

УДК 615.276.2-4.03:616.831-002-022:578.833.26

© О.Н. Сумливая

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера
Минздрава России,

г. Пермь, Россия

ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СТЕПЕНЬ АСТЕНИИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Аннотация. Цель исследования: оценить влияние препарата ладастен на качество жизни и степень постинфекционной астении у реконвалесцентов клещевого энцефалита.

Материалы и методы: проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в двух группах больных с постэнцефалитической соматогенной астенией. Первая группа состояла из 14 реконвалесцентов клещевого энцефалита, получивших препарат ладастен в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа сравнения состояла из 18 реконвалесцентов, которые находилась под наблюдением без назначения лекарств. 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 в 2,5 раза в отличие от лиц второй группы, где его снижение было лишь в 1,4 раза. За время терапии ладастеном уменьшилась выраженность вегетативных расстройств ($p = 0,001$) и нормализовался сон в первой группе, в отличие от контрольной. У реконвалесцентов первой группы после лечения наблюдалось более значительное увеличение показателей по всем шкалам опросника SF-36 ($p = 0,001$) и положительная динамика данных шкалы HADS по параметру «депрессия» ($p = 0,0001$).

Выводы: полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность ладастена у реконвалесцентов клещевого энцефалита проявляется антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, нормализацией сна, улучшением показателей качества жизни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, ладастен, постинфекционная астения.

© O.N. Sumlivaya

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

THE INFLUENCE OF “LADASTEN” ON THE LIFE QUALITY AND ASTHENIA DEGREE IN PATIENTS RECOVERING FROM TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Abstract. The investigation is devoted to the study of the influence of “Ladasten” on the quality of life and the degree of postinfectious asthenia in patients recovering from tick-borne encephalitis.

Materials and methods. An open randomized clinical study of two groups of patients with postencephalitic somatogenic asthenia was carried out. The first group included 14 tick-borne encephalitis convalescents taking "Ladasten" in the dose of 100 mg per day for the period of 25 days. The second group consisted of 18 convalescents observed without any treatment. The study using asthenia visual analogue scale, the enquirer revealing signs of vegetative changes, sleep disorder ball subjective assessment questionnaire, life quality questioning, Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS) was conducted before and after the treatment.

Results. A significant decrease of the balls of asthenia visual analogue scale to 2,5 times was noted in patients after "Ladasten" intake. In patients of the control grope – to 1,4 times. During therapy the patients of the experimental group showed less evident vegetative disorders ($p = 0,001$), normal sleep, a significant increase of the indices of all SF-36 questionnaire scales ($p = 0,001$) and a positive dynamics of HADS scale data according to the "depression" parameter ($p = 0,0001$).

Conclusions. The results of the investigation show that "Ladasten" is a highly effective medicine with a wide spectrum of clinical action leading to the normalization of patients' sleep and improving their life quality. Therefore it can be recommended in the period of rehabilitation of patients after tick-borne encephalitis.

Key words: tick-borne encephalitis, ladasten, postinfectious asthenia.

Введение. Широкое распространение клещевого энцефалита (КЭ), высокий уровень заболеваемости, часто приводящий к инвалидизации, обуславливают высокую медико-социальную значимость заболевания и делают необходимым дальнейший поиск новых методов лечения и реабилитации [3, 4]. На территории Пермского края расположены активные природные очаги КЭ. Показатель заболеваемости КЭ в г. Перми за 2011 г. составил 9,9 на 100 тыс. населения, что в 4 раза превышает среднероссийский.

Известно, что после перенесенного КЭ нередко формируется постинфекционный астенический синдром. По данным А.П. Иерусалимского [4], состояние «постинфекционной (постэнцефалитической) церебрастении» различной степени выраженности бывает у 59,3 % переболевших, причем у трети из них купируется в течение первого года после заболевания, у половины – в течение двух лет, а у остальных держится до трех и более лет. Астенические расстройства характеризуются развитием общей слабости, быстрой утомляемости, раздражительности, а также снижением памяти, изменениями сна, головными болями, вегетативными нарушениями. Данное состояние тяжело переносится пациентами и отрицательно влияет на их качество жизни и производительность труда. Соматогенная

постэнцефалитическая астения, характерная для периода выздоровления после КЭ, обуславливает развитие различной степени дезадаптации пациентов, затрудняет процессы реабилитации [4].

