

Применение препарата Ладастен в терапии постинфекционных астенических расстройств

Т.А. Караваева, С.В. Полторак, А.Ю. Поляков

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева

Психические расстройства при инфекционных заболеваниях принято рассматривать в рамках неспецифической реакции организма на экстрацеребральные воздействия. Наряду с многообразием психопатологических синдромов в рамках одной и той же этиологии имеет место общность психопатологических проявлений различных экзогенных вне зависимости от их нозологической принадлежности [5].

По Ю.Ф. и Б.Ю. Приленским (1996), при инфекционных и воспалительных заболеваниях с затяжным и хроническим течением чаще наблюдаются неврастенический (гиперстенический, раздражительной слабости, гипостенический), астено-вегетативный, астено-депрессивный, астено-ипохондрический и истерический синдромы [7].

Астенические состояния относятся к наиболее часто встречающимся в практике врача общего профиля. Как и другие варианты соматизированных расстройств, астенические состояния могут имитировать симптомы, свойственные тому или иному соматическому заболеванию [Смулевич А.Б. и соавт., 1988]. Эти симптомы могут выявлять на своем приеме кардиологи, ревматологи, пульмонологи, урологи, гастроэнтерологи, гинекологи, сексопатологи [1].

Однако за всей этой симптоматикой стоят нарушения психической сферы, которые могут быть выявлены при тщательном расспросе: общее плохое самочувствие, упадок физических и умственных сил, отсутствие бодрости, энергии, повышенная утомляемость, слабость и разбитость, которые не исчезают после отдыха, усиливаясь к вечеру и сохраняясь на утро, непереносимость обычных нагрузок, затруднения при умственной работе (вследствие повышенной отвлекаемости и ухудшения памяти) и снижение ее продуктивности, необходимость длительного отдыха после малейших нагрузок, гиперестезия (непереносимость шумов, яркого света и др.), раздражительность с резким ослаблением возможности ее коррекции, чувство внутренней напряженности, нарушения сна (гиперсомния или бессонница) [2].

Существующие антиастенические препараты не давали ожидаемого результата при терапии астенических состояний различного генеза. В связи с этим назрела необходимость поиска новых препаратов, отвечающих задачам антиастенического лечения. В развитии поиска новых средств терапии астенических расстройств, обладающих анксиолитическими и стимулирующими свойствами, в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат **Ладастен**[®] – соединение из группы адамантана – N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил)-амин [3].

Препарат обладает широким спектром биологической активности: антирадикальным и регулирующим процессы перекисного окисления липидов действием;

мембранно-протекторным; активирующим процессы высвобождения дофамина и усилением его синтеза, блокадой обратного синапсомального захвата норадреналина, дофамина и серотонина; усилением эффекторной активности T-лимфоцитов и гормоноподобным действием в отсутствие тимических факторов; ускорением созревания T-лимфоцитов; снижением индукции супрессорных лимфоцитов и предотвращением реализации их супрессорной активности [4].

Установлено, что фармакологическое действие препарата реализуется в повышении физической и психической работоспособности, замедлении развития утомления, ускоренном восстановлении в обычных и осложненных гипоксией и гипертермией условиях; в улучшении мнестических процессов и обучения; избирательном анксиолитическом действии; в иммуностимулирующем эффекте. Показано, что Ладастен[®] малотоксичен при хроническом применении, не влияет на генеративные функции и развитие потомства, не обладает наркоманическим потенциалом.

Сочетание в спектре психотропной активности Ладастена[®] психостимулирующего и анксиолитического действия выгодно отличает его как от известных психостимуляторов (фенамин, сиднокарб), так и от типичных транквилизаторов (диазепам, феназепам, альпразолам) и позволяет характеризовать препарат как средство принципиально нового типа, перспективное для применения при терапии астенических нарушений. Клиническое исследование действия Ладастена у больных с психогенными астеническими расстройствами подтвердило экспериментальные данные о наличии у препарата стимулирующего и анксиолитического действия и показало эффективность препарата в терапии этих нарушений [6].

