

Влияние мексидола в сочетании с терапией антидепрессантами на нарушения сна при паническом расстройстве у лиц молодого возраста

Е.С. КУРАСОВ*, Р.С. РЕМИЗЕВИЧ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

The effect of mexidol in the combination with antidepressants on sleep disturbance in young patients with panic disorder

E.S. KURASOV, R.S. REMIZEVICH

Kirov Academy of Military Medicine, St.-Petersburg

Обследовали 70 пациентов с паническим расстройством (ПР), 30 мужчин и 40 женщин, средний возраст которых был $34,5 \pm 1,8$ года. Всех больных отличало наличие диссомнических нарушений. Больные в зависимости от особенностей терапии были разделены на 2 группы — контрольную и основную. Больные контрольной группы лечились только антидепрессантом (феварин в дозе 150 мг в сутки); пациентам основной группы был дополнительно к антидепрессанту назначен мексидол (375 мг в сутки). Такое лечение продолжалось в течение 2 нед. Клиническое и инструментальное (полисомнография) обследование больных показало, что введение в терапию мексидола способствует ускорению редукции тревожных расстройств, вегетативных нарушений и инсомнии, а также улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: паническое расстройство, антидепрессант, мексидол.

We studied 70 patients with panic disorder, 30 men and 40 women, mean age $34,5 \pm 1,8$ years. All patients had insomnia. Patients were classified into the main and control groups. Patients of the control group received antidepressants only (fevarin in dosage 150 mg daily). Patients of the main group were additionally treated with mexidol (375 mg daily). The treatment duration was two weeks. A clinical and instrumental (polysomnography) examination revealed that the use of mexidol enhanced the decrease in anxiety disorders, autonomic disturbances and insomnia and improved quality of life of the patients.

Key words: panic disorder, antidepressant, mexidol.

Тревога является одним из наиболее распространенных в медицинской практике психопатологических феноменов, выявляемых как при легких психических нарушениях пограничного уровня, так и при выраженных психотических состояниях [4, 8, 12, 14, 15]. Одним из наиболее часто встречающихся и труднокурабельных тревожных расстройств (ТР) является паническое расстройство (ПР) [8]. Установлено, что примерно 20% населения переносят на протяжении жизни один или несколько эпизодов выраженной интенсивной пароксизмальной тревоги — паники. Регулярные приступы такого рода отмечаются, по данным исследователей из разных стран, у 0,6—2,7% населения и встречаются в 2—3 раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами. Особенно подвержены ПР лица трудоспособного возраста от 25 до 35 лет [13].

Основным клиническим проявлением ПР является тревожный приступ, который представляет собой период сильнейшего страха, дисфории и соматического дискомфорта продолжительностью от 5 до 30 мин. Такие приступы повторяются от одного раза в неделю до нескольких раз в день, и, как правило, развиваются спонтанно (хотя в

некоторых случаях могут быть и ситуационно спровоцированными). При отсутствии своевременного лечения ПР может приобретать хроническое течение, что ведет к выраженной социальной дезадаптации [14].

Нарушения сна связанные с ТР, являются наиболее частым диагнозом у пациентов, направленных в медицинские центры сна [2, 13, 16]. Эпидемиологические исследования показали, что при этой патологии диссомнии выявляются в 44—81% случаев, в 83% они возникают одновременно с развитием тревоги, а в 17% — вслед за началом невротического расстройства. Часто эти нарушения являются ведущими, а порой и единственными проявлениями заболевания [6, 10].

Среди нарушений сна наиболее распространенным является инсомния¹. В DSM-IV-TR инсомния определяется как «дефицит качества и количества сна, необходи-

¹Термин «бессонница», нередко используемый в медицинской практике, не отражает суть нарушений, так как объективные исследования чаще всего не выявляют полного отсутствия сна.

мых для нормальной дневной деятельности», а в МКБ-10 [12] — как «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительно-сти или ритма сна». Согласно Международной классификации расстройств сна (МКРС, 2005), инсомния определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида».

