

УДК 615.276.2/4.03: 616.98: 579.834.114].036.8

ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА СТЕПЕНЬ АСТЕНИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

О. Н. Сумливая

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, Россия

LADASTEN INFLUENCE ON ASTHENIA DEGREE AND QUALITY OF LIFE IN TICK-BORNE BORRELIOSIS RECONVALESCENTS

O. N. Sumliyaya

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Russia

Цель. Оценить влияние препарата ладастен на степень постинфекционной астении и качество жизни у реконвалесцентов после иксодовых клещевых боррелиозов.

Материалы и методы. Проведено исследование в двух группах пациентов с постинфекционной соматогенной астенией. Первая группа состояла из 36 реконвалесцентов, получавших препарат ладастен в дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа (сравнения) включала 37 реконвалесцентов, не принимавших лекарственные препараты. До и после лечения проводилось обследование с использованием визуальной аналоговой шкалы астении, опросника для выявления признаков вегетативных изменений, анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна, опросника качества жизни MOS SF-36, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. После приема ладастена у пациентов отмечена достоверная динамика уменьшения баллов по визуальной аналоговой шкале астении. У реконвалесцентов первой группы после лечения наблюдалось более значительное увеличение показателей по всем шкалам опросника SF-36 ($p=0,001$). При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что в первой группе отмечалась положительная динамика показателя после лечения ($p=0,001$), чего не было зарегистрировано во второй группе ($p=0,931$). За время терапии ладастеном уменьшилась выраженность вегетативных расстройств в первой группе ($p=0,001$). При анализе анкеты субъективной оценки нарушений сна выявлена нормализация данного показателя после курса лечения ($p=0,001$) в отличие от контрольной группы ($p=0,146$).

Выводы. Эффективность ладастена у реконвалесцентов после боррелиозов проявляется антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, нормализацией сна, улучшением показателей качества жизни. Ладастен в суточной дозе 100 мг может быть рекомендован в реабилитационной период пациентам, перенесшим боррелиозы, с остаточными явлениями в виде постинфекционной соматогенной астении.

Ключевые слова. Клещевые боррелиозы, ладастен, постинфекционная соматогенная астения.

Aim. To assess the influence of ladasten on the degree of postinfectious asthenia and quality of life in tick-borne borreliosis convalescents.

Materials and methods. Two groups of patients with postinfectious somatogenic asthenia were investigated. Group 1 consisted of 36 convalescents receiving the preparation ledestan in the dose of 100 mg during

© Сумливая О. Н., 2013

e-mail: son-2005@yandex.ru

тел. 8 (342) 236 45 66

[Сумливая О. Н. – доцент кафедры инфекционных болезней]

25 days. Group 2, the group of comparison, included 37 convalescents who did not apply drugs. Before and after treatment, examination using visual analog asthenia scale, inquire for revealing signs of vegetative changes, score subjective sleep disturbance questionnaire, quality of life questionnaire MOS SF-36, hospital anxiety and depression scale (HADS) was carried out.

Results. After taking ladasten, patients had significant dynamics of decreasing scores by visual analog asthenia scale. Convalescents of group 1 after treatment had a significant increase in indices by all SF-30 questionnaire scales ($p=0,001$). When analyzing HADS scale data for «depression» parameter, it was established that in the first group there was a positive dynamics of this index after treatment ($p=0,001$) which was not registered in the second group ($p=0,931$). During ladasten therapy, manifestation of vegetative disorders in the first group decreased ($p=0,001$). Analysis of subjective evaluation of sleep disturbance detected normalization of this index after therapeutic course ($p=0,001$) as compared to the control ($p=0,146$).

Conclusion. Efficiency of ladasten in borreliosis convalescents is displayed by antiasthenic, anxiolytic, vegetostabilizing properties, normalization of sleep, improvement of quality of life indices. Ladasten in the day dose of 100 mg can be recommended during rehabilitation period for patients after borreliosis with residual effects in the form of postinfectious somatogenic asthenia.

Key words. Tick-borne borreliosis, ladasten, postinfectious somatogenic asthenia.

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – трансмиссивные природно-очаговые инфекции с острым и хроническим течением, при которых возможны поражения кожи, нервной и сердечно-сосудистой системы, печени, опорно-двигательного аппарата [3]. На территории Пермского края существуют активные природные очаги ИКБ [9]. Показатель заболеваемости в 2011 г. составил 26,4 на 100 тыс. населения, что в несколько раз превышает среднероссийский. Только в г. Перми ежегодно регистрируется более 400 случаев этой инфекции.

