основном из-за устранения вегето-сосудистых нарушений, что сопровождалось снижением менопаузального индекса. Отмечалось уменьшение уровня ФСГ на 55%, повышение эстрадиола на 39%, положительная ЭКГ динамика, у 49% больных повысилась толерантность к физической нагрузке. Авторы делают заключение, что эпиталамин оптимизирует сократительную функцию миокарда и повышает экономичность работы сердца.

В работе Н.В. Изможеровой (1997), А.Н. Андреева и соавт. (2000) проведена оценка эффективности лазерного облучения крови при ВДК на фоне КС. Авторы отмечают регресс и длительную ремиссию при проведении данной терапии, особенно при добавлении к ней препарата железа тардиферона, позволяющего избежать осложне-

ния - "лазерного обострения" при лечении.

А.И. Иванов (1979) в своем учебном пособии рекомендует присоединять к терапии ВДК алкалоиды спорыньи вместе с алкалоидами красавки, а для уменьшения числа вегетативных кризов применять резерпин.

Как правило, все перечисленные варианты терапии ВДК производятся врачами терапевтами, кардиологами без участия гинекологов-эндокринологов. Вопрос о заместительной гормональной терапии должен решаться только совместно перечисленными специалистами с учетом гормонального профиля больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по климактерию. - под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник, Москва, 2001, 686 с.
2. Неврология для врачей общей практики. - под ред. А.М. Вейна, Москва 2001, 502 с.
3. Дробижев М.Ю., Изнак А.Ф. - Нейрональная пластичность - новая мишень в терапии депрессии, Москва 2003, 24 с.
4. Смулевич А.Б. - Депрессии в общей медицинской практике, Москва 2000, 158 с.
5. Сметник В.П. - Предменструальный синдром/ Ж. Лечащий врач, 2003, №7.
6. Гуревич М.А. - Дифференциальная диагностика некоронарогенных заболеваний миокарда и ишемической болезни сердца/ Справочник поликлинического врача, 2004 /том 03/ N 4.
7. Поморцев А.В., Гудков Г.В., Ханкоева А.И., Поморцева И.В. - Роль грандаксина в коррекции предменструального синдрома, Русский медицинский журнал, 2000, №11, с. 466-467.
8. Доскина Е.В. - Диагностика и лечение кардиальных осложнений у женщин в период климактерия/ Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва 1999, 22 с.
9. Погосова Г.В. - Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике - Методическое пособие для врачей, Ж. кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, №1, приложение, 24 с.
10. Тихомиров А.А. - Миома матки, Издательство МИА Москва, 2006 г.
11. Иванов А.И. - Вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия. Учебное пособие, Москва, 1979, 15 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ДНЕВНОГО ТРАНКВИЛИЗАТОРА "АДАПТОЛ" В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА: ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

О.Н. Гирина, Н.А. Скаржевская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: высокий кардиоваскулярный риск, лечение, безопасность, эффективность.

XXI век - время стрессов и перегрузок. Преобладание психоэмоциональных перегрузок над физическими приводит к тому, что распространенность психических расстройств в человеческой популяции (по данным Эпидемиологической программы Национального института психического здоровья США) составляет 32,7%. Серьезной общемедицинской проблемой нашего времени являются непсихотические психические расстройства у пациентов, которые длительно болеют хроническими соматическими заболеваниями. Речь пойдет о расстройствах депрессивного спектра (РДС): депрессия, тревожно-депрессивные, истеродепрессивные, тревожно-ипохондрические состояния, которые сопровождают тяжелое заболевание.

В общемедицинской практике наибольшую распространенность сейчас имеют сердечно-сосудистые заболевания, которые с прогрессом прикладных медицинских знаний носят "вялотекущий", прогрессивный, с периодами обострений, характер. Все чаще на прием к врачу приходят пациенты с серьезной сочетанной кардиоваскулярной патологией. Частые эпизоды физической боли и одышки, необходимость постоянного приема лекарств (и существенные материальные траты на них), "зависимость" от врачей, а зачастую и от стационарной помощи, нетрудоспособность и резко сниженная социальная активность, тягостные переживания о неизлечимости и опасности неблагоприятного исхода делают таких пациентов особенно подверженными РДС. Так, американские исследователи оценивают распространенность "большой" (в соответствии с критериями МКБ-10) депрессии у больных ИБС от 15% до 20% [20].

Особенно часто депрессия наблюдается после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), инсульта, а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность "большой" депрессии среди этой категории больных составляет около 30%, а отдельные симптомы тревоги и депрессии в еще большем проценте случаев [11, 16]. Близкие нам по популяции обследованных, крупные эпидемиологические российские исследования показали, что симптомы депрессии и тревоги присутствуют примерно у половины больных гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН [9, 16]. Доказано, что симптомы депрессии даже малой степени выраженности оказывают влияние на увеличение риска развития и повторения сердечно-сосудистых катастроф [17, 19, 21-23]. А согласно выводам крупнейшего многоцентрового исследования IN-

TER-HEART Study, депрессия и стресс являются третьим по значимости и полностью независимым фактором риска развития ИМ [25].

Дифференциальной диагностикой и лечением серьезной психотической патологии, в том числе и депрессии, занимаются врачи-психиатры. Учитывая нежелание пациентов обращаться к врачам-психиатрам, диагностикой и терапией начальных проявлений РДС и тревожных состояний могут заниматься врачи общей практики, врачи-специалисты, занимающиеся лечением соматической патологии.

Наличие тревожно-депрессивных расстройств при кардиальной патологии является патогенетической основой для использования в комплексной терапии препаратов, сочетающих в себе анксиолитические, противотревожные свойства [12].

Одним из таких препаратов для лечения вегетативных, невротических, легких непсихотических и тревожных расстройств является "Адаптол" (мебикар, "Олайнфарм", Латвия). Положительные эффекты препарата выявлены у больных нейрциркуляторной дистонией, ГБ, у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, при кардиалгиях неорганической природы [3, 5, 6, 8, 15].

Целью нашего исследования было определить эффективность и безопасность применения дневного транквилизатора и анксиолитика "Адаптола" в комплексной терапии пациентов высокого кардиального риска с проявлениями РДС, тревожными состояниями и/или синдромом вегетативной дистонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 77 больных с наличием двух и более существенных факторов кардиоваскулярного риска. А именно: возраст более 55 лет, наличие доказанной ИБС (стенокардия III-IV ФК, перенесенные ОИМ, операция АКШ, стентирование), ГБ с признаками поражения "органов-мишеней" (гипертрофия миокарда, перенесенные инсульты или транзиторные ишемические атаки, протеинурия или микроальбуминурия высокой степени выраженности), сахарный диабет (СД), дислипидемия, облитерирующий атеросклероз периферических сосудов.

Всем пациентам было предложено внимательно ответить на вопросы следующих анкет:

1. Опросник Вейна для выявления признаков вегетативных изменений [4].
2. Психометрические шкалы, используемые в общемедицинской практике для выявления депрессии: HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии [1, 26], шкала Бека [1, 18],

CES-D - шкала Центра эпидемиологических исследований США [1, 24]. Все шкалы отвечают необходимым для таких исследований критериям: надежности, высокой чувствительности и специфичности [2].

Пациенты заполняли опросники самостоятельно, без обсуждения вариантов ответа с родственниками, знакомыми, в четких временных рамках 20-30 мин. После окончания тестирования полученные результаты вносились в базу данных, и дальнейший их анализ проводился в электронном режиме. Для проведения максимально точной количественной оценки психического состояния обследованных пациентов мы использовали рекомендованные граничные значения суммы баллов для каждой шкалы, достижение которых указывает на наличие депрессивного расстройства легкой или тяжелой степени [4, 18, 26]. Синдром вегетативной дистонии присутствовал у пациентов, которые набрали более 15 баллов по опроснику Вейна [4]. Если пациент набирал более 12 баллов по шкале Бека, то у него отмечалось депрессивное расстройство легкой степени, если больше 20 баллов - тяжелой [1, 18]. По шкале CES-D - больше 18 баллов и 26 баллов соответственно [1, 24]. Шкала HADS предназначена для выявления признаков депрессии и тревоги и состоит из 2 подшкал: А (Anxiety) - тревоги и D (Depression) - депрессии. Суммарный показатель по каждой из подшкал - 6 баллов и более - для легкой (субклинически выраженной) тревоги и депрессии; и свыше 10 баллов - для тяжелой (клинически выраженной) тревоги и депрессии [1, 26].

Пациенты, у которых по результатам тестирования не было выявлено признаков вегетативных, депрессивных или тревожных расстройств ни по одной из примененных нами шкал (таких было 32 человека, что составило 41,6%) из дальнейшего исследования были исключены.

Пациентам, проявившим признаки вегетативных, малых психических расстройств по одной и более шкалам проведено общеклиническое обследование, записана и проанализирована стандартная ЭКГ, проведен биохимический анализ крови натощак с определением следующих показателей: общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА (коэффициент атерогенности).

Была точно записана и проанализирована вся "базисная" кардиологическая терапия. Следует отметить, что обследованные пациенты не меняли подобранное медикаментозное лечение, по мень-

шей мере, два месяца до обследования и на протяжении всего периода приема "Адаптола" в рамках запланированного исследования. После этого все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, им разъяснена целесообразность, польза и возможные побочные эффекты, связанные с приемом лекарства. Три пациента изначально отказались от приема "Адаптола", посчитав для себя неубедительными наши доводы в пользу приема препарата и необходимости лечения легких тревожных и депрессивных расстройств у них.

У 42 пациентов получено устное согласие на участие в данном исследовании и назначен препарат "Адаптол" ("Олайнфарм", Латвия) по 500 мг дважды в день (утром и вечером) внутрь, независимо от приема пищи на два месяца. Пациенты были проинструктированы о необходимости фиксации в дневнике всех отклонений от схемы приема препарата, фиксации возникающих побочных реакций и других нежелательных явлений.

В конце двухмесячного периода приема "Адаптола" пациенты проходили повторное обследование: они в том же режиме и объеме заполняли психометрические шкалы, проходили общеклиническое обследование, ЭКГ, анализ биохимических показателей крови.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента, Вилкоксона при непараметрическом распределении показателей с использованием пакета прикладных программ EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 42 пациента с двумя или более факторами кардиоваскулярного риска. Из них мужчин - 30 человек, женщин - 12. Средний возраст составил $68,5 \pm 0,9$ года. Стенокардия 2 ФК и выше наблюдалась у 39 пациентов, что составило 92,9%. У 30 пациентов группы лечения (71,4%) в анамнезе имелся перенесенный ОИМ и у 8-ми (19%) был повторный ИМ. ХСН любой степени была отмечена у 40 больных (95,2%). Симптомы ХСН 2 степени и более наблюдались у 14 из 42 пациентов, что составило 33,3%. Диагноз ГБ до начала исследования был установлен у 39 пациентов, что составляло 92,9%. Столь высокая встречаемость ГБ у обследованных пациентов не могла не сказаться на частоте основного ее осложнения - мозговом инсульте. Так, последний перенесли 12 человек группы активного лечения, что составило 28,6%. Симптоматика и данные объективных методов обследования указывали на облитерирующий

Таблица 1. Динамика показателей психометрических шкал до и после лечения Адаптолом

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность различий, P
Опросник Вейна			
Расстройства легкой степени	34 (81 %)	20 (47,6 %)	< 0,05
Среднее значение баллов	$31,5 \pm 2,6$	$21,7 \pm 2,1$	< 0,05
Шкала Бека			
Расстройства легкой степени	19 (45,2 %)	12 (28,6 %)	нд
Среднее значение баллов	$12,3 \pm 1,3$	$10,1 \pm 1,2$	нд
Шкала CES-D			
Расстройства легкой степени	15 (35,7 %)	6 (14,3 %)	< 0,05
Среднее значение баллов	$16,2 \pm 1,2$	$13,4 \pm 1,2$	< 0,05
Шкала HADS			
Депрессии легкой степени	34 (81 %)	32 (76,2 %)	нд
Среднее значение баллов	$8,6 \pm 0,6$	$7,6 \pm 0,6$	нд
Тревоги легкой степени	19 (45,2 %)	9 (21,4%)	< 0,05
Среднее значение баллов	$5,7 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	< 0,05
Сумма показателей всех шкал			
Расстройства легкой степени	121 (57,6 %)	79 (37,6 %)	< 0,05

атеросклероз сосудов нижних конечностей у 11 человек (26,2%). Почти у трети наших пациентов (12 человек, это 28,6%) был ранее диагностирован такой грозный и независимый фактор риска неблагоприятных исходов, как СД. Эти больные длительное время до нашего обследования находились на пероральной сахароснижающей терапии или на инсулинотерапии. Имели место также и другие факторы риска прогрессирования ИБС и развития серьезных осложнений, а именно: индекс массы тела, средняя величина которого составила $29,4 \pm 0,6$, курение (9 человек, 21,4%), дислипидемия и гиперхолестеринемия.

Другим показателем, характеризующим тяжесть заболевания пациентов выбранной нами группы, является проводимая им кардиологическая терапия. Так, 37 пациентов (88,1%) длительно получали бета-адреноблокаторы (в большинстве своем селективные пролонгированного действия). У 39 больных (92,9%) были показания к назначению ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, и пациенты их длительно принимали. Мочегонные средства и нитропрепараты назначались у одинакового количества больных - 17 человек (40,5%), антагонисты кальция - у 13 больных (31%), аспирин получали 36 человек (85,7%). Достаточно высокой была частота длительного применения статинов - 22 пациента, что составило 52,4%. На фоне описанной сердечно-сосудистой и метаболической патологии, а также ее активного лечения, у обследованных пациентов достаточно часто выявлялись признаки синдрома вегетативной дистонии (согласно опроснику Вейна). Так, до начала исследования у 34 пациентов (81%) из 42 сумма баллов превышала 15. Среднее значение этого показателя исходно было $(31,5 \pm 2,6)$ баллов. Длительное применение "Адаптола" в комплексе с основным кардиологическим лечением приводило к значимому снижению среднего значения баллов по опроснику Вейна $21,7 \pm 2,1$ ($P < 0,05$), а количество пациентов с признаками вегетативной дистонии уменьшилось до 20 (47,6%). Такое позитивное влияние "Адаптола" на внешние проявления вегетативной дисфункции было описано и другими авторами [7, 10, 13, 14], что проявляется снижением ощущений сердцебиения, потливости, возбудимости, плаксивости и т. д. Анализируя полученные данные опросника Бека, мы не получили достоверного различия в частоте выявления депрессивных расстройств легкой степени после лечения "Адаптолом" (хотя наблюдалось как уменьшение среднего балла с $12,3 \pm 1,3$ до $10,1 \pm 1,2$, так и уменьшение числа пациентов с симптомами депрессии с 19 до 12 человек). Другая шкала (CES-D) выявила значительное влияние длительной терапии "Адаптолом" на частоту регистрации проявлений РДС легкой степени: так, до лечения эти расстройства регистрировались у 15 пациентов (35,7%), а после приема препарата - у 6 (14,3%), $P < 0,05$. Различия такой же направленности наблюдалась и при сравнении среднего балла по шкале CES-D до и после лечения ($16,2 \pm 1,2$ и $13,4 \pm 1,2$ баллов соответственно, $P < 0,05$). Шкала HADS также показала положительное влияние длительной терапии "Адаптолом" на выраженность проявлений тревоги легкой степени: до лечения эти расстройства регистрировались у 19 пациентов (45,2%), а после приема препарата - у 9 (21,4%), $P < 0,05$; средний балл до и после лечения ($5,7 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,5$ баллов со-

ответственно, $P < 0,05$) (табл. 1). Понимая, что каждая психометрическая шкала в отдельности имеет определенные преимущества по выявлению тех или иных симптомов и проявлений РДС и состояний тревоги, мы решили объединить "качественный показатель" всех используемых шкал, а именно наличие проявлений расстройства хотя бы легкой степени выраженности. Так, до лечения "Адаптолом" этот условный интегральный показатель составил 121 балл, а после лечения - 79 баллов, различие достоверно $P = 0,032$.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о позитивном влиянии длительной (до двух месяцев) терапии дневным транквилизатором "Адаптолом" на фоне адекватной кардиотропной терапии на состояние психической сферы пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Показано достоверное снижение частоты проявлений синдрома вегетативной дистонии (по опроснику Вейна), снижение частоты симптомов РДС легкой степени (по шкале CES-D) и тревоги (по шкале HADS) после указанной терапии.

Мы понимали, что результат тестирования, выраженный суммой баллов, отражает лишь общее количество и степень выраженности отдельных симптомов психического расстройства. Проводимые тестирования являются достаточно приближенной, а отчасти и субъективной оценкой, которая не может быть приравнена к клиническому диагнозу, который учитывает всю совокупность симптомов психического расстройства наряду с их диагностической значимостью. На практике субъективные методики применяются как для предварительной диагностики депрессий, так и для отбора больных, нуждающихся в консультации специалиста. Результаты нашего исследования показали, что применяемые нами шкалы могут достаточно эффективно использоваться и для оценки проводимой медикаментозной коррекции малого психического расстройства.

Применение современных высокоэффективных медикаментозных средств требует тщательного контроля безопасности их совместного использования. Однако учитывая то, что до 60% "Адаптола" находилось в плазме в несвязанном состоянии и весь он не накапливается и не метаболизируется в организме, а в течение суток полностью выводится с мочой, можно предположить достаточно безопасный профиль его совместного применения с другими кардиотропными средствами. Подтверждение этому получено нами при сравнении ос-

Таблица 2. Биохимические показатели крови больных до и после лечения Адаптолом

Показатель	До лечения	После лечения	P
Общий билирубин, мкмоль/л	$12,3 \pm 0,5$	$11,6 \pm 0,6$	нд
Креатинин, мкмоль/л	$89,6 \pm 3,2$	$94,4 \pm 3,7$	нд
Клиренс креатинина, мкмоль/мин	$81,7 \pm 3,9$	$78,6 \pm 4,2$	нд
Мочевина, ммоль/л	$4,5 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$	нд
АЛТ, Ед/л	$28,8 \pm 1,3$	$31,9 \pm 2,9$	нд
АСТ, Ед/л	$28,1 \pm 2,6$	$26,3 \pm 2,4$	нд
Глюкоза крови, ммоль/л	$6,3 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,3$	нд
Общий холестерин, ммоль/л	$5,2 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$	нд
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,0$	$1,3 \pm 0,0$	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	нд
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	нд
Коэффициент атерогенности	$1,6 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	нд

новых показателей биохимического исследования крови до и после курса лечения "Адаптолом" (табл. 2). Проведенный курс терапии не изменил показателей печеночных проб наших пациентов. Не было изменений и в экскреторной функции почек, судя по основным ее критериям - уровню креатинина крови, его клиренсу и уровню мочевины. Не было также обнаружено какого-либо достоверного влияния длительного приема "Адаптола" на гликемию и обмен триглицеридов, холестерина и его фракций. Здесь же следует указать, что за весь период исследования только один пациент отметил нарастание дискомфорта в животе, которое он связал с приемом препарата. Однако через 3 дня отмены прием препарата был возобновлен, и желудочно-кишечные расстройства не повторялись. Наиболее частым замечанием пациентов относительно приема "Адаптола" была горечь самой таблетки, которая при этом не оставляла никакого последствия. Однако это больше фармакологическая, а не медицинская проблема.

ВЫВОДЫ

1. Одновременное применение нескольких психометрических шкал и опросника Вейна для выявления субклинических расстройств депрессивного спектра, состояний тревоги и вегетативной дистонии у стабильных пациентов с высоким кардиоваскулярным риском делает

это исследование более полным и всесторонним. Частота выявления таких расстройств у обследованных нами больных составила 58,4%.

2. Длительное применение дневного транквилизатора "Адаптол" на фоне основной кардиотропной терапии у наших больных с РДС приводит к снижению выраженности вегетативной дистонии на 33,4%, $p < 0,05$ (по опроснику Вейна), уменьшению частоты выявления РДС легкой степени в 2,5 раза (по шкале CES-D) и проявлений тревоги легкой степени в 2,1 раза (по шкале HADS), а также снижению суммарного показателя РДС на 20%, $p < 0,05$.
3. Двухмесячный курс терапии "Адаптолом" на фоне современной многокомпонентной кардиотропной терапии у больных с высоким кардиоваскулярным риском является безопасным и не вызывает нежелательных явлений.

Таким образом, полученные нами результаты дают основания для рекомендации назначения дневного транквилизатора, анксиолитика "Адаптол" (мебикар, "Олайнфарм", Латвия) в комплексной терапии у больных с высоким кардиоваскулярным риском, у которых по результатам тестирования выявлены синдром вегетативной дистонии либо тревожные состояния, либо легкие проявления расстройств депрессивного спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. // Журн. неврол. и психиатрии. - 2003. - 5 - С. 11-17.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников. - М, 2004. - 434 с.
3. Булдакова Н.Г. Психотерапия в кардиологии // Рос. мед. журн. - 2006. - 14-10 - С. 1122-1124.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. - М.: Медицина, 1998. - 740 с.
5. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіол. журн. - 2006. - № 3. - С. 68-71.
6. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки. - 2005. - № 1-2 - С. 118-124.
7. Мудрицкая Т.Н., Мальченко А.Н. Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога // Крымский терапев. журн. - 2004. - № 1 - С. 62-65.
8. Несукай Е.Г., Несукай В.Г. Применение транквилизаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. - 2000. - № 1-2. - С. 98-103.
9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Вейн А.М. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. - 2004. - № 1. - С. 48-54.
10. Палій І.Г., Півторак Н.А. Можливість корекції вегетативної дисфункції у хворих із синдромом роз'ятраженого кишечника // Вісн. Вінниць. держ. мед. ун-ту - 2003. - № 2/2. - С. 731-732.
11. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению // Кардиол. - 2004. - № 1. - С. 88-92.
12. Психосоциальные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - № 5(2). - С. 94-99.
13. Свінціцький А.С., Лакатош В.П. Застосування адаптолу в лікуванні передменструального синдрому // Ліки. - 2003. - № 1-2. - С. 121-127.

14. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. - М., 2000.
15. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных // Практ. ангиол. - 2006. - № 3 (04). - С. 28-32.
16. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА // Кардиол. - 2007. - № 10. - С. 24-30.
17. Barefoot J.C., Scholl M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample // Circulation. - 1996 - Vol. 93 - P. 1976-80.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression, arch gen psychiat - 1961. - 4.
19. Larson S.L., Owens P.L., Ford D., Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study // Stroke. - 2001. - Vol. 32 (9). - 1979.
20. NHLBI Working Group Report on Assessment and Treatment of Depression in Coronary Heart Disease Patients. August 10-11 2004, National Institutes of Health.
21. Ohira T., Iso H., Satoh S., et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese // Stroke. - 2001 - Vol. 32 (4). - 903.
22. Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A., et al. Depression and cardiac mortality. Arch Gen Psychiatry - 2001. - Vol. 58. - P. 221-7.
23. Pogosova C.V., Nibieridze D.V., Ozdoeva L.D., et al. Incidence of anxiety, depressive symptoms and their relationship with cardiovascular risk factors in men aged 35-64. // Eur J Cardiovascular Prev Rehabil. - 2004. - Vol. 11 (Suppl 1).
24. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population // Appl Psychol Meas - 1977. - Vol. 1. - P. 385-401.
25. Rosengren A., Hauken S., Ounpuu S., et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study, www. the lancet.com. September 3, 2004.
26. Zigmond AS, Snaith R P. Hospital anxiety and depression scale. Acta psychiat scand - 1983. - Vol. 67. - P. 361-370.

СИНДРОМ И ФЕНОМЕН ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ: ВЛИЯНИЕ АДАПТОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И АРИТМОГЕННУЮ ГОТОВНОСТЬ

Д.м.н., проф. Л.М. ВАСИЛЕЦ, д.м.н., проф. А.В. ТУЕВ, к.м.н. А.Ю. ВЫШЕНСКАЯ, к.м.н. Н.С. КАРПУНИНА, О.Н. САРАПУЛОВА, В.В. ВУСТИНА, К.В. ТРЕНОГИНА, А.А. КРИВАЯ

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Исследованы структура нарушений ритма сердца и особенности временного анализа variability ритма сердца у 77 пациентов с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков. В структуре индуцированных во время электрофизиологического исследования сердца аритмий преобладают реципрокная ортодромная тахикардия, фибрилляция предсердий или их сочетание. Выявлено статистически значимое снижение показателей variability ритма сердца при синдроме преждевременного возбуждения желудочков по сравнению с таковыми при одноименном феномене. Данные изменения свидетельствуют о снижении вагусной активности в регуляции сердца, приводящей к доминированию симпатических механизмов и, возможно, к поддержанию электрической нестабильности миокарда. Применение адаптола в течение 60 дней на фоне антиаритмической терапии амиодароном способствует уменьшению вегетативного дисбаланса, что снижает аритмогенную готовность миокарда.

Ключевые слова: предвозбуждение желудочков, индуцированные аритмии, variability ритма сердца, адаптол.

Structure of cardiac rhythm disturbances and time specifics of cardiac rhythm variability were studied in 77 patients with ventricular pre-excitation syndrome and phenomena. Reciprocal orthodromic tachycardia, atrial fibrillation or their combination prevailed in structure of arrhythmias, induced during electrophysiological testing of the heart. Statistically significant decrease in indices of cardiac rhythm variability was observed in syndrome compared with phenomena. It indicates the reduction of vagal impact on heart regulation leading to predominance of sympathetic mechanisms and probably to maintenance of electrical instability in myocardium. Application of adaptol during 60 days in combination with amiodarone promotes the reduction of autonomic imbalance decreasing arrhythmic readiness.

Key words: ventricular pre-excitation, induced arrhythmias, cardiac rhythm variability, adaptol.

Синдром преждевременного возбуждения, или преэкситации, желудочков (ПЭЖ) встречается в разных возрастных группах населения, от новорожденных до лиц пожилого возраста, в том числе в 0,04 — 0,31% случаев у детей и в 0,15% — у взрослых [8, 13]. Преэкситацию, или предвозбуждение, определяют как возбуждение большей или меньшей части миокарда желудочка импульсом, проведенным из предсердий по дополнительным проводящим путям (ДПП) раньше, чем при проведении импульса к желудочкам через атриовентрикулярный узел и систему Гиса—Пуркинье. Наиболее частыми вариантами синдрома предвозбуждения желудочков являются синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта и синдром укороченного интервала P—Q(R), известный также как синдром Клерка—Леви—Кристеско. Принято различать два понятия: феномен и синдром ПЭЖ. По предложению рабочей группы экспертов ВОЗ (1980), при наличии электрокардиографических признаков предвозбуждения по пучку Кента используют термин «феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта», а в случае присоединения пароксизмальных тахиаритмий — «синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта» [11]. В последние 20 лет удалось выявить существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых причин, включая внезапную сердечную смерть [19]. Важную роль в формировании аритмий при синдроме ПЭЖ играет нарушение вегетативного статуса, так как в случае наличия дополнительных путей проведения вегетативный дисбаланс может влиять на проводимость

по нормальным и аномальным путям проведения. Доказано, что сдвиг вегетативного тонуса в сторону преобладания симпатического влияния может быть провоцирующим фактором нарушений ритма сердца [4]. Т. Honda и соавт. [14] пришли к выводу, что повышенная симпатическая активность у больных с синдромом ПЭЖ способствует развитию фибрилляции предсердий (ФП). Имеется много клинических и экспериментальных подтверждений того, что автономная (вегетативная) нервная система играет важную роль в генезе и поддержании злокачественных аритмий [15]. Доступным и информативным методом оценки вегетативного статуса пациентов в клинике является анализ variability ритма сердца (ВРС). Наличие вегетативных нарушений при патологии сердца служит патогенетической основой для использования в комплексной терапии препаратов, сочетающих анксиолитические, противотревожные свойства и нормализующих вегетативный дисбаланс [10]. В настоящее время с этой целью широко применяется дневной анксиолитик-адаптоген адаптол («Олайнфарм», Латвия), который обладает выраженными анксиолитическими, вегетостабилизирующими, стресс-протективными и антиоксидантными свойствами, а также высокой безопасностью (являясь производным бициклических биомочевин, адаптол близок к естественным метаболитам пуринового обмена). Важное преимущество адаптола заключается в отсутствии «поведенческой токсичности», т.е. сонливости в дневные часы, миорелаксации, нарушений внимания и координации движений, а также в отсутствии зависимо-

сти и ограничения физической и психической активности. Положительные эффекты препарата выявлены у больных нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью, у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, при кардиалгиях неорганической природы [3, 7, 9, 10]. Влияние препарата на вегетативный дисбаланс при нарушениях ритма сердца практически не изучено [4].

Цель настоящей работы — изучить ВРС и аритмогенную готовность миокарда у больных с синдромом и феноменом предвозбуждения желудочков и оценить влияние адаптола в комплексной антиаритмической терапии.

Материал и методы

В условиях специализированной кардиологической клиники обследованы 77 пациентов (основная группа) с признаками предвозбуждения желудочков, средний возраст $28,2 \pm 12,7$ года. В зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе пароксизмов реципрокных атриовентрикулярных тахикардий больные были разделены на две подгруппы, формирующие основную группу: с синдромом ПЭЖ — 47 пациентов и с феноменом ПЭЖ — 30 больных. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Наличие или отсутствие синдрома вегетативной дистонии выявляли при помощи двух анкет опросника Вейна [2], первая из которых заполнялась обследуемым (общая сумма баллов не должна превышать 15), вторая — врачом (общая сумма баллов не должна превышать 25).

Длительное мониторирование ЭКГ осуществляли портативными носимыми мониторами Precision 8800 Holter System фирмы «Brentwood» (США) в течение 24 ч. Определяли среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) — минимальную, среднюю и максимальную ЧСС. Оценивали количество скрытых нарушений ритма сердца. Оценку показателей ВРС проводили согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1994). В зависимости от анализируемой физической величины использовали методы временного и частотного анализа. Оба метода равноценны при изучении вариабельности, но наиболее простым является временной анализ. Вычисляли стандартное отклонение всех интервалов NN (SDNN). Кроме того, использовали показатели, получаемые сравнением интервалов NN: RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; NN50 — количество пар последовательных интервалов NN, отличающихся от соседних более чем на 50 мс; PNN50% — отношение NN50 к общему числу интервалов NN. Эти показатели сильно коррелируют с высокочастотными составляющими спектра и, таким образом, отражают влияние парасимпатической части ВНС.

Всем пациентам проводили электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца методом чреспищеводной электрокардиостимуляции левого предсердия по общепринятой методике [5, 6]. Для стимуляции использовали кардиостимулятор Cordelectro-04, трехканальный кардиограф Cardimax («Fukuda Densha», Япония), многополюсные электроды ПЭДСП-2 (Каменец-Подольский). Определяли следующие показатели: исходную

ЧСС, исходный интервал RR (мс); время восстановления функции синусного узла (ВВФСУ; мс); скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ; мс); антеградную атриовентрикулярную проводимость — точку Венкебаха (имп/мин); эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного соединения; эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения (ЭРП ДПП; мс); аритмогенную готовность миокарда; устойчивость спровоцированных аритмий, «окно тахикардии»; частотный порог индуцирования аритмии; время индуцированного пароксизма, интервал Rp (мс) — при значении 70 мс и более тахикардия возникает с участием ДПП. Все перечисленные показатели определяли на интактном фоне и на фоне фармакологической блокады ВНС сердца. На фоне фармакологической блокады ВНС сердца регистрировали наблюдаемую истинную ЧСС (IHRo) и должную истинную ЧСС (IHRp). Показатели, зарегистрированные на фоне фармакологической блокады ВНС сердца, обозначали литерой «о».

План исследования представлен двумя этапами: 1) изучение клинико-электрофизиологических особенностей, показателей ВРС и гемодинамических параметров у больных с ПЭЖ в параллельном контролируемом исследовании; 2) оценка эффективности адаптола на фоне антиаритмической терапии амиодароном при синдроме ПЭЖ в рандомизированном параллельном контролируемом открытом исследовании. В процессе исследования случайным образом отобраны 24 пациента с синдромами ПЭЖ, которым проведено лечение антиаритмическим препаратом III класса. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (12 пациентов) назначен адаптол по 500 мг 2 раза в день в течение 60 дней [3], получено письменное согласие на участие в исследовании. Адаптол назначали на фоне приема амиодарона, который применяли по схеме терапии 2-й группы пациентов. Во 2-й группе (12 больных) назначен только амиодарон («Sanofi aventis», Франция) по схеме в насыщающей суточной дозе 600 мг — 10 дней; затем в поддерживающей дозе 400 мг/сут — 10 дней, 200 мг/сут — 40 дней. Курс лечения составил 60 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Множественные сравнения проводились методом дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для выявления различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 Мак-Немара, а при небольшом числе наблюдений — точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке вегетативного статуса по опроснику вегетативный дисбаланс выявлен у 85% обследуемых. Средняя оценка по данным опросника, заполняемого пациентом, составила $33,8 \pm 16,1$ балла, по данным схемы, заполняемой исследователем, — $40,3 \pm 19,0$ балла. Статистически значимых различий по выраженности вегетативной дисфункции у больных с синдромом ПЭЖ и феноменом ПЭЖ не

Таблица 1. Показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с синдромом, феноменом преждевременного возбуждения желудочков (ПЭЖ) и в контрольной группе

Показатель ВРС	Синдром ПЭЖ (n=47)	Феномен ПЭЖ (n=30)	Контроль (n=20)
Средний RR, мс	879,1±157,05	819,1±156,05	854,6±114,3
SDNN, мс	111,5±35,3*	143,2±37,3*	133,9±32,9*
RMSSD, мс	49,8±18,2**	62,7±16,4**	57,9±17,7**
pNN 50%	34,1±15,5***	42,7±14,4***	38,4±15,2***

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: *, **, *** — различия между показателями статистически значимы. Сокращения в тексте.

выявлено. При сравнении данных опросника основной и контрольной групп выявлены следующие отличия. Средняя оценка в части, заполняемой пациентом, в основной группе составила 33,8±6,1 балла, в контрольной — 20,3±14,8 балла (p=0,001). Средняя оценка в части, заполняемой врачом, в основной группе составила 40,3±19,0 балла, в контрольной группе — 26,5±15,9 балла (p=0,004). Таким образом, не только функционирование, но и наличие дополнительных путей проведения способствует большей выраженности вегетативной дисфункции. К сожалению, анкета позволяет лишь констатировать наличие вегетативной дисфункции, но не дает возможности выяснить, влияние какого отдела вегетативной нервной системы преобладает у данного пациента.

Во время длительного мониторирования ЭКГ у 41 (53%) больного зарегистрированы различные нарушения ритма сердца, в том числе редкая и частая наджелудочковая экстрасистолия (у 56% и 7% больных соответственно), пароксизмальные наджелудочковые тахикардии — у 8 (20%). Желудочковые нарушения ритма сердца, такие как редкие желудочковые экстрасистолы, отмечены у 4 (10%) больных, частые желудочковые экстрасистолы — у 3 (7%). Ни у одного из этих 7 пациентов с желудочковыми аритмиями не выявлено признаков органического заболевания сердца, поэтому данный вид нарушений ритма сердца можно отнести к доброкачественным желудочковым аритмиям по классификации J. Bigger [12].

Временной анализ ВРС проводили статистическим методом. При сравнении показателей ВРС SDNN, RMSSD, PNN50% в группах с синдро-

мом и феноменом ПЭЖ получены статистически значимые различия (табл. 1). У пациентов с синдромом ПЭЖ данные показатели были статистически значимо ниже, чем при его феномене. Следовательно, при синдроме ПЭЖ был ниже показатель суммарной ВРС, а также показатели, коррелирующие с коротковолновыми составляющими спектра — RMSSD и PNN50%, которые отражают влияние парасимпатической части ВНС.

Показатели временного анализа ВРС имеют определенные различия как внутри группы больных с признаками ПЭЖ, так и с показателями здоровых лиц: при синдроме ПЭЖ они значительно снижены в обоих случаях, а при феномене повышены. Данные изменения, вероятно, обусловлены дисфункцией ВНС — при феномене преобладает парасимпатическое влияние. При синдроме ПЭЖ угнетено влияние парасимпатической части ВНС, и, соответственно, относительное преобладание симпатического влияния может являться фактором, активизирующим аномальные пути проведения.

Во время ЭФИ пароксизмальные нарушения ритма сердца были индуцированы у всех пациентов с синдромом ПЭЖ. Структура индуцированных аритмий представлена следующим образом: реципрокная ортодромная тахикардия — у 24 (51%) больных, реципрокная антидромная тахикардия — у 3 (7%), ФП — у 9 (19%), сочетание ортодромной тахикардии и ФП — у 9 (19%), сочетание антидромной тахикардии и ФП — у 2 (4%). Электрофизиологические характеристики при пароксизмальных реципрокных ортодромной и антидромной тахикардиях значимо не различались. Средняя ЧСС при индуцированных тахикардиях составила 174±27 уд/мин, средний

Таблица 2. Особенности функционирования проводящей системы сердца у больных с преждевременным возбуждением желудочков в зависимости от наличия аритмий

Показатель	Пациенты с реципрокными тахикардиями	Пациенты с реципрокными тахикардиями в сочетании с фибрилляцией предсердий	p
Точка Венкебаха, имп/мин	204,0±22,7	220,0±12,0	0,010
Эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения, мс	238,3±36,2	205,0±39,4	0,012

Таблица 3. Динамика показателей функции синусного узла на фоне лечения амиодароном в виде монотерапии и в комплексе с адаптолом

Показатель	Адаптол + амиодарон (n=12)		Амиодарон (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний RR, мс	810,0±126,6*	900,0±176,0*	663,3±156,2	700,00±112,43
HRo, уд/мин	106,64±18,98	100,36±19,63	115±25,38**	90,00±16,09**
ВВФСУ, мс	1230,0±161,92	1216,7±423,82	1040±265,3	1086,7±210,78
ВВФСУо, мс	781,82±152,17	716,36±318,35	760±105,8***	933,33±122,2***
КВВФСУ, мс	413,33±80,60	450,0±164,59	363,3±118,9	396,67±118,94
КВВФСУо, мс	198,33±69,52	200,00±93,81	220,0±20,00	253,33±100,66

Таблица 4. Динамика показателей вариабельности ритма сердца под влиянием адаптола на фоне антиаритмической терапии

Показатель	Адаптол + амиодарон (n=12)		Амиодарон (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний RR, мс	898,74±84,63	917,07±112,65	733,9±202,0	851,20±139,21
SDNN, мс	130,0±21,63*	166,8±56,07*	95,02±28,90	128,65±33,92
RMSSD, мс	49,33±15,77**	57,84±18,23**	49,2±9,25***	62,87±14,61***
pNN50%	30,55±15,06****	40,09±15,45****	35,33±17,62	41,33±9,03

интервал RR — $352 \pm 53,3$ мс, средний интервал Rp' — $127 \pm 20,2$ мс (указывает, что тахикардия возникает с участием ДПП, определяется при пищеводной ЭКГ). Средняя ЧСС во время пароксизма ФП составила 150 уд/мин, максимальная — 250 уд/мин, минимальная — 94 уд/мин, средняя продолжительность интервала RR — $347 \pm 62,7$ мс, продолжительность минимального интервала RR — 240 мс. При ЭФИ в группах пациентов с наличием только реципрокных тахикардий и больных с вызванными пароксизмами ФП в сочетании с ортоили антидромной тахикардией были выявлены различия показателей, характеризующих функцию атриовентрикулярного проведения и проведения импульса по дополнительным путям. У больных с пароксизмами реципрокной тахикардии, сочетающейся с ФП, имеются признаки ускорения атриовентрикулярного проведения и укорочения ЭРП ДПП. Известно, что основой для развития мерцательной аритмии являются изменения электрофизиологических свойств проводящей системы предсердий. Наличие дополнительных путей проведения увеличивает риск ее возникновения при синдроме ПЭЖ и определяет высокую частоту ритма желудочков во время приступа тахикардии. Частота этого ритма напрямую зависит от продолжительности ЭРП ДПП [2]. При ускоренном атриовентрикулярном проведении, которое составляет $220 \pm 12,0$ имп/мин и более, и коротком рефрактерном периоде ДПП ($205,01 \pm 39,4$ мс) возникает очень большая вероятность развития комбинированных нарушений ритма сердца (табл. 2).

При корреляционном анализе показателей ВРС с электрофизиологическими характеристиками индуцированных аритмий нами была отмечена тенденция к снижению SDNN ($r = -0,56$; $p < 0,07$), RMSSD ($r = -0,54$; $p < 0,08$), PNN50% ($r = -0,46$; $p < 0,07$) при более высокой ЧСС во время пароксизма ФП.

Вторым этапом исследования явился сравнительный анализ эффективности антиаритмической монотерапии и в комплексе с адаптолом. До начала терапии сравнивали исходные показатели ЭФИ, длительного мониторирования ЭКГ, ВРС. Оценивали динамику только тех показателей, исходные значения которых статистически значимо не отличались. Сравнение влияния адаптола в сочетании с амиодароном на электрофизиологические параметры показало, что антиаритмическая терапия в большей степени подавляла функцию синусного узла, статистически значимо удлиняя ВВФСУо на 23%, КВВФСУо на 15%. Комбинированная терапия в сочетании с адаптолом снижала негативное воздействие амиодарона на синусный узел, не изменяя указанные параметры. Показатели функции синусного узла до и после лечения приведены в табл. 3.

Представляет интерес сравнительная оценка влияния препаратов на ВРС. При сравнении исходных параметров среди показателей временного анализа ВРС статистически значимо отличались только SDNN (табл. 4).

На фоне комбинированной терапии (амиодарон + адаптол) отмечено увеличение как суммарной ВРС, так и обоих показателей, отражающих парасимпатическое влияние. Амиодарон статистически значимо увеличивал лишь RMSSD на 27%, т.е. усиливал парасимпатическое влияние.

Таким образом, включение в антиаритмическую терапию адаптола дает ряд положительных эффектов — уменьшается отрицательное дей-

ствие на функцию синусного узла и несколько повышается парасимпатическое влияние у пациентов с синдромом ПЭЖ, что способствует снижению аритмогенной готовности миокарда.

Выводы

1. В структуре индуцированных аритмий у больных с синдромом ПЭЖ преобладают реципрокная ортодромная тахикардия, ФП или их сочетание.
2. У больных с синдромом ПЭЖ, в отличие от здоровых лиц, изменены показатели, отражающие ВРС, что свидетельствует о снижении ваготропных влияний на регуляцию ритма сердца, а это в свою очередь может приводить к преобладанию симпатических механизмов и иметь значение в развитии электрической нестабильности миокарда.
3. Пациенты с феноменом ПЭЖ имеют признаки преобладания парасимпатических влияний ВНС на проводящую систему сердца, что отражает изменения показателей ВРС.
4. Комбинированная терапия амиодароном в сочетании с адаптолом сопровождается увеличением показателей временного анализа ВРС, повышается парасимпатическое влияние у пациентов с синдромом ПЭЖ, что способствует снижению аритмогенной готовности миокарда.
5. Включение адаптола в комплекс антиаритмической терапии снижает негативное влияние амиодарона на синусный узел.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое использование. Ст-Петербург: Инкарт 2001;110.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М: Медицина 1998;740.
3. Гирина О.Н., Скаржевская Н.А. Применение дневного транквилизатора «адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность. Укр. тер. журн. 2010;1:125—128.
4. Голицин С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца, возможности и ограничения. Кардиология 1998;10:67—76.
5. Голицин С.П., Малахов М.И., Соколов С.Ф. и др. Чреспищеводная стимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца. Кардиология 1990;11:31—34.
6. Голицин С.П., Малахов М.И., Соколов С.Ф. и др. Чреспищеводная стимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца. Кардиология 1990;12:105—106.
7. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укр. кардіол. журн. 2006;3:68—71.
8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Ст-Петербург: Фолиант 2004;640.
9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004;1:48—54.
10. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. Кардиология 2004;1:88—92.

11. Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология. М: Универсум Паблшинг 1996; 240.
12. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984;54:14:3D-8D.
13. Goudevenos J.A., Katsouras C.S., Graekas G. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000;83:1:29—34.
14. Honda T., Doi O., Hayasaki K. Augmented sympathetic activity during treadmill exercise in patients with Wolff—Parkinson—White syndrome and atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1996;60:1:43—49.
15. Levy M.N., Schwartz P.J. (eds). *Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. New York: Futura Armonk 1994.
16. NHLBI Working Group Report on Assessment and Treatment of Depression in Coronary Heart Disease Patients. August 10—11 2004, National Institutes of Health.
17. Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality. *Arch Gen Psychiatr* 2001;58:221—227.
18. Pogosova C.V., Nibieridze D.V., Ozdoeva L.D. et al. Incidence of anxiety, depressive symptoms and their relationship with cardiovascular risk factors in men aged 35-64. *Eur J Cardiovascular Prev Rehabil* 2004;11:Suppl 1.
19. Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. Eds. D.P. Zipes, J. Jalife. Philadelphia PA: WB Saunders 1990;330—334.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АДАПТОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Д.м.н, проф. М.Е. СТАЦЕНКО, к.м.н. О.Е. СПОРОВА, О.И. КОЛОДЯЖНАЯ, Е.Д. ЕВТЕРЕВА

Efficacy of adaptol in complex therapy of anxiety disorders in early postoperative period

M.E. STATSENKO, O.E. SPOROVA, O.I. KOLODYAZHNAYA, E.D. EVTEREVA

Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, ГКБ №3, Волгоград

Проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата адаптол в комплексной терапии больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде. Включенные в исследование пациенты (n=61) с тревожными расстройствами рандомизированы на основную и контрольную группы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой анксиолитической активности, вегетонормализующем и стрессопротекторном действии адаптола в дозе 1000–1500 мг/сут уже через месяц лечения у пациентов с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде.

Ключевые слова: адаптол, тревожные расстройства, инфаркт миокарда.

Efficacy and safety of adaptol in complex therapy of anxiety disorders in early postoperative were studied. 61 patients with anxiety disorders randomized into main and control groups were included in the study. Results of the investigation signify about high anxiolytic, vegeto-normalizing and stress-protective activity of adaptol, applied during 1 month in dose 1000-1500 mg/day in early postoperative period.

Key words: adaptol, anxiety disorders, myocardium infarction.

Клиническое течение и прогноз заболеваний у пациентов в раннем постинфарктном периоде определяются прежде всего процессами постинфарктного ремоделирования миокарда и осложнениями: сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, повторными инфарктами миокарда (ИМ), внезапной смертью. Наряду с кардиальной симптоматикой в постинфарктном периоде большое значение имеют аффективные расстройства, связанные с нарушением адаптации к стрессовой ситуации – перенесенному ИМ. У этих пациентов нередко отмечаются тревожно-астенические, тревожные, тревожно-фобические, а также депрессивные состояния [13-16, 25].

Распространенность тревожных расстройств при остром ИМ, по разным оценкам, составляет от 16,7 до 59,5% [22, 26]. Постинфарктный период у людей с высоким уровнем тревожности протекает гораздо тяжелее, чаще отмечаются атипичная клиническая картина, более низкая эффективность базисной терапии и худший прогноз [2, 4, 9]. Уровень смертности у этих больных в 2-6 раз выше, чем в общей популяции [17, 18, 23]. Неблагоприятные эффекты хронической тревоги и депрессии обусловлены включением ряда нейрогуморальных механизмов: гиперкортизонемией, симпатико-адреналовой стимуляцией и ослаблением тонуса парасимпатической системы, дисфункцией эндотелия, нарушением функции тромбоцитов, повышением цитокинов, активацией иммуновоспалительных механизмов. Эти нарушения приводят к усилению атерогенеза, снижению вариабельности ритма сердца, снижению порога желудочковых аритмий, провокации острых коронарных осложнений, повышению риска сердечно-сосудистой смерти [4, 10]. Задача кардиолога – активное воздействие на ранних этапах

аффективных нарушений, неглубоких расстройств, к которым могут быть отнесены невротические, тревожно-астенические и тревожные симптомы. Их можно рассматривать в качестве как самостоятельных проявлений соматогений, так и предстadium депрессивных расстройств, создающих неблагоприятный коморбидный фон постинфарктной реабилитации [24]. Для лечения тревожных расстройств патогенетически обосновано назначение анксиолитических (противотревожных) препаратов, которые уменьшают невротические расстройства, оказывают вегеторегулирующее действие [3, 12].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения адаптола (производства компании АО "ОлайнФарм", Латвия) в комплексной терапии больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы

Больные с установленным диагнозом ИМ были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- наличие тревожного расстройства;
- 3-4-я неделя после перенесенного ИМ;
- наличие симптомов хронической сердечной недостаточности II-III функционального класса (ФК);
- наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие соматические заболевания и состояния, которые непосредственно угрожают жизни больного;

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)
Число больных	31	30
Средний возраст, годы	55,9±4,9	57,5±4,9
Мужчины/женщины	20/11	23/7
Инфаркт миокарда с зубцом Q/без зубца Q	21/10	19/10
Пациенты с/без артериальной гипертензии	25/6	24/6
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA	2,45±0,71	2,15±0,69
Среднее систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	122,6±7,31	122,9±7,30
Среднее диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	76,0±5,04	73,2±5,01
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин	63,0±4,88	61,9±5,62
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	52,4±4,90	55,6±3,81
Размер левого предсердия, мм	37,0±2,96	39,3±3,21
Фракция выброса по Тейхольцу, %	57,7±7,56	56,7±5,68
Время замедления раннего диастолического наполнения (DT), мс	244,4±46,11	260,3±37,89
Время изоволюметрического расслабления (IVRT), мс	125,6±23,42	132,9±20,68

- острые психические состояния;
- органическое психическое расстройство (деменция или эпилепсия);
- эндогенные психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем;
- одновременный или прекращенный менее чем за 14 дней прием лекарственных средств, дающих снотворный эффект (препараты на основе лекарственных трав, мелатонина, имидазопиридины, циклопирролоны, бензодиазепины, нейролептики, антидепрессанты, этаноламины (блокаторы гистаминовых (H1) рецепторов), барбитураты);
- индивидуальная непереносимость адаптола.

Все включенные в исследование больные прошли стационарный этап реабилитации после ИМ. Средний возраст больных составил 56,7±4,8 года. ИМ с зубцом Q был у 65,6% пациентов, ИМ без зубца Q - у 34,4%; постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 19,7%. Течение подострого периода ИМ осложнилось развитием аневризмы левого желудочка у 1,6% больных, постинфарктной стенокардией - у 13,1%, нарушениями ритма (частая желудочковая и предсердная экстрасистолия, пароксизмы фибрилляции предсердий) - у 21,3%. Артериальная гипертензия отмечалась у 80,3% пациентов.

Объективные данные о состоянии пациентов были получены при физикальном обследовании, а также с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). ФК хронической сердечной недостаточности определяли согласно классификации [11] и результатам теста с 6-минутной ходьбой. Для оценки психоэмоционального состояния, проявлений вегетативной дисфункции, а также нарушений сна и уровня психологического стресса использовали неспецифические опросники и шкалы:

А. Шкала балльной оценки проявлений вегетативной дистонии – данная шкала позволяет диагностировать синдром вегетативной дисфункции. Общая сумма баллов, полученная при изучении признаков по вопроснику, у здоровых лиц не должна превышать 15, в случае повышения можно констатировать синдром вегетативной дисфункции [5].

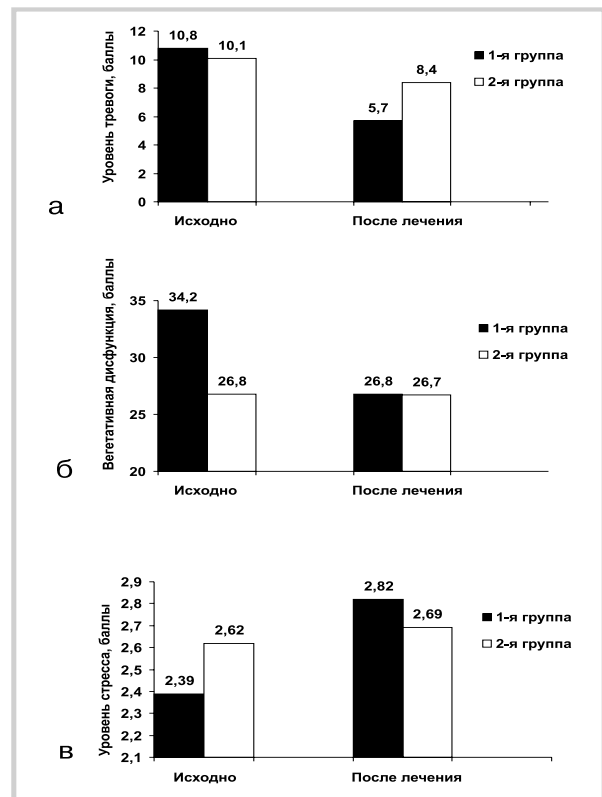
Б. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale) предназначена для выявления тревоги и депрессии в общесоматической практике. Шкала HADS содержит 2 подшкалы: "тревога" и "депрессия". При интерпретации результатов учитывается суммарная оценка по каждой подшкале, при этом выделяют 3 области его значений: 0-7 баллов – "норма",

8-10 баллов – "субклинически выраженная тревога/депрессия", 11 баллов и более – "клинически выраженная тревога/депрессия" [20].

В. Анкета субъективной оценки качества нарушений сна. Суммарная оценка 22 балла и более – сон нормальный, 19-21 балл – пограничные значения, менее 19 баллов – сон нарушен [21].

Г. Шкала психологического стресса Л. Ридера – при значениях от 1 до 2 для мужчин и от 1 до 1,82 для женщин уровень стресса расценивался как высокий, от 2,01 до 3 для мужчин и от 1,83 до 2,82 для женщин – как средний и от 3,01 до 4 для мужчин и от 2,83 до 4 для женщин – как низкий [6, 8].

Д. Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) – данная шкала позволяет диагностировать наличие общей, физической, психической астении, а также пониженную активность и снижение мотивации у пациента. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале. При этом сумма баллов более 12 хотя бы по одной подшкале служит основанием для диагноза "астения" [1, 19].



Показатели тревоги (а), уровня вегетативной дисфункции (б) и стресса (в) у больных 1-й и 2-й групп.

Оценку вегетативных показателей проводили с помощью расчета вегетативного индекса Кердо (ВИ): $VИ = (1 - Д/ЧСС) \cdot 100$, где Д – величина диастолического давления, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Трактовка: при полном вегетативном равновесии (эйтония) в сердечно-сосудистой системе $VИ=0$. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния, если отрицательный, то повышен парасимпатический тонус [5].

Исходно включенные в исследование пациенты с тревожными расстройствами были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – основная ($n=31$) – пациенты, которые в дополнение к базисной терапии (бисопролол, эналаприл, аспирин, симвастатин, при необходимости диуретики и нитраты) получали в течение 30 ± 2 дней по 1000-1500 мг препарата адаптол, разделенные на 2-3 приема; 2-я группа – контрольная ($n=30$) – пациенты, которые получали только базисную терапию в течение 30 ± 2 дней.

Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам (табл. 1).

Назначение адаптола как препарата выбора обусловлено широким спектром психотропного влияния – дневной транквилизатор с выраженной анксиолитической активностью, а также высоким профилем безопасности, так как по химической структуре, являясь производным бициклических бисмочевин, он близок к естественным метаболитам пуринового обмена [7].

Оценку эффективности и безопасности применения адаптола проводили через 30 ± 2 дней от начала исследования. Для оценки безопасности регистрировали все побочные эффекты терапии, установленные как по жалобам, так и при целенаправленном расспросе и анализе динамики продолжительности интервалов на ЭКГ.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали встроенный пакет

статистического анализа Microsoft Excel для Windows XP 2002. Для оценки статистической значимости полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента, критерий знаков, метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены основные результаты исследования. У пациентов 1-й группы была установлена высокая анксиолитическая эффективность адаптола в составе базисной терапии - $\Delta\% = -47,2$; $p < 0,05$ (см. рисунок, а).

На момент завершения исследования 28 (93,3%) пациентов из основной группы и 10 (33,3%) из контрольной группы достигли уровня терапевтической ремиссии. В то же время снижение показателей депрессии у больных 1-й группы не достигло статистической значимости ($\Delta\% = -15,7$; $p > 0,05$). Необходимо отметить, что показатели депрессии у пациентов 2-й группы не изменились, а тревоги - снизились, но статистически незначимо ($\Delta\% = -16,8$; $p > 0,05$).

Так как у пациентов с тревожной симптоматикой нарушен баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, мы провели оценку вегетативного статуса пациентов с помощью шкалы балльной оценки проявлений вегетативной дистонии. На момент включения в исследование у пациентов 1-й группы уровень проявлений вегетативной дисфункции был несколько выше, чем во 2-й группе, однако различие между группами было статистически незначимо (см. табл. 2). На фоне применения адаптола в течение 28-32 дней в составе базисной терапии уровень вегетативной дисфункции в 1-й группе снизился на 22,2% ($p < 0,05$), а во 2-й группе (прием только базисных препаратов) – на 0,37%, $p < 0,01$ (см. рисунок, б).

В группе больных, получавших адаптол в составе базисной терапии, в результате лечения статистически значимо снизились проявления физической, психической и общей астении, повысилась активность. Значительное улучшение (оценка общей

Таблица 2. Динамика гемодинамических данных, уровней психологического стресса, астении и вегетативной дисфункции у больных в раннем постинфарктном периоде

Показатель	1-я группа (n=31)				2-я группа (n=30)				p**
	исходно	после лечения	$\Delta\%$	p*	исходно	после лечения	$\Delta\%$	p*	
САД, мм рт.ст.	122,6±7,31	121,9±7,67	-0,57	>0,05	122,9±37,30	124,2±8,12	1,05	>0,05	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	76,0±5,04	75,4±3,82	-0,78	>0,05	73,2±5,01	75,8±5,40	3,55	>0,05	>0,05
ЧСС, уд/мин	63,0±4,88	61,4±4,53	-2,5	>0,05	61,9±5,62	63,6±4,60	2,75	>0,05	>0,05
Тревога, баллы (шкала HADS)	10,8±1,44	5,7±1,20	-47,2	<0,05	10,1±1,95	8,4±1,09	-16,8	>0,05	0,005
Депрессия, баллы (шкала HADS)	5,7±2,43	4,8±1,41	-15,7	>0,05	6,8±2,48	6,8±1,94	0	>0,05	0,001
Сон, баллы	18,8±2,42	21,0±2,23	11,7	<0,05	19,6±1,92	20,1±1,55	2,55	>0,05	0,071
Уровень стресса, ед.	2,39±0,45	2,82±0,78	17,9	<0,05	2,62±0,29	2,69±0,89	2,67	>0,05	0,019
Вегетативная дисфункция, баллы	34,2±9,46	26,6±6,91	-22,2	<0,05	26,8±8,23	26,7±7,89	-0,37	>0,05	<0,001
Индекс Кердо, ед.	-25,3±3,93	-22,7±3,56	10,3	>0,05	-18,4±4,41	-15,2±4,11	17,4	>0,05	0,42
Ангинозные приступы, число в день	1,36±0,81	0,29±0,11	-78,7	>0,05	0,79±0,39	0,63±0,29	-20,3	>0,05	<0,001
Нитроглицерин, число таблеток в день	1,08±0,83	0,21±0,12	-80,6	>0,05	0,74±0,36	0,63±0,19	-14,9	>0,05	<0,001
Общая астения, баллы	12,9±2,01	10,9±2,32	-15,5	<0,05	12,3±1,94	12,4±1,46	0,81	>0,05	0,007
Физическая астения, баллы	12,1±2,68	10,2±2,34	-15,7	<0,05	12,3±1,89	11,9±1,53	-3,25	<0,05	0,039
Пониженная активность, баллы	11,2±3,76	10,5±2,74	-6,25	<0,05	12,3±3,34	12,9±2,78	4,88	>0,05	0,77
Снижение мотивации, баллы	11,8±2,42	10,1±2,13	-14,4	<0,05	11,4±2,08	10,8±1,13	-5,26	<0,05	0,23
Психическая астения, баллы	9,9±2,18	9,2±2,23	-7,1	<0,05	9,5±2,24	9,7±2,19	2,11	>0,05	0,34

Примечание. * — для различий между исходными и конечными результатами в группе, ** — для различий между конечными результатами в 1-й и 2-й группах.

Таблица 3. Показатели электрокардиограммы у больных в раннем постинфарктном периоде

Показатель	1-я группа (n=31)				2-я группа (n=30)			
	исходно	после лечения	$\Delta\%$	p	исходно	после лечения	$\Delta\%$	p
P—Q, мс	160,0±20,0	165,1±20,2	3,2	>0,05	170,2±20,1	160,6±20,2	-5,6	>0,05
Q—T, мс	400,1±20,3	390,4±30,0	-2,4	>0,05	410,1±24,0	390,2±21,7	-4,8	>0,05

астении после лечения стала меньше 12 баллов) наблюдалось у 13 (43,3%) пациентов, улучшение (оценка общей астении уменьшилась, но не достигла 12 баллов) - у 8 (26,7%), без эффекта (оценка общей астении не изменилась) - у 6 (20%), ухудшение (оценка общей астении увеличилась) - у 3 (10% больных).

У больных, получавших только базисную терапию, статистически значимо уменьшились лишь проявления физической астении и улучшилась оценка по шкале "снижение мотивации". Значительное улучшение наблюдалось у 8 (26,7% пациентов), улучшение - у 6 (20%), без эффекта - у 6 (20%), ухудшение - у 10 (33,3%).

В 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й по завершении исследования отмечалась более выраженная положительная динамика показателей, отражающих уровень стресса: $\Delta\% = 17,9\%$ ($p < 0,05$) против $\Delta\% = 2,67\%$ ($p > 0,05$) (см. рисунок, в). Различия между группами по конечному результату статистически значимы ($p = 0,019$).

Таким образом, включение адаптола в схему лечения больных с тревожным расстройством в раннем постинфарктном периоде способствует повышению психической и физической устойчивости к стрессовой ситуации у пациентов, перенесших ИМ, т.е. оказывает адаптогенное действие и защищает от стресса.

В ходе исследования не отмечено клинически значимого изменения артериального давления, а также существенных изменений частоты сердечных сокращений на фоне приема адаптола (см. табл. 2).

Данное исследование демонстрирует положительное влияние короткого курса (30 ± 2 дней) терапии адаптолом на качество сна у пациентов в раннем постинфарктном периоде (нормализация сна по результатам анкеты субъективной оценки нарушений сна: более быстрое засыпание, увеличение продолжительности ночного сна, отсутствие частых, ранних пробуждений, уменьшение количества ночных сновидений).

В двух группах больных на фоне терапии отмечалось статистически незначимое уменьшение количества ангинозных приступов и кратности приема таблеток нитроглицерина. При этом лучшая динамика отмечена в 1-й группе пациентов, что может быть связано с более выраженным снижением исходного уровня тревоги и уменьшением степени вегетативной дисфункции.

Анализ ЭКГ пациентов 1-й и 2-й группы в начале и в конце исследования позволил выявить, что применение адаптола в сочетании с базисными препаратами не влияет на продолжительность основных интервалов на ЭКГ - P-Q и Q-T (табл. 3).

За время наблюдения (28-32 дня) признаков неблагоприятного лекарственного взаимодействия адаптола с соматотропными препаратами (нитраты, P-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антиагреганты, диуретики) у пациентов в раннем постинфарктном периоде не отмечено.

В ходе проведенного исследования установлено, что переносимость адаптола в целом хорошая. Лишь в одном случае зафиксированы диспепсические явления (горечь во рту, изменение консистенции и увеличение кратности стула). После отмены адаптола все симптомы исчезли в течение 2 сут. Признаков лекарственной зависимости после отмены адаптола не обнаружено.

Выводы

1. Установлена высокая анксиолитическая активность адаптола в дозе 1000-1500 мг/сут у пациентов с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде.
2. Обнаружено вегетонормализующее действие адаптола в дозе 1000-1500 мг/сут у пациентов с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде.
3. Выявлена способность адаптола в дозе 1000-1500 мг/сут редуцировать различные нарушения сна у больных с тревожными расстройствами, а также уменьшать уровень психологического стресса в раннем постинфарктном периоде.
4. Выявлена способность адаптола в дозе 1000-1500 мг/сут редуцировать различные проявления астении у больных в раннем постинфарктном периоде.
5. Показаны безопасность и хорошая переносимость короткого курса (30 ± 2 дня) лечения адаптолом в дозе 1000-1500 мг/сут у больных с тревожными расстройствами в раннем постинфарктном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Психотерапия. М: Академия 2005; 128 с.
2. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств. Психиат. и психофармакол. 2004; 3: 94 - 96.
3. Булдакова Н.Г. Психотерапия в кардиологии. Рус. мед. журн. 2006; 10: 1122-1124.
4. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть I. Рациональная фармакотер. в кардиол. 2007; 3: 41-51.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М: Медицинское информационное агентство 2000; 752.
6. Гоштаутас А.А. Изучение особенностей личности в профилактических исследованиях ишемической болезни сердца. Первичная психологическая профилактика и реабилитация больных ИБС. Вильнюс 1982; 25-36.
7. Зимакова И.Е., Гумеров Р.Х., Карпов А.М. и др. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора Мебикара. Terra Medica Nova 2000; 4: 30-31.
8. Копина О.С. и др. Показатели психосоциального стресса при стенокардии и артериальной гипертензии. Матер. Всесоюз. Симпоз. "Многофакторная профилактика ИБС". Томск 1989; 76.
9. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. Рус. мед. журн. 2001; 25: 1187-1191.
10. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? Рациональная фармакотер. в кардиол. 2007; 3: 60-67.
11. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) - ООО ОССН. М 2007; 76.
12. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незначмов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М: Наука 2007; 381.

13. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М 2005; 778.
14. Стаценко М.Е., Говоруха О.А. Влияние грандакси-на на показатели качества жизни и темп реабилита-ции больных с сердечной недостаточностью, пере-несших инфаркт миокарда. Лекарственный вестн. 2004; 2: 23-28.
15. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н. Применение цита-лопрама в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аффективными расстройствами. Рос. кардиол. журн. 2008; 4: 56-60.
16. Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А., Померанцев В.П. Динамика психологического статуса и качества жиз-ни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода. Кардиол-огия 1997; 1: 68-71.
17. Aben I., Verthey F., Strik J. et al. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression af-ter stroke and myocar-dial infarction. J Neurol Neuro-surg Psychiat 2003; 74: 581-585.
18. Benninghoven D., Kaduk A., Wiegand U. et al. Influe-nce of anxiety on the course of heart disease after acu-te myocardial infarction - risk factor of protective functi-on? Psychother Psychosom 2006; 75: 56-61.
19. Chalder T., Berelowitz G., Pawlikowska T. et al. Deve-lopment of a fatigue scale. J Psychosomatic Res 1993; 37: 147-153.
20. Eng C., Zhao M., Factor S.M., Sonenblick E.H. Post-is-chaemic cardiac dilatation and remodeling: reperfusion injury of the inter-stitium. Eur Heart J 1993; 14: A: 27-32.
21. Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in dep-ression and anxiety disorders. Am Heart J 2000; 140: 77-83.
22. Ibrahimagic O.C., Sinanovic O., Smajlovic D. Anxiety in acute phase of ischemic stroke and myocardial infar-ction. Med Arh 2005; 59 (6): 366-369.
23. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R. et al. Depressi-on and anxiety as predictors of outcome after myocardi-al infarction. Psychosom Med 2000; 62: 212-219.
24. Rudisch B., Nemeroff C.B. Epidemiology of comor-bid coronary artery disease and depression. Biol Psychi-at 2003; 54 (3): 227- 240.
25. Strik J.J., Lousberga R., Cheriexb E.C., Honiga A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. J Psychosomatic Res 2004; 56: 59- 66.
26. Strik J.J., Denollet J., Lousberg R., Honing A. Com-paring symptoms of depression and anxiety as predic-tors of cardiac events and increased health care con-sumption after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1801-1807.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Асп. Т.В. МОКИНА¹, к.м.н., доц. Е.А. АНТИПЕНКО, д.м.н., проф. А.В. ГУСТОВ

Experience of application of adaptol in treatment of chronic fatigue syndrome in patients with chronic cerebral ischemia

T.V. MOKINA, E.A. ANTIPENKO, A.V. GUSTOV

Кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, астенический синдром, адаптол.

Key words: chronic cerebral ischemia, chronic fatigue syndrome, adaptol.

Астенический синдром или астения — состояние, характеризующееся слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, нарушением сна. Астения относится к числу наиболее распространенных синдромов и встречается в практике врача любой специальности, в последнее время число пациентов с астенией неуклонно увеличивается. Для астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) характерно волнообразное нарастание астенических симптомов. На начальной стадии (ДЭ) симптомы астении проявляются больше с утра, уменьшаются к середине дня и к вечеру. Характерны возбудимость и вегетативная лабильность. По мере прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов головного мозга больные становятся обидчивыми, слезливыми, неуверенными в себе, ворчливыми; наблюдается снижение памяти, затруднение усвоения новой информации. Диагностика астенического синдрома требует тщательного соматического, неврологического, инструментального и психологического обследования, так как лечение астении напрямую зависит от факторов, приводящих к ее возникновению [1].

В случае астенического синдрома, возникающего на фоне хронической сосудистой недостаточности головного мозга, положительный эффект отмечается при применении препаратов, улучшающих мозговой метаболизм, особенно на начальном этапе развития заболевания [2, 4—6].

