

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИССОМНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ НОЗОГЕННЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

Р.С. Ремизевич, Е.С. Курасов

*Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра
психиатрии, e-mail: doc4678@mail.ru, тел.: 8(911)963-02-21.*

Резюме: исследовано 68 пациентов с тревожно-фобическими нозогенными реакциями, которые представляли собой отдаленный период психических нарушений после перенесенных неотложных кардиологических состояний (гипертонических кризов и нарушений сердечного ритма). Показано, что при диагностике нарушений сна методом полисомнографии их распространенность оказалась достоверно выше (98,5%), чем по данным клинико-психопатологического обследования (70,6%). Выявлены изменения структуры (увеличение латентного периода II стадии и дельта-сна, уменьшение продолжительности II стадии) и некоторых количественных характеристик сна (снижение общей продолжительности, фрагментация сна, увеличение время засыпания, частые пробуждения). Установлено, что применение антиоксидантного нейропротектора «Мексидол» в комплексной терапии с антидепрессантами способствует улучшению динамики инсомний на фоне основного лечения.

Ключевые слова: тревожно-фобические расстройства, нозогении, инсомния, нейропротекторы, лечение.

**APPLICATION OF ANTIOXIDANT NEUROPROTECTORS IN COMPLEX
TREATMENT OF INSOMNIA IN PATIENTS WITH ANXIETY AND PHOBIC
NOSOGENIC DISORDERS**

R.S. Remizevich, E.S. Kurasov

*Military-Medical Academy, Department of Psychiatry
St.-Petersburg, Russia*

Abstract. Were investigated 68 patients with anxiety and phobic nosogenic reactions, which represented a remote period of mental disorders after suffering a cardiac emergency states (hypertensive crises and cardiac arrhythmias). It is shown, that the diagnosis of sleep disorders

using polysomnography their prevalence was significantly higher (98,5%), than that according to psychopathological clinical examination (70,6%). The changes of structure (increase in the latent period of II stage and slow wave activity, reduction in the duration of II stage) and some of the quantitative characteristics of sleep (reduction of the general duration, dream fragmentation, gain of backfilling time, frequent awakenings) were established. Found that the use of antioxidant neuroprotector «Meksidol» in the treatment with antidepressants enhances the dynamics of insomnia in the background of the primary treatment.

Key words: anxiety and phobic disorders, nosogenic disorders, insomnia, neuroprotectors, treatment.

Введение. Актуальность исследования тревожных расстройств (ТР) определяется их высокой распространенностью в медицинской практике. Результаты современных клинических исследований свидетельствуют о том, что более 9% населения в мире страдает различными ТР, а в течение жизни их переносит почти каждый четвертый [9]. Установлено, что средний возраст начала заболевания составляет от 25 до 27 лет, а к 30 годам в 75 % случаев картина заболевания полностью соответствует диагностическим критериям МКБ-10 [4, 6]. Кроме того, склонность ТР к затяжному течению и высокая коморбидность с другими нарушениями приводят к существенному ухудшению трудоспособности и качества жизни больных [3].

В настоящее время большинство исследований, посвященных тревожным расстройствам, выполнено в психиатрических и неврологических стационарах [8]. Вместе с этим, в последние годы появляются новые данные об их патогенетических механизмах. Среди них особое место занимают тревожно-фобические нозогенные психические реакции (или «нозогении»), которые представляют собой расстройства, обусловленные влиянием комплекса психотравмирующих событий, связанных с соматическим заболеванием [9]. При этом отмечается высокая распространенность этих нарушений у пациентов с кардиологическими заболеваниями (острым коронарным синдромом, гипертензивными кризами, нарушениями сердечного ритма и т.д.) [3]. Так, по данным А.В. Андрющенко (2011), они встречаются более чем у 26 % таких пациентов. При отсутствии своевременного лечения ТР приобретают хроническое течение, что ведет к выраженной социальной дезадаптации.

