

И.А. Шукин, А.В. Лебедева, М.С. Фидлер, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; М.А. Солдатов, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗ г. Москва

Новые возможности лечения вегетативной дисфункции

Под вегетативной дисфункцией (ВД), как правило, понимаются психогенно обусловленные полисистемные вегетативные нарушения, возникшие в результате нарушения деятельности структур центральной нервной системы – ЦНС (верхние отделы ствола мозга, гипоталамус, лимбическая система) под воздействием стрессорных факторов. Чаще всего эти нарушения наблюдаются при психогенных заболеваниях (психофизиологическая реакция на стресс, расстройство адаптации, психосоматические и невротические заболевания, посттравматическое стрессорное расстройство), но могут развиваться и при органических заболеваниях нервной системы, соматических болезнях, физиологических гормональных перестройках и т.д.

Как правило, у пациента с диагнозом ВД наряду с вегетативными (соматическими) проявлениями имеется либо умеренное тревожное или депрессивное расстройство, либо астеническое состояние, либо панические атаки (ПА). Более значимые психо-вегетативные нарушения, такие как генерализованное тревожное расстройство, выраженная депрессия или расстройства адаптации, требуют обязательной консультации у психиатра.

Лечение ВД должно сочетать в себе как фармакологические, так и психотерапевтические подходы. Традиционно используются три класса лекарственных средств: транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики. Бензодиазепиновые транквилизаторы целесообразно использовать для купирования острых психо-вегетативных проявлений, например ПА. Иногда в таких случаях целесообразно использование препаратов, содержащих фенобарбитал, в то же время нет ясности относительно дозировки как бензодиазепинов, так и барбитуратосодержащих препаратов. Также необходимо учитывать, что при регулярном применении указанных групп лекарственных средств достаточно быстро развивается привыкание,

эффективность терапии снижается, что приводит к увеличению дозы и, соответственно, к развитию целого ряда нежелательных явлений. По мнению большинства исследователей, золотым стандартом в лечении как панических, так и тревожно-депрессивных расстройств является использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты этой группы, как правило, хорошо переносятся, их отличает достаточно быстрое наступление выраженного клинического действия; кроме того, при длительном (иногда многолетнем) приеме они не утрачивают своей эффективности.

Буспирон – новый анксиолитический препарат, принципиально отличающийся от известных ранее, – единственный представитель класса серотонинергических анксиолитиков – азапионов. Впервые буспирон был синтезирован в США в 1972 г., в 1975 г. запатентована формула препарата, в 1986-м он получил одобрение Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для терапии генерализованного тревожного расстройства. С тех пор было проведено несколько крупных рандомизированных

платцебо-контролируемых клинических исследований, в которых была показана эффективность буспирона в лечении депрессии, тревоги, синдрома дефицита внимания и панических расстройств (ПР).

Учитывая отсутствие клинического опыта применения буспирона в Российской Федерации, было решено провести наблюдательное исследование препарата у пациентов с ВД. Основной целью исследования была оценка эффективности буспирона (Спитомин) в терапии эмоциональных (панических, тревожных, умеренно депрессивных) и астенических расстройств у пациентов с синдромом ВД.

Пациенты и методы

Основные критерии включения пациентов в программу:

- достоверный диагноз «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» (F45.3);
- наличие на момент включения в исследование: астенического состояния в соответствии с диагностическими критериями; тревожного расстройства с/без ПА; легкого или умеренного депрессивного расстройства, не требующего консультации психиатра.

На момент включения в исследование клинический, неврологический и гемодинамический статус пациента должен был оставаться стабильным в течение 28 дней.

Основные критерии исключения:

- тяжелая депрессия/тревога (≥ 14 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии – ГШТД), требующая консультации психиатра;
- повышенная чувствительность к буспирону или его компонентам;
- прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

В исследуемую когорту вошли 50 пациентов (24 мужчины, 26 женщин; средний возраст – $38,21 \pm 4,73$ года), которым был поставлен диагноз ВД, сопровождающийся эмоциональными и астеническими проявлениями. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня.

Всего было три визита. Во время 1-го визита пациенту назначали буспирон, давали подробные инструкции по его приему – по 5 мг 1 раз в сутки первые 5 дней, далее каждые 5 дней дозу препарата увеличивали на 5 мг до достижения дневной дозы 30 мг (по 10 мг 3 раза в сутки). Во время 2-го визита (спустя 2 нед после начала терапии) оценивались жизненно важные функции и побочное действие препарата. Во время 3-го – проводилась оценка по шкалам: тревоги

и депрессии Гамильтона, тревожности Спилберга – Ханина, ГШТД, субъективной шкале утомляемости (MFI-20). Определялось наличие ПР, выяснялись частота ПА и обострения их возникновения, а также клиническая характеристика.

