

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 616.717.61

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ И СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ ФЕНАЗЕПАМОМ И СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПРОТЕКТОРАМИ© Бузник Г.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов (мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс) в сравнении с бензодиазепиновыми транквилизаторами (феназепам).

Методы. У 142 больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами клиническими, клиничко-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся преимущественно жалобы соматического характера – головными болями, нарушениями функции кишечника, кардиалгиями, инспираторной одышкой (60,1%), слабостью (52,4%), быстрой утомляемостью (61,9%), вегетативной лабильностью (81,8%). Невротическая симптоматика во всех случаях была связана с психотравмирующей ситуацией.

Результаты. Метаболитические протекторы, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (рибоксин, метапрот) сукцинат в своей структуре, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у данной категории больных, причем сукцинатсодержащие препараты были более эффективны. Так, по Айвовой шкале астении (IFS) наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее (но достоверно, $p < 0,05$) действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Заключение. Рекомендовано при лечении больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств.

Ключевые слова: астенический синдром, неврозы, связанными со стрессом расстройства, метаболитическая терапия, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

PHARMACOTHERAPY OF ASTHENIC DISORDERS IN NEUROTICS AND PATIENTS WITH STRESS-ASSOCIATED DISORDERS BY MEANS OF SUCCINATE CONTAINING DRUGSBuznik G.V.¹, Shabanov P.D.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective was to assess the efficacy of treatment of asthenic syndrome in neurotics and patients with stress-associated disorders by means of succinate containing metabolic protectors (mexidol, riboxine/cytoflavine, metaprot/metaprot plus) in comparison with benzodiazepine tranquilizers (phenazepam).

Methods. In 142 patients with neurosis or stress-associated disorders, asthenic syndrome was revealed by clinical, psychological and instrumental methods. Asthenic syndrome was performed with somatic complaints preferably: headaches, bowel function disorders, cardialgias, inspiratory dispnoe (60,1%), weakness (52,4%), high psychic and physical tiredness (61,9%), vegetative lability (81,8%). As a rule, neurotic syndrome was connected with psychotraumatic situation.

Results. Metabolic protectors containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or non-containing (riboxine, metaprot) succinate in their structure were clinically effective in abolition or reduction of asthenic syndrome in such patients, succinate containing drugs being more effective. As an example, in Iowa Fatigue Scale, cytoflavine, metaprot, metaprot plus and phenazepam revealed high antiasthenic activity, mexidol also was active ($p < 0.05$), but in a less degree, and placebo and riboxine had no effect. Antiasthentic action was represented by proper anthiasthenic, antidepressant, anxiolytic, nootropic (cognitive) and positive general somatic effects of the drugs.

Conclusion. Special correction of asthenic disorders with succinate-containing metabolic drugs is recommended in patients with neurosis or stress-associated disorders.

Keywords: asthenic syndrome, neurosis, stress-associated disorders, metabolic therapy, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus, phenazepam

Введение

Термин «астения» в переводе с греческого языка означает «отсутствие силы», «бессилие» [9]. В клинической практике астения может встречаться в качестве ведущего (или единственного) либо одного из многих проявлений основного заболевания [10]. Астенические проявления (синдромы) формируются в период реконвалесценции после инфекционных болезней и экзогенных интоксикаций, нередко встречаются в исходе соматических заболеваний, травм и ранений, отмечаются при многих профессиональных заболеваниях, связанных с чрезмерными нагрузками и хроническими стрессирующими воздействиями [17]. С позиций этиологии астенические состояния делят на две большие группы – соматогенные (физиогенные) и психогенные астении [1].

Для лечения астенических расстройств используют различные психотерапевтические методы [11], широкий спектр психофармакологических средств, главным образом транквилизирующих, антидепрессантных, иногда антипсихотических [5, 12-14], многочисленные симптоматические средства для лечения основных заболеваний, в том числе антигипертензивные, антитромботические, антиостеопорозные, анальгетики и другие [8, 15].