Одним из основных проявлений психогенных расстройств являются нарушения ночного сна, среди которых наиболее распространенным является инсомния [1, 10]. В настоящее время в развитых странах ими страдает не менее 50 % населения, а у 13 % из

них проблема является достаточно тяжелой [7, 11]. Кроме того, они являются причиной усугубления артериальной гипертензии, коронарной недостаточности и, следовательно, фактором риска неотложных кардиологических состояний [5, 12].

Диссомнические нарушения, связанные с ТР, являются одним из наиболее частых диагнозов у пациентов, направленных в медицинские центры сна [1, 11]. Эпидемиологические исследования показали, что при этих расстройствах нарушения сна выявляются в 44 – 81 % случаев [10]. Часто они являются ведущими, а порой и единственными проявлениями заболевания. При этом, выраженность диссомнических нарушений часто недооценивается как врачами, так и самими пациентами [7]. В связи с этим лечение нарушений сна у больных с тревожно-фобическими нозогенными расстройствами является важной составляющей их комплексного лечения [2]. Однако механизмы и структура патологии сна при этих нарушениях остаются малоизученными, что ограничивает возможности их эффективной терапии.

Цель исследования: изучить терапевтические подходы к лечению тревожно-фобических нозогенных расстройств с диссомническими нарушениями и оценить эффективность комплексной терапии с использованием антиоксидантного нейропротектора «Мексидол».

Материал и методы исследования: исследовано 68 пациентов страдающих тревожно-фобическими нозогенными расстройствами, проходивших стационарное лечение в клинике психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в том числе 30 мужчин и 38 женщин. В каждом случае было получено информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерием включения больных в исследование было наличие тревожно-фобического расстройства (панического, генерализованного тревожного, фобического), причинно связанного с неотложным кардиологическим состоянием в анамнезе (гипертензивными кризами, нарушениями сердечного ритма и т.д.). В исследование не включались пациенты с хроническими психическими расстройствами в анамнезе и выраженной личностной патологией.

Находившиеся на лечении в отделении невротических лиц с тревожно-фобическими нозогенными расстройствами случайным образом были разделены на две одинаковые (34 человека) группы в соответствии с дизайном исследования – основную и контрольную. Пациенты первой группы получали базовую антидепрессивную терапию феварином (флувоксамином) в суточной дозировке 150 мг в сочетании с приемом антиоксидантного нейропротектора «Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцината,

(ethylmethylhydroхурidine succinate) в суточной дозировке 375 мг в течение 2 недель. Контрольная группа получала только базовую антидепрессивную терапию феварином (150 мг/сут).

Средний возраст обследованных составил $32,6 \pm 1,4$ года. Исследование проводилось в три этапа: I – клиничко-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование больных; II – полисомнографическое исследование с составлением гипнограмм, определением распространенности и структурных нарушений сна; III – статистическая обработка и клинический анализ результатов. Мероприятия всех трех этапов пациенты проходили дважды: при поступлении и по истечении двух недель, в течение которых получали медикаментозную терапию.

Клиничко-психопатологическое обследование осуществляли на момент госпитализации. Оно осуществлялось путем осмотра и опроса пациентов, а также наблюдения за ними. Для изучения уровня реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности использовалась шкала Спилбергера-Ханина, а для сравнительной динамики уровня тревоги – шкала тревоги Гамильтона (НАМА).

Оценку инсомнических нарушений проводили на основании клинического (в т.ч. стандартизированного анкетного) и нейрофизиологического методов исследования. Данные стандартизированной «Анкеты оценки субъективных характеристик сна», заполняемой пациентом, отражали субъективную характеристику скорости наступления сна, его продолжительности, глубины, частоты ночных пробуждений и т.д.

Объективная оценка нарушений сна проводилась с использованием метода полисомнографии (ПСГ) с применением критериев Rechtchaffen A. и Kales A. (1968). Для регистрации основных параметров сна использовался электроэнцефалограф–регистратор «Энцефалан–ЭЭГР–19/26», с программным обеспечением (ПО) – «Гипнограмма».