На сегодняшний день не изучалась эффективность применения анксиолитиков в лечении астенического синдрома при хронической ишемии мозга. Одним из представителей данной группы препаратов является адаптол. Действующим веществом адаптола является естественный метаболит организма — молекула его состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в связи с этим его применение в лечении астенического синдрома представляется патогенетически обоснованным. Препарат обладает успокаивающим

действием, устраняет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Он оказывает также ноотропное действие, повышает логичность, связанность и скорость мышления, улучшает внимание и умственную работоспособность [5].

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности применения адаптола при астеническом синдроме у больных ДЭ I и II стадии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе неврологической клиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Обследовали 70 пациентов (15 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет (в среднем $52,7 \pm 1,1$ года) с ДЭ I и II стадии.

Этиологическими факторами ДЭ среди обследованных пациентов являлись атеросклероз сосудов головного мозга в 31% случаев, гипертоническая болезнь в 47% и их сочетание в 22%. Диагноз формулировался в соответствии с отечественной классификацией сосудистых поражений головного мозга и подтверждался данными инструментального и лабораторного исследования (исследование глазного дна, компьютерная томография головного мозга, липидный профиль, фибриноген, протромбиновый индекс). В неврологическом статусе выявлялась типичная для I и II стадии ДЭ микроочаговая симптоматика: рефлексы орального автоматизма, атактические нарушения, легкая пирамидная недостаточность в виде анизорефлексии или двустороннего повышения сухожильных рефлексов.

Основными жалобами до начала лечения у всех пациентов были повышенная утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, головная боль, головокружение, снижение памяти на текущие события, раздражительность, тревожность.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную (37 человек) и группу плацебо-контроля (33 человека). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинической картине заболевания. Пациенты основной группы получали адаптол в ка-

Таблица 1. Динамика жалоб больных по ВАШ в процессе лечения ($M \pm m$)

Жалоба	Основная группа		Группа контроля	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Утомляемость	5,51±2,41	4,54±3,01*	6,46±2,68	5,42±2,63
Снижение работоспособности	4,11±2,53	3,51±2,76*	5,49±2,31	5,42±2,6
Нарушение сна	3,62±3,38	2,95±2,98*	4,82±2,97	4,09±2,81
Головная боль	4,62±2,94	3,49±2,93*	5,42±2,87	4,88±2,87
Головокружение	2,38±2,49	1,6±2,32*	4,49±2,98	4,06±3,13
Снижение памяти	4,41±2,7	3,3±2,36*	5,06±2,83	4,45±2,49
Раздражительность	5,08±3,1	3,51±2,59*	3,91±2,48	4,06±2,76
Тревожность	4,81±2,6	3,32±2,68*	4,15±2,44	3,52±2,58

Примечание. Здесь и в табл. 2: *— $p \leq 0,05$, достоверность различий от исходного уровня.

Таблица 2. Динамика астенического синдрома в процессе лечения ($M \pm m$)

Шкала астении	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Fatigue Score	13,73±5,48	11,68±6,29*	14,82±7,0	15,03±6,24
Fatigue Severity Scale	35,78±13,25	33,68±12,39*	40,06±13,01	39,82±13,03
ВАШ астении	5,3±2,2	4,3±2,15*	5,42±1,9	5,67±2,26
MFI-20	57,95±12,82	55,0±14,05*	63,0±16,48	61,55±15,62
СШ астении	66,65±16,23	61,05±16,38*	76,27±22,0	76,45±22,0

честве монотерапии по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки в течение 14 дней. Пациенты контрольной группы принимали плацебо в таблетках, имитирующих таблетки адаптола, по той же схеме.

Критериями эффективности проводимого лечения служили: 1) оценка динамики жалоб больных по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженная в баллах (от 0 до 10); 2) оценка динамики собственно астенических симптомов по специальным шкалам астении: Fatigue Score, Fatigue Severity Scale, визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ астении), субъективной шкале оценки астении (MFI-20), субъективной шкале оценки основных проявлений астенического синдрома (СШ астении).

Обследование пациентов проводилось 2 раза: на момент включения в исследование и после лечения (14-й день).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена динамика жалоб больных в процессе лечения. У пациентов основной группы отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) снижение жалоб астенического круга, что объясняется активизирующим действием препарата на структуры лимбико-ретикулярного комплекса. Одновременно адаптол значительно уменьшал выраженность соматовегетативных проявлений — головной боли, головокружения. В группе контроля также отмечено улучшение большинства показателей, однако полученные данные не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Динамика астенического синдрома в ходе лечения представлена в табл. 2, из которой видно, что прием адаптола привел к отчетливому достоверному ($p \leq 0,05$) снижению выраженности тяжести астении, умственной и физической утомляемости, общей астенизации. Наиболее выраженная положительная динамика отмечена по СШ астении. В группе контроля наблюдалась отрица-

тельная динамика практически по всем шкалам. По нашему мнению, положительное действие препарата в лечении астенического синдрома у больных ДЭ I и II стадий связано с его модулирующим влиянием на интегративную деятельность головного мозга посредством регуляции процессов активации и торможения в центральной нервной системе.

При лечении адаптолом в дозе 1000 мг в сутки нежелательных явлений не отмечалось.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что адаптол достоверно снижает выраженность субъективной симптоматики астенического круга и соматовегетативных проявлений при хронической ишемии мозга. При приеме препарата удалось добиться снижения физической, умственной утомляемости, общей астенизации у больных ДЭ в предельно короткие сроки. Полученные результаты доказывают высокую эффективность и безопасность адаптола при лечении астенического синдрома у пациентов с ДЭ I и II стадий, что позволяет рекомендовать его к применению в амбулаторной практике невролога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. Рус. мед. журн. 2004;12:22:1290—1292.
2. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М: Медгиз 1961.
3. Густов А.В., Мокина Т.В. Астенический синдром. Ремедиум (Приволжье) 2007; 9: 59: 19—24.
4. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. М: Медицина 1987; 504.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М: Новая волна 2006;1206.
6. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Handbook of psychiatric drug therapy. Lippincott Williams and Wilkins 2001.

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ: КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Д.м.н., зав. каф. Л.С. ЧУТКО^{1,2}, к.м.н., м.н.с. С.Ю. СУРУШКИНА¹,
к.б.н., доц., н.с. И.С. НИКИШЕНА^{1,2}, к.б.н., м.н.с. Е.А. ЯКОВЕНКО^{1,2},
врач, асс. М.П. КУЗОВЕНКОВА², м.н.с., ст. препод. Т.И. АНИСИМОВА^{1,2},
асс. А.В. РОЖКОВА¹, врач-невролог А.В. СЕРГЕЕВ¹

Headaches of tension: clinical-psychological variants and perspectives of therapy
L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, I.S. NIKISHENA, E.A. YAKOVENKO, M.P. KUZOVENKOVA,
T.I. ANISIMOVA, A.V. ROZHKOVA, A.V. SERGEEV

¹ Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург;

² факультет клинической психологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Наблюдали 72 пациента (56 женщин и 16 мужчин) в возрасте 18-45 лет (в среднем 32,7±8,5 года), страдающих головной болью напряжения (ГБН). В 48 случаях была частая ГБН (ЧГБН) и в 24 — хроническая (ХГБН). Провели клинико-психологические и электроэнцефалографические обследования больных до и после лечения адаптолом. Полученные результаты сравнивали с таковыми в группе сравнения — 30 пациентов, леченных алпразоламом. Были выделены 2 клинических варианта заболевания — астенический (25 больных) и тревожный (47). Правомерность их выделения была подтверждена данными электроэнцефалографии. Большая эффективность терапии адаптолом отмечена при ЧГБН. В процессе терапии отмечалось не только уменьшение выраженности цефалгического синдрома, но и достоверное снижение показателей тревожности и астении (показатели депрессии не изменялись). Адаптол по эффективности превосходил алпразолам.

Ключевые слова: головная боль напряжения, клинические формы и варианты, лечение, адаптол.

We examined 72 patients with headache of tension (HAT), 56 women and 16 men, aged from 18 to 45 years (mean age 32,7±8,5 years). Frequent HAT was diagnosed in 48 cases and chronic HAT — in 24 cases. Clinical-psychological and electroencephalographic study was conducted before and after the treatment with adaptol. The results were compared to those of the control group. This group included 30 patients treated with alprazolam. Two clinical variants of the disease were singled out: asthenic (25 patients) and anxiety (47 patients). The correctness of the identification was confirmed by electroencephalographic data. The higher efficacy of adaptol was noted in frequent HAT. During the treatment, there was the reduction of severity of cephalgia syndrome and of anxiety and asthenic scores as well, while depression scores did not change. Adaptol was more effective compared to alprazolam.

Key words: headache of tension, clinical forms and variants, treatment, adaptol.

Головные боли напряжения (ГБН) являются одним из наиболее частых болевых синдромов. Хотя эти боли не столь интенсивны, как мигренозные, их постоянный характер и склонность к хронизации значительно снижают качество жизни пациентов.

Исследование, проведенное немецким обществом по изучению головной боли [11], показало, что ГБН занимают существенное место среди цефалгий, встречаясь у 88% женщин и 69% мужчин. По данным К. Но и В. Ong [12], эпизодические ГБН диагностируются в 39% случаев, а хронические — в 2,4%.

Патогенетические механизмы ГБН, несмотря на значительное распространение данной патологии, остаются недостаточно ясными. Большинство исследователей признают ведущую роль хронического стресса и психоэмоциональных нарушений в развитии ГБН. Так, А. Friedman [10] предполагает, что такая боль находится в тесной связи с эмоциональным конфликтом, который не осознается больным полностью. Согласно психоаналитической концепции [9, 13], причиной ГБН

является хроническая тревога, вызываемая страхом в связи с переживаемым «запрещенным» чувством ненависти и подавляемыми сексуальными порывами, истоками которых является патология отношений матери и ребенка в раннем детстве. Р. Боконжич [1], анализируя личностные особенности пациентов с ГБН, высказывает мнение, что в основе возникновения заболевания лежит подавленное чувство обиды, негативизма по отношению к родителям, что проявляется ощущением вины, стыда и чувства брошенности. Исходя из этого, автор дал данной группе пациентов следующую характеристику: больные с ГБН — экстравертированные личности с ярко выраженной тревожностью, но при развитии хронической формы заболевания эти пациенты становятся апатичными или депрессивными.

Хотя большинство отечественных специалистов не придерживаются психоаналитических воззрений, многие из них также придают большее значение особенностям психологической среды в детстве. Так, О.А. Колосова и соавт. [5] выявили, что у 1/3 пациентов, страдающих ГБН, выявляются

психогении детского возраста: развод родителей, потеря близких, телесные наказания, конфликты между родителями и детьми, конфликты в школе с другими детьми и преподавателями и т.д. Уровень психосоциального стресса (по шкале «жизненные события») у больных с ГБН обычно превышает таковой у здоровых лиц в 1,5—2 раза. По мнению А.П. Рачина [6], наиболее значимое влияние на формирование ГБН оказывают факторы семейной дезадаптации (неполная или безработная семья и т.д.) и так называемого «болевого поведения» родителей (прежде всего матерей). Отрицательное влияние социальных факторов (прежде всего со стороны «ближнего окружения») способствует развитию и поддержанию ГБН у ребенка, а следовательно предполагает иные подходы для ее профилактики и коррекции.

А.М. Вейн [2] считал, что в основе ГБН лежит наличие хронического эмоционального стресса, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у лиц с определенными особенностями личности и недостаточностью механизмов психологической защиты, а также функциональной недостаточностью антиноцицептивных систем. По его мнению, эти нарушения приводят к возникновению вегетативно-эндокринной и психомоторной активации, что проявляется повышением мышечного тонуса, ишемией, отеком и биохимическими проявлениями в мышечной ткани. А.М. Вейн [3] отмечал повышение личностной и реактивной тревожности. Профиль теста ММРІ этих больных характеризовался повышением по шкалам ипохондрии, депрессии, конверсионной истерии. По данным психологического теста межличностных отношений (ТМО), средние показатели конфликтности у больных с ГБН существенно превышают таковые у лиц, не страдающих цефалгиями. Сравнивая результаты психологических исследований при эпизодических и хронических ГБН, М.В. Рябус [7] отмечает преобладание тревожных и депрессивных расстройств при хронической форме заболевания. Такие пациенты отличаются пассивным паттерном стратегии преодоления боли, что приводит к частому злоупотреблению анальгетическими средствами и возникновению абзусной боли.

Для профилактической терапии ГБН активно используются психотропные препараты, в том числе транквилизаторы — психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. В клинической практике часто применяются транквилизаторы из группы бензодиазепинов (алпразолам, грандаксин). При использовании бензодиазепинов могут возникать нежелательные клинические проявления, сопровождающие их прием: антероградная амнезия (больные частично или полностью забывают то, что произошло в течение некоторого времени после приема препарата); абстинентный синдром, обусловленный физической зависимостью и проявляющийся в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперактузии, артериальной гипертензии, нарушении сна. Кроме этого необходимо учи-

тывать нежелательные клинические проявления, возникающие после отмены бензодиазепинов в виде возобновления или даже усиления прежней симптоматики (синдром рикошета) [8].

Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, при терапии тревожных расстройств в последние годы чаще используются небензодиазепиновые анксиолитики. Группу небензодиазепиновых транквилизаторов составляют разные по химической структуре препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости. К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и препарат адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-октандион-3,7). Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению близок к метаболитам организма, так как бициклическая структура действующего вещества по строению напоминает 2 молекулы мочевины. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонинергических и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и уменьшает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, вызываемому стрессом. Наряду с этим адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. В мозге увеличивается количество ГАМК. Ключевыми в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты. Кроме того, препарат обладает дофаминпозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действия адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов [4].

В результате применения адаптола достигаются выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий, без снижения скорости реакций, и ноотропный на фоне физического и психического переутомления эффекты, наблюдается улучшение умственной и физической работоспособности при условии их снижения. Препарат обладает антигипоксическим действием и, как результат вышперечисленного, адаптол увеличивает адаптогенную активность, оказывает антистрессовое действие. При этом адаптол в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает

сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов — подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

Цель данного исследования — изучение клинико-психофизиологических вариантов развития ГБН и оценка эффективности применения препарата адаптол в ее лечении.

Материал и методы

Под наблюдением находились 72 пациента (56 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $32,7 \pm 8,5$ года), страдающих ГБН.

В зависимости от частоты возникновения приступов головной боли и в соответствии с критериями Международной ассоциации головной боли (IHS-2003) было выделено 2 группы пациентов: с частой эпизодической формой ГБН (ЧГБН) — 48 (66,7%) случаев и с хронической формой ГБН (ХГБН), которая была диагностирована в 24 (33,3%) случаях.

Диагностика цефалгий осуществлялась в соответствии с классификацией Международного общества по изучению головной боли (2004) [14].

Интенсивность боли оценивалась с помощью 10-балльного варианта визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме. Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) производилась с помощью цифрового электроэнцефалографа Мицар. Был проведен клинический (визуальный) и количественный анализ ЭЭГ.

Психологическое обследование включало шкалу самооценки Спилбергера-Ханина, применяемую для оценки уровня тревожности. Для количественной оценки уровня астенизации всем пациентам проводилось тестирование с помощью субъективной шкалы оценки астении (MFI-20); утомляемость оценивалась с помощью 10-балльного варианта ВАШ.

Курс лечения адаптолом был проведен у 36 пациентов с ГБН: у 22 пациентов с ЧГБН и 14 — с ХГБН. Больные получали адаптол в течение 30 дней в суточной дозе 1500 мг, разделенной на 2 приема: утром — 500 мг, днем — 1000 мг.

Группу сравнения составили 30 пациентов (18 с ЧГБН, 12 с ХГБН) с аналогичными клиническими показателями, лечившихся препаратом

алпразолам в дозе 750 мг в сутки (по 250 мг 3 раза в сутки).

Результаты

Частота приступов эпизодической головной боли составляла 3—10 раз в мес. Данные приступы, как правило, возникали на фоне психотравмирующих обстоятельств, т.е. стресса.

При оценке болевого синдрома с помощью ВАШ средняя интенсивность головной боли в выборке в целом составила 5,4 балла; в группе с ЧГБН ($6,2 \pm 1,8$ балла) была достоверно выше, чем в группе с ХГБН ($4,7 \pm 1,3$ балла).

При электроэнцефалографическом исследовании у 75% пациентов обнаружены диффузные изменения в виде преобладания низкоамплитудной θ -активности и деформации α -активности.

На основании анализа данных клинического обследования и результатов исследования психологического статуса было выделено 2 варианта течения заболевания — астенический и тревожный.

Пациенты с астеническим вариантом — 25 (34,7%) человек характеризовались более выраженными проявлениями астенического синдрома. Они предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, истощаемость, вялость, дневную сонливость, общую слабость после незначительной нагрузки. По результатам исследования с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 у больных этой группы регистрировались высокие баллы по шкалам психической астении и пониженной активности. При исследовании анамнеза можно было отметить, что проявления тревожности появлялись несколько позже астенической симптоматики. Уровень тревожности, согласно результатам психологического исследования, больных этой группы был ниже, чем во 2-й группе, но превышал границы нормы. Таким образом, клиническая картина соответствовала критериям неврастения; 75% больных с астеническим вариантом течения заболевания входили в группу с ХГБН.

Пациенты с тревожным вариантом — 47 (65,3%) человек характеризовались более выраженными проявлениями тревожных нарушений. Характерными признаками пациентов из данной группы являлись постоянная напряженность, дурные предчувствия, пугливость, неоправданное беспокойство по разным причинам. Таким образом, клиническая картина соответствовала критериям генерализованного тревожного расстройства. Астенические проявления, согласно результатам исследования по шкале MFI-20, носили умеренный характер, максимальными в этой группе были про-

Таблица 1. Соотношение клинических вариантов и форм ГБН

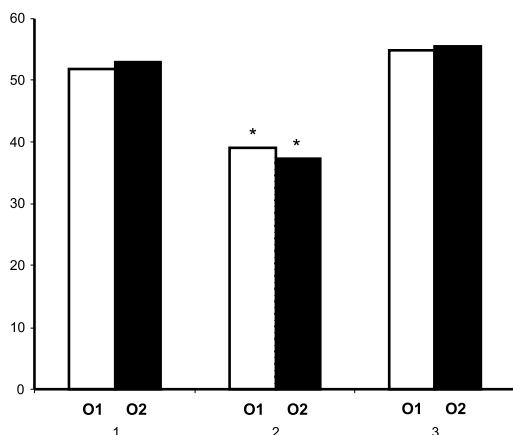
Клинический вариант ГБН	Форма заболевания			
	ЧГБН		ХГБН	
	абс.	%	абс.	%
Астенический (n=25)	7	14,5	18	75
Тревожный (n=47)	41	85,4	6	25,0
Всего (n=72)	48	100	24	100

Примечание. * $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с ЧГБН.

Таблица 2. Усредненная спектральная мощность α -ритма в затылочных отведениях (O1 и O2) у пациентов с разными вариантами ГБН

Вариант ГБН	Отведение O1 — Av	Отведение O2 — Av
Астенический	39,06±6,08*	37,17±6,1*
Тревожный	54,8±5,1	55,5±4,8

Примечание. * $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с тревожным вариантом ГБН.



явления по шкале общей астении. При этом 87,2% этой группы составляли больные с ЧГБН. Головные боли провоцировались психотравмирующими обстоятельствами. Для пациентов данной группы были характерны разнообразные вегетативные симптомы: сердцебиение, чувство сдавления или сжатия в груди, ощущение нехватки воздуха, головокружение несистемного характера.

Сопряженность астенического и тревожного вариантов с группами ЧГБН и ХГБН приведена в табл. 1.

Анализ данных ЭЭГ пациентов с астеническим и тревожным вариантами течения показал, что для больных первой из этих групп характерны угнетение α -ритма и его деформация, наличие большого количества медленных волн θ -диапазона (такой тип изменений был зарегистрирован у 21 (84%) пациента с астеническим вариантом ГБН). У 39 (83%) пациентов с невротоподобным вариантом течения заболевания на ЭЭГ определялся другой тип изменений, выражающийся в увеличении представленности низкочастотного β -ритма и увеличении его амплитуды, изменении формы α - и θ -волн (заост-

ренные волны), нарастании синхронизации ритмики в быстроволновом α -диапазоне (10—12 Гц) до гиперсинхронизации и отсутствия модуляции в затылочных отведениях.

Сравнительный анализ спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ показал достоверное снижение мощности α -ритма в затылочных отведениях в группе с астеническим вариантом течения ГБН. У пациентов с тревожным вариантом течения ГБН в затылочных отведениях определялось достоверное увеличение мощности низкочастотного β -ритма на фоне относительного увеличения мощности α -ритма (спектральная мощность α -ритма была ниже, чем у здоровых, но по результатам статистического анализа данные отличия были недостоверны).

Таким образом, было выделено 2 типа изменений ЭЭГ. Первый тип характеризовался угнетением α -ритма в группе с астеническим вариантом ГБН, второй тип характеризовался нарастанием синхронизации α -ритма с увеличением мощности низкочастотного β -ритма и определялся в группе с тревожным вариантом ГБН. Более подробно эти данные приведены в табл. 2 и на рисунке.

В группу пациентов, получавших адаптол, вошли 20 пациентов с тревожным и 16 с астеническим типом ГБН. После курса адаптола клиническое улучшение отмечалось у 25 (69,4%) больных. При этом уменьшение ЧГБН отмечалось в 16 (72,3%) случаях, а уменьшение ХГБН — в 9 (64,3%). Улучшение получено у 15 (75,0%) пациентов с тревожным типом ГБН и 10 (62,5%) пациентов с астеническим типом ГБН. Отсутствие эффекта отмечено у 9 (25%) пациентов. Побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано.

При оценке головной боли по ВАШ определялось снижение средней интенсивности боли на 3,1 балла до 2,3±0,8 балла, что свидетельствует о

Таблица 3. Клинико-психологические показатели соответствующих шкал у пациентов с ГБН при терапии адаптолом и алпразоламом (группа сравнения), баллы

Показатель	До лечения	После лечения	
		основная группа	группа сравнения
Общая астения	15,8±6,2	10,2±2,8*	13,4±5,3
Физическая астения	13,4±2,9	12,5±2,1	13,1±2,7
Психическая астения	14,7±4,1	7,3±1,6** #	12,7±3,8
Пониженная активность	13,8±3,2	9,9±3,7* #	12,9±4,1
Снижение мотивации	13,3±4,2	12,5±2,7	12,4±3,1
Утомляемость (ВАШ)	7,9±2,6	4,5±1,8* #	7,1±2,8
Интенсивность головной боли (ВАШ)	5,4±2,8	3,3±1,2**	3,7±1,7*
Реактивная тревожность	53,2±8,1	30,6±5,9**	31,3±6,1**
Личностная тревожность	47,1±6,7	43,6±6,1	42,7±6,3
Депрессия (шкала Бека)	15,4±2,9	14,2±2,8	14,9±2,7

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения; ** $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения; # $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в группе сравнения.

достоверном улучшении ($p < 0,01$). Результаты психологических исследований отражены в табл. 3. После лечения отмечено достоверное снижение показателей реактивной тревожности, а также достоверное улучшение ряда показателей по шкале астении (психическая астения, пониженная активность), кроме того, достоверно снизились показатели утомляемости по ВАШ.

В группу пациентов, получавших алпразолам, вошли 17 пациентов с тревожным и 13 с астеническим типом ГБН. После курса алпразолама клиническое улучшение отмечалось у 18 (60,0%) пациентов. При этом уменьшение ЧГБН отмечалось в 12 (66,7%) случаях, а уменьшение ХГБН — в 6 (50,0%). Улучшение имело место у 13 (76,4%) пациентов с тревожным типом ГБН и 5 (38,5%) — с астеническим типом ГБН. Отсутствие эффекта отмечено у 12 (40,0%) пациентов. При этом необходимо заметить, что 4 (13,3%) пациента на фоне приема препарата отмечали повышение дневной сонливости.

При оценке головной боли по ВАШ определялось снижение средней интенсивности боли на 1,7 балла (до $3,7 \pm 1,7$ балла), что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$). После лечения отмечалось достоверное снижение показателей реактивной тревожности. Результаты психологических исследований отражены в табл. 3. Необходимо добавить, что в данной группе не отмечалось улучшения показателей астении.

Обсуждение

Комплексная оценка особенностей клинической картины заболевания с учетом данных психологического исследования и результатов психофизиологического тестирования позволила нам условно выделить 2 клинических варианта течения ГБН у исследуемой группы — астенический и тревожный. Следует подчеркнуть некоторую условность выделения этих вариантов, так как повышение уровня тревожности и астенические проявления регистрировались при обоих вариантах течения ГБН, хотя выраженность и структура соответствующей симптоматики при них существенно отличались. Астения в группе с тревожным вариантом течения ГБН протекала преимущественно по гиперстеническому типу и носила вторичный характер. В то же время астеническая симптоматика у пациентов с астеническим вариантом течения ГБН характеризовалась гипостенической симптоматикой и появлялась раньше тревожности.

Правомерность выделения клинических вариантов течения заболевания подтверждается результатами электроэнцефалографии. Каждому из рассматриваемых вариантов соответствует определенный тип ЭЭГ, в то время как достоверных межгрупповых различий между ЧГБН и ХГБН установлено не было. Сказанное свидетельствует о том, что выделение астенического и тревожного вариантов течения ГБН физиологически обосновано и каждому из них может соответствовать определенный тип мозговой дисфункции.

Большая эффективность адаптола была отмечена при ЧГБН и несколько меньшая при лечении ХГБН. В процессе терапии регистрировалось не только уменьшение цефалгического синдрома, но и достоверное уменьшение показателей тревожности и астении. Достоверное снижение показателей депрессии не отмечалось. Результаты применения адаптола несколько выше результатов, полученных в контрольной группе. Особенно это касается лечения ХГБН. Необходимо отметить, что алпразолам оказывал гораздо меньший эффект на астеническую симптоматику.

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать адаптол в качестве лекарственного средства для лечения ГБН, возникающих на фоне как неврастении, так и тревожного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боконжич Р. Головная боль. М: Медицина 1984; 310.
2. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). М: Медицина 1994; 286.
3. Вейн А.М. Головная боль напряжения. Журн. неврол. и психиат. 1997; 11:4—7.
4. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестн. фармакол. и фармац. 2003; 10:11—17.
5. Колосова О.А., Страчунская Е.Л. Головная боль напряжения. Журн. неврол. и психиатр. 1995; 95: 4: 94—96.
6. Рачин А.П. Головная боль напряжения у школьников (эпидемиология, клиника, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2002; 27.
7. Рябус М.В., Колосова О.А., Вейн А.М. Лечение различных форм головной боли напряжения методом биологической обратной связи. Журн. неврол. и психиат. 1999; 99: 12: 35—38.
8. Шейдер Р., Гринблат Д. Тревожные состояния. В кн.: Психиатрия. Под ред. Р. Шейдера. М 1998; 353—381.
9. Fine B. Psychoanalytic aspects of head pain. Res Clin Stud Headache Karger. Basel 1969; 2: 169—194.
10. Friedman A. Migraine and spannungscopfschmerz. Worl Neurol 1961; 2: 45.
11. Gobel H., Petersen-Braun M., Soyca D. Headache in Germany. In: Headache Classification and Epidimio-logy. Ed. J. Olsen. New York: Raven Press 1994; 255—261.
12. Ho K.H., Ong B.K. A community-based study of headache diagnosis and prevalence in Singapore. Cephalalgia 2003; 23: 1: 6—13.
13. Martin M., Rome H., Swenson W. Muscle contraction headache. Res Clin Stud Headache Karger. Basel 1967; 1: 184—204.
14. The International classification of headache disorders. 2 edition. International headache society. Cephalalgia 2004; 4: Suppl 1: 150.

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА АДАПТОЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ

Д.м.н., зав. каф. Л.С. ЧУТКО, к.м.н., м.н.с. С.Ю. СУРУШКИНА,

н.с. И.С. НИКИШЕНА, к.б.н., м.н.с. Е.А. ЯКОВЕНКО,

асп. А.В. РОЖКОВА, м.н.с. Т.И. АНИСИМОВА

Clinical and neurophysiological study of the efficacy of adaptol in the treatment of emotional burn-out

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, I.S. NIKISHENA, E.A. YAKOVENKO, A.V. ROZHKOVA, T.I. ANISIMOVA

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Цель исследования состояла в изучении терапевтического действия препарата адаптол при синдроме эмоционального выгорания. Наблюдали 32 пациента в возрасте от 25 до 45 лет. Адаптол назначали в дозе 1500 мг в сутки в течение 60 дней. Проведено клиническое, психологическое и электроэнцефалографическое обследование до и после курса лечения. Получены данные положительного влияния адаптола на основные клинические симптомы (уменьшение выраженности астенического синдрома, снижение уровня тревоги). Анализ результатов ЭЭГ позволяет сделать вывод о нормализации функциональной активности головного мозга после терапии адаптолом.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, лечение, адаптол.

The study aimed at therapeutic effect of adaptol on burn-out syndrome. Authors examined 32 patients aged from 25 to 45 years. Adaptol was prescribed in day dose 1500 mg during 60 days. Clinical, psychological and electroencephalographic study (EEG) was conducted before and after the treatment course. The data of adaptol positive influence on the basic clinical symptoms (reduction of asthenic and anxiety scores) is obtained. The analysis of EEG results allows to draw conclusions on normalisation of brain functional activity after therapy.

Key words: burn-out syndrome, treatment, adaptol.

Проблемы со здоровьем, возникающие на фоне профессионального стресса у лиц, чья работа связана с интенсивным взаимодействием с людьми, привлекают к себе внимание как врачей, так и психологов. В 1974 г. американский психиатр Н. Freudenberger [7] для характеристики психологического состояния здоровых людей, находящихся в интенсивном и тесном общении с клиентами или пациентами в эмоционально насыщенной атмосфере при оказании профессиональной помощи, ввел термин «эмоциональное выгорание» (burn-out). Первоначально этот термин определялся им как состояние изнеможения, истощения с ощущением собственной бесполезности. Социальный психолог С. Maslach [8] определила это расстройство как синдром физического и эмоционального истощения, включающий развитие отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе, утрату понимания и сочувствия по отношению к клиентам или пациентам. Данному состоянию наиболее подвержены представители «помогающих» профессий и управленческий персонал: медицинские работники, менеджеры, педагоги, психологи, продавцы, адвокаты, сотрудники правоохранительных органов. В работах С. Cherniss [6] и С. Maslach [8] выгорание рассматривается как процесс, который возникает вследствие противоречия между ожиданиями и идеалами субъекта, с одной стороны, и объективной ситуацией, с другой стороны. Интересно, что средний медицинский персонал психиатрических клиник

обычно «выгорает» через 1,5 года профессиональной деятельности, юристы — через 2 года, а социальные работники — через 2-4 года.

В.В. Бойко [1] выделяет несколько групп внешних и внутренних факторов, провоцирующих эмоциональное выгорание: 1. Группа организационных (внешних) факторов, куда включаются условия работы и социально-психологические условия деятельности: хроническое психоэмоциональное напряжение, нечеткие организация и планирование труда, повышенная ответственность за исполняемые функции, неблагоприятная психологическая атмосфера при исполнении профессиональной деятельности. 2. Группа внутренних факторов: склонность к эмоциональной ригидности, интенсивная интериоризация (восприятие и переживание) обстоятельств профессиональной деятельности (данное психологическое явление возникает у людей с повышенной ответственностью за порученное дело), слабая мотивация эмоциональной отдачи в работе. Эмоциональное выгорание как средство психологической защиты возникает быстрее у тех, кто менее реактивен и восприимчив, более эмоционально сдержан.

Эмоциональное выгорание чаще встречается у лиц, для поведения которых характерно чрезмерное стремление к доминированию, достижению успеха и признанию, постоянному соревновательному духу, чрезмерному контролю над ситуацией, с повышенной агрессивностью, нетерпеливостью [2]. Н. Freudenberger [7] писал, что

чаще «выгорают» сочувствующие, гуманные, мягкие, увлекающиеся, идеалисты, и, одновременно, неустойчивые, интровертированные и легко солидаризирующиеся. Кроме того, у таких людей надо отметить повышенный уровень тревожности, сензитивность и агрессивность. По мнению В.В. Бойко [1], следует выделить следующие личностные факторы, способствующие развитию выгорания: склонность к эмоциональной холодности, интенсивному переживанию негативных обстоятельств профессиональной деятельности, слабая мотивация эмоциональной отдачи в работе. Н.В. Гришина [3] указывает на то, что состояние выгорания связано с утратой ощущения смысла деятельности как одной из составляющих смысла жизни, и в особо тяжелых случаях вызывает экзистенциальный невроз.

С. Maslach [8] условно разделяет симптомы эмоционального выгорания на физические, поведенческие и психологические. К физическим относятся: усталость, чувство истощения, восприимчивость к изменениям показателей внешней среды, астенизация, частые головные боли, расстройства желудочно-кишечного тракта, избыток или недостаток массы тела, одышка, бессонница. К поведенческим и психологическим относятся: появление чувств неосознанного беспокойства, скуки, обиды, разочарования, вины, неостребованности; снижение уровня энтузиазма; появление раздражительности; возникновение трудностей при принятии решений; дистанционирование от клиентов/пациентов и стремление к дистанционированию от коллег; общая негативная установка на жизненные перспективы.

Таким образом, в клинической картине синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) доминируют проявления астеноневротического и психовегетативного синдромов. При лечении подобных клинических проявлений обычно используются ноотропные средства и транквилизаторы. Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, предпочтительно использовать небензодиазепиновые анксиолитики, которые не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости. К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и препарат адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабициклооктандион-3,7). Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга [4]. В результате применения адаптола достигаются выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций и умеренный ноотропный эффекты, происходит улучшение умственной и физической работоспособности при условии их снижения. Препарат оказывает также антигипоксический, анальгетический эффекты. Увеличивает адаптогенную

активность, проявляет антистрессовое и стресс-протекторное действия.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности адаптола в лечении клинических проявлений СЭВ.

Материал и методы

Обследовали 32 пациента в возрасте от 25 до 45 лет (средний — 34,0±7,6 года) с астеническими проявлениями, развившимися на фоне СЭВ.

Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10, в соответствии с которыми состояние пациентов можно было расценить как неврастению (F.48.0).

Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие в анамнезе депрессивных эпизодов, биполярного расстройства, шизофрении, органических заболеваний нервной системы, хронических соматических заболеваний в стадии обострения.

Все пациенты лечились препаратом адаптол в течение 60 дней в суточной дозе 1500 мг, разделенной на 2 приема (1000 мг утром и 500 мг днем).

Оценка проявлений СЭВ до и в процессе лечения проводилась с помощью опросника В.В. Бойко [1]. Для объективизации степени выраженности астенических расстройств и их динамики в процессе лечения использовалась также субъективная шкала оценки астении (MFI-20) с 5 подшкалами, которая состоит из 20 утверждений, относящихся к подшкалам общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической астении и психической астении; каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов. Также использовалась визуальная аналоговая шкала астении

Динамика клинико-психологических показателей (баллы) у пациентов с СЭВ

Показатель	До лечения	После лечения
Общая астения (MFI-20)	18,4±5,3	7,2±2,6**
Физическая астения (MFI-20)	13,2±2,9	8,9±1,7*
Психическая астения (MFI-20)	18,7±7,1	11,5±2,4**
Пониженная активность (MFI-20)	16,8±3,5	10,8±1,9**
Снижение мотивации (MFI-20)	15,3±4,7	13,2±3,3
Утомляемость (ВАШ)	7,1±2,3	3,4±1,2*
Реактивная тревожность	51,3±9,6	29,7±6,9**
Личностная тревожность	48,9±7,5	43,4±6,4
Выраженность показателей фазы напряжения (шкала Бойко)	32,2±11,5	14,7±7,4*
Выраженность показателей фазы резистенции (шкала Бойко)	33,4±10,6	14,1±6,2*
Выраженность показателей фазы истощения (шкала Бойко)	74,4±21,9	13,6±4,9**
Суммарная выраженность показателей выгорания (шкала Бойко)	140,0±36,6	42,4±16,8**

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

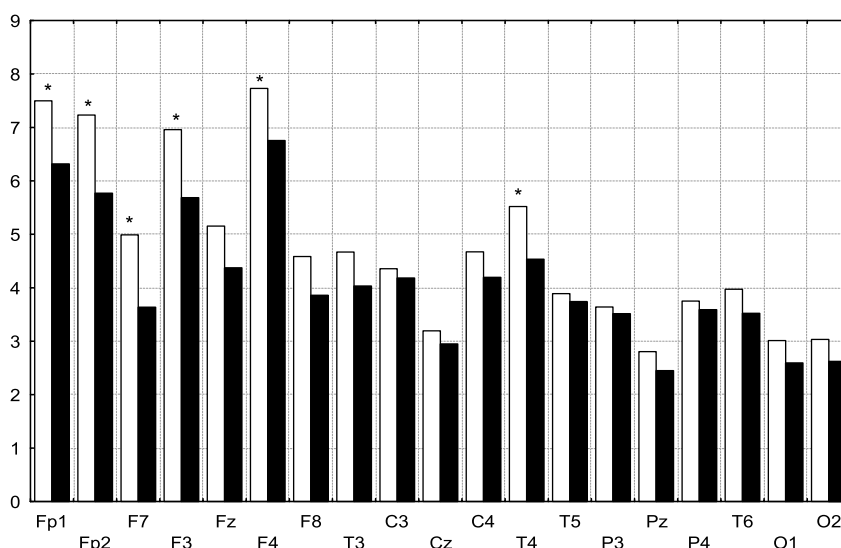


Рис. 1. Средние величины нормированной мощности β_2 -ритма до (светлые столбцы) и после (темные столбцы) лечения.

По оси абсцисс — локализация электрода, по оси ординат — значения нормированной мощности β_2 -ритма (%); * — электроды, для которых было получено статистически достоверное снижение мощности в β_2 -диапазоне.

(10-балльный вариант). Оценка в 0 баллов соответствует отсутствию усталости, 10 баллов — максимальной степени усталости. Психологическое обследование включало определение уровня тревожности с помощью шкалы самооценки Спилберга-Ханина. Для выявления сопутствующих нарушений сна использовалась анкета нарушений ночного сна из 6 пунктов, оценивающих время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, сновидения, качество сна, качество пробуждения. Каждый пункт анкеты оценивается в интервале от 5 (отсутствие нарушений) до 1 (наибольшие нарушения) баллов. Сумма баллов более 22 расценивается как отсутствие расстройств сна; от 22 до 18 баллов — как умеренные нарушения сна; менее 18 баллов — как выраженные нарушения сна.

Запись ЭЭГ производилась с помощью цифрового электроэнцефалографа «Мицар». Всем пациентам была записана 19-канальная ЭЭГ, осуществлен визуальный и количественный анализ мощности ЭЭГ до и после лечения в условии «глаза закрыты». Статистический анализ нормированной мощности ЭЭГ в δ - (1,5-4,0 Гц), θ - (4,0-7,5 Гц), α - (7,5-14,0 Гц), β_1 - (14,0-20,0 Гц), β_2 - (20,0-30,0 Гц) диапазонах ЭЭГ проводился при помощи дисперсионного анализа.

Результаты

Согласно результатам, полученным в ходе исследования, средняя суммарная выраженность проявлений СЭВ по шкале В.В. Бойко составила $139,1 \pm 36,6$ балла, что свидетельствовало о наличии сформировавшейся стадии СЭВ. При этом наибольшей степенью выраженности отличались симптомы, характеризующие фазу истощения. Средний показатель данной фазы выгорания составил $74,4 \pm 21,9$ балла. Показатели выраженности различных фаз отражены в таблице.

Клиническая картина у большинства пациентов характеризовалась выраженной астенической

симптоматикой (см. таблицу). При этом отмечалась наибольшая выраженность астении по субшкалам «пониженная активность», «общая астения», «снижение мотивации». Сами пациенты оценили по ВАШ степень выраженности своей утомляемости в среднем в $7,1 \pm 2,3$ балла. Также у большинства обследуемых необходимо отметить повышенный уровень тревоги.

Жалобы на различные нарушения сна предъявляли 26 (81,3%) пациентов. При анализе субшкал анкеты нарушений сна обращает на себя внимание, что большинство пациентов отмечали неудовлетворенность своим состоянием после пробуждения с ощущением утренней усталости. Кроме того, большинство больных жаловались на дневную сонливость. Средняя оценка нарушений сна составила $19,8 \pm 3,6$ балла, что свидетельствовало об умеренных нарушениях.

При визуальной оценке биоэлектрической активности головного мозга в 27 (84,4%) случаях электроэнцефалограмма характеризовалась наличием деформированного нерегулярного основного ритма (α -диапазона) в затылочных отведениях. При этом в лобных, а также височных отведениях, регистрировались группы β_1 - и β_2 -волн частотой 16—24 Гц, амплитудой 10—40 мкВ, длительность пробегов от 0,2 до 1,0 с.

Оценка результатов лечения свидетельствует о клиническом улучшении после терапии адаптолом у 22 (68,8%) пациентов из наблюдаемой группы. В беседах с пациентами отмечено уменьшение утомляемости, тревоги, улучшение настроения. Необходимо отметить значительное уменьшение как суммарной выраженности проявлений СЭВ по шкале В.В. Бойко, так и выраженности симптомов, характеризующих его различные фазы, особенно фазу истощения (см. таблицу). Положительной динамики не отмечено у 10 (31,2%) пациентов.

Средние оценки по шкале MFI-20 на фоне проведенной терапии статистически достоверно сни-

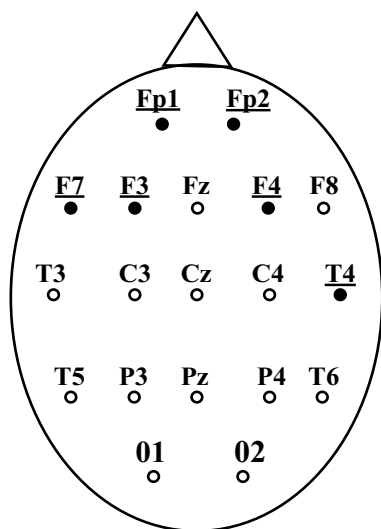


Рис. 2. Схематичное расположение электродов по системе 10/20, локализация электродов, для которых было получено статистически достоверное снижение мощности в β_2 -диапазоне (выделены точкой и шрифтом).

жалась как по суммарному показателю астении, так и по субшкалам «общая астения», «пониженная активность», «психическая астения» (см. таблицу). При этом показатели ВАШ снизились с $7,1 \pm 2,3$ балла в начале терапии до $3,4 \pm 1,2$ балла к концу лечения. Нежелательные побочные эффекты и осложнения не отмечались.

Жалобы на нарушения сна после окончания курса лечения предъявили лишь 8 пациентов, при этом особенно уменьшились проявления дневной сонливости. Средняя оценка нарушений сна после лечения составила $25,6 \pm 2,9$ балла, что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$).

Психологическое обследование, проведенное после курса адаптола, показало уменьшение реактивной тревожности у большинства пациентов с повышенным уровнем данного показателя.

При визуальной оценке электроэнцефалограммы после курса адаптола регистрировалось увеличение количества α -волн в теменно-затылочных отведениях. При количественной оценке ЭЭГ после лечения зарегистрировано достоверное снижение мощности в β_2 -диапазоне в лобных и височных отделах обоих полушарий — отведения Fp1, Fp2, F7, F3, F4 и T4 ($p < 0,05$) (рис. 1 и 2).

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет предположить, что адаптол является эффективным средством лечения СЭВ. Доля респондеров ко времени окончания терапии достигает почти 70%. Полученные клинические изменения во многом определяются нормостеническим и анксиолитическим эффектами адаптола, которые объясняются свойствами препарата выступать в роли агониста-антагониста адренергической системы. Кроме того, препарат обладает дофаминпозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия [4].

Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

Позитивная клинико-психологическая динамика подтверждается результатами нейрофизиологических исследований. Известно, что увеличение представленности β -ритма и его амплитуды расценивается как вариант модели ЭЭГ при невротоподобных расстройствах [5]. Таким образом, статистически достоверное снижение мощности в β_2 -диапазоне в лобных и височных отделах обоих полушарий после курса лечения можно расценивать как положительные нейрофизиологические изменения, свидетельствующие о нормализации функциональной активности головного мозга.

Оказание помощи пациентам, страдающим СЭВ, должно носить комплексный характер и включать в себя психотерапевтическую и психологическую коррекцию, а также фармакотерапию. Полученные в ходе данного исследования результаты позволяют рекомендовать препарат адаптол для лечения тревожных и астенических проявлений СЭВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. Ст-Петербург 1999.
2. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. Ст-Петербург: Питер 2005; 336.
3. Гришина Н.В. Психология конфликта. Ст-Петербург: Питер 2002; 464.
4. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Весн. фармакол. и фармации 2003; 10: 11—17.
5. Заболотных В.А., Команцев В.Н., Поворинский А.Г. Практический курс классической клинической электроэнцефалографии. Ст-Петербург 1998; 82.
6. Cherniss C. The role of professional self efficacy in the etiology and amelioration of burn-out. In Professional of Burn-out: Recend Developments in Theory and Research. London: Taylor and Francis 1993; 135—149.
7. Freudenberger H.J. Staff burn-out. J Soc Issues 1974; 30: 159—166.
8. Maslach C., Jackson S.E. The Maslach Burn-Out Inventory Manual, 2nd ed. Palo Alto. CA: Consulting Psychologist Press 1986.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРВИКОГЕННОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

К.Б. ТУРСУНОВА, Л.С. ЧУТКО*

Adaptol in the treatment of chronic cervicogenic headache

K.B. TURSUNOVA, L.S. CHUTKO

Поликлиника №51; Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Ключевые слова: хроническая цервикогенная головная боль, лечение, адаптол.

Key words: chronic cervicogenic headache, treatment, adaptol.

При высокой распространенности хронических вертеброгенных болевых синдромов у пациентов трудоспособного возраста проблема цервикокраниалгии занимает одно из ведущих мест. По данным Н. Andersson и соавт. [6], одной из наиболее частых локализаций болей скелетно-мышечной системы является шейно-затылочная область — 30,2%. Ведущими клиническими признаками цервикогенной головной боли являются: ее характер — «тупая» боль средней интенсивности; локализация в шейной и затылочной областях с иррадиацией в теменную область; возникновение утром (после сна); усиление боли при движениях, а также при вынужденных статических положениях головы и шеи [7].

Цервикогенная головная боль возникает при патологических изменениях в шейном отделе позвоночника дегенеративно-дистрофической природы (дистрофические процессы в дисках, нестабильность шейного отдела, унковертебральные артрозы), приводящих к компрессии или раздражению чувствительных корешков и симпатических нервов с последующим рефлекторным напряжением мышц шеи и затылочной области. Значимое место в происхождении цервикогенной головной боли занимает миофасциальная дисфункция с формированием локального мышечно-го спазма [4].

Цефалгия может сопровождаться тошнотой, фото- и фонофобией, звоном и шумом в ушах, временными нарушениями слуха, головокружением, часто иррадирует в орбиту, височную, затылочную области, надплечье и руку. Провоцирующими факторами могут быть резкие движения головой, неудобная поза, длительное изометрическое напряжение мышц шеи. Для цервикогенной головной боли характерна латерализация. Цервикокраниалгии сопровождаются ощущениями скованности шеи и тяжести в голове [6, 7].

Боль как длительный стресс-фактор инициирует каскад компенсаторных реакций, что в случае недостаточности приспособительных механизмов приводит к ее хронизации [2]. Порог болевой чувствительности, интенсивность и переносимость боли в определенной степени зависят от особенностей личности и психического состояния пациента [4].

Учитывая вовлеченность в процесс формирования синдрома хронической боли ГАМК-ергических, адренергических и холинергических медиаторных систем, широкое применение в практике лечения данной патологии находят препараты из группы транквилизаторов. В настоящем исследовании для коррекции психоэмоционального статуса пациентов с хронической цервикокраниалгией применялся препарат адаптол. Данный препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающим адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических систем мозга [1, 3]. Обладая выраженным анксиолитическим и вегетостабилизирующим эффектом, адаптол не оказывает снотворного и миорелаксирующего действия, не влияет на координацию движений, что позволяет применять его у социально активных пациентов трудоспособного возраста [1, 5]. В клинической практике адаптол эффективно используется в том числе и в терапии болевых синдромов, например для лечения головных болей напряжения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности адаптола при хронической цервикогенной головной боли.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов, 22 мужчины и 38 женщин, в возрасте 20—45 лет (средний — $38,0 \pm 2,8$ года) с хронической цервикогенной головной болью.

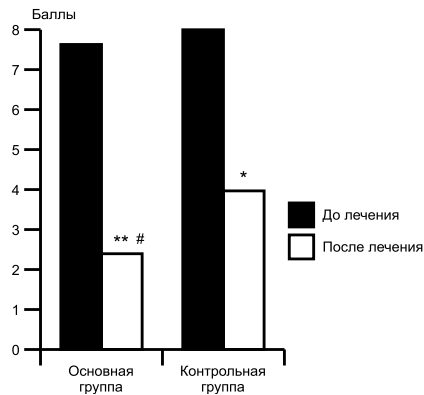
Длительность заболевания составила более 6 лет у 46% пациентов, 3-6 лет — у 32%, 1-3 года — у 22%.

Методом случайного выбора пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 пациентов, получавших традиционную противовоспалительную и нейрометаболическую терапию (нестероидный противовоспалительный препарат и нейромультивит) в сочетании с адап-

Динамика астенической симптоматики по MFI-20

Показатель	До лечения в обеих группах	После лечения	
		основная группа (n=30)	группа сравнения (n=30)
Общая астения	17,0±2,6	11,0±1,4** #	14,3±2,2*
Физическая астения	16,8±2,2	12,7±1,2*	13,1±2,6*
Пониженная активность	14,5±1,8	10,0±1,8** #	12,0±2,5*
Снижение мотивации	11,4±1,0	7,0±1,6* #	10,0±1,4
Психическая астения	13,2±1,2	6,0±0,56** ##	11,7±1,8

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий с исходным показателем; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — достоверность различий показателя между группами после лечения.



толом по 500 мг 2 раза в сутки непрерывным курсом продолжительностью 1 мес. Группу сравнения составили 30 пациентов, которые получали только традиционную терапию без адаптола.

Интенсивность боли отмечалась пациентами на визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и измерялась в баллах, соответствующих длине шкалы «отсутствие боли — нестерпимая боль». Различали слабую интенсивность боли — до 3, среднюю — 3-6, сильную — 6-9, очень сильную — 9-10 баллов.

Психодиагностическое обследование пациентов проводилось с помощью шкалы тревоги Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина (STAI). Для объективизации степени выраженности сопутствующих астенических расстройств и их динамики в процессе лечения использовалась субъективная шкала оценки астении (MFI-20) с 5 подшкалами.

Результаты и обсуждение

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ до лечения составила 7,3±2,2 и 7,7±3,5 балла в группах основной и сравнения соответственно, после лечения — 2,4±0,7 и 4,2±1,5 балла соответственно. Таким образом, интенсивность боли в основной группе снизилась на 68%, а в группе сравнения — на 46%, результаты лечения оказались достоверно ($p < 0,05$) лучше в основной группе (см. рисунок).

Показатель реактивной тревожности по STAI до лечения в основной группе составил 50,2±9,2 балла, в группе сравнения — 48,5±9,4 балла, а после лечения — 31,1±7,3 и 41,4±8,8 балла соответственно. По сравнению с исходным показателем у пациентов основной группы тревожность снизилась на 49%, а в группе сравнения — на 15%, достоверно ($p < 0,05$) лучшая динамика снова была выявлена в основной группе.

Динамика астенической симптоматики по MFI-20 представлена в таблице. В группе пациен-

тов, получавших адаптол, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение параметров по шкалам общей астении — на 36%, физической астении — на 25%, пониженной активности — на 32%, пониженной мотивации — на 37%, психической астении — на 54%. В группе сравнения эти изменения были менее значимы.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что регресс симптоматики у пациентов с хронической цервикогенной головной болью связан не только с устранением болевого синдрома, но и с коррекцией имеющихся эмоциональных расстройств.

Таким образом, применение адаптола позволяет эффективно корректировать психологический статус пациентов, вызванный хронической болью, и способствует более быстрой социальной адаптации и реабилитации больных, страдающих хроническим болевым синдромом шейно-затылочной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурчинский С.Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата адаптол. Ліки. Киев 2004; 5—6.
- Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад. 2004; 420.
- Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестн фармакол и фармации 2003; 10: 11—17.
- Иваничев Г.А. Миофасциальная боль: Моно-графия. Казань 2007; 392.
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С. и др. Головные боли на-пряжения: клинко-психологические варианты и возможности терапии. Журн неврол и психиатр 2010; 4: 52—56.
- Andersson H., Ejlertsson G., Leden L., Rosenberg C. Chronic pain in geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. Clin J Pain 1993; 9: 174—182.
- Sjaastad O., Fredriksen T.A., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. Headache 1998; 38: 442—445.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕВРАСТЕНИИ

Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В.

Учебно-методическое пособие. СПб., 2011

Авторы.

ЧУТКО Леонид Семенович. Доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра поведенческой неврологии Института мозга человека РАН, заведующий кафедрой психосоматики и психотерапии СПбГПМА.

СУРУШКИНА Светлана Юрьевна. Кандидат медицинских наук, врач-невролог центра поведенческой неврологии Института мозга человека РАН.

РОЖКОВА Анастасия Валерьевна врач-невролог центра поведенческой неврологии Института мозга человека РАН.

В учебно-методическом пособии представлены современные подходы к диагностике и лечению неврастении. Пособие предназначено для неврологов, психиатров, психотерапевтов, врачей общей практики, терапевтов, педиатров, а также для клинических психологов.

Рецензент.

ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психоневрологии ФПП и ПК СПбГПМА.

«Как болезнь, неврастения даже не признается серьезным страданием, а между тем, что может быть мучительнее того состояния, когда человек физически представляется относительно здоровым... и вместе с тем, имея в общем достаточно умственных сил, не может пользоваться ими по причине своего болезненного состояния»

В. М. Бехтерев (1906)

ВВЕДЕНИЕ

Астенические расстройства наблюдаются при различных соматических, неврологических и психических заболеваниях. Среди обратившихся к терапевту и неврологу пациентов астенические жалобы предъявляют от 30 до 65%. Нередко симптомы астении отмечаются и у детей.

Слово «астения» в переводе с греческого означает бессилие, слабость. Под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающуюся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, резкое снижение работоспособности. Обычно астения сопровождается вялостью, сонливостью, раздражительностью. В сознании преобладает чувство усталости, разбитости.

Чаще всего встречаются астении преимущественно психогенного происхождения. Данное состояние принято называть неврастением.

Еще Филострат (II-III вв. до нашей эры) дал подробнейшее описание так называемой астенической конституции (цит. по Ю. А. Александровскому, 2000). Гиппократ и Гален видели в качестве причины данного состояния влияние желчи на нервную систему. E. Kretschmer (1928), W. Sheldon (1942) находили связь между конституцией пациента с одной стороны и чертами личности, с другой стороны. Уже в XIX столетии G. Beard (1869)

выделил «американский невроз» — неврастению в качестве самостоятельного заболевания. Он рассматривал неврастению как состояние раздражительной слабости, связанное с истощением нервной системы. По его мнению, неврастении более подвержены образованные и обеспеченные люди, а нервное истощение может быть вызвано «непомерным социальным давлением общества» в силу экономической нестабильности. Работы Ж. Шарко и его коллег также способствовали разграничению истерии, ипохондрии и неврастении. Исследуя головные боли, Шарко ввел понятие «каска неврастеника». Данные работы положили начало пересмотру существовавших до второй половины XIX века представлений о психогенно обусловленных психических нарушениях, эклектически объединявшихся с эклампсией, столбняком, хореей, эпилепсией. Известный невролог Штрюмпель писал: «Эта болезнь столь же стара, как и вообще многие наши сведения о болезнях человека; и если многие склонны видеть причину увеличения частоты неврастении в беспрерывной сутолоке, в беспокойстве и возбуждениях современной жизни, то стоит только взглянуть в историю предыдущих веков с их ужасами и бесконечными войнами, чтобы убедиться, что взгляд этот крайне ошибочен. Новым является только название «неврастения» и более правильный взгляд на сущность болезни, а также умение

отличить ее от других нервных страданий» (цит. по Ю. Белицкий, 1906).

R. Kraft-Ebing (1890) определял астению как «болезненное состояние нервной системы, главными клиническими признаками которого являются ненормально легкая возбудимость и чрезмерно быстрая истощаемость нервных функций».

I. АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Астения представляет собой неспецифический синдром, который может сопровождать любые заболевания (соматические, психические) и даже развиваться у здоровых людей при определенных обстоятельствах. Данное патологическое состояние включает в себя разные группы клинических проявлений: физические, психологические, интеллектуальные и т.д.. Также часто используется термин синдром хронической усталости – СХУ (Chronic Fatigue Syndrome). Под этим термином, обычно, подразумевают гетерогенное состояние, в происхождении которого могут играть роль, как психогенные факторы, так и вирусная инфекция (S. Wessely, 1997; N. Afari, D. Buch-wald, 2003). В частности активно обсуждается роль вирусов герпеса 6 типа и Epstein-Barr (White P., et al, 2001). Говоря о СХУ, обычно, упоминают такие симптомы как длительный субфебрилитет, увеличение лимфоузлов, миалгии. Для постановки этого диагноза необходима длительность заболевания не менее 6 месяцев.

А. Г. Панов и В. С. Лобзин (1975) выделили несколько групп экстремальных факторов, вызывающих астению:

1. Физиологические воздействия и нагрузки.
2. Необычные для организма воздействия, такие как, проникающая радиация, электромагнитное воздействие, невесомость и т.д.
3. Необычные условия жизни и труда со значительным и длительным сдвигом биоритмов (частые смены часовых поясов, нарушения суточной периодики сна и бодрствования) – десинхроноз.
4. Чрезмерное психоэмоциональное напряжение.

Наиболее часто выделяют физиогенные, психогенные и мультифакториальные (сочетанное воздействие физических и психологических факторов) астении.

С учетом этиологии, патогенеза и клинических проявлений Б. И. Ласков и соавт. (1981) различают следующие виды физиогенных астений:

1. Цереброгенная астения (поражение головного мозга травматического, сосудистого, инфекционного, интоксикационного генеза).
2. Соматогенная астения.
3. Церебросоматогенная астения.
4. Адаптационная астения (астения негативной адаптации), включающая:
 - а) парциальные астении (перцепторно-оптическую, перцепторно-акустическую, перцепторно-оптико-акустическую);
 - б) астению при десинхронозе;
 - в) астению переутомления.

Полиэтиологичность астенических расстройств препятствует разработке общепринятой

систематике этих состояний. Ряд авторов считает невозможным возникновение астении под действием только психологических или только биологических факторов. Так А. Kreindler (1963), говоря о психогенной природе астении признает значимость цереброгенных и соматогенных факторов в развитии заболевания. С другой стороны подчеркивается значимость психотравмирующих воздействий для формирования цереброгенных и соматогенных астений. Соматические заболевания могут снижать порог чувствительности к психогении.

В патогенезе астенических расстройств ведущую роль играют изменение активности ретикулярной формации (чаще снижение активирующих влияний) и дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса.

II. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НЕВРАСТЕНИИ

В 1936 г. канадский ученый Ганс Селье предложил концепцию стресса. Он писал, что невозможно полностью избежать стресса, и стресс биологически необходим. Под стрессом понималась неспецифическая реакция организма на любое напряжение (стрессор). При этом стресс не всегда вреден, он неизбежен, он необходим. «Стресс – острая приправа к повседневной жизни... ничто не изнуряет так, как бездеятельность, отсутствие раздражителей, препятствий, которые предстоит преодолеть». В стрессе постоянно происходит тренинг организма и психики.

Селье выделил три стадии стресса:

- 1) стадия мобилизации, напряжения. В этот период возникает тревога, волнение;
- 2) стадия сопротивления и адаптации. В этот период организм борется со стрессом и достигает равновесия. Необходимо отметить, что в организме человека есть ресурсы для борьбы со стрессом. Выделяющиеся при активации стресс-системы вещества (норадреналин, кортикотропин-рилизинг-гормон, вазопрессин) стимулируют работу стресс-лимитирующей системы, что ограничивает активность стресс-системы;
- 3) стадия истощения. Длительный стресс приводит к тому, что организм постепенно уступает стрессу. Ресурсы организма снижаются, и адаптация меняется на дезадаптацию. Данная стадия ведет к разрушению организма;

В дальнейшем Г. Селье разделил стресс на «эустресс» и «дистресс». Первый характеризуется положительными эмоциональными реакциями, возникающими на фоне нагрузки. Под дистрессом автор понимал эмоционально-стрессовое состояние, которое отличается неприятными переживаниями и приводит к возникновению различных нарушений.

Раньше стресс разделяли на физиологический и психический, а теперь врачи и психологи считают, что любой стресс сопровождается как физиологическими, так и психологическими проявлениями.

К числу вызывающих стресс (стрессогенных) факторов относятся острые или хронические пси-

хотравмирующие обстоятельства, выраженные неблагоприятные жизненные перемены, учебные или производственные перегрузки, конфликты в семье или на работе.

В последние годы употребляют термин «социальное стрессовое расстройство», в основе которого лежат глубокие социально-экономические изменения (Ю.А. Александровский, 2000). Психологи часто используют такие понятия как «профессиональный стресс», т.е. обусловленный профессиональными факторами, и «организационный стресс», т.е. обусловленный неправильной организацией работы. В этой связи надо упомянуть такой синоним неврастении, как «синдром менеджера», характеризующийся возникновением астении у сотрудников управленческого звена.

Говоря о профессиональном стрессе нельзя не упомянуть термин «эмоциональное выгорание (burnout)», введенный американским психиатром Н.Ж. Freudenberger в 1974 г. для оценки психологического состояния здоровых людей, находящихся в интенсивном и тесном общении с клиентами, пациентами в эмоционально насыщенной атмосфере при оказании профессиональной помощи. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения «синдром выгорания» – это физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе и усталостью, бессонницей, повышенной подверженностью соматическим заболеваниям.

Первоначально этот термин определялся как состояние изнеможения, истощения с ощущением собственной бесполезности. Современные исследователи подчеркивают, что эмоциональное выгорание может быть причиной возникновения хронической усталости. (В. Taylor, J. Barling, 2004; С. Racanelli, 2005; W. Van Rhenen et al, 2005.)

В 1986 г. американские ученые С. Maslach и S. Jackson выделили три основные группы проявлений данного состояния: эмоциональную истощенность, деперсонализацию (дегуманизацию) и редукцию профессиональных достижений. Под эмоциональным истощением понимают чувство эмоциональной опустошенности и усталости, обусловленное профессиональной деятельностью. Деперсонализация проявляется в виде дегуманизации отношений к объектам своей деятельности (пациентам, клиентам): холодности, формализации контактов, черствости, цинизма. Возникающие негативные установки могут поначалу иметь скрытый характер и проявляться во внутренне сдерживаемом раздражении, которое со временем прорывается наружу и приводит к конфликтам. Редукция личных профессиональных достижений – занижение профессиональных успехов, возникновение чувства собственной некомпетентности в своей профессиональной сфере. Данному состоянию наиболее подвержены медицинские работники, управленческий персонал, педагоги, психологи, продавцы, адвокаты, сотрудники правоохранительных органов. По мнению Н.В. Гришиной (1997), выгорание – плата

не за сочувствие людям, а за свои нереализованные жизненные ожидания.

Кроме внешних факторов в развитии стресса большое значение имеют опосредующие факторы, определяющие стрессоустойчивость человека. Необходимо отметить роль особенностей личности как опосредующего фактора. Существуют различные концепции совладания со стрессом (копинг-поведения). R. Lazarus (1966) отметил в овладении стрессовой ситуацией две последовательные стадии процессов познавательной активности: первичной оценки того, насколько ситуация угрожающая, и вторичной оценки возможностей с ней справиться. Для этого может быть применена одна из двух стратегий: либо прямые действия, сопровождаемые соответствующей эмоциональной активацией, например: нападение (гнев), бегство (страх), пассивность (депрессия), либо переоценка, выставляющая ситуацию менее опасной, в более благоприятном свете, и, в свою очередь, понижающая уровень связанного со страхом эмоционального возбуждения.

Наряду с личностными особенностями важную роль играют элементы социального окружения: социальной сети (системы социальных отношений конкретного человека – семья, друзья и т.д.) и социальной поддержки (М. Пере и соавт., 2003). Данные элементы могут смягчить негативный эффект стресса.

В происхождении неврастении большое значение имеет хронический стресс, в развитии которого играют роль не только стрессогенные факторы, но и индивидуальные адаптационные механизмы, в том числе восприятие и интерпретация человеком внешних обстоятельств (D. Zohar, 1999). Нейрофизиологической основой стресса являются изменения функционального состояния лимбической системы и гипоталамуса (G.M. Aronoff, et al, 2000).

С нейрофизиологической точки зрения длительное воздействие стрессорного фактора вызывает перенапряжение механизмов психической адаптации, что может привести к истощению процессов управления и регуляции, развитию состояний перенапряжения и астенизации с последующим переходом в состояние заболевания. (Р.М. Баевский, 1973). Согласно теории Н.П. Бехтеревой (1988), при нарушении функции отдельных элементов мозга приспособление происходит не путем восполнения пораженных структурных звеньев, а за счет формирования нового гомеостаза. Таким образом, формируется новое устойчивое патологическое состояние.

Анализ электроэнцефалограммы при неврастении показывает низкую амплитуду энцефалографических волн (А. Kreindler, 1963), преобладание медленноволновой активности и недостаточную выраженность альфа-ритма (Б.Д. Карвасарский, 1990), что свидетельствует о снижении активирующих влияний ретикулярной формации.

По мнению В.Н. Григорьевой (2004), с физиологических позиций состояние стресса можно условно представить как нарушение привычного

ритма жизнедеятельности, изменение баланса между периодами активации и релаксации систем организма с преобладанием их возбуждения.

III. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НЕВРАСТЕНИИ

В МКБ-10 неврастения (F 48.0) характеризуется следующими критериями:

- a) повышенная утомляемость, физическая усталость, общая слабость после незначительной умственной или физической нагрузки;
- b) по меньшей мере 2 из следующих симптомов
 - мышечные боли;
 - головокружение;
 - головные боли напряжения;
 - нарушения сна;
 - неспособность расслабиться;
 - раздражительность;
 - диспепсия;
- c) вторичные и не выраженные: подавленность и тревожность.

Большинством исследователей признается важная роль стресса в генезе неврастения.

Неврастенический симптомокомплекс является наиболее распространенным в клинике неврозов. Так, Б. Д. Карвасарский (1990) указывает на то, что он наблюдается у 34% больных неврозами. По мнению А. М. Свядоца (1997), к неврастению, как самостоятельной диагностической единице, надо относить лишь заболевания, вызванные либо психическими травмами, либо длительным недосыпанием, продолжительным умственным или физическим напряжением, связанными с психическими воздействиями, вызывающими озабоченность и необходимость преодолеть чувство усталости.

По времени воздействия психотравмирующие ситуации можно разделить на острые и хронические, а по характеру возникновения – на семейные, профессиональные, смешанные.

Клиническая картина заболевания характеризуется полиморфностью проявлений. Собственно астенические жалобы (общая слабость, утомляемость, истощаемость, вялость, дневная сонливость, адинамия) сочетаются с головными болями, головокружением, тошнотой, мнестическими затруднениями. Необходимо сказать, что эти жалобы не проходят после отдыха. Для пациентов с неврастением характерна повышенная чувствительность к громким звукам, шуму яркому свету. Кроме этого отмечается повышенная чувствительность к ощущениям из внутренних органов, что находит отражение в многочисленных соматических жалобах.

Больной неврастением осознает свою "нервную слабость": у него появляются неуверенность в себе, чувство внутренней напряженности и тревоги. Иногда такие люди жалуются на "плохую память", однако при проверке это не обнаруживается. Дело в том, что всякое напряжение внимания, необходимое для воспоминания, становится для них трудным, тягостным. Ослабление внимания ведет к рассеянности, которая в свою очередь

способствует плохому запоминанию. Больные неврастением обычно не выдерживают длительного напряжения. Для их деятельности характерно удачное интенсивное "начало" и быстрое падение продуктивности в работе (Ю. А. Александровский, 2000).

Согласно предложению И.П.Павлова традиционно выделяют следующие формы неврастения: гипостеническую, для которой характерна повышенная утомляемость, падение работоспособности, сонливость, истощаемость; гиперстеническую, для которой свойственна повышенная реактивность, возбудимость, вспыльчивость, трудности при засыпании. По мнению В. Н. Краснова и Д. Ю. Вельтищева (1998), гиперстенический вариант характеризуется симптомами тревожного диапазона с признаками вегетативной лабильности и гиперестезии в отношении воздействия внешних факторов. Гипостенический вариант содержит более стабильные признаки, в большей степени соответствующие собственно депрессивному диапазону аффективного спектра. Кроме этого иногда выделяют форму неврастения, характеризующуюся «раздражительной слабостью», занимающую промежуточное положение между гиперстеническим и гипостеническим вариантами.