Принято считать, что средствами выбора для лечения психогенных астений являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Наиболее часто назначают алпразолам (1-2 мг/сут), бромазепам (4-8 мг/сут), диазепам (15-45 мг/сут), клобазам (20-40 мг/сут), клоназепам (4-6 мг/сут), клоразепат (20 мг/сут), лоразепам (6-9 мг/сут), медазепам (30-40 мг/сут), мидазолам (7,5-15 мг/сут), нитразепам (5-10 мг/сут), оксазепам (30-50 мг/сут), темазепам (40-50 мг/кг), тофизопам (150 мг/кг), триазолам (0,25 мг/сут), феназепам (2-3 мг/сут), флуразепам (30 мг/кг), флунитразепам (2 мг/кг), хлордиазепоксид (30-50 мг/сут), предназначенные для приема внутрь, более предпочтительного, чем парентеральное введение препаратов [4, 7].

Большую группу средств лечения астенического симптомокомплекса представляют транквилизаторы небензодиазепинового ряда: мепробамат, гидроксизин, бенактизин, метамизил, пирроксан, афобазол, фенибут, пропротен-100, тенотен [4]. В отличие от бензодиазепинов, они действуют более мягко и показаны для лечения, главным образом, соматогенных, смешанных и адаптационных форм астений. Большим достоинством этих препаратов является практическое отсутствие нежелательных явлений, типичных для бензодиазепинов (избыточная сонливость, миорелаксация, нарушения концентрации внимания, замедление скорости мыслительных процессов, феномены привыкания и пристрастия).

В последние годы для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [14, 15]. Среди них высокую активность проявляют как классические ноотропы типа пирацетама, пиридитола, пантогама [4, 5], так и ноотропоподобные препараты (кортексин, фенибут, пирроксан, мексидол) с выраженным анксиолитическим компонентом в механизме действия [3, 15, 16]. Однако до настоящего времени нет общепринятых установившихся представлений о назначении подобных препаратов, оптимальных дозах и продолжительности курсового лечения, предпочтительности тех или иных средств при различных формах астенического симптомокомплекса.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения астенического симптомокомплекса у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс) в сравнении с бензодиазепиновыми транквилизаторами (феназепам).

Методика

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и поликлиники Курортного района Санкт-Петербурга.

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих препаратов (мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс) в сравнении с феназепамом, применяемых в рамках комплексной терапии невротических и связанных со стрессом расстройств.

Количество рандомизированных пациентов составило 142 человека из 372 наблюдаемых больных. Контингент больных был амбулаторный. Критериями включения явились: больные в возрасте от 18 до 65 лет; наличие диагнозов неврастении (F48), расстройства адаптации по типу смешанной тревожно-депрессивной реакции (F43.22), генерализованного тревожного расстройства (F41.1), смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2) по МКБ-10; отсутствие приема психотропных лекарственных средств на протяжении не менее недели до начала испытаний и во время его проведения; амбулаторный контингент.

Критериями исключения были: беременность и кормление грудью; коморбидный диагноз другого тревожного расстройства; эпилепсия и судорожные состояния в анамнезе; алкоголизм и злоупотребление психоактивными препаратами, шизофрения; любые клинически значимые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, цереброваскулярные расстройства в стадии декомпенсации.

В ходе исследования оценивали динамику астено-невротической симптоматики и других психопатологических феноменов клинико-психопатологическим методом, используя ряд рейтинговых шкал: опросник выраженности психопатологической симптоматики, или SCL-90-R [2]; шкалу общего клинического впечатления CGI-I [6]; шкалу тревоги Гамильтона; шкалу общей оценки функционирования GAF, которая применяется в классификации болезней DSM-IV (1995) для обобщенной оценки тяжести состояния; Айовскую шкалу астении (Iowa fatigue scale); шкалу САН (самочувствие, активность, настроение); шкалу побочной симптоматики [2, 3]. Оценка безопасности препарата основывалась также на изучении результатов исследования витальных функций (АД, пульса) и общеклинических анализов крови и мочи.

В крови больных до включения в исследование (D0) и на последний день исследования (D21) определяли показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и активность антиокислительных система (активность супероксид-дисмутазы и концентрацию восстановленного глутатиона).