Нами было проведено исследование эффективности Ладастена при терапии пациентов с постинфекционной астенией – одним из наиболее частых астенических состояний.

Отбор больных

Клиническое исследование проведено у 30 больных с постинфекционной астенией.

В исследование включались пациенты с астеническими состояниями, возникшими после перенесенных инфекционных заболеваний (грипп, ОРВИ, ангины, острые фарингиты, бронхиты, пневмонии).

Основными клиническими проявлениями астенического состояния у исследованных больных являлись жалобы на чувство усталости после привычной нагрузки, снижение профессиональной продуктивности или эффективности в повседневных делах, умственная

утомляемость в виде невозможности сосредоточиться, непродуктивного мышления. Также у пациентов отмечались проявления раздражительной слабости в виде вспыльчивости, нетерпеливости, неспособность сдерживать эмоции, сменяющиеся раскаянием, слезливостью. У большинства пациентов имелась тревожная озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия, чувство внутреннего напряжения, а также разнообразные вегетативные нарушения.

Постинфекционные астенические расстройства у исследованных больных соответствовали рубрике МКБ-10 F06.6 «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство, обусловленное соматической болезнью» (разделы: F 06.67 – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с другими заболеваниями и F 06.68 – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи со смешанными заболеваниями).

В исследование не включались пациенты с органическим поражением ЦНС травматического, сосудистого, алкогольного генеза, опухолями головного мозга, дегенеративными заболеваниями ЦНС, а также пациенты с шизофренией, депрессией, генерализованным тревожным расстройством, зависимостью от алкоголя и психоактивных веществ, текущими соматическими и неврологическими заболеваниями в стадии обострения.

Число и распределение больных

Исследование проведено у 30 больных с постинфекционными астеническими расстройствами:

- основная группа – 15 пациентов, получавших Ладастен;
- группа сравнения – 15 пациентов, получавших плацебо.

Исследование было простым слепым, рандомизированным. Репрезентативность групп и обеспечение их сопоставимости достигнуты методом стратификационной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел.

Методы диагностики и схема обследования больных

При обследовании больных использовались следующие методики:

1. Шкала оценки выраженности симптоматики, составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами», позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики и характеристике психотропного действия препаратов.

2. Шкала субъективной оценки астении MFI-20, позволяющая оценить субъективную оценку пациентом своего состояния.

3. Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А), позволяющая получить количественную оценку субъективной тяжести состояния пациента.

4. Методика Спилбергера-Ханина, ориентированная на регистрацию уровня реактивной (ситуационной) тревожности по субъективной оценке больных.

5. Шкала общего клинического впечатления (CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность препарата, его переносимость и безопасность по изменениям в процессе лечения показателей «выраженности заболевания», степень «общего улучшения», «терапевтический эффект», а также наличие и выраженность побочных эффектов.

6. Врачебный тест по синдрому отмены (PWC) позволяет по 20 пунктам учесть спектр и тяжесть (1–5 баллов) соответствующих симптомов.

7. Регистрация побочных эффектов по шкале UKU с датой их возникновения и завершения, степень выраженности.

8. Общие анализы крови и мочи, ЭКГ для оценки влияния препарата на соматическое состояние больных.

Длительность участия пациентов в исследовании соответствовала периодам скрининга и Wash-out, терапии больных Ладастеном или плацебо, после терапевтического плацебо-контроля и составила 42 дня.

Таблица 1. Схема обследования больных

Документы и методы исследования	I этап (включение в исследование)		II этап (терапия Ладастеном® или плацебо)					III этап (плацебо- терапия)
	Визиты							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	Скрининг и рандомизация (0–7 дней)	Дни лечения						
3		7	14	21	28	35		
Информированное согласие на участие в исследовании	V	–	–	–	–	–	–	–
Индивидуальная регистрационная карта	V	V	V	V	V	V	V	–
Шкала общего клинического впечатления (CGI)	V	V	V	V	V	V	V	–
Шкала оценки выраженности симптоматики	V	V	V	V	V	V	V	–
Шкала субъективной оценки астении (MFI-20)	V	V	V	V	V	V	V	–
Визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	V	V	V	V	V	V	V	–
Тест Спилбергера-Ханина	V	V	V	V	V	V	V	–
Анализы крови, мочи	V	–	–	–	–	–	V	–
Электрокардиограмма	V	–	–	–	–	–	V	–
Врачебный опросник синдрома отмены	–	–	–	–	–	–	–	V
Тест на беременность	V	–	–	–	–	–	–	–
Оценка побочных эффектов	–	V	V	V	V	V	V	–