При хронизации неврастения на первый план выступают астеноипохондрический и астенодепрессивный симптомокомплексы (Б. Д. Карвасарский, 1990). При первом варианте астения сопровождается развитием навязчивых страхов ипохондрического характера. При втором варианте эмоциональные нарушения приобретают депрессивную окраску.

Нами выделены следующие этапы развития неврастения:

1. Когнитивный: появляются первые жалобы на утомляемость, снижение памяти и внимания.
2. Поведенческий: (социальный) появляются раздражительность, напряжение в отношениях с близкими.
3. Эмоциональный: появляются тревожность, снижение настроения.
4. Психовегетативный: появляются головные боли, вегетативные нарушения, расстройства сна. На этом фоне усугубляются когнитивные нарушения. Таким образом, формируется «порочный круг» неврастения.

IV. СОПУТСТВУЮЩИЕ РАССТРОЙСТВА

Особенностью астенических расстройств последнего времени является несомненное учащение соматизации, а одной из наиболее распространенных форм соматизированных расстройств называется головная боль (В. Я. Гиндикин, 1997). Частым поводом обращения к врачу больных с неврастением являются головные боли напряжения (ГБН). Исследование, проведенное немецким обществом по изучению головной боли показывает, что ГБН среди остальных форм цефалгий имеет место у 88% женщин и 69% мужчин (H. Gobel,

D. Soyka, 1992).

Существуют диагностические критерии ГБН, выделенные Международной ассоциацией по головной боли:

- длительность эпизода головной боли должна быть не менее 30 минут. Обычно при эпизодической ГБН – от 30 минут до 7 дней. При хронической ГБН возможны и ежедневные, практически непрекращающиеся головные боли;
- характер головной боли не пульсирующий, а сжимающий, стягивающий, сдавливающий;
- локализация головной боли всегда двусторонняя. При этом интенсивнее может болеть одна сторона. Локализация головной боли нашла очень образное отражение в описаниях пациентов: «голова как будто зажата в тисках», «сдавлена обручем, каской, шлемом»;
- головная боль не усиливается от привычной повседневной физической нагрузки, однако негативно влияет на профессиональную и повседневную деятельность пациентов;
- при усилении головной боли могут появляться сопровождающие симптомы, такие, как фонофобия или фотофобия, анорексия или тошнота. Существенно, что сопровождающие симптомы не представлены все вместе, как при мигрени, а встречаются изолированно, наблюдаются редко и клинически неярко выражены.

По данным В. Schwartz и соавт. (1998), приступы эпизодической ГБН отмечаются у 38,3% жителей Балтимора и Нью-Йорка (США). Женщины характеризовались более высокой частотой заболеваемости эпизодической ГБН по сравнению с мужчинами по всем возрастным, расовым и образовательным группам. Среди пациентов с ГБН первые признаки заболевания возникают в возрасте до 20 лет в 40% случаев, в возрасте между 20 и 40 лет в 40% случаев, и в возрасте между 40 и 50 лет в 18% случаев.

В основе возникновения ГБН существенную роль играет наличие хронического эмоционального стресса, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у людей с определенными особенностями личности, а также функциональной недостаточностью антиноцицептивных систем.

Клинически ГБН отличаются своеобразием ощущений: монотонная, тупая, сдавливающая, стягивающая, ноющая боль. Цефалгии не имеют четкой локализации, чаще диффузные, двусторонние с максимальной выраженностью в затылочной или теменной областях. Иногда пациенты описывают жалобы на наличие тяжести, скованности в виде «каска» или «обруча» вокруг головы. Такое состояние традиционно обозначают как «каска неврастеника». Эти ощущения усиливаются от ношения головного убора, при причесывании. По наблюдениям Р. Боконжича (1984), боль может иррадиировать в височные области с двух сторон. Нередко врачи отмечают жалобы пациентов на ощущение болезненности кожи черепа. На вопрос о том, когда и при каких условиях возникает ГБ, пациенты дают неопределенный ответ. Пульсирующей ГБН почти

не бывает. Интенсивность боли меньше чем при мигрени и составляет 50-60% (5-6 баллов) по Визуальной аналоговой шкале.

Согласно диагностическим критериям ГБН, Международной ассоциацией по головной боли выделяют следующие виды ГБН:

1. Нечастая ГБН: реже 1 раза в месяц.
2. Частая ГБН: средняя частота эпизодов ГБ 1-15 болевых дней в месяц (или 12-180 дней в год) при длительности заболевания не менее 3 месяцев. Ранее такое состояние называли эпизодической ГБН.
3. Хроническая ГБН: средняя частота эпизодов ГБ более 15 болевых дней в месяц (или более 180 дней в год) при длительности заболевания не менее 6 месяцев.

Хроническая ГБН встречается в более старшем возрасте и характеризуется более длительными эпизодами боли. Пациенты с ХГБН гораздо чаще злоупотребляют анальгетиками. М. Рябус (1998) свидетельствует, что у 79% пациентов с хроническими ГБН боли в начале заболевания носили эпизодический характер и только в 21% - хронический. Примерно у 18% характер цефалгий остается эпизодическим.

ГБН не усугубляется обычной физической нагрузкой и после приема алкоголя, иногда сопровождается тошнотой или другими сопровождающими симптомами: фото-, фонофобией.

Необходимо помнить, что 25% пациентов с ГБН параллельно страдают мигренью, а у 62% пациентов, страдающих мигренью, встречаются ГБН (Н. Iversen, 1990). Поэтому при субъективном описании пациентами болевого эпизода врачу необходимо выделить разные виды приступов, тем более, многие больные очень хорошо дифференцируют приступ мигрени и ГБН. S. Silberstein (2005) свидетельствует о возможности развития хронических ГБН из мигрени (трансформированная мигрень).

Многие больные с ГБН жалуются на ощущение стянутости в горле, сдавления в груди и дискомфорт в области сердца, а также на затруднения дыхания, плохой аппетит, учащенное мочеиспускание. Эти пациенты плохо переносят любой шум, который их раздражает.

Хотя вегетативные проявления рассматриваются в качестве облигатного признака астении, некоторые исследователи выделяют самостоятельный астеновегетативный синдром. Соответствующие расстройства определяются также в терминах «общая астения», «нейроциркуляторная астения», «вегетативная астения». В подобных случаях, по мнению А. Kreindler (1963), над собственно астеническими преобладают явления дезинтеграции психовегетативной деятельности. Последние представлены разнообразными и изменчивыми расстройствами: алгиями (чаще головные боли по типу «каска неврастеника», кардиалгии, псевдоневралгии и пр.), дисфункциями сердечно-сосудистой (тахикардия, колебания артериального давления) и других систем с псевдосоматическими эмоционально-вегетативными кризами.

В качестве других жалоб часто фигурируют

разнообразные нарушения сна: затрудненное засыпание, поверхностный сон с обилием сновидений. Большая, по сравнению со здоровыми людьми, продолжительность неглубоких стадий сна регистрируется при полисомнографическом исследовании (А. Sharpley et al, 1997). После сна не возникает ощущения бодрости и свежести. К середине дня самочувствие улучшается, а к вечеру вновь ухудшается (А. М. Свядощ, 1997). Среди типичных расстройств сна выделяют 3 клинических варианта: пресомнический, интрасомнический и постсомнический. По наблюдениям Ю. Я. Тупицына (1973), преобладают пресомнические расстройства: неглубокий сон с пробуждениями и укороченный сон из-за раннего пробуждения.

У большинства больных с неврастением отмечаются ГБН, которые проявляются в виде «сжимающего обруча» («неврастенический шлем» или «каска неврастеника»), ощущения тяжести в голове.

Существенное значение среди клинических проявлений неврастения имеют сексуальные расстройства. У мужчин это преждевременная эякуляция и ослабление эрекции, а также снижение полового влечения, у женщин снижение полового влечения, неполное ощущение оргазма, иногда аноргазмия (Б. Д. Карвасарский, 1990).

V. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В отличие от астенических расстройств физиологическая утомляемость характеризуется: 1) слабой выраженностью астенических симптомов; 2) появлением астенических симптомов на короткое время (несколько дней) при нагрузках, недосыпании; 3) исчезновением астенических симптомов после отдыха (В. Я. Гиндикин, 2000).

Цереброгенные астении (согласно МКБ-10 – органическое астеническое расстройство – F 06.6) возникает на фоне черепно-мозговых травм, нейроинфекций, сосудистых заболеваний головного мозга, интоксикаций, а также последствий данной патологии. Данное состояние характеризуется стойкостью и монотонностью, отсутствием явной связи с настроением и нагрузками. Степень выраженности астении, в таких случаях, часто бывает больше степени осознания. Утомляемость и сонливость могут возникать в покое. При неврологическом осмотре регистрируется очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика (асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов, снижение брюшных рефлексов, патологические стопные знаки, головокружение, головные боли).

Для пациентов с цереброастеническим синдромом на фоне последствий черепно-мозговых травм, кроме вышеуказанных симптомов, характерны раздражительность, эксплозивность (взрывчатость). Гипостенический вариант астении может проявиться сразу после травмы. Гиперстенический вариант проявляется чаще в более отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Для посттравматических астений характерны нарушения памяти.

Для пациентов с цереброастеническим син-

дромом на фоне атеросклероза сосудов головного мозга характерны беспричинная и безудержная слезливость («недержание аффекта»), длительное переживание эмоциональных событий («застревание аффекта»). Иногда на передний край выходят нарушения мышления в виде его замедления и затруднения.

Соматогенные астении возникают на фоне хронических заболеваний внутренних органов, последствий острых соматических заболеваний или операций. Динамика проявлений астении зависит от выраженности симптоматики основного соматического заболевания. Важным признаком в этих случаях является наличие или отсутствие соматического неблагополучия.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики между неврастением и астенией на фоне эндогенных психических расстройств. При этом надо учитывать, что астенические состояния при тяжелых психических заболеваниях сравнительно редко выступают в чистом виде, обычно сочетаясь с другими психопатологическими расстройствами (В. Я. Гиндикин, 2000). Следует обращать внимание на следующие признаки: быстро нарастающее утомление с жалобами на сохраняющуюся в течение всего дня изнуряющую слабость; диспропорцию гиперстетических проявлений астении, приобретающих избирательный и даже вычурный характер и смещающихся в сферу расстройств соматопсихики с обостренным контролем за деятельностью собственного организма (А. Б. Смулевич, 1999). О возможности шизофрении могут свидетельствовать нарушения самосознания, активности с преобладанием анергии, выражающейся (в отличие от свойственного неврастению чувства утомления) явлениями физической и умственной несостоятельности, чувством неполноты собственных действий, речи, мышления, деятельности внутренних органов. Такое состояние определяют как аутохтонная астения. К расстройствам негативного ряда относится также псевдобрадифрения — уменьшение спонтанности и замедление всех психических процессов, обеднение ассоциативных связей, нарастающая инертность когнитивных функций, значительно нарушающие профессиональную деятельность и ограничивающие общую активность. В том же ряду могут рассматриваться снижение стремления к общению, происходящее вместе с упадком сил, нарушение контактов, ограничение межличностных связей.

Против шизофрении свидетельствуют явная зависимость возникновения расстройства от психотравмирующей ситуации, отражение ее в переживаниях пациента на всем протяжении болезни, отсутствие аутистических черт в поведении, достаточная эмоциональная живость, зависимость клинических проявлений от физической и/или психической нагрузки.

В ряде случаев астения может выступать в качестве продрома депрессивных расстройств. В таких случаях говорят об астенической депрессии (депрессии истощения, неврастенической мелан-

холии) (L. Gayral, 1972). Астенические депрессии чаще носят симптоматический характер и возникают на фоне тяжелых хронических соматических (сахарный диабет, анемия, цирроз печени, уремия) и неврологических (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, опухоли головного мозга) заболеваний (А. Б. Смулевич, 1999). Депрессивная астения характеризуется стойкостью и отсутствием связи с нагрузкой, наличием жалоб на затруднения, возникающие при выполнении обычных утренних гигиенических процедур. Преобладают апатия, пессимизм с чувством бесперспективности, ангедония (потеря чувства наслаждения).

Возникновение подозрений на наличие расстройств депрессивного или шизофренического спектра является обязательным поводом для направления больного на консультацию психиатра. Астенические состояния при психопатии характерны на протяжении всей жизни пациента, усиливаясь при изменении привычного жизненного стереотипа (А. Б. Смулевич, 1999).

VI. АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ

В детской практике требуется дополнительная дифференциация астенических состояний. Так, еще С. С. Мнухин (1968) предлагал выделение «резидуальной церебрастении с запаздыванием школьных навыков». Низкая работоспособность в таких случаях сочетается с невнимательностью, снижением памяти, замедленном формировании учебных навыков, трудностями в контроле школьных навыков. Учитывая вышеизложенное, нами предпринята попытка разработки новой систематизации астенических расстройств у детей. Необходимо отметить, что разграничение нижеуказанных форм носит неабсолютный характер, так как многие проявления отмечаются при различных формах. Так, например, вегетативные нарушения могут сопровождать все формы.

1. **Цереброгенная астения** является следствием верифицированного поражения головного мозга, чаще травматического или нейроинфекционного генеза, часто сочетаются с другими проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. Данная форма характеризуется выраженной истощаемостью, очень низкой трудоспособностью. В дальнейшем на фоне уменьшения истощаемости присоединяются проявления эксплозивности. Данная форма встречалась в 14,3% от всех обследованных нами случаев астенических расстройств.

2. **Соматогенная астения** является следствием или одним из проявлений соматического заболевания. Тяжесть астении определяется выраженностью соматического заболевания. Данная форма встречалась в 13,8% от всех обследованных нами случаев астенических расстройств.

3. **Резидуальная астения** является следствием выраженной перинатальной патологии. В анамнезе у таких детей можно встретить явную патологию перинатального периода (недоношенность, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, родовая травма), отставание в психомотор-

ном развитии в течение первого года жизни, задержку речевого развития. Для таких детей характерны: смена настроения, плаксивость, быстрый переход от состояния оживления к апатии. Кроме этого можно отметить снижение памяти, относительно бедный словарный запас, слабую выраженность интеллектуальных интересов. Клиническая картина в таких случаях носит относительно постоянный характер. При неврологическом осмотре у таких детей можно заметить нарушения мелкой моторики (диспраксию, элементы мозжечковой атаксии). Частыми сопутствующими расстройствами при таком варианте являются дисграфия, дислексия, энурез. Данная форма встречалась в 16,4% от всех обследованных нами случаев астенических расстройств.

4. **Дизонтогенетическая астения** характеризуется преобладанием умеренной утомляемости, невнимательностью. Клиническая картина при сравнении с предыдущей формой отличается меньшей тяжестью. В основе данной патологии могут находиться отдаленные последствия незначительной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Поведение таких детей может характеризоваться капризностью, раздражительностью. Клиническая картина носит лабильный характер, а ухудшение состояния отмечается чаще в весенний и осенний периоды. В качестве коморбидных нарушений при данной форме часто встречаются тики и заикание. Данная форма встречалась в 20,1% от всех обследованных нами астенических расстройств.

5. **Неврастения.** Клиническая картина очень похожа на проявления предыдущей формы, но проявления заболевания определяются острой или хронической психотравмирующей ситуацией, интенсивность клинических проявлений определяется изменением внешней ситуации. При этом не отмечается значительного снижения внимания, снижения памяти. Выявляется отчетливая реакция личности на снижение работоспособности. Такие пациенты могут жаловаться на «плохую память», однако при проверке это не подтверждается. Дети стремятся справиться с субъективно значимой ситуацией при нехватке для этого сил. Кроме этого следует отметить, повышенный уровень тревожности, трудности при засыпании, головные боли напряжения. По мнению Г. Е. Сухаревой (1974), у детей, страдающих неврастенией, по сравнению со взрослыми, реже отмечаются жалобы на болезненные ощущения со стороны внутренних органов. Данная форма чаще встречается в старшем школьном возрасте. Для пациентов с неврастенией характерна повышенная чувствительность к громким звукам, шуму, яркому свету. Кроме этого отмечается повышенная чувствительность к ощущениям из внутренних органов, что находит отражение в многочисленных соматических жалобах. Данная форма встречалась в 35,4% от всех обследованных нами случаев астенических расстройств.

Клиническая картина неврастении в развернутой форме встречается у детей школьного возраста. В более молодом возрасте наблюдаются

лишь рудиментарные психогенные астенические реакции.

VII. ЛЕЧЕНИЕ НЕВРАСТЕНИИ

Традиционный подход к лечению неврастении предусматривает применение как немедикаментозных методик, так и средств фармакотерапии.

Психотерапия неврастении

Комплексность лечения предполагает большую роль психотерапевтических методик.

Одной из основных психотерапевтических методик, применяемых в лечении неврастении является рациональная психотерапия. Основы данного метода были заложены швейцарским невропатологом Dubois (1912), который ставил во главу угла убеждение пациента. Главной мишенью такого лечения является искаженная внутренняя картина болезни, создающая дополнительный источник эмоциональных переживаний. Рациональная психотерапия в таких случаях основывается на разъяснении больному доброкачественности имеющихся у него симптомов. Врачу необходимо четко, доступно и обосновано изложить пациенту суть его заболевания. Важно подчеркнуть психогенную основу заболевания, отметить, что в его основе находится не «повреждение», а всего лишь «дисфункция»; не «поломка», а всего лишь «разбалансировка». В рамках рациональной психотерапии врач должен попытаться изменить отношение пациента к факторам, которые могут вызвать тревогу и снижение настроения или помочь приспособиться к ним.

Целью **лично-ориентированной** психотерапии (реконструктивной) является создание личности, способной к разрешению внешних и внутренних конфликтов путем изменения системы ее отношений (Б. Д. Карвасарский, 1985). В процессе лечения в сознании пациента выстраивается определенная последовательность звеньев новой концепции болезни (симптоматика — эмоциональные факторы или патогенные ситуации — личностные позиции, или отношения — невротический конфликт — потребности, или мотивы). В последние десятилетия широкое распространение в лечебной практике получило применение лично-ориентированной психотерапии в групповой форме (Б. Д. Карвасарский, 1990). Ее специфика заключается в целенаправленном использовании в лечебных целях групповой динамики, т.е. всей совокупности взаимоотношений и взаимодействий, возникающих между участниками группы, включая и самого психотерапевта. Взаимоотношения, в которые вступает пациент в группе, в значительной степени отражают его реальные взаимоотношения в жизни, т.е. группа выступает как модель реальной жизни, где пациент проявляет те же установки, ценности, те же способы эмоционального реагирования и те же поведенческие реакции.

Необходимо отметить также **рационально-эмотивную** терапию в ходе которой происходит изменение иррациональных установок на рацио-

нальные. А. Эллис и У. Драйден (2002) выделили 4 главные категории иррациональных суждений приводящих к развитию патологических состояний:

1. **Долженствование**: суждения, указывающие на то, что кто-то (или что-то) должны быть не такими, каковы они есть.
2. **Катастрофичность**: суждения о том, что все ужасно, жутко и кошмарно, потому что все не так, как следовало бы быть.
3. **"Надлежит"** и **"следует"**: суждения, отражающие неспособность человека выдержать или вытерпеть мир, если он отличается от того, каким ему "надлежит" или "следует" быть.
4. **Порицание**: суждения, унижающие личность — собственную или того человека, из-за которого ситуация стала не такой, какой ей "надлежит" или "следует" быть.

Работа психотерапевта, проводящего такую психотерапию, сводится сначала к выявлению иррациональных установок больного, затем к пересмотру их и после этого к формированию и закреплению у пациента гибких рациональных установок. Врач помогает пациенту дифференцировать события, которые могут и не могут быть изменены. При этом цель психотерапии — не поощрение больного к уходу от столкновения с событием и не изменение его, а осознание системы оценочных представлений, затрудняющих разрешение этого конфликта.

Гипнотерапия — метод психотерапии, использующий гипнотическое состояние в лечебных целях. По данным Р. Д. Тукаева (2003), применение гипнотерапии в лечении неврастении отличается стопроцентной эффективностью.

Очень широкое применение в лечении неврастении получил метод **ауто-тренинга (аутогенная тренировка)** — предложенный J. Schultz (1932), при котором путем самовнушения достигается состояние расслабления — релаксации. Первые сеансы направлены на достижение ощущений тепла и тяжести в конечностях и теле. В дальнейшем проводятся лечебные сеансы, направленные на улучшение тех или иных функций организма: регуляция пульса, дыхания и т.д.

Для лечения неврастении наиболее подходит методика **К. И. Мировского и А. Н. Шогамы (1963)**. Если классическая аутогенная тренировка направлена на расслабление, успокоение и в конечном счете на транквилизирующий эффект, то данная методика рассчитана на стимулирующий эффект («психотоническая тренировка»). Тренировка начинается непосредственно со специализированных мобилизующих (активирующих) упражнений. Релаксирующий этап тренировки резко сокращен или совсем исключен. Авторы предлагают формулы самовнушения примерно такого содержания: «Плечи и спину охватывает легкое познабливание, будто приятный освежающий душ. Все мышцы становятся упругими. Все готово к борьбе!» Такой мобилизующей формуле предшествует формула покоя: «Я совершенно спокоен. Ничто и никто не отвлекает. Я совершенно спокоен. Тренировка заканчивается энергич-

ной мускульной самомобилизацией. Я — как сжатая пружина. Все готово к броску. Весь напряжен. Внимание! Встать! Толчок».

Рекомендуется помочь пациенту сформировать личный «банк положительных эмоций», сюжетные образы ситуаций связанных с яркими положительными ситуациями и в нужное время «доставать их из банка» (Н. Водопьянова, Е. Старченкова, 2005).

Биологическая обратная связь

Биологическая обратная связь (БОС) представляет собой комплекс процедур, при проведении которых пациенту посредством цепи внешней обратной связи, на базе компьютерной техники, подается информация о текущем состоянии управляемой физиологической функции. Анализ этой информации помогает человеку развить навыки самоконтроля и позволяет впоследствии научиться изменять эту функцию произвольно.

Метод довольно широко применялся в лечении различных неврозов.

Исследования, проведенные в Институте мозга человека РАН, показали, что после курса электроэнцефалографической биологической обратной связи (ЭЭГ-БОС) направленной на увеличение интенсивности альфа-составляющей (альфа-тренинга) отмечается уменьшение признаков астении, значительное снижение тревожности, уменьшение интенсивности ГБН (С. Ю. Сурушкина, 2005). Кроме этого наблюдалась тенденция к нормализации ночного сна. Контрольное психофизиологическое исследование показало достоверное снижение уровня импульсивности, повышение уровня внимания.

Фармакотерапия неврастении

Учитывая ведущую роль тревоги и стресса в генезе неврастении, можно сказать, что важную роль в данной патологии играют транквилизаторы (анксиолитики). В эту группу входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. Ранее в клинической практике применялись транквилизаторы бензодиазепинового ряда к недостаткам которых необходимо отнести возможность возникновения реакций отмены в виде возобновления или даже усиления прежней симптоматики (синдром рикошета). Поэтому в последнее время чаще используются небензодиазепиновые транквилизаторы.

В настоящее время из группы небензодиазепиновых, так называемых «атипичных», транквилизаторов широко применяется препарат адаптол (АО «Олайнфарм», Латвия). Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Адаптол по химическому строению близок к метаболитам организма, т.к. молекула действующего вещества (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабициклооктандион-3,7) по строению напоминает 2 метилированных фрагмента мочевины. Поэтому считается, что препарат может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрес-

сом различные метаболические процессы; кроме того, адаптол может влиять на функционирование нейромедиаторных систем. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что препарат ингибирует фенаминовое возбуждение, снижает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания глутамата в мозге, который вызывается стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. Повышается количество ГАМК. Ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты. Кроме того, препарат обладает дофаминпозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действий адаптола объясняет полифункциональность его нейрофармакологических эффектов (Л. А. Громов, Е. Т. Дудко, 2003).

Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: выраженные вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный на фоне физического и психического переутомления, антигипоксический и, как суммация вышеперечисленного, увеличение адаптогенной активности, антистрессовое и стресспротекторное действия, улучшение умственной и физической работоспособности при условии их снижения. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

В клинической практике адаптол применяется при лечении тревожно-фобических и соматоформных расстройств у взрослых и детей

Адаптол принимают внутрь независимо от приема пищи, что обусловлено химической инертностью молекулы препарата. Данное свойство позволяет маскировать горький привкус препарата, например, соками. Препарат не метаболизируется в организме и, соответственно, не дает

дополнительной нагрузки на печень, обуславливая безопасность применения адаптола, отсутствие привыкания и возможность его длительного применения. Максимальная взрослая разовая доза составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения адаптолом варьирует от нескольких дней до 2-3 месяцев в зависимости от заболевания. Адаптол эффективен в лечении детей с соматоформными расстройствами, тиками, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Суточные дозировки в детском возрасте: 5-7 лет – 500 мг в 2-3 приема, 7-10 лет – 750 мг в 2-3 приема, 10-14 лет – 1000 мг в 2-3 приема, 14 лет и старше – 1000-1500 мг в 2-3 приема. Длительность курса лечения – 1-2 месяца.

Нами изучена эффективность применения адаптола у пациентов с проявлениями неврастения, возникающими на фоне синдрома эмоционального выгорания (Л. С. Чутко и соавт., 2010). Адаптол назначался в суточной дозе 1500 мг, разделенной на 2 приема (1000 мг утром и 500 мг днем) в течение 60 дней. Оценка результатов после лечения свидетельствует о клиническом улучшении после курса адаптола у 69% пациентов, страдающих данным патологическим состоянием. В беседах с пациентами отмечается уменьшение утомляемости, уменьшение тревоги, улучшение настроения. Необходимо отметить значительное уменьшение после лечения адаптолом как суммарной выраженности показателей эмоционального выгорания по шкале Бойко, так и выраженности симптомов, характеризующих различные фазы, особенно фазу истощения.

На фоне лечения адаптолом статистически достоверно снижались средние баллы по шкале MFI-20 (шкала оценки астении) как по суммарному показателю астении, так и по субшкалам «общая астения», «пониженная активность», «психическая астения». При этом, показатели выраженности утомляемости по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) снизились с $7,1 \pm 2,3$ балла в начале терапии до $3,4 \pm 1,2$ балла к концу лечения. Нежелательные побочные эффекты и осложнения не отмечались.

Психологические исследования показали уменьшение показателей реактивной тревожности у большинства пациентов с повышенным уровнем данного показателя после курса адаптола.

Кроме этого адаптол может применяться при лечении головных болей напряжения (ГБН). Проведенные нами (Л. С. Чутко и соавт., 2010) исследования показали, что после курса адаптола в суточной дозе 1500 мг (утром – 500 мг, днем – 1000 мг) в течение 30 дней клиническое улучшение отмечалось почти у 70% получавших лечение пациентов с ГБН. После лечения отмечается достоверное снижение показателей реактивной тревожности. При оценке головной боли по ВАШ определялось существенное снижение средней интенсивности боли. Большая эффективность регистрируется при лечении частых ГБН и несколько меньшая при лечении хронических ГБН.

Проведенные нами исследования, свидетель-

ствуют об эффективности применения адаптола в лечении неврастении у детей и подростков (адаптол назначался по 500 мг 2 раза в день в течение 30 дней). Оценка результатов свидетельствует о клиническом улучшении у 72% детей в ходе лечения адаптолом. В беседах с детьми и их родителями отмечается уменьшение утомляемости, улучшение внимания и памяти. Нежелательные побочные эффекты и осложнения не отмечались.

Таким образом, адаптол является высокоэффективным и безопасным средством лечения неврастении у взрослых и детей.

К транквилизаторам можно отнести также **фенибут**, представляющий собой, фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Данный препарат обладает не только транквилизирующей, но и умеренной ноотропной активностью, уменьшает тревогу и страхи (М. Д. Машковский, 1993). Фенибут выпускается в таблетках по 0,25 г и применяется по 1 таблетке – 2-3 раза в день.

Другим препаратом ГАМК, который можно использовать в лечении неврастении, является пикамилон (натриевая соль N-никотинол - аминокислоты), отличающийся выгодным сочетанием транквилизирующего, вазоактивного и ноотропного эффектов (по 0,05 г 2-3 раза в день).

Для лечения сопутствующих неврастении нарушений сна можно использовать седативные средства растительного происхождения: препараты валерианы, мяты. Так, препарат дормиплант создан на основе экстрактов валерианы и Melissa. Он обладает седативным, снотворным и мягким анксиолитическим действием. Данный препарат можно эффективно применять при лечении нарушений засыпания у взрослых и детей с 6 лет. Препарат назначают внутрь, во время еды, по 1-2 таблетки 2 раза в день, преимущественно в вечерние часы.

При лечении астенических расстройств обычно используются ноотропные средства. Под ноотропными препаратами понимают лекарственные средства, положительно влияющие на высшие интегративные функции головного мозга, основным проявлением действия которых является улучшение процессов обучения и памяти при их нарушениях. Так при лечении астенических расстройств возможно использование пептидного биорегулятора – препарата кортексин. Противоастеническое действие кортексина было продемонстрировано и при использовании его для коррекции функционального состояния пострадавших во время различных катастроф (А.А. Боченков и соавт., 1992). Проведенные нами исследования показали эффективность применения данного препарата в лечении неврастении (Л. С. Чутко, Н. Л. Фролова, 2005).

При лечении выраженных астенических расстройств возникших на органическом фоне возможно использование препарата церебролизин. Данный пептидный препарат производят с помощью стандартизированного ферментативного гидролиза свободных от липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. // Пограничные психические расстройства. – М., 2000. – 496 с.
2. Бехтерев В.М. // Избранные произведения. – М.: Медгиз, 1954. – 528 с.
3. Бехтерева Н.П. // Здоровый и больной мозг человека. – Л.: Наука, 1988. – 262 с.
4. Бойко В.В. // Энергия эмоций. – 2-е изд. – СПб: Питер, 2004 – 473 с.
5. Боконжич Р. // Головная боль. – М.: Медицина, 1984. – 310 с.
6. Боченков А.А., Чермянин С.В., Шубин А.В. // Перспективы использования цитомединов для реабилитации реконвалесцентов, пострадавших в аварийных ситуациях // Психиатрические и медико-психологические вопросы диагностики и оказания помощи при катастрофах и экологических кризисах. – СПб., 1992. – С.23.
7. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. // Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). – М., 1994. – 286 с.
8. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. // Синдром выгорания: диагностика и профилактика. – СПб.: Питер, 2005. – 336 с.
9. Гиндикин В.Я. // Справочник: Соматогенные и соматоформные расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). – М.: Издательство «Триада-Х», 2000. – 256 с.
10. Григорьева В.Н. // Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2004. – 420 с.
11. Карвасарский Б.Д. // Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 448 с.
12. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю. // Неврастения как вариант астенического синдрома: фармако-терапевтический анализ на модели терапии танаканом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – №7. – С. 37-40.
13. Крейнндлер А. // Астенический невроз: Пер. с рум. – Бухарест, 1963. – 410 с.
14. Ласков Б.И., Лобзин В.С., Липгарт Н.К., Солодовников И.Д. // Физиогенные и психогенные астении. – Курск, 1981. – 152 с.
15. Свядоц А.М. // Неврозы: Руководство для врачей. – СПб.: «Питер», 1997. – 448 с.
16. Селье Г. // Очерки об адаптационном синдроме.: Пер. с англ. – М., 1960. – 254 с.
17. Смулевич А.Б. // Пограничные психические нарушения // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т.2. – С.527-607.
18. Сурушкина С.Ю. // Головная боль напряжения у детей (клинико-психофизиологические варианты и применение в лечении электроэнцефалографической биологической обратной связи). Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб, 2005.
19. Тукаев Р.Д. // Психотерапия: структура и механизмы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. 296 с.
20. Тревожные расстройства в общеврачебной практике. Руководство для врачей // Под редакцией Л.С. Чутко. – СПб.: Элби-СПб, 2010. 199 стр.
21. Тупицын Ю.Я. // Лечение психогенных нарушений сна // Журн. неврологии и психиатрии. – 1973. – № 5. – С. 742 – 745.
22. Чутко Л.С., Фролова Н.Л. // Психовегетативные расстройства в клинической практике. – СПб.: Наука, 2005. – 176 с.
23. Чутко Л.С. // Синдром менеджера. Эмоциональное выгорание и управление стрессом. – СПб.: Речь, 2010. – 96 с. – Тираж: 3000.
24. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Яковенко Е.А., Кузовенкова М.П., Анисимова Т.И., Рожкова А.В., Сергеев А.В. // Головные боли напряжения: клинико-психологические варианты и возможности терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №4 – С.52-56.
25. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Яковенко Е.А., Рожкова А.В., Анисимова Т.И. // Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности применения препарата адаптол в лечении клинических проявлений синдрома эмоционального выгорания. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №10 – С.30-33.
26. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Кузовенкова М.П. // Астенические расстройства у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №11 – С. 26-29.
27. Afari N., Buchwald D. // Chronic fatigue syndrome: a review // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol.160. – P. 221-236.
28. Aronoff G.M., Feldman J.B., Campion T.S. // Management of chronic pain and control of long-term disability// Occup Med. – 2000. Vol.15, N4.- P.755-70.
29. Friedman M., Rosenman R.H. // Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings // JAMA. – 1959. – Vol. 169, N12. – P. 1286 – 1296.
30. Racanelli C. // Attachment and compassion fatigue among American and Israeli mental health clinicians working with traumatized victims of terrorism//Int.J.Emerg. Ment. Health.-2005.-Vol.7.- N2. –P.115-1124.
31. Silberstein S.D. // Chronic Daily Headache // JAMA. – 2005. – Vol. 105, N 4. – P. 23-29.
32. Van Rhenen W., Blonk R.W., van der Klink J.J., van Dijk F.J., Schaufeli W.B. // The effect of a cognitive and a physical stress-reducing programme on psychological complaints//Int. Arch. Occup. Environ. Health. -2005.-Vol.78.-N2.-P.139-148.
33. Taylor B., Barling J. // Identifying sources and effects of carer fatigue and burnout for mental health nurses: a qualitative approach//Int. J. Ment. Health Nurs. – 2004. – Vol.13.-N2. – P.117-1125.

34. Wessely S. // Chronic fatigue syndrome: a 20th century illness? // Scand. J. Work Environ. Health. – 1997. – Vol. 23, Suppl. 3. – P. 17-34.
35. White P.D., Thomas J.M., Kangro H.O., Bruce-Jones W.D.A., Amess J., Crawford D.H. // Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P.1946-1954.

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОЛА ПРИ ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Д.м.н., проф. Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ*, к.м.н., в.н.с. О.В. ПОСОХИНА

Clinical-neurophysiological study of efficacy of adaptol in discirculatory encephalopathy

E.R. BARANTSEVICH, O.V. POSOKHINA

Кафедра неврологии и мануальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Обследованы 68 пациентов от 40 до 70 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии. В течение месяца 35 больных основной группы получали небензодиазепиновый транквилизатор адаптол по 500 мг 2 раза в день в дополнение к базисной вазоактивной терапии, 33 пациента контрольной группы — только базисную терапию. Исходно и через 1 мес лечения у больных оценивались жалобы и неврологический статус, уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, качество жизни по опроснику SF-36 и параметры когнитивного вызванного потенциала P300. После лечения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной достоверно снизился уровень ситуационной и личностной тревожности, улучшилось качество жизни, уменьшились латентные периоды и увеличились амплитуды P300. Значимых побочных явлений при приеме адаптола не выявлено, лишь у 2 (5,7%) больных отмечалась преходящая диспепсия. Таким образом, адаптол в дозировке 1000 мг в сутки эффективен и безопасен в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадий.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, адаптол, качество жизни, когнитивный вызванный потенциал P300.

Sixty-eight patients, aged from 40 to 70 years, with discirculatory encephalopathy, I and II stages, have been examined. Thirty-five patients of the main group received non-benzodiazepine tranquilizer adaptol in dose 500 mg 2 times daily in addition to regular vasoactive treatment and 33 patients of the control group received only regular treatment. The following characteristics were assessed at baseline and after 1 month of treatment: complaints and neurological status, anxiety level (the Spielberger- Khanin scale), quality of life (SF-36) and parameters of P300 cognitive evoked potentials. To the end of treatment, there were the significant decrease of state and trait anxiety, improvement of quality of life, decrease of P300 latencies and increase of P300 amplitudes. No significant side-effects were seen, only 2 (5.7%) patients had transitory dyspepsia. In conclusion, adaptol in dose 1000 mg daily is effective and safe for the complex treatment of discirculatory encephalopathy of I and II stages.

Key words: discirculatory encephalopathy, adaptol, quality of life, P300 cognitive evoked potentials.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой прогрессирующее нарушение функций головного мозга вследствие неадекватного церебрального кровообращения [11, 16]. Прогрессирование нервно-психических расстройств может быть вызвано как длительной устойчивой недостаточностью мозгового кровообращения, так и повторными эпизодами острой дисциркуляции, протекающими субклинически или с явными клиническими симптомами. Чаще всего причинами ДЭ являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, из-за которых в результате срыва ауторегуляции мозгового кровообращения возникает выраженная зависимость состояния мозговой ткани от системной гемодинамики, биохимических и реологических свойств крови.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» используется только в отечественной неврологии; он был предложен советскими неврологами Г.А. Максудовым, В.М. Коганом, Е.В. Шмидтом для определения прогрессирующей недостаточности

церебрального кровообращения, приводящей к структурным изменениям в головном мозге. В зарубежной литературе для обозначения аналогичной патологии обычно применяются термины «сосудистая деменция», «сосудистый паркинсонизм» (хроническая ишемия мозга) [12]. Однако, несмотря на отсутствие в МКБ-10, термин ДЭ продолжает широко использоваться российскими неврологами для обозначения цереброваскулярных расстройств.

При ДЭ обычно нет четко выраженных очаговых симптомов, в основном выявляются признаки «пятнистого» поражения различных отделов головного мозга. Эти участки могут быть расположены далеко друг от друга, следовательно, в качестве основной причины развития неврологических нарушений можно предполагать многоочаговую диффузную гипоксию мозговой ткани. В клинической картине ДЭ, как правило, ведущими являются когнитивные, психоэмоциональные, либо двигательные нарушения.

Важной группой симптомов, сопровождающих течение ДЭ, являются когнитивные нарушения. Для оценки нарушений когнитивных функций, развивающихся при цереброваскулярных заболеваниях, V. Nachinski и N. Bowler [19] в 1993 г. предложили использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства». В их клинической картине представлены замедленность мышления, нарушение произвольного внимания, трудность сосредоточения, затруднение при переключении с одной задачи на другую, повышенная отвлекаемость [20, 21]. Обычно при сосудистых когнитивных расстройствах отсутствуют грубые первичные нарушения памяти, но часто страдает оперативная память, возникают затруднения при переключении с одного потока информации на другой, сложности при необходимости удерживания большого объема данных [6, 17, 18].

На I стадии ДЭ можно говорить о наличии рассеянных очаговых симптомов, по своей выраженности недостаточных для диагностики очерченного неврологического синдрома. На этой стадии имеются легкие когнитивные нарушения нейродинамического характера и достаточно значимые психоэмоциональные нарушения. При II стадии ДЭ когнитивные расстройства становятся клинически явными, в ряде случаев достигая степени умеренных когнитивных нарушений (УКН) [9, 19].

У большинства больных ДЭ I и II стадий в клинической картине преобладают проявления астено-невротического и психовегетативного (ПВС) синдромов. Термин «психовегетативный синдром» предложил в 1966 г. W. Thiele [21], описавший психофизиологическое расстройство, при котором в ответ на эмоциональное напряжение возникают преимущественно вегетативные нарушения. При этом подразумевается, что происходит естественное взаимодействие и практически одновременное развитие психоэмоционального напряжения и вегетативных расстройств [15, 21]. Кроме вегетативных нарушений, головных и мышечных болей, несистемного головокружения, нарушений ночного сна для пациентов с ПВС обычными являются проявления тревожно-фобических расстройств разной степени выраженности [2, 3]. Астенические расстройства, часто являющиеся доминирующими в структуре ПВС, проявляются повышенной физической и психической утомляемостью со снижением мотиваций, энергии, работоспособности, внимания [4].

Следует отметить, что даже легкие и умеренные когнитивные нарушения, а также астено-невротический и психовегетативный синдромы, развивающиеся на ранних стадиях ДЭ, могут приводить к существенной дезадаптации пациентов и заметно снижать качество их жизни.

Терапия психовегетативных и когнитивных расстройств при ДЭ обычно включает в себя ноотропные препараты и транквилизаторы. Наиболее часто используются производные пирролидона (ноотропил и его аналоги), аминокислотные (глицин) и пептидергические препараты (церебролизин, кортексин, актовегин), антихолинэстеразный препарат нейромидин. В последнее время к ноотропным относят все более широкий спектр различных по хи-

мической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, нормализующих интеллектуально-мнестические функции.

В качестве транквилизаторов традиционно используются производные 1,4-бензодиазепаина (диазепам, клоназепам, феназепам, альпразолам и др.). Большинство препаратов этой группы имеют значительное число побочных эффектов и у многих пациентов вызывают привыкание. Поэтому в ряде случаев предпочтительным является назначение «атипичных» небензодиазепиновых транквилизаторов, которые не вызывают значимой миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости [6, 13].

К данной группе лекарственных средств относится адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7). Препарат близок к естественным метаболитам организма, так как по химическому строению он состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Адаптол нормализует метаболические процессы, нарушенные стрессом, влияет на состояние нейромедиаторных систем [8, 14]. В механизме действия адаптола сочетаются дофаминопозитивный эффект и свойства своеобразного агониста-антагониста адренергической системы. Имеются данные и о его серотонинергических влияниях. Такое сочетание механизмов действия позволяет в клинической практике снизить проявления тревожно-фобического синдрома, эмоционального напряжения и при этом активизировать нейрофизиологические функции при астеническом синдроме [7, 14]. Л.А. Громов и Е.Т. Дудко [5] приводят также данные, указывающие на антиоксидантное действие адаптола за счет ингибирования активных форм кислорода и угнетения пероксидации не только липидов, но и белков. Антиоксидантные свойства адаптола могут быть исключительно важны не только в механизме его мембраностабилизирующего, но также адаптогенного и транквилизирующего действия.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности адаптола у больных ДЭ I и II стадии.

Материал и методы

В открытое исследование были включены 68 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет с документированным диагнозом ДЭ I или II стадии.

Критериями исключения являлись: тяжелое общее состояние пациента; наличие серьезной соматической патологии (злокачественных новообразований, застойной сердечной недостаточности — NYHA класс II—IV, почечной недостаточности — креатинин более 0,18 ммоль/л); лихорадка; гиперчувствительность к адаптолу; неспособность пациента понять процедуру исследования или невозможность посетить врача после лечения.

До начала терапии проводились сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, при необходимости — компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Адаптол в дозировке 500 мг 2 раза в день после еды назначался на фоне базисной терапии с

включением вазоактивных препаратов, не имеющих доказанного ноотропного и транквилизирующего действия (трентал, инфузионное введение поляризующей смеси). Его получали в течение 1 мес 35 пациентов основной группы, 17 (7 мужчин, 10 женщин) — с ДЭ I стадии, 18 (8 мужчин, 10 женщин) — с ДЭ II стадии. Контрольную группу составили 33 больных, 16 (9 мужчин, 7 женщин) — с ДЭ I стадии, 17 (9 мужчин, 8 женщин) — с ДЭ II стадии, получавшие в течение месяца только базисную терапию.

До и после лечения у больных основной и контрольной групп оценивали уровни ситуационной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина [12]. Также всем больным проводили исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 на аппарате Viking Select по общепринятой методике. До и после лечения у всех пациентов оценивалось качество жизни с использованием опросника SF-36 [22].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Как в основной, так и в контрольной группах после проведения курса лечения существенного изменения показателей неврологического статуса не наблюдалось. В то же время по субъективным ощущениям в основной группе после лечения адаптолом 52,5% пациентов отметили улучшение памяти, 48,3% — повышение работоспособности, 75,0% — снижение раздражительности и утомляемости, 68,8% — нормализацию сна, 32,5% — уменьшение головной боли, 72,0% — снижение эмоциональной лабильности, 80,8% — снижение тревожности, 28,2% — уменьшение головокружения, 21,0% — ослабление шума в голове. Пациенты, у которых после приема адаптола улучшилось качество ночного сна, отмечали более быстрое засыпание, уменьшение количества частых или ранних пробуждений, увеличение продолжительности ночного сна.

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов Р300 проводилась в условиях опознания пациентами редкого (значимого) стимула — тонового щелчка с частотой 2000 Гц, длительностью 50 мс, интенсивностью 90 дБ, возникающего псевдослучайно на фоне незначимых стимулов — щелчков с частотой 1000 Гц. Вероятность появления значимых стимулов была 30%, незначимых — 70%. Стимуляция проводилась бинаурально, регистрация Cz-A — согласно схеме «10-20», число усреднений было равно 30. Основными показателями для анализа полученных данных были: наличие самого ответа, латентный период и амплитуда пика Р300. Генерация данного потенциала является результатом сложного пространственно-временного взаимодействия таламических и гиппокампальных структур с участием лобных и теменных областей коры головного мозга. Увеличение латентности и снижение амплитуды Р300 можно рассматривать как чувствительный индикатор когнитивных нарушений. Существует связь этих показателей с затруднением процессов дифференцировки и опознания сигна-

лов, нарушением механизмов оперативной памяти и направленного внимания, повышенной отвлекаемостью обследуемого [4].

Исходные показатели Р300 в обеих группах были практически одинаковыми. Следует отметить, что значимого изменения показателей по сравнению со среднестатистическими значениями для различных возрастных групп у обследованных пациентов выявлено не было. При этом на фоне проведенной терапии регистрировалось достоверно значимое уменьшение латентного периода и увеличение амплитуды Р300 среди пациентов основной группы, получавших адаптол (табл. 1). Улучшение показателей когнитивного вызванного потенциала Р300 может свидетельствовать об улучшении процессов опознания и дифференцировки, а также и об увеличении объема оперативной памяти.

При обработке данных оценки качества жизни по опроснику SF-36 использовалось их сравнение со среднестатистическими показателями, полученными в многоцентровом исследовании «Мираж» [1]. На фоне проведенной терапии достоверно значимое улучшение регистрировалось в основной группе по субшкалам общего состояния здоровья (GH), жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), ролевого эмоционального функционирования (RE), психологического здоровья (MH), т.е. показателей, характеризующих психологический компонент здоровья (табл. 2). Лучшие результаты получены у пациентов с ДЭ I стадии. В контрольной группе достоверно значимое улучшение наблюдалось только по субшкале жизнеспособности.

При оценке тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у всех пациентов основной и контрольной групп ее уровень варьировал от умеренного до выраженного. На фоне лечения адаптолом в основной группе отмечалось достоверно значимое снижение как личностной, так и ситуационной тревожности, в то время как в контрольной группе значимого изменения выраженности тревожности не было (табл. 3). При этом более выраженная положительная динамика отмечалась при ДЭ I стадии — у больных этой подгруппы происходило достоверно значимое снижение как личностной, так и ситуационной тревожности. В то же время у пациентов с ДЭ II стадии при тестировании по шкале Спилбергера-Ханина после лечения адаптолом достоверно уменьшался уровень только ситуационной тревожности и имела лишь тенденция к снижению личностной тревожности.

Все пациенты, включенные в исследование, закончили полный курс лечения. Значимых побочных явлений при приеме адаптола не выявлено. У 2 (5,7%) больных на 2-5-й дни приема препарата появились явления невыраженной диспепсии (горечь во рту, изменение консистенции и увеличение кратности стула). После отмены препарата эти явления регрессировали. Когда на 3-е сутки после отмены прием адаптола был возобновлен, повторения желудочно-кишечных расстройств не отмечалось.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно говорить о том, что у пациентов с ДЭ I-II стадии, получавших адаптол в исследованной дозировке 1000 мг в сутки в течение 30 дней,

Таблица 1. Динамика показателей когнитивных вызванных потенциалов Р300 у больных ДЭ на фоне лечения

Время обследования	Параметр Р300			
	основная группа (n=35)		контрольная группа (n=33)	
	латентный период, мс	амплитуда, мкВ	латентный период, мс	амплитуда, мкВ
До лечения	399,9±3,8	4,9±0,3	388,9±4,0	5,1±0,25
После лечения	366,0±3,4*	7,1±0,2*	378,4±3,0	6,3±0,2

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверность различий показателя до и после лечения.

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 до и после лечения в основной и контрольной группах

Субшкала	Основная группа (n=35)				Контрольная группа (n=33)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	ДЭ I (n=17)	ДЭ II (n=18)	ДЭ I (n=17)	ДЭ II (n=18)	ДЭ I (n=16)	ДЭ II (n=17)	ДЭ I (n=16)	ДЭ II (n=17)
Физическое функционирование	45,5±1,06	41,5±1,05	47,9±0,41	43,9±1,4	45,3±1,1	41,4±0,9	45,5±0,9	43,0±1,0
Роль физическое функционирование	43,8±1,0	40,2±1,07	45,6±0,8	41,9±0,9	43,5±0,59	39,9±1,0	44,5±0,7	41,3±0,41
Боль	47,9±0,7	43,0±0,45	48,6±0,6	43,4±0,48	47,6±0,6	43,4±0,55	48,5±0,86	44,4±0,45
Общее состояние здоровья	45,6±0,8	42,5±0,5	52,8±0,7**	46,2±0,4*	46,1±0,9	43,1±0,5	47,8±0,71	45,2±0,43
Жизнеспособность	42,7±0,7	39,5±0,81	45,4±0,67**	41,7±0,5*	42,8±0,8	38,9±0,86	45,4±0,6*	40,2±0,6*
Социальное функционирование	49,3±0,92	46,4±0,47	52,8±0,93*	47,9±0,6*	49,9±0,6	46,4±0,35	50,7±0,85	47,4±0,7
Роль эмоциональное функционирование	52,6±0,8	47,1±0,8	56,8±0,97**	48,9±0,6*	52,4±0,55	46,8±0,8	53,4±0,6	47,5±0,45
Психологическое здоровье	53,2±0,9	46,2±0,82	57,2±1,0**	49,9±0,5*	52,6±0,75	47,0±0,43	53,0±0,8	48,1±0,4

Примечание. Нижняя строка данных по субшкалам — среднестатистический показатель из результатов исследования «Мираж» [1]; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий показателя до и после лечения.

Таблица 3. Оценка тревожности по шкале Спилберга—Ханина

Группа пациентов	Личностная тревожность		Ситуационная тревожность	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДЭ I, основная группа (n=17)	41,0±11,2	37,0±10,5*	44,0±10,5	31,0±9,8**
ДЭ II, основная группа (n=18)	48,0±10,9	42,0±10,3	52,0±11,3	41,0±10,1*
ДЭ I, контрольная группа (n=16)	40,5±10,0	39,0±10,4	51,8±9,7	47,1±10,2
ДЭ II, контрольная группа (n=17)	48,7±12,0	46,1±10,7	58,5±11,9	48,0±10,7

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий показателя до и после лечения.

отмечается значимое улучшение общего состояния и уменьшение жалоб. У принимавших адаптол пациентов по сравнению с контрольной группой имеется четкая положительная динамика по данным нейрофизиологического исследования в виде уменьшения латентных периодов и увеличения амплитуд когнитивных вызванных потенциалов Р300, улучшение показателей качества жизни, снижение уровня ситуационной и личностной тревожности. Адаптол в дозировке 1000 мг в сутки является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексной терапии ДЭ I и II стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). Научно-практическая ревматология 2008; 1: 36-48.
2. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М. Вейна. М: МИА 2003.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М: МИА 2007.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М 2003.
5. Громов Л.А., Дудко Е.Т. Клиническая фармакология. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестник фармакологии и фармации 2003; 10: 11-17.
6. Заиконникова И.В., Зимакова И.Е., Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И. Мебикар. М 1990; 45.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005.
8. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике. Воронеж 2007.
9. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга. РМЖ 2010; 8: 445-450.
10. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Когнитивные рас-

стройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение. РМЖ 2008; 16: 12: 1650-1652.

11. Стаховская Л.В., Гудкова В.В. Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения. Прил. к журналу Consilium Medicum. Неврология 2009; 2: 28-34.

12. Тесты, шкалы, опросники. В помощь практикующему врачу М: 2006.

13. Тревожные расстройства в общей врачебной практике. Под ред. Чутко Л.С. Ст-Петербург 2010; 192.

14. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишина И.С. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания. Журн. неврол. и психиат. 2010; 110: 10: 30-33.

15. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Журн. невропатол. психиат. 1985; 9: 1281-1288.

16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитив-

ные расстройства. РМЖ 2005; 13: 12: 789-793.

17. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике Неврологический журнал 2006; Приложение 1: 4-12.

18. Яхно Н.Н., Суслина З.А., Грибачева И.А. и др. Влияние препарата билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии: клинико-нейропсихологическое исследование. Рус. мед. журн. 2008; 16: 12: 1626-1629.

19. Hachinski V., Bowler N. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Neurology 1993; 43: 2159-2169.

20. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000; 54: 447-451.

21. Thiele W. Psycho-vegetative syndrome. Ment Welt 1966; 1: 9-11.

22. Ware J. E., Snow K.K., Kosinski M. et al. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI:QualityMetric Incorporated 2000; 150.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА (BDNF) ПРИ ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДАПТОЛА

С.А. ЖИВОЛУПОВ, И.Н. САМАРЦЕВ, А.А. МАРЧЕНКО, О.В. ПУЛЯТКИНА

The prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for phobic anxiety disorders, vegetative and cognitive impairments during conservative treatment including adaptol of some functional and organic diseases of nervous system

S.A. ZHIVOLUPOV, I.N. SAMARTSEV, A.A. MARCHENKO, O.V. PULJATKINA

Кафедры нервных болезней и психиатрии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Исследовалась эффективность применения препарата адаптол в комплексном лечении пациентов с вегетативно-сосудистой дистонией и последствиями закрытой черепно-мозговой травмы. До начала лечения и после его завершения состояние пациентов оценивали с помощью клинических и нейропсихологических шкал, одновременно исследовали концентрацию BDNF в сыворотке крови. Установлено, что на фоне применения адаптола достоверно ($p < 0,05$) увеличивается концентрация BDNF в сыворотке крови, что достоверно ($p < 0,05$) коррелирует с уменьшением выраженности тревоги и улучшением когнитивных функций. Показан дозозависимый эффект препарата. Полученные результаты позволяют рекомендовать адаптол для лечения заболеваний, требующих стимуляции процесса нейропластичности в ЦНС.

Ключевые слова: нейропластичность, BDNF, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, последствия закрытых черепно-мозговых травм, адаптол.

Анализ результатов фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, диктует необходимость рассмотрения патогенеза многих заболеваний нервной системы и вопросов восстановления нарушенных функций с учетом процессов нейропластичности. Особую роль в модуляции нейропластических процессов играют нейротрофические ростовые факторы (НРФ). Последние относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в онтогенезе и способствуют формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [3]. Кроме того, установлена роль НРФ в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при травматических и сосудистых поражениях нервной системы.

Среди множества НРФ, обнаруженных к настоящему времени, особое положение занимает нейротрофический фактор мозга (BDNF). Он представляет собой белок с молекулярной массой 27 кДа, исходно выделенный из мозга свиньи, а позже полученный и из человеческого мозга [15]. Он обладает высокой гомологией с рядом других НРФ, таких как NGF, NT-3, NT-4/5 [21] и модулирует активность разных типов нейронов ЦНС. Установлено, что BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах, тромбоцитах, а также в леммоцитах (в зонах повреждения периферических нервов) [19].

BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница

обуславливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови. Основным источником молекул BDNF в сыворотке крови служат тромбоциты, которые связывают, депонируют и высвобождают BDNF в ответ на внешние стимулы [10]. Поскольку эмбриональное развитие тромбоцитов и нейронов происходит от одного и того же предшественника в нервном гребешке [20], концентрация BDNF в периферической крови может отражать уровень синтеза BDNF в ЦНС (также как это в настоящее время доказано для серотонина) [17]. В 2002 г. F. Karege и соавт. [13] продемонстрировали наличие корреляции между концентрацией BDNF в плазме крови и головном мозге у крыс, а также доказали возможность проникновения нейротрофических факторов через гематоэнцефалический барьер.

В настоящее время известно по меньшей мере 2 типа рецепторов к BDNF: низкоафинные рецепторы NGF (LNGFR) и высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B (TrkB). Активизация LNGFR играет важную роль в миграции леммоцитов в область повреждения периферических нервов, а также модуляции активности TrkB на клетках, экспрессирующих одновременно оба рецептора [16]. Второй рецептор для BDNF - TrkB — обладает способностью связывать нейротропины NT-3 и NT-4. Рецептор TrkB экспрессируется в нейронах мозжечка, мотонейронах спинного мозга, пирамидальных клетках гиппокампа, почти во всех клетках развивающегося головного мозга, а также на

тимоцитах, что указывает на роль BDNF в лимфоцитозе.

Функциональная активность BDNF достаточно велика. В период развития нервной системы BDNF участвует в дифференцировке нейронов и в синаптогенезе. Во взрослом организме BDNF играет нейропротективную роль. Было показано, что BDNF поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток [5], а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМКергических нейронов коры головного мозга [15]. Пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [23]. Интересен тот факт, что возрастание уровня BDNF совпадает с периодом, когда лобная кора созревает структурно и функционально [23].

Установлено, что некоторые пренатальные условия могут способствовать когнитивной дисфункции у взрослых вследствие нарушения выработки BDNF в гиппокампе [7]. В ряде исследований [14] также была продемонстрирована значимая связь между концентрацией BDNF в головном мозге и аффективными нарушениями. Кроме того, существующая в настоящее время моноаминовая гипотеза развития депрессии предполагает в качестве возможного механизма нарушения экспрессии генов-мишеней для НРФ и, прежде всего, BDNF [11]. Под влиянием стресса подавление экспрессии гена BDNF может приводить к апоптозу нейронов гиппокампа и впоследствии к его атрофии. Этот процесс, вероятно, лежит в основе снижения ответа на лечение и рецидивирования эпизодов депрессии у пациентов.

Выявление значимой роли нейротрофических факторов и, в частности, BDNF в стимуляции нейропластичности открывает перед исследователями новые перспективы в лечении сосудистых, травматических и нейродегенеративных заболеваний. Однако доставка больших белковых молекул НРФ к различным структурам нервной системы остается трудно преодолимым препятствием. В связи с этим открытие нейротрофических эффектов у отдельных лекарственных средств, применяющихся в клинической практике, привлекает интерес исследователей.

Одним из подобных препаратов является адаптол. По своей химической структуре он представляет собой бициклическое производное мочевины. Нейротропное действие адаптола определяется его способностью активно проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на нейроны преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. На синаптическом уровне центральный эффект адаптола реализуется за счет выраженного ГАМКергического, серотонинергического и мягкого холинергического действия. Кроме того, препарат обладает значительной адренолитической и антиглутаматергической активностью. Клинически доказано, что курсовой прием адаптола оказывает анксиолитический, стрессопротекторный, вегетостабилизирующий и ноотропный эффекты. Стимулирующее влияние препарата на адаптационно-компенсаторные процессы позволяет предположить

возможное модулирующее воздействие адаптола на экспрессию BDNF в головном мозге.

Целью настоящей работы было изучение влияния адаптола на клинические и психологические показатели, а также на концентрацию BDNF в сыворотке крови у пациентов с вегетативно-сосудистой дистонией и последствиями черепно-мозговой травмы.

Материал и методы

Было проведено открытое клиническое исследование, в котором приняли участие 105 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний — $30,2 \pm 7,8$ года).

Критериями включения были верифицированный диагноз соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС; рубрика по МКБ-10 F45.3) или последствий закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ; E90.5) — сотрясения или ушиба головного мозга легкой степени тяжести в период от 1 до 2 лет с момента травмы; наличие информированного согласия пациента. Критериями исключения были беременность, период лактации, повышенная чувствительность к компонентам адаптола в анамнезе.

В соответствии с характером заболевания больные были разделены на 2 группы.

В I-ю группу вошли 45 больных, 30 мужчин и 15 женщин, с СД ВНС, которые были рандомизированы на 2 подгруппы, не имеющие достоверных клинико-демографических различий. В лечении 23 пациентов подгруппы Ia использовали ноотропные препараты и витамины группы В, а также адаптол перорально в виде таблеток по 500 мг 3 раза в день (1500 мг в сутки). Терапия 22 больных подгруппы Ib отличалась лишь более высокой дозой адаптола — 1000 мг 3 раза в день (3000 мг в сутки).

Во II группу вошли 30 пациентов, 17 мужчин и 13 женщин, с последствиями ЗЧМТ, которые также были разделены на 2 подгруппы по 15 больных в каждой. Комплексное лечение больных обеих подгрупп включало ноотропные препараты, витамины группы В и адаптол, при этом в подгруппе IIa использовали адаптол в таблетках по 500 мг 3 раза в день (1500 мг в сутки), а в подгруппе IIb — по 1000 мг 3 раза в день (3000 мг в сутки).

Контрольную группу составили 30 пациентов, из них 15 — с СД ВНС и 15 — с ЗЧМТ, в лечении которых использовали только ноотропную и витаминотерапию без добавления адаптола.

Общая длительность периода лечения составила 30 сут. Всем пациентам до начала лечения и на 31-е сутки наблюдения помимо неврологического осмотра по общепринятой методике [1] проводилось исследование вегетативного статуса (индекс Кердо), тревоги (шкала тревоги Гамильтона — HARS) и когнитивных функций (батарея лобной дисфункции — FAB, краткая шкала оценки психического статуса — MMSE, краткий отборочный тест — KOT). Кроме того, до начала терапии и на следующий день после ее завершения определялась концентрация BDNF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Полученные значения концентрации BDNF в плазме крови сравнивались с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза

пептида: 0-15 пг/мл — низкая продукция, 15-30 пг/мл — средняя продукция, более 30 пг/мл — высокая продукция.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica. 6.0 в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медикобиологических исследований [2]. Заключение о статистической значимости давалось при уровне вероятности ошибочного заключения $p < 0,05$.

Результаты

В начальном периоде исследования в клинической картине у большинства обследованных пациентов всех групп преобладал астено-невротический синдром в виде общей слабости, снижения памяти, быстрой утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности, нарушения сна и головных болей. В неврологическом статусе наблюдались рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика, признаки мозжечковой недостаточности и вегетативные расстройства.

Исследование индекса Кердо, отражающего наличие и степень вегетативного дисбаланса, выявило в подгруппах Ia, Ib и у пациентов с СДВНС контрольной группы доминирующее влияние симпатической нервной системы (табл. 1). Достоверно менее выраженная ($p < 0,05$) симпатикотония была

зарегистрирована в группе пациентов с последствиями ЗЧМТ: индекс Кердо в подгруппе Ia составил $16,6 \pm 2,8$ балла, в подгруппе Ib — $17,1 \pm 4,0$ балла, у пациентов с последствиями ЗЧМТ контрольной группы — $16,9 \pm 2,9$ балла. По данным шкалы HARS на момент начала исследования у подавляющего большинства (97%) пациентов всех групп отмечалась субклинически выраженная тревога. Достоверного различия между группами больных по выраженности тревоги отмечено не было. Нейропсихологическое тестирование как у пациентов с СДВНС, так и с последствиями ЗЧМТ не выявило признаков деменции. Тем не менее, обращали на себя внимание более низкий уровень обучаемости и интеллектуальной продуктивности по данным опросника КОТ, умеренная лобная дисфункция по результатам теста FAB и негрубые когнитивные нарушения по тесту MMSE в группе пациентов с последствиями ЗЧМТ. Особенно, относящихся к старшей возрастной группе.

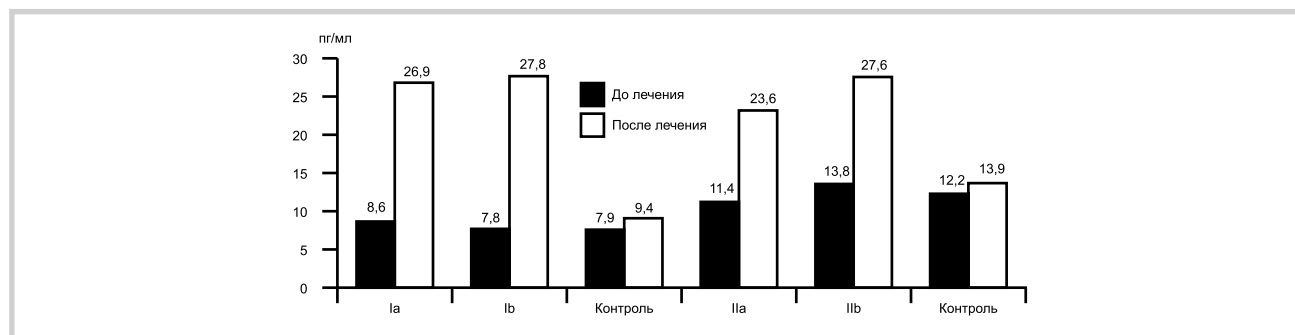
Исследование содержания BDNF в сыворотке крови выявило его низкий уровень у всех обследованных больных. При этом у пациентов с СДВНС была зарегистрирована более низкая ($p < 0,05$) концентрация BDNF по сравнению с группой больных с последствиями ЗЧМТ (см. рисунок).

Через 30 суток наблюдения, т.е. после завершения терапии, у пациентов подгруппы Ia, получавших в

Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов обследования пациентов с СДВНС

Шкала	Группа					
	до лечения		после лечения		до лечения	
Индекс Кердо, баллы	20,4±4,3	14,6±2,6**	21,2±3,3	10,3±3,3**	19,9±4,0	17,8±3,0
HARS, баллы	9,9±2,5	6,0±1,8**	9,1±1,6	3,3±1,1**	9,5±1,5	8,7±1,6
FAB, баллы	16,3±1,1	17,2±1,5	17,0±0,5	17,5±0,5	17,1±0,7	17,3±0,4
MMSE, баллы	29,2±0,5	29,6±0,4	29,0±0,5	29,3±0,6	28,6±0,6	28,6±0,6
КОТ, баллы	20,5±2,6	28,4±1,9**	22,3±3,0	33,5±2,7**	22,2±2,2	24,5±3,2
BDNF, пг/мл	8,6±1,0	26,9±1,4**	7,8±0,6	27,8±1,2**	7,9±1,5	9,4±2,0

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля; ** — достоверные различия ($p < 0,05$) между основными группами.



Динамика изменения концентрации BDNF в сыворотке крови у исследуемых больных.

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов обследования пациентов с последствиями ЗЧМТ

Шкала	Группа					
	до лечения		после лечения		до лечения	
Индекс Кердо, баллы	16,6±1,8	9,7±2,9**	17,1±4,0	10,3±3,3**	18,2±3,1	16,7±3,4
HARS, баллы	9,0±2,0	6,2±1,4**	9,7±2,6	3,3±1,1**	10,1±2,1	9,4±1,8
FAB, баллы	15,1±1,8	16,0±1,011,4	15,3±1,5	17,5±0,5	17,0±0,7	17,1±0,4
MMSE, баллы	26,3±1,1	27,2±1,2	26,6±2,0	29,3±0,6	28,0±0,7	28,2±0,3
КОТ, баллы	14,4±2,9	26,7±3,4**	13,8±3,5	33,5±2,7**	15,3±3,0	166±3,5
BDNF, пг/мл	11,4±0,9	23,6±3,1**	14,8±1,3	27,6±1,2**	12,2±0,5	13,9±2,1

составе комплексного лечения адаптол в суточной дозе 1500 мг, были выявлены достоверные изменения по ряду исследуемых параметров. Так, среднее значение индекса Кердо снизилось до $14,6 \pm 2,6$ балла, показателя по шкале HARS снизился до $6,0 \pm 1,8$ балла, а интегральный показатель опросника KOT увеличился до $28,4 \pm 1,9$ балла, что свидетельствовало об уменьшении степени тревоги, улучшении вегетативной регуляции и обучаемости пациентов. Средняя концентрация BDNF в сыворотке крови у этой категории больных после проведенного лечения увеличилась до $17,9 \pm 1,4$ пг/мл, отражая функциональные перестройки в ЦНС, связанные с увеличением продукции нейротрофического фактора. Достоверных различий в изменении средних показателей шкал MMSE и FAB по сравнению с показателями, полученными на этапе скрининга, зафиксировано не было. Следует отметить, что изменение средних значений индекса Кердо, шкалы HARS, опросника KOT и содержания BDNF оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) не только по сравнению с исходными результатами, но и с параметрами, зарегистрированными в контрольной группе больных с СДВНС.

Аналогичные изменения были получены и в подгруппе Ib, пациенты которой получали адаптол в дозе 3000 мг в сутки. Здесь также отмечалось достоверное изменение в положительную сторону средних показателей индекса Кердо, шкалы HARS, опросника KOT и нарастание концентрации BDNF в сыворотке крови по сравнению с исходными данными и показателями контрольной группы. В то же время, изменение указанных параметров оказалось статистически значимым ($p < 0,05$) также и между подгруппами Ib и Ia, что свидетельствовало о дозозависимом эффекте адаптола.