По течению выделяют острые (длительностью менее 3 нед) и хронические инсомнии (более 3 нед). При длительности менее 1 нед говорят о транзиторной или ситуационной инсомнии. В зависимости от преобладания нарушений во время засыпания, пробуждения и непосредственно сна выделяются пресомнические, постсомнические и интрасомнические расстройства [9, 10, 17, 18, 20].

Следует отметить, что выраженность диссомнических нарушений часто недооценивается как врачами, так и самими пациентами [2, 7], хотя коррекция нарушений сна у лиц молодого возраста, страдающих ТР, является важной составляющей их комплексного лечения. Однако механизмы и структура патологии сна при ТР, в том числе при ПР, остаются малоизученными.

Характерным проявлением ПР является инсомния [1, 19].

В настоящее время препаратами первого выбора при ПР являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — пароксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам и др. [8]. Существенно улучшают динамику состояния больных и ноотропы. Но назначение последних у лиц с ПР имеет определенные ограничения вследствие их выраженного активирующего действия на ЦНС и способности ухудшать ночной сон. В связи с этим привлекает к себе внимание мексидол, тем более, что имеются данные [11] о его положительном влиянии в составе комплексной терапии на инсомнию.

В целом, несмотря на значительное число научных исследований, посвященных ТР, вопросы диагностики сопутствующих им диссомнических нарушений, их объективизации, а также фармакотерапии освещены недостаточно.

Цель настоящего исследования — в изучении эффективности мексидола, применяемого в сочетании с антидепрессантами, при лечении ПР у пациентов молодого возраста с диссомническими нарушениями.

Материал и методы

Обследовали 70 пациентов, 30 мужчин и 40 женщин (средний возраст $34,5 \pm 1,8$ года), с ПР, проходивших стационарное лечение в отделении неврозов клиники психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. От каждого из больных было получено согласие на участие в исследовании.

Критерием включения больных в исследование было наличие ПР в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. В исследование не включались пациенты с хроническими психическими расстройствами в анамнезе, выраженной личностной патологией, острыми или хроническими соматическими заболеваниями, а также нарушениями лабораторных показателей при скрининге, имевшими клиническое значение.

Все пациенты случайным образом были разделены на 2 одинаковые (по 35 человек) группы — основную и контрольную. Пациенты основной группы получали базовую антидепрессивную терапию феварином (флувоксамином) в суточной дозировке 150 мг и дополнительно мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) в суточной дозировке 375 мг в течение 2 нед. Больные контрольной группы лечились только феварином (150 мг в сутки).

Исследование проводилось в три этапа: I — клинико-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование больных; II — полисомнографическое (ПСГ) исследование с составлением гипнограмм, определением распространенности и структуры нарушений сна; III — статистическая обработка и клинический анализ результатов.

Оценку инсомнических нарушений проводили на основании клинического (в том числе стандартизированного анкетного) и нейрофизиологического методов обследования.

Клинико-психопатологическое обследование осуществляли на момент госпитализации и в дальнейшем в процессе лечения. Проводился сбор субъективных (со слов обследуемых) и объективных (со слов родственников и медицинской документации) анамнестических сведений: особенности раннего развития, перенесенные заболевания, наследственная отягощенность психическими, неврологическими и психосоматическими заболеваниями, увлечения, особенности воспитания, характер внутрисемейных отношений, социальное—экономическое положение семьи и особенности межличностных отношений. В процессе опроса регистрировались жалобы больных, время и особенности их появления, возможная причина возникновения и динамика развития. Данные стандартизированной «Анкеты оценки субъективных характеристик сна», заполняемой пациентом, отражали субъективную характеристику скорости наступления сна, его продолжительности, глубины, частоты ночных пробуждений и т.д. При изучении психического состояния использовали также ряд шкал: для изучения уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) применялась шкала Спилбергера—Ханина, для оценки уровня тревоги — шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A) и CGI-S (Clinical Global Impression-Severity).