1.2.4 Этапами исследования явились:

1. Включение больных в исследование – скрининг с обязательной отменой предшествующей терапии (длительность – 7 дней).
 2. Применение Ладастена® или плацебо – 28 дней.
 3. Изучение развития синдрома отмены (7 дней).
- Схема обследования больных представлена в таблице 1.

Критерии оценки результатов лечения

Оценка эффективности производилась с использованием клинического метода и унифицированных оценочных шкал. Параметром эффективности являлась оценка по шкале выраженности симптоматики. Вторичными инструментами для оценки эффективности являлись: субъективная шкала выраженности астении ВАШ, выраженность астении по шкале MFI-20, ситуационной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина.

Оценка безопасности лечения проводилась по частоте нежелательных побочных явлений, их выраженности, серьезности, длительности и возможной связи с Ладастеном или плацебо, «синдрома отмены» – по частоте и степени тяжести его проявлений.

Статистическая обработка результатов. Обработка данных об эффективности Ладастена и плацебо проводилась с использованием критериев Уилкоксона и Крускала-Уоллиса, метода доверительных интервалов для разницы долей.

Результаты исследования

Все 30 больных завершили исследование. Характеристика больных с постинфекционной астенией, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Показатели	Пациенты, получавшие Ладастен (n=15)	Пациенты, получавшие плацебо (n=15)
Возраст (полных лет, среднее значение)	41,93	42,57
Пол (количество)	М-6, Ж-9	М-7, Ж-8
Возраст на начало заболевания (среднее значение)	41,87	43,2
Продолжительность заболевания (среднее значение)	4,8	7,67
Коморбидные психопатологические расстройства (да, нет, количество)	нет	нет
Аллергические реакции в анамнезе (да, нет, количество)	да – 2, нет – 13	да – 1, нет – 14
Проводилось ли лечение (да, нет, количество)	да – 2, нет – 13	да – 1, нет – 14
Соматические заболевания (да, нет, неизвестно, количество)	нет	нет

До исследования медикаментозное лечение получили 2 больных опытной и 1 больной контрольной группы (ноотропы, поливитамины).

В клинической характеристике больных (начало лечения Ладастеном или плацебо) достоверных различий в опытной и контрольной группах не выявлено.

Результаты обследования больных с постинфекционной астенией в процессе лечения. Эффективность Ладастена

Эффективность препарата отмечена уже на 7-й день лечения (4 визит) по показателям: тревога, повышенная раздражительность, повышенная истощаемость, расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности ночного сна, а с пятого визита – достоверная положительная динамика по показателям: аффективная лабильность, пониженное настроение, ситуационно-мотивированный характер настроения, апатичность, безразличие, расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности ночного сна, сонливость и общая оценка адаптации. Достоверное уменьшение выраженности сомато-неврологических признаков происходило с 5-го визита по признаку «головные боли», а с 7-го визита – по показателям, «потливость» и «лабильность вазомоторов». Результаты эффективности Ладастена в процессе и после завершения лечения представлены в таблице 3.

По шкале MFI-20 в начале лечения астения (≥ 50) выявлена у всех 15 больных. На пятом визите произошло снижение астении в два раза. К концу лечения (7 визит) астения отсутствовала у 11 пациентов и оставалась у 4 больных, уменьшение астении носило статистически значимый характер ($p < 0,05$).

При оценке по шкале Спилбергера-Ханина в начале исследования ситуационная тревожность в опытной группе была низкой у 5 пациентов, умеренной – у 9 пациентов и высокой – у 1 больного. В процессе лечения достоверной динамики ситуационной тревожности не наблюдалось.