При лечении подобных расстройств используются различные группы лекарственных препаратов: ноотропы, психостимуляторы, актопротекторы, общеукрепляющие средства, транквилизаторы и антидепрессанты [1]. В процессе поиска новых средств терапии астенических расстройств, обладающих анксиолитическими и стимулирующими свойствами, в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат ладастен [7]. В спектре его действия сочетаются психостимулирующее, анксиолитическое, иммуностимулирующее действие и элементы актопротекторной активности. У ладастена отсутствуют гипноседативные и миорелаксантные свойства, препарат не обладает аддиктивным потенциалом. При его применении, в отличие от типичных психостимуляторов, практически не развиваются явления гиперстимуляции, а также последствия в виде истощения функциональных возможностей организма. 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 его модулирующим влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющим снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе. Ладастен усиливает ГАМК-ергическую медиацию, снижая экспрессию гена, контролирующего синтез ГАМК-транспортера, осуществляющего обратный захват медиатора. Клиническое исследование эффективности ладастена выполнялось у больных с астеническими расстройствами на фоне различных соматических болезней [2, 6], а также после перенесенных острых респираторных заболеваний [5]. Изучение эффективности ладастена у пациентов после перенесенного КЭ не проводилось.

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

Материалы и методы. Нами проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией. Первая группа состояла из 14 реконвалесцентов КЭ (10 человек перенесли лихорадочную, 3 пациента – менингеальную и 1 больной – очаговую формы), получавших препарат ладастен в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа сравнения состояла из 18 реконвалесцентов КЭ (13 человек перенесли лихорадочную, 4 пациента – менингеальную и 1 больной – очаговую формы), которые находились под наблюдением без приема медикаментов. Средний возраст обследованных лиц составил $53,4 \pm 15,9$ года. Достоверных различий по возрасту и полу в выделенных группах не было ($p = 0,72$ и $p = 0,59$ соответственно).

Диагноз КЭ у всех пациентов подтвержден методом иммуноферментного анализа. В период стационарного лечения они получили полный курс этиотропной и патогенетической терапии. 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/исключения в исследование.

Критерии включения в исследование:

1. Астенические расстройства в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10.
2. Оценка выраженности астении по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) – более 3 баллов.
3. Возраст больных от 18 до 75 лет.
4. 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 или его участие в других клинических испытаниях лекарственных средств.

Обследование проводилось дважды: первое – после выписки из стационара (1-й день), второе – после проведенного курса терапии препаратом ладастен (28–30-й день). При первичном 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 х 2 раза в день, курсом 25 дней. До и после лечения всех реконвалесцентов обследовали с использованием следующих методик: визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ-А), опросника для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998 г.), 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 исследования. Анализ результатов выраженности астении по визуальной аналоговой шкале свидетельствовал о том, что количество баллов ВАШ-А в группах на момент начала исследования (рис.) не различалось ($p = 0,720$). После приема ладастена у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ-А между 1-м и 2-м осмотрами ($p = 0,001$). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения ($p = 0,007$). Однако в первой группе показатель ВАШ-А снизился в 2,5 раза, а во второй – лишь в 1,4 раза.

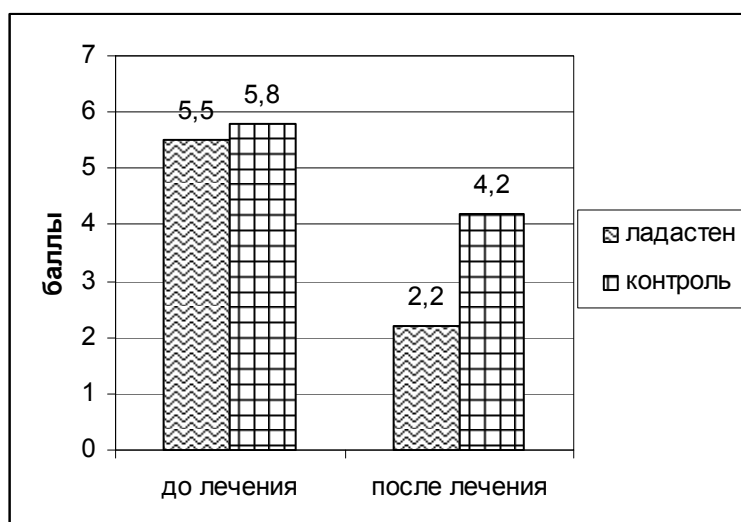


Рис. Динамика показателя ВАШ-А в группах реконвалесцентов КЭ

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 (таблица) показала, что на момент первого осмотра в обеих группах данные были сопоставимы ($p > 0,05$) по восьми шкалам: физическое функционирование (PF1), ролевая деятельность (RP1), телесная боль (P1), общее здоровье (GH1), жизнеспособность (VT1), социальное функционирование (SF1), эмоциональное состояние (RE1), психическое здоровье (MH1).