Фармакологические средства для лечения: мексидол (ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия; табл. по 0,125 г), рибоксин (ПАО «Биосинтез», Россия; табл. по 0,2 г), цитофлавин (ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия; табл. по 0,38 г), метапрот (ЗАО «Сотекс», Москва, Россия; капс. по 0,25 г) и метапрот плюс (ООО НПФ «Антивирал», Санкт-Петербург, Россия; капс. 0,175 г: метапрот 0,125 г и янтарная кислота 0,05 г) назначали по 2 табл/капс 3 раза в день после еды. В качестве плацебо применяли таблетки или капсулы, внешне идентичные таблеткам (капсулам) исследованных препаратов, содержащие крахмал и глюкозу. Препаратом сравнения служил анксиолитик феназепам 0,5 мг 3 раза в день. Курс назначения препаратов (мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс и плацебо) составлял 21 день.

Расчёт статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределение. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

На период скринингового обследования все обследованные жаловались на снижение настроения, раздражительность, тревогу, нарушения сна. Двое больных в анамнезе совершили суицидные попытки, которые были расценены ранее врачами как демонстративные. Основное место в

структуре симптомов расстройств занимали жалобы соматического характера – головные боли, нарушения функции кишечника, кардиалгии, инспираторная одышка и т. п. (60,1% из основной группы обследованных), 52,4% – жаловались на слабость, 61,9% – на быструю утомляемость, у 81,8% пациентов была выявлена вегетативная лабильность. Невротическая симптоматика во всех случаях была связана с психотравмирующей ситуацией.

На фоне лечения сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими препаратами мексидолом, рибоксином/цитофлавином и метапротом/метапротом плюс в сравнении с феназепамом у большинства пациентов улучшение состояния отмечали уже к концу первой недели. Позитивные сдвиги касались в основном снижения уровня тревожности, утомляемости, подавленности. При этом наиболее выраженными эти сдвиги были у больных с тревожно-астеническими проявлениями и с тревожно-депрессивным синдромом. У лиц с ипохондрической симптоматикой состояние заметно не улучшалось: сохранялись многочисленные жалобы, хотя, в целом, они отмечали определенное улучшение. При этом 6 больных сообщили об ухудшении своего состояния, высказывали опасения по поводу ожидавшихся ими неизвестных эффектов лекарственных препаратов.

Динамику симптоматики невротических расстройств изучали на основании данных самооценки больных по методике SCL-90-R. Во всех группах изученные показатели характеризовались заметной вариабельностью, что отражает индивидуальные различия в клинической картине заболевания. Однако при рассмотрении среднегрупповых значений этих показателей были выявлены определенные закономерности. В частности, оценка динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R показала, что терапия всеми исследованными метаболическими средствами и феназепамом уменьшает психопатологические нарушения. Безусловно, по эффективности лидировал феназепам, который уменьшал такие показатели, как тревога, враждебность, фобии, паранояльность, психоз и соматические проявления. Сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин и метапрот плюс) в большей степени нормализовали соматические симптомы, уменьшали obsessions, тревогу, психотические симптомы. В части случаев положительный эффект отмечали уже к Д10, то есть 10-м суткам терапии (мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов заметной активностью обладали мексидол и цитофлавин, меньшей – метапрот плюс и метапрот и наименее значимой – рибоксин. Общая закономерность состояла в том, что и сукцинатнесодержащие (рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) препараты проявили положительное действие на клиническую картину невротических расстройств, при этом сукцинатсодержащие препараты были более активны, и их действие отмечено по большинству исследованных шкал SCL-90-R. Любопытно отметить, что obsessive симптоматику снижал только мексидол, остальные препараты не проявили активности по данному показателю. Еще одной особенностью действия исследованных препаратов было улучшение соматического состояния в процессе лечения от Д0 к Д10 и Д21 (за исключением рибоксина). Это подчеркивает соматотропный потенциал препаратов метаболического типа действия, механизм которых во многом связан с нормализацией обмена веществ в органах и системах организма. Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами астенического спектра, причем сукцинатсодержащие препараты действуют более выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Следующим тестом в проявлении антиастенического действия сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами была оценка антидепрессантной активности по шкале депрессий Гамильтона для более углубленного изучения депрессивного компонента в структуре астенических расстройств. Как следует из приведенных данных (табл. 1), все исследованные препараты в разной степени проявили антидепрессантное действие. В группе контроля, получавшей плацебо, отмечали тенденцию к снижению депрессивности. Наиболее выраженное антидепрессантное действие было отмечено в группах, леченных феназепамом, мексидолом, метапротом и метапротом плюс, менее выраженное – в группах, леченных цитофлавином и рибоксином. Положительный эффект в большинстве случаев регистрировали уже к 10-му дню лечения, он усиливался к 21-му дню лечения.