На момент включения в программу оценка по ГШТД составляла $13,12 \pm 5,48$ балла, что соответствовало умеренно выраженной тревоге/депрессии. При этом оценка по подшкале тревоги составляла $6,60 \pm 2,37$, а по подшкале депрессии – $6,52 \pm 3,21$ балла. На момент включения в исследование средний уровень астении по шкале MFI-20 соответствовал выраженной астении – $59,34 \pm 10,86$ балла. При анализе количества случаев ПР 8 пациентов сообщили, что испытывают состояние паники с разнообразными соматическими проявлениями как минимум 1 раз в неделю, еще 11 больных сообщили о ежемесячных однократных приступах, у 7 пациентов за последний год хотя бы 1 раз отмечалось состояние паники.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии препаратом буспирон (Спитомин) у пациентов отмечен выраженный благоприятный ответ – уменьшение проявлений как тревоги, так и депрессии. Этот эффект выявлен как при самостоятельном ответе пациентом на вопросы ГШТД, так и при оценке врачом в рамках интервьюирования по шкале тревоги и депрессии Гамильтона, шкале Спилберга – Ханина, модифицированной шкале астении. На момент включения пациентов в наблюдательное исследование медиана балла по подшкале тревоги в рамках ГШТД составила 5 баллов, что соответствовало умеренным проявлениям тревоги. По шкале Гамильтона в разделе «Тревога» медиана балла также соответствовала умеренной тревоге и составляла 19 баллов. На фоне лечения буспиронот выявлено статистически значимое уменьшение проявлений тревоги ($p < 0,001$) по обеим шкалам: через 2 мес терапии медиана балла по подшкале тревоги ГШТД составила 2 балла ($p < 0,001$), а по шкале Гамильтона – 12 баллов ($p < 0,001$).

При анализе данных опросника Спилберга – Ханина также отмечено достоверное статистически значимое снижение выраженности как реактивной, так и личностной тревожности (табл.). Уровень реактивной тревожности, свидетельствующий о состоянии пациента в настоящий момент и потенциально влияющий на работоспособность и утомляемость, был относительно невысоким (медиана – 22 балла), на фоне терапии Спитоминот снижался умеренно, хотя и статистически значимо – до 19 баллов. В то же время отмечалась достоверная прямая корреляция между уровнем реактивной тревожности и уровнем астении по шкале MFI-20 ($r = 0,624$; $p < 0,001$) во время 1-го визита, указывающая на существенное взаимное влияние указанных патологических состояний. Во время 2-го визита сила корреляционной связи между показателем реактивной тревожности и уровнем

Таблица. Динамика показателей тревоги, депрессии и астении по ГШТД, шкале тревоги и депрессии Гамильтона, опроснику Спилберга – Ханина и модифицированной шкале астении MFI-20

Показатель	1-й визит	3-й визит	p
ГШТД – тревога	5,0 (5,0; 6,0)	2,0 (2,0; 3,0)	<0,001
ГШТД – депрессия	7,0 (5,0; 7,0)	3,0 (2,0; 3,0)	<0,001
Шкала Гамильтона – тревога	19,0 (17,75; 20,25)	12,0 (10,75; 13,00)	<0,001
Шкала Гамильтона – депрессия	13,0 (12,0; 15,25)	8,0 (6,0; 9,0)	<0,001
Опросник Спилберга – Ханина – реактивная тревожность	22,0 (21,0; 25,0)	19,0 (17,0; 20,25)	<0,001
Опросник Спилберга – Ханина – личностная тревожность	30,5 (26,0; 33,0)	22,0 (20,00; 23,25)	<0,001
Шкала астении (MFI-20)	60,0 (56,0; 64,0)	56,5 (49,75; 60,0)	0,001

Примечание. Данные представлены в формате медиана, 25 и 75 перцентили.