Обследование пациентов подгруппы IIa выявило достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выраженности тревожного синдрома по шкале HARS в сравнении с исходными показателями и значениями контрольной группы больных. Среднее значение по шкале HARS на этом этапе исследования составило $2 \pm 1,4$ балла. Также отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в соответствии с индексом Кердо. Анализ результатов нейропсихологического тестирования (FAB и MMSE) свидетельствовал о некоторых улучшениях когнитивных функций обследованных пациентов, не достигших, однако, статистически значимого различия по сравнению с исходными параметрами и показателями контрольной группы. В то же время было выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение интегрального значения опросника KOT, свидетельствующее о повышении темпа умственных процессов и интеллектуальной продуктивности у данной категории больных. Среднее содержание BDNF в сыворотке крови пациентов подгруппы IIa достоверно ($p < 0,05$) увеличилось до значения $23,6 \pm 3,1$ пг/мл по сравнению с базальным уровнем ($11,4 \pm 0,9$ пг/мл) и соответствующим показателем контрольной группы ($13,9 \pm 1,1$ пг/мл) (табл. 2).

В подгруппе IIb изменения исследуемых параметров в целом соответствовали динамике, наблю-

даемой в подгруппе IIa. Выявлены достоверное ($p < 0,05$) уменьшение индекса Кердо, среднего балла выраженности тревоги по HARS, увеличение значения по опроснику KOT и увеличение концентрации BDNF в сыворотке крови больных по сравнению как с исходными параметрами, так и с результатами, полученными в контрольной группе больных. Более того, установлено достоверное различие ($p < 0,05$) указанных параметров между подгруппами больных IIa и IIb, доказывающее более выраженный положительный эффект от применения высоких доз адаптола.

Использование рангового коэффициента корреляции Спирмена позволило установить, что между повышением концентрации в сыворотке крови BDNF и уменьшением выраженности тревоги по шкале HARS, а также увеличением интегрального значения опросника KOT в I и II основных группах по сравнению с исходными параметрами существует сильная прямая ($r = 0,885$ и $r = 0,896$ соответственно) статистически значимая ($p < 0,05$) связь.

За весь период наблюдения каких-либо значимых побочных эффектов у пациентов I и II основных групп зарегистрировано не было. У 2 пациентов, принимавших адаптол в дозе 3000 мг в сутки, отмечалась легкая гиперемия лица, которая носила непродолжительный характер и не послужила поводом для отмены препарата.

Обсуждение

Современные тенденции в лечении многих неврологических и психических заболеваний в большинстве своем сводятся к поиску новых симптоматических препаратов, позволяющих купировать отдельные клинические проявления. В то же время, на наш взгляд, главной мишенью терапии должна была бы стать нейропластичность. Воздействие на нее могло бы позволить изменить функционирование нервных клеток и нейрональных ассоциаций, создавая, тем самым, основу саногенеза. Это утверждение наиболее справедливо в отношении терапии аффективных расстройств и тревоги, в развитии которых значительную роль играют механизмы стресса и вызванные ими структурные и функциональные нарушения [4,9,18]. Считается, что биохимической основой этих процессов является нарушение активности киназ, приводящее к изменению внутриклеточного уровня цАМФ и уменьшению экспрессии гена BDNF. Более того, доказано, что BDNF регулирует процесс долговременной потенциации — ключевой механизм обучения и запоминания.

Секреция BDNF находится под контролем как генетических, так и внешних факторов [6]. В аспекте рассматриваемых в данной статье вопросов нейропластичности важно отметить, что BDNF способен индуцировать стремительные изменения в синаптической пластичности. Это реализуется за счет фосфорилирования синапсина, что увеличивает высвобождение глутамата и ГАМК [12].

К сказанному выше следует добавить, что BDNF играет значительную роль в механизме действия антидепрессантов и других препаратов, оказывающих влияние на эмоциональную сферу человека.

Например, при длительном лечении антидепрессантами в коре головного мозга и гиппокампе усиливается экспрессия BDNF [22]. В то же время блокирование активности BDNF с использованием ингибиторов ERK (внеклеточной митогенактивируемой киназы) или же ингибиторов рецепторов к тирозинкиназе приводит к нивелированию эффекта антидепрессантов [8]. Таким образом, снижение экспрессии BDNF может служить объективным маркером нейрональной дисфункции, связанной с эмоциональными и когнитивными расстройствами.

В настоящем исследовании оценивали эффективность использования препарата адаптол в комплексной терапии пациентов с СДВНС и последствиями ЗЧМТ. Результаты скринингового обследования показали, что эти две гетерогенные группы больных, часто встречаемые в неврологической практике, объединяет наличие стойкого вегетативного, тревожного синдромов, а также снижения уровня обучаемости. Последний факт свидетельствует о значимости нарушений нейропластического потенциала головного мозга обследуемых больных, поскольку процесс обучения является одним из наиболее ярких проявлений способности нервной системы адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. У всех обследованных пациентов с СДВНС и последствиями ЗЧМТ было выявлено снижение уровня BDNF в сыворотке крови, что свидетельствовало о значимой дезинтеграции нейропластических процессов.

Использование адаптола в комплексной терапии пациентов с СДВНС и последствиями ЗЧМТ достоверно уменьшало выраженность вегетативных расстройств и тревоги, а также увеличивало интеллектуальную продуктивность. Кроме того, прием адаптола статистически значимо повышал концентрацию BDNF в сыворотке крови испытуемых. Эти эффекты отмечались после 30 суток лечения и носили дозозависимый характер — более выраженные позитивные изменения отмечались у пациентов, принимавших адаптол в суточной дозе 3000 мг по сравнению с дозой 1500 мг в сутки. Выявлена достоверная корреляция между повышением концентрации в сыворотке крови BDNF с некоторыми клиническими показателями — уменьшением выраженности тревоги по шкале HARS и увеличением интеллектуальной продуктивности по опроснику КОТ, свидетельствующая, что в основе позитивного действия адаптола лежит модуляция нейропластичности за счет усиления экспрессии BDNF.

Полученные данные открывают перспективы для использования адаптола в лечении многих неврологических заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности. Это не только эмоциональные и вегетативные расстройства, но и нейродегенеративные заболевания, а также сосудистые и травматические поражения нервной системы. Для уточнения фармакологического действия адаптола у пациентов с гетерогенной неврологической патологией необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы: Учебное пособие. Под ред. М.М. Одинака. 4-е изд., перераб. и доп. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2010; 232.
2. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 2-е изд., доп. СПб: ВМедА 2005; 292.
3. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002; 22: 629-634.
4. Banasr M. et al. Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 5: 496-504.
5. Barde Y.A., Edgar D, Thoenen H. New neurotrophic factors. *Annu Rev Physiol* 1985; 45: 601-612.
6. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 241-246.
7. Castren E. et al. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 1: 18-21.
8. Castren E., Rantamaki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 2010; 70: 289-297.
9. Chen C.H., Lennox B., Jacob R. et al. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 31-39.
10. Fujimura H., Altar C, Chen R. et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87: 728-734.
11. Groves J.O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007; 12: 12: 1079-1088.
12. Jovanovic J.N., Czernik A.J., Fienberg A.A. et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci* 2000; 3: 323-329.
13. Karege F., Perrez G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002; 109: 143-148.
14. Kauer-Santanna M., Yatham L.N., Tramontina J. et al. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 458-463.
15. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006; 9: 580-586.
16. Leibrock J., Lottspeich F, Hohn A. et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989; 34: 1: 149-152.
17. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
18. Liston C. et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting.

J Neurosci 2006; 26: 30: 7870-7874.

19. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. Nat Neurosci 2007; 10: 1089-1093.

20. Pearce A.G. The common peptides and the cytochemistry of their cells of origin. Basic Appl Histochem 1980; 24: 63-73.

21. Robinson R.C., Radziejewski C., Stuart D.I., Jones E.Y. Structure of the brain-derived neurotrophic fac-

torheurotrophin 3 heterodimer. Biochemistry 1995; 34: 4139-4146.

22. Schmidt H.D., Banasr M., Duman R.S. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. Drug Discov Today Ther Strateg 2008; 5: 151-156.

23. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. Mol Cell Neurosci 2009; 42: 81-89.

ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.П. МАРКИН

Defeats of nervous system at patients with diabetes mellitus

S.P. MARKIN

Воронежская государственная медицинская академия

Ключевые слова: сахарный диабет, нервная система, адаптол, нейромидин.

Key words: diabetes mellitus, nervous system, adaptol, neyromidin.

Вряд ли можно назвать болезнь, при которой в патологический процесс не вовлекалась бы нервная система. Поражение нервной системы занимает ведущее место и в клинической картине сахарного диабета. Термин «сахарный диабет» объединяет метаболические нарушения различной этиологии, характеризующиеся наличием хронической гипергликемии с последующим нарушением углеводного, жирового и белкового обменов, развивающихся в результате дефектов секреции и/или действия инсулина [1]. Согласно современной классификации, выделяют сахарный диабет 1-го типа (вследствие деструкции β -клеток панкреатических островков, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности) и сахарный диабет 2-го типа (в результате снижения секреции инсулина или резистентности клеток-мишеней к действию инсулина). В основе диагностики сахарного диабета лежит выявление хронической гипергликемии, этот диагноз устанавливают в тех случаях, когда концентрация глюкозы в крови натощак превышает 6,1 ммоль/л и/или составляет 11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой [3].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ситуацию с сахарным диабетом как эпидемию неинфекционного заболевания. В Российской Федерации, по данным ряда исследователей, страдают сахарным диабетом около 6-8 млн человек (или примерно 4,2% населения). Сахарный диабет является одной из десяти главных причин смертности. Так, ожидаемая продолжительность жизни при сахарном диабете сокращается почти на 25%, в результате общая смертность больных сахарным диабетом в 2,3 раза выше смертности среди остального населения. При этом в 80% случаев смертность обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь инфарктом миокарда и церебральным инсультом), в то время как от самого сахарного диабета (диабетических ком) умирают не более 1% больных. Инвалидизация вследствие сахарного диабета составляет 2,6% в структуре общей инвалидности.

В большинстве европейских стран сахарный диабет поглощает до 10% средств национальных фондов здравоохранения. Например, в Германии

ежегодные расходы, связанные с сахарным диабетом, составляют 12,44 млрд евро. По данным Российской академии медицинских наук, в нашей стране расходы на лечение больных сахарным диабетом должны составлять 30-40 млрд долларов (5000 долларов на 1 больного) в год.

Сахарный диабет как хроническое заболевание влияет на качество жизни пациентов (ограничение в питании, необходимость лечиться, наличие осложнений). При этом одним из главных факторов, определяющих качество жизни пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической нейропатии), которая в большей степени оказывает негативное влияние на его здоровье. Диабетическая нейропатия — комплекс патологических изменений со стороны различных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных сахарным диабетом. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков, как в периферической, так и в центральной нервной системе [6].

Развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. При длительности заболевания более 5-7 лет различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже несмотря на полноценность гипогликемической терапии). В связи с этим некоторые авторы рассматривают нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление сахарного диабета. В патогенезе диабетической нейропатии наиболее важную роль играют микроангиопатия (функциональные и/или структурные изменения капилляров, отвечающих за микроциркуляцию в нервных волокнах) и метаболические нарушения (активация полиолового шунта, снижение уровня миоинозита с последующим уменьшением синтеза фосфоинозита, неферментативное и ферментативное гликозилирование миелина и тубулина, усиление оксидантного стресса и выработка аутоиммунных комплексов).

Особого внимания заслуживает

. Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R. de Jong в 1950 г. По данным

литературы, частота данной патологии колеблется от 2,5 до 78% (такие расхождения в частоте обнаружения обусловлены неоднородными контингентами обследованных больных и методами диагностики болезни) [2]. Диабетическую энцефалопатию различают по степени проявления, темпам развития (течению) и особенностям патогенеза. Основными клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются неврозоподобные состояния, нарушение когнитивных функций и органическая неврологическая симптоматика.

Неврозоподобные расстройства обнаружены у 33,4% больных сахарным диабетом. Развитие неврозоподобных расстройств в первую очередь связано с этапами нестойкой (нестабильной) адаптации пациентов вследствие заболевания сахарным диабетом. Так, на момент первичного осмотра расстройства адаптации выявляются у 26,1% больных сахарным диабетом.

В настоящее время выделяют 4 этапа психологического кризиса: первый связан с развитием сахарного диабета, второй — с развитием осложнений, третий — с назначением инсулинотерапии и четвертый — со стационарным лечением. Факторами риска развития психических расстройств у больных сахарным диабетом являются: акцентуация личности; наличие психоэмоционального стресса как провоцирующего фактора в дебюте заболевания; неблагоприятная микросоциальная среда; неудовлетворительная компенсация сахарного диабета; длительность болезни более 10 лет; наличие инвалидизирующих осложнений.

М. Bleuler объединил психические нарушения, перекрывающиеся с эндокринной патологией, понятием «эндокринный психосиндром». Неврозоподобные состояния у больных сахарным диабетом проявляются астеническим, обсессивно-фобическим и истерическим синдромами. Их клиническая картина отличается значительным полиморфизмом, при динамическом наблюдении возможна сменяемость одних синдромов другими.

Наиболее часто при сахарном диабете встречается астенический синдром (41,7%), который проявляется в виде снижения памяти, внимания, аппетита и нарушения сна. При этом расстройства сна проявляются в виде дневной сонливости и нарушения ночного сна. Нарушения сна могут в свою очередь провоцировать гипергликемию, тем самым негативно влияя на течение основного заболевания. Часто астенический синдром сочетается с другими психическими нарушениями, тогда говорят об астено-депрессивном (25,6%) или астено-ипохондрическом (11,9%) синдромах. Обсессивно-фобический синдром (9,5%) характеризуется возникновением у больных навязчивых мыслей и страхов развития осложнений сахарного диабета. Так, у недавно заболевших преобладает навязчивый страх гипогликемической реакции, а у длительно болеющих — боязнь ампутации ног, инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений. При истерическом синдроме (11,3%) обращает внимание выраженная диссоциация между объемом жалоб и скудными объективными данными.

Возможны пароксизмальные расстройства сознания, напоминающие гипогликемическое состояние. Выраженность неврозоподобных состояний тесно связана с течением болезни. Однако тяжелые нарушения психической деятельности при сахарном диабете наблюдаются редко.

Для лечения неврозоподобных расстройств у больных сахарным диабетом в последнее время широко используются «атипичные» транквилизаторы, оказывающие анксиолитическое действие без побочных эффектов, присущих бензодиазепиновым транквилизаторам (вялость, сонливость, снижение когнитивных функций, синдром отмены). Кроме того, препараты данного ряда также повышают адаптивные возможности пациентов, сниженные в процессе болезни. Одним из таких небензодиазепиновых транквилизаторов является адаптол. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, но не оказывает периферического адреноблокирующего действия. Снотворным эффектом адаптол не обладает, но усиливает действие снотворных препаратов и нормализует течение сна при его нарушениях.

С целью оценки эффективности применения адаптола у пациентов сахарным диабетом нами было проведено собственное несравнительное пилотное исследование [5]. В нем приняли участие 19 больных сахарным диабетом, страдающих тревожными расстройствами различной степени выраженности. Всем пациентам был назначен адаптол по 500 мг 2 раза в день на протяжении 4 нед. До и после лечения оценивались: степень выраженности тревоги по шкале Спилбергера, тяжесть нарушений сна с использованием стандартной анкеты субъективной оценки сна, качество жизни пациентов с помощью визуальной аналоговой шкалы субъективной оценки состояния здоровья. После проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности симптомов тревожных расстройств: реактивная и личностная тревожность исходно — $44,8 \pm 1,7$ и $47,4 \pm 1,6$ балла соответственно, после курса адаптола — $26,4 \pm 3,6$ ($p < 0,01$) и $27,8 \pm 4,0$ ($p < 0,05$) балла. Также отмечены нормализация сна: общий балл по шкале субъективной характеристики сна до и после лечения — $16,1 \pm 0,6$ и $21,6 \pm 0,4$ балла соответственно ($p < 0,001$) и повышение качества жизни пациентов ($p < 0,01$).

Уже на начальных этапах диабетической энцефалопатии выявляются микросимптомы рассеянного органического поражения головного мозга. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие грубой органической неврологической симптоматики, указывающей на наличие очага поражения головного мозга.

По темпам развития диабетические энцефалопатии делят на быстро и медленно прогрессирующие. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды (в результате неадекватной коррекции гиперглике-

мии). По данным литературы, «в чистом виде» диабетическая энцефалопатия встречается лишь у больных сахарным диабетом 1-го типа (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем. Смешанная энцефалопатия диагностируется у 82,7% больных сахарным диабетом 2-го типа, в связи с преобладающим патогенетическим влиянием дисгемических факторов (гиперлипидемии и артериальной гипертензии).

Сдвиги липидного обмена при сахарном диабете (особенно 2-го типа) настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии», которая развивается в 69% случаев. Вследствие этого у больных сахарным диабетом отмечается более раннее (на 10-15 лет раньше по сравнению с не страдающими диабетом) развитие атеросклероза, при этом часто наблюдается нестабильность атеросклеротических бляшек.

Что касается артериальной гипертензии, то она встречается у больных сахарным диабетом в 1,5-2 раза чаще по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Около 80% больных сахарным диабетом страдают артериальной гипертензией, которая является причиной смерти более чем у 50% пациентов. Так, доказано, что повышение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. сопряжено с увеличением смертности на 15%. Основной причиной развития (80%) артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1-го типа является диабетическая нефропатия, чаще встречающаяся спустя 15-20 лет от начала заболевания. При сахарном диабете 2-го типа в 70-80% случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая нередко предшествует развитию самого сахарного диабета [9].

Сахарный диабет является одним из факторов риска возникновения деменции, которая развивается при данной патологии в 8,9% случаев. Риск развития деменции значительно возрастает, если первые признаки диабета появились в среднем возрасте. При этом доказано, что сахарный диабет особенно усиливает риск развития деменции у носителей аллеля ApoE4 (в 4,6 раза в отношении болезни Альцгеймера).

При лечении деменции широко используются антихолинэстеразные препараты, в частности нейромидин. Терапевтический эффект нейромидина обусловлен активацией структурных образований ЦНС. Так, у больных болезнью Альцгеймера показана статистически значимая положительная динамика при назначении высоких (80 мг в день) доз нейромидина с длительностью курса лечения 70 дней. По данным собственных исследований [5], эффективность терапии нейромидином возрастает при одновременном его назначении с препаратами нейротрофического ряда (в частности, с инъекциями кортексина).

На данный момент остается открытым вопрос о включении церебральных инсультов, развившихся на фоне сахарного диабета, в классификацию диабетической нейропатии. Другие же рассматривают инсульт как клинический синдром макроангиопатии, который развивается при длительности нару-

шений углеводного обмена более 5-7 лет [7].

Канадские исследователи по архивным данным собрали группу из 12 200 пациентов старше 30 лет, которым недавно был поставлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. В течение ближайших 5 лет 9,1% пациентов были госпитализированы с различными типами инсульта. Авторы пишут, что результаты их исследования «рассеивают мнение о том, что макрососудистые последствия сахарного диабета наступают только в долгосрочной перспективе» [10].

Инсульт у страдающих сахарным диабетом пациентов в возрасте до 40 лет встречается в 3-4 раза чаще, а после 40 лет только в 1,5-2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом отмечаются специфические клинические особенности инсультов [4]. Чаще встречаются ишемические инсульты (в 65% случаев развивается атеротромботический подтип), летальность составляет 40,3-59,3%. Инсульты часто развиваются на фоне повышенного артериального давления, нередко сопровождаются расстройствами сознания, явлениями декомпенсации углеводного обмена, цереброкордиальным синдромом, застойными пневмониями. Формируются обширные очаги поражения головного мозга, неврологический дефицит регрессирует медленно, утраченные функции восстанавливаются, как правило, неполно. По данным МРТ, помимо очаговых изменений, соответствующих локализации инсульта, в 46% случаев обнаруживаются признаки лейкоареоза в перивентрикулярной зоне, отражающие степень поражения мелких сосудов головного мозга.

В 81,2% случаев при инсульте встречаются двигательные расстройства. Восстановление движений оптимально проводить на фоне комплексной медикаментозной и немедикаментозной реабилитации при сочетании методов кинезо- и эрготерапии с повторными курсами антихолинэстеразных препаратов, в частности нейромидина в течение первых месяцев после инсульта. В собственном исследовании авторов [5] приняли участие 17 больных, перенесших ишемический инсульт (давностью 2-3 нед) на фоне сахарного диабета. Степень нарушения двигательных функций оценивалась в соответствии с индексом мобильности Ривермид, качество жизни пациентов — по шкале общего психологического благополучия. Больные основной группы (14 человек) на фоне немедикаментозных методов реабилитации (кинезо-, эрготерапия, массаж) получали нейромидин по ступенчатой схеме: первые 10 дней в виде внутримышечных инъекций 1 мл 0,5% раствора, далее на протяжении последующих 4 нед — в виде таблеток по 20 мг 3 раза в день. Больные контрольной группы (13 человек) получили тот же курс реабилитационного лечения, но без добавления нейромидина. После окончания курса лечения в основной группе пациентов, получавших нейромидин, достоверно улучшились двигательные функции — индекс мобильности Ривермид до лечения составлял $7,1 \pm 1,4$ балла, после лечения — $12,6 \pm 1,3$ балла ($p < 0,01$), а также качество жизни — с $63,4 \pm 4,7$ до $89,5 \pm 4,6$ балла

($p < 0,001$).

Среди периферической диабетической нейропатии первое место (70%) занимает дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия (диабетическая полинейропатия). Она встречается в среднем в 40-60% случаев и имеет тенденцию к увеличению частоты встречаемости в зависимости от длительности сахарного диабета. Вероятность развития диабетической полинейропатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов примерно равна. Однако у больных с сахарным диабетом 1-го типа проявления полинейропатии быстро нарастают в первые 2-3 года заболевания, после чего скорость прогрессирования замедляется, а при сахарном диабете 2-го типа тенденция к прогрессированию полинейропатии проявляется в течение всего заболевания.

Клиническая картина диабетической полинейропатии зависит от стадии заболевания. Так, на субклинической стадии отсутствуют жалобы больного, нет изменений при проведении простых клинических исследований. В основном диагноз ставится на основании данных, полученных при электронейрографии (определяется уменьшение скорости распространения возбуждения по нервам).

На начальных стадиях заболевания доминируют симптомы раздражения чувствительных волокон — дизестезии, парестезии, гипестезии, чувство жжения стоп, «беспокойных ног» — «restless legs», боли в конечностях различной степени выраженности, которые нередко усиливаются в ночное время, вызывая нарушение сна, часто сочетаются с возникновением болезненных тонических судорог в икроножных мышцах — крампи, а также постепенно нарастающие нарушения вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности. Так называемые позитивные симптомы указывают на начальную стадию диабетической полинейропатии и возможность оказания эффективной терапевтической помощи пациентам. При диабетической полинейропатии в 18-20% случаев встречается нейропатическая боль.

Вторая стадия диабетической полинейропатии характеризуется преобладанием симптомов выпадения различных видов чувствительности («негативные симптомы»). При этом количество жалоб, активно предъявляемых пациентом, парадоксально снижается. Больше всего таких больных беспокоит чувство онемения, наиболее сильно выраженного в дистальных отделах конечностей (синдром «ватных ног»). При прогрессирующей потере функций периферических нервных волокон может развиваться слабость мышц стопы, парезы стоп выявляются в 2-4% случаев диабетической полинейропатии.

Для третьей стадии заболевания характерны осложнения (в первую очередь развитие синдрома диабетической стопы) [5]. Синдром диабетической стопы — инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести. Несмотря на то что распространенность синдрома диабетической стопы среди боль-

ных сахарным диабетом составляет в среднем 4-10%, на его долю приходится 40-60% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера. Так, в России ежегодно производится 12 000 высоких ампутаций в связи с диабетической гангреной, после которой в течение 5 лет выживают не более 25% больных.

Для диагностики диабетической полинейропатии используют следующие методики: оценка тактильной чувствительности (при помощи 10 г монофиламента); оценка порога болевой чувствительности с помощью неврологической ручки или зубчатого колеса; оценка температурной чувствительности при помощи специального прибора — термического наконечника; оценка порога вибрационной чувствительности с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц, или биотезиометра.

И.А. Строков и соавт. [8] разработали алгоритм лечения диабетической полинейропатии, который включает этиотропную терапию (компенсация сахарного диабета); патогенетическую терапию (коррекция оксидантного стресса — препараты альфа-липоевой кислоты, активация невральная регенерации и реиннервации — нейромидин, витамины группы В); симптоматическую терапию (лечение болевого синдрома — антидепрессанты, антиконвульсанты). В сравнительном исследовании, проведенном И.А. Строковым и соавт. [8] с включением 60 больных диабетической полинейропатией, показано, что антихолинэстеразный препарат нейромидин в дозе 60 мг в день при хорошей переносимости уменьшает сенсорные проявления (парестезии, крампи, стреляющая боль), неврологический дефицит и улучшает функциональное состояние периферических нервов.

Таким образом, поражение нервной системы является одной из ведущих причин снижения качества жизни больных сахарным диабетом. При этом только комплексный подход к лечению данной патологии может способствовать уменьшению выраженности патологических проявлений со стороны центральной и периферической нервной системы и снижению риска инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е. Диабетическая нейропатия. Учебное пособие. М 2003; 109.
2. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражения нервной системы при эндокринных болезнях. Минск 1989; 205.
3. Маркин С.П. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Методическое пособие. М 2008; 41.
4. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. М 2009; 126.
5. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных с заболеваниями нервной системы. М 2010; 115.
6. Редькин Ю.А., Богомолов В.В. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни. Медицина 2003; 1: 42- 47.

7. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. Лечение диабетической полинейропатии. Рус. мед. журн. 2001; 7-8: 314-317.
8. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринев А.Н. Современная терапия диабетической полинейропатии. Неврологический журнал 2007; 12: 6: 52-55.
9. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Рус. мед. журн. 2003; 19: 1097-1101.
10. <http://stroke.ahajournals.org>

ВПЛИВ УМОВ ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ НА СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, Т.М. Тутченко, І.Ю. Ганжий

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України», м. Київ

Швидка зміна соціально-економічних умов існування людини, необхідність пристосування до постійно зростаючих інтелектуальних та психологічних навантажень, гіподинамія, погіршення екології та пов'язані з цим інтоксикації виводять на перший план проблему нейроендокринних порушень у патогенезі розладів репродуктивної системи. При цьому найбільш поширеною причиною нейроендокринних порушень є психоемоційний стрес. Дослідним шляхом доведено, що організм жінки за рахунок особливостей гормонального профілю загалом є більш уразливим до негативного впливу стресових факторів, особливо в періоди нейроендокринних перебудов, а саме – під час пубертату та перименопаузи [1–3].

Пубертат – один з найбільш відповідальних періодів життя, який включає ряд послідовних ступенів розвитку, контрольованих комплексом нейроендокринних факторів і значною мірою визначає стан репродуктивної функції в подальшому житті. На жаль, у сучасних соціоекономічних умовах вік, в якому відбувається формування та дозрівання репродуктивної функції, характеризується найвищою концентрацією стресогенних подій, що вимагають значного напруження недостатньо зрілих на цей момент адаптивних механізмів.

За даними соціоепідеміологічних досліджень, за останні 10 років поширеність стрес-асоційованих тривожних і депресивних розладів, а також шкідливих залежностей серед підлітків зросла більше ніж у 2 рази [4]. Це зумовлено як змінами в суспільстві в цілому, так особливостями соціального статусу підлітка, який вже не дитина, але ще не є дорослим. Таким чином, у віці 15–18 років людина опиняється в умовах зростаючої відповідальності і обмежених свобод. Стрімкі зміни соціального укладу життя поглиблюють відвічний конфлікт «батьків та дітей».

Однією з основних характерних рис стресогенності події є новизна. У підлітковому віці індивіду доводиться набувати першого досвіду в багатьох аспектах існування: початок статевого життя, початок відповідальних відносин з особою протилежної статі, переїзд з батьківської оселі до гуртожитку, вибір професійного шляху та перший робочий досвід. Часто підліток знаходиться під тягарем великих очікувань батьків або власних амбіцій, які є причиною хронічної тривожності внаслідок страху розчарування та дистресу внаслідок перенавантажень у навчанні.

Слід пам'ятати, що молода особистість стикається з цим шквалом стресогенних ситуацій, не володіючи досвідом подолання стресових подій, глибоко та гостро, з «юнацьким максималізмом» сприймаючи кожну подію.

Перебування в стані хронічного напруження адаптивних процесів неминуче позначається на менструальній функції дівчат-підлітків. Багатьма дослідженнями доведений зв'язок між харчовою депривацією, фізичними навантаженнями та порушенням менструальної функції аж до стійкої аменореї [5, 6]. Протягом довгого часу такі менш виражені порушення менструальної функції, як альгодисменорея, передменструальний синдром та ін., були поза зоною уваги в аспекті зв'язку з фактором психосоціальної дезадаптації. В останні роки в експериментальних та обсерваційних дослідженнях продемонстрований зв'язок психоемоційного стану дівчинки з оваріально-менструальною функцією [7]. Виявилось, що субклінічні порушення менструальної функції або такі, з приводу яких дівчинка не звертається за допомогою, спостерігаються значно частіше, ніж вважалось раніше [7, 8]. За даними офіційної статистики МОЗ РФ, серед учениць середніх та старших класів переважають порушення менструального циклу (20–54%), що супроводжуються втратою працездатності (болісні менструації з вираженими вегетативними реакціями та матковими кровотечами). Не менш поширеною патологією є гіпоменструальний синдром (16–21%) у поєднанні з гіперандрогенними проявами та метаболічними порушеннями [8].

Наукові досягнення останніх років значною мірою освітили механізми порушень генеративної функції на фоні стресу.

У численних експериментах на тваринах, а згодом і в клінічних спостереженнях було встановлено, що активована під час стресу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова (ГГНС) система пригнічує регуляцію репродуктивних процесів на всіх рівнях. Нейрони гіпоталамуса, які секретують кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ), впливають на розташований поряд центр регуляції статевої системи, безпосередньо пригнічуючи його активність або діючи опосередковано через проопіомеланокортинові нейрони [1]. У досліджах на макаках-резус М. Ferrin, Sutton та М. Chen (1998) було продемонстровано, що активація секреції КРГ призводить до порушення пульсуючого режиму виділення гонадо-тропін-релізінг-гормону (ГНРГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [9, 10]. Така ж закономірність пізніше була зареєстрована і в жінок різного віку в дослідженнях А. Barbarino та С. Rivier (1990).

Значну роль у порушенні статевої функції під час стресу відіграють глюкокортикоїди, які діють на рівні гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників та інших органів і тканин. Кортизол порушує секрецію ГРГ в гіпоталамусі, ЛГ – у гіпофізі, пригнічує біосинтез естрадіолу і як наслідок – і прогестерону в яєчниках. Крім того, глюкокортикоїди нівелюють стимулювальний вплив

естрадіолу на міометрій та ендометрій [1,11]. Під час стресу, як правило, спостерігається функціональна гіперпролактинемія, зумовлена, по-перше, метаболічними ефектами пролактину (Прл) як стрес-реалізувального гормону, по-друге, зниженням рівня тиреотропного гормону в умовах тривалого напруження механізмів адаптації. Вплив пролактину на розвиток жовтого тіла є зворотньо дозозалежним. Підвищення рівня пролактину пригнічує функцію жовтого тіла, сприяє ранньому лютеолізу [12]. За результатами недавніх досліджень С.Р. Jefcoate, було встановлено, що високий рівень Прл пригнічує стероїдогенний регуляторний протеїн STAR, який забезпечує транспорт холестеролу в мітохондрії і, таким чином, знижує синтез прогестерону жовтим тілом [13].

Хронічний стрес виснажує кортизол наднирникових залоз, унаслідок чого з прегненолону в першу чергу синтезується кортизол, а не прогестерон [14].

Велике практичне значення полягає в тому, що зумовлені стресом порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи зберігаються тривалий час після закінчення дії стрес-фактора. У мавп, які в експерименті піддавалися впливу короткого стресу, цикли лишалися овуляторними, але характеризувалися зниженням рівня прогестерону на 51,6 %. Також було встановлено зниження пікового підйому ЛГ. Ці порушення спостерігались протягом 3–4 менструальних циклів після припинення впливу стресора, що співпадало з персистенцією підвищеного рівня кортизолу [15].

Таким чином, вагома роль стану психоемоційної системи в патогенезі розвитку порушень менструального циклу обґрунтовує доцільність застосування лікарських засобів з м'яким транквілізуючим ефектом. Саме тому нашу увагу привернув медичний засіб Адаптол, який забезпечує помірний анксиолітичний ефект, усуває чи зменшує неспокій, тривожність, страх, внутрішню емоційну напругу. Крім того, Адаптол володіє антиоксидантною активністю, отже, діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор. У нейромедіаторному профілі препарату присутній дофамінопозитивний компонент та властивості агоніста-антагоніста адренергічної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 135 дівчат – учениць загальноосвітніх шкіл м. Києва віком від 13 до 18 років. Середній вік обстежених становив (15,2±1,2) року.

Наявність порушень менструальної функції визначалася за допомогою спеціально розробленої анкети.

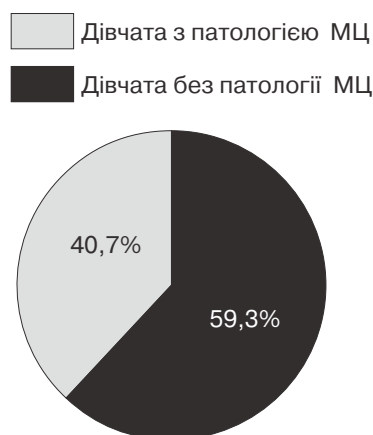
Для виявлення видів та рівнів тривожності застосовували «Тест шкільної тривожності Філліпса». Особливістю і головною перевагою перед опитувальниками, які фіксують «базову» та «особистісну» тривожність, є його спрямованість на виявлення джерела тривожності. Тест дозволяє оцінити рівень тривожності підлітка в різних шкільних ситуаціях, виявити, в яких саме сферах внутрішньошкільних відносин локалізується тривожність і які форми вона приймає [16].

Для оцінки динаміки психоемоційного стану дівчат у процесі лікування застосовували опитувальник дослідження тривожності в старших підлітків та юнаків (STPI – State Trait Personal Inventory, Ч.Д. Спілбергер; адаптація А.Д. Андреевої, 1998), який дозволяє виявити рівень пізнавальної активності, тривожність та гнів як наявний стан і як особистісну якість. Мінімальна оцінка за кожною шкалою – 10 балів, максимальна – 40 балів [17].

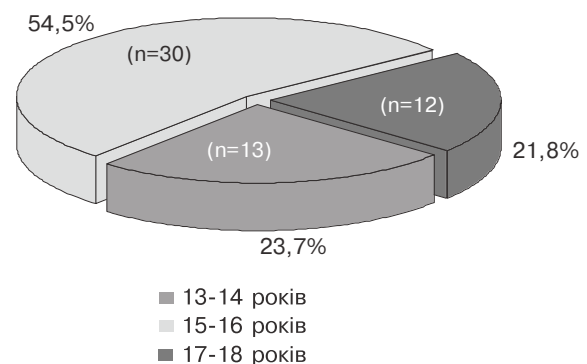
Для визначення загального стану здоров'я в дівчат у динаміці лікування та їх самооцінки використовували методіку САН (Самопочуття – Активність – Настрій). Пацієнтки заповнювали багатоступінчасту шкалу, що складається з індексів і розташована між тридцятьою парою слів протилежного значення, що відображають рухливість, швидкість і темп перебігу функцій (активність), силу, здоров'я, втомлюваність (самопочуття), а також характеристики емоційного стану (настрій). Нормальні оцінки стану були в межах 5–5,5 бала, а показники нижче 4 балів свідчать про занижений стан самопочуття, активності та настрою обстежуваного [16].

Як непрямий показник психоемоційного навантаження оцінювали успішність навчання.

Обстежені дівчата з підвищеним рівнем тривожності та порушеннями менструального циклу були рандомізовані на 2 групи: основна група – 30 дівчат, які отримували Адаптол по 300 мг 3 рази на день на фоні базисного вітамінно-фізіотерапевтичного ком-



Мал. 1. Стан менструальної функції у дівчат (13-18 років), які навчаються в школах м. Києва (n=135)



Мал. 2. Вікова структура порушень МЦ в обстежених дівчат

плексу, що включав гідропроцедури, лікувальну гімнастику та полівітаміни щоденно; група порівняння (25 дівчат) отримувала лише базисний комплекс. Групи були порівнювані за рівнем реактивної тривожності, ступенем вираженості менструальних порушень, індексом маси тіла, даними гінекологічного та екстрагенітального анамнезу. Курс лікування тривав 2 міс, оцінку психоемоційного стану та менструальної функції проводили через 1 та 2 міс від початку лікування за допомогою описаних вище опитувальника Спілбергера–Андрєєвої та методики САН.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність порушень менструального циклу в обстежених підлітків становила 40,7% (мал. 1).

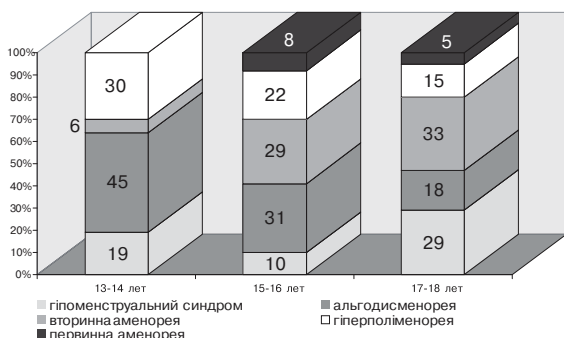
За віковою структурою порушення МЦ частіше спостерігаються у віці 15–16 років (мал. 2); альгодисменорея та гіперполіменорея переважають у підлітків молодшого віку; зростання гіпоменстру-

ального синдрому та вторинної аменореї спостерігаються в підлітків старших вікових груп (мал. 3).

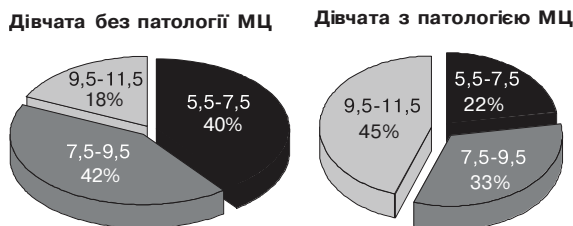
Цікаво, що доля учениць з високою успішністю навчання була значно вищою (до 45%) серед дівчат з порушеннями менструального циклу, у той час як серед дівчат з нормальною менструальною функцією доля «відмінниць» становила лише 18% (мал. 4).

Рівень як загальної, так і шкільної тривожності був достовірно вищим у групі дівчат з порушеннями менструального циклу: 36,7 бала порівняно з 59,3 бала та 13,3 бала порівняно з 26,7 бала відповідно ($p < 0,05$) – мал. 5.

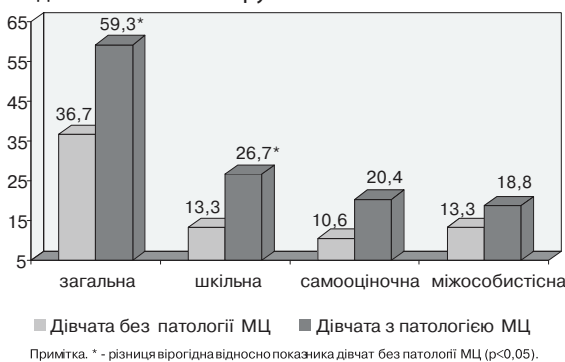
За результатами тесту Філліпса найбільш вагомими факторами, що зумовлюють високий рівень тривожності в дівчат з порушеннями МЦ, є фрустрація в потребах досягнення успіху, страх самовираження, страх невідповідності оточенню в поєднанні зі зниженням загальної стресорезистентності (мал. 6).



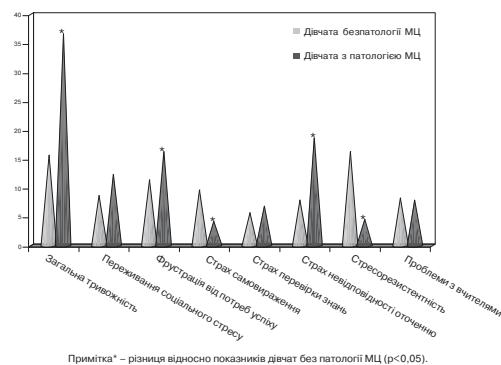
Мал. 3. Структура порушень МЦ в обстежених дівчат по віковим групам



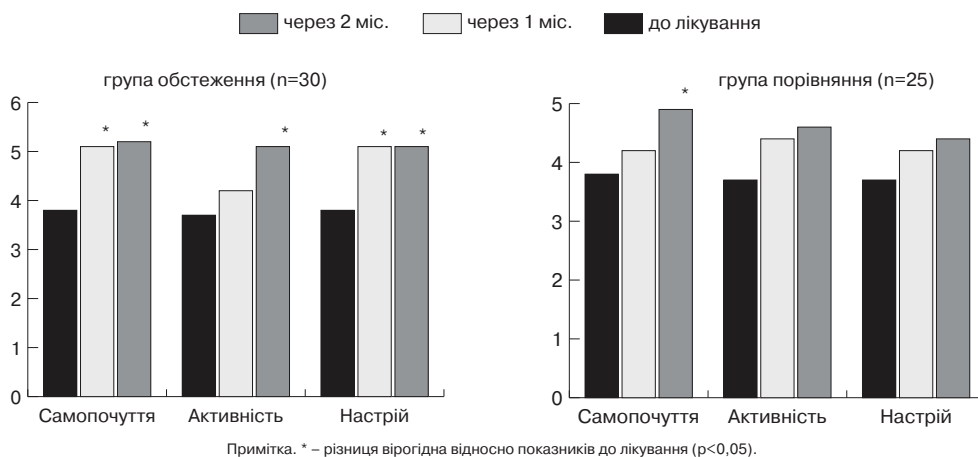
Мал. 4. Шкільна успішність (середній бал) у дівчат обстежених груп



Мал. 5. Рівень тривожності у дівчат обстежених груп

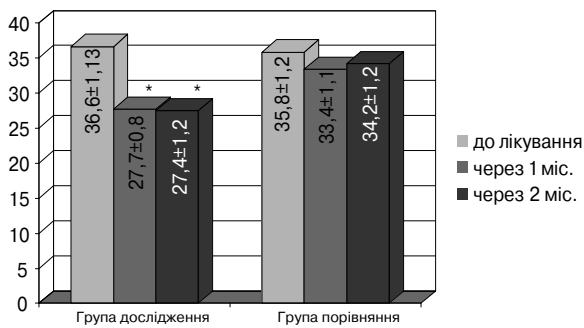


Мал. 6. Психологічний профіль обстежених дівчат за текстом Філліпса



Мал. 7. Динаміка психоемоційного стану обстежених дівчат за методикою САН через 1 та через 2 міс лікування

ГІНЕКОЛОГІЯ



Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

Мал. 8. Динаміка реактивної тривожності обстежених дівчат за шкалою Спілбергера в адаптації Андреевої до, через 1 та 2 міс лікування

Уже після 1-го місяця лікування в обох групах спостерігалася тенденція до покращання психоемоційного стану: у групі дослідження було зареєстровано вірогідне підвищення показників самопочуття та настрою за шкалою САН; у групі порівняння ці ж показники мали тенденцію до зростання, але не досягали вірогідної різниці порівняно з показниками до лікування. Після 2 міс лікування в групі дослідження було зареєстровано вірогідне зростання всіх показників за шкалою САН, у той час як у групі порівняння вірогідна різниця була лише за показником самопочуття (мал. 7).

У групі дослідження через 1 та 2 міс після початку лікування зареєстровано вірогідне зниження рівня реактивної тривожності (від $36,6 \pm 1,13$ до $27,7 \pm 0,8$ через 1 міс та $27,4 \pm 1,2$ через 2 міс; $p < 0,05$), що, імовірно, сприяло стійкому покращанню показників за шкалою САН (мал. 8). У групі порівняння виявлено стійку тенденцію до зниження рівня реактивної тривожності, проте різницю між показниками до та після лікування не можливо оцінити як вірогідну.

В основній групі менструації, які були під час лікування, відрізнялись меншою вираженістю болювого та передменструального синдромів.

Таким чином, субклінічні психоемоційні розлади та дезадаптації є поширеним явищем серед дівчат-підлітків. Підвищений рівень тривожності, зумовлений у першу чергу внутрішньо та міжособистісними конфліктами, на фоні зниженої загальної стресорезистентності є вагомим патогенетичним чинником розвитку порушень оваріально-менструальної функції в підлітковому віці. При цьому глибина порушень прогресує з тривалістю перебування в умовах психосоціальної дезадаптації. Застосування м'якої медикаментозної транквілізуючої терапії дозволяє підвищити ефективність корекції як психоемоційного стану, так і менструальної функції. Антистресові властивості препарату Адаптол у поєднанні з відсутністю міорелаксуючого та снодійного ефекту зумовлюють доцільність його застосування в комплексі лікування менструальних розладів на фоні психосоціальної дезадаптації у дівчат-підлітків.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chrousos G.P. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System. // *Annals of Internal Medicine*. — 1998. —

V. 129, № 3. — P. 229-240.

2. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // *Международный эндокринологический журнал*. — 2006. — № 3.

3. Welt C. *Menstrual Cycle and Adolescent Health* Blackwell Science. 2008: 452 p.

4. Simon A.E. Examining the relationship between pubertal stage, adolescent health behaviours and stress // *Psychological Medicine*. — 2003. — V. 33. — P. 1369-1379.

5. Fichter M.M. Disturbances Of The Menstrual Cycle In Bulimia Nervosa // *Clinical Endocrinology*. — Vol. 27, № 2. — P. 245-251.

6. Williams N. Food attitudes in female athletes: Association with menstrual cycle length / Williams N, Leidy, Heather1; Flecker, Kathleen1; Galucci, Angeline1. — *Journal of Sports Sciences*. — 2006. — Vol. 24, № 9. — P. 234-256.

7. Van Hooff M.H.A. Relationship of the menstrual cycle pattern in 14-17 year old adolescents with gynaecological age, body mass index and historical parameters/ Van Hooff M.H.A. (1); Voorhorst F.J. (2); Kaptein M.B.M. (1); Hirasings R. A. (3); Koppelaar C. (4) ; Schoemaker J. // *Human reproduction*. — 1998. — V. 13, № 8. — P. 2252-2260.

8. Уварова В. Медикосоциальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России / *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т. 5, приложение 2.

9. Petraglia F. Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation / Petraglia F., Sutton S., Plotsky P. // *Endocrinology*. — V. 120. — P. 1083-1088.

10. Khoury SA. Diurnal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea: reproducibility and responses to opiate blockade and anandrenergic / Khoury SA, Reame NE, Kelch RP, Marshall JC. // *J Clin Endocrinol Metab*. -1987. — V. 64. — P. 755-762.

11. Kellie M. Endocrine Basis for Disruptive Effects of Cortisol on Preovulatory Events / Kellie M. Breen, Heather J. Billings, Elizabeth R. Wagenmaker, Emily W. Wessinger, and Fred J. Karsch // *Endocrinology*. — 2005. — M146. — N 4. — P. 2107- 2115.

12. Bauman R.A. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA / Bauman R.A. // *Pharmacol Biochem Behav*. — 2000. — N 67. — P. 423-431.

13. Jefcoate CR. Liver X receptor opens a new gateway to StAR and to steroid hormones // *J Clin Invest*. — 2006. — N 116 (7). — P. 1832-1835.

14. Wirth M. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans / Wirth M.M, Meier E.A, Fredrickson B.L, Schultheiss O.C. // *Biol Psychol*. — 2006. — P. 97-102.

15. Chen M.D. Hypoglycemic "stress" and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary / Chen M.D., O'Byrne K.T., Chiappini S.E., Hotchkiss J., Knobil E. // *Neuroendocrinology*. -1992. — N 56. — P. 666-673.

16. Бурлачук Л. Ф. Психодиагностика. — Питер., 2002. — С. 123-139.

17. Опросник исследования тревожности у старших подростков и юношей (Ч.Д. Спилбергер, адаптация А.Д. Андреева) / *Диагностика эмоционально-нравственного развития*: Ред. и сост. И.Б. Дерманова. — СПб., 2002. — С. 75-80.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТОЛА В ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН

Мкртчян В. Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования

Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в день через неделю после начала применения у 46 женщин с климактерическим синдромом в менопаузе демонстрировал эффективное устранение проявлений кардиомиопатии, нормализацию процессов реполяризации, вегетативной регуляции, гормонального статуса за счет нормализации нейротрансмиттерной регуляции в центральной нервной системе.

Ключевые слова: Адаптол, вегетативные нарушения у женщин.

В последние годы растет количество больных с выраженными вегетативными нарушениями. Известно, что у женщин они особенно часто наблюдаются при предменструальном и климактерическом синдромах, а также при пролапсе митрального клапана. Вегетативные расстройства у женщин часто сопутствуют и другим соматическим заболеваниям, что, как правило, значительно ухудшает их течение и переносимость, снижает трудоспособность и качество жизни больных. Сказанное во многом обусловлено особенностями нейрогормональной регуляции у женщин.

Широкое применение для купирования вегетативных проявлений нашли транквилизаторы. Однако препараты данного класса включают большое разнообразие производных различных химических групп, зачастую выражено различающихся по механизмам действия и терапевтическому спектру эффектов при разных вегетативных и психопатологических проявлениях.

Адаптол, действующее вещество 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7 (meficarum), отличается от других транквилизаторов тем, что является производным бициклических бисмочевин, представляя собой отдельную химическую группу транквилизаторов. Терапевтические возможности препарата определяются тем, что он сочетает в себе свойства транквилизатора и нейролептика, однако не вызывает пирамидальной симптоматики, свойственной нейролептикам. Являясь транквилизатором с выраженным седативным, анксиолитическим, вегетостабилизирующим действием, Адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств. Транквилизирующее действие Адаптола состоит в подавлении отрицательных эмоций без влияния на положительные — это отличает его от диазепама, при применении которого усиливаются положительные эмоции, что может приводить к своего рода эйфорическому действию.

Препарат применяют также в психиатрии и для улучшения переносимости нейролептиков и бензодиазепиновых транквилизаторов. Таким образом, Адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность. Кроме того, в литературе имеются сведения о наличии у препарата адаптогенной активности, ноотропных и антиоксидантных свойств [7].

Считается, что перечисленные эффекты Адаптола обусловлены его нормализующим действием на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующим в отношении тормозного медиатора ГАМК и ослаб-

лителем активности возбуждающего медиатора глутамата. Адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность. Кроме того, в литературе имеются сведения о наличии у препарата адаптогенной активности, ноотропных и антиоксидантных свойств [7].

Таблица 1

Симптомы кардиального синдрома до и через неделю после начала лечения Адаптолом

Жалобы	До лечения	Исчезли после лечения	Уменьшились	Сохранились по-прежнему	Достоверность улучшения (p)
Кардиалгия	42	38	3	1	<0,01
Сердцебиение	35	23	6	6	<0,01
Одышка	27	25	1	1	<0,01
Нарушения ритма сердца	17	0	0	17	>0,05

Таблица 2

Клинические проявления нарушений вегетативных функций у больных климактерической кардиомиопатией до и через неделю после начала лечения Адаптолом

Жалобы	До лечения	Исчезли после лечения	Уменьшились	Сохранились по-прежнему	Достоверность улучшения (р)
Парестезии	41	22	15	4	<0,05
Головные боли	41	19	21	1	<0,01
Головокружение	28	22	5	1	<0,01
Шум в ушах	3	3	0	0	>0,05
Неустойчивость походки	28	22	6	0	<0,01
Приливы	40	21	12	7	<0,01

ляющим в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров — норадреналина и глутамата, — а также нормализующим действием на взаимоотношения адрено- и серотонинергических воздействий.

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, не ведет к образованию метаболитов, выводится из организма с мочой и калом в неизменном виде. Не происходит накопления препарата в организме, привыкания к нему не отмечается, поэтому разрешаются 2–3-месячные курсы непрерывной терапии Адаптолом.

Согласно имеющимся в литературе данным, применение 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандиона-3,7 (mebica gum) было эффективным при некоронарогенных кардиалгиях различного происхождения, за исключением кардиалгий, связанных с остеохондрозом позвоночника, при климактерических нарушениях, синдроме предменструального напряжения — с 14-18-го дня цикла 2-3 курса лечения [4, 7]. Следует отметить, что в педиатрии Адаптол применяют с 5-летнего возраста, — таким образом, его можно назначать при предменструальном синдроме и пролапсе митрального клапана у подростков.

Приведенные особенности Адаптола послужили причиной проведения исследования для оценки возможности его применения у женщин с климактерическим синдромом с явлениями климактерической кардиомиопатии.

Материал и методы исследования

Лечение Адаптолом проводили 46 женщинам в менопаузе с климактерическим синдромом, климактерической кардиомиопатией и другими проявлениями патологического климакса. Диагноз «кардиомиопатия» устанавливали на основа-

нии клинической картины заболевания, данных анамнеза и исследований ЭКГ с применением нитроглицериновой, обзидановой, калиевой проб и велоэргометрии по методике непрерывной ступенчато возрастающей физической нагрузки. Возраст пациенток колебался от 41 до 62 лет, средний возраст составлял 53,6 года. В исследование не включали больных, которые принимали гормональные препараты за 2 месяца до поступления в стационар. Все больные получали Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в день. Эффективность лечения оценивали через неделю после его начала. Проводился анализ динамики жалоб больных, нарушений процессов реполяризации, а также гормонального профиля по содержанию эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), паратгормона (ПГ) и кальцитонина (КТ) в крови, определенному радиоиммунным методом с применением принципа конкурентного ингибирования при помощи стандартных тест-наборов.

Учитывая, что все включенные в исследование женщины, помимо признаков кардиального синдрома, предъявляли большое количество других жалоб, свойственных климактерическому синдрому, в большей степени отражающих нарушения в функции вегетативной нервной системы, их динамика в процессе лечения также была важна для понимания механизмов становления и купирования кардиального и вегетативных синдромов при патологическом климаксе.

При анализе результатов использовали методику ошибки показателей с определением доверительных интервалов для оценки динамики жалоб до и после лечения, критерий Фишера (F) для анализа динамики гормональных показателей.

Таблица 3

Частота приливов жара до и через неделю после начала лечения Адаптолом в зависимости от тяжести климактерического синдрома

Приливы жара	До лечения	Исчезли после лечения	Уменьшились	Сохранились по-прежнему	Достоверность улучшения (р)
До 10 в сутки	27	19	2	6	<0,05
До 20 в сутки	9	2	6	1	<0,05
Более 20 в сутки	4	0	4	0	>0,05

Результаты

Динамика признаков кардиального синдрома до и через неделю после начала лечения Адаптолом представлена в таблице 1. Как видно из приведенных в ней данных, через неделю после начала лечения на фоне его продолжения отмечался достоверный регресс основных симптомов кардиального синдрома: кардиалгии, сердцебиения и одышки. Имевшаяся у 17 женщин желудочковая экстрасистолия в процессе лечения сохранялась у всех больных, однако она не требовала медикаментозной коррекции по принятым в настоящее время критериям лечения экстрасистолий.

Таким образом, на фоне лечения у больных климактерической кардиомиопатией отмечался выраженный регресс клинических проявлений кардиального синдрома. В то же время нарушения ритма у них сохранялись.

Под влиянием лечения Адаптолом отмечалась существенная динамика электрофизиологических процессов в миокарде. До лечения у 37 (80,43%) женщин имелись признаки нарушения процессов реполяризации в виде патологического смещения интервала S–T у 7 больных и снижения, сглаженности и инверсии зубцов T у всех больных. Через неделю после начала терапии у 12 женщин ЭКГ полностью нормализовалась, у 19 процессы реполяризации улучшились, у 6 (13,04%) улучшения ЭКГ не отмечалось. Данная положительная динамика была достоверной ($p < 0,05$).

Таким образом, Адаптол эффективно устраняет не только субъективные, но и объективные проявления кардиального синдрома при патологическом климаксе.

Следует подчеркнуть, что у 43 (93,48%) женщин имела место артериальная гипертония, которая носила нестойкий характер. В процессе лечения артериальное давление нормализовалось у 6 больных, отмечено его снижение у 8, у 29 (63,04%)

оно сохранялось на прежнем уровне — влияние Адаптола на артериальную гипертонию не было значимым.

У всех больных отмечались и другие проявления патологического климакса. В таблице 2 представлена динамика клинических проявлений нарушений вегетативных функций у обследованных больных через 1 неделю лечения Адаптолом. Как видно из приведенных данных, ощущение онемения, главным образом верхних и нижних конечностей, головные боли, головокружение, неустойчивость походки достоверно регрессировали.

Ощущение шума в ушах было только у 3 женщин. Хотя после лечения оно исчезло у всех пациенток, считать данный эффект статистически значимым не представляется возможным из-за редкой встречаемости указанного симптома.

У 40 (86,96%) обследованных до лечения имели место приливы жара, после лечения они исчезли у 21 и уменьшились по интенсивности и частоте у 12 женщин, сохранялись в прежнем объеме у 7 (15,22%) женщин. Данная положительная динамика была статистически высокозначимой. С учетом разной частоты и выраженности тяжести приливов был предпринят анализ оценки влияния терапии Адаптолом на их частоту в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома по Е. М. Вихляевой. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, терапия Адаптолом приводила к достоверному уменьшению количества приливов у больных с легкой и средней степенью тяжести климактерического синдрома. В группе с тяжелой (более 20 приливов в сутки) формой климактерического синдрома также отмечалось значительное уменьшение количества приливов у всех пациенток. Однако количество больных с тяжелой формой климактерического синдрома было малым для статистически значи-

Таблица 4

Особенности личности у больных климактерической кардиомиопатией до и через неделю после начала лечения Адаптолом

Жалобы	До лечения	Исчезли после лечения	Уменьшились	Сохранились по-прежнему	Достоверность улучшения (p)
Раздражительность	40	20	17	3	<0,01
Плаксивость	31	17	10	4	<0,01
Неустойчивость настроения	35	20	9	6	<0,05
Утомляемость	43	9	29	5	<0,01
Ухудшение памяти	3	1	1	1	>0,05
Снижение работоспособности	42	10	27	5	<0,01
Внутреннее напряжение	21	10	8	3	<0,05
Двигательное беспокойство	4	2	1	1	>0,05
Нарушения сна	20	12	4	4	<0,05
Переоценка тяжести заболевания	6	2	2	2	>0,05

мых выводов. В то же время можно говорить о том, что на фоне терапии Адаптолом приливы купировались при всех степенях тяжести климактерического синдрома и при этом не требовалось корректировки дозы препарата.

У подавляющего большинства больных отмечались особенности личности, свойственные климактерическому синдрому, которые носили весьма разнообразный характер. Динамика этих показателей до и после лечения представлена в таблице 4.

Раздражительность, плаксивость, неустойчивость настроения, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, ощущение внутреннего напряжения регрессировали после недели лечения с высокой степенью достоверности.

Снижение памяти до лечения беспокоило лишь 3 больных. Хотя в процессе лечения ее улучшение отмечено 2 пациентками, встречаемость данного симптома была слишком малой для статистической оценки влияния Адаптола на состояние памяти у обследованных больных.

До лечения 4 женщины предъявляли жалобы на двигательное беспокойство. У 2 больных в процессе лечения оно исчезло, а у 1 больной уменьшилось, но говорить о достоверном влиянии препарата на указанное проявление климакса также не представляется возможным из-за малого количества больных с данным симптомом.

Нарушения сна исходно беспокоили 20 (43,48%) больных. В процессе лечения они прошли у 12 и уменьшились у 4 женщин, сохранялись по-прежнему

у 4 (8,69%). Данная динамика была статистически значимой.

Переоценка тяжести заболевания отмечалась исходно у 6 больных. Хотя 2 женщины после лечения полностью изменили свое отношение к данному заболеванию, а еще 2 стали относиться к нему более адекватно, говорить о значимом влиянии препарата на указанный показатель невозможно из-за малого числа наблюдений.

Анализ влияния терапии на средний уровень гормонов представлен в таблице 5. Как видно из приведенных в ней данных, достоверных изменений среднего содержания гормонов через неделю после начала терапии не отмечалось.

В связи с тем, что содержание некоторых гормонов до лечения подвергалось выраженным индивидуальным колебаниям, была прослежена направленность их динамики у больных с учетом исходного уровня. Выявлена четкая направленность к нормализации содержания эстрадиола: достоверное повышение его уровня при исходно сниженном содержании с $8,3 \pm 2,70$ пмоль/л до $31,5 \pm 7,32$ пмоль/л ($F = 8,85$; $p < 0,01$) и тенденция к снижению при исходно повышенном содержании с $267,4 \pm 48,44$ пмоль/л до $222,0 \pm 72,52$ пмоль/л ($p > 0,05$). У женщин с исходно нормальным содержанием эстрадиола существенной динамики его уровня после лечения не отмечалось. Установлена тенденция к нормализации ЛГ и ФСГ. Содержание пролактина вне зависимости от его исходного уровня имело тенденцию к повышению, особенно у больных при исходно низком содержании гормо-

Гормон	Число исследований	Содержание гормонов		Достоверность различия по критерию Фишера (p)
		До лечения	После лечения	
Эстрадиол, пмоль/л	42	$82,8 \pm 19,07$	$112,6 \pm 34,29$	>0,05
Прогестерон, нмоль/л	43	$9,52 \pm 1,012$	$10,08 \pm 0,991$	>0,05
ФСГ, МЕ/мл	43	$67,1 \pm 6,68$	$59,2 \pm 6,51$	>0,05
ЛГ, МЕ/мл	43	$50,8 \pm 4,79$	$49,6 \pm 4,95$	>0,05
Пролактин, мМЕ/мл	41	$129,4 \pm 14,59$	$152,8 \pm 23,71$	>0,05
ТТГ, МЕ/мл	40	$3,84 \pm 0,182$	$3,76 \pm 0,227$	>0,05
Т3, нмоль/л	38	$1,87 \pm 0,058$	$1,79 \pm 0,082$	>0,05
Т4, нмоль/л	42	$117,9 \pm 4,35$	$117,4 \pm 5,17$	>0,05
ПГ, нмоль/л	42	$0,061 \pm 0,0047$	$0,058 \pm 0,0043$	>0,05
КТ, нмоль/л	42	$0,003140 \pm 0,0003411$	$0,003609 \pm 0,0003823$	>0,05

на. Наблюдалась также тенденция к снижению исходно повышенного уровня ПГ.

Обсуждение

Как видно из приведенных данных, Адаптол эффективно устраняет большинство симптомов климактерического синдрома. В то же время известно, что становление каждого отдельного симптома климактерического синдрома обусловлено различными, не всегда сходными патогенетическими механизмами. Так, по данным В. И. Кулакова, Е. М. Вихляевой (1996), появление приливов обусловлено повышением тонуса норадренергических и допаминергических структур центральной нервной системы, что приводит к пароксизмальному расширению кожных сосудов и сопровождается повышением уровня ЛГ и ТТГ при отсутствии изменений содержания ФСГ, пролактина и тиреоидных гормонов в крови [1, 2].

В проведенной нами работе установлена важная роль обмена серотонина в возникновении кардиального синдрома и других клинических проявлений патологического климакса [11].

Особенностью механизма действия Адаптола, отличающей его от других, особенно бензодиазепиновых транквилизаторов, является то, что препарат реализует свое действие через влияние не только на ГАМК-ергические и глутаматергические рецепторы, но и на серотонин-, холин-, адренергические медиаторные системы, не оказывая периферического адренонегативного действия. Препарат действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциональные зоны гипоталамуса. По мнению С. Г. Бурчинского, именно комплексное влияние на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга приводит к нормализующему воздействию на их взаимосвязи, обуславливая адаптогенные возможности Адаптола [3]. Видимо, перечисленные особенности действия Адаптола и приводят к столь широкому спектру купирующего действия препарата на различные проявления климактерического синдрома — от изменений особенностей личности до купирования симптомов кардиомиопатии, вегетативных нарушений и даже изменений в гормональном профиле больных, что лишний раз указывает на доминирующую роль нарушений в центральной нервной системе в генезе климактерических нарушений у женщин.

С другой стороны, больные не отмечают признаков поведенческой токсичности при применении Адаптола, препарат не оказывает снотворного, миорелаксирующего, нарушающего координацию движений действия. Его высокая эффективность в устранении нарушений сна у обследованных больных была вызвана скорее нормализацией эмоционального и вегетативного статусов этих больных, а не снотворным действием препарата.

Отсутствие влияния Адаптола на нарушения ритма у больных климактерической кардиомиопатией позволяет предположить, что они, в отличие от других клинических проявлений кардиального

синдрома, в большей степени обусловлены состоянием локальных процессов возбудимости самого миокарда, чем его центральной нервной регуляцией.

Отсутствие значимого воздействия Адаптола на артериальную гипертонию доказывает, что механизмы ее становления отличны от механизмов возникновения кардиального синдрома и большого числа прочих проявлений при патологическом климаксе — они не ограничиваются изменениями, свойственными механизмам формирования климактерического синдрома, но включают в себя работу многих других систем, ответственных за контроль артериального давления. Наличие артериальной гипертонии в обследованной группе требовало в дальнейшем добавления к терапии большинства больных антигипертензивных препаратов.

Выводы

1. Адаптол является эффективным средством патогенетической терапии климактерического синдрома, влияющим на различные центральные механизмы его становления.
2. Адаптол купирует как поведенческие, так и вегетативные проявления климактерического синдрома, не вызывая поведенческой токсичности.
3. Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в день эффективен в терапии кардиомиопатии при климактерическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балан В. Е. Функциональное состояние тиреоидно-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии // Акушерство и гинекология. — 1983. — №2. — С. 20-22.
2. Балан В. Е. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при физиологическом и патологическом климактерии: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1984. — 130 с.
3. Бурчинский С. Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата «Адаптол» // Ліки, г. Киев. — 2004. — № 5-6.
4. Венедиктова М. Г., Тагирова Т. С. Оценка терапевтического эффекта нового отечественного препарата «Мебикар» при кардиалгиях различного генеза // Экспресс-информация: Новые лекарственные препараты. — 1983. — № 10. — С. 15-17.
5. Вихляева Е. М. Климактерический синдром // В кн.: Гинекологическая эндокринология / Под ред. К. Н. Жмакина. — М.: Медицина, 1980. — С. 105-134.
6. Зимакова И. Е. Фармакологические эффекты нового психотропного средства мебикара // Фармакология и токсикология. — 1977. — № 6. — С. 634-637.
7. Курашова С. В., Зимакова И. Е. Мебикар — дневной транквилизатор. — М.: Финансы и статистика, 1990. — 16 с.
8. Марушкин Д. В., Раевская Л. Г. Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков:

- Информационно-методическое письмо. — Волгоград, 2007.
9. Менделевич Д. М., Зимакова И. Е., Менделевич В. Д. Применение транквилизатора мебикара для лечения климактерических нервно-психических нарушений // Акушерство и гинекология. — 1983. — №2. — С. 51-53.
10. Мкртчян В. Р. Медикаментозное лечение проявлений климактерической миокардиодистрофии: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 178 с.
11. Мкртчян В. Р. Вторичные кардиомиопатии дисовариального генеза: особенности патогенеза, диагностики и лечения: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 234 с.
12. Руководство по климактерию / Под ред. В. И. Кулакова, В. П. Сметник. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 685 с.
13. Чутко Л. С. Неврозы у детей // Доктор.Ру. — 2009. — № 1. — С. 28-29.

СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Т. Н. Мудрицкая, А. Н. Мальченко

Крымский государственный медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: соматоформное расстройство, депрессия, тревога, вегетативная дисфункция, синдром неязвенной диспепсии, синдром раздраженного кишечника

В практической деятельности врача общесоматической сети в последнее время увеличилось количество больных предъявляющих множество сбивчивых, размытых жалоб, которые не укладываются в четкую картину определенного заболевания. По данным американских авторов у 15 - 42% больных, обращающихся к гастроэнтерологу при тщательном клиническом обследовании, включающем самые современные методы эндоскопической и компьютерной визуализации внутренних органов, не находят физической основы заболевания. При этом у большинства пациентов фиксируют наличие общих черт: множественные, повторяющиеся жалобы в драматическом изложении, относительно молодой возраст, поиск помощи у врачей разных специальностей, настойчивое стремление к обследованиям, длительность – несколько месяцев или лет, неверие в медицину, социальная и семейная дезадаптация.

Характер симптомов и особенности поведения этих пациентов позволяют предполагать психогенную природу заболевания.

А.М. Вейн с соавт. [2] рассматривает патогенез психосоматических расстройств исходя из следующих позиций. Жизнь человека подчиняется потребностям, преобладание той или иной потребности определяет мотивацию поведения. Психическое состояние, возникающее при блокаде удовлетворения значимых потребностей и проявляющееся чувством неудовлетворенности и психическим напряжением, может рассматриваться в качестве первичного звена развития заболевания. Субъективной оценкой поведения выступает эмоция, которая появляется при несоответствии между актуальными потребностями и возможностью их реализации и может быть положительной или отрицательной.

Эмоция – корковая функция, но выражение она находит в вегетативных проявлениях (сердцебиение, дрожь, повышенная потливость).

Установлено, что практически все влияния со стороны нейронов коры на функции внутренних органов опосредованы через сложно взаимосвязанные образования гипоталамус и ретикулярную формацию среднего мозга. Осуществляется регуляция гипоталамусом многих функций сердечно-сосудистых, дыхательных, мочевыделительных и пищеварительных органов через медиаторы вегетативной и эндокринной систем.