Степень выраженности астении по визуально-аналоговой шкале до начала лечения была более 5 баллов у всех больных. Статистически значимое улучшение состояния наблюдалось уже с 4-го визита и сохранялось до конца лечения.

По шкале общего клинического впечатления на момент начала терапии Ладастеном выраженность заболевания составила: «болезнь средней тяжести» – 7 больных, 8 – «значительно болен». На 28-й день лечения «нормальное состояние, не болен» наблюдалось у 11 больных, у 3 – «пограничное состояние» и у одного пациента «болезнь средней тяжести». К концу лечения «очень большое улучшение» было у 9 пациентов, у 5 – «большое улучшение» и у 1 больного состояние соответствовало «небольшому улучшению».

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об **эффективности Ладастена у больных с постинфекционной астенией.**

Эффективность плацебо

Результаты по эффективности плацебо в процессе и после завершения лечения представлены в таблице 4.

По шкале MFI-20 астения наблюдалась у всех 15 пациентов. Астения сохранялась до пятого визита и

уменьшалась лишь к концу лечения. К 7-му визиту астения оставалась у 9 больных.

По шкале Спилберга-Ханина низкая тревожность в начале лечения наблюдалась у 8 больных, умеренная – у 7 пациентов. К концу терапии низкая тревожность выявлена у 4 больных, а у 11 пациентов – умеренная ситуационная тревожность, однако эти изменения не были статистически значимыми.

До начала лечения у всех больных астения оценивалась более 5 баллов по визуальной аналоговой шкале. В процессе терапии наблюдалась редукция астении только к 5-му визиту.

По шкале общего клинического впечатления на момент начала лечения плацебо наблюдались следующие признаки: «болезнь средней тяжести» – у 7 пациентов, у 8 – «значительно болен». К концу курса лечения наблюдалось «пограничное состояние» – у 5, «значительно болен» у 3 больных, у 1 больного состояние соответствовало «болезни средней тяжести» и у 6 – «легко болен». К концу терапии «небольшое улучшение» наблюдалось у 12 больных и у 3 пациентов – «изменений нет».

Сравнительная эффективность Ладастена и плацебо

Эффективность Ладастена у больных с постинфекционной астенией превосходила эффективность плацебо практически по всем изучаемым показателям шкалы оценки выраженности симптоматики. К концу лечения (7 визит) эффективность Ладастена превосходила таковую плацебо по признакам: тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность, пониженное настроение, повышенная истощаемость, апатичность (безразличие), расстройства засыпания, наруше-

ние глубины и длительности ночного сна, расстройства пробуждения, общая оценка адаптации, мышечная гипотония, головные боли, гипертония.

Анализ динамики астении по визуально-аналоговой шкале выявил статистически значимые различия в контрольной и опытной группах к концу лечения с более выраженной редукцией астении в опытной группе.

Сравнивая показатели выраженности астении по шкале MFI-20 необходимо отметить более быструю редукцию астении у больных, получавших Ладастен в сравнении с больными, получавшими плацебо. Данные о динамике астении представлены на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что к концу лечения в контрольной группе число больных с астенией было в два раза больше (9 человек), чем в группе получавших Ладастен (4 пациента).

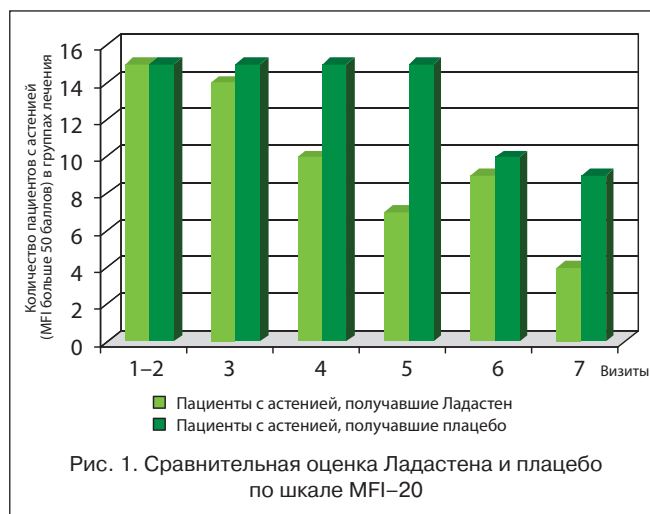


Таблица 3. Эффективность Ладастена при постинфекционной астении по шкале оценки выраженности симптоматики, критерий Уилкоксона