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistika 6.0 for Windows». Для оценки результатов выбирались 5 % или более низкие уровни достоверности.

Результаты и их обсуждение.

Лечение пациентов с ТР представляет собой самостоятельную проблему. В настоящее время препаратами выбора при этой патологии являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам и др. Также известно, что применение ноотропов в комплексном лечении невротических расстройств существенно улучшает динамику

состояния больных. Назначение последних несет определенные ограничения вследствие выраженного активирующего действия и способности ухудшать ночной сон. При этом, в современной литературе имеются отдельные данные (Медведев В.Э., 2010) об эффективности мексидола в комплексной терапии пограничных расстройств и его положительном влиянии на инсомнию.

В ходе клинко-психопатологического исследования при поступлении было установлено, что 48 (70,6 %) пациентов имели инсомнические нарушения. При этом 20 (29,4 %) больных основной и контрольной групп субъективно не испытывали проблем со сном. Обследование после проведенного курса лечения показало, что сохраняющиеся нарушения сна были выявлены только у 15 (22,1 %) пациентов, а 53 (77,9 %) – не отмечали подобных нарушений. Данные о распространенности нарушений сна, выявленных при клинко-психопатологическом обследовании с использованием анкетного метода представлены в табл. 1.

Разнообразие клинических вариантов инсомний было обусловлено представленностью пресомнических, интрасомнических или постсомнических нарушений и их различным сочетанием. Пресомнические нарушения (трудности с засыпанием длительностью более 30 минут) у пациентов основной и контрольной групп испытывали 43 (63,2 %) пациента. Желание спать уменьшалось, как только больные оказывались в постели, появлялись «тягостные мысли и воспоминания», страх «ненаступления сна», увеличивалась двигательная активность и стремление найти «удобную позу». В отдельных случаях засыпание затягивалось до 100 минут и более.

Таблица 1.

Распространенность нарушений сна по данным
клинко–психопатологического и анкетного методов обследования

Группы пациентов	На момент поступления				После курса лечения			
	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=34)		Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные с нарушениями сна	25	36,8	23	33,8	5	7,4	10	14,7
Больные без нарушений сна	9	13,2	11	16,2	29	42,6	24	35,3

Интрасомнические нарушения (частые ночные пробуждения, длительное засыпание после пробуждения, ощущение «поверхностного» сна) отмечались у 39 (57,3 %) больных. Они проявлялись в виде ночных тревожных пароксизмов продолжительностью до 15 – 20 минут, сопровождавшихся выраженными вегетативными нарушениями (нарушениями сердечного ритма, колебаниями АД и др.). Также встречались ночные пробуждения вследствие неприятных болевых ощущений в области сердца сенестопатического характера и длительный период (более 30 минут) повторного засыпания, связанный с тревожными переживаниями о «возможном ухудшении состояния».

Постсомнические расстройства (раннее утреннее пробуждение, сниженная работоспособность, «разбитость», неимперативная дневная сонливость) выявлены у 25 (36,8 %) пациентов и, во-многом, были следствием нарушений засыпания и поддержания ночного сна. Каких-либо специфических особенностей у пациентов разных групп они не имели и одинаково ухудшали дневное состояние пациентов.

В обеих группах одинаково часто встречались все три типа инсомнических расстройств и, как правило, имело место их сочетание (все три типа были зарегистрированы у 32 (47,1 %) пациентов, что во многом определяло тяжесть состояния больных. В ходе подробного разбора анамнеза было выявлено, что в начальном периоде нарушения сна дебютировали пресомническими проявлениями, однако при отсутствии лечения и дальнейшем нарастании тяжести состояния, достаточно быстро возникали интра- и постсомнические нарушения.