Объективная оценка нарушений сна проводилась с использованием метода ПСГ [3, 5] с применением критериев A. Rechtchaffen и A. Kales [21]. Для регистрации основных параметров сна использовался электроэнцефалограф—регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», с программным обеспечением «Гипнограмма». Анализировали электроэнцефалограмму (центральные и затылочные отведения С3, С4, О1, О2), электроокулограмму в двух отведениях (левый и правый глаз) и электромиограмму с мышц подбородка в двух отведениях, а также дополнительные параметры: электрокардиограмму, запись торакоабдоминальных движений и положение пациента в постели. Для регистрации физиологических сигналов тела человека использовались миниатюрные электроды и легкие датчики, которые накладывались на волосистую часть головы, лицо и тело. Подготовка к исследованию занимала от 10 до 20 мин. Для тестирования надежности фиксации электродов и датчиков до начала исследования проводилась физиологическая калибровка. В это время пациент находился в состоянии активного бодрствования. Ис-

следование проводилось в ночное время и давало важную информацию как о структуре самого сна, так и о состоянии жизненно важных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой) и двигательной активности во время сна.

ПСГ проводилась в специально оборудованной палате, с использованием видеокамеры, что позволяло одновременно с записью физиологических показателей наблюдать за пациентом в течение всей ночи. Для того, чтобы видеоизображение было доступно в полной темноте (свет в палате на время исследования выключался), камера работала в специальном ночном режиме. Накануне обследования пациент проводил полноценную «адаптационную» ночь в палате для исследований с установленными электродами и датчиками для исключения стрессогенного фактора ПСГ и с целью привыкания к условиям проведения обследования.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для оценки результатов выбирались 5% или более низкие уровни достоверности выявляемых различий между исходными данными и данными, которые были получены у пациентов после лечения в психиатрическом стационаре.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что у 51 (72,8%) пациента с ПР при поступлении имелись нарушения сна. При этом 19 (27,2%) больных субъективно их не испытывали. Обследование после проведенного курса лечения показало, что нарушения сна сохранялись у 14 (20,0%) пациентов, а 56 (80,0%) подобных нарушений не отмечали. Данные о распространенности нарушений сна у пациентов основной и контрольной групп, выявленных при клинико-психопатологическом обследовании с использованием анкетного метода, представлены в табл. 1.

Жалобы инсомнического характера подтверждались данными стандартизированной анкеты субъективной оценки сна, которые составили $13,8 \pm 1,4$ балла у пациентов основной группы и $14,1 \pm 1,2$ балла в группе контроля. После проведенного лечения в обеих группах наблюдались достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, причем в основной группе оценки были несколько выше: данные анкеты субъективной оценки сна составили $23,4 \pm 1,1$ балла в основной группе и $21,7 \pm 1,2$ балла в контрольной. Это свидетельствовало о лучших характеристиках ночного сна в 1-й группе.

Клинически инсомния была представлена разными вариантами — пресомническими, интрасомническими или постсомническими нарушениями, а также их сочетанием.

Пресомнические нарушения (трудности с засыпанием длительностью более 30 мин) у пациентов основной и контрольной групп испытывали 50 (71,4%) пациентов.

Желание спать уменьшалось, как только больные оказывались в постели, появлялись «тягостные мысли и воспоминания», страх «ненаступления сна», увеличивались двигательная активность и стремление найти «удобную позу». В отдельных случаях засыпание затягивалось до 170 мин и более. У 18 (23,7%) пациентов основной и 12 (23,3%) контрольной группы момент засыпания игнорировался больными и наступивший сон расценивался как продолжавшееся бодрствование.