Оценка противотревожной активности сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов по шкале тревожности Гамильтона у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами выявила сходную со шкалой депрессии картину. Как и в предыдущем случае, наиболее выраженные анксиолитические свойства демонстрировал феназепам, снижая показатели тревоги с $22,4 \pm 1,7$ баллов до начала лечения (Д0) до $6,4 \pm 1,5$ баллов после лечения (Д21). Сравнительно выраженную анксиолитическую активность проявляли мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. И, наконец, как и в предыдущем тесте,

незначительная противотревожная активность зарегистрирована у рибоксина. Анализ динамики клинических проявлений тревоги показал, что, если сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) оказывали воздействие преимущественно на когнитивные составляющие тревоги и диссомнические расстройства, то феназепам обладал более сбалансированным фармакологическим спектром, позволяя добиться редукции практически всех симптомов, за исключением фобических проявлений. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) проявляют умеренные анксиолитические свойства у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененные по шкале тревожности Гамильтона.

Таблица 1. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по шкале депрессии Гамильтона, баллы ($M \pm m$)

№№	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д10	Д21
1	Феназепам, n=20	21,7±1,9	14,3±1,5 [#]	9,1±1,7 ^{**#}
2	Мексидол, n=20	19,8±1,7	14,4±1,3 [#]	10,0±1,5 ^{**#}
3	Рибоксин, n=20	22,7±1,6	18,0±2,2	16,7±2,0 [#]
4	Цитофлавин, n=20	21,9±1,4	16,1±2,0 [#]	12,8±1,8 [#]
5	Метапрот, n=20	19,5±1,1	15,0±1,9	10,4±1,2 ^{**#}
6	Метапрот плюс, n=20	18,6±1,3	14,1±2,1	10,6±1,4 ^{**#}
7	Плацебо, n=22	19,3±0,6	17,1±1,0	16,4±1,1

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем (плацебо); [#] $p < 0,05$ в сравнении с Д0

Оценка динамики астенических нарушений у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по Айовской шкале астении (IFS) показала достаточно высокие исходные значения у исследованных больных (табл. 2). Лечение таких пациентов сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими препаратами в сравнении с феназепамом показало, что все исследованные препараты, за исключением рибоксина, оказывают антиастеническое действие. Наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее (но достоверно, $p < 0,05$) действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств.

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по Айовской шкале астении, баллы ($M \pm m$)

№№	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д10	Д21
1	Феназепам, n=20	32,6±1,9	28,7±1,5	22,4±1,9 ^{**#}
2	Мексидол, n=20	34,1±2,1	31,6±1,6	27,9±2,1 [#]
3	Рибоксин, n=20	33,7±1,9	31,4±1,5	29,6±2,0
4	Цитофлавин, n=20	34,0±2,2	29,6±1,9	19,9±2,1 ^{**}
5	Метапрот, n=20	33,9±2,2	27,4±1,7	21,6±2,2 ^{**#}
6	Метапрот плюс, n=20	33,7±1,6	27,3±1,9	23,4±1,1 [*]
7	Плацебо внутрь, n=22	33,5±1,9	32,6±1,5	32,3±1,9

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем (плацебо); [#] $p < 0,05$ в сравнении с Д0

Таким образом, сукцинатсодержащие препараты оказывают антиастеническое действие у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененное по шкале IFS. Их эффект был сопоставим с препаратом сравнения феназепамом. В данном наборе тестов рибоксин не проявлял антиастенической активности.

Сравнительное изучение обобщенной оценки функционирования больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале «GAF» показало выраженную достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику в большинстве групп, получавших лечение сукцинатнесодержащими препаратами. Так, общее функционирование больных улучшали мексидол, цитофлавин и метапрот плюс, то есть сукцинатсодержащие метаболические средства. Кроме того, положительный отклик на лечение получен и при назначении феназепама. В то же время, эффективность лечения рибоксином и метапротом была оценена ниже, чем

сукцинатсодержащими препаратами (увеличение по шкале было недостоверным, $p > 0,05$). Это еще раз подчеркивает потенциально высокую метаболическую эффективность сукцинатсодержащих метаболических средств при астенических расстройствах.