Кратковременные психотравмирующие ситуации вызывают активацию лимбико-ретикулярного комплекса и соответствующий вегетативно-эндо-

кринный ответ. При хронизации ситуации активация оси кора-гипоталамус-орган имеет свойство застревать и закрепляться, что и является причиной формирования вегетативных дисфункций, которые могут рассматриваться в качестве функциональных психовегетативных заболеваний.

В современных классификациях и МКБ 10 психовегетативные расстройства обозначаются как соматоформные. Включенные в рубрику соматоформных расстройств депрессии, тревожно-фобическое, соматизированное и ипохондрическое расстройства имеют определенную связь с гастроэнтерологической патологией.

ТРЕВОГА

Тревога - центральный элемент в механизме формирования психосоматического нарушения.

Выделяют генерализованное тревожное расстройство, пароксизмальную тревогу и тревожно-фобическое расстройство [1]. При генерализованном тревожном расстройстве тревога не фиксируется на каких-либо определенных обстоятельствах и выражается ощущением внутреннего напряжения, раздражительности, неопределенными тревожными опасениями, неоправданными волнениями, ожиданием неприятных событий. Эпизодически возникающую интенсивную тревогу с тяжелыми элементами страха, ощущением неотвратимости надвигающейся катастрофы и резко выраженными вегетативными проявлениями называют панической атакой. При ассоциации тревоги с конкретной ситуацией (поездка на транспорте, подъем на высоту и др.) диагностируют тревожно-фобическое расстройство. У таких больных наблюдается страх тяжелого заболевания или смерти и часто фобии проявляются соматическими симптомами, именно эти пациенты чаще других попадают в поле зрения врачей-интернистов. У 50-60% больных тревоге сопутствует депрессия, иногда приступы панической тревоги являются манифестом депрессии.

ДЕПРЕССИЯ

Депрессия, пожалуй, наиболее часто протекает под маской желудочно-кишечного заболевания.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что до 60-80% больных с депрессией обращаются за помощью к врачам-интернистам и практически не попадают в поле зрения психиатров. Ситуация осложняется значительным ростом этого заболевания в последние годы. Специалисты из Гарвардской школы предполагают, что к 20-му году нашего столетия депрессия

выйдет на 2-е место по смертности и инвалидизации населения, пропустив вперед лишь сердечно-сосудистые заболевания. В нашу задачу не входит полная характеристика этого страдания, но на общих признаках необходимо остановиться.

Основные признаки депрессии:

- гипотимия – подавленное, угнетенное, тоскливое настроение, сопровождающееся чувством тревоги, беспокойством, раздражительностью, апатией, плаксивостью, наблюдаемое более 2-х недель.
- ангедония – утрата интереса к окружающему и утрата способности получать удовольствие.
- психомоторная заторможенность – снижение психической и физической активности (потеря энергии, бодрости, снижение двигательной активности, работоспособности и уровня общения, неспособность к конструктивной и целенаправленной деятельности).

Дополнительные признаки:

- Рассеянность внимания
- Снижение самооценки и уверенности в себе
- Суицидальные фантазии, мысли, намерения
- Расстройство сна (раннее пробуждение, плохое засыпание)
- Пессимистическое видение будущего
- Снижение или повышение аппетита, потеря или прибавление веса (иногда больные едят без остатков).

СОМАТИЗИРОВАННОЕ РАССТРОЙСТВО

Основные признаки – множественные, повторяющиеся, видоизменяющиеся жалобы, с которыми пациенты обращаются на протяжении многих лет к разным специалистам. Патологические проявления могут наблюдаться со стороны разных систем, но наиболее часто встречаются желудочно-кишечные симптомы (боль, тошнота, отрыжка, рвота). У таких пациентов можно наблюдать выраженную тревогу, мнительность, элементы депрессии. Они, как правило, настаивают на проведении многочисленных обследований, злоупотребляют лекарственными препаратами и находят «своих» врачей, которые им проводят практически бесполезные операции.

ИПОХОНДРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Наиболее тяжелым и практически incurable состоянием является ипохондрическое расстройство. Больные создают свою концепцию якобы имеющегося у них тяжелого и инвалидизирующего заболевания, и проявляют недюжинные способности и настойчивость в проведении множества обследований для признания их теории. Пациенты активно ищут врачебную помощь, имеют «богатый опыт» общения с врачами разных специальностей, подвергаются обследованиям и нередко оперативным вмешательствам, могут успешно манипулировать близкими людьми, врачами.

Соматические симптомы соматоформных расстройств могут быть чрезвычайно разнообразными, и являются проявлениями вегетативных дисфункций со стороны разных висцеральных органов. Это кардиальные – нарушения ритма, карди-

алгии, то есть те симптомы, которые мы ошибочно называем нейроциркулярной дистонией, сосудистые – зябкость пальцев, головокружение, пульмональные – гипервентиляционный синдром, урогенитальные – дизурия и синдром раздраженного мочевого пузыря, наконец, это гастроэнтерологические симптомы.

Клинические формы желудочно-кишечных вегетативных дисфункций:

- Кардиоспазм
- Синдром билиарной дисфункции
- Синдром неязвенной диспепсии
- Синдром раздраженного кишечника

СИНДРОМ НЕЯЗВЕННОЙ ДИСПЕПСИИ

проявляется периодически возникающими болями в животе, не связанными с физической нагрузкой и не купирующимися в течение 5 минут, дискомфортом и тошнотой [6]. Симптомы сочетаются с чувством тяжести, давления, переполнения после еды, отрыжкой, металлическим вкусом во рту, снижением аппетита. Больных также беспокоит усиленная перистальтика кишечника, склонность к диарее.

Очень характерная деталь – несмотря на то, что заболевание значительно снижает качество жизни пациентов, их социальная активность не нарушается. Более чем у половины больных находят признаки тревожно-депрессивного расстройства [10]. Выделяют несколько вариантов неязвенной диспепсии: язвенноподобный, рефлюксopodobный и диспептический.

Язвенноподобный имитирует симптомы язвенной болезни, для рефлюксopodobного характерны частые изжоги и боли, локализующиеся в эпигастральной области и за грудиной. Диспептический вариант проявляется тошнотой, отрыжкой, метеоризмом, непереносимостью некоторых видов пищи.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК)

СРК является наиболее частой гастроэнтерологической маской депрессии [5,6]. Синдром раздраженного кишечника характеризуется болями в животе и расстройством функции кишечника без снижения аппетита и массы тела. У значительного числа больных помимо депрессии находят и симптомы тревожно-фобического расстройства. Для диагностики синдрома раздраженного кишечника разработаны международные критерии, так называемые Римские критерии II [8,9].

РИМСКИЕ КРИТЕРИИ II

В течение 12 недель в году:

1. Абдоминальная боль (или дискомфорт), которая имеет две из трех особенностей:

- уменьшается после дефекации
- ассоциируется с изменением частоты актов дефекации

2. Симптомы, длящиеся более 25% времени суток:

- изменение частоты актов дефекации (более 3-х раз в день или менее 3 раз в неделю)

- изменение консистенции кала (твердый, «овечий» или жидкий, водянистый)
- нарушение акта дефекации (напряжение при дефекации, императивные позывы к дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника)
- выделение слизи с калом
- вздутие или чувство распирания в животе

Выделяют три варианта синдрома раздраженного кишечника: с преобладанием диареи, с преобладанием запоров и преобладанием болей и метеоризма (алгическая форма). Перечисленные критерии не являются строго специфичными. Необходимо отметить ряд клинических особенностей, которые делают диагноз синдрома раздраженного кишечника весьма вероятным:

- Длительное течение заболевания без заметного прогрессирования
- Сочетание жалоб с головными болями, нарушением сна, ощущением кома при глотании и другими вегетативными нарушениями
- Изменчивый характер жалоб
- Отсутствие болей и кишечных расстройств в ночное время
- Отсутствие серьезных симптомов (лихорадка, примеси крови в стуле, анемии, повышения СОЭ)

Синдром раздраженного кишечника – это диагноз исключения подразумевающий тщательное обследование больного с выполнением клинического и биохимического анализов крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, колоноскопию, при необходимости прицельную биопсию, компьютерную томографию.

В целом следует отметить, что установление диагноза соматоформного расстройства представляет непростую задачу, и требует от врача терпения, умения и знания определенной техники проведения анализа. Помимо обнаружения симптомов, необходимо выяснить представление больного о своем заболевании и осторожно, но настойчиво уточнить подробности анамнеза. Провести тщательный анализ полученных данных и ориентироваться на следующие признаки:

- Множественные симптомы не похожие на известные соматические заболевания
- Несколько необычно поведение пациента, то есть, возможно, что диагноз дает ему какие-то привилегии или позволяет манипулировать родственниками, или получить группу инвалидности
- Наличие желудочно-кишечных симптомов, как правило, сочетается с другими вегетативными дисфункциями, кардио-респираторным синдромом или дизурическим
- Наблюдается диссоциация между выраженностью симптомов и общим хорошим самочувствием.

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно «Руководству по психическим расстройствам в медицинской практике» (ВОЗ), лечение большинства соматоформных расстройств должно осуществляться врачами первичной медицинской сети, то есть в территориальных поликлиниках. Это подразумевает своевременность оказания помощи и связано с тем, что большинство

больных имеют предубеждения для обращения к специалистам психиатрам. Фармакотерапия соматоформных расстройств должна включать комплексное назначение препаратов, влияющих на функцию кишечника и психофармакологических средств, в частности антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков и ноотропов.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Мета-анализ, проведенный английскими исследователями показал, что применение антидепрессантов наряду со снижением уровня депрессии и тревоги уменьшает выраженность кишечных симптомов [7]. Учитывая необходимость длительной многомесячной терапии и достаточно высокую частоту побочных эффектов, препараты рекомендуют назначать в более низких дозировках, чем обычно применяют в психиатрии и это относится не только к антидепрессантам. Применяют классические антидепрессанты – необратимые ингибиторы MAO и трициклические антидепрессанты (амитриптилин, портриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.).

Трициклические антидепрессанты рассматриваются как наиболее изученные и надежные средства, хотя в ряде случаев их применение сопровождается побочными эффектами. Они могут вызывать гипотензию, тахикардию, нарушения сердечного ритма, головокружения, седацию, запоры, тошноту, рвоту, кожный зуд, крапивницу, увеличение массы тела, сексуальную дисфункцию. Этим побочным действиям лишены препараты 2-го поколения – селективные и обратимые ингибиторы норадреналина (мапротилин, миансерин) и серотонина (флуоксетин, циталопрам, сертралин, флувоксамин). Спектр терапевтической активности каждого препарата включает тимоаналептическое (антидепрессивное), седативное и стимулирующее действие. В зависимости от преобладания того или иного влияния выделяют антидепрессанты-седатики, антидепрессанты-стимуляторы и антидепрессанты сбалансированного действия. Антидепрессанты-седатики показаны при лечении депрессий, сопровождающихся тревогой, страхом, возбуждением. К ним относятся: альпразолам, амитриптилин, миансерин, флувоксамин. Антидепрессанты-стимуляторы (бупропион, имипрамин, флуоксетин) назначают при состояниях с психомоторной заторможенностью. Антидепрессантами сбалансированного действия являются кломипрамин, мапротилин, сертралин и тианептин.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Известен многолетний и весьма успешный анамнез применения сульпирида (эглонила) в гастроэнтерологии.

АНКСИОЛИТИКИ

Учитывая, что при всех видах соматоформных расстройств, присутствует тревожно-фобические симптомы, применение анксиолитиков имеет особую значимость. Классическими анксиолитиками являются производные 1,4-бензодиазепина: диазепам, клоназепам, флурозепам, лоразепам, альпразолам, оксазепам, медазепам, нитразепам, флунитразепам. Они эффективно устраняют страх,

тревогу, панику, нервное напряжение.

Наряду с несомненными достоинствами бензодиазепины имеют и серьезные недостатки. При их приеме может развиваться мышечная слабость и дневная сонливость, так называемая поведенческая токсичность, что значительно затрудняет умственную и физическую работоспособность. Выраженность анксиолитического эффекта бензодиазепинов зависит от индивидуально-типологических особенностей личности [4]. Немаловажно, что они вызывают лекарственную зависимость. Применение этих препаратов рекомендуют ограничивать коротким курсом (не более 7-14 дней). Однако соматоформные расстройства – многомесячные страдания, требующие длительной терапии, поэтому очень актуален поиск более безопасных и менее токсичных средств. В этом плане особый интерес вызывает анксиолитик АДАПТОЛ. Препарат обладает своеобразными фармакологическими свойствами, ингибируя активные формы кислорода, он тормозит перекисное окисление липидов и белков при оксидантном стрессе, и оказывает мембраностабилизирующее действие. Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что АДАПТОЛ уменьшает в мозге количество норадреналина и глутамата, вызванное стрессом и увеличивает содержание серотонина и ГАМК, то есть медиаторов тормозной системы мозга. Именно этим обусловлено стресспротективное и вегетостабилизирующее действие препарата. И при этом он не токсичен, являясь бициклическим производным мочевины, АДАПТОЛ близок к естественным метаболитам и может применяться на протяжении длительного времени, не вызывая побочных действий.

ПСИХОТЕРАПИЯ

Психотерапия – важное дополнение к фармакотерапии соматоформных расстройств, она помогает больным приобрести навыки эмоциональной саморегуляции и более эффективно справляться с кризисными ситуациями. В идеале ее должен проводить психиатр хорошо знающий особенности гастроэнтерологической патологии.

Наиболее научно обоснованы три вида психотерапии: психодинамическая, поведенческая и когнитивная. Основой психодинамической терапии является врачебная помощь больному в самоанализе и осознании внутреннего бессознательно-го конфликта и пути к его конструктивному разрешению. Поведенческая терапия направлена на разрешение и выявление текущих проблем пациента и определенных поведенческих симптомов (пассивность, отказ от удовольствия, монотонный образ жизни, изоляция от окружающих, невозможность планирования и осуществления целенаправленной деятельности), устранения их путем «перевоспитания». Цель когнитивной психотерапии – борьба с «негативным мышлением» и формирование реалистичного и оптимистичного взгляда на мир и свое место в этом мире.

В заключение, следует еще раз обратить внимание на важность правильного выбора врачами-интернистами тактики оказания помощи больным с соматоформными расстройствами и их гастро-

энтерологическими проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний // Российский медицинский журнал.- 1998.- №2.-С.43-49.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение./ Под. ред. А.М. Вейна. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. - 752 с.
3. Громов Л., Дудко Е. «Типичные и «атипичные» транквилизаторы//Вісник фармакології та фармації.- 2003.-№10.-С. 11-17
4. Середенин С.Б. Фармакологическая регуляция эмоционально-стрессовых реакций// Вестн.Росс. Академии мед. наук.-2003.-№12.-С.35-37
5. Черненко В.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики, клиники и лечения//Doctor 2002.-№2.-С.15-19
6. Шептулин А.А. Современный алгоритм диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника//МРЖ.-2003.-Т.11.-№14
7. Clouse R.E., Lustman P.E. Antidepressants for IBS //Irritable bowel syndrome (ed M. Camilleri, R.C. Spiller).- London, 2002.-P.151-160
8. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders/ Drossman D.A., Corazziari E.C., Talley N.Y. et al.-2 nd ed. McLean VA: Degnon Associates.-2000
9. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Rom II: a multinational consensus on functional gastrointestinal disorders//Gut.-1999.-Vol.-45.-suppl.II.-P.1-5
10. Garakani A., Win T. , Virk S. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. //Am.J.Ther. - 2003.-v.10(1).-P.B

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

И.Н.Скрыпник¹, А.В.Невойт¹, О.В.Берук²

1-ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» МОЗ Украины, (г. Полтава)

2-Институт геронтологии АМН Украины, (г. Киев)

Вступление

Гастроэнтерологические заболевания часто сопровождаются непсихотическими пограничными состояниями, прежде всего, невротическими и вегетативными расстройствами. Это может создавать дополнительные сложности для врача общей практики семейной медицины, терапевта, гастроэнтеролога в выборе адекватного медикаментозного лечения, приводить к снижению эффективности традиционно назначаемых рутинных медикаментозных комплексов, ухудшать качество жизни данной категории больных. При этом использование традиционных психофармакологических препаратов (типичных транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов) не всегда оказывается возможным вследствие возникновения ряда нежелательных побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий, формирования медикаментозной зависимости или развития резистентности при длительном назначении, а при условии короткой продолжительности приема – частого рецидива соответствующей симптоматики [1, 10].

С другой стороны, важность оценки и коррекции вегетативного статуса при лечении данной категории больных обусловлены тем, что именно состояние вегетативной нервной системы определяет ряд клинических проявлений со стороны органов пищеварения, оказывает значительное влияние на иммунную систему и резистентность организма. Появление дезинтегративных и дезадаптивных реакций в ее работе, изменение тонуса ее симпатического и парасимпатического отделов и преобладанием тонуса одного из отделов оказывают неблагоприятное воздействие на секреторные, моторные и репаративно-регенераторные процессы в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 6, 8].

С учетом современных взглядов на основные патогенетические механизмы «органных неврозов» – соматоформных расстройств в рамках нейродинамической и психодинамической парадигмы, которые объясняют возникновение функциональных расстройств деятельности внутренних органов нарушенными кортико-висцеральными взаимоотношениями и патологическим смещением с последующей трансформацией психической энергии в «энергию иннервации» соответственно, фармакотерапия данных состояний предполагает использование, в первую очередь, противотревожных препаратов - анксиолитиков [2, 9].

В общемировой практике эти состояния рассматриваются в русле психогенно-конституциональных расстройств, диагностируются и курируются психиатрами и психотерапевтами [9]. Особенностью современной медицинской практики в Украине можно считать то, что большая часть пациентов с данными нарушениями продолжают лечение в общесоматической сети, а при наличии заболеваний органов пищеварения наблюдаются врачом-гастроэнтерологом.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и переносимость анксиолитического препарата адаптол («Олайнфарм», Латвия) у больных с заболеваниями органов ЖКТ с соматоформной вегетативной дисфункцией в условиях лечения «терапевтический стационар – амбулаторный поликлинический этап».

Объект и методы исследования

Обследовано 68 больных с заболеваниями органов ЖКТ с наличием вегетативной дисфункции в возрасте от 16 до 65 лет, средний возраст $34 \pm 5,7$ лет, женщин – 51 (75%). Исключались больные с признаками аффективной патологии (эпизоды депрессии/мании), органического поражения центральной нервной системы, зависимости от психоактивных веществ, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Вегетативная дисфункция выявлялась путем интервьюирования обследуемых с использованием анкет, разработанных Вейном А.М. [2]: «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений». Оценка эмоционально-личностных особенностей проводилась путем тестирования по личностной шкале проявления тревоги – опросник Тейлора [8]. Повторные опросы проводились в динамике (каждые семь дней) и после лечения. В зависимости от типов выявленных симптомов обследуемые были распределены на группы: I группа – 33 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией верхних отделов ЖКТ – неязвенной диспепсией, дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди по гипотоническому-гипокинетическому типу; II группа – 35 больных с соматоформной вегетативной дисфункцией нижних отделов ЖКТ – синдромом раздраженного кишечника (СРК). Из общего числа больных проявления вегетативной дисфункции определялись

на фоне заболеваний органов ЖКТ в стадии стойкой/нестойкой ремиссии: 29 (42,6%) – хронический гастрит с сохраненной или повышенной кислотообразующей функцией желудка, 3 (4,4%) – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, 35 (51,5%) – хронический бескаменный холецистит, 29 (42,6%) – хронический билиарный панкреатит, 12 (17,6%) – неалкогольный стеатогепатит, 27 (39,7%) – синдром избыточного бактериального роста. Структура сопутствующих заболеваний: нейроциркуляторная дистония – 18(26,5%) больных; гипертоническая болезнь I/II стадия – 11(16%) больных; а также ИБС: кардиосклероз атеросклеротический, стенокардия напряжения I/II функциональный класс – 3 (4%) больных; ревматическая болезнь сердца – 1 (1,5%) больной; хронический пиелонефрит – 3 (4%) больных.

Всем больным на фоне основной индивидуальной терапии назначался адаптол в суточной дозе 1000 мг в два приема утром и вечером после еды на протяжении 4-х недель. Исследование проводилось как открытое, плацебо-контролируемое: в зависимости от использования препарат/плацебо больные распределялись на подгруппы Ia (n=23) и Ib (n=10), IIa (n=25) и IIб (n=10). Больные в подгруппах Ib и IIб (контроль) получали плацебо.

Назначение адаптола как препарата выбора обусловлено широким спектром психотропного влияния – дневной транквилизатор с выраженной анксиолитической активностью; а также отсутствием побочных эффектов и высоким профилем безопасности, т. к. по химической структуре, являясь бициклическим соединением двух молекул мочевины (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазобицикло (3,3,0) октадион-3,7), он близок к естественным метаболитам пуринового обмена. Механизм действия препарата обусловлен проникновением действующей субстанции через гематоэнцефалический барьер с последующим воздействием на структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный на фоне физического и психического переутомления, улучшение умственной и физической работоспособности при условии их снижения, антигипоксический, анальгетический и, как суммация вышеперечисленного, увеличение адаптогенной активности, антистрессовое и стресспротекторное действия. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Поскольку вегетативная дисфункция как бионейропсихосоциальное состояние наблюдается прежде всего у социально активного контингента больных, важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития

синдрома отмены. Благодаря химической инертности, отсутствию образования активных метаболитов и кумуляции (90% введенной дозы выводится из организма в неизменном виде преимущественно с мочой на протяжении суток), клинически значимого взаимодействия с другими препаратами адаптол может назначаться вне зависимости от фармакотерапии основного и сопутствующих заболеваний. Дополнительные преимущества использования адаптола: отсутствие токсичности, хорошая переносимость, простота схемы лечения – обуславливают увеличение комплаенса между пациентом и врачом [3-5, 7].

Другие психотропные и седативные препараты не применялись.

Результаты исследования и их обсуждение

До лечения у всех больных сумма баллов, в соответствии с проведенным опросом и осмотром по методике Вейна составила от 18 до 55 и от 30 до 65 баллов соответственно, что свидетельствовало о наличии вегетативной дисфункции. Наличие гастроэнтерологических жалоб, не подтвержденных в ходе обследования соматическими отклонениями от нормы, давали возможность утверждать о соматоформном характере имеющихся расстройств. Из общего числа больных: 55 (80,9%) имели высокий уровень тревожности; 5 (7,4%) – очень высокий; 8 (11,7%) – средний, из которых 5 – с тенденцией к высокому уровню. При этом у 33 (48,5%) отмечалось превалирование социальной напряженности, у 28 (41%) – нейрогенной; у 62 (91%) в анамнезе отмечались актуальные психотравмирующие ситуации, которые в ряде случаев принимали трудноразрешимый характер или формировались по типу каскада стрессов. Преваляровали конфликты, связанные с профессиональной деятельностью и семейные (бытовые) проблемы. Вышеуказанные факторы имели большое значение в формировании личностных расстройств тревожного характера и вегетативной дисфункции, что подтверждало обоснованность необходимости назначения медикаментозного лечения данным пациентам с включением в комплекс адаптола.

В ходе исследования при формализованной оценке как психометрических, так и клинических критериев установлено, что в основных подгруппах Ia и IIa, получавших в комплексной терапии адаптол, наблюдался достоверный положительный ответ ($p < 0,05$) на лечение, что выражалось в редукции соответствующих жалоб и уровня тревожности (рис. 1, 2, 3).

При оценке скорости наступления клинического эффекта адаптола следует отметить, что высокий темп редукции симптоматики и достоверное «расхождение кривых» с подгруппами плацебо отмечались к концу первой/на второй неделе лечения (рис. 1, 2). Это возможно объясняется особенностями реализации механизмов действия препарата: время, необходимое для непосредственного воздействия на субстрат – на структурно-функциональные элементы нейронов. В целом итоговая интегративная оценка по всем параметрам опроса

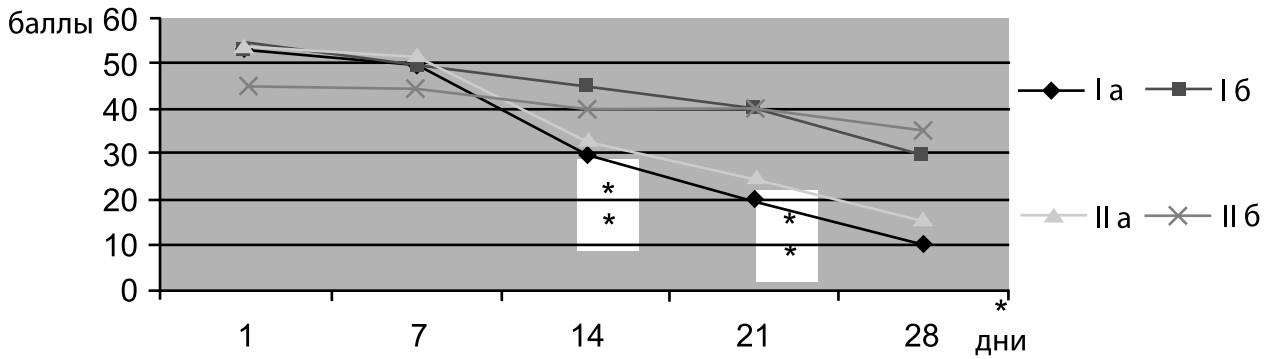


Рис. 1. Редукция суммы баллов при опросе по Вейну в динамике лечения адаптолом по сравнению с плацебо;

* – достоверное отличие ($p < 0,05$) показателей в динамике лечения между основными подгруппами и плацебо

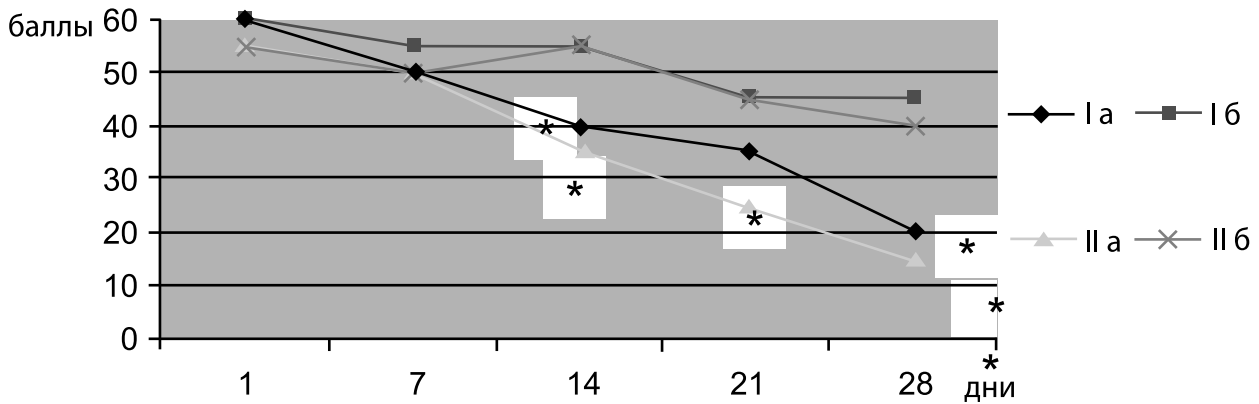


Рис. 2. Редукция суммы баллов при осмотре по Вейну в динамике лечения адаптолом по сравнению с плацебо

* – достоверное отличие ($p < 0,05$) показателей в динамике лечения между основными подгруппами и плацебо

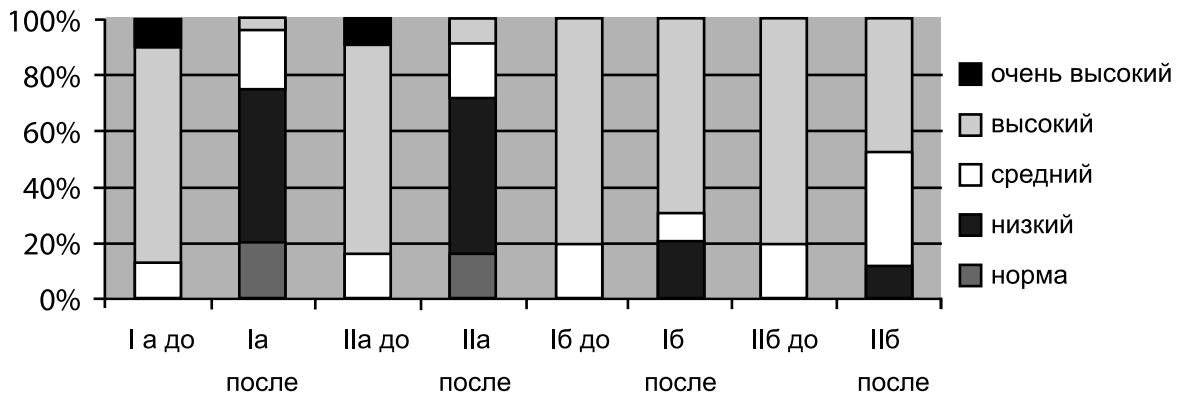


Рис. 3. Редукция уровня тревожности по шкале Тейлора при лечении адаптолом по сравнению с плацебо

и осмотра по Вейну, тестирования по Тейлору показала клиническую эффективность адаптола. При этом стабильно хороший результат/нормализация получен у 21,8% и 16%, значительное улучшение – у 52,2% и 56%, улучшение – 4,3% и 8% случаев в основных подгруппах Ia и IIa. К концу лечения случаев нон-респондентов в основных подгруппах зарегистрировано не было. Достоверного положительного ответа на лечение в подгруппах плацебо при проведении интегративной итоговой оценки не установлено.

Оценка переносимости свидетельствует об оптимальном соотношении эффективности и безопасности. В основных Ia и IIa подгруппах 41 (85,4%)

больных оценили переносимость приема адаптола как «очень хорошую», 7 (14,6%) – как «хорошую». В ходе терапии адаптолом побочных эффектов отмечено не было. Коррекция дозы препарата в ходе лечения не производилась.

В основных Ia и IIa подгруппах доля респондентов, преодолевших рубеж 50% редукции симптоматики по основным шкалам и имеющих терапевтический ответ в виде стабильного улучшения состояния с уменьшением или устранением соматоформной вегетативной дисфункции, составляла 74% и 72% соответственно и клинический ответ у пациентов обеих групп достоверно отличался от показателей в группах плацебо.

Выводы:

1. Препарат адаптол у больных с заболеваниями органов ЖКТ в сочетании с соматоформной вегетативной дисфункцией характеризуется высоким уровнем клинической эффективности, проявляя выраженный вегетостабилизирующий и анксиолитический эффекты.

2. Фармакотерапия адаптолом характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Полученные результаты могут иметь практическое значение для всех врачей соматического профиля, поскольку психофармакологические свойства адаптола позволяют рассматривать его как практически «идеальный» препарат для использования на этапах «соматический стационар – амбулаторное лечение» в качестве психофармакологического средства для терапии вегетативных и невротических расстройств.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется более глубокое изучение механизмов действия препарата, в частности возможности влияния на характер течения иммунных процессов в организме человека на различных стадиях стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. - 2004. - №5-6. - С 28-32.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. - Москва: Медицина, 2005 - 740 с.
3. Громов Л., Дудко Е. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісник фармакології та фармації. -2003.-№10. -С.11-17.
4. Громов Л.О., Беленічев І.Ф., Дудко О.Т. Порівняльна антиоксидантна активність адаптолу // Ліки. - 2004. -№1-2. - С. 99-102.
5. Зимакова И.Е., Карпов А.М. Применение мебекара в клинической практике: Метод. рекоменд. - 1989. - 36с.
6. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади:діагностика та лікування. - Вінниця: ТОВ «Консоль», 2005. - 32 с
7. Кузнецова Л.В. Применение адаптола при вторичных иммунодефицитах // Ліки. - 2002. - №5-6. - С. 111-116.
8. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарук А.В. Методы диагностики вегетативной дисфункции // Укр. мед. часопис. - 2000. - №2. - С. 89-94.
9. Михайлов Б.В. Соматоформные расстройства / Medicus Amicus. - 2005. - №6. - С. 5-6.
10. Свінцицький А.С., Лакоташ В.П. Застосування адаптолу в лікуванні передменструального синдрому //Ліки. -2003. - №1-2. -С. 121-127.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ТА МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ «АДАПТОЛОМ»

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, Е.Г. Манжалій

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: виразкова хвороба, вегетативна дисфункція, психоемоційні порушення, варіабельність серцевого ритму, «Адаптол».

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) залишається надзвичайно поширеною як в Україні, так і в більшості країн світу. В нашій країні за останні 10 років захворюваність на ВХ ДПК зростає [6]. Чимало авторів виразкову хворобу розглядають як соматичну патологію, посилену тривожними, тривожно-фобічними та іншими психічними розладами або дубльовану атрибутивними соматоформними розладами [4, 5]. Проблема спрямованої фармакологічної корекції комплексу порушень у хворих на ВХ ДПК набуває особливої актуальності. Вивчення змін структури ритму серця має значення для патогенетичного лікування терапевтичних захворювань, прогнозування їхнього подальшого перебігу [1-3].

Мета роботи: вивчити вплив «Адаптолу» на спектральні показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на ВХ ДПК з наявністю психоемоційних та вегетативних порушень.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 «гелікобактерасоційованих» хворих на ВХ ДПК (середній вік — 48,3 року \pm 11,8 роки) та 12 здорових осіб контрольної групи. До основної групи увійшли 30 хворих, які в комплексному лікуванні отримували внутрішньо препарат «Адаптол» (анксиолітик мебікар) виробництва компанії АТ «Олайнфарм» (Латвія) по 500 мг двічі на добу протягом 4 тиж. 18 хворих з групи порівняння отримували базисну терапію (кларитроміцин по 500 мг двічі на добу, амоксицилін по 1000 мг двічі на добу та метронідазол по 500 мг двічі на добу) та плацебо (імітація таблеток «Адаптолу»).

Хворих обстежили до і після лікування за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів. 24 год до дослідження хворі утримувалися від вживання кави, спиртних напоїв і лікарських препаратів, що впливають на структуру ВСР. Кардіоінтервалографію проводили в стані спокою в один і той самий час, в одному і тому ж самому положенні протягом 5 хв з подальшим проведенням комп'ютерного спектрального аналізу результатів та статистичною обробкою даних.

Результати та їхнє обговорення

У процесі дослідження початкового вегетативного статусу у хворих на ВХ ДПК виявлено значні порушення вегетативного балансу. За даними анкетування, у 96,3 \pm 3,43% хворих виявлено ознаки вегетативної дисфункції: порушення периферичного кровообігу та терморегуляції, цефалгії, психоемо-

ційну лабільність, порушення сну, зниження толерантності до фізичних навантажень та підвищену метеочутливість. Під час об'єктивного обстеження у 24 хворих (40,38% \pm 6,89%) виявлено підвищену пітливість, у 21 (36,69% \pm 4,35%) — патологічний дермографізм (переважно симпатикотонічного типу), у 16 (22,38% \pm 4,23%) — гіпервентиляційний синдром. Під час оцінки показників кардіоінтервалографії в стані спокою та дихальної проби, психомоторного тесту в хворих на ВХ ДПК отримано такі результати вегетативного впливу на серцево-судинну систему: у 67,34 \pm 5,34% обстежених виявлено ознаки симпатикотонії, у 14,30 \pm 3,28% — парасимпатикотонії, у 18,26 \pm 3,77% — стан еутонії. У здорових людей фазова структура серцевого ритму розподілялася таким чином: у 63,59 \pm 6,38% — еутонія, у 22,18 \pm 6,37% — парасимпатикотонія, у 14,23 \pm 8,88% — симпатикотонія.

У здорових людей фазова структура ВСР у стані спокою була такою: VLF (наднизькочастотна компонента спектра) — у 22,65 \pm 6,79%, LF (низькочастотна) — у 44,40 \pm 7,10%, HF (високочастотна) — у 32,95 \pm 4,82%. Під час аналізу показників хвильової структури серцевого ритму в стані спокою в хворих на ВХ ДПК виявлено дисбаланс частотних компонент: переважання в структурі серцевого ритму показника VLF — у 44,45 \pm 4,83% хворих та зменшення середньо- та високочастотної компонент — у 24,93 \pm 5,74% та 30,62 \pm 5,23% хворих відповідно (рис. 1). Це свідчить про перевагу активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС), послаблення активності барорефлексу та парасимпатичних впливів на серце та судини.

Під впливом лікування у хворих основної групи зменшилися клінічні вияви головної хвороби. За даними кардіоінтервалографії, спостерігалася позитивна динаміка з боку вегетативної регуляції

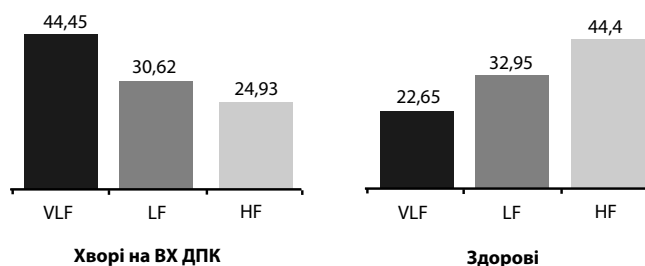


Рис. 1. ВСР у хворих на ВХ ДПК та здорових осіб, %
Різниця значень усіх компонент спектру між хворими та здоровими достовірна ($P < 0,05$).

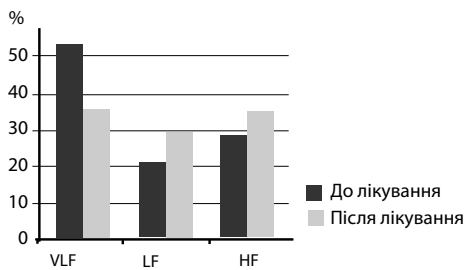


Рис. 2. Зміни показників кардіоінтервалографії під впливом комплексного лікування з уведенням «Адаптолу» в хворих на ВХ ДПК. Різниця значень усіх компонентів спектру до та після лікування достовірна ($P < 0,05$).

серцево-судинної системи (рис. 2), а саме — зниження симпатичної активності (зменшення потужності VLF від $52,68 \pm 5,76\%$ до $34,78 \pm 3,87\%$; ($P < 0,05$)) та збільшення парасимпатичної активності (збільшення потужності HF від $28,50 \pm 1,92\%$ до $32,69 \pm 3,56\%$; ($P < 0,05$)). Помічений істотний вплив на барорефлекторну регуляцію (збільшення потужності LF від $21,34 \pm 2,08\%$ до $27,32 \pm 1,98\%$; Стабільний позитивний ефект у хворих основної

Під впливом «Адаптолу» у хворих зменшувалася симпатикотонія, збільшувалася парасимпатична активність та посилювалися барорефлекторні впливи на серце і судини. Отже, «Адаптол» можна вважати препаратом вибору для корекції психосоматичних порушень у хворих на ВХ ДПК, оскільки він має поєднаний системний (регуляторний) і клітинний (мембранний) впливи, забезпечуючи широкий вегетостабілізуювальний ефект.

Висновки

У хворих на ВХ ДПК виявлено високу частоту ознак вегетативної дисфункції, яка виявляється переважанням активності симпатичного відділу ВНС та послабленням барорефлекторних впливів.

У хворих на ВХ ДПК «Адаптол» виявляє вегетонормалізувальний та вегетокорегувальний ефекти, очевидно, зумовлені впливом на нейрогуморальні механізми регуляції, поліпшення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, сприяє підвищенню ефективності лікування виразкової хвороби.

Таблиця. Динаміка показників психологічної сфери хворих на ВХ ДПК під впливом лікування «Адаптолом» та плацебо

Характерні особливості	«Адаптол» + базова терапія				Плацебо + базова терапія			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Тривожність	19	63 ± 13	10	33 ± 9*	7	38 ± 10	5	28 ± 8*
Фрустрація	17	57 ± 12	10	33 ± 9*	8	44 ± 10	7	39 ± 10
Агресивність	20	67 ± 13	12	40 ± 10*	9	50 ± 11	7	40 ± 10
Ригідність	15	50 ± 11	13	43 ± 10	11	61 ± 12	8	44 ± 10*

Примітка.* $P < 0,05$.

групи супроводжувався суб'єктивним поліпшенням загального стану (послабленням або зникненням відчуття неспокою, внутрішньої емоційної напруги, роздратування) та об'єктивно — частішим і швидшим загоєнням виразкового дефекту, ніж у групі порівняння, позитивною динамікою показників психологічної сфери (таблиця).

Переносність «Адаптолу» всіма хворими була задовільною, побічних ефектів не помічено. За хімічною структурою цей препарат близький до природних метаболітів організму (сечовини, пуринів). Його молекула складається із двох метильованих молекул сечовини, що визначає дуже низьку токсичність препарату. Легко проникаючи через гемато-енцефалічний бар'єр, «Адаптол», маючи нейротропні властивості, впливає на нейромедіаторні системи мозку, різноманітні структурно-функціональні елементи нейронів, переважно гіпоталамуса і лімбічної системи, тобто провідних центрів регуляції вегетативних функцій. Цей препарат є агоністом ГАМК-А рецепторів небензодіазепинового локусу, що зумовлює, на відміну від бензодіазепинів, м'яку транквілізуювальну дію, дає змогу уникнути пригнічувальної та міорелаксувальної дії.

ЛІТЕРАТУРА

- Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії нейроциркуляторної дистонії // Ліки.— 2005.— № 1—2.— С. 1—4.
- Коваленко В.Н., Несукай О.Г., Дмитриченко Є.В. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію // Ліки.— 2005.— № 1-2.— С. 118—124.
- Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. // Гастроэнтерология.— 2001.— Вып. 32.— С. 3—6.
- Опарин А.А. Психосоматические расстройства как маркеры определения прогноза и тяжести течения язвы двенадцатиперстной кишки у студентов // Гастроэнтерология.—2005.— № 1 (21).— С. 16—18.
- Фирсова Л.Д. Особенности психической сферы больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на разных стадиях заболевания // Тер. арх.— 2003.— № 2.— С. 21—23.
- Філіпов Ю.О., Шмігель З.М., Костельнікова Г.П. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків // Гастроэнтерология.— 2001.— Вып. 32.— С. 3—6.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ «АДАПТОЛОМ»

Т.Д. Никула, В.А. Мойсеенко, Э.Г. Манжалий

У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с наличием психоэмоциональных и вегетативных нарушений выявлена высокая частота признаков вегетативной дисфункции, которая проявляется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и ослаблением барорефлекторных влияний. «Адаптол» позитивно влияет на состояние регуляторных систем организма, способствует повышению эффективности лечения язвенной болезни.

THE HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ULCER DISEASE AND OPPORTUNITY OF VEGETATIVE DYSFUNCTION CORRECTION WITH ADAPTOL

T.D. Nykula, V.O. Moiseyenko, E.H. Manzhaliy

The patients with duodenal ulcer disease and signs of psycho-emotional and vegetative dysfunction the high rate of the signs of vegetative dysfunction has been revealed. This dysfunction manifests as the prevalence of activity of sympathetic part of vegetative nervous system and weakening of baroreflexive effects. The positive effects of Adaptol on the state of organism's regulatory systems have been shown; this agent promotes the increase of the efficiency of ulcer disease treatment.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Хисматуллина Г. Я., Волевач Л. В., Хакамова Г. А., Быченкова М. А.

Psychoemotional Problems in Patients with Biliary Tract Disorders: Current Options for Management

G. Ya. Khismatullina, L. V. Volevach, G. A. Khakamova, M. A. Bychenkova

Изучена терапевтическая эффективность препарата Адаптол у пациентов с заболеваниями билиарной системы. Показано, что включение в комплексную терапию Адаптола в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 4 недель у данного контингента больных оказывает выраженный терапевтический эффект в виде снижения уровня депрессии, улучшения самочувствия, уменьшения интенсивности жалоб психосоматического характера, повышает адаптационные возможности и стрессоустойчивость организма, способствует повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: билиарная система, Адаптол, психоэмоциональные нарушения.

The authors evaluated the efficacy of Adaptol in patients with disorders of the biliary tract. The study showed that Adaptol 500 mg bid for 4 weeks as a component of multimodal therapy in this patient population produces an evident therapeutic effect. It decreases levels of depression, improves patients' well-being, alleviates psychosomatic complaints, enhances adaptive capacity and stress tolerance, and ameliorates the quality of life.

Key words: biliary tract, Adaptol, psychoemotional problems.

В настоящее время в связи с бурным ростом числа стрессовых воздействий большое значение в возникновении и развитии болезней приобретают эмоциональная сфера и особенности личности человека. В последние годы в медицинской литературе все чаще поднимается проблема психосоматических нарушений. Это обусловливается тем, что 15-50% больных с соматическими жалобами нуждаются в серьезной коррекции психоэмоционального состояния. Роль отрицательных эмоциональных воздействий (острых, хронических, длительных стрессовых факторов) в этиологии и патогенезе заболеваний органов пищеварения на протяжении многих лет подчеркивалась терапевтами, а также психологами и психиатрами. Большинство пациентов с болезнями органов пищеварения имеют различные варианты тревожных состояний и нуждаются в их коррекции [2, 3].

Для купирования вегетативных проявлений и лечения тревожных расстройств широко используют транквилизаторы, снижающие уровень тревожности, раздражительности. Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, в последние годы чаще применяют небензодиазепиновые, так называемые атипичные, транквилизаторы, к которым относится препарат Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7). Адаптол оказывает умеренное транквилизирующее воздействие и практически не вызывает побочных эффектов. Бициклическая структура действующего вещества Адаптола по строению напоминает две молекулы

мочевины — естественного метаболита организма человека. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонинергических и ГАМК-ергических механизмов мозга. Терапевтические возможности препарата определяются тем, что он сочетает в себе свойства транквилизатора и нейролептика, однако не вызывает пирамидальной симптоматики, свойственной нейролептикам. Являясь транквилизатором с выраженным седативным, анксиолитическим, вегетостабилизирующим действием, Адаптол не обладает миорелаксирующим, нарушающим координацию движений и снотворным эффектами, он лишь усиливает действие снотворных средств. Транквилизирующее действие Адаптола состоит в подавлении отрицательных эмоций без влияния на положительные — это отличает его от диазепамов, при приеме которого усиливаются положительные эмоции, что может приводить к своего рода эйфории.

Таким образом, Адаптол не вызывает выраженной поведенческой токсичности и представляет собой дневной транквилизатор, позволяющий в полном объеме сохранять работоспособность. Препарат обладает успокаивающим действием, устраняет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Кроме того, в научной литературе имеются сведения о наличии у препарата адаптогенной активности, ноотропных и антиоксидантных свойств [1, 5].

Адаптол химически инертен: не взаимодействует с другими лекарственными средствами и пищей, не ведет к образованию метаболитов, выводится из организма с мочой и калом в неизменном виде. Так как препарат не накапливается в организме и не вызывает привыкания, допускаются 2-3-месячные курсы непрерывной терапии Адаптолом.

Вышеперечисленное послужило основанием для включения Адаптола в состав базисной терапии заболеваний билиарной системы, сопровождающихся психоэмоциональными нарушениями.

Цели исследования состояли в изучении психоэмоциональных особенностей и оценке клинической эффективности анксиолитического препарата Адаптол у пациентов молодого возраста с заболеваниями билиарной системы.

Материал и методы

В целях выявления психоэмоциональных особенностей пациентов с заболеваниями билиарной системы были обследованы 96 больных основной группы: 32 пациента с дисфункцией желчного пузыря по гипокинетическому типу и дисфункцией сфинктера Одди (дисфункция желчевыводящих путей — ДЖВП) и 64 — с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ). Группу контроля составили 32 человека без заболеваний желчевыводя-

щей системы (ЖВС). Возраст обследованных лиц варьировал от 18 до 35 лет. Диагноз у пациентов верифицировался с помощью клинико-функциональных методов исследования.

В обеих группах было проведено клинико-психологическое исследование по сокращенному варианту Миннесотского многомерного личностного опросника (Minnesota MultiPhasic Personality Inventory, MMPI), адаптированному Ф. Б. Березиным и соавт. (1983), — СМОЛ. Выполнено исследование уровней личностной и реактивной тревожности (ЛТ и РТ) по методике Спилбергера — Ханина (1981) [4]. Для изучения структуры тревожности обследуемые были разделены на подгруппы согласно диапазонам балльных оценок: до 30 баллов — низкая тревожность; от 31 до 45 баллов — умеренная; более 45 баллов — высокая тревожность. Для выявления и оценки степени выраженности депрессивных проявлений у обследуемых лиц применялась шкала Зунге, адаптированная Т. И. Балашовой (1981). В ходе тестирования у пациентов, набравших менее 50 баллов, констатировали отсутствие депрессии, от 50 до 59 — легкую депрессию невротического генеза (ситуативную), от 60 до 69 — субдепрессию (маскированную), 70 и более баллов — явную депрессию.

С целью оценки клинической эффективности применения анксиолитического препарата Адап-



Рис. 1. Динамика клинических характеристик в ходе лечения в первой подгруппе (базисная терапия + Адаптол), %



Рис. 2. Динамика клинических характеристик в ходе лечения во второй подгруппе (базисная терапия), %

Динамика показателей тревожности и депрессии в ходе терапии, %				
Показатели	Первая подгруппа (Адаптол), n = 32		Вторая подгруппа (базисная терапия), n = 32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Реактивная тревожность:				
низкая	34,4	62,5*	37,5	53,1
средняя	53,1	43,4	50,0	21,9*
высокая	12,5	3,1	12,5	25,0
Личностная тревожность:				
низкая	12,5	40,6**	12,5	31,2
средняя	43,4	25,0	31,3	31,2
высокая	53,1	34,3	56,3	46,8
Депрессия	15,6	—	18,8	9,4

Таблица

Примечание. Различия показателей до и после лечения статистически значимы: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,001$. Fisher's Exact.

тол у пациентов молодого возраста с заболеваниями билиарной системы 64 пациента с ХНХ, прошедшие комплексное обследование, были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения. Пациенты первой подгруппы ($n = 32$) наряду с базисной терапией получали Адаптол в дозе 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 4 недель. Вторую подгруппу ($n = 32$) составили пациенты с ХНХ, получавшие только базисную терапию: антибиотики (макролиды) по показаниям, спазмолитики, желчегонные препараты. Указанные подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в ЖВС.

Результаты

Исходно у всех пациентов с заболеваниями билиарной системы было выявлено статистически значимое повышение ЛТ и РТ ($p < 0,001$). Чаще всего у пациентов с заболеваниями ЖВС выявлялись показатели, соответствующие высокому и умеренному уровням тревожности. В подгруппе больных ХНХ лишь у 4 (6,3%) лиц отмечались низкие показатели ЛТ, что было статистически значимо реже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$); умеренная ЛТ была выявлена у 20 (31,3%) человек, высокая — у 40 (62,5%) лиц. В то же время низкий уровень РТ был отмечен у 25 (39,1%) пациентов с ХНХ, умеренный — у 35 (54,7%), высокий уровень РТ имел место только у 4 (6,3%) лиц.

В подгруппе ДЖВП низкий уровень ЛТ определялся у 2 (6,3%) лиц, умеренный — у 6 (18,8%); у 24 (75,0%) больных диагностировался высокий уровень ЛТ. У 9 (28,1%), 20 (62,5%) и 3 (9,4%) пациентов этой подгруппы были выявлены низкий, умеренный и высокий уровни РТ соответственно.

У лиц группы контроля отсутствовали высокие значения как ЛТ, так и РТ. Низкий уровень ЛТ определялся у 15 (46,9%) лиц, у 17 (53,1%) пациентов была выявлена умеренная ЛТ. В 19 (59,4%) случаях диагностировалась низкая и в 13 (40,6%) — умеренная РТ.

Выявлено, что ни один из обследуемых не имел шкальную оценку 70 баллов и выше, что указывало бы на наличие явной депрессии. Сравнение средних значений, полученных при проведении этого фрагмента исследования, позволило обнаружить статистически значимое повышение показателей уровня депрессии у пациентов с заболеваниями ЖВС: средние значения у пациентов с ХНХ составили $54,9 \pm 1,22$ балла и у лиц с ДЖВП $49,1 \pm 1,23$ балла, тогда как в группе контроля — $40,2 \pm 0,11$ балла ($p < 0,001$). Среди здоровых лиц лишь двое (6,3%) имели шкальную оценку от 50 до 59 баллов.

Таким образом, пациентам с функциональными и органическими заболеваниями ЖВС свойственны высокие показатели тревожности, что свидетельствует о напряженности механизмов реагирования на неблагоприятные факторы среды и о высоком уровне напряжения адаптационных механизмов личности. Преобладание значений ЛТ над РТ свидетельствует о доминирующей роли личностных особенностей пациентов с заболеваниями ЖВС в формировании психосоматических

изменений, тогда как ситуационная обусловленность тревоги на их общую картину практически не влияет. Установлено, что в психоэмоциональной структуре у обследуемого контингента преобладают тревожно-ипохондрические и астеноневротические изменения.

Сравнительное исследование клинической эффективности применения Адаптола у пациентов с заболеваниями билиарной системы, проведенное в параллельных подгруппах (с дополнительным назначением Адаптола и с использованием только базисного лечения), показало более выраженный эффект базисной терапии при включении в ее состав препарата Адаптол. Эффективность лечения оценивалась по изменению субъективного самочувствия пациентов. Исходно у обследованных больных первой и второй подгрупп, помимо жалоб на боли в животе (84,4 и 87,5% соответственно), тошноту (62,5 и 65,6%), плохой аппетит (40,6 и 40,6%), неустойчивый стул (18,8 и 21,9%), запоры (9,4 и 9,4%), были выявлены неспецифические жалобы на раздражительность (71,9 и 68,8% соответственно), нервозность (34,4 и 31,3%), ослабление внимания (43,8 и 46,9%), затруднение расслабления (59,4 и 59,4%), беспокойство (53,1 и 53,1%), общую слабость (71,8 и 71,8%), расстройство сна (37,5 и 37,5%), головные боли (34,4 и 34,4%), плаксивость (9,4 и 6,3%). Динамика клинических симптомов заболевания в первой подгруппе выражалась в более заметном улучшении самочувствия, что сопровождалось уменьшением интенсивности жалоб психосоматического характера ($p < 0,001$). Клинические проявления сомато-психовегетативного неблагополучия регрессировали именно у пациентов, принимавших на фоне базисной терапии Адаптол (рис. 1, 2).

Анализ показателей ЛТ и РТ по данным теста Спилбергера-Ханина и методике Зунге выявил статистически значимое снижение уровня депрессии ($p < 0,001$), а также ЛТ ($p < 0,001$) и РТ ($p < 0,05$) в первой подгруппе; во второй подгруппе значимых изменений обнаружено не было (табл.).

В целом все показатели, которые характеризуют соматическое состояние, когнитивные функции и субъективные отношения, в ходе проводимой терапии улучшились. Более выраженный клинический эффект был достигнут у пациентов, принимавших наряду с базисной терапией Адаптол в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Выводы

Адаптол, являясь современным препаратом из группы «атипичных» транквилизаторов, эффективно уменьшает психические и вегетативные проявления тревоги у больных с заболеваниями билиарной системы, не вызывая побочных эффектов многих транквилизаторов: «поведенческой токсичности» (сонливости, миорелаксации, нарушения внимания и ухудшения координации движений), формирования физической и психической зависимости, а также синдрома отмены.

Высокая клиническая эффективность и отсутствие нежелательных явлений обеспечивают комплаентность больных, повышают адаптационные

возможности и стрессоустойчивость организма, способствуют повышению качества жизни пациентов.

Заключение

Указанные свойства делают Адаптол препаратом выбора при терапии тревожных расстройств, развивающихся на фоне основного заболевания. Полученные результаты доказывают высокую клиническую эффективность препарата Адаптол у больных с психоэмоциональными нарушениями при заболеваниях билиарной системы, что позволяет рекомендовать его к применению в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С. Появилась ли альтернатива бензодиазепинам?// Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 2. С. 2-3.
2. Нуллер Ю. Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 2. С. 4-6.
3. Симаненков В. И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике / В. И. Симаненков, Ю. П. Успенский// Медлайн экспресс. 2006. Т. 187. № 4. С. 3-7.
4. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л., 1979. 68 с.
5. Чутко Л. С. Лечение Адаптолом тревожных расстройств при школьной дезадаптации// Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 2. С. 45-49. В

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДАПТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

к.м.н. Качук М.В., Музыченко А.П.

Белорусский государственный медицинский университет

Психогенные факторы часто играют ключевую роль в развитии многих кожных заболеваний. Взаимосвязь между центральной нервной системой и кожей обусловлена их общим эмбриональным происхождением. Часто психогенные факторы являются триггерами манифестации или обострения заболевания. В то же время дерматологическая патология нередко является причиной психоэмоциональных расстройств. В дерматологической практике существует ряд хронических заболеваний, в возникновении и рецидивировании которых несомненна роль психогенных воздействий. Чувство тревоги и депрессия, по мнению некоторых авторов, являются наиболее частой реакцией на кожное заболевание. В то же время ряд авторов подчеркивают роль конституциональной предрасположенности: хронические дерматозы могут заострять аномальные особенности, приводя к декомпенсации имеющегося расстройства личности [1, 5].

Вместе с тем развитие психических расстройств на фоне хронических дерматозов зависит главным образом и от локализации высыпаний. Наибольшая доля психогений выявляется среди женщин с поражением открытых участков кожи [2]. Также прослеживается взаимосвязь характеристики кожных (локализация, выраженность, распространенность, наличие зуда) и психопатологических (структура и тяжесть) проявлений [3, 4].

Психосоматические заболевания, по данным разных исследователей, составляют от 14 до 18% всех дерматозов [5]. К ним относятся псориаз, атопический дерматит, экзема, хроническая крапивница, алопеция, красный плоский лишай, угревая болезнь, розацеа, витилиго и др. Удельный вес этих заболеваний достаточно велик и, несмотря на то, что большинство этих дерматозов не представляет непосредственной угрозы для жизни, хронический и торпидный характер многих из них, а также сопутствующие им косметические недостатки оказывают негативное влияние на качество жизни пациента.

Понятие «качество жизни» в быту и в исследовании понимается различно. ВОЗ рекомендует определять качество жизни как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства [6].

Недооценка психоэмоционального состояния пациентов часто не приводит к ожидаемому эффекту от проводимой и, казалось бы, адекватной терапии. Эффективное лечение 40% дермато-

логических больных невозможно, если игнорировать роль эмоциональных факторов в развитии дерматозов [7]. С учетом современных взглядов на основные патогенетические механизмы хронических дерматозов фармакотерапия данных состояний предполагает включение в схему лечения противотревожных препаратов – анксиолитиков [8, 9].

Цель настоящего исследования – изучить психоэмоциональные расстройства при хронических дерматозах и оценить целесообразность применения, а также клиническую эффективность и переносимость анксиолитического препарата Адаптол® («Олайнфарм», Латвия) в составе комплексной терапии.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась клиническая группа, состоящая из 78 пациентов (49 женщин, 29 мужчин) с различными хроническими дерматозами в возрасте от 16 до 65 лет, средний возраст – 34 ± 5,7 лет. Давность кожного заболевания составляла от 1 года до 17 лет.

Из исследования исключались больные с сопутствующими органическими заболеваниями центральной нервной системы, токсикоманией и алкоголизмом, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации и индивидуальной непереносимостью Адаптола®.

Под наблюдением находились пациенты (основная группа) со следующими диагнозами: атопический дерматит – 14 человек, различные формы алопеции – 7, розацеа – 11, угревая болезнь – 8, псориаз – 14, различные формы экземы – 11, витилиго – 6, красный плоский лишай – 7. Контрольную группу составили 40 больных (25 женщин и 15 мужчин) с аналогичными диагнозами, сопоставимых по возрасту и полу.

Для изучения влияния дерматозов на психологический статус пациентам было предложено пройти тестирование по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ), русифицированному Н.Г. Кочергиным в 2001 г. (вариант индекса Finlay, оценивающий влияние дерматологического заболевания на качество жизни больного), и по шкале Цунга для скрининговой оценки уровня тревоги и депрессии, которая проводится по факторам, содержащим группы симптомов, отражающих чувство душевной опустошенности, расстройство настроения, общие соматические и специфические соматические симптомы, симптомы психомоторных нарушений, суицидальные мысли и раздражительность/нерешительность [10, 11].

Результаты

У всех обследованных пациентов наблюдалась стадия обострения дерматологического заболевания. Клиническая картина всех дерматозов была типичной.

Исследование показало, что у большинства больных на фоне подавленного настроения наблюдаются депрессивно-тревожные тенденции и снижение уровня качества жизни. В результате проведенного тестирования ДИКЖ составил $18,0 \pm 1,87$ баллов у женщин и $11,9 \pm 0,72$ баллов у мужчин. У женщин более выражена озабоченность состоянием здоровья и пессимистическая оценка своего состояния по сравнению с мужчинами.

При оценке показателей депрессии выявлено, что различной степени выраженности тревожно-депрессивные расстройства имели место у 86% пациентов обеих групп. По шкале Цунга у 65,2% (n=77) больных выявлен средний уровень тревожности, у 18,6% (n = 22) – высокий уровень тревожности; у остальных пациентов наблюдалась легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. При этом больные высказывали неопределенные жалобы психосоматического характера, характеризующиеся общей слабостью, внутренним напряжением, отсутствием чувства отдыха после сна, трудностью концентрации внимания и т.п., что характерно для астенических личностей.

Пациентам основной группы на фоне базисной терапии в соответствии с протоколами по лечению дерматозов и с учетом установленного диагноза назначался Адаптол® в дозе 300 мг два раза в день утром и вечером независимо от приема пищи на протяжении четырех недель.

Назначение Адаптола® как препарата выбора обусловлено широким спектром психотропного влияния – «дневной транквилизатор» с выраженной анксиолитической активностью и высоким профилем безопасности, так как по химической структуре, являясь бициклическим соединением двух молекул мочевины (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазобицикло (3,3,0) октадион-3,7), он близок к естественным метаболитам пуринового обмена. Кроме того, побочные эффекты крайне редки: за 20 лет применения препарата отмечены единичные случаи возникновения диспептических расстройств и кожного зуда [13]. Адаптол® может вызвать понижение температуры тела и артери-

ального давления, которые нормализуются самостоятельно.

Механизм действия Адаптола® обусловлен проникновением действующей субстанции через гематоэнцефалический барьер с последующим воздействием на структурно-функциональные элементы нейронов гипоталамуса и лимбической системы. В результате приема препарата достигаются следующие клинические эффекты: выраженный вегето-стабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный, антигипоксический, анальгетический, адаптогенный, а так же антистрессовое и стрессо-протекторное действия. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов – подавленности, сонливости, эмоционального безразличия, не накладывает ограничений на профессиональную деятельность человека, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены. Адаптол® безопасно сочетается с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, β-блокаторами, антацидами, антигистаминными препаратами, оральными контрацептивами), другими психотропными препаратами (нейролептиками, транквилизаторами).

Больные контрольной группы получали только базисную терапию без включения в схему лечения антидепрессантов и транквилизаторов.

На момент завершения исследования 73 (93,6%) пациента из основной группы и 28 (70%) из контрольной группы достигли уровня клинической ремиссии.

Результаты нашего исследования показали, что после одного месяца лечения с включением Адаптола® наблюдалось снижение показателей ДИКЖ, уменьшение выраженности тревоги и депрессии, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Снижение тревожно-депрессивных состояний и повышение качества жизни больных были связаны также с улучшением дерматологического статуса (прекращение появления новых и регресс имеющихся высыпаний).

Анализ результатов, полученных после окончания терапии, показал, что уровень ДИКЖ, а также уровни тревоги и депрессии у 97% пациентов на фоне лечения Адаптолом® снизились. После фар-

Рисунок 1 Показатели тревоги у больных в зависимости от способа лечения

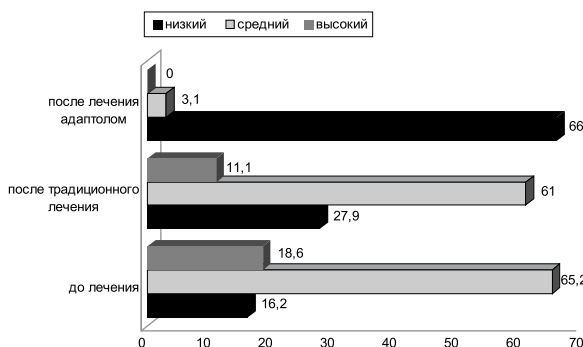
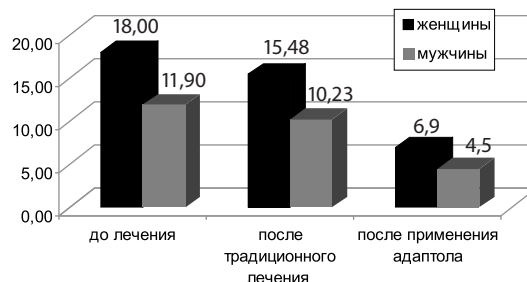


Рисунок 2 Динамика показателей качества жизни на фоне проводимой терапии



макотерапии Адаптолом® у большинства больных (66%) зарегистрирован низкий уровень тревожности, а высокий уровень тревоги не был отмечен ни у одного из них (рис. 1).

ДИКЖ после лечения по общепринятым методикам улучшился незначительно (снижение на 14%), а после комплексной терапии с включением Адаптола® снизился на 42%, что указывает на улучшение субъективного отношения пациента к своему заболеванию и уменьшение воздействия дерматоза на качество жизни больного и различные сферы его жизнедеятельности (рис. 2).

Клинически положительный эффект проявлялся в уменьшении раздражительности, возбудимости, эмоционального напряжения, улучшении качества сна (более быстрое засыпание, увеличение продолжительности ночного сна, отсутствие частых, ранних пробуждений). Отмечалось снижение чувства тревоги, напряжения, повышалась работоспособность.

За время наблюдения (29–31 день) признаков неблагоприятного лекарственного взаимодействия Адаптола® с базисными препаратами (антигистаминные, гипосенсибилизирующие, глюкокортикостероидные гормоны в средних терапевтических дозах, витамины, антибиотики, ферментные препараты) у пациентов отмечено не было. Препарат переносился хорошо практически всеми больными. Лишь в двух случаях были зафиксированы диспепсические явления (горечь во рту). После отмены Адаптола® все симптомы исчезли в течение 2–3 сут. Признаков лекарственной зависимости после отмены препарата не обнаружено.

Таким образом, после фармакологической коррекции Адаптолом® отмечена нормализация выявленных психоземotionalных расстройств у 97% пациентов с хроническими дерматозами, значительное улучшение качества их жизни, а также более быстрый регресс показателей дерматологического статуса в сравнении с аналогичными результатами после традиционного лечения. Фармакотерапия Адаптолом® характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности данного препарата в составе комплексной терапии ряда хронических дерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раева Т.В. Психические расстройства в дерматологической практике: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 48 с.
2. Picardi A., Abeni D., Renzy C. et al. // *Acta Derm. Venerol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 410–414.
3. Hughes J.E., Barraclough B.M., Hamblin L.G., White J.E. // *Br. J. Psychiatry.* – 1983. – Vol. 143. – P. 1–54.
4. Wessely S.C., Lewis G.H. // *Br. J. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 155. – P. 686–691.
5. Терентьева М.А., Белоусова Т.А. // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2004. – Т. 6, № 6.
6. Померанцев В.П. // *Клин. мед.* – 1989. – № 3. – С. 3–8.
7. Довжанский И.В. // *Вестн. дерматол.* – 2001. – № 3. – С. 12–13.
8. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М., 2005. – 740 с.
9. Михайлов Б.В. // *Medicus Amicus.* – 2005. – № 6. – С. 5–6.
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.
11. Finlay A.Y., Khan G.K. // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1994. – Vol. 19. – P. 210–216.
12. Зимакова И.Е., Заиконникова И.В., Лебедев О.В. Мебикар – дневной транквилизатор широкого применения / В помощь практическому врачу. Серия 2, вып. 1. – М., 1990. – 45 с.
13. Великанова Л.П., Шевченко Ю.С. // *Соц. и клин. психиатр.* – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 79–91.
14. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Довженко Т.В. // *Соц. и клин. психиатр.* – 2000. – № 4. – С. 81–97.
15. Бурчинский С.Г. // *Ліки.* – 2004. – № 5–6. – С. 28–32.

НОЗОГЕНИИ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Л.К. ГЛАЗКОВА, Н.В. ВОЛКОВА¹

NOSOGENIES IN THE DERMATOLOGICAL PRACTICE: METHODS OF CORRECTION

L.K. GLAZKOVA, N.V. VOLKOVA

State educational institution of higher professional education Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

¹ ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Ключевые слова: нозогении, хронические дерматозы, псориаз, Адаптол.

Key words: nosogenies, chronic dermatoses, psoriasis, Adaptol.