Интрасомнические нарушения (частые ночные пробуждения, длительное засыпание после пробуждения, ощущение «поверхностного» сна) отмечались у 43 (61,4%) больных. Они проявлялись в виде ночных тревожных пароксизмов продолжительностью до 15—20 мин, сопровождавшихся выраженными вегетативными нарушениями (нарушения сердечного ритма, колебания АД и др.). Также некоторые больные жаловались на ночные пробуждения вследствие неприятных ощущений в области сердца сенестопатического характера и длительный период (более 45 мин) повторного засыпания, связанный с тревожными переживаниями о «возможном ухудшении состояния».

Постсомнические расстройства (раннее утреннее пробуждение, сниженная работоспособность, «разбитость», неимперативная дневная сонливость) выявлены у 34 (48,6%) 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 обследованных с одинаковой частотой встречались все три типа инсомнических расстройств и, как правило, имело место их сочетание: все три типа были зарегистрированы у 37 (52,9%) пациентов, что во многом определяло тяжесть состояния больных. При этом в ходе тщательного анализа 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 15 (21,4%) обследованных общая продолжительность сна субъективно оставалась прежней или даже увеличивалась, но при этом они чаще жаловались на «потерю сил» и «заторможенность».

При обследовании пациентов обеих групп до и после проведенного лечения с использованием шкалы Спилберга—Ханина были выявлены изменения по шкалам РТ и ЛТ. До начала терапии у больных основной группы оценки по этим шкалам составили $44,2 \pm 1,6$ и $47,4 \pm 3,4$ балла, в контрольной группе $43,5 \pm 1,2$ и $48,2 \pm 2,7$ балла со-

Таблица 1. Распространенность нарушений сна по данным клинико-психопатологического и анкетного методов обследования

Группа пациентов	На момент поступления				После лечения			
	основная группа (n=35)		контрольная группа (n=35)		основная группа (n=35)		контрольная группа (n=35)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные с нарушениями сна	26	37,1	25	35,7	5	7,1	9	12,9
Больные без нарушений сна	9	12,9	10	14,3	30	42,9	26	37,1

ответственно. При оценке уровня тревоги по шкале НАМ—А были получены следующие показатели: $18,4 \pm 1,3$ балла в основной группе и $19,1 \pm 1,2$ балла в контрольной. Оценки больных обеих групп по шкалам Спилбергера—Ханина и НАМ—А свидетельствовали о наличии состояния умеренной тревоги и не имели достоверных различий. После курса лечения положительная динамика в основной группе была более значимой в сравнении с контрольной: показатели РТ и ЛТ составили $36,1 \pm 1,7$ и $41,4 \pm 4,4$ балла, а уровень тревоги по шкале НАМ—А — $6,4 \pm 1,4$ балла. В контрольной группе эти показатели оказались равными $38,5 \pm 1,7$, $42,3 \pm 5,4$ и $9,2 \pm 0,8$ баллам соответственно. Результаты обследования представлены в **табл. 2**.

Таким образом, показатели тревоги в обеих группах имели положительную динамику в процессе лечения. Такая динамика была более выраженной у пациентов основной группы: различия были достоверными ($p < 0,01$) по шкале НАМ—А.

Оценки общего состояния пациентов с ПР по шкале CGI-S до лечения составили $5,2 \pm 1,1$ и $5,1 \pm 0,9$ балла соответственно. После проведенного лечения отмечалась отчетливая положительная динамика в обеих группах: $1,3 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$).

После проведения ПСГ выполнялось построение гипнограммы, сравнение ее с показателями здорового человека и объективизация инсомнических нарушений. Данные о распространенности нарушений сна у пациентов основной и контрольной групп, выявленных при ПСГ-исследовании, представлены в **табл. 3**.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при диагностике инсомнических нарушений методом ПСГ распространенность нарушений сна оказалась существенно выше, чем по данным клинико-психопатологического обследования: 67 (95,7%) и 51 (72,8%) наблюдений соответственно. Таким образом, анализ только клинических данных (жалобы, анамнез) в сопоставлении с диагностическими критериями соответствующих рубрик МКБ—10 не всегда позволял диагностировать наличие инсомнии у пациентов с ПР.