Общим для всех пациентов было субъективно отмечаемое снижение общей продолжительности сна, увеличение времени засыпания и бодрствования в ночной период. У 19,1 % обследованных, общая продолжительность сна субъективно оставалась прежней или даже увеличивалась, но при этом они чаще жаловались на «потерю сил» и «заторможенность».

Жалобы инсомнического характера до начала лечения подтверждались данными стандартизированной анкеты субъективной оценки сна, которые составили $15,1 \pm 1,3$ балла у обследуемых пациентов в основной группе и $14,7 \pm 1,6$ балла у обследуемых контрольной. После проведенного курса лечения показатели в обеих группах выявили достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными, причем в основной группе эти показатели были несколько выше: данные анкеты субъективной оценки сна составили $24,2 \pm 1,5$ балла у обследуемых пациентов в основной группе и $22,8 \pm 1,3$ балла в

контрольной. Это свидетельствовало о лучших характеристиках ночного сна в первой группе, получавшей комплексную терапию с мексидолом.

При обследовании пациентов обеих групп до и после проведенного лечения с использованием шкалы Спилбергера-Ханина были выявлены изменения по шкалам реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности. До начала терапии у лиц основной группы они составили $46,1 \pm 1,3$ и $44,7 \pm 2,1$ балла, в контрольной группе $44,5 \pm 1,6$ и $47,2 \pm 1,4$ балла, соответственно.

При оценке уровня тревоги по шкале Гамильтона (УТГ) были получены следующие показатели: $19,1 \pm 1,5$ балла в основной группе и $18,7 \pm 1,2$ в контрольной. Результаты в обеих группах по шкалам Спилбергера-Ханина и Гамильтона свидетельствовали о наличии умеренной тревожности и не имели достоверных различий. После курса лечения положительная динамика в основной группе была более значимой в сравнении с контрольной: показатели (РТ) и (ЛТ) тревожности составили $35,1 \pm 1,2$ и $40,1 \pm 4,4$ балла, а уровень тревожности по шкале Гамильтона составил $7,4 \pm 1,3$ балла. В контрольной группе эти показатели были представлены $37,5 \pm 1,7$ и $41,2 \pm 3,4$ балла РТ и ЛТ и $8,2 \pm 1,6$ балла по шкале Гамильтона. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Таким образом, показатели тревожности в обеих группах имели положительную динамику на фоне проведенного лечения, которая была более выраженной у пациентов основной группы (различия по шкале Гамильтона были достоверными ($p < 0,05$)).

Таблица 2.

Показатели уровня тревожности
по шкалам Спилбергера-Ханина и Гамильтона

Группы обследуемых пациентов	На момент поступления			После курса лечения		
	РТ	ЛТ	УТГ	РТ	ЛТ	УТГ
Основная группа	$46,1 \pm 1,3$	$44,7 \pm 2,1$	$19,1 \pm 1,5$	$35,1 \pm 1,2^{**}$	$40,1 \pm 4,4$	$7,4 \pm 1,3^{**}$
Контрольная группа	$44,5 \pm 1,6$	$47,2 \pm 1,4$	$18,7 \pm 1,2$	$37,5 \pm 1,7^{**}$	$41,2 \pm 3,4$	$8,2 \pm 1,6^{***}$

* - достоверность различий по показателю между разными группами ($p < 0,01$);

** - достоверность различий по показателю в одной группе ($p < 0,05$).

Всем пациентам выполнялось ПСГ исследование (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что при диагностике инсомнических с помощью полисомнографии распространенность нарушений сна оказалась существенно выше, чем по данным клинико-психопатологического обследования: 67 (98,5%) и 48 (70,6 %)

наблюдений, соответственно. Таким образом, «изолированный» анализ только клинических данных (жалобы, анамнез) в сопоставлении с диагностическими критериями МКБ–10 не всегда позволял диагностировать наличие инсомний у пациентов с тревожно-фобическими нозогенными расстройствами.

Таблица 3.