Таблица

Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов КЭ

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения (%)	После лечения (%)	До лечения (%)	После лечения (%)
физическое функционирование (PF)	$54,3 \pm 22,6$	$86,4 \pm 16,9$	$52,1 \pm 35,5$	$58,5 \pm 39,2$
ролевая деятельность (RP)	$7,1 \pm 26,7$	$92,9 \pm 26,7$	$5,9 \pm 16,6$	$50 \pm 39,5$
телесная боль (P)	$29,3 \pm 2,3$	$83,6 \pm 17,4$	$37,6 \pm 25,9$	$55,3 \pm 30,0$
общее здоровье (GH)	$25 \pm 19,4$	$57,5 \pm 22,8$	$26,5 \pm 28,7$	$16,5 \pm 16,8$
жизнеспособность (VT)	10 ± 10	$70,4 \pm 20,4$	$17,1 \pm 14,7$	$26,5 \pm 20,8$
социальное функционирование (SF)	$18,6 \pm 18,8$	$94,6 \pm 14,5$	$35,2 \pm 25,0$	$52,1 \pm 32,2$
эмоциональное состояние (RE)	$2,35 \pm 8,8$	100 ± 0	$3,9 \pm 16,0$	$40,1 \pm 39,6$
психическое здоровье (MH)	$14,9 \pm 10,1$	$77,1 \pm 12,6$	$24,5 \pm 18,9$	$34,0 \pm 12,7$

Оценка этих же показателей при втором обследовании в обеих группах позволила выявить их рост по всем шкалам. Однако в первой группе наблюдалось более значительное, статистически достоверное увеличение

показателей по сравнению со второй: физическое функционирование (PF2) ($p = 0,04$), ролевая деятельность (RP2) ($p = 0,004$), телесная боль (P2) ($p = 0,003$), общее здоровье (GH2) ($p = 0,0001$), жизнеспособность (VT2) ($p = 0,0001$), социальное функционирование (SF2) ($p = 0,002$), эмоциональное состояние (RE2) ($p = 0,0001$), психическое здоровье (MH2) ($p = 0,0001$).

На фоне приема ладастена у всех пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией отмечено достоверное снижение показателей эмоционально-личностных нарушений. При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что в первой группе отмечалась выраженная положительная динамика показателей после лечения ($p = 0,0001$), чего не обнаружено при оценке показателей 2-й группы больных ($p = 0,887$). По параметру «тревога» выявлена положительная динамика снижения данного показателя в обеих группах, но у пациентов первой группы на фоне приема ладастена уровень тревожности снижался быстрее ($p = 0,001$), чем у лиц второй группы ($p = 0,001$).

За время терапии ладастеном уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств. Средние значения по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» на момент первого обследования были сопоставимы и составили в первой группе $40,9 \pm 11,2$ баллов, во второй – $36,2 \pm 14,4$ балла ($p = 0,228$). В динамике достоверное снижение показателей отмечено лишь в первой группе – до $14,9 \pm 8,2$ ($p = 0,001$), а во второй – значимых изменений не выявлено – $32,6 \pm 12,5$ ($p = 0,088$). Средние значения баллов в обеих группах во время второго обследования различались достоверно ($p = 0,0001$).

При анализе анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна установлено, что при первом обследовании у пациентов обеих групп показатели были сопоставимы и составили $14,3 \pm 3,9$ и $13,6 \pm 3,2$ баллов ($p = 0,819$) соответственно. После курса лечения, при повторном тестировании выявлена нормализация данного показателя – $22,8 \pm 3,8$ балла ($p = 0,001$), в

отличие от группы сравнения, где наметилась лишь тенденция к повышению этого параметра – $16,6 \pm 2,3$ ($p = 0,003$).

Динамика показателей по шкале общего клинического впечатления врача показала, что в первой группе после приема ладастена достоверно увеличилась доля пациентов категорий «нормален, не болен» и «пограничное состояние» до 92 %, в отличие от контрольной группы, где этот показатель был значительно меньше – 49 %. Среднее значение баллов по данной шкале в первой группе до лечения составило $4,5 \pm 0,9$, во второй – $4,0 \pm 1,3$, а через 30 дней $1,6 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 1,2$ соответственно.