Показатели	Сравниваемые визиты		2-3		2-4		2-5		2-6		2-7	
	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<
Повышенная раздражительность	21	нет	98	0,02	120	0,02	120	0,02	116	0,02	116	0,02
Повышенная истощаемость (чувство слабости)	45	нет	75	0,05	118	0,02	118	0,02	118	0,02	118	0,02
Апатичность, безразличие	4	нет	50	нет	76	0,05	74	0,02	74	0,02	74	0,02
Расстройства засыпания	42	нет	85	0,02	118	0,02	117	0,02	115	0,02	115	0,02
Нарушения глубины и длительности ночного сна	35	нет	78	0,05	87	0,02	87	0,02	100	0,02	100	0,02
Расстройства пробуждения	13	нет	28	нет	35	нет	44	нет	45	нет	45	нет
Сонливость	18	нет	52	нет	74	0,05	78	0,05	100	нет	100	нет
Общая оценка адаптации	25	нет	76	0,02	118	0,02	113	0,02	116	0,02	116	0,02
Головные боли	9	нет	32	нет	78	0,05	114	0,02	117	0,02	117	0,02

Примечание. W – сумма рангов, P – достоверность различий

Таблица 4. Эффективность плацебо при постинфекционной астении по шкале оценки выраженности симптоматики, критерий Уилкоксона

Показатели	Сравниваемые визиты		2-3		2-4		2-5		2-6		2-7	
	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<	W	p<
Повышенная раздражительность	2	нет	15	нет	51	нет	77	нет	75	нет	75	нет
Повышенная истощаемость (чувство слабости)	6	нет	21	нет	61	нет	72	0,05	75	0,05	75	0,05
Апатичность, безразличие	0	нет	36	нет	72	нет	78	0,05	81	0,02	81	0,02
Расстройства засыпания	0	нет	24	нет	91	0,05	61	нет	78	0,05	81	0,02
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1	нет	5	нет	64	нет	64	нет	88	0,02	88	0,02
Расстройства пробуждения	18	нет	36	нет	42	нет	57	нет	81	0,02	81	0,02
Сонливость	10	нет	45	нет	50	нет	74	0,05	85	0,02	85	0,02
Общая оценка адаптации	2	нет	8	нет	62	нет	76	0,05	72	0,05	72	0,05
Головные боли	1	нет	2	нет	9	нет	65	нет	72	0,05	72	0,05

Примечание. W – сумма рангов, P – достоверность различий

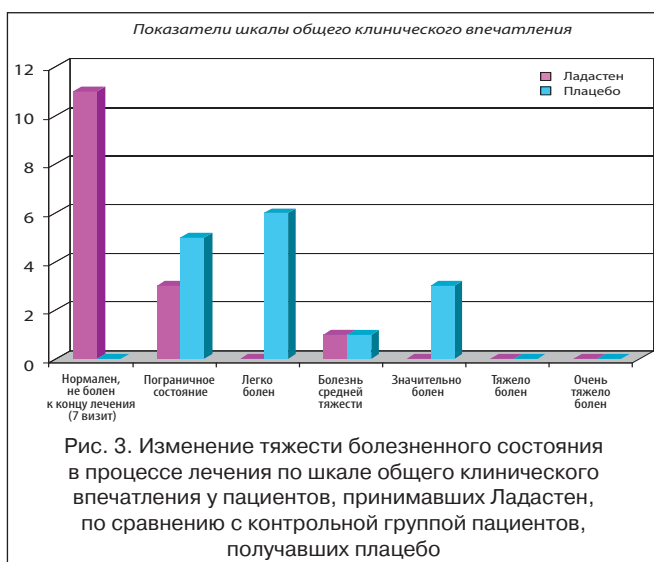
По шкале Спилбергера – Ханина статистических значимых различий не выявлено.