Клинические наблюдения ряда исследователей свидетельствуют о том, что у 15–53% больных, перенесших ИКБ, в первые два–три месяца развиваются многообразные проявления постлаймского синдрома [7]. Доказано, что все эти симптомы не ассоциируются с лабораторными признаками боррелиозной инфекции и сохраняются в течение нескольких лет. В работе Н.Н. Воробьевой (1998 г.) также представлены данные о том, что прекращение инфекционного процесса у части реконвалесцентов с эритемной и безэритемной формами не означает полного клинического выздоровления, так как остаются те или

иные последствия – резидуальный боррелиоз (до 36,7%) [3]. Такие проявления значительно снижают качество жизни пациентов, приводят к необходимости проведения длительных реабилитационных мероприятий.

По результатам исследования И.О. Железновой (2009 г.) признаки органического поражения головного мозга (ОПГМ) выявляются у всех пациентов в остром периоде ИКБ [4]. Обычно наблюдаются умеренные нарушения (54%), при которых достоверно чаще встречаются обманы восприятия, расстройства памяти, внимания, чувствительности, настроения. У ряда пациентов развивается церебрастенический синдром как начальная стадия формирующегося психоорганического поражения. Степень выраженности ОПГМ зависит от возраста, соматоневрологически отягощенного фона пациентов и оказывает влияние на течение боррелиоза.

Соматогенная постинфекционная астения, характерная для периода реконвалесценции ИКБ, обуславливает формирование различной степени дезадаптации пациентов, затрудняет процессы реабилитации [4, 5, 7].

При лечении подобных расстройств используются различные группы лекарственных препаратов: ноотропы, психостимуляторы, актопротекторы, общеукрепляющие средства, транквилизаторы и антидепресс-

санты [1]. В процессе поиска новых средств терапии астенических расстройств в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат ладастен [2, 6]. В спектре его действия сочетаются психостимулирующий, анксиолитический, иммуностимулирующий и актопротекторный эффекты. Механизм активности препарата связан с усилением выброса дофамина из пресинаптических терминалей, блокадой его обратного захвата и усилением биосинтеза, обусловленного экспрессией гена тирозин-гидроксилазы, а также с модулирующим влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе [8].

Исследования по изучению эффективности ладастена выполнялись у больных с астеническими расстройствами на фоне различных соматических болезней, а также после перенесенных острых респираторных заболеваний [5, 6, 8]. Определения клинической эффективности ладастена у пациентов после перенесенного ИКБ не проводилось.

Цель исследования – оценить влияние препарата ладастен на степень постинфекционной астении и качество жизни у реконвалесцентов после ИКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах реконвалесцентов после ИКБ с постинфекционной соматогенной астенией. Первая группа состояла из 36 пациентов, получавших препарат ладастен в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа (сравнения) включала 37 реконвалесцентов, которые находились под наблюдением и не принимали медикаменты. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст всех обследованных составил $57,5 \pm 13,3$ г.

Исследование выполнено на базе Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов, где после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за реконвалесцентами с полным физикальным осмотром и оценкой критериев включения в исследование и исключения из него.

Критерии включения в исследование:

1. Установленный диагноз ИКБ на основании клинико-эпидемиологических и серологических данных (методом иммуноферментного анализа).
2. Астенические расстройства в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10.
3. Оценка выраженности астении по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) – более 3 баллов.
4. Возраст больных от 18 до 75 лет.
5. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Соматические и неврологические заболевания в стадии обострения.
2. Стойкие, упорные и длительные нарушения ночного сна, требующие фармакологической коррекции.
3. Наличие функциональной недостаточности печени и почек.
4. Наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости.
5. Беременность, период кормления ребенка грудью.
6. Индивидуальная непереносимость препарата.
7. Отказ больного от участия в испытаниях.

Обследование проводилось дважды: первое – после выписки из стационара (1-й день), второе – после проведенного курса терапии препаратом ладастен (28–30-й день). При первом осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения,

затем – рандомизация пациентов методом конвертов с целью обеспечения подбора больных, при котором основная группа отличалась от группы сравнения только приемом препарата.