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 ч) — у 69,7 и 64,3%, фрагментация сна — у 65,8 и 66,4%, увеличено время засыпания — у 88,2 и 87,7% пациентов соответственно. Частые пробуждения (более 5 в течение ночи) отмечались в 57,9% наблюдений в основной группе и в 60,1% в контрольной. В целом в структуре сна (**рис. 1**) возрастали длительность латентного периода II стадии и дельта-сна (глубокого), активационный индекс движений, уменьшалась продолжительность II стадии; в структуре первого (голографического) цикла увеличивались продолжительность I стадии (поверхностного сна), процент и 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. 2**.

При ПСГ-исследовании после терапии выявлены следующие изменения в сомнографической картине: общая длительность сна увеличилась до 7,5 ч у 56,7% пациентов в основной группе и лишь у 43,2% в контрольной, число пациентов, у которых отмечалась фрагментация сна, сократилось до 11,2% в основной и 17,4% в контрольной группе, увеличенное время засыпания отмечалось лишь у 4,2% пациентов в основной группе, тогда как в контрольной оно выявлялось в 10,3% наблюдений ($p < 0,05$). Частые пробуждения (более 5 в течение ночи) практически не беспокоили пациентов и отмечались в 2,9% наблюдений в основной группе и 3,4% в контрольной. 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.

Проведенное исследование показало, что инсомнические нарушения при ПР составляют существенную часть общей картины психического состояния больных и соответственно отражают его ухудшение или улучшение. При этом большое влияние на общее состояние пациентов оказывают скрытые инсомнии, которые, как правило,

Таблица 2. Показатели уровня тревоги (баллы) по шкалам Спилбергера—Ханина и НАМ—А

Группа обследуемых	На момент поступления			После лечения		
	шкала Спилбергера—Ханина		НАМ—А	шкала Спилбергера—Ханина		НАМ—А
	РТ	ЛТ		РТ	ЛТ	
Основная	$44,2 \pm 1,6$	$47,4 \pm 3,4$	$18,4 \pm 1,3$	$36,1 \pm 1,7^{**}$	$41,4 \pm 4,4$	$6,4 \pm 1,4^{**}$
Контрольная	$43,5 \pm 1,2$	$48,2 \pm 2,7$	$19,1 \pm 1,2$	$38,5 \pm 1,7^{**}$	$42,3 \pm 5,4$	$9,2 \pm 0,8^{**}$

Примечание. * — достоверность различий по показателю между группами $p < 0,01$; ** — достоверность различий по показателю в одной группе до и после лечения $p < 0,05$.

Таблица 3. Распространенность нарушений сна по данным ПСГ

Группа обследуемых	На момент поступления				После лечения			
	основная группа (n=35)		контрольная группа (n=35)		основная группа (n=35)		контрольная группа (n=35)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные с нарушениями сна	33	47,1	34	48,6	5	7,1	14	20,0
Больные без нарушений сна	2	2,9	1	1,4	30	42,9	21	30,0