Данные о сравнительной оценке эффективности Ладастена и плацебо по шкале общего клинического впечатления приведены на рисунках 2 и 3.

Из рисунка 2 видно, что динамика общего симптоматического улучшения в группе пациентов, принимавших Ладастен, была следующей: у 9 пациентов к 7-му визиту было диагностировано «очень большое улучшение», у 5 – «большое улучшение», у 1 – «небольшое улучшение». В группе же плацебо у 12 пациентов общее улучшение к концу лечения (7 визит) расценивалось как «небольшое улучшение», а у 3 больных – «изменений нет».

Ухудшения состояния в процессе лечения не наблюдалось ни в контрольной группе, ни в группе больных, получавших Ладастен.

Из рисунка 3. следует, что по шкале общего клинического впечатления к концу лечения (7 визит) в группе получавших Ладастен было диагностировано 11 больных, соответствующих показателю «нормален, не болен», 3 пациента с «пограничным состоянием» и 1 пациент с состоянием «болезнь средней тяжести», в то время как в группе плацебо к моменту окончания лечения было всего 5 больных с «пограничным состоянием», состоянием «легко болен» – 6 человек, «болезнь сред-



ней тяжести» – 1 пациент, «значительно болен» – 3 человека. Пациентов, чье состояние оценивалось как тяжелое и очень тяжелое, к концу лечения выявлено не было.

Побочные явления и оценка переносимости Ладастена

В процессе терапии нежелательных явлений не выявлено. Переносимость препарата хорошая.

Синдром отмены при прекращении лечения Ладастеном или плацебо

Поскольку контингент пациентов представлял собой амбулаторных и стационарных больных отделения неврозов, наблюдавшиеся у 4 пациентов на 5–7-й день отмены Ладастена кратковременные явления в виде относительного усиления тревожности, ухудшения ночного сна, потливости, головокружения были расценены, как связанные исключительно с тревожными опасениями пациентов остаться без лекарственной поддержки. Эти явления были слабовыраженными, не требовали какой-либо лекарственной коррекции и самостоятельно проходили в течение 3 дней.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено:

1. Препарат Ладастен является эффективным в лечении больных с постинфекционной астенией.
2. Эффективность Ладастена превосходит плацебо.
3. Ладастен переносится хорошо, побочных явлений не выявлено.
4. После отмены Ладастена у 4 из 15 больных отмечались слабовыраженные транзиторные явления (тревожность, нарушения сна, потливость, головокружение), расцененные как психологическая составляющая отмены терапии.

Ладастен рекомендуется для лечения больных с постинфекционной астенией в суточной дозе 100 мг, курс лечения 28 дней. Ладастен обладает стимулирующим и анксиолитическим свойствами, устраняет сомато-неврологические проявления, связанные с астенией.

Литература

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ. 2004; 12 (22).
2. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. – 2003. – Фармацевтический вестник. № 33 (312).
3. Воронин М.В. Изучение механизмов психотропного действия Ладастена в зависимости от фенотипа реакции на эмоциональный стресс // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – Москва. 2004.
4. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Гришин С.А., Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Яркова М.А., Середенин С.Б. Ладастен – перспективное средство коррекции астенических нарушений, развивающихся в экстремальных условиях. Симпозиум, посвящ. 75-летию ГосНИИИ ВМ «Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях». М., 2005. – с. 142–144.
5. Сафарова Т.П. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническими расстройствами. Автореф. канд. дисс. – М., 1997. – 23 с.
6. Сюняков С.А., Гришин С.А., Телешова Е.С., Незнамов Г.Г., Середенин С.Б. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, 69 (4): 10–15 Результаты пилотного клинического исследования Ладастена
7. Федотова А.В. Современные подходы к терапии астенических состояний различной этиологии. – 2003. //Российские аптеки, № 12.