СПІТОМІН®

буспірон

ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ*

- Висока ефективність у зменшенні симптомів тривоги
- Хороша переносимість
- Відсутність залежності



Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. Побічні реакції. Запаморочення, головний біль, синдром тривалого занепокоєння. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Р.П. № UA/5603/01/01, UA/5603/01/02. *Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



астении несколько уменьшалась, но не ослабевала полностью ($r=0,322$; $p=0,006$). Уровень личностной тревожности по шкале Спилберга — Ханина был более выражен и составлял на момент включения в программу 30,5 балла. Следует учесть, что личностная тревожность — это склонность воспринимать практически все ситуации как угрожающие и реагировать на них сильной тревогой. Высокая личностная тревожность может быть причиной невротического конфликта, эмоционального срыва и психосоматического заболевания. На фоне терапии Спитоминотом отмечено существенное уменьшение проявлений личностной тревожности — во время 3-го визита медиана составила 22 балла (прирост — 8,5 балла; $p<0,001$).

Помимо непосредственно анксиолитического действия бупирон в дозе 30 мг в сутки проявлял отчетливый антидепрессивный и противоастенический эффекты. Медиана балла по подшкале депрессии ГШТД составляла 7 баллов на момент включения в исследование, через 2 мес терапии медиана уменьшилась до 3 баллов ($p<0,001$), что соответствовало отсутствию депрессии. По подшкале депрессии шкалы Гамильтона проявления депрессии также статистически достоверно уменьшались, хотя медиана балла спустя 2 мес терапии и не достигала уровня отсутствия депрессии — 8 баллов соответствовали минимально выраженной депрессии. Противоастеническое действие бупирона проявилось менее отчетливо, хотя и статистически значимо: на момент включения уровень астении по шкале MFI-20 составлял 60 баллов (максимально возможное количество — 100 баллов, минимально возможное — 20 баллов), что соответствовало выраженной астении. К 3-му визиту отмечалось статистически значимое снижение медианы ($p<0,001$) до 56,5 балла. При анализе связей на 1-м визите выявлено, что высокий уровень астении оказывал существенное, вероятно, взаимообразное

влияние практически на все анализируемые показатели. Так, повышение уровня астении прямо коррелировало с уровнем тревоги и депрессии. Сильная прямая корреляционная связь выявлена также между количеством баллов по подшкалам тревоги и депрессии по ГШТД ($r=0,541$; $p<0,001$ и $r=0,622$; $p<0,001$ соответственно) и между таковым по шкале Гамильтона ($r=0,443$; $p<0,001$ и $r=0,521$; $p<0,001$ соответственно). На 2-м визите выраженность корреляционных связей несколько уменьшалась.

Также следует отметить, что ни по одной из шкал на момент включения в исследование не выявлено выраженной тревоги или депрессии, что, казалось бы, могло уменьшить значимость эффекта, однако этого не произошло — эффективность Спитомина отчетливо проявлялась по всем анализируемым параметрам.

На 2-м визите, то есть через 2 нед от начала терапии бупироном (Спитоминотом), оценивались жизненно важные функции и наличие каких-либо побочных реакций. Нарушений со стороны показателей артериального давления и пульса зарегистрировано не было. Два пациента жаловались на ухудшение качества сна, что было расценено как нежелательная реакция, возможно, связанная с приемом бупирона, однако это не потребовало отмены препарата, т.к. сами пациенты сообщили, что субъективно чувствуют себя более спокойно.

При анализе числа случаев ПР все пациенты, испытывавшие ощущение паники как минимум 1 раз в неделю, отметили уменьшение интенсивности вегетативной реакции; 4 пациента сообщили, что были недели, когда панических состояний не было.

Наши данные во многом перекликаются с результатами зарубежных исследований, в которых была показана высокая эффективность бупирона в лечении тревожных и депрессивных расстройств. В одном из исследований у 700 пациентов с генерализованным тревожным расстройством на протяжении

12 мес была отмечена высокая эффективность препарата в дозе 30 мг в сутки, при этом, как и в нашем исследовании, авторы использовали шкалу тревоги и депрессии Гамильтона. В еще одном исследовании, в котором также участвовали пациенты с тревожным расстройством, проводился сравнительный анализ терапии бупироном и лоразепамом. Было показано, что по эффективности бупирон не уступал лоразепаму, при этом прием бупирона вызывал существенно меньше побочных реакций.

Антидепрессивное действие бупирона также было продемонстрировано в ряде исследований. Следует отметить, что реализация указанного эффекта происходит благодаря уникальному механизму, обусловленному прежде всего серотонинергическим действием. Бупирон является специфическим агонистом одного из подтипов серотониновых рецепторов — 5-HT_{1A}. Как известно, 5-HT_{1A}-рецепторы располагаются в ЦНС как пре-, так и постсинаптически. Если через постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы реализуются основные физиологические функции серотонина (в т.ч. регуляция психоэмоционального статуса, сна, нейроэндокринных функций), то пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы регулируют по принципу обратной связи интенсивность высвобождения серотонина из пресинаптических нервных окончаний. При активации последних в условиях избыточной синаптической концентрации серотонина происходит ослабление выброса медиатора в синаптическую щель.