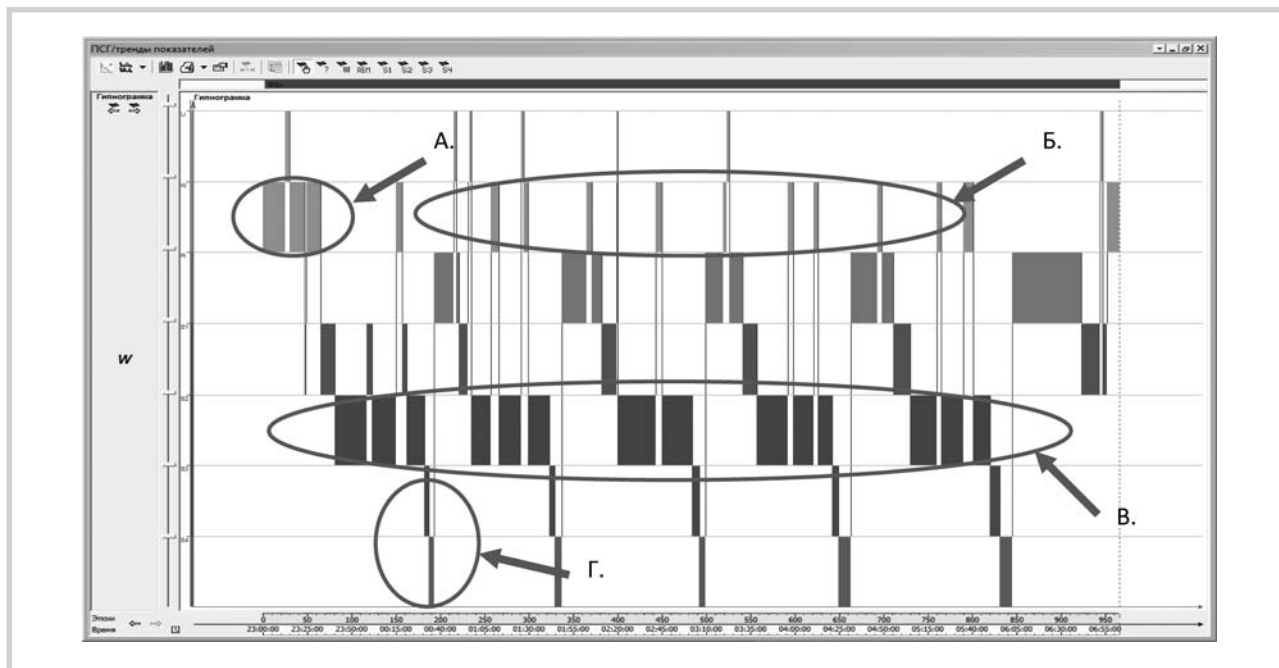


Рис. 1. Гипнограмма пациента с ПР (ось абсцисс — время сна, ось ординат — стадии сна). Стрелками отмечены наиболее значимые изменения.

А — увеличенное время засыпания и латентного периода 2-й стадии nonREM-сна; Б — частые ночные пробуждения и фрагментация сна; В — уменьшение продолжительности 2-й стадии nonREM-сна; Г — уменьшение представленности дельта-сна в 1-м цикле.