Вопросы взаимосвязи психических факторов и дерматологических заболеваний обсуждаются давно. Так, в XVIII веке W. Falconer впервые высказал предположение о влиянии на активность кожного процесса патологической иннервации пораженных участков, а F. Herba считал, что психоэмоциональный статус больного является одним из этиологических факторов экземы. В 1867 г. E. Wilson ввел понятие «невроз кожи», определяя таким образом ряд дерматологических заболеваний, в основе которых лежат «невротические конфликты». M. Karosi описывал «неврозы кожи» как «болезни, возникающие по причине изменения функций кожных нервов без видимого повреждения кожи». На рубеже XIX—XX вв. интерес ученых привлекала концепция психических расстройств, провоцирующих кожные заболевания. В этот период L. Brocq ввел термин «нейродермит», описал «эксориированные акне молодых женщин» как дерматоз, связанный с аутодеструктивными действиями. В.Н. Никольский предложил рассматривать экзематозный процесс как одно из проявлений истерии. В 1933 г. немецкий дерматолог и психоаналитик W. Swack выпустил труд «Психика и кожа», в котором описал принципы экспериментальных исследований в психосоматической дерматологии, а состояние кожи оценил как один из показателей психического статуса индивидуума. Американский психоаналитик F. Alexander, автор книги «Psychosomatic medicine», впервые определил атопический дерматит как классическое психосоматическое заболевание, подчеркивая, что кожа облада-

ет специфической органной предрасположенностью к реакции на стресс. Интерес ученых к проблемам психодерматологии с каждым годом возрастал. В 1995 г. было создано Европейское общество дерматологов и психиатров [1]. В результате совместных действий дерматологов и психиатров были достигнуты существенные успехи.

Актуальность психодерматологии объясняется широким распространением (21-43%) психических расстройств в когорте дерматологических больных [2]. Клиническая и патогенетическая структура психических расстройств в клинической картине кожных заболеваний неоднородна. А.Б. Смулевич предложил классификацию, согласно которой выделяют три группы психических расстройств: психические расстройства с проекцией на кожные покровы (первичные психические нарушения), психические расстройства, спровоцированные дерматологической патологией, и психосоматические болезни (таблица) [3]. Психические факторы в ряде случаев являются триггером дебюта или очередного обострения хронического дерматоза. В свою очередь, кожные заболевания могут приводить к психическим расстройствам (нозогениям, патологическим развитиям личности) [2, 3].

Нозогенные реакции манифестируют в связи с психотравмирующим действием соматической патологии. В структуре дерматологической патологии, по данным A. Picardi [4], они встречаются с частотой 20,6%. Возникают, как правило, при длительном рецидивирующем течении, острых зуда-

Классификация психических расстройств в дерматологии

1. Психические расстройства с преимущественной проекцией в соматической (кожные покровы) сфере	1.1. Соматопсихоз — дерматозойный (зоопатический) бред 1.2. Ипохондрия (истерическая, невротическая, сверхценная), сопровождающаяся аутодеструктивными тенденциями: 1.2.1. Патомимия 1.2.2. Ограниченная ипохондрия 1.2.3. Обсессивно-компульсивные расстройства с самоповреждениями кожных покровов (невротические эксориации, эксориированные акне, трихотилломания, онихофагия и онихотилломания, хейлофагия) 1.3. Диморфобия/диморфомания
2. Психические расстройства, спровоцированные дерматологической патологией	2.1. Нозогенные реакции (депрессивные, тревожно-фобические, сенситивные) 2.2. Патологические развития личности при хронических дерматозах
3. Психосоматические заболевания (дерматологическая патология, спровоцированная психическими расстройствами)	Атопический дерматит, псориаз, экзема, розацеа, вульгарные угри, красный плоский лишай, рецидивирующий герпес, хроническая крапивница, гнездная алопеция, витилиго и др.

щих дерматозах, с локализацией процесса на открытых участках кожного покрова, в области наружных половых органов. Чаще встречаются у женщин. К заболеваниям, которые сопровождаются развитием нозогенных реакций, относят псориаз, атопический дерматит, экзему, акне, розацеа, генитальный герпес, витилиго, алопецию, склеродермию и др. [5, 6].

Структура нозогенных реакций определяется биологическими (соматическое заболевание), психологическими, социальными, конституциональными факторами [7]. К конституциональным аномалиям, предрасполагающим к развитию нозогений, относят патохарактерологические девиации истерического, шизоидного и психастенического круга, акцентуации по нарциссическому типу. Наиболее уязвимой в отношении развития нозогенных реакций в дерматологической когорте являются молодые женщины с расстройствами личности драматического кластера [5]. В аспекте психологических и социальных влияний определяющую роль играет отношение пациента к собственному заболеванию, которое может быть сведено к двум полярным позициям: гипернозогнозии (высокой субъективной значимости переживания телесного неблагополучия) и гипонозогнозии (низкой значимости соответствующих переживаний). Выделяют три основные группы нозогенных реакций: невротические, аффективные, патохарактерологические [7, 8]. В дерматологической практике среди нозогенных расстройств преобладают депрессивные реакции. Указанные отклонения протекают с преобладанием тревожной (соматизированная тревога), ипохондрической и истерической симптоматики. Характерны гипотимия (сниженное настроение, плаксивость, раздражительность, плохой сон), сопряженная с идеями физического недостатка — косметического дефекта, тревожные опасения по поводу исхода заболевания, страх пожизненного уродства, сопряженный с чувством безнадежности (тревожная депрессия) [5].

Психические расстройства существенно снижают качество жизни больных, ведут к формированию отрицательного отношения пациентов к базисной дерматологической терапии [9]. При совокупном воздействии ряда неблагоприятных факторов реакция на болезнь может приобретать столь выраженный характер, что ее купирование на первых этапах терапии представляется не менее важной задачей, чем непосредственное лечение соматического заболевания. Таким образом, комплексная терапия с использованием соматотропных и психотропных средств является обоснованной и необходимой. В качестве корректирующих психические расстройства средств используют лекарственные препараты из группы нейрорептиков, антидепрессантов, анксиолитиков. Купирование психических реакций улучшает качество жизни пациентов, а также способствует повышению эффективности терапии кожного процесса, удлинению ремиссий заболевания.

Цель исследования — изучение спектра нозогенных реакций у пациентов дерматологического профиля и возможности коррекции указанных нарушений с применением препарата Адаптол.

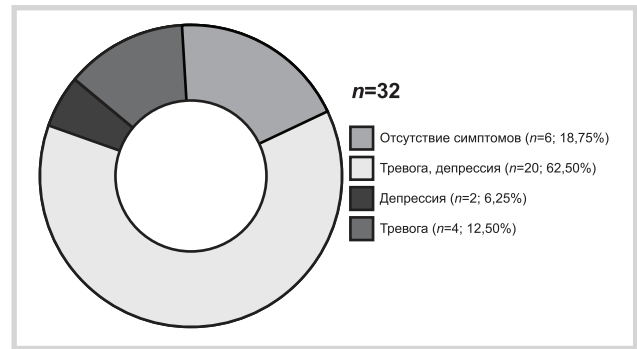


Рис. 1. Распространенность тревоги и депрессии среди пациентов 1-й группы.



Рис. 2. Распространенность тревоги и депрессии среди пациентов 2-й группы.

Материал и методы

Исследование проводили на базе кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия и МУ ЦГБ №2 им. А.А. Миславского (Екатеринбург).

Объектом исследования явились 64 амбулаторных больных (40 женщин, 24 мужчины 25-56 лет) с распространенным псориазом в стадии прогрессирования. Критериями включения считали возраст больных 25-56 лет, наличие нозологической формы дерматологической патологии, соответствующей клиническому диагнозу «распространенный вульгарный псориаз, стадия прогрессирования, средняя и легкая степень тяжести». Из обследования исключали пациентов при указании на наличие в анамнезе психических заболеваний, органических поражений центральной нервной системы, соматических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых инфекционных процессов (в том числе ВИЧ, туберкулез, гепатит В и С), клинически значимых отклонений от нормы показателей лабораторных исследований (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови), употреблении больными психоактивных веществ, а также женщин в период беременности и кормления грудью.

Психопатологические расстройства оценивали с использованием психометрических шкал тревоги Шихана и депрессии Монтгомери—Асберг. Шкала тревоги Шихана состоит из 35 вопросов, минимальный уровень баллов — 0, максимальный — 140. Клинически значимый уровень тревоги определяют при показателе 30 баллов и более, состоянию панической тревоги соответствует уровень 57 баллов. Критерию эффективности терапии соответствует снижение показателя ниже 20 бал-

лов. Шкала депрессии Монтгомери-Асберг включает 10 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 6 баллов. Суммарное значение до 15 баллов соответствует отсутствию депрессивного эпизода, 16-25 — малому депрессивному эпизоду, 26-30 — умеренному депрессивному эпизоду, более 30 баллов — большому депрессивному эпизоду. Данный психометрический тест также пригоден для оценки эффективности терапии в динамике.

Все пациенты были разделены на две однородные по полу, возрасту и клиническим проявлениям группы. В каждой группе было по 32 пациента (20 женщин, 12 мужчин). Исходный уровень индекса охвата и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) среди больных 1-й группы составил $32,2 \pm 2,1$, 2-й — $30,4 \pm 1,8$.

До начала лечения пациенты были протестированы с использованием двух шкал (рис. 1, 2). Признаки клинически выраженной тревоги выявлены у 24 (75%) больных 1-й группы, депрессии — у 22 (68,8%). При этом у 4 больных определены симптомы только тревоги, у 2 — депрессии, у 20 — тревоги и депрессии. У 6 больных признаков тревоги и депрессии не выявлено. Исходный балл по шкале тревоги составил $36 \pm 1,5$, по шкале депрессии — $28 \pm 1,8$. Клинически выраженная тревога диагностирована у 22 (68,8%) пациентов 2-й группы, депрессия — у 21 (65,6%). При этом у 3 больных из 2-й группы выявлены симптомы только тревоги, у 1 — депрессии, у 20 — тревоги и депрессии. У 8 обследуемых признаков тревоги и депрессии не выявлено. Исходный балл по шкале тревоги составил $34 \pm 1,2$, по шкале депрессии — $30 \pm 1,4$. При опросе больные с симптомами тревожно-депрессивных расстройств также предъявляли жалобы на сниженное настроение, плаксивость, высказывали тревожные опасения по поводу исхода заболевания, его осложнений, а также выражали недовольство своим внешним видом.

Период наблюдения составил 8 нед. Всем больным была назначена базисная терапия по поводу основного заболевания согласно клиническим рекомендациям: 10% кальция глюконат 10,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки №10, 30% тиосульфат натрия 10,0 мл внутривенно струйно 1 раз в сутки №10, антигистаминные препараты второго поколения при наличии зуда, топические кортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой (дипро-салик, белосалик), наружно нафтадерм, скинкап крем 2 раза в сутки. Дополнительное лечение Адаптолом проводили 26 пациентам 1-й группы с выявленными тревожно-депрессивными расстройствами в течение 8 нед по схеме 500 мг 2 раза в сутки.

Результаты

Полный курс лечения Адаптолом завершили 26 (100%) пациентов 1-й группы. Все обследованные отмечали хорошую переносимость препарата, побочных реакций не наблюдалось. Субъективно 22 (84,6%) пациента отметили улучшение внимания и повышение умственной работоспособности.

В период наблюдения с интервалом в 2 нед у всех больных 1-й и 2-й групп оценивали уровень

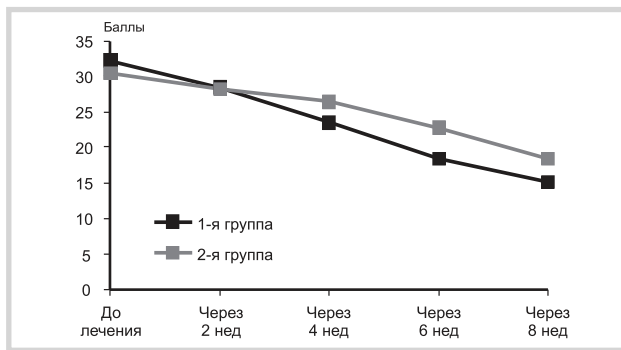


Рис. 3. Динамика среднего уровня PASI в процессе лечения.

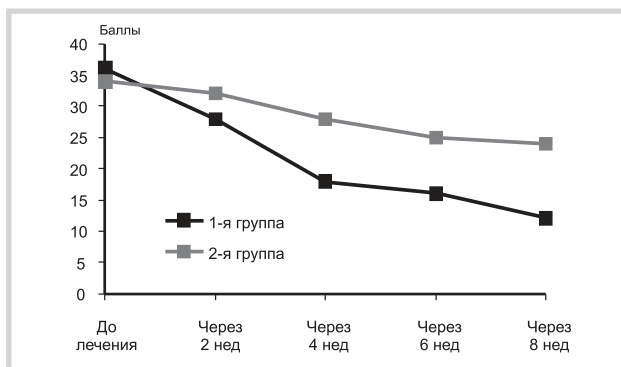


Рис. 4. Динамика средней суммы баллов по шкале тревоги в процессе лечения.

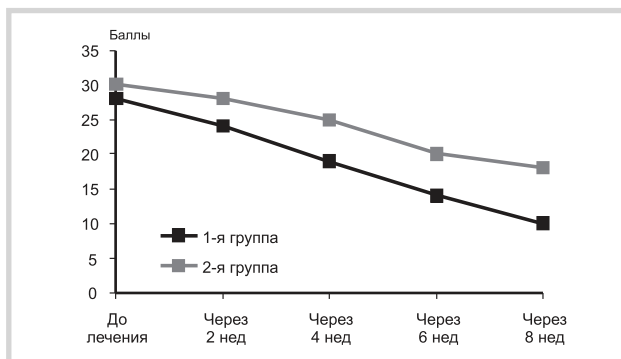


Рис. 5. Динамика средней суммы баллов по шкале депрессии в процессе лечения.

PASI (рис. 3), у пациентов с выявленными психоэмоциональными расстройствами определяли уровень тревоги и депрессии (рис. 4, 5). В 1-й группе клинически значимое снижение уровня тревоги отмечено через 4 нед лечения, депрессии — через 6 нед. К концу периода наблюдения средний балл по шкале тревоги составил $12 \pm 1,2$, депрессии — $10 \pm 1,4$, что соответствовало критериям эффективности терапии в 100% случаев. Во 2-й группе клинически выраженное купирование тревоги и депрессии достигнуто не было. К концу периода наблюдения средний балл по шкале тревоги составил $24 \pm 1,5$, депрессии — $18 \pm 1,3$. Средний уровень PASI к моменту завершения обследования составил для пациентов 1-й группы — $15,2 \pm 1,5$, 2-й — $18,4 \pm 1,2$. Согласно представленным данным, у пациентов 1-й группы наблюдалась более выраженная динамика снижения показателя PASI (см. рис. 3).

Обсуждение

Нозогенные реакции в дерматологической практике встречаются довольно часто. Депрессивные и тревожные состояния требуют коррекции. Комплексная терапия, сочетающая использование базисных дерматологических и психотропных препаратов, предоставляет возможность решить эту проблему. Одним из препаратов, позволяющих нормализовать психический статус пациентов, является Адаптол.

Адаптол — противотревожный препарат, анксиолитик-адаптоген, обладающий выраженными вегетостабилизирующими, стресспротективными и антиоксидантными свойствами. Адаптол характеризуется широким спектром клинического применения и уникальным профилем безопасности.

Адаптол воздействует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также на все четыре основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адренонегативного действия. Препарат устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность.

Прием Адаптола не сопровождается седативным, миорелаксирующим, нарушающим координацию движений действием, не снижает умственную и двигательную активность, поэтому его можно применять в течение рабочего или учебного дня. Снотворный эффект отсутствует, но при совместном приеме со снотворными препаратами Адаптол усиливает действие последних и улучшает течение сна при его нарушениях. Данный препарат не вызывает приподнятого настроения, ощущения эйфории.

Адаптол назначают по 500 мг 2-3 раза в сутки независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза — 10 г, разовая — 3 г. Действующее вещество препарата не метаболизируется и не накапливается в организме, чем объясняется возможность длительного применения Адаптола. Курс лечения определяется течением заболевания и варьирует от нескольких дней до 2-3 мес.

Важной является возможность сочетанного применения Адаптола с базисными дерматологическими средствами, что обусловлено химической инертностью молекулы этого препарата.

В проведенном исследовании применение Адаптола в качестве корректирующей терапии тре-

возно-депрессивных состояний имело высокую клиническую значимость, сопровождалось купированием симптомов в 100% случаев. Нежелательные эффекты на фоне Адаптола не наблюдались.

Таким образом, результаты исследования подтверждают необходимость применения препарата Адаптол в качестве психокорректирующей терапии при дерматологических заболеваниях (псориаз, атопический дерматит, крапивница, экзема, акне и др.), сопровождающихся психическими расстройствами.

Исследование проводилось на базе ЦГБ №2 им. Миславского А.А. г. Екатеринбург.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В. и др. Психодерматология: история, проблемы, перспективы. Рос. журн. кожн. вен. бол. 1999;1:28—38.
2. Picardi A., Porcelli P., Pasquini P. et al. Integration of multiple criteria for psychosomatic assessment of dermatological patients. *Psychosomatics* 2006; 47: 2: 122—128.
3. Смулевич А.Б. Психические расстройства в дерматологии (к построению современной классификации). *Психиатр. и психофармакотер.* 2004;6: 264—266.
4. Picardi A., Abeni D., Renzy C. et al. Increased psychiatric morbidity in female outpatients with skin lesions on visible parts of the body. *Acta Dermatol Venereol* 2001;81:6:410—414.
5. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженюк И.Ю. Психодерматология: современное состояние проблемы. *Журн. неврол. психиатр.* 2004;11:4—14.
6. Kurd S.K., Troxel A.B., Crist-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146:8:891—895.
7. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М 1993.
8. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2000.
9. Sampogna F., Sera F., Abeni D. et al. Measures of clinical severity, quality of life and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol* 2004;122:3:602—607.

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНКСИОЛИТИКОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

Т.Б. МЕРКУЛОВА¹, Е.В. ОРЛОВ, А.А. ШАКШИНА

The influence of modern anxiolytics on the quality of life of the patients presenting with chronic dermatoses

T.B. MERKULOVA, E.V. ORLOV, A.A. SHAKSHINA

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет
State budgetary educational institution of higher professional education Samara State Medical University

Ключевые слова: экзема, атопический дерматит, псориаз, лечение, анксиолитики, Адаптол.

Key words: eczema, atopic dermatitis, psoriasis, treatment, anxiolytics, Adaptol.

Острые или хронические стрессовые ситуации, а также другие состояния нервного перенапряжения могут способствовать развитию или обострению кожного заболевания. В то же время патология кожи нередко является причиной психоэмоциональных расстройств [1, 2]. Психические расстройства пациентов, страдающих острыми и хроническими дерматозами, в среднем регистрируются в 30-40% случаев [3]. Наиболее часто (в 70% случаев) они встречаются у больных с зудящими дерматозами [4]. Особенно высока доля сочетания кожной патологии с депрессиями (59-77%) и тревожными расстройствами (6-30%) [5, 6]. Важное значение имеет конституциональная предрасположенность. Хронические дерматозы нередко приводят к декомпенсации имеющихся аномальных особенностей и расстройств личности [7, 8]. В литературе имеются сведения о взаимосвязи характеристики кожных (локализация, выраженность, распространенность, наличие зуда) и психопатологических (структура и тяжесть) проявлений [9, 10]. Выраженность симптомов тревоги может варьировать в зависимости от распространенности и локализации высыпаний (косметически значимые участки кожного покрова), степени выраженности зуда, нарушений сна, вынужденных ограничений в повседневной жизни (диета, спорт, пребывание в общественных местах, общение со сверстниками и др.). Возникающие при этом явления социальной дезадаптации ухудшают и осложняют течение дерматоза и значительно снижают качество жизни [11, 12]. Коморбидность кожных заболеваний с аффективными расстройствами сокращает длительность ремиссий у 40% пациентов [13]. В повседневной практике недооценка психического состояния больного и отсутствие соответствующей терапии значительно снижает эффективность дерматологического лечения и становится одним из факторов хронизации зудящих дерматозов [14].

Указанные факты свидетельствуют о рациональности введения в комплексное лечение таких дерматозов, как атопический дерматит (АтД), экзема, псориаз, анксиолитических препаратов дополнительно к проводимой терапии дерматот-

ропными средствами. В дерматологической практике применяется широкий спектр психотропных средств разных фармакологических классов. В литературе имеются данные о применении в дерматологии производных бензодиазепина, однако их использование ограничено из-за развития нежелательных эффектов, особенно в сочетании с базисной терапией антигистаминными средствами [15]. Использование малотоксичных препаратов, не дающих нежелательных побочных явлений и не относящихся к группе бензодиазепинов, увеличивает ресурс психотропных средств, применение которых возможно при тревожных расстройствах у дерматологических больных.

Цель исследования — изучение эффективности применения Адаптола в комплексной терапии больных хроническими дерматозами и его влияния на качество жизни при лечении тревожных расстройств.

Материал и методы

Группа наблюдения включала 116 больных — 64 мужчины (55,17%) и 52 женщины (44,83%), в возрасте 20-58 лет (псориаз — у 55, АтД — у 38, экзема — у 23). Давность кожного заболевания составляла от 2 до 38 лет (табл. 1). В группу наблюдения включали больных с дерматологической патологией и сопутствующими тревожными расстройствами, давших письменное согласие на исследование. У всех пациентов была диагностирована стадия обострения дерматологического заболевания. Клиническая картина всех дерматозов являлась типичной. В исследование не включали больных с сопутствующими органическими заболеваниями центральной нервной системы, токсикоманией и алкоголизмом, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации и индивидуальной непереносимостью Адаптола.

Все больные получали базовое лечение в клинике кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздравсоцразвития России в соответствии со стандартами, утвержденными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Дерматологический диагноз	Всего	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы	Длительность кожного заболевания, годы
Псориаз	55	36	19	41,3±1,5	9,1±1,8
АтД	38	29	9	29,6±1,6	25,6±1,7
Экзема	23	10	13	43,4±1,9	32,6±1,3
Всего обследованы	116	64	52		

30 мая 2006 г. №433, 11 декабря 2007 г. №746 и 18 декабря 2007 г. №773.

Пациенты группы наблюдения дополнительно к базовой терапии получали анксиолитик Адаптол по 500 мг 2 раза в день независимо от приема пищи в течение 3 нед. Больные контрольной группы (66 человек), сопоставимой по возрасту и структуре патологии, получали только базовую терапию. В ходе исследования исключалось назначение других психотропных средств.

Выбор Адаптола определялся широким спектром его психотропного влияния («дневной транквилизатор» с выраженной анксиолитической, вегетостабилизирующей и стресспротективной активностью и высоким профилем безопасности). По химической структуре данный препарат является производным бициклических бисмочевин (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октадион-3,7) и близок к естественным метаболитам организма. Механизм действия Адаптола обусловлен его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на структурно-функциональные элементы нейронов гипоталамуса и лимбической системы. При этом он оказывает нормализующее действие на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга: активирующее в отношении тормозящего медиатора ГАМК и ослабляющее в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров — норадреналина и глутамата, а также нормализует соотношение и взаимодействие адрено- и серотонинергических воздействий. Дисбаланс в активности отмеченных нейромедиаторных систем (в соотношении возбуждающих и тормозных воздействий) нередко лежит в основе таких распространенных расстройств, как тревожность, нейроциркуляторная дистония, различные невроты, часто отмечающихся у пациентов с психосоматическими дерматозами [16].

Перед началом лечения и после его окончания проводили клиническую оценку состояния больных, включавшую индекс тяжести псориаза в соответствии с площадью поражения (PASI), индекс для больных АтД, позволяющий дать сложную оценку сыпи и ее симптомов (SCORAD), индекс для оценки распространенности и тяжести при экземе (EASI).

Для оценки физического, эмоционального, социального статуса больных изучали качество их жизни. Измерение параметров качества жизни больных с кожными заболеваниями необходимо для:

- 1) оценки степени тяжести состояния больного;
- 2) оценки эффективности лечения;
- 3) подбора индивидуальной терапии в качестве дополнительного критерия;
- 4) оценки эффективности новой терапии;

- 5) получения сравнительных данных для разделения ресурсов между медицинскими специальностями;
- 6) использования при ревизии эффективности дерматологической клинической службы;
- 7) обеспечения дополнительного, ориентированного на пациента, исследования состояния;
- 8) обеспечения сравнения между течением и лечением разных кожных заболеваний.

Для оценки качества жизни использовали опросник «Дерматологический индекс качества жизни» — ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index — DLQI), состоящий из 10 пунктов и включающий оценочные показатели от 0 до 3 баллов с максимальной суммой 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов).

Он удобен в применении, и его можно ежедневно использовать в клинической практике. К достоинствам анкеты можно отнести простоту (ее могут заполнять больные разного возраста, интеллектуального уровня) и возможность заполнить за 1-3 мин. Вопросы сформулированы таким образом, что они охватывают как часто, так и крайне редко упоминаемые аспекты снижения качества жизни. Качество жизни оценивалось по шести основным параметрам: 1 и 2-й вопросы — симптомы/самочувствие, 3 и 4-й — ежедневная активность, 5 и 6-й — досуг, 7-й — работа/учеба, 8 и 9-й — личные отношения, 10-й — лечение. Опросник ДИКЖ может быть применен для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на разные аспекты жизни больного, характеризующие его качество жизни. ДИКЖ может быть использован как один из критериев оценки эффективности терапии кожного заболевания у конкретного больного. Анкеты раздавались больным в 1-й день лечения и заполнялись пациентами еженедельно в течение 3 нед. Результаты оценивали по следующим критериям: 1-10 баллов — легкая степень снижения качества жизни, 11-20 — средняя степень, 21-30 — тяжелая степень.

Для изучения уровня тревожности использовали шкалу личностной и реактивной тревожности Спилбергера (С. Spielberger), адаптированную Ю.Л. Ханиным (1978). Это единственная методика, позволяющая дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние (ситуативная или реактивная тревожность). Личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая реактивная тревож-

ность вызывает нарушения внимания, иногда нарушения тонкой координации. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Данный тест представлен в виде опросника из 40 вопросов и является надежным источником информации о самооценке человеком уровня своей тревожности в данный момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей используют следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов — низкая, 31-45 баллов — умеренная, 46 баллов и более — высокая.

Психологическую сферу пациентов изучали в динамике 3 раза (в момент госпитализации, через 1 нед терапии и в период окончания курса лечения).

Индекс качества жизни у всех пациентов до лечения был высоким — 26-28. Низкий уровень качества жизни у большинства пациентов был связан с болезненным восприятием косметического дефекта, ощущением неполноценности, чувством стыда, смущения, обостренной стеснительностью по поводу утраты внешней привлекательности и сопровождался избегающим поведением. У пациентов отмечались сниженное настроение, плаксивость, раздражительность, плохой сон, пессимистическая оценка окружающего, снижение работоспособности. Тревожные опасения касались состояния здоровья (вопросов выздоровления, возможного улучшения, эффективности лечения) и возможности продолжения учебы и работы.

Результаты

Клинический эффект комплексной терапии с использованием Адаптола отмечался уже через 2—3 дня лечения и нарастал в течение всего курса. В про-

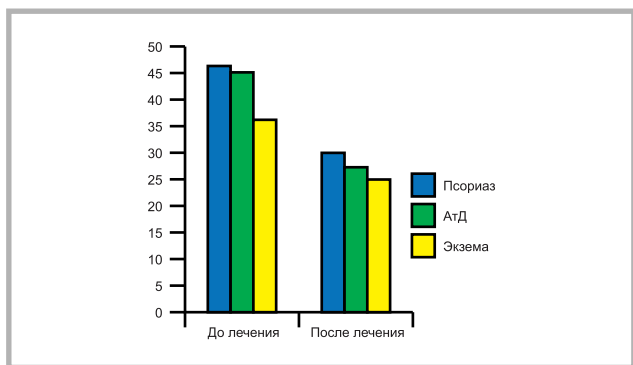


Рис. 1. Динамика уровня тревожности (средние значения).

цессе лечения средний показатель уровня тревожности (рис. 1) снизился при псориазе с 48 до 29, при АтД — с 46 до 27, при экземе — с 37 до 26. Во время исследования больных, принимавших Адаптол, отмечалась также более выраженная положительная динамика кожного процесса, коррелирующая с динамикой показателей по ДИКЖ. Это проявлялось заметным ускорением разрешения воспалительных и соматовегетативных проявлений. Гиперемия, отечность и везикуляция разрешались несколько быстрее, чем шелушение и инфильтрация в очагах поражения. Все пациенты отмечали быстрое снижение ощущения зуда — на 2-4-й день приема Адаптола и связывали этот факт с уменьшением степени выраженности напряженности и тревоги. Через 3-4 дня приема Адаптола восстанавливались засыпание и нормальная продолжительность ночного сна. Через 3 нед лечения у 85% больных отмечались полное исчезновение тревоги и страха, формирование чувства душевного комфорта, спокойствия при сохраненной психофизической активности.

К концу 3-й недели терапии Адаптолом индекс PASI пациентов с псориазом снизился на 62%, у больных атопическим дерматитом индекс SCORAD изменился с 38,3±2,63 до 14,2±1,65 балла, у больных экземой показатель EASI изменился с 15,61±2,66 до 5,33±1,71 (во всех случаях $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями до лечения). Наблюдалась более выраженная положительная динамика качества жизни пациентов, принимавших Адаптол (табл. 2). Длительность пребывания в стационаре пациентов, получавших Адаптол, оказалась меньше, чем у пациентов с аналогичными заболеваниями и психологическими характеристиками, получавших только базовую терапию (псориаз — 21 и 24,5, АтД — 17 и 23, экзема — 17 и 22 дня соответственно) (рис. 2).

Переносимость лечения Адаптолом во всех трех группах наблюдения была хорошей. Существенных побочных эффектов, потребовавших отмены или коррекции схемы лечения, ни в одной из групп не отмечено. Ни в одном из наблюдений не зарегистрировано клинически значимых взаимодействий между Адаптолом и применявшимися дерматотропными средствами.

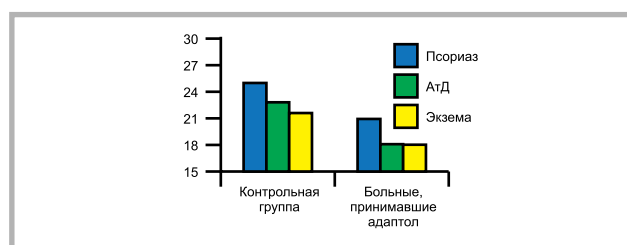


Рис. 2. Динамика пребывания пациентов в стационаре (средние значения; койко-дни).

Таблица 2. Изменение ДИКЖ при стандартном лечении и использовании Адаптола (M±m)

Лечение	N	Псориаз		N	АтД		N	Экзема	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Адаптол	55	21,9±2,31	4,2±1,67	38	25,12±1,89	6,97±1,32	23	17,93±1,62	4,36±0,65
Стандартное	24	22,5±2,24	12,7±1,78	23	24,96±2,24	11,95±1,24	19	17,61±1,87	8,73±1,15

Примечание. N — количество пациентов; $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения и больных, получавших стандартное лечение.

Выводы

Назначение современных психотропных средств (Адаптола) больным хроническими дерматозами приводит к снижению уровня тревожности и нормализации индекса качества жизни. Улучшение психоэмоционального состояния больных благотворно влияет на течение заболевания и способствует более быстрому достижению ремиссии. Высокая противотревожная эффективность Адаптола, его хорошая переносимость при отсутствии взаимодействия с дерматологическими средствами делают целесообразным его применение для восстановления качества жизни при хронических дерматозах, сочетающихся с тревожно-депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога). Рос. журн. кож. и вен. бол. 2003; 1: 51-56.
2. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. М 1995; 2: 88-96.
3. Picardi A., Mazzotti E. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 420-426.
4. Schneider G., Driesch G., Heuft G. et al. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. Clin Exper Dermatol 2006; 31: 762-767.
5. Schaller C., Alberti L., Ruzicka T. et al. Der Bedarf an psychosomatischer Versorgung in der Dermatologie. Zeitschrift Dermatol 1995; 181: 146-148.
6. Stangier U. Hautkrankheiten und Koerperdysmorphie Stoerung. Hogrefe-Verlag 2002.
7. Раева Т. В. Психические расстройства в дерматологической практике: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Томск 2006; 48.
8. Терентьева М.А., Белоусова Т.А. Психогенные (нозогенные) расстройства при хронических дерматозах. Психиатр и психофармакотер 2004; 6: 6.
9. Hughes J.E., Barraclough B.M., Hamblin L.G., White J.E. Psychiatric symptoms in dermatology patients. Br J Psychiatry 1983; 1: 54.
10. Picardi A., Abeni D., Renzy C. et al. Increased psychiatric morbidity in female outpatients with skin lesions on visible parts of the body. Acta Derm Venerol 2001; 81: 410-414.
11. Бычкова Н.Ю., Поздеев О.П., Юркина А.Н. Качество жизни больного при atopическом дерматите. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. Казань 2009.
12. Дороженок И.Ю., Белоусова Т.А. Лечение реактивных депрессий, коморбидных хроническим дерматозам с преимущественным поражением открытых участков кожи. Вестн. последипломн. мед. образ. 2003; 3: 4: 42-46.
13. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 1998; 139: 5: 846-850.
14. Laihin A. Assessment of psychiatric and psychosocial factors disposing to chronic outcome of dermatoses. Acta Derm Venerol (Stockh) 1991; 156: 46-48.
15. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Диагностика и ведение пациентов с депрессией в общесоматической практике. Рус мед журн 2011; 19: 15: 987-991.
16. Кузина З.А., Кичаева О.С., Сидоренко О.А., Анисимова Л.А. Роль Адаптола в комплексной терапии психосоматических дерматозов. Съезд дерматовенерологов и косметологов, 11-й: Тезисы. Екатеринбург 2010.

НОВЫЕ ПУТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕВРОЗОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Информационно-методическое письмо

в Администрацию Волгоградской области, Комитет по здравоохранению,
Волгоградский государственный медицинский университет

Зав. курсом детской неврологии кафедры детских болезней педиатрического факультета ВолГМУ, главный детский невролог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, доцент Марушкин Д.В., главный врач ГУЗ «Областной детской психиатрической больницы» (Центра психического здоровья детей и подростков), главный детский психиатр Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области Раевская Л.Г.

Главный педиатр Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области кандидат мед. наук Аксенова М.В. Зав кафедрой психиатрии ВолГМУ, доктор мед. наук, профессор Оруджев Н.Л.

Статистические данные свидетельствуют о значительной распространенности пограничной психической патологии в детско-подростковой среде. Всё большую распространенность в последнее время приобретают психические расстройства, сопутствующие соматическим заболеваниям; расстройства являющиеся последствием поражения ЦНС резидуально-органического генеза.

Среди детей воспитанников интернатных учреждений нашей области у 42 % выявлены разнообразные психосоматические расстройства, у 62 % – отставания в развитии, сопровождающиеся гиперкинетическими нарушениями.

Неврозы относятся к тем заболеваниям, которыми может заболеть практически любой изначально психически здоровый ребенок. Это зависит от социальных параметров роста, развития и воспитания ребенка.

Эпидемиология неврозов в детском и подростковом возрасте достаточно широкая и составляет от 15 до 25%. Непосредственной причиной невроза являются психогении – эмоционально заостренные, существенные для ребенка переживания, с которыми он не может справиться из-за возрастной незрелости психики, интенсивности психотравмирующего воздействия.

Наличие невроза у ребенка уже говорит об опосредованном стрессом нервно-психическом расстройстве растущего организма, приводящем на определенном этапе к болезненному нарушению центральных функций вегетативной нервной системы.

Чем меньше ребенок, тем в большей степени последствия невротического стресса затрагивают его вегетативную и соматическую сферу. Чем он старше, тем более очерченными становятся нервно-психические и психомоторные нарушения. Соответственно, и клиническая картина невроза выражается соматическими, эмоциональными и психомоторными расстройствами, нарушениями саморегуляции и психической астенией.

Помимо неврозов как болезненных состояний, у ребенка нередко возникают невротические реакции в ответ на действие тех или иных психотравмирующих факторов, не приводящие к выраженным

Методическое письмо, Волгоград, 2007

нервно-психическим расстройствам и носящие обратимый характер.

К ним можно отнести повышенную возбудимость, капризность, переживания ущербности или физического дефекта, заостренную эмоциональную реакцию на оценку или мнения окружающих, сопровождающуюся соматовегетативными реакциями, нарушениями сна, аппетита.

Количество детей с пограничными нервно-психическими расстройствами существенно увеличилось за последнее десятилетие: среди дошкольников этими расстройствами страдают до 20% детей. К концу первого класса их количество возрастает до 40 %, к концу школьного обучения – от 40 до 60 %.

К подростковому периоду возрастает количество лиц с церебрально-сосудистой недостаточностью вследствие дезрегуляторного неблагополучия центров, участвующих в регуляции сосудистой и вегетативной деятельности.

Это приводит к снижению адаптации организма к экзогенным и эндогенным воздействиям, включая физиологический возрастной дисбаланс.

Клинически это проявляется общим ухудшением самочувствия, сосудистым и вегетативным недомоганием, висцеральным неблагополучием чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ощущение спазмов в кишечнике, диспепсия, запоры), астеническими состояниями, нарушениями сна.

Наиболее часто неврозы формируются на фоне резидуальной церебральной органической недостаточности и неправильного (отклоняющегося от нормы) воспитания. Обычно неврозы возникают в школьном возрасте и чаще у мальчиков.

Длительно протекающая симптоматика невроза приводит к развитию патохарактерологической личности, появлению аффективной (депрессивной) симптоматики, проблемам общения со сверстниками, школьной неуспеваемости, что в значительной мере сказывается на качестве жизни.

Тактика врача при проведении фармакотерапии неврозов у детей и подростков является составной частью общемедицинской этики и должна строиться на следующих принципах:

1. Неоказание помощи - граничит с преступлением.
2. Не навредить больному.
3. Лечить больного, а не болезнь.

Терапия любого нервно-психического, неврологического расстройства включает комплекс непосредственно медицинских мероприятий (фармакотерапия, физиотерапия) и социотерапевтических мер, направленных на социально-психологическую коррекцию.

Терапевтическое действие может быть направлено на причины, вызвавшие психопатологические проявления (этиологическая терапия); патогенетические механизмы, обуславливающие течение заболевания, и компенсаторные механизмы, компенсаторная терапия, действуя через разные пути (психотерапия – через систему социально-психологических связей; биологическая терапия – путем нормализации патологической активности ЦНС), способствует стимуляции компенсаторных процессов в организме.

Компенсаторное влияние при психосоматических и неврологических расстройствах оказывают многие лекарственные средства - сердечно-сосудистые, гипнотики, психотропные с неспецифическим стимулирующим или седативным эффектом; и терапевтические методы - психотерапия, физиотерапия и т.д.

Клиника невроза обязательно сопровождается функциональными нарушениями, которые приводят к формированию на их основе хронических заболеваний. Сложность и стойкость нарушений функций практически всех органов и систем, сопровождающихся снижением качества жизни, ставят проблемы лечения и реабилитации в педиатрии в ранг важнейших медико-социальных проблем здравоохранения.

Как правило, наиболее распространены у детей и подростков функциональные нарушения, сопровождающиеся вегетативной, кардиальной и неврологической симптоматикой. Эти патологические состояния встречаются в структуре функциональных кардиопатий, вегетативных дисфункций, неврозов и других заболеваний.

Учитывая вариабельность клинической симптоматики, а также частую встречаемость этих симптомокомплексов в структуре заболеваний нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других, пациенты с подобными жалобами будут обращаться к различным специалистам: педиатрам, неврологам, кардиологам, гастроэнтерологам и др.

Все это потребует от педиатров и врачей других специальностей, работающих с детьми и подростками, знания клинической симптоматики и патогенетического подхода к терапии функциональных нарушений.

В группе фармакологических препаратов широко используют ноотропные, метаболические, однако, основное место традиционно принадлежит седативным и транквилизаторам.

Выбор фармпрепарата подразумевает стремление к максимальному охвату патогенного регистра (симптомов невроза), быстроте и эффективности достижения результата при минимальном

риске осложнений. Проведение патогенетической терапии позволит повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

В России в течение длительного времени в терапии неврозов наиболее широкое распространение получили производные бензодиазепина.

В настоящее время приходится признать, что данный способ терапии далеко не идеален, в первую очередь из-за наличия побочных эффектов, в частности, при использовании производных бензодиазепина.

К побочным эффектам применения бензодиазепинов относятся: угнетение когнитивных функций (что недопустимо в детском возрасте), развитие фиксационной амнезии, снижение концентрации внимания, слишком выраженный седативный эффект, нарушение сна, повышенная сонливость, быстрое развитие зависимости (физической и психической) и наличие синдрома отмены.

Основными требованиями к препаратам, используемым в педиатрической практике являются хорошая переносимость детьми, низкая токсичность, минимум побочных эффектов. **Этим требованиям соответствует препарат «Адаптол» производства «Олайнфарм», Латвия (таблетки 300 и 500 мг №20).**

Действующее вещество препарата является близким по химической структуре к естественным метаболитам организма – его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Легко растворим в воде и во многих органических растворителях. Адаптол химически инертен, не взаимодействует с кислотами, щелочами, окислителями и восстановителями, различными лекарственными препаратами и компонентами пищи.

Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на **эмоциогенные зоны** гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адренонегативного действия. Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории. Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и улучшает течение сна при его нарушениях.

Кроме успокаивающего действия оказывает **ноотропное** действие. В клинических исследованиях установлено, что Адаптол повышает логичность, связность и скорость мышления, улучшает внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств – бред, патологическую эмоциональную активность.

Метаболическое действие Адаптола позволяет широко его использовать при различных

функциональных нарушениях органов и систем у детей и подростков. За счет воздействия на основные нейромедиаторные системы, обладает широким спектром фармакологических эффектов, из которых наиболее выражены и имеют клиническую значимость **анксиолитическое, вегетостабилизирующее, ноотропное, антиангинальное.**

Нами (кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолГМУ, курс детской неврологии ВолГМУ, ГДЕ №8 г. Волгограда, Областная детская психиатрическая больница) широко используется Адаптол в педиатрической практике. Этот препарат хорошо себя зарекомендовал особенно для купирования невротической, астенической, кардиальной симптоматики и при вегетативных дисфункциях у детей и подростков.

Используемые суточные дозировки Адаптола у детей и подростков:

5-7 лет - 0,5 г в 2-3 приема.

7-10 лет - 0,7 г в 2-3 приема.

10 - 14 лет - 1,0 г в 2-3 приема.

14 лет и старше - 1 - 1,5 г в 2-3 приема.

Курс лечения составлял от 1 до 2-х месяцев.

Адаптол хорошо переносится, обладает высокой клинической эффективностью. Использование Адаптола позволило значительно повысить клиническую эффективность терапевтических мероприятий при этих состояниях.

Большим преимуществом Адаптола перед другими транквилизаторами является его свойство не влиять на структуру сна и не вызывать дневной седации. Адаптол достаточно быстро купирует симптомы невроза, вегетативной дисфункции, также он может быть использован и с профилактической целью.

Общие принципы терапии неврозов:

- **Комплексный подход в лечении неврозов.**
- **Психотерапия и режимные мероприятия как основа терапии:**

выявление и устранение психотравмирующих факторов;

изъятие ребенка из неблагоприятной обстановки;

применение различных методов психотерапии в зависимости от формы невроза.

• **Ступенчатый подход в медикаментозной терапии:**

применение препаратов с более выраженным действием при неэффективности препаратов предыдущей группы, т.е. постепенное усиление силы фармакологического воздействия.

ВЫВОДЫ

Применение **Адаптола** в терапии неврозов, вегетативной дисфункции и функциональных нарушений различных органов и систем у детей и подростков позволяет значительно улучшить результаты проводимых лечебных мероприятий.

Адаптол обладает высокой клинической эффективностью (особенно при симптомах гиперактивности, тиках, вегетативной дисфункции, неглубоких невротических расстройствах, кардиальной симптоматике, астенических состояниях различной этиологии).

Адаптол оказывает мягкое ноотропное, вегетотропное, антидепрессивное и анксиолитическое воздействие, хорошо переносится детьми и экономически доступен.

Большим преимуществом **Адаптола** перед другими препаратами является его свойство не влиять на структуру сна и не вызывать дневной седации. Что позволяет применять препарат пациентам с активным образом жизни.

Адаптол достаточно быстро купирует симптомы тревоги и волнения, также он может быть использован и с профилактической целью (экзамены и другие стрессовые ситуации).

Имеющиеся редкие побочные эффекты при приеме **Адаптола** носят слабовыраженный характер, дозозависимые и быстро купируются при уменьшении дозы.

Клиническая эффективность применения **Адаптола** повышается при его использовании в комплексной терапии (психотерапия, физиолечение, фитотерапия и др. терапевтические мероприятия).

НЕВРОЗЫ У ДЕТЕЙ

Чутко Л.С., доктор медицинских наук, руководитель Центра поведенческой неврологии
Института мозга человека РАН, заведующий кафедрой психосоматики
и психотерапии ФКП СПбГПМА

Статья посвящена невротическим расстройствам у детей. Изложены клинические проявления различных неврозов: неврастении, тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств. Описаны основные психотерапевтические методики, применяемые в лечении неврозов. Особое внимание уделяется современным подходам к фармакотерапии, в частности небензодиазепиновому транквилизатору Адаптолу. Транквилизирующий эффект этого препарата не сопровождается миорелаксацией, сонливостью, заторможенностью.

Ключевые слова: неврозы, дети, тревожные расстройства, Адаптол.

Neuroses in children

The article is about neurotic disorders in children. Clinical manifestations of neurasthenia, anxiety and obsessive-compulsive disorders are described as well as basic psychotherapeutic techniques currently available in treating neuroses. Special emphasis is given to current approaches in pharmacotherapy, in particular, to Adaptol — a non-benzodiazepine tranquilizer. Its tranquilizing effect is not accompanied by myorelaxation, drowsiness and psychomotor retardation.

Key words: neuroses, children, anxiety disorders, Adaptol.

Невротические расстройства (неврозы) представляют собой достаточно многочисленную группу нервно-психических нарушений, с которыми приходится сталкиваться врачам и психологам. Неврозы относятся к пограничным психическим расстройствам, находятся на границе между здоровьем и болезнью. Несмотря на то что невротические расстройства нарушают лишь определенные сферы психической деятельности и не сопровождаются грубыми нарушениями поведения, они могут существенно ухудшать качество жизни больного.

Согласно В. Н. Мясищеву основополагающими в диагностике неврозов следует считать следующие критерии [3]:

- 1) психогения связана с личностью больного, с психотравмирующей ситуацией, с неспособностью личности в данных конкретных условиях самостоятельно ее разрешить;
- 2) возникновение и течение невроза связаны с патогенной ситуацией и переживаниями личности, наблюдается определенное соответствие между динамикой состояний больного и изменениями психотравмирующей ситуации;
- 3) клинические проявления невроза по своему содержанию в определенной степени связаны с психотравмирующей ситуацией и переживаниями личности, с ее наиболее сильными и глубокими стремлениями, представляя аффективную реакцию, патологическую фиксацию тех или иных ее переживаний;
- 4) отмечается более высокая, чем у биологических воздействий, эффективность психотерапевтических методов по отношению ко всему

заболеванию и отдельным его клиническим проявлениям.

Необходимо добавить, что в последние десятилетия основными жалобами, с которыми обращаются пациенты, страдающие неврозами, являются различные соматические и вегетативные проявления.

В происхождении неврозов у детей ведущую роль играют острые и хронические психотравмы, хроническое дисгармоничное функционирование семьи, неправильное воспитание, чрезмерные амбиции родителей, школьные конфликты.

Необходимо подчеркнуть отсутствие при неврозе нарушений иного уровня (неврозоподобных и псевдоневротических расстройств органического, соматического или шизофренического генеза).

Особенностями неврозов у детей являются слабость или отсутствие личностного осознания имеющихся нарушений, преобладание соматовегетативных или двигательных расстройств, часто имеет место непосредственная реакция на психотравму без глубокой внутренней переработки («короткое замыкание»).

Ниже представлены наиболее частые неврозы детского возраста.

1. Неврастения.

Слово «астения» в переводе с греческого означает «бессилие, слабость». Под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающуюся снижением энергии, которая необходима для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, резкое снижение работоспособности. Астении

обычно сопутствуют вялость, сонливость, раздражительность; преобладает чувство усталости, разбитости.

Основным симптомом неврастения является раздражительная слабость, т. е. повышенная возбудимость и легкая истощаемость. Собственно астенические жалобы (общая слабость, утомляемость, истощаемость, вялость, дневная сонливость) сочетаются с головными болями, нарушениями внимания и памяти. Эти жалобы не проходят после отдыха. Кроме того, дети часто страдают разнообразными нарушениями сна: отмечаются затрудненное засыпание, поверхностный и тревожный сон с обилием сновидений, легкое пробуждение под влиянием незначительных внешних раздражителей.

2. Тревожно-фобические расстройства

Тревога — эмоциональное состояние, для которого характерны сильный негативный аффект, симптомы мышечной напряженности и предчувствие опасности или неудачи в будущем [4]. Это определение включает два основных признака тревоги: сильные негативные эмоции и элемент страха [2]. **Невротические фобии** — навязчивое переживание страха с четкой фабулой при наличии достаточной критики. Они обостряются в определенных ситуациях, носят яркий, образный, чувственный характер.

В дошкольном и младшем школьном возрасте часто встречается **тревожное расстройство в связи со страхом разлуки в детском возрасте**. Оно проявляется в не соответствующей развитию чрезмерной тревоге, связанной с нахождением вне дома или со страхом разлуки с родителями и другими людьми, к которым привязан ребенок, а также в постоянном нежелании (отказе) идти в школу или выходить куда-либо из дома из боязни разлучиться с близкими. Ребенок испытывает устойчивое и превосходящее меру беспокойство по поводу возможной потери людей, к которым он сильно привязан, или предполагаемого несчастного случая с ними и не желает укладываться спать, если их нет рядом. Поводом для обращения к врачу часто являются жалобы на недомогание (на головную боль, боль в животе и др.), а также появление тошноты или рвоты, когда происходит или ожидается разлука с близкими людьми. При отказе ходить в школу или уходах с уроков в дальнейшем у ребенка нередко развивается «тестовая тревожность» — сильные переживания в ситуациях проверки знаний (контрольной работы, экзамена).

Дети с генерализованным тревожным расстройством испытывают хроническое или чрезмерное беспокойство и эмоциональное напряжение, которым зачастую сопутствуют соматические симптомы.

Детям со **специфическими фобиями** свойственен сильный страх, связанный с определенными объектами или ситуациями (страх высоты, прививки, пауков и др.). Тревога может выражаться в плаче, капризах, застывании на месте, поиске защиты у взрослых. Специфические фобии могут формироваться в любом возрасте, но чаще всего

возникают у детей 10–13 лет. Фобии, связанные с животными, темнотой, насекомыми, кровью и травмами, обычно возникают в возрасте 7–9 лет, что делает их похожими на страхи, характерные для нормального развития. Так же как нормальные страхи, клинические фобии со временем ослабевают, но, в отличие от страхов, фобии имеют тенденцию сохраняться гораздо более продолжительное время.

Симптомы **социофобии** выражаются в страхе говорить на публике, покраснении, чрезмерном беспокойстве по поводу совершенных действий и поступков, в сильной застенчивости.

3. Обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний) характеризуется появлением навязчивых мыслей и ритуального поведения. Обсессии представляют собой стойкие, навязчивые и иррациональные мысли, идеи, импульсы или образы. Наиболее распространенными обсессиями у детей являются страх заражения и боязнь причинить вред себе или другим людям.

В лечении неврозов важную роль играют психотерапевтические методики. В рамках рациональной психотерапии врач должен четко, доступно и обоснованно изложить родителям ребенка суть его заболевания. На всем протяжении лечения необходимо ободрять ребенка, внушать ему веру в себя, формировать и поддерживать в нем чувство собственной полноценности, повышать его самооценку — это важно, так как больные неврозами не уверены в себе и ранимы. Большое значение придается семейной терапии, основной целью которой является ликвидация психотравмирующей ситуации в семье. Для лечения тревожных расстройств используются методики поведенческой терапии. Так, метод **систематической десенсибилизации**, разработанный J. Wolpe (1973), состоит в том, что у человека, находящегося в состоянии релаксации, вызываются представления о ситуациях, приводящих к возникновению страха, а затем с помощью углубления релаксации пациент снижает степень тревоги. Сначала пациент осваивает прогрессирующую мышечную релаксацию, затем составляется иерархия ситуаций, вызывающих страх, и проводится тренировка с представлением этих ситуаций [5]. Цель **имплозивной терапии** (наводнения в воображении) заключается в том, чтобы вызвать в воображении пациента переживание интенсивного страха, приводящее к уменьшению последнего в реальной ситуации. Изначально ситуация сопровождается страхом пациента, так как может привести к последствиям, вызывающим страх. В ходе терапевтических сеансов пациент многократно оказывается в той же ситуации, заведомо не имеющей последствий, в результате чего страх постепенно угасает.

Для лечения неврозов у детей применяются седативные средства и транквилизаторы. К первым относятся фитопрепараты, созданные на основе валерианы, Melissa, зверобоя: Дормиплант, Гелариум гиперикум и т. д. В группу транквилизаторов (анксиолитиков) входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления

тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. Кроме того, транквилизаторы характеризуются гипнотическим, противосудорожным и миорелаксирующим эффектами. В лечении неврозов у детей целесообразно использовать небензодиазепиновые транквилизаторы (Фенибут, Тенотен, Атаракс), так как они имеют меньшее число побочных эффектов. Одним из таких препаратов является Адаптол. Адаптол может оказывать метаболическое действие, нормализуя нарушенные стрессом метаболические процессы, а также влиять на функционирование нейромедиаторных систем. По данным литературы, Адаптол проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающим адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга (Л.О. Громов, Е.Т. Дудко, 2003). Он имеет умеренную анксиолитическую активность, устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Транквилизирующий эффект препарата не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Адаптол не вызывает эмоциональной притупленности, ухудшения внимания и памяти, заторможенности, мышечной расслабленности, сонливости и т. д. Препарат об-

ладает дофамин-позитивным влиянием, клинически проявляющимся в его активирующем компоненте действия, что очень важно в лечении неврастении [1]. На основании этого его относят к дневным транквилизаторам. Помимо того, Адаптол характеризуется ноотропным эффектом.

Препарат назначают детям 5-7 лет в дозе 0,5 г/сут, 7-10 лет — 0,75 г/сут, 10-14 лет — 1,0 г/сут, 14 лет и старше — 1,0-1,5 г/сут в 2-3 приема. Курс лечения составляет 1-2 месяца, однако улучшение можно наблюдать уже на 1-й неделе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громов Л. О., Дудко Е. Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вестник фармакологии и фармации. — 2003. — № 10. — С. 11-17.
2. Мэш Э., Вольф Д. Детская патопсихология: Нарушения психики ребенка / Пер. с англ. — СПб.: Прайм-Еврознак, 2003. — 384 с.
3. Мясищев В. Н. Личность и неврозы. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1960. — 426 с.
4. Barlow D. H. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. N. Y. Guilford Press, 1988: 477 p.
5. Wolpe J. The practice of behavior therapy. N. Y., 1973: 318 p.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ

Л.С. ЧУТКО, С.Ю. СУРУШКИНА, И.С. НИКИШЕНА, Е.А. ЯКОВЕНКО,
Т.И. АНИСИМОВА, А.В. СЕРГЕЕВ

ADAPTOL IN THE TREATMENT OF ADHD

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, I.S. NIKISHENA, E.A. YAKOVENKO,
T.I. ANISIMOVA, A.V. SERGEEV

Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург

Изучали эффективность препарата адаптол (небензодиазепиновый транквилизатор) в лечении детей, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Установлено, что при использовании дозы 500 мг 2 раза в сутки в течение месяца происходит снижение гиперактивности и импульсивности при отсутствии значительных изменений внимания и времени реакции (авторы подчеркивают важность этого фактора, так как речь идет о побочных эффектах, часто встречающихся при приеме бензодиазепиновых транквилизаторов). Сделан вывод, что адаптол можно использовать при лечении СДВГ в качестве монотерапии в случаях преобладания гиперактивности/импульсивности и в рамках комплексной терапии при других типах заболевания, особенно в случаях сочетания СДВГ и тревожных расстройств.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тревога, лечение, адаптол.

Effectiveness of adaptol, a non-benzodiazepine tranquilizer, in the treatment of ADHD has been studied. The use of adaptol in dosage 500 mg 2 times daily during one month resulted in the decrease of hyperactivity and impulsivity and did not exert any influence on attention and reaction time. The authors emphasize the importance of this fact due to its relation to side-effects which are often seen in the treatment with benzodiazepine tranquilizers. It has been concluded that adaptol may be used in the treatment of ADHD as a monotherapy in cases with predominance of hyperactivity/impulsivity and as a complex therapy in other diseases especially in the combination of ADHD and anxiety disorders.

Key words: ADHD, anxiety, adaptol, treatment.

Проблемы, возникающие у детей в связи с обучением в школе, привлекают внимание как врачей, так и психологов, и педагогов. Различные трудности в обучении отмечаются у 15-40% школьников [3]. Под школьной дезадаптацией (ШД) понимают нарушения приспособления школьника к условиям обучения в школе, которое выступает как частное проявление снижения общей способности к психической адаптации [2]. А.А. Северный и Н.М. Иовчук [7] предложили следующее определение ШД: «невозможность школьного обучения соответственно природным способностям и адекватного взаимодействия ребенка с окружением в условиях, предъявляемых данному конкретному ребенку той индивидуальной микросоциальной средой, в которой он существует».

Одной из причин возникновения ШД является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [5]. Основными симптомами СДВГ являются невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Дети и подростки, страдающие СДВГ, отличаются неусидчивостью, отвлекаемостью, гиперактивностью, импульсивностью, низкой успеваемостью, утомляемостью.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности лечения СДВГ с помощью препарата адаптол¹.

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 10 до 14 лет, страдающих СДВГ. Признаки ШД (по Н.В. Вострокнутову [1]) отмечались у большинства пациентов.

Диагностика клинических проявлений СДВГ и сопутствующих расстройств проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 и классификацией Американской психиатрической ассоциации DSM-IV.

Типы СДВГ среди пациентов исследуемой группы выделялись в соответствии с DSM-IV: СДВГ с преобладанием невнимательности, СДВГ с преобладанием гиперактивности и комбинированный тип. Кроме этого, с учетом возможного патогенеза заболевания было выделено несколько вариантов клинической картины СДВГ согласно классификации, разработанной нами [9]: 1) идиопатический вариант, характеризующийся умеренно выраженными проявлениями невнимательности и гиперактивности. Причиной расстройства в таких случаях может являться наследственный генез заболевания; 2) резидуально-органический вариант,

характеризующийся выраженными проявлениями как невнимательности, так и гиперактивности/импульсивности. Последние приобретают характер расторможенности. В анамнезе у таких детей можно встретить явную патологию перинатального периода, отставание в психомоторном развитии в течение первого года жизни, задержку речевого развития. Кроме того, можно отметить снижение памяти, относительно бедный словарный запас, слабую выраженность интеллектуальных интересов. Клиническая картина в таких случаях носит относительно постоянный характер. При неврологическом осмотре у таких детей можно заметить нарушения мелкой моторики (диспраксия, элементы мозжечковой атаксии); 3) цереброастенический вариант, характеризующийся преобладанием невнимательности, сочетающейся с утомляемостью, истощаемостью психических процессов, нарушениями сна, головными болями напряжения. Выраженная гиперактивность не регистрируется, но поведение детей отличается капризностью, раздражительностью, эмоциональной лабильностью. Клиническая картина носит лабильный характер, а ухудшение состояния отмечается в весенний и осенний периоды и после перенесенных ОРВИ; 4) неврозоподобный вариант, который характеризуется умеренно выраженными проявлениями невнимательности, гиперактивности и импульсивности с сопутствующими тиками, заиканием, тревожными расстройствами. В генезе играют роль как наследственные и перинатальные патогенетические факторы, перинатальная патология, так и психотравмирующие обстоятельства.

Оценка степени невнимательности, гиперактивности и импульсивности проводилась с помощью шкалы SNAP-IV, представляющей собой опросник из 43 вопросов, позволяющий в баллах оценить состояние пациента.

Количественная оценка нарушений внимания и импульсивности проводилась с помощью психофизиологического теста TOVA (The Test of Variables of Attention) — теста непрерывной деятельности, позволяющего оценить количество пропусков значимых стимулов (ошибки невнимательности) и количество ложных нажатий (ошибки импульсивности) по отношению к нормативным данным. Тест основан на предъявлении испытуемому значимых и незначимых стимулов в виде геометрических фигур.

Оценка уровня тревожности проводилась с помощью теста самооценки Ч. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина. Учитывая, что обучение в школе занимает значительное место в жизни ребенка, была проведена оценка школьной тревожности и отдельных ее компонентов по шкале Филлипса.

В зависимости от особенностей лечения больные были разделены на 2 группы — основную и группу сравнения.

Основная группа состояла из 30 пациентов. В данной группе было 16 детей в возрасте от 10 до 12 лет и 14 — в возрасте от 13 до 14 лет. Большую ее часть составили дети с комбинированным типом СДВГ — 16 (53,3%) пациентов; тип с преобладанием невнимательности выявлен у 5 (16,7%) детей, тип с преобладанием гиперактивности/импульсивности — у 9 (30,0%). Проявления идиопатического варианта СДВГ были установлены у 9 (30,0%) детей, резидуально-органического варианта — у 7 (23,3%), цереброастенического варианта — у 4 (13,4%), неврозоподобного варианта у 10 (33,3%).

Больные основной группы с момента включения в исследование получали адаптол в дозе 500 мг (1 таблетка) 2 раза (1000 мг) в сутки в течение месяца.

Группа сравнения состояла из 30 пациентов. В данной группе было 17 детей в возрасте от 10 до 12 лет и 13 — в возрасте от 13 до 14 лет. Все они лечились ноотропилом [4] в дозе 1,2 г в сутки в течение месяца. Большую часть данной группы также составили дети с комбинированным типом СДВГ — 18 (60%) пациентов; тип с преобладанием невнимательности выявлен у 5 (16,7%), тип с преобладанием гиперактивности/импульсивности — у 7 (23,3%). Проявления идиопатического варианта СДВГ были обнаружены у 9 (30,0%) детей, резидуально-органического варианта — у 9 (30,0%), цереброастенического варианта — у 5 (16,7%), неврозоподобного варианта — у 7 (23,3%) детей.

Результаты

В основной группе после курса лечения адаптолом положительная динамика в состоянии была отмечена у 17 (56,7%) детей. В этих случаях имело место уменьшение гиперактивности и импульсивности, что способствовало нормализации поведения в школе и дома. Такого рода изменения нашли подтверждение в результатах обследованных детей по шкале SNAP-IV. После лечения адаптолом отмечалось снижение гиперактивности, значительное снижение показателей импульсивности, но достоверного изменения показателей внимания не было (табл. 1).

Психофизиологическое исследование после курса адаптола по тесту TOVA показало статистически достоверное снижение импульсивности; достоверных изменений невнимательности и времени ответа не отмечалось (табл. 2).

Дети, получавшие адаптол, стали более организованными и усидчивыми. Улучшение получено у 8 (50,0%) детей в младшей возрастной группе и 9 (64,3%) детей в старшей возрастной группе.

Таблица 1. Показатели шкалы SNAP-IV до и после лечения в основной группе и в группе сравнения, баллы

Показатель шкалы	До лечения	После лечения адаптолом	После лечения ноотропилом
Невнимательность	2,78±0,26	2,56±0,28	2,20±0,37*
Гиперактивность	2,54±0,31	1,44±0,28*	2,41±0,39
Импульсивность	2,33±0,36	1,19±0,32**	2,38±0,37

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели теста TOVA до и после лечения в разных группах обследованных

Показатель		До лечения	После лечения адаптолом	После лечения ноотропилом
Пропуски значимых стимулов, %	Первая половина	11,2±3,7	9,8±2,4	8,2±3,3 [#]
	Вторая половина	12,8±3,5	11,2±1,9	10,8±3,6
Ложные тревоги, %	Первая половина	18,2±6,5	6,7±3,4 ^{***}	17,4±2,6
	Вторая половина	20,7±6,7	11,8±3,3 ^{**}	20,3±5,5
Время ответа, мс	Первая половина	758±184	763±177	754±168
	Вторая половина	699±176	653±173	652±178

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — достоверность различий по сравнению с показателем в группе сравнения на уровне $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели тревожности по шкале Спилбергера до и после лечения адаптолом

Показатель шкалы	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	42,6±9,8	30,2±6,3*
Личностная тревожность	39,4±7,3	37,7±4,9

Примечание. * — Достоверность различий по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,01$).

Наилучшие результаты были у детей с преобладанием гиперактивности/импульсивности — 7 пациентов из 9. Значительное улучшение отмечалось у 9 (56,3%) детей с комбинированным типом СДВГ. У детей с преобладанием невнимательности улучшение отмечено лишь у 1 (из 5). При оценке эффективности лечения у детей с различными вариантами СДВГ можно отметить улучшение: у 2 — с идиопатическим вариантом СДВГ, у 2 — с резидуально-органическим вариантом СДВГ, у всех детей с церебρο-астеническим вариантом СДВГ и у 9 детей с неврозоподобным вариантом СДВГ.

Повторное психологическое исследование после курса лечения адаптолом позволило выявить уменьшение показателя тревожности у 15 детей, что составило 71,4% от всех детей с исходно повышенным уровнем тревожности (21 ребенок). Было отмечено также снижение показателя реактивной тревожности на 12,6±2,2 балла (табл. 3). Повторные исследования школьной тревожности показали уменьшение страха ситуации проверки знаний, страха несоответствия ожиданиям окружающих и страха самовыражения.

В отдельных случаях имелись побочные эффекты. Так, в 1 случае отмечалось усиление проявлений гиперактивности и еще в 1 — дневная сонливость, но эти нарушения носили умеренный характер и были преходящими (они исчезли после лечения).

В группе сравнения после курса лечения ноотропилом была также отмечена значительная положительная динамика в симптомах СДВГ у 13 (43,3%) детей. Уменьшилась невнимательность, но уменьшения гиперактивности и импульсивности не было. Наоборот, в 10 (33,3%) случаях регистрировалось увеличение данных показателей.

Повторная оценка состояния с помощью шкалы SNAP-IV после курса ноотропила показала снижение невнимательности; достоверного изменения показателей гиперактивности и импульсивности не отмечалось (см. табл. 1).

Улучшение получено у 8 (47,1%) детей в младшей возрастной группе и 5 (38,4%) детей в старшей возрастной группе. Наилучшие результаты были у детей с преобладанием невнимательности — 4 ребенка. Значительное улучшение отмечалось у 9 (50%) детей с комбинированным типом СДВГ. У детей с преобладанием гиперактивности/импульсивности улучшения не получено.

При оценке эффективности лечения детей с различными вариантами СДВГ можно отметить улучшение: у 5 детей с идиопатическим вариантом СДВГ, 4 — с резидуально-органическим вариантом СДВГ, с церебρο-астеническим вариантом СДВГ. При неврозоподобном варианте СДВГ улучшения не отмечалось.

При повторном психологическом исследовании после курса лечения по шкале Спилбергера уменьшения показателей тревожности в группе сравнения не было.

По тесту TOVA после курса ноотропила было выявлено статистически достоверное снижение невнимательности; достоверных изменений импульсивности и времени ответа не отмечалось (см. табл. 2).

Кроме этого, можно отметить жалобы на трудности при засыпании, возникшие у 6 (20,0%) детей группы сравнения.

Обсуждение

В настоящем исследовании было установлено снижение гиперактивности и импульсивности у детей с СДВГ, лечившихся адаптолом. Соответствующие количественные показатели были достоверно выше таковых при применении ноотропила в группе сравнения. Лучшие результаты получены у детей с преобладанием гиперактивности/импульсивности и при комбинированной форме СДВГ. Кроме того, можно сказать о большей эффективности при лечении цереброастенического и неврозоподобного вариантов заболевания. Полученные данные позволяют также отметить лучшие результа-

ты использования адаптола у детей в старшей возрастной группе. Возможно, это связано с возрастающей ролью тревожных расстройств в клинических проявлениях СДВГ у подростков по сравнению с детьми младшего возраста [8].

Повторное психофизиологическое исследование выявило снижение импульсивности и отсутствие значительных изменений внимания и времени реакции, что является очень важным фактом, отражающим отсутствие побочных эффектов, часто встречающихся при приеме транквилизаторов.

Полученные результаты дают основание предположить целесообразность сочетанного использования адаптола и ноотропных препаратов, повышающих уровень внимания.

Таким образом, препарат адаптол можно использовать при лечении СДВГ в качестве монотерапии в случаях преобладания гиперактивности/импульсивности и в рамках комплексной терапии при других типах заболевания. Особенно эффективным применение данного препарата является в случаях сочетания СДВГ и тревожных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вострокнутов Н.В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации. Школьная дезадаптация: Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. М 1995; 8—11.
2. Вроно М.Ш. Сущность и проявления школьной дезадаптации при психических заболеваниях у детей. В кн.: Актуальные вопросы неврологии и психиатрии детского возраста: Тезисы докладов (5—8 июня 1984). Ташкент 1984; 159—160.
3. Дубровинская Н.В., Фарбер Д.А., Безруких М.М. Психофизиология ребенка: Психофизиологические основы детской психологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М: Владос 2000; 144.
4. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В. Гиперактивность с дефицитом внимания: факторы риска, возрастная динамика, особенности диагностики. Дефектология 2003; 6.
5. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М: Академия 2005.
6. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: как помочь ребенку. Школа здоровья 2007; 3: 16—23.
7. Иовчук Н.М., Северный А.А. Что такое школьная дезадаптация? Социальная дезадаптация детей и подростков. Проблемы, проявление, преодоление. М: 1995.
8. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. Ст-Петербург: Хока 2007; 136.
9. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Клиническая гетерогенность синдрома дефицита внимания. Журн. неврол. и психиат. 2008; 8: 123—131.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАПТОЛА В ЛЕЧЕНИИ ТИКОЗНЫХ ГИПЕРКИНЕЗОВ У ДЕТЕЙ

Л.С. ЧУТКО, С.Ю. СУРУШКИНА, Е.А. ЯКОВЕНКО, И.С. НИКИШЕНА, Т.И. АНИСИМОВА,
А.М. ЛИВИНСКАЯ, К.А. АЙТБЕКОВ

THE USE OF ADAPTOL IN THE TREATMENT OF TICK HYPERKINESIS IN CHILDREN

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, E.A. YAKOVENKO, I.S. NIKISHENA, T.I. ANISIMOVA,
A.M. LIVINSKAYA, K.A. AITBEKOV

Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург

Ключевые слова: тикозные гиперкинезы, дети, лечение, адаптол.