Распространенность нарушений сна
по данным полисомнографического исследования

Группы обследуемых пациентов	На момент поступления				После курса лечения			
	Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=34)		Основная группа (n=34)		Контрольная группа (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные с субъективными проявлениями нарушений сна	33	48,5	34	50,0	4	5,9	11	16,2
Больные без субъективных проявлений нарушений сна	1	1,5	0	0,0	30	44,1	23	33,8

Нарушения сна, выявленные по результатам ПСГ при поступлении, у пациентов основной и контрольной групп, были представлены следующими количественными и структурными показателями: снижена общая длительность сна (меньше 6 часов) – у 78,7 % и 76,3 %, фрагментация сна у – 67,8 % и 69,4 %, увеличено время засыпания – у 84,2 % и 87,7 % пациентов, соответственно. Частые пробуждения (более 5 в течение ночи) наблюдались в 67,5 % наблюдений в основной группе и в 65,2 % в контрольной. В целом в структуре сна возрастала длительность латентного периода II стадии и дельта-сна (глубокого), активационный индекс движений, уменьшалась продолжительность II стадии; в структуре первого (голографического) цикла увеличивалась продолжительность

I стадии (поверхностного сна), количество сегментов бодрствования и снижалась представленность дельта-сна.

Данные, характеризующие количественные и структурные показатели инсомнических нарушений, выявленные по результатам ПСГ после проведения комплексной терапии, представлены на рис. 1.

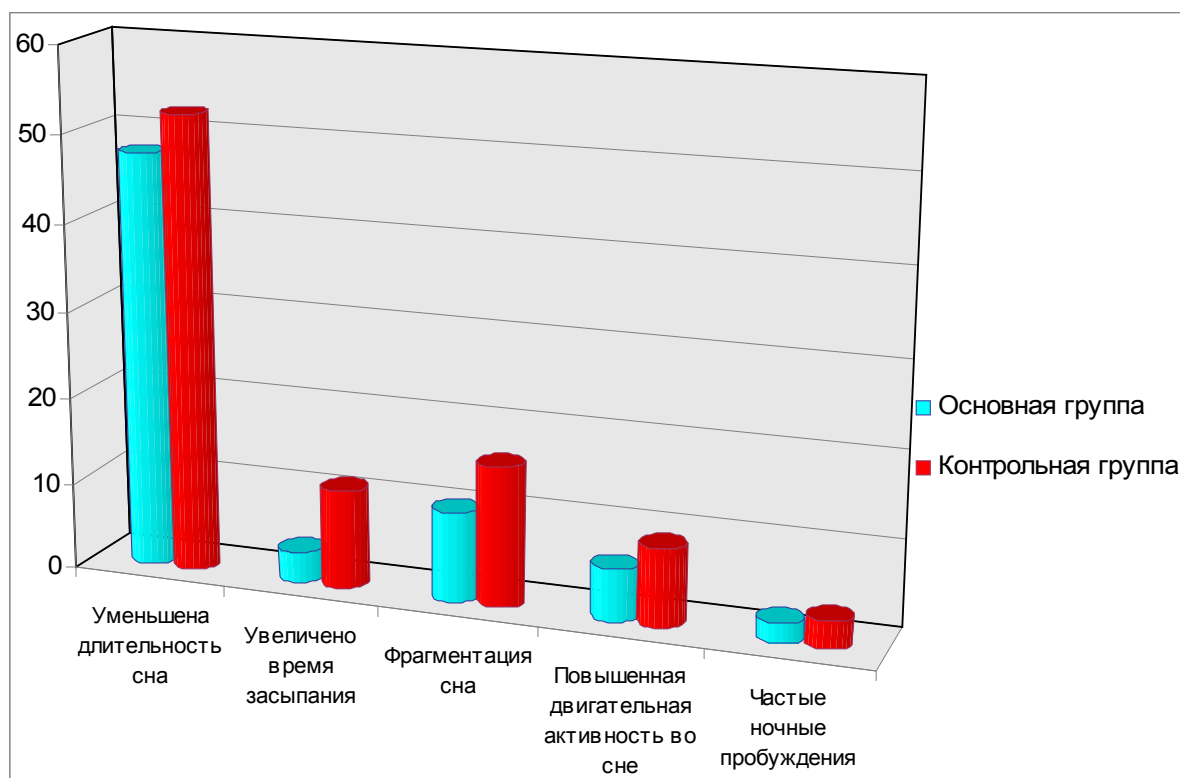


Рис. 1. Характеристика нарушений сна по данным ПСГ после проведения комплексной терапии