Аналогичный вывод можно сделать и при анализе изменения состояния больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале динамики общего клинического впечатления CGI-I. Было найдено, что клиническую эффективность проявили мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, а также феназепам. Достоверных различий между группами не выявлено. При этом лечение рибоксином не дало достоверных положительных результатов, хотя показатели между Д0 и Д21 статистически ($p < 0,05$) различались. Плацебо также не дал терапевтически положительного результата. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин и метапрот плюс проявляют антиастеническое действие у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами при оценке эффективности сукцинатсодержащих препаратов с использованием шкалы общего клинического впечатления CGI-I.

Тест САН (самочувствие, активность, настроение) является простым субъективным методом оценки действия фармакологических веществ. В нашем исследовании было оценено состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью теста САН в ходе лечения сукцинатсодержащими метаболическими средствами. Исследование показало, что в ходе лечения метаболическими препаратами и феназепамом наблюдается положительная динамика по показателям самочувствия, активности и настроения от Д0 к Д21. При сравнении с группой плацебо клиническую эффективность выявили сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин, метапрот плюс. Также был активен метапрот. В то же время, феназепам и рибоксин не показали достоверного улучшения показателей в сравнении с группой плацебо. Следовательно, при лечении больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененном с использованием теста САН, выявлена клиническая эффективность мексидола, цитофлавина, метапрота и метапрота плюс. Достоверных различий между группами не зарегистрировано.

Оценку переносимости препаратов проводили с использованием шкалы побочной симптоматики, которая включала описание нежелательного явления, дату начала, продолжительность, связь с исследуемым препаратом (возможная, вероятная, отчетливая), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая). Результаты проведенного анализа показали, что в группах больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, леченных сукцинатсодержащими препаратами (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс), частота и выраженность побочной симптоматики была существенно ниже, чем в группе, получавшей феназепам. В группах, получавших сукцинатсодержащие препараты, лишь у незначительной части пациентов отмечали потливость, головокружение, беспокойство, снижение аппетита, бессонницу, при этом данные проявления практически не влияли на общее функционирование больных. В группе, получавшей феназепам, напротив, побочные эффекты имели выраженный и стойкий характер, оказывая значимое влияние на самочувствие пациентов. Наиболее заметными проявлениями были: дневная сонливость, ортостатические нарушения, мышечная слабость и нарушения аккомодации. Переносимость терапии во большинстве случаев была хорошей, но при этом отказов от лечения в группе больных, принимавших феназепам было больше (15%), чем в других группах, все из них по побочным эффектам. Количество пациентов, у которых побочные явления не повлияли на лечение, в группе больных, принимавших феназепам, составило 17 человек, или 85%, что было больше, чем в остальных группах, за исключением группы, получавшей плацебо (14%).

Обобщая результаты клинических исследований сукцинатсодержащих препаратов у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, можно заключить, что использование сукцинатсодержащих препаратов (мексидола, цитофлавина, метапрота плюс) в среднетерапевтических дозах позволяет купировать проявления астенических нарушений, включая тревожные и депрессивные расстройства, и что они являются достаточно безопасным средством терапии.

С целью объективного контроля мы также оценивали динамику перекисного окисления липидов и активности антиокислительных систем в сыворотке крови больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами. Для больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами характерно умеренное повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (на 60-70%) и малонового диальдегида (в 2,0-2,2 раза в среднем). Активность супероксиддисмутазы при этом снижалась в 2 раза, а содержание восстановленного глутатиона – почти в 2,5 раза. Лечение препаратами метаболического типа действия улучшало окислительный статус пострадавших: содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на Д21 значимо ($p < 0,05$) снижалось, хотя и не достигало уровней

нормальных значений, характерных для здоровых добровольцев. При этом наиболее выраженное снижение регистрировали в группах, получавших мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам. Достоверных различий между указанными группами не выявлено. В группе, получавшей плацебо, не отмечали существенных различий между Д0 и Д21. Активность супероксиддисмутазы после лечения возрастала только в группе, получавшей метапрот плюс, приближаясь к значениям активности здоровых добровольцев. Показатель содержания восстановленного глутатиона был более лабильным и повышался в ходе лечения, приближалось к нормальным значениям практически во всех группах, леченных сукцинатсодержащими препаратами и феназепамом (в меньшей степени).