Key words: tic disorders, childrens, treatment, adaptol.

Тикозные гиперкинезы являются наиболее частыми психоневрологическими расстройствами детского возраста [1-3]. По разным литературным данным они встречаются у 4-24% детей. Тики представляют собой внезапные, произвольные, насильственные, отрывистые, повторяющиеся движения, охватывающие различные мышечные группы. Они напоминают нормальные координированные движения, варьируют по интенсивности и отличаются отсутствием ритмичности, могут временно подавляться усилием воли и, благодаря однотипности рисунка, относительно легко имитируются.

Для лечения тиков чаще всего применяются препараты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — пантогам (пантокальцин), фенибут, пикамилон, транквилизаторы из группы бензодиазепинов — мезапам, клоназепам и др., а также нейрорепитические препараты — галоперидол, меллерил и др. При использовании бензодиазепинов могут возникать нежелательные явления, сопровождающие их прием: антероградная амнезия (больные частично или полностью забывают то, что произошло в течение некоторого времени после приема препарата); абстинентный синдром, обусловленный физической зависимостью и проявляющийся в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперактузии, артериальной гипертензии, нарушений сна [5]. Кроме того, необходимо учитывать и факт возможного возобновления или даже усиления прежней симптоматики (синдром рикошета) после отмены бензодиазепинов. Применение нейрорепитиков может осложняться развитием экстрапирамидных нарушений в виде синдрома паркинсонизма, акатизии [1].

Целью данной работы явилось исследование терапевтического эффекта препарата адаптол.

Адаптол относится к группе небензодиазепиновых транквилизаторов. Он обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью, устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Транквилизирующий

эффект препарата не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. На основании этого адаптол относят к дневным транквилизаторам.

Материал и методы

Наблюдали 30 пациентов в возрасте от 10 до 15 лет с моторными тиками, которые составили основную группу. Пациенты основной группы были разделены на 2 возрастные подгруппы: дети 10-12 лет (15 пациентов) и дети 13-15 лет (15 пациентов). Еще 30 детей с тиками составили группу сравнения.

Постановка диагноза тиков осуществлялась на основании критериев МКБ-10. Разделение тиков на группы проводилось на основании критериев МКБ-10 с выделением преходящих и хронических тиков, а также на основании классификации Г.Г. Шанько [4] с выделением невротических и неврозоподобных тиков. В первом случае тики провоцируются психотравмирующей ситуацией, а во втором возникают без психогенных воздействий. В отличие от невротических тиков, неврозоподобные тики более монотонны, однотипны и зачастую провоцируются соматическими факторами, астенией, психомоторным возбуждением.

Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме. Исследовалась средняя частота тиков по 5-балльной шкале TSGS (Tourette' Syndrome Global Scale).

Оценка уровня реактивной и личностной тревожности проводилась с помощью теста самооценки Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина. Учитывая, что обучение в школе занимает значительное место в жизни ребенка, была проведена оценка школьной тревожности и отдельных ее компонентов по шкале Филлипса.

Для оценки степени импульсивности, устойчивости произвольного внимания и времени реакции был использован психофизиологический тест TOVA (The Test of Variables of Attention), основанный на предъявлении испытуемому значимых и

незначимых зрительных стимулов в виде геометрических фигур.

Пациенты из основной группы получали адаптол в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг).

У пациентов из основной группы переходящие тики регистрировались в 17 (56,7%) случаях, хронические тики — в 13 (43,4%). При этом невротические (психогенные) тики были у 16 (53,3%) детей, неврозоподобные — у 14 (46,7%). Средняя частота тиков по шкале TSGS составляла $3,7 \pm 0,7$ балла. У всех пациентов из исследуемой группы отмечалась повышенная тревожность.

Группа сравнения состояла из 30 пациентов с тиками, которых лечили пантокальцином [3] в дозах 0,75-1,0 г в сутки в течение 1 месяца. У пациентов из группы сравнения переходящие тики регистрировались в 18 (60,0%) случаях, хронические тики — в 12 (40,0%). При этом невротические (психогенные) тики были у 14 (46,7%) детей, неврозоподобные — у 16 (53,3%).

Результаты и обсуждение

После лечения адаптолом уменьшение тиков отмечалось у 21 (70%) ребенка основной группы. Уменьшения тиков не было лишь у 9 (30%) пациентов, при этом в 2 случаях отмечалось незначительное их усиление. Таким образом, можно говорить о достоверном уменьшении тиков после курса адаптола ($p < 0,05$).

Улучшение получено у 10 (66,7%) пациентов из 1-й возрастной подгруппы и 11 (73,3%) детей из 2-й возрастной подгруппы. Уменьшение переходящих тиков регистрировалось в 14 (82,4%) случаях, хронических тиков — в 7 (53,8%). При этом уменьшение невротических (психогенных) тиков отмечено у 12 (75,0%) детей, неврозоподобных тиков — у 9 (64,3%).

Средняя частота тиков по шкале TSGS после курса адаптола составляла $1,7 \pm 0,5$ балла (при максимальной частоте 5 баллов). Таким образом, заре-

гистрировано уменьшение средней частоты тиков на 2 балла, что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что в одном случае отмечалась дневная сонливость. Данное проявление носило умеренный характер и прошло после окончания лечебного курса.

При повторных психологических исследованиях после курса лечения адаптолом выявлено уменьшение показателей тревожности у 22 (73,3%) детей. Отмечено снижение показателей реактивной тревожности на $14,7 \pm 2,8$ балла (табл. 1). Повторные исследования школьной тревожности показали уменьшение страха ситуации проверки знаний, страха несоответствия ожиданиям окружающих и страха самовыражения. Психофизиологическое исследование после завершения курса лечения выявило снижение импульсивности и отсутствие значимых изменений внимания и времени реакции (табл. 2), что является очень важным фактом, так как свидетельствует об отсутствии побочных эффектов, часто встречающихся при приеме транквилизаторов.

В группе сравнения после лечения пантокальцином уменьшение тиков отмечалось у 15 (50%) пациентов. Уменьшения тиков не было в 15 (50%) случаях, при этом у 3 больных отмечалось незначительное усиление тиков. Уменьшение переходящих тиков регистрировалось в 11 (61,1%) случаях, хронических тиков лишь в 4 случаях. При этом уменьшение невротических (психогенных) тиков отмечено лишь у 6 детей, неврозоподобных тиков — у 9.

Средняя частота тиков по шкале TSGS после проведения курса пантокальцина составляла $2,9 \pm 0,6$ балла. Таким образом, зарегистрировано уменьшение средней частоты тиков на 0,8 балла.

При психологическом исследовании больных после окончания лечения в группе сравнения уменьшения показателей тревожности не было.

Необходимо отметить, что на фоне приема пантокальцина в 1 случае отмечалась дневная

Таблица 1. Показатели тревожности по тесту Спилбергера до и после лечения адаптолом, баллы

Тревожность	До лечения	После лечения
Реактивная	$47,8 \pm 8,9$	$33,1 \pm 6,6^*$
Личностная	$41,3 \pm 8,5$	$38,5 \pm 4,3$

Примечание. * — Достоверность различий по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели теста TOVA до и после лечения в основной группе и группе сравнения

Показатель	До лечения	После лечения адаптолом	После лечения пантокальцином	
Пропуски значимых стимулов, %	Первая половина	$8,6 \pm 2,5$	$7,3 \pm 2,1$	$7,4 \pm 3,1$
	Вторая половина	$9,7 \pm 2,8$	$8,6 \pm 1,8$	$8,2 \pm 3,5$
Ложные тревоги, %	Первая половина	$12,4 \pm 5,7$	$4,6 \pm 1,5^{**}$	$10,7 \pm 2,2$
	Вторая половина	$14,3 \pm 5,1$	$7,7 \pm 2,8^{**}$	$12,1 \pm 3,5$
Время ответа, мс	Первая половина	745 ± 145	732 ± 169	742 ± 173
	Вторая половина	656 ± 177	648 ± 179	651 ± 184

Примечание. * — Достоверность различий по отношению к соответствующему показателю до лечения ($p < 0,01$); ** — по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$).

сонливость, а в 2 — проявления гипервозбудимости, но эти нарушения носили умеренный характер и исчезли после окончания лечебного курса.

Результаты проведенных выше клинических и психологических исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности адаптола при лечении тикозных гиперкинезов. Необходимо отметить большую степень улучшения при лечении преходящих тиков. При этом можно предположить несколько более высокую эффективность препарата у больных невротическими (психогенными) тиками по сравнению с неврозоподобными тиками. Повторное психологическое обследование показало снижение тревожности, особенно реактивной, после лечения, что позволяет сделать вывод о возможности применения адаптола в лечении тревожных расстройств у детей.

Таким образом, препарат адаптол можно использовать при лечении тиков и тревожных расстройств у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Тикозные гиперкинезы. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М 2002; 313-356.
2. Лис А. Дж. Тики. Пер. с англ. М 1989; 336.
3. Чутко Л.С. Тики у детей. Ст-Петербург:Элбис-СПб 2008; 112.
4. Шанько Г.Г. Тики. Неврология детского возраста. Воспалительные и наследственные заболевания, соматоневрологические синдромы, неврозы и неврозоподобные состояния. Минск 1990; 454-463.
5. Шейдер Р., Гринблат Д. Тревожные состояния. Психиатрия. Под ред. Р. Шейдера. М 1998; 353-381.

ЛЕЧЕНИЕ АДАПТОЛОМ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ШКОЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

Д.м.н., зав. каф. Л.С. ЧУТКО^{1,2}, к.м.н., м.н.с. С.Ю. СУРУШКИНА¹,
к.б.н., доцент И.С. НИКИШЕНА, к.б.н., м.н.с. Е.А. ЯКОВЕНКО¹,
м.н.с., ст.препод. Т.И. АНИСИМОВА^{1,2}, к.м.н., врач А.М. ЛИВИНСКАЯ¹, Ю.И. СИДОРОВА¹,
асс. М.П. КУЗОВЕНКОВА², гл. врач К.А. АЙТБЕКОВ³, асп. Ю.В. МАМАЕВА¹

ADAPTOL IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN WITH SCHOOL MALADAPTATION

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, I.S. NIKISHENA, E.A. YAKOVENKO, T.I. ANISIMOVA,
A.M. LIVINSKAYA, YU.I. SIDOROVA, M.P. KUZOVENKOVA, K.A. AITBEKOV, YU.V. MAMAIEVA

¹Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург

²Факультет клинической психологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

³Центр нейротерапии, Шымкент, республика Казахстан

Обследовали 336 детей 7–14 лет с явлениями школьной дезадаптации (ШД). Тревожные расстройства были выявлены у 167 (49,7%) из них: генерализованное тревожное расстройство у 87 (25,9%), фобическое расстройство – у 40 (11,3%), тревожное расстройство в связи с разлукой – у 14 (4,2%), социальное тревожное расстройство – у 26 (7,7%). Эти показатели достоверно отличались от группы сравнения (дети без ШД). Детей с генерализованным тревожным расстройством ($n=32$) лечили адаптолом – 1000 мг в сутки в течение 30 дней. Установлена высокая эффективность этого препарата по данным как клинического, так и психологического обследования при хорошей его переносимости и практическом отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: : школьная дезадаптация, тревожные расстройства, терапия, адаптол.

We examined 336 children, aged 7–14 years, with signs of school maladaptation (SM). Anxiety disorders were found in 167 (49,7%), including generalized anxiety disorder – 87 children (25,9%), phobic disorder – 40 children (11,3%), anxiety disorder – 14 (4,2%), social anxiety disorder – 26 (7,7%). These indices differed significantly from those in the comparison group of children without SM. The children with generalized anxiety disorder were treated with adaptol (1000 mg/d during 30 days). The clinical and psychological examination revealed the high efficacy of this drug. Adaptol was well-tolerated, with no side-effects observed.

Key words: school maladaptation, anxiety disorders, therapy, adaptol.

Под школьной дезадаптацией (ШД) понимают нарушения приспособления личности ребенка к условиям обучения в школе, которые являются частным проявлением в сфере изменений общей психической адаптации [4]. О.П. Шмаковой [10] были определены периоды обучения, в течение которых ШД регистрируется наиболее часто: начало обучения в школе (1-й класс); переход из младшей школы в среднюю (5-й класс); окончание средней школы (7–9-й классы).

Н.Н. Заваденко [6] изучал относительный вклад психоневрологических нарушений в формирование ШД у учащихся младших классов. Более половины случаев ШД обуславливались минимальной мозговой дисфункцией, которая была диагностирована у 52,2% школьников. Из них 24% составляли дети с проявлениями синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Второй по распространенности причиной ШД являлись неврозы и невротические реакции (26,6%). В 11,7% случаев причиной ШД были психические заболевания (умственная отсталость, аффективные расстройства, шизофрения). В относительно небольшом числе случаев ШД была связана с неврологическими заболеваниями, в том числе с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы или перенесенной нейроинфекции, хроническими головными болями, нейросенсорной тугоухостью, эпилепсией, детским церебральным параличом, а также относительно редко встречающимися наследственными заболеваниями.

В настоящее время рассматриваются 3 основных компонента ШД: когнитивный (неуспеваемость, недостаточность знаний и навыков), личностный (эмоционально-оценочный, определяю-

щий отношение к обучению) и поведенческий (нарушения поведения в школе) [3]. Являясь, в первую очередь, психолого-педагогической проблемой, данное состояние тем не менее служит поводом для обращения к врачу. По нашему мнению, к вышеописанным компонентам ШД можно добавить еще один — психоневрологический, к проявлениям которого относятся тревожные расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тики, головные боли, астенические расстройства. Данные патологические состояния могут выступать как в качестве причины ШД, так и являться следствием ее появления.

Одним из наиболее частых проявлений ШД является возникновение тревожных расстройств [1]. Как известно, тревога представляет субъективно неприятное эмоциональное состояние: чувство неопределенности, ожидание плохих событий, трудноопределимые предчувствия. Тревожные расстройства детского возраста представляют собой группу патологических состояний, определяемых в МКБ-10 в рубрике F93 (тревожные расстройства, для которых специфично начало в детском возрасте). Данную патологию принято относить к неврозам. На сегодняшний день в МКБ-10 выделяют генерализованное тревожное расстройство (F93.8), фобическое расстройство детского возраста (F93.1), социальное фобическое расстройство (F93.2), тревожное расстройство детского возраста, возникающее в связи с разлукой (F93.0). Частота тревожных расстройств в детской популяции — от 5 до 18% [21].

Развитие тревожных расстройств у детей происходит при взаимодействии психологических, биологических и средовых факторов. Факторы риска включают родительскую тревожность, «тревожный» темперамент ребенка с тенденцией к замкнутому стилю поведения, травматические, негативные и стрессовые события в жизни ребенка, а также стиль воспитания. Исследование, проведенное С. Last и соавт. [16], показало, что часто повышенный уровень тревоги отмечается и у родителей тревожных детей. Наследственная отягощенность по тревожным расстройствам отмечается у 40—50% детей [20, 22]. Врожденный темперамент ребенка и стиль воспитания также являются механизмами, влияющими на взаимосвязь между родительской и детской тревожностью [14]. Выделяют определенную модель поведения ребенка, ассоциированную с развитием тревожных расстройств. Она характеризуется робостью, застенчивостью, подавлением эмоций в обществе незнакомых людей или в непривычной обстановке [12]. Реакция родителей закрепляет такой стереотип поведения у детей. Стрессовые события жизни (развод родителей, смерть члена семьи, семейные конфликты, частые перемены места учебы) также являются факторами риска возникновения детской тревожности. В целом у детей с тревожными расстройствами случается в жизни больше таких событий, чем у их нетревожных сверстников. После травмы у детей сохраняется высокий уровень страха относительно

обстоятельств, с ней связанных. У них могут наблюдаться избегающее поведение, соматические жалобы, депрессия, нарушения сна, навязчивые состояния. У большинства симптомы исчезают относительно быстро после травмирующего события. Однако у многих детей, испытавших потрясение, тревога персистирует. Родительская гиперопека, сверхконтроль и критичность тоже являются факторами риска развития у детей тревожных расстройств. Стиль воспитания может влиять как напрямую, так и опосредованно.

В младшем школьном возрасте нередко развивается «синдром хронической неуспешности», заключающийся в низкой самооценке и высокой тревожности, вызванной несоответствиями между ожиданиями взрослых и достижениями ребенка [2]. Причинами школьной тревожности могут быть: негативные требования, предъявляемые к ребенку, которые могут его унижить или поставить в зависимое положение; неадекватные, чаще всего завышенные требования; противоречивые требования, которые предъявляют к ребенку родители и/или школа. Наибольший уровень тревожности отмечается у «отличников» и «двоечников» [8].

Описывая школьную тревожность, необходимо коснуться и понятия тестовой тревожности, которая проявляется в сильных переживаниях с ярко выраженными соматическими, когнитивными и поведенческими симптомами тревоги в ситуациях прохождения проверки знаний или умений, что обычно сказывается на ее результатах. Тестовая тревожность является распространенной проблемой, с которой сталкиваются около 50% детей и подростков [4].

Одним из наиболее распространенных тревожных расстройств у детей является генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которое встречается у 3-10% детской популяции [13, 21, 22]. Дети с данной патологией не фокусируются на какой-то определенной тревожной ситуации (как при фобическом расстройстве или расстройстве в связи со страхом разлуки). Согласно критериям МКБ-10, диагноз ГТР должен соответствовать следующим критериям: 1) наличие интенсивных страхов или опасений на протяжении не менее 6 мес и в продолжение свыше половины дня; 2) трудность в контроле этих опасений; 3) возникновение в детском или подростковом возрасте; 4) наличие клинически отчетливых субъективных страданий или нарушений функционирования в социальной или жизненно важных сферах.

Рассматриваемый вариант тревоги носит генерализованный и стойкий характер, не ограничивается какими-либо определенными внешними обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах (т.е. такая тревога является «нефиксированной»). Как и при других тревожных расстройствах, доминирующие симптомы переменчивы, но наиболее часто это жалобы на чувство постоянной нервозности, дрожь, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в эпигастральной области. При этом

на первом месте часто оказываются жалобы на мышечное напряжение и возбуждение, а не характерные для тревоги усиленное сердцебиение и потоотделение. Достаточно распространенными являются также жалобы на головную боль и боль в животе [17]. Вегетативные нарушения у детей с ГТР могут носить перманентный или пароксизмальный характер. Обычно существует выраженная в большей или меньшей степени перманентная вегетативная дисфункция, на фоне которой могут возникать пароксизмальные вегетативные нарушения.

Дети с ГТР подвержены высокому риску появления других тревожных расстройств и депрессий. У детей младшего школьного возраста чаще встречается сочетание ГТР и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью; у старших детей с ГТР имеется тенденция к развитию сопутствующих специфических фобий и тяжелого депрессивного расстройства, формируется низкая самооценка, наблюдается ухудшение социальной адаптации и повышается риск суицида [19]. Наличие ГТР у подростка увеличивает риск возникновения депрессивных и тревожных расстройств во взрослом возрасте в 2—3 раза [18].

В лечении тревожных расстройств у детей значительную роль играет психотерапия. Психотерапевтическую работу с тревожными детьми целесообразно проводить в трех основных направлениях: во-первых, по повышению самооценки ребенка (чтобы помочь ребенку повысить свою самооценку, необходимо как можно чаще хвалить его, особенно в присутствии других детей и взрослых); во-вторых, по обучению ребенка способам снятия мышечного и эмоционального напряжения; в-третьих, по отработке навыков владения собой в психотравмирующих ситуациях. Работа по всем трем направлениям может проводиться либо параллельно, либо последовательно и постепенно [9].

Наиболее эффективной формой работы с детьми раннего возраста является игровая терапия. С целью преодоления негативной психологической симптоматики и повышения функциональности семейной системы используются методы семейной терапии [11]. В лечении тревожных расстройств у детей возможно использование и арт-терапии (например, рисования), особенно в тех случаях, когда ребенок не может четко выразить свои страхи вербально. В процессе рисования он имеет возможность «выплеснуть» свою тревогу на бумаге. Сам факт изображения страхов по заданию врача действует как десенсибилизирующий фактор [7]. В лечении тревожных расстройств у детей также эффективно применяется разработанный немецким психотерапевтом Х. Лейнером метод кататимных образных переживаний (символодрама), основой которого является свободное фантазирование в форме образов на заданную психотерапевтом тему (мотив). Психотерапевт выполняет при этом контролирующую, сопровождающую, направляющую функцию.

Что касается фармакотерапии, то при лечении тревожных расстройств у детей обычно используются транквилизаторы (анксиолитики), снижающие уровень тревожности, раздражительности, импульсивности [15]. Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, в последние годы чаще используются небензодиазепиновые анксиолитики. Группу небензодиазепиновых транквилизаторов составляют различные по химической структуре препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости.

К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и препарат адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7). Он оказывает умеренное транквилизирующее воздействие и практически не вызывает побочных эффектов. Бициклическая структура действующего вещества адаптола по строению напоминает две молекулы мочевины – естественный метаболит организма человека. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонинергических и ГАМК-ергических механизмов мозга. Такое представление обосновывается тем, что адаптол ингибирует фенаминовое возбуждение, уменьшает уровень норадреналина в мозге и снижает токсичность фенамина, а также препятствует повышению содержания в мозге глутамата, вызываемого стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. В мозге возрастает содержание ГАМК. Ключевым моментом в механизме действия адаптола являются его антиоксидантные свойства. Адаптол также демонстрирует свойства агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты. Кроме того, препарат обладает дофаминпозитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что адаптол обладает фузигенной активностью и проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, речь идет о полифункциональном действии адаптола — нейромедиаторном и нейрометаболическом [5].

Клиническими эффектами, достигаемыми в результате применения адаптола, являются: анксиолитический без сонливости, выраженный вегетостабилизирующий, умеренный ноотропный на фоне физического и психического переутомления, антиастенический эффект и, как суммация вышеперечисленного, улучшение адаптации нервной системы, увеличение умственной и физической работоспособности при их снижении, в частности, в условиях стресса. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не оказывает миорелаксирующего эффекта, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов: подавлен-

ности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

Целью данного исследования явилось изучение частоты тревожных расстройств у детей с ШД и оценка эффективности применения адаптола при лечении данной патологии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 336 детей (254 мальчика и 82 девочки, в возрасте 7-14 лет), проживающих в Санкт-Петербурге и Шымкенте (республика Казахстан). Обращение к врачу было связано с жалобами на низкую успеваемость и особенности поведения ребенка в школе, характерными для ШД.

Наличие ШД было констатировано на основании сведений, которые сообщались родителями и педагогами. В качестве критериев ШД были использованы упоминавшиеся выше 3 основных компонента (по Н.В. Вострокнутову)[3]. Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10. ГТР было выявлено у 87 (25,9%) детей основной группы, т.е. с наличием ШД; среди них были 38 (43,7%) мальчиков и 49 (56,3%) девочек. Несколько реже встречалось фобическое расстройство детского возраста — в 40 (11,9%) случаях. Тревожное расстройство, возникающее в связи с разлукой, отмечалось у 14 (4,2%) детей. Оно встречалось преимущественно у школьников младших классов. Социальное тревожное расстройство было выявлено в 26 (7,7%) случаях.

Группу сравнения составили 68 детей аналогичного возраста без проявления ШД. В этой группе признаки ГТР отмечены у 5 (7,4%) детей;

фобическое расстройство детского возраста у 8 (11,7%); тревожное расстройство, возникающее в связи с разлукой, отмечалось у 3 (4,4%) и также встречалось преимущественно у школьников младших классов; социальное фобическое расстройство было выявлено у 2 (2,9%).

Уровень тревожности оценивался у детей обеих групп с помощью опросника тревожности С.М. Зелинского и В.Е. Кагана, разработанного на основе шкал J. Teylor и J. Sarason. У детей старше 10 лет использовался тест самооценки Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина, который применялся также при обследовании матерей. Для выявления и оценки уровня тревожности, связанной со школой, дополнительно использовался тест школьной тревожности Филлипса. Кроме этого, проводилось психофизиологическое исследование с помощью теста TOVA (the Test of Variables of Attention) — тест непрерывной деятельности, позволяющего оценить состояние внимания и уровень импульсивности по отношению к нормативным данным для каждого возраста. Тест основан на предъявлении испытуемому в случайном порядке значимых (требующих ответной реакции) и незначимых (не требующих ответной реакции) стимулов, появляющихся на экране компьютера в виде геометрических фигур. Результаты исследования позволили количественно оценить степень невнимательности (ошибки пропуска значимых стимулов), уровень импульсивности (ошибки реагирования на незначимые стимулы), скорости переработки информации (время ответа) и устойчивости ответов (дисперсия времени ответа).

Лечение адаптолом было проведено у 32 детей в возрасте 10-14 лет с ГТР. Пациенты получали адаптол в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг, разделенной на 2 приема.

Таблица 1. Динамика показателей тревожности после курса лечения адаптолом

Тип тревожности	До лечения	После лечения
Реактивная	46,7±10,4	31,7±5,2*
Личностная	41,9±7,4	37,2±4,5

Примечание. * — $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 2. Показатели TOVA в разные периоды обследования детей

Показатель	Часть теста	До лечения	После лечения адаптолом
Пропуски значимых стимулов, %	1-я половина	3,2±1,6	2,7±1,1
	2-я половина	2,8±0,8	2,4±0,8
Ложное реагирование, %	1-я половина	6,8±2,4	2,1±1,1**
	2-я половина	18,2±3,5	10,5±2,6*
Время ответа, мс	1-я половина	433±64	430±62
	2-я половина	369±70	365±66

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования с помощью методики Филлипса показали, что у всех детей с ГТР (100%) отмечалось повышение показателей школьной тревожности.

В группе сравнения только у 11 (16,2%) детей из группы сравнения отмечалось повышение тех или иных показателей школьной тревожности.

У детей с ШД достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалось повышение показателей школьной тревожности и достоверно чаще встречались ГТР ($p < 0,01$) и социальное тревожное расстройство ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

После курса адаптола зафиксировано уменьшение признаков ГТР у 23 (71,9%) детей. Родители пациентов отметили у детей уменьшение тревожности, страхов, большую уверенность в себе, повышение самооценки. Уменьшились головные боли, утомляемость. Отмечалось уменьшение периода засыпания и улучшение сна. У 20 (62,5%) из 32 детей, лечившихся адаптолом, при повторном психологическом обследовании было констатировано снижение показателей тревожности, особенно реактивной (табл. 1). Повторное обследование показало уменьшение страхов ситуации проверки знаний, несоответствия ожиданиям окружающих и самовыражения.

Переносимость терапии в основной группе можно в целом охарактеризовать как хорошую. Побочное действие в виде переходящей сонливости отмечалось только у 2 (6,3%) детей. Других побочных явлений выявлено не было.

Повторное психофизиологическое исследование (тест TOVA) после курса адаптола выявило статистически достоверное снижение импульсивности (табл. 2). Достоверных изменений невнимательности и времени ответа не отмечалось.

Таким образом, тревожные расстройства являются частым клиническим проявлением ШД. Особенно часто речь идет о ГТР и социальном тревожном расстройстве. Результаты клинического и психологического обследования детей до и после лечения адаптолом свидетельствуют о его высокой клинической эффективности, выражающейся в снижении тревожности, особенно реактивной, и импульсивности при отсутствии значимых изменений внимания и времени реакции. При терапии адаптолом практически отсутствовали побочные эффекты (часто встречающиеся при приеме транквилизаторов). Таким образом, адаптол целесообразно использовать при лечении тревожных расстройств у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венар Ч., Кериг П. Психопатология развития детского и подросткового возраста: Пер. с англ. Ст-Петербург: Прайм-Еврознак 2004;384.
2. Венгер А.Л. Психологическое консультирование и диагностика. Практическое руководство. Ч. 2. Генезис 2007;128.
3. Вострокнутов Н.В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации.

Школьная дезадаптация: Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. М 1995;8—11.

4. Вроно М.Ш. Сущность и проявления школьной дезадаптации при психических заболеваниях у детей. В кн.: Актуальные вопросы неврологии и психиатрии детского возраста: Тезисы докладов. Ташкент 1984;159—160.

5. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестн. фармакол. и фармации 2003;10:11—17.

6. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М: Академия 2005.

7. Захаров А.И. Неврозы у детей и подростков: Анамнез, этиология и патогенез. Л: Медицина 1988;244.

8. Кочубей Б., Новикова Е. Эмоциональная устойчивость у школьника. М: Знание 1988;80.

9. Моница Г.Б., Лютова-Робертс Е.К., Чутко Л.С. Гиперактивные дети. Психолого-педагогическая коррекция. Ст-Петербург: Речь 2007;186.

10. Шмакова О.П. Школьная адаптация детей и подростков с психическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004;24.

11. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. Ст-Петербург: Питер 1999;656.

12. Kagan J. Conceptualizing psychopathology: the importance of developmental profiles. Dev Psychopathol 1997;9:2:321—334.

13. Keeton C.P., Kolos A.C., Walkup J.T. Pediatric generalized anxiety disorder: epidemiology, diagnosis, and management. Paediatr Drugs 2009;11:3:171- 183.

14. Kepley H.O., Ostrander R. Family characteristics of anxious ADHD children: preliminary results. J Atten Disord 2007;10:3:317—328.

15. King N.J., Ollendick T.H. Treatment of childhood phobias. J Child Psychol Psychiat 1997;38:4:389—400.

16. Last C.G., Hersen M., Kazdin A.E. et al. Psychiatric illness in the mothers of anxious children. Am J Psychiat 1987;144:12:1580—1583.

17. Last C.G., Hersen M., Kazdin A. et al. Anxiety disorders in children and their families. Arch Gen Psychiat 1991;48:10:928—934.

18. Pine D.S., Cohen P., Gurley D. et al. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiat 1998;55:1:56—64.

19. Strauss C., Last C., Hersen M., Kardin A. Association between anxiety and depression in children and adolescent with anxiety disorders. J Abnorm Child Psychol 1988;16:57—68.

20. Thapar A., McGuffin P. Are anxiety symptoms in childhood heritable? J Child Psychol Psychiat 1995;36:3:439—447.

21. Verhulst F. Community and epidemiological aspects of anxiety disorders in children. In: Anxiety disorders in children and adolescents: research, assessment and intervention. Ed. W. Silverman, P. Treffers. Cambridge: Cambridge University Press 2001;273-292.

22. Weisberg R.B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiat 2009;70:2:4—9.

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ

д.м.н., проф. Л.С. ЧУТКО^{1,2}, к.м.н., м.н.с. С.Ю. СУРУШКИНА¹, к.б.н., док. И.С. НИКИШЕНА^{1,2}, к.б.н., м.н.с. Е.А. ЯКОВЕНКО¹, м.н.с. Т.И. АНИСИМОВА^{1,2}, асс. М.П. КУЗОВЕНКОВА²

ASTHENIC DISORDERS IN CHILDREN

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, I.S. NIKISHENA, E.A. YAKOVENKO,
T.I. ANISIMOVA, M.P. KUZOVENKOVA

¹ Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой

² Факультет клинической психологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Представлено исследование, состоящее из двух частей, в первой из которых отражена попытка авторов разработать собственную систематику астенических расстройств на основе наблюдения 189 детей 7–14 лет. Авторами выделены следующие клинические варианты астенических состояний у детей: цереброгенная астения (14,3%), соматогенная (13,8%), резидуальная (16,4%), дизонтогенетическая (20,1%) и неврастения (35,4%). Во второй части обобщены результаты лечения больных неврастенией адаптолом (32 наблюдения) по сравнению с пантогамом (30). Установлена более высокая эффективность адаптола (улучшение в 71,9% случаев) по сравнению с пантогамом (56,7%). Говорится о хорошей переносимости адаптола, клиническая эффективность которого подтверждена нейрофизиологическими и психологическими исследованиями.

Ключевые слова: астения, астенические расстройства у детей, систематика, неврастения, лечение, адаптол.

The present study comprised two parts. In the first part, authors attempted to work out the systematics of asthenic disorders based on our own observations of 189 children aged 7–14 years. The following clinical variants of asthenic states in children were singled out: cerebrogenic asthenia (14,3%), somatogenic (13,8%), residual (16,4%), dysontogenetic (20,1%) and neurasthenia (35,4%). In the second part, we summarized the results of treatment of neurasthenia with adaptol (32 patients) compared to pantoham (30 patients). The efficacy of adaptol was higher: the improvement was seen in 71,9% of cases compared to pantoham (56,7%). The good tolerability of adaptol which clinical efficacy is confirmed by neurophysiological and psychological studies is discussed.

Key words: asthenia, asthenic disorders in children, systematics, neurasthenia, treatment, adaptol.

Известно, что астенические расстройства являются одним из наиболее частых проявлений психических нарушений. В детском возрасте они наблюдаются при различных соматических, неврологических и психических заболеваниях [1,2].

Под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающуюся снижением необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности энергии и внимания, а также работоспособности. Ведущим проявлением астенических состояний является так называемая «раздражительная слабость», включающая, с одной стороны, сниженную работоспособность, истощаемость психических процессов, а с другой, — повышенную раздражительность, готовность к аффективным вспышкам (обусловленную, прежде всего, истощаемостью процессов активного торможения реакций на «незначимые» раздражители). Физиологическая утомляемость, в отличие от астенических расстройств, характери-

зуется слабой выраженностью астенических симптомов, их появлением на короткое время (несколько дней) при нагрузках, недосыпании и исчезновением после отдыха [3]. Б.И. Ласков и соавт. [6] определяют астенические состояния как функциональные нервно-психические нарушения, которые проявляются повышением психической истощаемости, понижением умственной и физической работоспособности, снижением концентрации внимания, рассеянностью, снижением памяти, неустойчивостью настроения, расстройствами сна и различными вегетативно-сосудистыми нарушениями, причем эти состояния носят временный характер, неспецифичны для поражения того или иного органа и могут иметь место при заболеваниях различных органов и систем. В клинической практике традиционно выделяют физиогенные, психогенные и мультифакториальные (сочетанное воздействие физических и психологических факторов) астении. С.С. Мнухин [7] предлагал также

выделение «резидуальной церебрастении с запаздыванием школьных навыков». Низкая работоспособность в таких случаях сочетается с невнимательностью, снижением памяти, замедленным формированием учебных навыков, трудностями в учебе. А. Крейнндлер [5], говоря о психогенной природе астении, признает значимость цереброгенных и соматогенных факторов в развитии заболевания. Соматические заболевания могут снижать порог чувствительности к психогении.

Полиэтиологичность астенических расстройств препятствует уточнению систематики этих состояний, и этот вопрос требует дальнейших исследований.

При лечении астенических расстройств обычно используются ноотропные средства (они положительно влияют на высшие интегративные функции головного мозга) и анксиолитики (они снижают уровень тревожности, раздражительности, импульсивности). Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, в лечении астении чаще используются небензодиазепиновые анксиолитики.

К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и препарат адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабициклооктандион-3,7). Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. Препарат проявляет антагонистическую активность по отношению к возбуждающей адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование тормозных серотонин- и ГАМК-ергических механизмов мозга. Он препятствует повышению содержания глутамата в мозге, вызываемому стрессом. Наряду с этим, адаптол повышает уровень серотонина в крови и в стволе мозга. Он также обладает свойствами агониста-антагониста адренергической системы, что объясняет его выраженные нормостенические эффекты. Кроме того, препарат обладает дофамин-позитивным влиянием, что клинически проявляется в его активирующем компоненте действия. Имеются экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о том, что адаптол проявляет свойства агониста небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора. Таким образом, сочетание нейрометаболического и нейромедиаторного действия адаптола объясняет полифункциональность его нейро-фармакологических эффектов [4]. В результате применения адаптола проявляются: выраженный вегетостабилизирующий, умеренный транквилизирующий без снижения скорости реакций, умеренный ноотропный, антигипоксический, анальгетический эффекты, происходит улучшение умственной и физической работоспособности и, кроме того, препарат оказывает антистрессовое и стресс-протекторное действия. При этом адаптол, в отличие от препаратов бензодиазепинового ряда, не обладает миорелаксирующим эффектом, не угнетает сократительную функцию миокарда, не вызывает нежелательных центральных эффектов — подавленности, вялости, сонливости, эмоционального безразличия. Важно, что прием адаптола не

накладывает ограничений на профессиональную и социальную деятельность человека, связанную с повышенной концентрацией внимания, не вызывает привыкания и развития синдрома отмены.

Исходя из изложенного выше, в настоящем исследовании были поставлены две задачи: разработать собственную систематику астенических расстройств у детей и оценить эффективность препарата адаптол при лечении у детей неврастении.

Материал и методы

Попытка разработки систематики астенических расстройств была предпринята на основе наблюдения 189 детей в возрасте 7—14 лет с признаками астенических расстройств. Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10, в соответствии с которыми состояние пациентов можно было расценить как неврастению (F48.0) или органическое астеническое расстройство (F06.6).

Для объективизации степени выраженности астенических расстройств и их динамики использовались субъективная шкала оценки астении (MFI-20) с 5 подшкалами и 10-балльный вариант визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ).

Кроме того, для объективизации клинических проявлений астении проводилось психофизиологическое исследование с помощью теста TOVA (Test of Variables of Attention), позволяющего оценить состояние внимания в процессе непрерывной деятельности, степень импульсивности и время реакции по отношению к нормативным данным. Суть теста заключается в предъявлении испытуемому зрительных стимулов: Go-стимулов, требующих ответной реакции, и NoGo-стимулов, не требующих ее. Тест делится на 2 условные части, не разделенные перерывом. В 1-й части значимый стимул предъявляется в 22,5% случаев, во 2-й части — в 77,5%. Тест имеет нормативную базу данных. Данные TOVA включают оценку невнимательности (ошибки пропуска значимых стимулов), импульсивности (количество ложных тревог), времени реакции и его стандартного отклонения. Данные сравнивались до и после курса лечения с помощью непараметрического знакового критерия Фишера.

Во второй терапевтической части работы обследовали и лечили 62 ребенка с неврастением. Средний возраст в исследуемой группе составил 12,2+3,6 года.

В ходе открытого контролируемого исследования пациенты были распределены на 2 группы. Основную группу составили 32 пациента, которые лечились адаптолом. Препарат назначался в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг, разделенной на два приема. 2-я группа была группой сравнения, состоявшей из 30 больных с аналогичными клинико-нейрофизиологическими показателями, лечившихся пантогамом, который назначался в возрастных дозах, находившихся в диапазоне 0,75—1,0 г в сутки в течение 1 месяца.

Во второй части работы кроме упоминавшихся выше инструментов исследования использовали

тест самооценки Спилбергера—Ханина для определения уровня тревожности. Проводилась также электроэнцефалография. Запись ЭЭГ осуществлялась на 19-канальном энцефалографе. Проводился визуальный и количественный анализ мощности ЭЭГ, при этом особое внимание уделялось спектральной мощности в α -диапазоне (8—12 Гц) в затылочных отведениях до и после лечения в условии «глаза закрыты». Величины нормированной мощности ЭЭГ сравнивались с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений до и после лечения.

Выделенные терапевтические группы не различались по возрасту, клиническим проявлениям неврастении, нейрофизиологическим показателям.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование позволяет нам предложить следующую систематику астенических состояний у детей.

Цереброгенная астения. Является следствием верифицированного поражения головного мозга, чаще травматического или нейроинфекционного генеза, часто сочетается с проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. Данная форма характеризуется выраженной истощаемостью психических процессов, очень низкой работоспособностью. В дальнейшем могут присоединяться проявления эксплозивности. Данная форма была диагностирована в 27 (14,3%) из 189 случаев астенических расстройств.

Соматогенная астения. Является следствием или одним из проявлений соматического заболевания. Тяжесть астении определяется выраженностью соматического заболевания. Данная форма встречалась в 26 (13,8%) случаях.

Резидуальная астения. Является следствием выраженной перинатальной патологии. В анамнезе у таких детей можно встретить явную патологию перинатального периода (недоношенность, гипоксически-ишемическая энцефалопатия), отставание в психомоторном развитии в течение 1-го года жизни, задержку речевого развития. Для таких детей характерны смена настроения,

плаксивость, быстрый переход от состояния оживления к апатии. Кроме этого, можно отметить снижение памяти, относительно бедный словарный запас, слабую выраженность интеллектуальных интересов. Клиническая картина в таких случаях относительно стабильна. При неврологическом осмотре у таких детей можно заметить нарушения мелкой моторики (диспраксию, элементы мозжечковой атаксии). Частыми сопутствующими расстройствами при этом варианте являются дисграфия, дислексия, энурез. Данная форма имела место в 31 (16,4%) случае.

Дизонтогенетическая астения. Характеризуется преобладанием умеренной утомляемости, невнимательностью. Клиническая картина при сравнении с предыдущей формой отличается меньшей тяжестью. В основе данной патологии могут находиться отдаленные последствия незначительной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Поведение таких детей может характеризоваться капризностью, раздражительностью. Клиническая картина носит лабильный характер, а ухудшение состояния отмечается чаще в весенний и осенний периоды. В качестве коморбидных нарушений при данной форме часто встречаются тики и заикание. Данная форма встречалась в 38 (20,1%) случаях.

Неврастения. Обусловлена либо психическими травмами, либо длительным недосыпанием, продолжительным умственным или физическим напряжением, связанными с психическими воздействиями, вызывающими озабоченность и необходимость преодолевать чувство усталости [8]. Клиническая картина неврастении сходна с проявлениями предыдущей формы, но в этом случае они определяются острой или хронической психотравмирующей ситуацией, клинические проявления больше зависят от изменений внешней ситуации. При этом не отмечается значительного снижения внимания и памяти. Выявляется отчетливая реакция личности на снижение работоспособности. Такие пациенты могут жаловаться на «плохую память», однако при проверке это не подтверждается. Дети стремятся справиться с субъективно

Таблица 1. Клинико-психологические показатели у пациентов до и после лечения разными препаратами

Показатель	До лечения	После лечения (адаптол)	После лечения (пантогам)
По шкале MFI-20			
общая астения	15,9±5,5	10,2±2,6** #	12,9±3,7*
физическая астения	14,4±3,3	11,8±2,1*	11,5±3,9*
психическая астения	17,9±4,8	8,6±1,9** #	13,8±2,6*
пониженная активность	16,5±2,4	10,7±3,3* #	14,8±2,9*
снижение мотивации	13,6±3,9	12,3±3,8	12,8±3,5
По шкале ВАШ			
утомляемость	8,6±2,2	5,4±1,2* #	7,1±1,1
интенсивность головной боли	6,8±2,3	3,2±1,9** #	6,2±1,7
Тест Спилбергера—Ханина			
реактивная тревожность	53,9±10,5	35,8±7,5** #	44,2±5,1*
личностная тревожность	47,9±8,5	45,2±7,6	46,4±9,3

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — достоверность различий по сравнению с группой сравнения на уровне $p < 0,05$.

Таблица 2. Число детей (%) до и после лечения адаптолом с показателями теста TOVA, соответствующими нормативным данным

Показатель	До лечения	После лечения
1-я половина теста TOVA		
пропуски Go-стимула	87,5	90,6
время реакции	100	100
стандартное отклонение времени реакции	100	100
ложные тревоги на предъявление NoGo-стимула	75,0	81,25
2-я половина теста TOVA		
пропуски Go-стимула	78,1	84,4
время реакции	87,5	87,5
стандартное отклонение времени реакции	90,6	100*
ложные тревоги на предъявление NoGo-стимула	56,25	75,0*

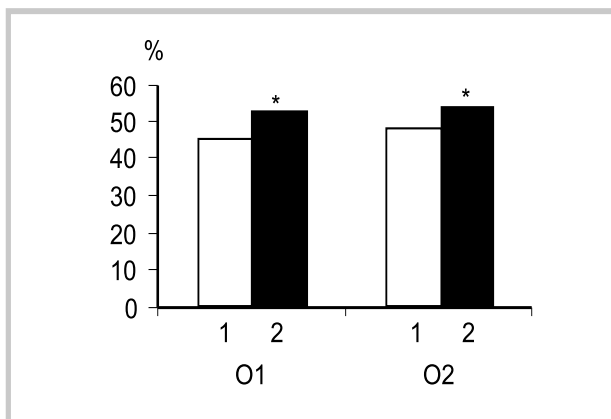
Примечание. * — величины соответствующих показателей статистически значимо изменялись после прохождения курса лечения.

значимой ситуацией при нехватке для этого сил. Кроме того, следует отметить повышенный уровень тревожности, трудности при засыпании, головные боли напряжения. Данная форма чаще встречается в старшем школьном возрасте. Для пациентов с неврастенией характерна повышенная чувствительность к громким звукам, шуму, яркому свету. Кроме того, отмечается повышенная чувствительность к ощущениям из внутренних органов, что находит отражение в многочисленных соматических жалобах. Однако по мнению Г.Е. Сухаревой [9], у детей, страдающих неврастенией, по сравнению со взрослыми реже отмечаются жалобы на болезненные ощущения со стороны внутренних органов. Данная форма была диагностирована в 67 (35,4%) случаях.

Необходимо отметить, что разграничение вышеуказанных форм не является абсолютным.

Как говорилось выше, терапевтическая часть работы касалась только больных неврастенией.

Результаты лечения адаптолом показали, что улучшение психического состояния было констатировано у 23 (71,9%) детей. В беседах с детьми и их родителями было отмечено уменьшение утомляемости, улучшение внимания, памяти. Изменений в состоянии не отмечалось у 9 (28,1%) пациентов.



Нормированная мощность ЭЭГ (% по оси ординат) в α -диапазоне до (1) и после (2) лечения адаптолом.

По оси абсцисс O1 и O2 — расположение электрода. * — достоверные различия на уровне $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Оценка состояния больных по разным шкалам и тестам приведена в табл. 1. Из нее видно, что имело место улучшение показателей по шкалам общей астении, физической астении, психической астении, пониженной активности. Кроме этого, отмечалось снижение интенсивности головной боли. Достоверного улучшения по шкале снижения мотивации не зарегистрировано.

Переносимость терапии в основной группе можно в целом охарактеризовать как хорошую. Побочное действие в виде преходящей дневной сонливости отмечалось только у 1 ребенка. Других побочных явлений выявлено не было. В табл. 2 приведены показатели теста TOVA до и после лечения адаптолом. При помощи знакового критерия Фишера отдельно для 1-й и 2-й половины теста сравнивалось количество правильных ответов на предъявление Go-стимула и количество ложных тревог на предъявление NoGo-стимула. Определялось время реакции и его стандартное отклонение при тех же условиях. Двукратное психофизиологическое исследование (тест TOVA) до и после курса адаптола выявило статистически достоверное снижение импульсивности у детей во 2-й половине теста, а также уменьшение стандартного отклонения времени реакции. Достоверных изменений невнимательности и времени ответа не отмечалось.

После лечения пантогамом в группе сравнения клиническое улучшение наступило у 17 (56,7%) детей. Уменьшение головной боли в данной группе не отмечалось. У детей из данной группы в 2 (6,7%) случаях были нарушения сна в виде трудностей при засыпании и еще в 2 случаях отмечались проявления преходящей дневной сонливости.

При психологическом исследовании было установлено уменьшение реактивной тревожности у большинства пациентов с лучшими показателями после курса адаптола (см. табл.1). Показатели личностной тревожности достоверно не изменились в обеих группах.

При визуальной оценке ЭЭГ после курса адаптола отмечены следующие положительные изменения: увеличение количества α -волн в теменно-затылочных отведениях, у 6 пациентов формирование модуляций по амплитуде α -ритма. Количественный анализ ЭЭГ показал увеличение мощ-

ности α -ритма в затылочных областях после курса адаптола, что может говорить об улучшении функционального состояния ЦНС у детей (см. рисунок).

Таким образом, адаптол является высокоэффективным средством лечения неврастения у детей. Результаты его применения превышают результаты использования традиционной ноотропной терапии при лечении астении. Немаловажно то, что применение адаптола почти не сопровождается нежелательными побочными действиями. Клинический эффект подтверждается результатами нейрофизиологических и психологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М: Медицина 2000; 496.
2. Астенические состояния. Пособие для врачей. Ст-Петербург: В Мед А 2003; 63.
3. Гиндикин В.Я. Справочник: Соматогенные и соматоформные расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). М: Триада-Х 2000; 256.
4. Громов Л.О., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы. Вестн. фармакол. и фарм. 2003; 10: 11—17.
5. Крейндлер А. Астенический невроз. Пер. с рум. Бухарест 1963; 410.
6. Ласков Б.И., Лобзин В. С, Липгарт Н.К., Солодовников И.Д. Физиогенные и психогенные астении. Курск 1981; 152.
7. Мнухин С.С. О резидуальных нервно-психических расстройствах у детей: Труды Ленинградского педиатрического мед. института. Л 1968; 51.
8. Свядоц А.М. Неврозы: Руководство для врачей. Ст-Петербург: Питер 1997; 448.
9. Сухарева Т.Е. Лекции по психиатрии детского возраста (избр. главы). М: Медицина 1974; 320.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭНУРЕЗА КАК К МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОБЛЕМЕ

Марушкин Д. В., Раевская Л. Г.

CURRENT APPROACHES TO ENURESIS THERAPY AS AN INTERDISCIPLINARY ISSUE

Marushkin D. V., Raevskaya L. G.

В статье представлены результаты исследования эффективности Адаптола у больных энурезом с неврологической симптоматикой, проведенного на базе Волгоградской областной детской клинической психиатрической больницы. Препарат применялся у 78 пациентов в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев. Длительность катамнеза составила 9 месяцев. По окончании курса лечения практически у всех больных отмечалась редукция невропсихических расстройств: повышенной возбудимости, раздражительности, психомоторной расторможенности и др. Выздоровление было достигнуто у 44% больных, уменьшение частоты эпизодов энуреза более чем в 2 раза — у 43% пациентов; кратковременное улучшение на фоне лечения отмечалось в 7% случаев. Без терапевтического эффекта энурез протекал у 6% пациентов. Побочные явления отсутствовали.

Ключевые слова: лечение энуреза, Адаптол.

The article shows the results of Adaptol efficacy in enuretic patients with neurological symptoms enrolled into a study conducted in children's regional mental hospital of Volgograd. The drug was given to 78 patients in a dose of 250 mg twice a day for 2 months. A 9-months catamnesis was taken. At the end of the treatment course, almost all the patients showed reduction in some neuropsychiatric disorders such as high excitability, irritability, psychomotor disinhibition, and others. 44% of patients recovered, episodes of enuresis reduced more than by half in 43% of patients; a short-term improvement was noted in 7% of cases. 6% of patients did not respond to Adaptol therapy. There were no side effects.

Key words: enuresis therapy, Adaptol.

В МКБ-10 (1995) энурез неорганической природы отнесен к категории психических и поведенческих расстройств и определяется как стойкое непроизвольное мочеиспускание днем и/или ночью, не соответствующее психологическому возрасту ребенка [6]. Актуальность проблемы энуреза обусловлена в первую очередь его высокой распространенностью в детском возрасте.

Эпидемиология энуреза является возрастозависимой. Распространенность его у детей в возрасте от 6 до 15 лет, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 до 33%. У детей 6 лет ночной энурез наблюдается в 15–33% случаев. С каждым годом взросления распространенность ночного энуреза среди детей уменьшается приблизительно на 15%. Таким образом, к 12 годам ему подвержены 8% мальчиков и 4% девочек; у мальчиков ночной энурез встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у девочек. У 18-летних и взрослых частота ночного энуреза составляет 1–1,5% [4, 11–13].

Различают первичный (персистирующий) и вторичный, или психогенный (приобретенный),

энурез. При первичном энурезе контроль над функциями мочевого пузыря не сформирован у пациента с рождения. При вторичном энурезе условный рефлекс, вызывающий пробуждение, был выработан, но оказался утраченным или резко ослабленным вследствие психической травмы, тяжелых инфекционных заболеваний, интоксикации и т. д.

Энурез представляет междисциплинарную проблему — его диагностикой и терапией должны заниматься в тесном взаимодействии педиатры, детские неврологи, психиатры, нефрологи, урологи и психотерапевты. Большую роль играет именно педиатр, так как чаще всего он является первым врачом, к которому обращаются родители ребенка, страдающего энурезом. Алгоритм ведения педиатром пациентов с энурезом представлен на рисунке 1 [2].

При постановке диагноза необходимо учитывать диагностические критерии МКБ-10:

- возраст ребенка не менее 5 лет (Алгоритм диагностики и лечения первичного ночного энуреза).

реза у детей. Протокол заседания № 6 от 17.12.2004);

- частота непроизвольного или преднамеренного упускания мочи в кровати или в одежде не реже 2 раз в месяц у детей до 7 лет и не реже 1 раза в месяц у детей 7 лет и старше;

- отсутствие анатомических аномалий мочевой системы, эпилептических припадков, неврологических расстройств или психических заболеваний;

- длительность энуреза не менее 3 месяцев [2].

Критерии диагностики первичного энуреза приведены в таблице.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о влиянии подгузников на повышение риска развития энуреза. Необходимо помнить, что для формирования рефлекса контролируемого мочеиспускания должен соблюдаться режим применения подгузников: их следует надевать ребенку кратковременно — до 3 часов (на прогулку, при выходе в поликлинику и т. д.). Длительное ношение подгузников приводит к позднему формированию контроля над мочеиспусканием, а в некоторых случаях является фактором риска развития заболеваний половых органов.

Лечение энуреза. У некоторых детей энурез проходит с возрастом без лечения, однако гарантий на этот счет нет. Поэтому в случае сохранения эпизодов или стойкого недержания мочи в ночное время у ребенка старше 4,5–5 лет необходима терапия. В связи с тем, что терапия ночного энуреза определяется его этиологией, подходы к лечению этого заболевания чрезвычайно вариabельны; на протяжении многих лет врачи применяют по отношению к нему самые разные методы терапевтического воздействия.

Методы и объем терапии определяются конкретной ситуацией. В любом случае успешное лечение энуреза возможно только при условии активного, заинтересованного участия самих детей и их родителей и комплексного подхода [2, 10].

Терапевтические методы и подходы можно условно разделить на режимные, немедикаментозные и медикаментозные (с использованием различных фармакологических препаратов).

использование мочевых будильников; ночные пробуждения по расписанию; приучение ребенка к обязательному опорожнению мочевого пузыря перед сном; обеспече-

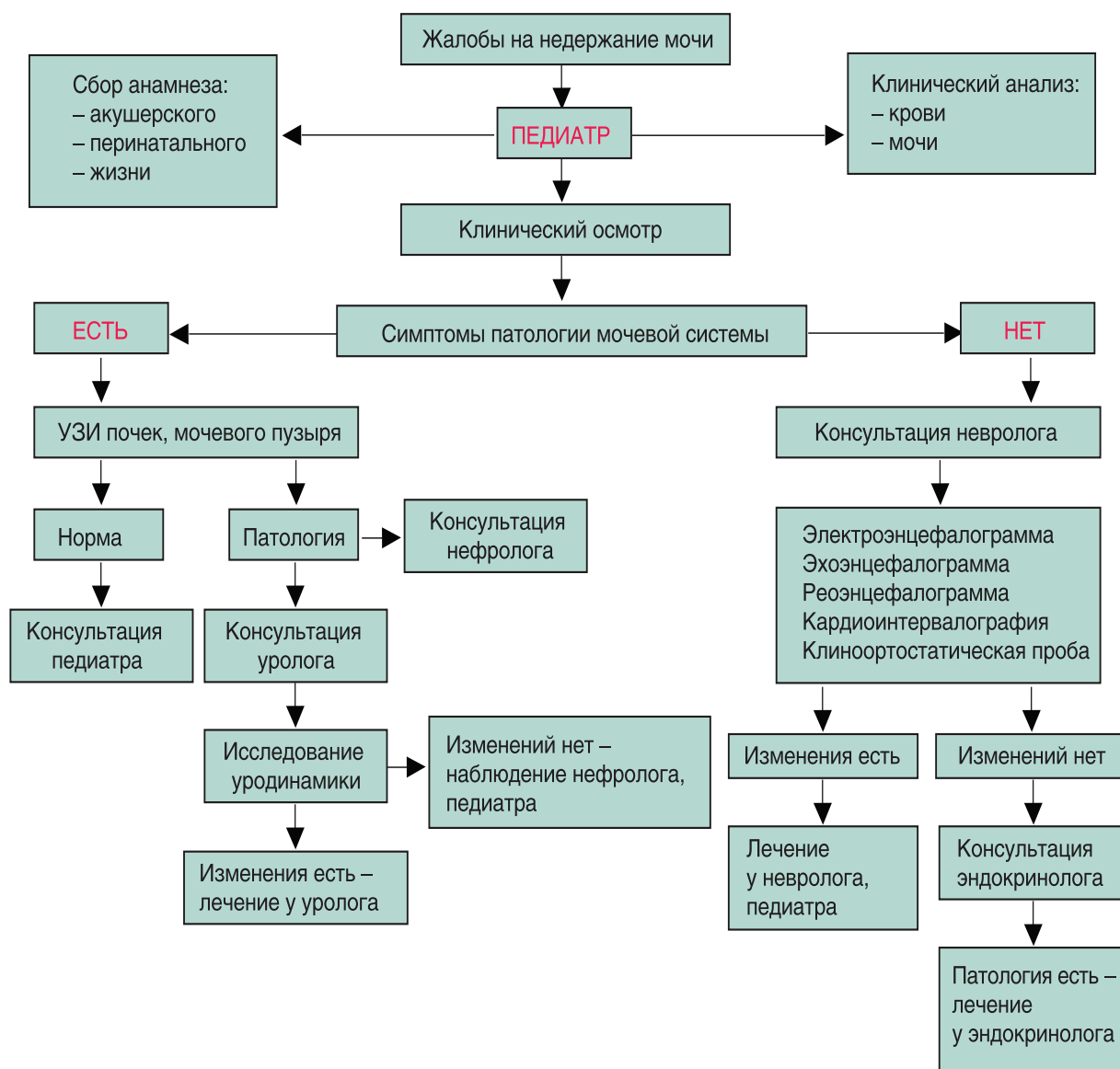


Рис. 1. Ведение пациентов с энурезом в педиатрической практике [2]

Таблица

Диагностические критерии первичного энуреза [2]			
Клинические признаки	Первичный энурез	Энурез при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря	Энурез при пороках развития органов мочевой системы
Частота эпизодов	Не более 1	До 5 за ночь	2–3 за ночь
Характер течения	Монотонный	Прерывистый	Чаще прерывистый
Состояние детрузора мочевого пузыря	Нормальное	Чаще гиперрефлекторный вариант нарушения функции детрузора	Возможны гипер- и гипорефлекторный варианты
Характер мочеиспускания	Без изменения	Поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание	Поллакиурия
Дневное недержание мочи	Отсутствует	Характерно	Характерно
«Зрелый» тип мочеиспускания	Минимальная задержка формирования	Отклонения от нормы максимальны	Характерна задержка
Запоры, энкопрез	Нет	Очень часто	Нередко

ние жесткой постели; создание комфортного температурного и светового режима; установление благоприятной психоземональной обстановки; диетотерапия (исключение из рациона продуктов, обладающих мочегонным действием); ограничение потребления любой жидкости после ужина.

: психотерапия (только при лечении детей с нормальным интеллектом), физиотерапия.

При первичном ночном энурезе назначают препараты следующих групп [9]:

- 1) влияющие на мочевой пузырь (Дриптан, Спазмекс);
- 2) воздействующие на глубину сна — стимуляторы и биостимуляторы (кофеин, Сиднокарб, элеутерококк);
- 3) ноотропные препараты (Пантогам, Фенибут);
- 4) седативные лекарственные средства и транквилизаторы (Персен, Деприм, Адаптол).

Вследствие нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей с ночным энурезом достаточно часто присоединяются инфекции мочевых путей, что является показанием к назначению уросептиков. В данной ситуации препаратом выбора служит Фурамаг, который, являясь смесью калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного в соотношении 1 : 1, при пероральном введении имеет более высокую биодоступность, чем фуразидин (после приема капсулы Фурамага в желудке не происходит превращения фуразидина калия в плохо растворимый фуразидин). Поскольку капсулу Фурамага при приеме необходимо запивать большим количеством воды, по нашему опыту, для соблюдения режимных мероприятий у детей с энурезом лучше назначать Фурамаг в первой половине дня, а не перед сном.

Другим подходом к медикаментозной терапии первичного энуреза, который применяется уже на протяжении многих лет и рассматривается некоторыми авторами в качестве метода выбора, является использование трициклических антидепрессантов — Мелипрамина (имипрамина) и amitриптилина [1]. Точный механизм их действия при энурезе окончательно не выяснен, но считается, что он не связан ни с антидепрессивным эффектом, ни с влиянием на активирующие системы мозга и сон. Показано, что Мелипрамин снижает возбудимость мочевого пузыря посредством своего периферического антихолинергического и спазмолитического действия.

Однако использование трициклических антидепрессантов, особенно длительное, сопряжено с рядом рисков для состояния здоровья, обусловленных побочным действием этих препаратов. В частности, указанный антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов может приобретать нежелательный характер, вызывая атонию мочевого пузыря и задержку мочи. Кроме того, известно о других серьезных побочных эффектах этих препаратов, включая кардиотоксичность, угнетение кроветворения и обострение бронхиальной астмы. Недостатками фармакологической коррекции являются частота возникновения побочных эффектов и риск осложнений — распространенность первичного энуреза требует новых подходов к решению данной проблемы [1].

Проведение патогенетической терапии позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий. Основными требованиями к препаратам, используемым в педиатрической практике, являются их хорошая переносимость детьми, низкая токсичность и минимум побочных эффектов. В настоящее время педиатрами применяется современный анксиолитик и адаптоген —

Адаптол, который соответствует перечисленным выше требованиям. Действующее вещество Адаптола близко по химической структуре к естественным метаболитам организма: его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Адаптол химически инертен, не взаимодействует с кислотами, щелочами, окислителями и восстановителями, различными лекарственными препаратами и компонентами пищи, что позволяет применять его независимо от приема пищи.

Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также способствует сбалансированности и интеграции всех четырех основных нейромедиаторных систем — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергической, — но не оказывает периферического адренонегативного действия. Препарат устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий, анксиолитический эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений, не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Он не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории, не обладает снотворным эффектом, но усиливает действие снотворных средств и улучшает течение сна при его нарушениях, оказывает успокаивающее и ноотропное действие. В клинических исследованиях установлено, что Адаптол повышает логичность, связность и скорость мышления, улучшает внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств: бред, патологическую эмоциональную активность [3].

Высокий профиль безопасности, механизм действия и фармакологические эффекты Адаптола обеспечивают широкую нишу применения препарата при различных заболеваниях у детей. Наш опыт его использования в группах детей со школьной дезадаптацией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), различными невротическими состояниями (тики, заикание) показал высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость и высокую комплаентность проводимого лечения.

На базе факультета клинической психологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии изучалась частота тревожных расстройств у детей со школьной дезадаптацией (ШД) и оценивалась эффективность применения Адаптола при лечении данной патологии [5]. Под наблюдением находилось 336 детей 7–14 лет с диагнозом ШД. Наличие ШД было констатировано на основании сведений, которые сообщались родителями и педагогами. Генерализованное тревожное расстройство было выявлено у 87 (25,9%) детей основной группы, т. е. с наличием ШД; несколько реже встречалось фобическое

расстройство детского возраста — в 40 (11,9%) случаях. Тревожное расстройство, возникающее в связи с разлукой, отмечалось у 14 (4,2%) детей; оно встречалось преимущественно у школьников младших классов. Социальное тревожное расстройство было выявлено в 26 (7,7%) случаях. Группу сравнения составили 68 детей аналогичного возраста без проявления ШД. В этой группе признаки генерализованного тревожного расстройства отмечены у 5 (7,4%) детей; фобическое расстройство детского возраста — у 8 (11,7%); тревожное расстройство, возникающее в связи с разлукой, отмечалось у 3 (4,4%) и также встречалось преимущественно у школьников младших классов; социальное фобическое расстройство было выявлено у 2 (2,9%) детей.

Детей с генерализованным тревожным расстройством (n = 32) лечили Адаптолом 1000 мг/сут. в течение 30 дней. После курса Адаптола было зафиксировано уменьшение признаков данного расстройства у 23 (71,9%) детей. Родители пациентов отметили у них уменьшение тревожности, страхов, укрепление уверенности в себе, повышение самооценки. У детей уменьшились головные боли, утомляемость. Отмечались сокращение периода засыпания и улучшение сна. У 20 (62,5%) из 32 детей, лечившихся Адаптолом, при повторном психологическом обследовании было констатировано снижение показателей тревожности, особенно реактивной. Неблагоприятная побочная реакция в виде преходящей сонливости наблюдалась только у 2 (6,3%) детей. Других побочных явлений выявлено не было. Таким образом, по данным как клинического, так и психологического обследования была установлена высокая эффективность Адаптола при его хорошей переносимости и практическом отсутствии побочных эффектов.

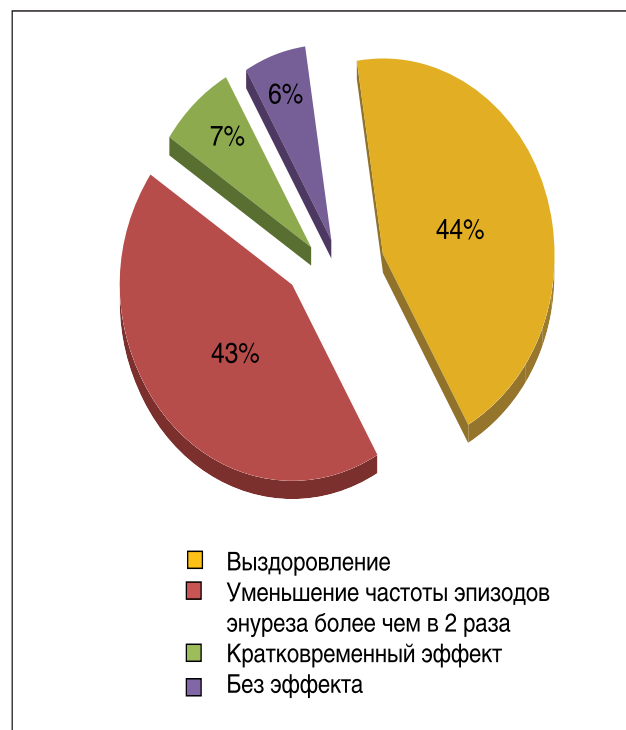


Рис. 2. Результаты применения Адаптола у пациентов с неорганическим энурезом (n = 78)

Сравнительное исследование эффективности Адаптола в лечении детей, страдающих СДВГ, было проведено в Санкт-Петербурге [8]. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 10 до 14 лет. Больные были разделены на две группы — основную и группу сравнения. Пациенты основной группы ($n = 30$) получали Адаптол 500 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение месяца; пациенты группы сравнения ($n = 30$) — Ноотропил (пирацетам) 1,2 г/сут. в течение месяца.

В исследовании было установлено снижение гиперактивности и импульсивности у детей с СДВГ, лечившихся Адаптолом. Соответствующие количественные показатели были достоверно выше таковых при применении Ноотропила в группе сравнения. Лучшие результаты были получены у детей с преобладанием гиперактивности/импульсивности и при комбинированной форме СДВГ. Повторное психофизиологическое исследование выявило снижение импульсивности и отсутствие значительных изменений внимания и времени реакции, что является очень важным фактом, отражающим отсутствие побочных эффектов, часто встречающихся при приеме транквилизаторов.

Эффективность Адаптола в терапии тикозных гиперкинезов была сравнена с эффективностью Пантокальцина (гопантеновой кислоты) [7]. Исследование проводилось у пациентов от 10 до 15 лет. Основную группу составили 30 детей, принимавших Адаптол, группу сравнения — 30 детей, лечившихся Пантокальцином.

В группе пациентов, принимавших Адаптол, уменьшение тиков отмечалось у 21 (70%) ребенка и не было зафиксировано у 9 (30%) детей, в том числе в 2 случаях наблюдалось их незначительное усиление. Таким образом, можно говорить о достоверном ($p < 0,05$) уменьшении тиков после курса Адаптола. Уменьшение преходящих тиков регистрировалось в 14 (82,4%) случаях, хронических — в 7 (53,8%). При этом уменьшение невротических (психогенных) тиков было отмечено у 12 (75,0%) детей, неврозоподобных тиков — у 9 (64,3%). Средняя частота тиков по шкале Tourette Syndrome Global Scale (TSGS) после курса Адаптола составила $1,7 \pm 0,5$ балла (при максимальной частоте 5 баллов).