Бупирон обладает уникальными свойствами фармакологического «корректора» серотонинергической медиации. При тревожности в условиях гиперактивности серотонинергической системы (прежде всего в структурах лимбико-ретикулярного комплекса) он стимулирует пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы, блокирующие выброс серотонина, т.е. действует как антисеротонинергический препарат, влияя на важнейшие нейромедиаторные механизмы развития синдрома тревоги. В то же время при ослаблении серотонинергической

медиации, в частности при депрессивных состояниях, сопровождающихся снижением синаптической концентрации серотонина, бупирон как агонист преимущественно взаимодействует с постсинаптическими 5-HT_{1A}-рецепторами, тем самым способствуя активации серотонинергических процессов. Именно с этим механизмом действия связаны перспективы применения бупирона в лечении депрессивных расстройств. Кроме того, данный препарат является блокатором дофаминовых D₂-рецепторов (как пре-, так и постсинаптических). В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 140 пациентов с депрессией была показана высокая эффективность бупирона относительно коррекции депрессивных проявлений при использовании препарата в высокой дозе — до 30 мг на протяжении 8 нед. В ходе другого исследования была установлена успешность терапии бупироном у пациентов с депрессией, ранее не ответивших на лечение при помощи СИОЗС.

Таким образом, наблюдательное исследование продемонстрировало высокую эффективность препарата бупирон (Спитомин) в лечении вегетативной дисфункции, в т.ч. проявляющейся тревожными, депрессивными, астеническими состояниями и паническими атаками, вследствие взаимодействия с постсинаптическими 5-HT_{1A}-рецепторами, а также блокады дофаминовых D₂-рецепторов. Спитомин обладает достаточно широким терапевтическим спектром, его отличает быстрота наступления эффекта — как противотревожного, так и антидепрессивного. Кроме того, в отличие от анксиолитиков бензодиазепинового ряда, к бупирону не развивается привыкание даже при длительном многомесячном приеме, количество побочных реакций при использовании Спитомина существенно меньше, чем у многих других транквилизаторов.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Русский медицинский журнал, № 9, 2017.



**IX СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ-ПРАКТИКУМ**



SALES FORCE EFFICIENCY—2018

Задача конференции — дать практические инструменты для лучшего управления полевыми службами.

Живая дискуссия «Sales Force Efficiency» в профессиональной среде коллег и экспертов фармацевтического рынка даст вам ответы на проблемные и волнующие темы.

17 апреля 2018 г.
CHAMBER PLAZA, КИЕВ, УЛ. Б. ЖИТОМИРСКАЯ, 33

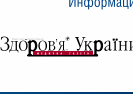
Организатор конференции:

Партнеры:

Информационные партнеры:






КОНТАКТЫ: тел.: +38(044) 423-44-99, e-mail: admin@amm.net.ua amm.net.ua



**3-й Східно-Європейський
Конгрес з Болю
2018**

КИЇВ

7-9 червня 2018

www.paincongress.com

Шановні колеги!
Запрошуємо Вас взяти участь у
**3-му Східноєвропейському Конгресі з Болю
7-9 червня 2018 року в Києві**

ЧОМУ ТРЕБА ВІДВІДАТИ КОНГРЕС?

- Міждисциплінарність.** Конгрес має на меті сформувати єдиний погляд на проблему болю серед фахівців різних спеціальностей.
- Європейський досвід.** Конгрес збере провідних фахівців із медицини болю з різних країн Європи та світу.
- Масштаб.** Конгрес стане найбільшим у Східній Європі форумом із проблеми болю.
- Практично орієнтованість.** У рамках конгресу відбудуться практичні майстер-класи та воркшопи.
- Нетворкінг.** Конгрес надасть чудову можливість зустріти старих друзів та знайти нових.

ОСНОВНІ ТЕМИ:

- біль у дітей
- опіюди і біль
- біль у попереку
- біль у суглобах
- раковий біль
- невропатичний біль
- післяопераційний біль
- орофасціальний біль
- тазовий біль
- головний біль

**ПІДПИСУЙТЕСЬ
на оновлення на сайті**
www.paincongress.com

Приборкаємо біль разом!



Організатор: а/с 77, Київ, 02232, Україна
Українська асоціація з вивчення болю

+380 (95) 100-4655
+380 (97) 179-5097

info@pain.in.ua
www.pain.in.ua