Ладастен (производитель ОАО «ЛЕККО», Россия) назначался в таблетках по 50 мг 2 раза в день, курс – 25 дней. До и после лечения всех реконвалесцентов обследовали с использованием следующих методик: визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ-А), вопросника для выявления признаков вегетативных изменений, анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна, опросника качества жизни MOS SF-36, госпитальной шкалы (HADS) с целью обнаружения тревоги и депрессии в общесоматической практике. Применение шкалы общего клинического впечатления позволило количественно оценить терапевтическую эффективность препарата по изменениям показателей выраженности заболевания в процессе лечения, степень общего улучшения, а также наличие побочных явлений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA) с применением методов непараметрической статистики. Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах выполнено на основании *U*-критерия Манна–Уитни, в зависимых – по критерию Вилкоксона, различия приняты значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами качественной клинической практики международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального

Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике (ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов выраженности астении по визуальной аналоговой шкале (рисунок) свидетельствовал о том, что количество баллов ВАШ-А в группах на момент начала исследования не различалось ($p=0,487$). После терапии ладастеном у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ-А ($p=0,001$). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения ($p=0,001$), но в первой группе показатель ВАШ-А снизился в 4,5 раза, а во второй – лишь в 1,4 раза.

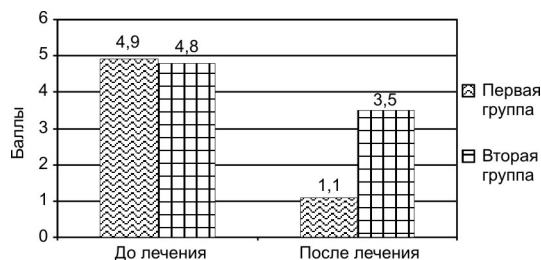


Рис. Динамика показателя ВАШ-А в группах реконвалесцентов после ИКБ

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 (таблица) показала, что на момент первого осмотра в обеих группах данные были сопоставимы по восьми шкалам: физическое функционирование (PF1) ($p=1,000$), ролевая деятельность (RP1) ($p=1,000$), телесная боль (P1) ($p=0,100$), общее здоровье (GH1) ($p=1,000$), жизнеспособность (VT1) ($p=0,699$), социальное функционирование (SF1) ($p=0,867$), эмоциональное состояние (RE1) ($p=1,000$) и психическое здоровье (MH1) ($p=1,000$).

Оценка этих же показателей при втором обследовании в обеих группах позволи-

ла выявить их рост по всем шкалам. Однако в первой группе наблюдалось более значительное, статистически достоверное увеличение показателей: физическое функционирование (PF2) ($p=0,001$), ролевая деятельность (RP2) ($p=0,001$), телесная боль (P2) ($p=0,001$), общее здоровье (GH2) ($p=0,001$), жизнеспособность (VT2) ($p=0,001$), социальное функционирование (SF2) ($p=0,001$), эмоциональное состояние (RE2) ($p=0,001$), психическое здоровье (MH2) ($p=0,001$).

Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов после ИКБ, % (баллы)

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическое функционирование (PF)	65 (50–75)	95 (90–100)	60 (45–75)	50 (45–72,5)
Ролевая деятельность (RP)	0 (0–0)	100 (100–100)	0 (0–12)	40 (0–50)
Телесная боль (P)	40 (40–50)	90 (90–90)	50 (40–85)	80 (50–90)
Общее здоровье (GH)	20 (7,5–35)	55 (45–75)	25 (5–55)	5 (0–15)
Жизнеспособность (VT)	20 (15–25)	85 (75–95)	27 (10–52)	25 (20–30)
Социальное функционирование (SF)	38,5 (25–50)	100 (100–100)	50 (25–75)	62 (50–75)
Эмоциональное состояние (RE)	0 (0–0)	100 (100–100)	0 (0–33)	33 (0–33)
Психическое здоровье (MH)	26 (20–36)	84 (80–94)	26 (12–60)	40 (28–44)

На фоне приема ладастена у всех пациентов с постинфекционной соматогенной астенией отмечено достоверное снижение показателей эмоционально-личностных нарушений. Анализ данных шкалы HADS по параметру «депрессия» в первой группе позволил установить выраженную положительную динамику этого показателя после лечения ($p=0,001$), чего не было зарегистрировано во второй группе ($p=0,931$). По параметру «тревога» выявлено снижение показателя в обеих группах ($p=0,001$ и $p=0,001$ соответственно).