Таким образом, было зарегистрировано уменьшение средней частоты тиков на 2 балла, что свидетельствует о достоверном ($p < 0,05$) улучшении. При повторных психологических исследованиях после лечения Адаптолом было выявлено уменьшение показателей тревожности у 22 (73,3%) детей. Отмечено снижение показателей реактивной тревожности на $14,7 \pm 2,8$ балла.

В группе сравнения после лечения Пантокальцином уменьшение тиков отмечалось у 15 (50%) пациентов и отсутствовало в 15 (50%) случаях, в том числе у 3 больных наблюдалось их незначительное усиление. Уменьшение преходящих тиков регистрировалось в 11 (61,1%) случаях, хронических тиков — лишь в 4 случаях. При этом уменьшение невротических (психогенных) тиков

было отмечено только у 6 детей, неврозоподобных тиков — у 9. Средняя частота тиков по шкале TSGS после проведения курса Пантокальцина составила $2,9 \pm 0,6$ балла. Таким образом, было зарегистрировано уменьшение средней частоты тиков на 0,8 балла. При психологическом исследовании больных после окончания лечения в группе сравнения уменьшение показателей тревожности не отмечалось.

Приведенные выше результаты клинических и психологических исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности Адаптола при лечении тикозных гиперкинезов. Необходимо отметить большую степень улучшения при лечении преходящих тиков. Можно предположить несколько более высокую эффективность препарата при невротических (психогенных) тиках, чем при неврозоподобных. Повторное психологическое обследование после лечения показало снижение тревожности, особенно реактивной, что позволяет сделать вывод о возможности применения Адаптола в лечении тревожных расстройств у детей.

Помимо многогранного механизма действия и высокой клинической эффективности, в клинических наблюдениях были продемонстрированы безопасность и комплаентность терапии Адаптолом. Все это явилось теоретической предпосылкой для более широкого использования препарата при других неврологических расстройствах у детей и подростков. Нами получен опыт применения Адаптола у пациентов с неорганическим энурезом.

Исследование эффективности Адаптола у больных неорганическим энурезом с неврологической симптоматикой проводилось на базе Волгоградской областной детской клинической психиатрической больницы. Препарат применялся у 78 пациентов, средний возраст которых составлял $8,3 \pm 1,9$ года. В наблюдении принимали участие 54 мальчика и 24 девочки. Наряду со стандартным лечением (физиотерапия, психотерапия и препараты, действующие на мочевой пузырь, — Дриптан, Спазмекс) нами назначался препарат Адаптол. Его применяли по 250 мг 2 раза в сутки, утром и днем, независимо от приема пищи в течение 2 месяцев. Длительность катамнеза составила 9 месяцев. Оценивались динамика психоэмоционального состояния (ПЭС) больных, частота мочеиспусканий. Оценка динамики ПЭС проводилась по Шкале ситуативной тревожности Спилбергера. Ее параметрами были такие симптомы, как повышенная возбудимость, раздражительность, психомоторная расторможенность. Измерение детрузорной активности производили посредством подсчета количества мочеиспусканий.

По окончании курса лечения практически у всех больных отмечалась достоверная положительная динамика в виде редукции нервно-психических расстройств: повышенной возбудимости, раздражительности, психомоторной расторможенности и др. Дети и их родители указывали, что на фоне приема Адаптола повысилась устойчивость к нерв-

но-психическим и физическим нагрузкам, стали более редкими конфликтные ситуации в отношениях со сверстниками. Восстановление функции мочевого пузыря — уменьшение вплоть до полного исчезновения ирритативных проявлений (поллакиурии, императивных позывов, императивного недержания мочи) — произошло у 94% больных. Средняя продолжительность ремиссии энуреза составила $99,3 \pm 15,1$ дня (до лечения — $10,5 \pm 3,8$ дня; $p < 0,05$).

Как показано на рисунке 2, выздоровление было достигнуто у 44% больных, уменьшение частоты эпизодов энуреза более чем в 2 раза — у 43% больных; кратковременный эффект на фоне лечения отмечался в 7% случаев. Без терапевтического эффекта энурез протекал у 6% пациентов. У этих детей наблюдался ночной энурез в сочетании с дневными дизурическими явлениями. Побочные эффекты отсутствовали.

Выводы.

Адаптол является эффективным и безопасным препаратом в терапии неорганического энуреза и сопутствующих нервно-психических расстройств у детей и подростков, что позволяет рекомендовать его в составе комплексной терапии. Клиническая эффективность стандартной терапии неорганического энуреза (психотерапия, физиотерапия, фармакотерапия) у детей и подростков значительно повышается при применении адаптола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заваденко Н. Н. Гиперактивность с дефицитом внимания и энурез у детей и подростков / Н. Н. Заваденко, Н. М. Колобова, Н. Ю. Суворинова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 2. С. 50-55.
2. Захарова И. Н. Тактика педиатра при первичном энурезе у детей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Л. П. Гаврюшова. URL: <http://www.rlsnet.ru/arti->

[cles_455.htm](http://www.rlsnet.ru/articles_455.htm) (дата обращения: 26.08.2010).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Адаптол.

URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14402.htm (дата обращения: 28.09.2010).

4. Казанская И. В. Обоснование лечебной тактики энуреза у детей с гиперактивным мочевым пузырем / И. В. Казанская, Т. В. Отпущенникова // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 16. С. 1-7.

5. Лечение Адаптолом тревожных расстройств при школьной дезадаптации / Л. С. Чутко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 2. С. 45-49.

6. Международная классификация болезней и причин смерти X пересмотра. ВОЗ. 1992.

URL: <http://www.mkb10.ru/> (дата обращения: 28.09.2010).

7. Опыт использования Адаптола в лечении тикозных гиперкинезов у детей / Л. С. Чутко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 10. С. 72-73.

8. Применение Адаптола в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей / Л. С. Чутко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 8. С. 45-48.

9. Применение ноотропов в комплексной терапии энуреза у детей / Л. М. Кузенкова [и др.]. URL: <http://medvestnik.ru/archive/2008/3/1051.html> (дата обращения: 26.08.2010).

10. Щелковский В. И. Ночной энурез у детей.

URL: <http://www.neuronet.ru/bibliot/b001/shelkovsky.html> (дата обращения: 27.08.2010).

11. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis / M. L. Chiozza [et al.] // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. Suppl. 3. P. 86-89.

12. Kanaheswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia // J. Paediatr. Child. Health. 2003. Vol. 39. № 2. P. 118-123.

13. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis among boarding and daytime school children in southeast of Turkey: a cross sectional study / A. Gunes [et al.] // BMC Public Health. 2009. Vol. 9. P. 357.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

С.О. Терво, Т.П. Калашникова, Н.В. Ворончихина

USE OF ADAPTOL IN THE CORRECTION OF EMOTIONAL AND COGNITIVE DISORDERS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH CHRONIC ADENOIDITIS

S.O. Tervo, T.P. Kalashnikova, N.V. Voronchikhina

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Представлены результаты комплексного обследования детей в возрасте от 3 до 6 лет с хроническим аденоидитом. У пациентов данной категории продемонстрировано развитие психовегетативного синдрома с высоким уровнем тревожности, снижением устойчивости и продуктивности внимания, уменьшением объема зрительной и слуховой памяти, нарушением сна и внешними признаками вегетативной дисфункции при объективном осмотре. Полученные результаты явились патогенетическим обоснованием включения в схему терапии пациентов с хроническим аденоидитом, помимо традиционного лечения, вегетомодулирующих препаратов. Доказана эффективность препарата Адаптол («Олайнфарм», Латвия) в коррекции психовегетативного синдрома у детей дошкольного возраста, страдающих хроническим аденоидитом. Отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: дети, дошкольный возраст, аденоидит, психовегетативный синдром, Адаптол.

The paper gives the results of a comprehensive examination of 3-to-6-year-old children with chronic adenoiditis. An objective examination has demonstrated that the patients of this category develop psychovegetative syndrome with high anxiety, reductions in resistance, attention efficiency, and visual and aural memories, sleep disorders, and external signs of autonomic dysfunction. The findings are a pathogenetical rationale for incorporating, in addition to conventional treatment, autonomic modulators into a therapy regimen for patients with chronic adenoiditis. There is evidence that Adaptol (Olainfarm, Latvia) is effective in correcting the psychovegetative syndrome in preschool children with chronic adenoiditis. The drug is noted to be well tolerated and to cause no adverse reactions.

Key words: preschool age, adenoiditis, psychovegetative syndrome, Adaptol.

Статистические данные свидетельствуют об учащении случаев гипертрофии аденоидных вегетаций у детей дошкольного возраста. При этом хроническим аденоидитом болеют 70–75 % детей в возрасте от 3 до 10 лет [1]. С хроническим аденоидитом связан ряд расстройств местного и общего характера. Аденоидные вегетации, являясь механическим препятствием и затрудняя носовое дыхание, вызывают нарушение крово- и лимфообращения в слизистой оболочке носа. Развиваются венозное полнокровие и отек слизистой носовых раковин, что в ещё большей степени уменьшает просвет полости носа. Формируются застойные явления не только в носу и околоносовых пазухах, но и в гипофизарно-селлярной области, нарушая тем самым функции гипофиза, гипоталамуса, лимбического мозга, т. е. тех структур, которые обеспечивают интегративную деятель-

ность мозга и являются морфологической основой деятельности единой универсальной нейроиммуно-эндокринной системы адаптации [2].

В результате дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса, в том числе надсегментарных вегетативных отделов, формируются различные вегетативно-висцеральные, психоэмоциональные, когнитивные, нейроиммунные и эндокринные нарушения. Аденотонзиллярную патологию у детей рассматривают как одну из причин задержки психического развития, невротических реакций и расстройства памяти [1, 2].

Однако на сегодняшний день недостаточно исследований, посвященных изучению функционального состояния интегративных систем мозга и их роли в патогенезе всего многообразия клинических симптомов у детей при хроническом аденоидите; не отражены в достаточном объеме

вопросы комплексной коррекции нарушенных функций.

Целью работы явилось изучение эмоционального статуса, умственной деятельности у детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом и оценка эффективности комплексного лечения психовегетативного синдрома при данном заболевании с применением препарата Адаптол.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 45 детей в возрасте от 3 до 7 лет с хроническим аденоидитом. В группу обследования не включались дети, имевшие заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем. Для оценки эффективности комплексного подхода к лечению хронического аденоидита и психовегетативных нарушений все пациенты методом случайного распределения были рандомизированы в две группы.

Основная группа состояла из 21 ребенка и включала 11 детей в возрасте от 3 до 4 лет и 10 — в возрасте от 5 до 7 лет. Группа сравнения состояла из 24 пациентов: 12 детей в возрасте от 3 до 4 лет и 12 в возрасте от 5 до 7 лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинической картине заболевания. Всем пациентам на протяжении месяца проводилось лечение хронического аденоидита (местная ирригационная, антибактериальная, муколитическая, десенсибилизирующая терапия). На этом фоне дети основной группы в течение месяца, с целью коррекции психовегетативных нарушений, получали Адаптол в возрастной дозировке 500 мг в сутки в два приёма [3].

Назначение Адаптола («Олайнфарм», Латвия) как препарата выбора обусловлено широким спектром психотропного влияния, отсутствием побочных эффектов и высоким профилем безопасности. Адаптол — дневной транквилизатор с выраженной анксиолитической (противотревожной) активностью. По химической структуре препарат представляет собой два метилированных фрагмента мочевины, входящих в состав бициклической структуры, т.е. приближен к естественным метаболитам организма.

Адаптол действует на активность лимбико-ретикулярного комплекса, в частности, на эмоциональные зоны гипоталамуса, а также оказывает влияние на все 4 основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствует их оптимальной концентрации и интеграции. Препарат устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Важно, что анксиолитический эффект Адаптола не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений, не снижает умственную и двигательную активность, не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории. Снотворный эффект Адаптол не дает, однако улучшает течение сна при его нарушениях. Установлено ноотропное действие препарата. Клиническими исследованиями показано, что Адаптол повышает логичность, связ-

ность и скорость мышления, улучшает внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств, патологическую эмоциональную активность.

Дизайн исследования включал, помимо клинико-anamnestического метода, изучение умственной деятельности (продуктивности и устойчивости внимания, слуховой и зрительной памяти) и эмоционального статуса.

Для определения продуктивности и устойчивости внимания использовалась методика «Найди и вычеркни» [4]. Под продуктивностью внимания понимали количество просмотренных элементов за единицу времени, а под устойчивостью — способность ребёнка сохранять сосредоточенность на объекте внимания. Детям давали задание искать и разными способами зачеркивать какие-либо предметы из рядов. Общий показатель уровня развития продуктивности и устойчивости внимания у ребенка рассчитывали по формуле:

$$S = \frac{0,5 \cdot N - 2,8 \cdot n}{t},$$

где N — количество изображений предметов на рисунке, просмотренных ребенком за время работы; n — количество ошибок, допущенных за время работы; t — общее время работы; S — показатель продуктивности и устойчивости внимания. Показатель S рассчитывался за всё время работы (дети 3–5 лет — 2,5 мин, 6–7 лет — 5 мин) и поинтервально (дети 3–5 лет — 30 с, 6–7 лет — 1 мин).

По всем показателям S строили график (см. рисунок), на основе анализа которого судили о динамике изменения во времени продуктивности и устойчивости внимания ребенка. При построении графика формировалось 5 зон путём пошагового увеличения S на 0,25 (одна зона соответствует 0,25 S).

Продуктивность внимания по цифровому показателю за всё время работы и устойчивость внимания по количеству зон расположения графика оценивали в баллах. Оценка 10 баллов — показатель S

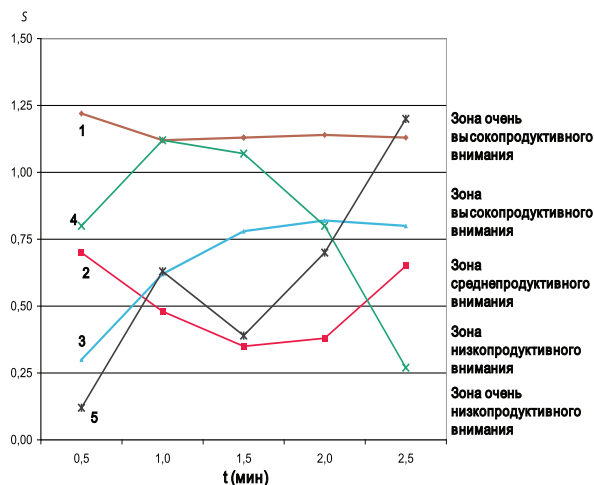


Рисунок. Варианты графиков, отражающих динамику продуктивности и устойчивости внимания.

у ребенка выше 1,25; все точки графика не выходят за пределы одной зоны (напоминает кривую 1 на рисунке), продуктивность и устойчивость внимания очень высокие. Оценка 8–9 баллов — S от 1,00 до 1,25; все точки графика расположены в двух зонах (наподобие кривой 2, см. рисунок), продуктивность и устойчивость внимания высокие. Оценка 4–7 баллов — S находится в интервале 0,50 – 1,00; все точки графика располагаются в трех-четырёх зонах (кривая похожа на график 3, 4), продуктивность и устойчивость внимания средние. Оценка 2–3 балла — S от 0,24 до 0,50; все точки графика располагаются в пяти зонах (график 5), продуктивность и устойчивость внимания низкие. Оценка 0–1 балл — S от 0,00 до 0,24; задание не выполнено в полном объёме, продуктивность и устойчивость внимания очень низкие.

Для изучения зрительной памяти детям предлагали стимульный материал — набор из 10 картинок, для изучения слуховой памяти назывался набор из 10 слов [5]. За каждое правильно воспроизведенное слово выставляли по одному баллу. Показатели, находящиеся в пределах 4–7 баллов, свидетельствуют о нормальном состоянии памяти. Показатели в пределах от 0 до 3 баллов — о наличии у ребенка серьезного нарушения мнестических функций.

Для исследования и оценки тревожности была использована методика «Выбери нужное лицо» [5]. Детям предлагалась серия рисунков, в которой каждый рисунок сюжетно представляет собой некоторую типичную для жизни ситуацию. Лицо ребёнка на картинке не прорисовано полностью, при этом на одном из дополнительных изображений представлено улыбающееся лицо, на другом — печальное. Выбор ребёнком соответствующего лица фиксировался в протоколе, после чего вычислялся индекс тревожности (ИТ).

$$\text{ИТ} = \frac{\text{ЭНВ}}{14} \cdot 100\%,$$

где ЭНВ — количество эмоционально негативных выборов. Выделяли следующие уровни тревожности: высокий уровень при ИТ больше 50 %; средний — при ИТ от 20% до 50 %; низкий — при ИТ от 0 до 20 %. Обследование детей проводилось трижды. Первое — на момент включения в группу обследования. Для оценки устойчивости результатов повторные обследования осуществлялись через 1 и 3–4 мес после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании у всех пациентов имели место затруднение носового дыхания, слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа, сон с открытым ртом, кашель по утрам. У большинства детей отмечались повышенная плаксивость, беспокойный сон и трудность засыпания, тревожность, жалобы на нарушение памяти и внимания. При объективном осмотре выявлялись внешние признаки вегетативной дисфункции — мраморность или побледнение кожных покровов, гипергидроз ладоней и стоп, красный разлитой дермографизм, неустойчивость пульса и ритма дыхания, метеозависимость, непереносимость душных помещений. Все вышеописанные жалобы и симптомы свидетельствуют о формировании у наблюдавшихся детей психовегетативного синдрома, который клинически отражает наличие дисфункции интегративных систем мозга.

Результаты нейропсихологического исследования представлены в таблице. Нарушение продуктивности внимания было выявлено у всех детей, средний балл по результатам теста в обеих группах составил 0,47±0,8, при этом преобладали очень низкие показатели. У пациентов основной группы они наблюдались у 76,2 %, в группе сравнения у 83,3 %. Характерным для обследованных детей оказалось нарушение устойчивости внимания. Средний результат теста составил 1,9±3,4 балла. В обеих группах преобладали пациенты с очень низкими результатами.

Таблица. Динамика умственной деятельности и эмоционального статуса детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом после лечения адаптолом (%¹)

Показатель	Основная группа, адаптол (n=21)		Группа сравнения (n=24)	
	первичное обследование	через 3–4 мес после лечения	первичное обследование	через 3–4 мес после лечения
Нарушение продуктивности внимания (очень низкая/низкая)	76,2/23,8	61/4	83,3/ 16,7	50/4
Нарушение устойчивости внимания (очень низкая/низкая)	76,2/0	57/0	83,3/4,1	57/8
Нарушение зрительной памяти	47,6	0	37,5	20
Нарушение слуховой памяти	47,6	19	41,6	12,5
Эмоциональный статус (высокий/средний уровень тревожности)	33,3/42,8	5/61	33,3/45,8	20/58

¹Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей < 100.

Снижение объема зрительной и слуховой памяти было выявлено у половины обследованных детей. Показатель объема вербальной памяти составил $2,5 \pm 1,3$ балла, зрительной – $3,0 \pm 2,2$. Эмоциональный статус пациентов характеризовался высоким уровнем тревожности.

К окончанию курса лечения наметилась тенденция к уменьшению объема жалоб и улучшению показателей нейропсихологического тестирования в обеих группах. Однако значимое различие выявлялось через 3–4 мес после лечения.

При анкетировании родителей после курса терапии выявлялось уменьшение объема жалоб. Отмечалось улучшение сна у детей, оптимизация процессов памяти, уменьшение плаксивости, раздражительности у 18 (из 21) детей основной группы и у 4 (из 24) детей группы сравнения.

Регресс клинических симптомов у детей с хроническим аденоидитом после лечения коррелировал с динамикой параметров нейропсихологического статуса.

При повторном нейропсихологическом тестировании наибольшие изменения были выявлены при оценке эмоционального статуса и зрительной памяти. Значимо снизился индекс тревожности, произошло уменьшение количества детей с высоким уровнем тревожности с 33,3 % (7 детей) до 5 % (1 ребенок), что свидетельствует об анксиолитическом эффекте Адаптола. У детей из группы сравнения высокий уровень тревожности снизился лишь у 3 пациентов.

В основной группе увеличились показатели объема зрительной памяти, оценка теста составила $4,5 \pm 0,9$. Также произошли позитивные сдвиги в показателях продуктивности, устойчивости внимания и вербальной памяти. В группе сравнения значимого улучшения результатов не было получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показывает наличие у детей с хроническим аденоидитом дисфункции интегративных систем мозга в виде высокого уровня тревожности, снижения устойчивости и продуктивности внимания, уменьшения объема зрительной и слуховой памяти, нарушения сна, внешних признаков вегетативной дисфункции при объективном осмотре. Полученные результаты могут служить патогенетическим обосновани-

ем целесообразности включения в алгоритм комплексного лечения хронического аденоидита у детей дошкольного возраста мероприятий, оптимизирующих функциональное состояние лимбико-ретикулярного комплекса.

Применение препарата Адаптол для лечения детей дошкольного возраста, страдающих хроническим аденоидитом, приводит к уменьшению выраженности психовегетативного синдрома. Наиболее устойчивая положительная динамика клинических и нейропсихологических показателей выявляется через 3–4 мес после лечения. При этом препарат проявляет выраженный анксиолитический и вегетостабилизирующий эффекты, что, в конечном итоге, оказывает значимое влияние на социальную адаптацию ребёнка. Требуется дальнейшего изучения вопроса об опосредованном влиянии комплексного лечения с применением вегетомодулирующих препаратов на течение самого хронического аденоидита у детей. В процессе наблюдения отмечены хорошая переносимость Адаптола и отсутствие каких-либо побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабияк В.И., Говорун М.И., Накатис Я.А. Оториноларингология / Руководство: в 2 т. СПб.: Питер, 2009. Т. 1. 832 с.
2. Агаджанова С.Н., Цветков Э.А. Особенности физического и психического развития детей, страдающих аденотонзиллярной патологией // Новости оторинолар. и логопатол. 2002. № 2. С. 3–7.
3. Марушкин Д.В. Новые пути фармакотерапии невротизма у детей и подростков. Информационно-методическое письмо. Администрация Волгоградской области; Комитет по здравоохранению; Волгоградский государственный медицинский университет, 2007. 8 с.
4. Немов Р.С. Психодиагностика. Введение в научное психологическое исследование с элементами математической статистики. В кн. Р.С. Немов Психология: Учеб. для студ. высш. пед. учеб. заведений: В 3 кн. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. Кн. 3. 640 с.
5. Практикум по возрастной психологии: Учеб. пособие / Под. ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2002. 694 с.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОЛА ПРИ СИНДРОМЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ДЕТЕЙ

Т.Л. КОРНИШИНА, С.Ю. СУРУШКИНА, Л.С. ЧУТКО*

THE USE OF ADAPTOL IN THE TREATMENT OF THE AUTONOMIC DYSTONIA SYNDROME IN CHILDREN

T.L. KORNISHINA, S.YU. SURUSHKINA, L.S. CHUTKO

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

Ключевые слова: адаптол, синдром вегетативной дистонии, лечение, дети.

Key words: adaptol, autonomic dystonia syndrome, treatment, children.

Вегетативные дисфункции являются одной из актуальных проблем педиатрии из-за высокой распространенности этой патологии. Так, по данным литературы синдром вегетативной дистонии (СВД) у детей встречается в 20-82% случаев [1, 2]. Под СВД понимают полисистемные расстройства, возникшие в результате деятельности надсегментарных вегетативных структур [3]. Клинические проявления СВД (G90 по МКБ-10) характеризуются полиморфизмом с вовлечением многих систем организма, при этом ведущее место принадлежит расстройствам сердечно-сосудистой системы. Симптоматика СВД зависит от возраста ребенка, вегетативного тонуса, эмоциональных нарушений [6]. Одним из наиболее частых проявлений СВД являются головные боли.

СВД часто является следствием эмоциональных нарушений разной степени выраженности, в первую очередь, тревожных расстройств. Еще в 1966 г. W. Thiele [9] описал психовегетативный синдром как психофизиологическое расстройство с преобладанием вегетативных нарушений, возникающих в ответ на эмоциональное напряжение, при котором имеет место одновременное развитие психических и вегетативных процессов. Данный термин подчеркивает облигантность и приоритет психических нарушений и не ограничивает вегетативные расстройства рамками одной системы [4].

По J. Lipowsky [8] речь идет о переживании психологического стресса на физиологическом уровне. Одним из важнейших признаков рассматриваемого синдрома считается «соматосенсорное усиление» (somatosensory amplification), под которым понимают свойство личности фокусировать внимание на соматических нарушениях, в связи с чем усиливается субъективное восприятие физических ощущений и повышается опасность ошибочной оценки собственного состояния как болезненного [7]. Одним из компонентов СВД является тревога. Неслучайно, что изучением данной проблематики занимаются как педиатры, так и детские неврологи и психотерапевты.

В лечении большую роль играют транквилизаторы.

Сказанное выше послужило основанием для проведения исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности препарата адаптол при лечении СВД у детей.

Спектр действия адаптола определяется сочетанием активизирующих и тормозящих эффектов, в основе которых лежит, с одной стороны, стимуляция серотонин- и ГАМК-ергических механизмов, а с другой, тормозящее влияние на дофаминергические системы. Адаптол обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью, устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Немаловажно то, что применение адаптола практически не вызывает нежелательных побочных эффектов и осложнений. Транквилизирующий эффект препарата не сопровождается сонливостью, миорелаксацией и нарушением координации движений. Препарат не снижает умственную и двигательную активность, поэтому адаптол можно применять перед началом учебного дня, что выгодно отличает его от ряда других транквилизаторов.

Материал и методы

Обследовали 66 детей с СВД в возрасте от 8 до 12 лет (средний — 10,1±2,4 года).

Критериями включения пациентов в исследование служили диагностические критерии расстройства вегетативной нервной системы (G90.9 по МКБ-10).

Используя классификацию Н.А. Белоконь и соавт. [2], состояние детей можно было определить как вегетососудистую дистонию, симпатикотонический вариант с перманентным течением.

Во всех случаях проводился сбор клинического анамнеза, неврологическое обследование, оценка вегетативных нарушений с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных нарушений [3]. Интенсивность головной боли вычислялась с использованием визуально-анало-

говой шкалы (ВАШ). Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем применялись следующие методики: вычисление индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта, электрокардиография с клиноортостатической пробой (КОП), Холтеровский мониторинг ЭКГ, суточный мониторинг артериального давления (СМАД). Проводилось также психологическое обследование, которое включало оценку уровня тревожности с помощью опросника тревожности, разработанного С.М. Зелинским и В.Е. Каганом на базе шкал J. Teylor и J. Sarsason [5].

В ходе открытого контролируемого исследования больные были распределены в 2 группы. Пациенты основной группы (36 человек) с момента включения в исследование получали адаптол в суточной дозе 1000 мг (1 таблетка по 500 мг 2 раза в день в утренние и дневные часы) непрерывным курсом в течение 1 мес. Пациенты группы сравнения (30 детей) с аналогичными клинико-нейрофизиологическими показателями получали препарат пикамилон (натриевая соль N-никотиноил-гамма-амино-масляной кислоты), в возрастных дозах (0,04 г в сутки) в течение 1 мес.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами являлись головные боли давящего характера, с преимущественной локализацией в лобно-височных областях (81,8%), неустойчивость настроения (100%), боли в сердце (45,5%). Интенсивность головной боли по ВАШ составила $5,6 \pm 1,4$. Симпатико-адреналовые кризы отмечались у 63,6% обследованных детей.

Исследование вегетативной нервной системы показало, что у большинства пациентов выявлялась симпатическая направленность исходного тонуса, стойкий белый дермографизм. Результаты психологического исследования выявили повышенный уровень тревожности у 86,4% детей. Индекс Кердо позволил определить у пациентов наличие вегетативной дистонии с превалированием симпатических влияний. Межсистемный (кардио-респираторный) вегетативный тонус, который оценивался с помощью коэффициента Хильдебранта, имел в основном эйтонический характер. ЭКГ исследование с КОП выявило преобладание гиперсимпатикотонического вегетативного обеспечения (повышение систолическо-

го и диастолического артериального давления, учащение ЧСС) в 82% случаев. Показатели циркадного индекса (оценка соотношения дневной и ночной ЧСС), которые оценивались по результатам Холтеровского мониторирования ЭКГ, были в пределах 1,4-1,6, что свидетельствует о преобладании симпатического влияния. По данным СМАД отмечалось увеличение индекса времени гипертензии (показатель рассчитывался по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД в течение суток, и находился в пределах 25-50% для систолического АД), который рассматривался как маркер лабильной гипертензии; другие индексы гипертонической нагрузки (утренний подъем АД, индекс вариабельности) оставались в пределах нормы.

После окончания курса лечения в основной группе пациентов, лечившихся адаптолом, улучшение состояния было отмечено у 28 (77,8%) детей, что выразилось в нормализации показателей АД (см. таблицу). Показатель индекса Кердо значительно снизился и приблизился к нулевому уровню, что свидетельствовало о функциональном вегетативном равновесии. Качественно изменились результаты ЭКГ с КОП в виде нормализации вегетативного обеспечения. Также регистрировались отчетливая нормализация симпатического и парасимпатического отношения ЧСС в течение суток по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ и улучшение индекса времени гипертензии по СМАД.

По результатам общения с детьми и их родителями отмечено уменьшение утомляемости, улучшение внимания, памяти. Кроме того, после лечения адаптолом снизились частота и выраженность головных болей, кардиалгий. Интенсивность головной боли по ВАШ после лечения составила $3,2 \pm 1,8$, что свидетельствовало о достоверном улучшении ($p < 0,01$). Кроме того, было отмечено достоверное снижение тревожности ($p < 0,01$) (см. таблицу).

Из побочных эффектов можно отметить возникновение в 2 (5,6%) случаях незначительной дневной сонливости. Других побочных явлений выявлено не было.

В группе сравнения терапия была эффективной у 17 (56,7%) детей, что выразилось в улучшении показателей АД (см. таблицу). Отмечена тенденция к нормализации вегетативного обеспечения по результатам ЭКГ с КОП; достоверного

Динамика клинико-психологических показателей у пациентов с СВД до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	
		основная группа (n=36)	группа сравнения (n=30)
Индекс Кердо, %	22,6±4,1	6,7±1,3*** #	15,3±3,9*
Коэффициент Хильдебранта	3,2±1,1	2,9±1,4	2,8±0,9
Индекс времени гипертензии по СМАД	32,4±7,1	22,0±3,7** #	30,2±6,1
Индекс циркадности ЧСС по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ	1,5±0,4	1,2±0,2** #	1,4±0,9
Интенсивность головной боли по ВАШ	5,6±1,4	3,2±1,8** #	4,4±1,7*
Тревожность, баллы	24,16 ± 5,12	11,98±3,83** #	22,74±4,92

Примечание. Достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; # — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с группой сравнения.

улучшения индекса времени по СМАД и циркадного индекса ЧСС по Холтеровскому мониторингу ЭКГ не наблюдалось. Интенсивность и частота головной боли по ВАШ после лечения снизилась и составила $4,4 \pm 1,7$, что свидетельствует о достоверном улучшении ($p < 0,05$). Достоверного изменения показателей тревожности отмечено не было. Из побочных эффектов можно отметить возникновение в 3 (10%) случаях незначительной дневной сонливости. Других побочных явлений выявлено не было.

Таким образом, было установлено, что адаптол является достаточно эффективным и безопасным средством лечения СВД. Анализ динамики вегетативных показателей у пациентов с СВД подтверждает эффективность применения адаптола для нормализации вегетативного баланса. Не вызывая гипотензии, адаптол нормализует АД у пациентов с нарушением вегетативного гомеостаза с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, возникающим под влиянием острой и хронической психотравмирующей ситуации, учебных нагрузок и т.д.

Согласно дизайну данного исследования адаптол принимался в утренние и дневные часы, однако удобство применения препарата заключается в том, что его можно принимать вне зависимости от времени суток, так как он снижает тревогу, не вызывая при этом дневной сонливости, с одной стороны, с другой — не вызывая возбуждения и нарушений ночного сна.

Согласно динамике клинико-психологических показателей результаты терапии СВД были достоверно выше в группе пациентов, принимавших адаптол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М 1987; 2: 136—197.
2. Белоконь Н.А., Осокина Г.Г., Леонтьева И.В. Вегетососудистая дистония у детей: клиника, диагностика, лечение (методические рекомендации). М 1987.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. М 1991.
4. Воробьева О.В. Психовегетативный синдром. Лечение нервных болезней 2004; 1: 7—11.
5. Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии: Метод. рекомендации. Под ред. Д.Н. Исаева. Ст-Петербург: ППМИ 1991.
6. Талицкая О.Е., Шварков С.Б. Цефалгический синдром при вегетативной дисфункции у детей. Журн неврол. и психиат. 1999; 1: 11—14.
7. Barsky A.J., Coeytaux R.R., Sarnie M.K., Cleary P.D. Hypochondriacal patients' beliefs about good health. J. Psychiatry 1993; 150: 7: 1085—1089.
8. Lipowski Z.J. Somatization: the concept and its clinical application. Am J Psychiatry 1988; 145: 11—21.
9. Thiele W. Psycho-vegetative syndrome. Ment Welt 1966; 1: 9—13.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Л.С. ЧУТКО*, С.Ю. СУРУШКИНА, Е.А. ЯКОВЕНКО, И.С. НИКИШЕНА, Т.И. АНИСИМОВА,
Ю.Л. БЫКОВА, Р.Г. ЮРЬЕВА

Cognitive disturbances in children with anxiety-phobic disorders

L.S. CHUTKO, S.YU. SURUSHKINA, E.A. YAKOVENKO, I.S. NIKISHENA, T.I. ANISIMOVA, YU.L. BYKOVA, R.G. YURIEVA

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,
Городской центр восстановительного лечения детей с психоневрологическими нарушениями, Санкт-Петербург

Ключевые слова: тревожно-фобические нарушения у детей, лечение, адаптол.

Key words: anxiety and phobics disorders in children, treatment, adaptol.

Тревожно-фобические расстройства у детей характеризуется наличием навязчивых страхов (фобий). В литературе есть данные [11] о том, что около 4% детей переживают фобии в каком-то периоде своей жизни. Но, по мнению А.Г. Головиной [2], приводимые в ней показатели распространенности фобических расстройств, в том числе в детско-подростковой популяции, заведомо ниже реальных, причем данная патология достоверно чаще встречается у девочек. У детей с фобиями наблюдается патологический страх перед чем-то, что либо не представляет угрозы или опасности, либо эта угроза или опасность ничтожно мала. Дети с подобными расстройствами прилагают большие усилия, чтобы избежать пугающих объектов или ситуаций. В отличие от большинства взрослых, страдающих фобиями, дети зачастую не понимают, что их страхи чрезмерны и необоснованны.

Известный детский психиатр Х. Ремшмидт [8] считает, что страхи вызывают изменения на трех уровнях: на уровне переживаний: опасения, переживания ущерба и т.д.; на уровне поведения: стратегия избегания (бегство, уклонение); на физиологическом уровне: учащенное сердцебиение и дыхание, потливость.

Вместе с тем необходимо помнить, что страхи у ребенка могут быть и «нормальным» проявлением адаптации. Если страх оказывает незначительное влияние на повседневную жизнь ребенка или длится всего несколько недель, то он скорее всего является частью нормального развития. Но так как дети и окружающая их среда непрерывно меняются, страхи, нормальные для одного возраста, могут стать препятствием развития навыков социального взаимодействия в другом возрасте [5]. Большая часть детских фобий связана с естественными опасностями и пугающими стимулами. К ним относятся: темнота, змеи, хищники, высота, кровь, громкие звуки и незнакомые места. Однако клинические фобии имеют тенденцию сохраняться гораздо дольше, чем нормальные страхи, хотя и те и другие со временем ослабевают. Озабоченность тем, что эта тревога может быть замечена окру-

жающими и будет негативно ими оценена, ведет к подкрепляемому избеганию социальных ситуаций и, как следствие, к негативному подкреплению избегающего поведения [4].

По мнению L. Miller и соавт. [13], существуют следующие основные виды страхов: страх физического повреждения и разлуки; естественный страх животных; социальная тревожность; сочетанный вид страхов.

Общепризнанно, что развитие тревожных расстройств у детей происходит при взаимодействии биологических, психологических и средовых факторов. Факторы риска включают родительскую тревожность, темперамент ребенка с тенденцией к замкнутому стилю поведения, травматические (стрессовые) события в жизни ребенка, а также стиль воспитания.

Согласно поведенческой теории двух факторов [14], при фобиях изначально нейтральный раздражитель, возникший в результате травматического события, ассоциируется с основным мотивированным тревогой состоянием (классическое обусловливание) и следующее за этим избегание такого — уже аверсивного — раздражителя подкрепляется исчезновением этого неприятного тревожного состояния (оперантное обусловливание). Модель когнитивной уязвимости [9] предполагает, что тревожные индивиды постоянно в потоке событий оценивают степень потенциальной угрозы и ищут возможности преодоления таких ситуаций. Когнитивные искажения в форме нелогичных и негативных мыслей о социальных ситуациях мешают индивиду правильно оценить угрозу и собственную эффективность.

При лечении тревожных расстройств у детей обычно используются транквилизаторы (анксиолитики), снижающие уровень тревожности, раздражительности, импульсивности. Учитывая побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов, в последние годы в лечении чаще используются небензодиазепиновые анксиолитики, к числу которых относится и препарат адаптол.

Спектр действия адаптола определяется сочетанием активизирующих и тормозящих эффектов,

в основе которых лежит, с одной стороны, стимуляция серотонин- и ГАМКергических механизмов, а с другой — тормозящее влияние на дофаминергические системы. Адаптол обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью, устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Немаловажно то, что применение адаптола почти не сопровождается нежелательными побочными эффектами и осложнениями. Транквилизирующий эффект препарата не сопровождается сонливостью, миорелаксацией и нарушением координации движений. Кроме успокаивающего действия адаптол оказывает ноотропное действие, улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не вызывая возбуждения и гиперактивности. Перечисленные особенности действия адаптола позволяют применять его перед началом учебного дня, что выгодно отличает его от ряда других транквилизаторов.

Цель настоящей работы — изучение эффективности и безопасности применения адаптола в лечении фобических расстройств у детей, в том числе в случаях наличия коморбидных когнитивных нарушений.

Материал и методы

Основную группу наблюдения составили 74 ребенка, 36 мальчиков и 38 девочек (учащиеся общеобразовательных школ) в возрасте от 10 до 13 лет (средний — 11,3+1,4 года).

В соответствии с МКБ-10 их состояние оценено как фобическое расстройство детского возраста (F93.1), проявлявшееся тревогой, страхами и когнитивными нарушениями. Контрольную группу составили 68 детей такого же возраста без проявлений фобических расстройств и явных когнитивных нарушений.

Уровень тревожности оценивался с помощью опросника тревожности, разработанного С.М. Зелинским и В.Е. Каганом, на базе шкал J. Teylor и J. Sarason, а также с помощью теста тревожности Р. Тэмпл [1, 7]. Интенсивность (выраженность) страхов измерялась с помощью 10-балльного варианта визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки уровня интеллектуального развития использовался тест Векслера, состоящий из 12 субтестов вербальной и невербальной групп. Для исследования кратковременной слухоречевой памяти использовалось запоминание двух групп по 5 слов и 10 слов. Для проверки зрительной памяти — запоминание 5 фигур и 6 букв. Степень нарушения внимания оценивалась при помощи теста непрерывной деятельности TOVA (Test of Variables of Attention), позволяющего определить состояние внимания и уровень импульсивности по отношению к нормативным данным для каждого возраста. Тест основан на предъявлении испытуемому в случайном порядке значимых (требующих ответной реакции) и незначимых (не требующих ответной реакции) стимулов, появляющихся на экране компьютера в виде геометрических фигур. Результаты исследования позволили количественно оценить степень невнимательности (ошибки

пропуска значимых стимулов), уровень импульсивности (ошибки реагирования на незначимые стимулы), скорости переработки информации (время ответа) и устойчивости ответов (дисперсия времени ответа).

Лечение адаптолом было проведено у 42 детей с тревожно-фобическими расстройствами. Пациенты получали препарат в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг (1 таблетка по 500 мг 2 раза в день). Другой терапии в данный период пациенты не получали. Оценка результатов лечения проводилась после окончания терапии.

Результаты и обсуждение

У детей из основной группы отмечались следующие страхи: в 41 (55,4%) случае — страх темноты, в 30 (40,5%) случаях — страх животных, в 23 (31,1%) случаях отмечались страхи тяжелого заболевания. Необходимо отметить, что во многих случаях у детей отмечалось сразу несколько страхов. Средняя интенсивность страхов по ВАШ составила 6,6+2,3 балла.

Основную группу детей отличал повышенный уровень тревожности (табл. 1). Кроме того, у этих детей были выявлены сниженные показатели кратковременной слухоречевой и зрительной памяти (табл. 2).

Согласно полученным результатам, средний балл общего интеллектуального показателя (ОИП) у детей основной группы составлял 106+4,8, в контрольной группе ОИП был 108+3,2, т.е. достоверных различий данного показателя между группами не отмечалось.

Использование теста TOVA показало, что у детей с фобическими расстройствами выявляется достоверное повышение показателей невнимательности и особенно импульсивности по сравнению с детьми из контрольной группы. Достоверных отличий времени ответа не регистрируется (табл. 3).

После окончания терапии адаптолом улучшение состояния больных отмечалось у 29 (69,0%) детей с тревожно-фобическими расстройствами. Средняя интенсивность страхов после лечения составила 3,8+2,4 балла (достоверные различия по сравнению с периодом до лечения, $p < 0,01$). Родители говорили о том, что дети стали менее тревожными и более уверенными в себе.

Было отмечено также достоверное снижение показателей тревожности у детей, выраженное снижением индекса тревожности (см. табл. 1). Кроме этого, необходимо отметить улучшение показателей слуховой и зрительной памяти (см. табл. 2). При психофизиологическом обследовании было выявлено статистически достоверное снижение импульсивности (см. табл. 3). Достоверных изменений невнимательности и времени ответа не отмечалось.

Переносимость терапии адаптолом можно в целом охарактеризовать как хорошую. Побочное действие в виде преходящей сонливости отмечалось у 3 (7,1%) детей. Других побочных явлений выявлено не было.

Проведенное исследование показало, что психическое состояние детей с тревожно-фобически-

Таблица 1. Динамика клинико-психологических показателей у пациентов с фобическими расстройствами до и после лечения

Показатель	Контрольная группа (n=68)	Основная группа	
		до лечения (n=74)	после лечения (n=42)
Интенсивность страха по ВАШ, баллы	0	6,6±2,3	3,8±2,4*
Тревожность по методике Зелинского—Кагана, баллы	10,5±3,8	27,4±6,1#	14,3±4,2*
Индекс тревожности, %	15,7±5,8	74,1±11,6#	43,8±15,9*

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,01$); # — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таблица 2. Динамика показателей памяти в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=68)	Основная группа	
		до лечения (n=74)	после лечения (n=42)
Кратковременная слуховая память			
объем памяти, число слов	8,3±0,1	6,7±0,8#	7,9±0,5*
прочность мнестических следов, число воспроизводимых слов	6,4±1,2	5,3±1,7	5,7±1,9
Кратковременная зрительная память (объем памяти)	8,2±1,5	6,3±1,1#	7,9±1,2*

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,01$); # — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таблица 3. Динамика показателей теста TOVA

Показатель внимания и импульсивности		Контрольная группа (n=68)	Основная группа	
			до лечения (n=74)	после лечения (n=42)
Пропуски значимых стимулов, %	первая половина	4,8±1,9#	2,5±1,1	3,1±1,2
	вторая половина	6,3±2,2#	3,8±2,6	5,4±1,8
Ложные тревоги, %	первая половина	8,9±2,5#	3,6±1,3	3,8±1,9*
	вторая половина	17,4±4,3##	6,5±2,4	7,2±2,8**
Время ответа, мс	первая половина	368±59	326±45	333±61
	вторая половина	443±98	451±32	432±66

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$); ** — достоверность различий по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,01$); # — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ## — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

ми расстройствами характеризуется коморбидными нарушениями внимания и памяти. В последние десятилетия для обозначения мнестических нарушений у детей, не связанных с перенесенными травмами, инфекционными заболеваниями, используется понятие дисмнезия развития (developmental dysmnesia) [6, 10]. На существование связи мнестических и тревожных расстройств у детей указывают также R. Vasa и соавт. [15].

Можно предположить, что в основе коморбидности фобических расстройств и когнитивных нарушений лежат изменения пластичности нервной системы [3]. В. McEwen и J. Olie [12] в соответствии с концепцией нейропластичности считают, что субстратом страха и тревоги являются изменения в процессе пластических перестроек в гиппокампе, коре головного мозга и миндалевидном теле.

Применение адаптола в лечении данной патологии позволяет уменьшить интенсивность страхов и выраженность тревоги. Повторное психофизиологическое исследование выявило снижение импульсивности и отсутствие значительных изменений внимания и времени реакции, что является очень важным фактом, подтверждающим отсутствие побочных эффектов, часто встречающихся при приеме транквилизаторов. Это особенно значимо, учитывая наличие коморбидных когнитивных нарушений у детей с фобическими расстройствами. Кроме этого, применение адаптола

позволяет улучшить показатели памяти. Таким образом, есть основания считать, что адаптол является эффективным средством лечения тревожно-фобических расстройств у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венгер А.Л. Психологические рисуночные тесты. М 2006; 160.
2. Головина А.Г. Фобии в детском и подростковом возрасте. Журн неврол и психиатр 2009; 10: 73-80.
3. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. 2004; 3: 73-79.
4. Либ Р., Витхен Г.У. Тревожные расстройства. Клиническая психология. Под ред. М. Перре, У. Бауманна. Ст-Петербург: Питер 2003; 1078-1090.
5. Мэш Э, Вольф Д. Детская патопсихология: Нарушения психики ребенка. Пер. с англ. Ст-Петербург: Прайм-Еврознак 2003; 384.
6. Ньюкиктьен Ч. Детская поведенческая неврология. В 2 томах. Том 2. М: Издательство Теревинф 2010; 336.
7. Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии: Метод. рекомендации. Под ред. Д.Н. Исаева. Ст-Петербург: ППМИ 1991; 46.
8. Ремшмидт Х. Детская и подростковая психиатрия. М: ЭКСМО 2001; 624.

9. Beck A.T., Emery G. Anxiety disorders and phobias. A cognitive perspective. New York: Basic 1985; 123.
10. Casalini C., Brizzolara D., Cavallaro M.C., Cipriani P. «Development dysmnesia»: A case report: Cortex Vol 1999; 35: 713-727.
11. Essau C.A. Anxiety in children: When is it classed as a disorder that should be treated? Expert Rev Neurotherapeutics 2007; 7: 8: 909-911.
12. McEwen B.S., Olie J.P. Neurobiology of mood, anxiety, and the emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. Molecular Psychiatry 2005; 10: 525-537.
13. Miller L., Barrett C., Hampe E. Factor structure of childhood fears. J Consulting Clin Psychol 1972; 39: 29-37.
14. Mowrer O.H. Learning theory and behavior. New York: Wiley 1960; 345.
15. Vasa R.A., Roberson-Nay R., Klein R.G., Mannuzza S., Moulton J.L. 3rd, Guardino M., Merikangas A., Carlino A.R., Pine D.S. Memory deficits in children with and at risk for anxiety disorders. Depress Anxiety 2007; 24: 2: 85-94.

КОМОРБИДНЫЕ ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Л. С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, И. С. Никишена, Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, Ю.Л. Быкова

Comorbid anxiety disorders in children with nocturnal enuresis

L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina, I.S. Nikishena, E.A. Yakovenko, T.I. Anisimova, Yu.L. Bykova L.S.

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург
N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of Russian Academy of Science, Saint Petersburg

Представлены результаты обследования 70 детей в возрасте от 7 до 10 лет с первичным энурезом. Тревожные расстройства выявлены у 44 (62,9%) пациентов. Проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата адаптол (1000 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней) в лечении 39 детей с данной патологией. Результаты клинических и психологических исследований, выполненных после курса лечения, свидетельствовали о высокой клинической эффективности адаптола при лечении ночного энуреза у детей: улучшение отмечено в 69,2% случаев.

Ключевые слова: дети, энурез, тревога, страхи, лечение, адаптол.

The paper gives the results of examining 70 children aged 7 to 10 years with primary enuresis. Anxiety disorders were detected in 44 (62,9%) patients. The efficacy and safety of adaptol (1000 mg twice daily for 30 days) were evaluated in the treatment of 39 children with this pathology. The results of clinical and psychological studies conducted after a course of therapy suggested that adaptol was highly clinically effective in treating nocturnal enuresis in children: an improvement was noted in 69,2% of cases.

Key words: children, enuresis, anxiety, phobias, treatment, adaptol.

Ночной энурез является одной из актуальных проблем детской неврологии в силу высокой распространенности данной патологии. В возрасте 6 лет ночной энурез наблюдается у 15-20% детей, к 12-летнему возрасту — у 4-10% [1]. У подростков и людей молодого возраста частота ночного энуреза составляет 2%. Мальчики страдают ночным энурезом в 1,5-2 раза чаще, чем девочки [2].

Согласно классификации Б. И. Ласкова (1966), принято выделять первичную (90% всех случаев) и вторичную формы ночного энуреза в зависимости от времени проявления [3]. Первичная форма характеризуется ночным недержанием мочи с момента рождения без «сухого промежутка» длительностью более 6 мес. Вторичная форма — состояние, при котором больные повторно начи-

нают мочиться в постель после значительного периода ремиссии (более 6 мес).

Причины энуреза — генетическая обусловленность, резидуально-органическое поражение нервной системы, урологическая и нефрологическая патология, нарушение ритма секреции антидиуретического гормона, нарушение реакции активации во время сна (профундосомния), психологические травмы [4]. Необходимо отметить, что вторичная форма чаще возникает на фоне острой или хронической психотравмирующей ситуации.

В лечении энуреза большую роль играют режимные мероприятия (в первую очередь ограничение потребления жидкости в вечернее время), психотерапевтическая коррекция (поведенческая терапия, гипнотерапия, аутогенная тренировка) [5]. Кроме этого, в терапии данного расстройства применяются лекарственные средства ноотропного ряда, анксиолитики, препараты, уменьшающие образование мочи [6, 7].

Целью настоящего исследования являлось изучение коморбидных тревожных расстройств у детей с энурезом, а также оценка эффективности и безопасности применения препарата адаптол для лечения сочетанной патологии.

Спектр действия адаптола определяется сочетанием активизирующих и тормозящих эффектов, в основе которых лежит, с одной стороны, стимуляция серотонин- и ГАМК-ергических механизмов, а с другой — тормозящее влияние на дофаминергические системы.

Адаптол обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью и помогает нормализовать самочувствие (устраняет или

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 6:69-73

Адрес для корреспонденции:

Чутко Леонид Семенович — д.м.н., проф., рук. Центра поведенческой неврологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, зав. каф. психосоматики и психотерапии факультета клинической психологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии
Сурушкина Светлана Юрьевна — к.м.н., врач-невролог, мл.н.с. Института мозга человека РАН
Никишена Инна Сергеевна. — к.б.н., нейрофизиолог, н.с. Института мозга человека РАН, доц. кафедры психосоматики и психотерапии Яковенко Елена Александровна — к.б.н., нейрофизиолог, м.н.с. Института мозга человека РАН
Анисимова Татьяна Игоревна — медицинский психолог, м.н.с. Института мозга человека РАН, ст. преподаватель кафедры психосоматики и психотерапии

Быкова Юлия Леонидовна — медицинский психолог, ст. лаборант Института мозга человека РАН

197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение, раздражительность) и способность к продуктивной работе. Действие препарата не сопровождается сонливостью, миорелаксацией и нарушением координации движений, поэтому в отличие от многих других транквилизаторов адаптол можно применять в течение учебного дня или работы.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 70 детей (56 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 7 до 10 лет (средний возраст $8,6 \pm 1,2$ года) с первичной формой энуреза. Критерием включения являлось отсутствие значимой уронефрологической патологии, определяемое в ходе консультации нефролога, ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, исследований мочи. Критериями исключения из исследования являлись: наличие грубой очаговой неврологической симптоматики, тяжелой соматической патологии, эпилептические приступы, умственная отсталость. Контрольную группу составили 59 детей такого же возраста без энуреза.

Диагностическое обследование включало клиническую оценку проявлений энуреза и коморбидных тревожных расстройств, неврологическое обследование. Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10. Учитывалось среднее количество «мокрых» ночей в неделю.

Уровень тревожности оценивался с помощью опросника тревожности, разработанного С. М. Зелинским и В. Е. Каганом на базе шкал J. Teylor и J. G. Sarason. Для выявления и оценки уровня тревожности, связанной со школой, использовался тест школьной тревожности Филиппса [8].

Таблица 1. Показатели тревожности (по методике Зелинского—Кагана)

Группа	Уровень тревожности
Дети с энурезом:	
до лечения	$20,8 \pm 5,2^*$
через месяц после окончания курса адаптола	$12,4 \pm 3,3^{**}$
Контрольная группа	$10,6 \pm 5,9$

Примечание. * — Достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — достоверные различия с показателем до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Количество детей с высоким показателем компонентов школьной тревожности (по Филиппсу) в исследуемых группах, абс. (%)

Компонент школьной тревожности	Дети с энурезом		Контрольная группа
	до лечения	после курса адаптола	
Общая тревожность в школе	37 (52,9)*	11 (28,2)#	13 (22,0)
Переживание социального стресса	36 (51,4)**	8 (20,5)##	10 (16,9)
Фрустрация потребности в достижении успеха	27 (38,5)*	13 (33,3)	8 (13,5)
Страх самовыражения	33 (47,1)*	16 (41,0)	10 (16,9)
Страх ситуации проверки знаний	37 (52,9)**	8 (20,5)##	11 (18,6)
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	36 (51,4)*	10 (25,6)#	15 (25,4)
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	30 (42,8)*	7 (17,9)#	9 (15,3)
Проблемы и страхи в отношениях с учителями	31 (44,3)*	17 (43,6)	14 (23,7)

Примечание. Достоверные различия с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Достоверные различия с показателем до лечения: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$.

Кроме этого, проводилось психофизиологическое исследование с помощью теста TOVA (Test of Variables of Attention) — теста непрерывной деятельности, позволяющего оценить состояние внимания и уровень импульсивности по отношению к нормативным данным для каждого возраста. Тест основан на предъявлении испытуемому в случайном порядке значимых (требующих ответной реакции) и незначимых (не требующих ответной реакции) стимулов в виде геометрических фигур, появляющихся на экране компьютера. Результаты исследования позволяют количественно оценить степень невнимательности (ошибки пропуска значимых стимулов), уровень импульсивности (ошибки реагирования на незначимые стимулы), скорость переработки информации (время ответа) и устойчивость ответов (дисперсия времени ответа).

Изучена эффективность и безопасность применения адаптола у 39 детей с первичным энурезом. Пациенты получали препарат в течение 30 дней в суточной дозе 1000 мг (1 таблетка по 500 мг 2 раза в день). Результаты лечения оценивались через месяц после окончания терапевтического курса. Другой терапии в данный период пациенты не получали.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее количество «мокрых» ночей в неделю у обследованных составило $4,2 \pm 1,6$. Тревожные расстройства наблюдались у 44 (62,9%*) детей с энурезом. При анализе частоты и структуры тревожных расстройств были выявлены следующие состояния:

- генерализованное тревожное расстройство у 14 (31,8%) детей;
- фобическое расстройство у 18 (40,9%);

- тревожное расстройство, связанное с разлукой у 4 (9,1%);
- социальное фобическое расстройство у 8 (18,2%).

Генерализованное тревожное расстройство проявлялось тревогой, касающейся нескольких сфер жизни ребенка (семья, школа, здоровье и др.). Фобии характеризовались тревогой, ограниченной определенными обстоятельствами, порой достигающей уровня страха, сопровождаясь формированием избегающего поведения. В исследуемой группе фобии касались школы (у 10 детей), здоровья (у 6), животных (у 2). Необходимо отметить, что недержание мочи не являлось объектом тревоги.

В контрольной группе тревожные расстройства выявлены в 11 (18,6%) случаях. При этом признаки генерализованного тревожного расстройства были отмечены у 2 (3,4%) детей, фобическое расстройство детского возраста — у 4 (6,8%), социальное фобическое расстройство — у 3 (5,1%), тревожное расстройство в связи с разлукой — у 2 (3,4%) учащихся первых классов.

При исследовании тревожности с помощью опросника тревожности С. М. Зелинского и В. Е. Кагана уровень тревожности у детей с энурезом составлял в среднем $20,8 \pm 5,2$ (при норме 4-16) и был достоверно выше, чем у детей из контрольной группы (табл. 1).

Результаты исследования с помощью методики Филлипса показали, что у 37 (52,9%) детей с энурезом отмечалось повышение тех или иных показателей школьной тревожности. Наиболее высокие показатели относились к общей тревожности в школе, переживанию социального стресса, страху ситуации проверки знаний, страху несоответствия ожиданиям окружающих. Данные показатели достоверно выше аналогичных показателей детей из контрольной группы (табл. 2).

При проведении психофизиологического исследования TOVA у 38 (54,3%) детей с энурезом выявлено в разной степени выраженное увеличение, по сравнению с нормативными данными, показателя невнимательности, у 30 (42,9%) — повышение уровня импульсивности, у 29 (41,4%) — увеличение времени реакции.

После окончания курса лечения препаратом адаптол улучшение получено у 27 (69,2%) из 39 детей. Среднее количество «мокрых» ночей в неделю в данной группе после лечения составило

$1,8 \pm 0,9$. При этом у 14 (35,9%) пациентов выявлена ремиссия в течение наблюдаемого месяца. Из побочных эффектов следует отметить возникновение в 3 случаях незначительной дневной сонливости. Других побочных явлений не было.

По результатам психологических исследований после курса адаптола отмечено выраженное уменьшение тревожности у пациентов с повышенным уровнем данного показателя (см. табл. 1.). Повторные исследования школьной тревожности показали уменьшение страха ситуации проверки знаний, страха несоответствия ожиданиям окружающих. Повторное психофизиологическое исследование после курса адаптола выявило статистически достоверное снижение импульсивности (табл. 3). Достоверных изменений невнимательности и времени ответа не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревога представляет собой нормальную реакцию организма в ответ на опасную ситуацию; она имеет адаптационное значение, когда возникает в соответствующих обстоятельствах, и приобретает клиническую значимость, если носит персистирующий характер или влияет на повседневную деятельность человека [9]. Частота тревожных расстройств в детской популяции, по данным литературы, составляет от 5 до 18% [10], в контрольной группе указанные расстройства отмечались в 18% случаев, в то время как у детей с энурезом данная патология диагностирована значительно чаще. При этом наиболее часто встречались признаки генерализованного тревожного расстройства и фобического расстройства. Проведенные нами психологические исследования свидетельствуют о высоком уровне тревоги у детей с энурезом. Таким образом, тревожные расстройства являются частым коморбидным нарушением у таких пациентов.

Школьная тревожность возникает при взаимодействии ребенка с различными компонентами образовательной среды. Наиболее высокие показатели школьной тревожности у детей с энурезом относились к социальному стрессу, страху ситуации проверки знаний, страху несоответствия ожиданиям окружающих.

Результаты клинических и психологических исследований, выполненных после курса адапто-

Показатели внимания и импульсивности	Дети с энурезом	
	до лечения	через месяц после окончания курса адаптола
Пропуски значимых стимулов, %:		
первая половина теста	$5,6 \pm 1,7$	$4,3 \pm 1,3$
вторая половина теста	$6,6 \pm 2,2$	$4,9 \pm 1,51$
Ложные тревоги, %:		
первая половина теста	$9,3 \pm 3,2$	$3,7 \pm 2,4^*$
вторая половина теста	$21,5 \pm 6,8$	$11,2 \pm 3,0^*$
Время ответа, мс:		
первая половина теста	456 ± 68	422 ± 59
вторая половина теста	381 ± 79	367 ± 536

Примечание. * — Достоверные различия по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,01$).

ла, свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности адаптола в дозе 1000 мг в сутки в течение 30 дней при лечении энуреза у детей. Так, после курса лечения достоверно уменьшилось количество «мокрых» ночей. Повторное психологическое обследование показало снижение тревожности. Следует подчеркнуть, что, по данным психофизиологического исследования, на фоне приема адаптола не ухудшаются внимание и время реакции, отсутствуют побочные эффекты, часто встречающиеся при приеме транквилизаторов. Полученные результаты подтверждают возможность применения адаптола в лечении энуреза у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Casale P. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: An epidemiological study. *Int J Urol* 2006; 13: 1: 36-39.
2. Kanaheswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis. *J Paediat Child Health* 2003; 39:118-123.
3. Ласков Б.И. Проблемы энуреза. М: Медицина 1966; 290.
4. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение. *Неврол. журн.* 2001; 2: 42-46.
5. Квашнер К., Маттеят Ф. Энурез и энкопрез. В кн.: Психотерапия у детей и подростков. Х. Ремшмидта (ред.). М: Мир 2000; 408-428.
6. Буянов М.И. Недержание мочи и кала. М: Медицина 1985; 183.
7. Казанская И.В., Отпущенникова Т.В. Обоснование лечебной тактики энуреза у детей с гиперактивным мочевым пузырем. *РМЖ*2006; 14:16:1-7.
8. Исаев Д.Н. (ред.). Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии. Метод, рекомендации. Ст-Петербург: ППМИ 1991; 80.
9. Essau C.A. Anxiety in children: when is it classed as a disorder that should be treated? *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 8: 909-911.
10. Verhulst F. Community and epidemiological aspects of anxiety disorders in children. In: *Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Research, Assessment and Intervention*. W. Silverman, P. Treffels (eds). Cambridge: Cambridge University Press 2001; 273-292.

Приложения

АДАПТОЛ таблетки 500 мг №20

АНКСИОЛИТИК-АДАПТОГЕН С ВЫРАЖЕННЫМИ
ВЕГЕТОСТАБИЛИЗИРУЮЩИМИ, СТРЕССПРОТЕКТИВНЫМИ
И АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ, БЕЗ СЕДАЦИИ И МИОРЕЛАКСАЦИИ

ПОКАЗАНИЯ	СУТОЧНАЯ ДОЗИРОВКА И КРАТНОСТЬ ПРИЕМА	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
Неврозы и неврозоподобные состояния (<i>раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх, нарушения сна</i>)	1000 - 1500 мг в 2-3 приема	от нескольких дней до 2-3 месяцев
Предупреждение невротических расстройств в стрессовых ситуациях⁶	1500 - 2000 мг в 2-3 приема	от нескольких дней до 2-3 месяцев
Устранение соматовегетативных проявлений в терапии: <i>кардиалгий различного генеза (не связанных с ИБС)</i>	1000 - 1500 мг в 2-3 приема	от нескольких дней до 2-3 месяцев
<i>инфаркта миокарда (период реабилитации)⁶</i>	1500 - 2000 мг в 2-3 приема	от 1 до 3 месяцев
<i>дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии¹</i>	1000 мг в 2 приема	от 1 до 3 месяцев
<i>синдрома вегетативной дисфункции⁴</i>	1000 - 1500 мг в 2 приема	от нескольких дней до 2-3 месяцев
<i>кардиомиопатий дисовариального генеза⁴</i>	1000 мг в 2 приема	до 2 месяцев
<i>предменструальных и климактерических расстройств⁵</i>	1000 - 1500 мг в 2-3 приема, начиная с 14 дня менструального цикла до начала следующего	3 месяца подряд
<i>синдрома эмоционального выгорания⁷</i>	1500 мг в 2-3 приема	2-3 месяца
Головные боли напряжения⁹	1500 мг в 2 приема	1 месяц
Улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов	1000 - 1500 мг в 2-3 приема	от нескольких дней до 2-3 месяцев
Никотиновая абстиненция (<i>в комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака</i>)	1500 - 3000 мг в 2-3 приема	5-6 недель
ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ		
Купирование невротической, астенической, кардиальной симптоматики и при вегетативных дисфункциях у детей и подростков^{2,3,4,8}	Детям от 5 до 7 лет – 500 мг, от 7 до 10 лет – 750 мг, от 10 до 14 лет – 1000 мг, от 14 лет и старше – 1000-1500 мг Суточные дозы в 2-3 приема	от нескольких дней до 1-2 месяцев

- Устраняет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность
- Повышает психическую и физическую устойчивость в условиях стресса
- Не снижает умственную и двигательную активность – может назначаться в течение рабочего дня или учебы
- Улучшает переносимость бензодиазепиновых транквилизаторов и нейролептиков
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены

1. Баранцевич Е.Р. «Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности Адаптола при дисциркуляторной энцефалопатии»// Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2011; Вып. 2.

2. Информационно-методическое письмо «Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков». Администрация Волгоградской области; Комитет по здравоохранению; Волгоградский государственный медицинский университет, 2007 г.

3. Корнишина Т.Л. «Применение Адаптола при синдроме вегетативной дистонии у детей»// Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2011; Вып. 2.

4. Мкртчян В.Р. «Терапевтические возможности Адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин»// Журнал «Доктор.Ру» №6-2009.

5. Свинцицкий А.С. «Применение Адаптола в лечении предменструального синдрома»// Журнал «Ліки» №1-2/2003.

6. Стаценко М.Е. «Терапевтические возможности Адаптола в раннем постинфарктном периоде у больных с тревожными расстройствами»// Журнал «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» №4-2011.

7. Чутко Л.С. «Клинико-нейрофизиологическое исследование эффективности препарата Адаптол при лечении синдрома эмоционального выгорания»// Журнал неврологии и психиатрии, 10, 2010.

8. Чутко Л.С. «Астенические расстройства у детей»// Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2010.

9. Чутко Л.С. «Головные боли напряжения: клинико-психологические варианты и возможности терапии»// Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2010.

ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АДАПТОЛ

Таблетки 500 мг № 20

Регистрационный номер: ЛС-001756 от 07.07.2011.

**Международное непатентованное название или
группировочное название:**

тетраметилтетраазабициклооктандион &.

Химическое название:

2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,0)октандион-3,7.

Форма выпуска: таблетки 500 мг №20.

Фармакотерапевтическая группа: анксиолитическое средство (транквилизатор). Код АТХ: [N05BX].

Фармакодинамика. Действующее вещество Адаптола тетраметилтетраазабициклооктандион по химической структуре является близким к естественным метаболитам организма – его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры. Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы – ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адреноблокирующего действия. Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории. Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и нормализует течение сна при его нарушениях. Адаптол облегчает или снимает никотиновую абстиненцию. Кроме успокаивающего действия оказывает ноотропное действие. Адаптол улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптоматику продуктивных психопатологических расстройств – бред, патологическую эмоциональную активность.

Фармакокинетика. Препарат хорошо (77-80 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта, до 40 % принятой дозы связывается эритроцитами. Остальная часть не связывается с белками плазмы крови и находится в плазме крови в свободном виде, поэтому действующее вещество беспрепятственно распределяется по организму и свободно преодолевает клеточные мембраны. Максимальная концентрация действующего вещества в крови достигается через 0,5 ч после приема препарата и высокий уровень сохраняется в течение 3-4 ч, затем постепенно убывает. 55-70 % принятой дозы выводится из организма с мочой, остальная часть – с калом в неизменном виде в течение суток. Тетраметилтетраазабициклооктандион не метаболизируется и не накапливается в организме.

Показания к применению. Неврозы и неврозоподобные состояния (раздражительность, эмоциональная неустой-

чивость, тревога, страх). Улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов. Кардиалгия различного генеза (не связанная с ишемической болезнью сердца). Никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака).

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность и период кормления грудью.

Способ применения и дозы. Внутрь независимо от приема пищи по 500 мг 2-3 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения – от нескольких дней до 2-3 месяцев. В комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака – по 500-1000 мг 3 раза в день в течение 5-6 недель. Детям (суточные дозировки): 5-7 лет – 500 мг, 7-10 лет – 750 мг, 10-14 лет – 1000 мг, 14 лет и старше – 1000-1500 мг в 2-3 приема. Длительность курса лечения – от нескольких дней до 1-2 месяцев.**

Побочные действия. Редко – головокружение, понижение артериального давления, диспептические расстройства, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд), после приема высоких доз: бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость. При понижении артериального давления и/или температуры тела (температура может понизиться на 1-1,5°C) прием препарата прекращать не надо. Артериальное давление и температура тела нормализуются самостоятельно. При возникновении аллергических реакций применение препарата следует прекратить.

Передозировка. Токсичность препарата очень низкая. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы. Могут наблюдаться симптомы: слабость, гипотензия, головокружение.

Лечение. При подозрении на передозировку провести симптоматическое лечение, в том числе промывание желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Адаптол можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами (бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами.

Особые указания. Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены. Влияние на способность управлять транспортными средствами: препарат может вызвать понижение артериального давления и слабость, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортным средством и обслуживать механизмы. Следует соблюдать осторожность.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель. АО «Олайнфарм», ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия. Претензии потребителей следует направлять в представительство АО «Олайнфарм» в РФ по адресу: 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 20.

* Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

** Информационно-методическое письмо «Новые пути фармакотерапии неврозов у детей и подростков». Администрация Волгоградской области; Комитет по здравоохранению; Волгоградский государственный медицинский университет, 2007 г.

Для заметок