Общее улучшение после лечения отмечали 92 % пациентов первой группы и только 27 % из группы сравнения. Средние значения по шкале PGI составили $1,8 \pm 0,7$ и $2,9 \pm 0,8$ соответственно. Следует отметить согласованность субъективных оценок пациента и объективных оценок врача. В ходе терапии ладастеном нежелательных явлений установлено не было.

Обсуждение полученных результатов. Проведенное исследование показало, что ладастен является эффективным препаратом для реабилитационной терапии пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией. С помощью ВАШ-А определено его выраженное антиастеническое действие. Кроме того, наблюдалась эффективность данного препарата в 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.

Заключение. По результатам исследования установлено, что клиническая эффективность ладастена у реконвалесцентов КЭ проявляется антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, нормализацией сна, улучшением показателей качества жизни. Ладастен в суточной дозе 100 мг является высокоэффективным, хорошо переносимым и

безопасным препаратом с широким спектром клинического действия и может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам, перенесшим клещевой энцефалит с остаточными явлениями в виде постэнцефалитической соматогенной астении.

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

Список литературы

1. *Аведисова А.С., Ястребов Д.В.* Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 2. – С. 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. С.С. Корсакова. – 2010. – № 5. – С. 17–26.
3. *Злобин В.И.* Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 3. – С. 32–36.
4. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. – Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. – 360 с.
5. *Караваева Т.А., Полторак С.В., Поляков А.Ю.* Применение препарата Ладастен® в терапии постинфекционных астенических расстройств // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 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. – С. 49–53.
7. *Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А.* Новый подход к терапии неврастения и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена®) // Психиатрия и психофармакология. – 2009. – № 1. – С. 3–10.

References

1. Avedisova A.S., Yastrebov D.V. Ocenka diagnostiki i terapii astenicheskikh rasstrojstv po rezul'tatam anketirovaniya vrachej obshhej praktiki [Evaluation of diagnostics and therapy of asthenic disorders according to the results of general practitioners' questioning]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2010, no. 2, pp. 56–60 (in Russian).
2. Voznesenskaya T.G., Fokina N.M., Yakhno N.N. Lechenie astenicheskikh rasstrojstv u pacientov s psihovegetativnym sindromom (rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya jeffektivnosti i perenosimosti Ladastena®) [Treatment of asthenic disorders in patients with psychovegetative syndrome (results of the multicenter investigation of the effectiveness and acceptability to Ladasten®)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2010, no. 5, pp. 17–26 (in Russian).
3. Zlobin V.I. Kleshhevoj jencefalit v Rossijskoj Federacii: sovremennoe sostojanie problemy i strategija profilaktiki [Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: up-to-date condition of the problem and prophylaxis strategy]. *Voprosy virusologii*, 2005, no. 3, pp. 32–36 (in Russian).
4. Ierusalimskiy A.P. Kleshhevoj jencefalit. Rukovodstvo dlja vrachej [Tick-borne encephalitis. Guide for doctors]. Novosibirsk: State Academy of Medicine; 2001. 360 p. (in Russian).
5. Karavaeva T.A., Poltorak S.V., Polyakov A.Yu. Primenenie preparata Ladasten® v terapii postinfekcionnyh astenicheskikh rasstrojstv [The use of Ladasten® preparation in therapy of postinfectious asthenic disorders]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2009, no. 4, pp. 3–7 (in Russian).
6. Kopylov F.Yu., Nikitina Yu.M., Makukh E.A., Syrkin A.L. Izuchenie jeffektivnosti i bezopasnosti terapii Ladastenom ® u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [The study of the effectiveness and safety of Ladasten® therapy in patients with cardiovascular diseases]. *Kardiosomatika*, 2010, no. 1, pp. 49–53 (in Russian).
7. Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Beskova D.A. Novyj podhod k terapii nevrastenii i somatogennoj astenii (rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya jeffektivnosti i bezopasnosti Ladastena ®) [New approach to neurasthenia and somatogenic asthenia therapy (results of the multicenter investigation of Ladasten® effectiveness and safety)]. *Psihiatrija i psihofarmakologija*, 2009, no. 1, pp. 3–10 (in Russian).

Сумливая Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 614000 г. Пермь, ул. Пушкина, 96; e-mail: son-2005@yandex.ru

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пермь 614990, ул Петропавловская, 26.

Sumlivaya Olga Nicolaevna – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of infectious diseases, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614600, Perm, Pushkin street, 96, e-mail: son-2005@yandex.ru

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner” of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Russia, Perm, 614990, Petropavlovskaya street, 26.