За время терапии ладастеном уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств. По опроснику для выявления признаков вегетативных изменений на момент первого обследования медианы были сопоставимы и составили в первой группе 39 (32,5–46,0) баллов, во второй – 37 (18–54) ($p=1,000$). В динамике лечения достоверное снижение показателей отмечено лишь в первой группе – до 11,5 (11–16) ($p=0,001$), а во второй значимых изменений не выявлено – 39 (32–45) ($p=0,231$).

На основании анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна установлены одинаково сниженные показатели у пациентов обеих групп: 17 (13–18) и 15 (12–19) баллов ($p=0,248$) соответственно. После терапии при повторном тестировании выявлена нормализация данного показателя – 24 (22,0–25,5) балла ($p=0,001$), в отличие от контрольной группы, где он не изменялся – 15 (10–18) ($p=0,146$).

Динамика показателей по шкале общего клинического впечатления врача показала, что в первой группе все пациенты (100%), получившие ладастен, переходили в категории «нормален, не болен» и «пограничное состояние», в отличие от контрольной группы, где этот показатель был значительно меньше – 67,6%.

«Очень большое улучшение» и «большое улучшение» после лечения отмечали 97,2% пациентов первой группы и только 18,9% из группы сравнения, «небольшое улучшение» – 2,8 и 62,2% реконвалесцентов соответственно. Отрицали какие-либо изменения самочувствия 18,9% человек из второй группы. Следует отметить согласованность субъективных оценок пациента и объективных оценок врача.

В процессе терапии ладастеном у двух пациентов (2,7%) наблюдались кратковременные кардиалгии в течение 1–3 дней, которые купировались самостоятельно. Других нежелательных явлений не обнаружено.

Проведенное исследование показало, что ладастен является эффективным средством реабилитационной терапии пациентов с постинфекционной соматогенной астенией. С помощью ВАШ-А выявлено его выраженное антиастеническое действие. Кроме того, наблюдалась эффективность данного препарата при купировании вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств. Под его влиянием нормализовался сон, а также улучшились физический (ролевое функционирование, боль) и психический (жизнеспособность, социальное и эмоциональное функционирование) компоненты здоровья.

Выводы

По результатам исследования установлено, что клиническая эффективность ладастена у реконвалесцентов после ИКБ проявляется антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, способствующими нормализации сна и улучшению показателей качества жизни. Ладастен в суточной дозе 100 мг является высокоэффективным, хорошо переносимым, безопасным препаратом с широким спектром клинического действия и может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам, перенесшим ИКБ, с остаточными явлениями в виде постинфекционной соматогенной астении.

Благодарность

Автор выражает глубокую благодарность сотрудникам Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов за помощь в проведении данного исследования.

Библиографический список

1. *Аведисова А. С., Ястребов Д. В.* Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования

- врачей общей практики. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2010; 110 (2): 56–60.
2. *Вознесенская Т. Г., Фокина Н. М., Яхно Н. Н.* Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости Ладастена®). Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2010; 110 (5): 17–26.
3. *Воробьева Н. Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Урал-Пресс 1998; 136.
4. *Железнова И. О., Балашиов П. П., Лепехин А. В.* Признаки органического поражения головного мозга у пациентов, обследованных в остром периоде иксодового клещевого боррелиоза. Бюллетень сибирской медицины 2009 (1): 19–24.
5. *Караваева Т. А., Полтораки С. В., Поляков А. Ю.* Применение препарата Ладастен® в терапии постинфекционных астенических расстройств. Русский медицинский журнал 2009; 4: 3–7.
6. *Копылов Ф. Ю., Никитина Ю. М., Макух Е. А., Сыркин А. Л.* Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиосоматика 2010; 1 (1): 49–53.
7. *Лесняк О. М.* Лайм-боррелиоз. Екатеринбург: УГМА 1999; 226.
8. *Смулевич А. Б., Андрющенко А. В., Бескова Д. А.* Новый подход к терапии неврастениии и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена®). Психиатрия и психофармакология 2009; 99: 11: 1: 3–10.
9. *Фризен В. И., Афанасьева М. В., Коренберг Э. И., Воробьева Н. Н., Сумливая О. Н., Наумова Л. М.* Алгоритм диагностики заболеваний, передающихся иксодовыми клещами (на примере Пермского края). Медицинская паразитология и паразитарные болезни 2008; 4: 33–36.

Материал поступил в редакцию 02.12.2012