Следовательно, показатели ПОЛ и активности антиокислительных систем являются довольно чувствительным маркером при оценке динамики лечения с невротическими и связанными со стрессом расстройствами. Значения ПОЛ и активности антиокислительных систем в этом случае были менее выражены в сравнении с пострадавшими с сочетанной травмой. Как и ожидалось, на состояние ПОЛ в большей степени влияли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам – по показателям снижения ПОЛ, метапрот плюс – по активности супероксиддисмутазы, и практически все исследованные препараты – по содержанию восстановленного глутатиона.

Обсуждение результатов исследования

Посылкой настоящего исследования явилось допущение, что введение компонента янтарной кислоты в молекулу метаболического средства (в виде сукцинат-радикала или простой смеси с янтарной кислотой) способно изменить базисные свойства препарата [4]. Это означает, что такое замещение может как усилить основное действие препарата, так и вовсе трансформировать его спектр. И, в целом, настоящее исследование в значительной степени доказывает данный тезис.

Итак, при оценке динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R в период терапии исследованными метаболическими средствами и феназепамом была показана клиническая эффективность большинства сукцинатсодержащих препаратов. Не вызывает сомнений, что по эффективности лидировал феназепам, который уменьшал такие показатели, как тревога, враждебность, фобии, паранояльность, психоз и соматические проявления. Бензодиазепиновые транквилизаторы, без сомнения, являются средствами выбора для лечения невротических и связанных со стрессом расстройств [7], и мы наглядно видим мощный антиастенический эффект феназепама. Однако действие феназепама распространялось в большей степени на нервно-психические нарушения у таких больных. В отличие от феназепама, сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин и метапрот плюс) в большей степени нормализовали соматические симптомы, лишь умеренно уменьшая обсессии, тревогу, психотические симптомы. В части случаев положительный эффект отмечали уже к 10-м сут. терапии (мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов заметной активностью обладали мексидол и цитофлавин, меньшей – метапрот плюс и метапрот и наименее значимой – рибоксин. Это подчеркивает соматотропный потенциал препаратов метаболического типа действия, механизм которых во многом связан с нормализацией обмена веществ в органах и системах организма [3, 15].

Основными психопатологическими показателями пациентов с неврозами и стресс-вызванными расстройствами принято считать депрессию и тревогу [1, 2]. Эти проявления бывают выражены в разной степени у таких больных, но их редукция всегда показательна при оценке клинической эффективности фармакологических средств. Действительно, все исследованные препараты в разной степени проявили антидепрессантное действие, оцененное по шкале депрессии Гамильтона. Наиболее выраженное антидепрессантное действие было отмечено в группах, леченных феназепамом, мексидолом, метапротом и метапротом плюс, менее выраженное – в группах, леченных цитофлавином и рибоксином. Положительный эффект в большинстве случаев регистрировали уже к 10-му дню лечения, он усиливался к 21-му дню лечения. В тесте тревожности Гамильтона, как и ожидалось, наиболее выраженные анксиолитические свойства демонстрировал феназепам, более умеренные – мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Как и в предыдущем тесте, незначительная противотревожная активность зарегистрирована у рибоксина. Анализ динамики клинических проявлений тревоги показал, что если сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) оказывали воздействие преимущественно на когнитивные составляющие тревоги и диссомнические расстройства, то феназепам обладал более сбалансированным фармакологическим спектром, позволяя добиться

редукции практически всех симптомов, за исключением фобических проявлений. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) проявляют умеренные анксиолитические свойства у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененные по шкале тревожности Гамильтона.

Общая антиастеническая направленность сукцинатсодержащих препаратов была подтверждена с помощью Айовской шкалы астении (IFS), где показано, что все исследованные препараты, за исключением рибоксина, оказывают антиастеническое действие. Наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств. Важно отметить, что Айовская шкала астении относится к немногочисленным относительно специфическим методам оценки астенических нарушений [2]. И мы видим, что далеко не все препараты проявляют выраженную эффективность по этому тесту.