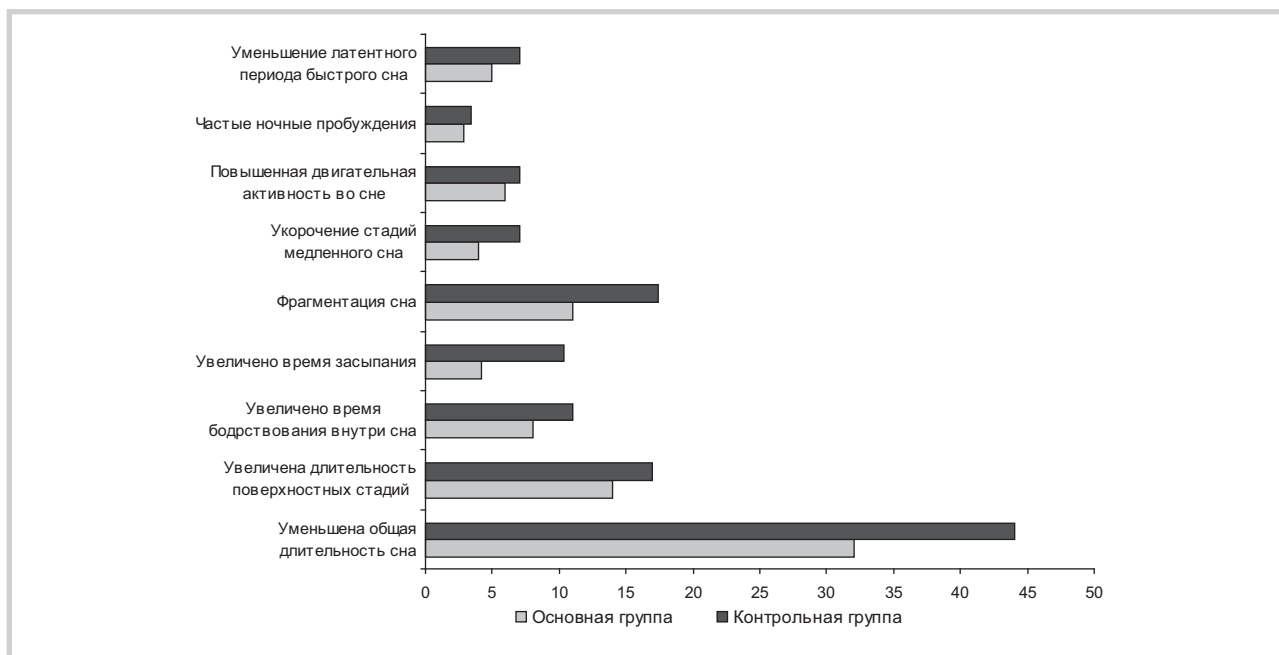


Рис. 2. Характеристика нарушений сна по данным ПСГ после терапии.

не выявляются при клиническом обследовании больных и могут быть обнаружены только при проведении ПСГ. Назначение антидепрессивной терапии (СИОЗС) этим больным дает отчетливый положительный эффект в виде редукции тревожных и вегетативных нарушений. В свою

очередь, применение в составе такой терапии мексидола способствует улучшению динамики инсомний и, как следствие, качества жизни пациентов с ПР. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование мексидола в терапии диссомнических нарушений при ПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Вейн А.М. Расстройства сна. СПб: МИА 1995; 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.
3. Белов А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. М 2000; 81.
4. Богдан М.Н. Генерализованное тревожное расстройство: клиника, диагностика и лечение. Социальная и клин психиат 2003; 13: 3: 89—96.
5. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М: Медицина 1989; 56—78.
6. Вейн А.М. О сне. Современная психиатрия 1998; 3: 4—6.
7. Каллистов Д.Ю., Романов А.И. Инструментальная диагностика расстройств сна: показания и вопросы стандартизации. Кремлевская медицина (Клинический вестник). Тематический выпуск: Сомнология 1998; 42—46.
8. Кредитор Д.Б., Смуглевич А.Б. Паническое расстройство и коморбидные состояния. Тревога и обсессии. М 1998; 66—75.
9. Левин Я.И. Инсомния и принципы ее лечения. Современная психиатрия 1998; 3: 6—10.
10. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблема инсомнии в общемедицинской практике. Рос мед журн 1996; 3: 16—19.
11. Медведев В.Э. Мексидол в психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерпия 2010; 12: 18—21.
12. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб 1994; 128—145.
13. Романов А.И. Сон и его нарушения. М: Слово 2003; 256—272с.
14. Смуглевич А.Б., Тиганов А.С. Пограничные психические нарушения. Руководство по психиатрии. М: Медицина 1999; 2: 527—606.
15. Шейдер Р., Гринблат Д. Клиническая психиатрия. М 1999; 408—513.
16. Bowman T.J. Review of sleep medicine. Butterworth—Heinemann 2003; 475.
17. Carskadon M.A., Dement W.C. Normal human sleep: an overview. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1994; 16—25.
18. Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations and clinical aspects. Boston: Butterworth—Heinemann 1994; 199—217.
19. McCarley R.W. Neurophysiology of sleep: Basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In: Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations and clinical aspects. Boston: Butterworth—Heinemann 1994; 17—36.
20. Morin Ch., Espie C. Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment. NY: Plenum Publishing Corp 2003; 190.
21. Rechtschaffen A., Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington: DC National Institute of health Publications 1968; 204.
22. Vgontzas A.N. The diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. Sleep 2005; 28: 9: 1047—1050.