При полисомнографическом исследовании после курса терапии выявлены следующие изменения в сомнографической картине: общая длительность сна увеличилась до 7,5 часов у 62,3 % пациентов в основной группе и лишь у 47,6% - в контрольной, фрагментация сна сократилась до 10,3 % в основной и до 16,1 % в контрольной, увеличение времени засыпания отмечалось лишь у 3,6 % пациентов в основной группе, тогда как в контрольной оно выявлялось в 11,3 % исследований. Частые пробуждения (более 5 в течение ночи) практически не беспокоили пациентов и составили 2,2 % в основной и 3,1 % в контрольной группе.

В целом в структуре сна длительность латентного периода II стадии и дельта-сна (глубокого) уменьшилась, в структуре первого (голографического) цикла уменьшилась продолжительность I стадии (поверхностного сна), и существенно увеличилась представленность дельта-сна (рис. 1).

Заключение. Таким образом, инсомнические нарушения при тревожно-фобических нозогенных расстройствах представляют собой самостоятельную проблему, ассоциированную с ухудшением динамики психического состояния. Назначение антидепрессивной терапии (СИОЗС) этим больным дает отчетливый положительный эффект в виде редукции тревожных и вегетативных нарушений. В свою очередь применение в составе комплексной терапии антиоксидантного нейропротектора «Мексидол», способствует улучшению динамики инсомний на фоне основного лечения, и, как следствие, общего состояния больных. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование мексидола в комплексной терапии тревожно-фобических нозогенных расстройств с диссомническими нарушениями.

Литература.

1. Александровский, Ю.А. Расстройства сна / Ю.А. Александровский, А.М. Вейн. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – С. 23–36.
2. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С., Горинов А.А. Современная психофармакотерапия психогенных расстройств сна: Пособие для врачей. – М.: МЗ РФ, 1998. – 24 с.
3. Андриященко, А.В., Бескова Д.А., Смулевич А.Б. Психические расстройства в общемедицинской практике // Журн. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, СПбГМУ. – СПб., 2009. – т. XVI., №4. – С. 47 – 60.
4. Богдан, М.Н. Генерализованное тревожное расстройство: клиника, диагностика и лечение / М.Н. Богдан // Социальная и клин. психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 89–96.
5. Вейн, А.М. Сон человека. Физиология и патология / А.М.Вейн, К. Хехт – М.: Медицина, 1989. – С. 56–78.
6. Кредитор, Д.Б. Паническое расстройство и коморбидные состояния / Д.Б. Кредитор, А.Б.Смулевич // Тревога и обсессии – М., 1998. – С. 66–75.
7. Левин, Я.И. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. - Москва: Медпрактика, 2007. - С. 12.
8. Медведев В.Э. Мексидол в психиатрической практике / В.Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерпия, 2010. – №12. – С. 18 – 21.
9. Смулевич, А.Б. Пограничные психические нарушения / А.Б. Смулевич, А.С.Тиганов // Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1999. –Т.2. – С.527–606.
10. Bowman, T. J. Rewiew of sleep medicine / T.J. Bowman. – Butterworth–Heinemann, 2003. – 475 p.
11. Morin, Ch. Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment / Ch. Morin, C. Espie. – N. Y.: Plenum Publishing Corp., 2003. – 190 p.
12. Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. J Psychosom Res 1999; 47: 313–333.