Аналогичные результаты получены по шкале GAF, оценивающей общее функционирование больных. Согласно шкале GAF, его улучшали мексидол, цитофлавин и метапрот плюс, то есть сукцинатсодержащие метаболические средства. Кроме того, положительный отклик на лечение получен и при назначении феназепама. В то же время, эффективность лечения рибоксином и метапротом была оценена ниже, чем сукцинатсодержащими препаратами.

Сходный вывод был сделан и при анализе изменения состояния больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале динамики общего клинического впечатления CGI-I. В данном тесте клиническую эффективность проявили мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, а также феназепам. Достоверных различий между группами не выявлено. При этом лечение рибоксином не дало достоверных положительных результатов, хотя показатели между Д0 и Д21 статистически ($p < 0,05$) различались.

В тесте САН (самочувствие, активность, настроение) было выявлено, что в ходе лечения метаболическими препаратами и феназепамом наблюдается положительная динамика по исследованным показателям самочувствия, активности и настроения от Д0 к Д21. При сравнении с группой плацебо клиническую эффективность выявили сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин, метапрот плюс. Также был активен метапрот. В то же время, феназепам и рибоксин не показали достоверного улучшения показателей в сравнении с группой плацебо. И это также ожидаемо, поскольку феназепам увеличивал количество нежелательных реакций, которые неблагоприятно влияли на самочувствие и настроение пациентов.

В ходе проведенного лечения больные хорошо переносили исследованные метаболические препараты, что было подтверждено шкалой побочной симптоматики [2]. Феназепам у 15% пациентов вызывал дневную сонливость, ортостатические нарушения, мышечную слабость и нарушения аккомодации.

Наконец, исследование показателей ПОЛ и активности антиокислительных систем при оценке динамики лечения больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами показало, что на состояние ПОЛ в большей степени влияли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам – по показателям снижения ПОЛ, метапрот плюс – по активности супероксиддисмутазы, и практически все исследованные препараты – по содержанию восстановленного глутатиона.

Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами астенического спектра, причем сукцинатсодержащие препараты действуют достаточно выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Выводы

1. У больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами регистрируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся как нервно-психическими (снижение настроения, раздражительность, тревога, нарушения сна), так и соматическими (головные боли, нарушения функции кишечника, кардиалгии, инспираторная одышка, слабость, быстрая утомляемость, вегетативная лабильность) симптомами, связанными с психотравмирующей ситуацией.

2. Сравнение клинической эффективности сукцинатнесодержащих (рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащих (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) метаболических препаратов у невротическими и связанными со стрессом расстройствами выявляет их антиастеническое действие, которое становится заметным уже к 10-му дню терапии (Д10), усиливаясь к концу лечения (Д21).
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом (3 нед.) назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сопоставимо с действие анксиолитика феназепам.
4. Противоастеническая активность исследованных препаратов проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

Литература (references)

1. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб, 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
2. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб, 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guideline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)]
3. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – St. Petersburg: VMedA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
4. Шабанов П.Д. Цитофлавин в лечении астенических состояний. – СПб: ВМедА, 2012. – 46 с. [Shabanov P.D. *Tsitoflavin v lechenii astenicheskikh sostoyanii*. Cytoflavine in treatment of asthenic states. – St. Petersburg: VMedA, 2012. – 42 p. (in Russian)]
5. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-дизаацклопропана // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С.5-14. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P.5-14. (in Russian)]
6. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
7. Honorato J., Rubio A., Tristán C. et al. A pharmacovigilance study with bentazepam in a sample of 1046 psychiatric outpatients // Review of Medical University of Navarra. – 1990. – V. 34, N2. – P. 80-88.
8. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-35.
9. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // Canadian Family Physician. – 1992. – V.38. – P. 2021-2026.
10. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – V.3, N1. – P. 188-224.
11. Schaaf van der M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // BMC Psychiatry. – 2015. – V.15. – P. 144.
12. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioral therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // Health Psychology Open. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614.
13. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. a review and appraisal of diagnostic strategies // Diagnostics (Basel). – 2019. – V.9, N4. – P. 124.
14. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2012. – V.112, N12. – P. 86-90.

15. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
16. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124.
17. Xiao Zhiwei, Hu Leihao, Lin Jietao et al. // Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial // Trials. – 2020. – V 21. – P. 94.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. E-mail: pdshabanov@mail.ru