

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОКОМПЛЕКСА АНТИСТРЕСС В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕВРОТИЧЕСКИМИ (СВЯЗАННЫМИ СО СТРЕССОМ) И СОМАТОФОРМНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**В. Демченко**, главный психотерапевт г. Киева, **С. Нетрусова**, врач-психиатр  
*Киевская городская психоневрологическая больница № 2*

В настоящее время фармакологи в своих поисках все чаще обращают внимание на опыт традиционной медицины. В результате в клиническую практику возвращаются издавна применяемые технологически усовершенствованные препараты растительного происхождения. Такие препараты, как правило, обладают многопрофильным действием на разных уровнях нейрогуморального регулирования организма. Их клиническая результативность обусловлена суммарным действием на различные системы. При этом данные средства из-за относительно слабой специфичности фармакодинамического действия (например незначительный процент связывания рецепторов одного вида на единицу активного вещества) не вызывают выраженных побочных реакций. В результате они соответствуют современным требованиям безопасности и переносимости лечения.

Эти теоретические предпосылки особенно актуальны в решении вопросов терапии расстройств невротического уровня, к которым относится большинство тревожных расстройств. До недавнего времени лечение подобных расстройств заключалось в применении различных психотерапевтических методик или использовании седативных средств. В плане психотерапии трудно говорить о возможности стандартизации тех или иных методик по отношению к различным невротическим расстройствам. Кроме того, в большинстве случаев стабильный эффект достигается спустя несколько месяцев терапии при условии, что и больной, и врач имеют средства и время на проведение такой терапии.

Наиболее распространенные до недавнего времени транквилизаторы - бензодиазепины - весьма эффективно подавляют симптомы тревоги. Но они не приводят к улучшению качества жизни больного, снижая качество когнитивного функционирования, ослабляя волевые процессы и вызывая психологическую и физическую зависимость. Именно формулирование задач безопасности и переносимости терапии и, в конечном итоге, повышения качества жизни пациента поставило под сомнение адекватность терапии тревожных расстройств длительным применением бензодиазепинов [1, 2].

Возможно, наиболее сложной задачей в подборе терапии амбулаторных больных невротического уровня является сохранение и повышение их уровня социального функционирования.

Таким образом, поиск новых терапевтических подходов в лечении больных с тревожными расстройствами должен определяться соображениями безопасности и переносимости лекарственных средств, которые при этом не уступают в клинической энксиолитической эффективности уже существующим препаратам.

Целью данного исследования являлось сравнение клинической эффективности и безопасности фитопрепарата Антистресс производства компании «Нутримед» (Украина) и плацебо при лечении больных с невротическими, связанными со стрессом, и соматоформными расстройствами (F40-F48).

Дополнительные цели исследования состояли в оценке качества психологического функционирования больных в результате

лечения, а также изучения безопасности и переносимости препарата Антистресс в сравнении с плацебо.

## Материалы и методы исследования

Данное исследование выполняли по методике двойного слепого рандомизированного исследования с двумя параллельными группами плацебо и активного исследуемого препарата. Проводили его на клинической базе Киевской психиатрической больницы № 2. В исследование было включено 40 больных в возрасте от 17 до 55 лет с невротическими, связанными со стрессом, и соматоформными расстройствами (F 40- F 48) в соответствии с МКБ-10. С целью исключения из исследования больных с аффективными расстройствами всем пациентам во время предварительного отбора предлагали заполнить шкалу самооценки Бека. Оценка свыше 9 баллов, указывающая на наличие депрессивной симптоматики, являлась критерием исключения. Это, до некоторой степени, позволило избежать включения в исследуемую группу лиц с депрессивными состояниями различного генеза. Никто из больных не принимал психотропных препаратов в течение 1 нед, предшествующей периоду скрининга. После 1-й недели скрининга и оценки исходного состояния больные были распределены на группы по принципу случайной выборки (табл. 1). В последующие 8 нед. они принимали соответственно препарат Антистресс или плацебо.

1. Антистресс - валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*), вереск обыкновенный (*Calluna vulgaris*), пустырник сердечный (*Leonorus cardiaca*), лаванда лекарственная

(*La vanjia officinalis*), зюзник європейський (*Lycopus europaeus*), мелісса лікарська (*Melissa officinalis*), пион уклоняючийся (*Paeonia anomala*), донник лікарський (*Melilotus officinalis*), хмель обыкновенний (*Humulus lupulus*).

## 2. Лактоза.

Кожна капсула містила 250 мг речовини. Всім хворим видавали упаковку препарату 1 раз в тиждень. Кожен пацієнт в обох досліджуваних групах приймав по 2 капсули препарату 3 рази в день.

Незважаючи на різниця в нозологічній належності, у всіх обраних хворих в клінічній картині домінували симптоми тривоги (психічної і фізичної).

Хворі відвідували клінічне відділення 1 раз в тиждень. При кожному відвідуванні оцінювали клінічну ефективність і безпеку препаратів.

В табл. 2 наведені методи, використані в дослідженні.

## Результати дослідження і їх обговорення

В обох групах по двоє хворих з числа включених в дослідження відмовилися від проведення лікування. В основній досліджуваній групі причиною у одного хворого

явилося погіршення самопочуття на 3-й тиждень внаслідок появи додаткових соматичних скарг (диспепсія), а другою відмовою мотивувало відсутність ефекту к 4-й тиждень лікування. В групі плацебо спостережувані відмовилися від лікування з-за появи додаткових соматичних скарг к концу 1-ї тижня лікування, у всіх чотирьох хворих було діагностовано соматоформне розлад.

Шкала загального клінічного враження була основним клінічним показником динаміки стану хворих. Середня

оцінка всіх пацієнтів по цій шкалі (табл. 3) на початковому рівні складала  $3,5 \pm 1$  (хворі з оцінкою вище 3,5 перебували на повному стаціонарному лікуванні). К концу дослідження (8 тижнів терапії) у хворих, приймали препарат Антистресс, середня оцінка по Шкалі загального клінічного враження була  $2,2 \pm 1,2$ , що складало 1,3 бала підвищення ( $p < 0,05$ ).

В групі плацебо середня оцінка по цій шкалі к концу 8-ї тижня терапії склала  $2,7 \pm 1,4$ , що складало 0,8 бала підвищення (статистично недовірно).

Таблиця 1

### Демографічні характеристики хворих досліджуваної групи

Показатель	Хворі, приймають препарат Антистресс	Хворі, приймають плацебо
Кількість (чол./жін,)	20 (6/14)	20 (4/16)
Середній вік	$43 \pm 19,5$	$41 \pm 15,5$
Тревожно-фобическі розлади (F 40)	2	1
Паническі і генералізоване тривожне розлад (F 41)	3	5
Обсесивно-компульсивне розлад (F 42)	2	3
Реакція на важкий стрес і розлад адаптації (F 43)	7	6
Соматоформні розлади (F 45)	6	5
Середня тривалість перебування під наглядом психіатра, міс.	8 (3-20)	6,5 (2-18)

Таблиця 2

### Основні і додаткові методи дослідження хворих

Шкала	Функції	Хто проводить	Кількість позицій	Кратність вимірювання	Розклад
Шкала Спилберга	Тревога/тривожність	Хворий	40	3	Початковий рівень, 4-я і 8-я тижні
Шкала обсесивно-компульсивної симптоматики Йеля - Брауна	Невротическі навязчивості і компульсії	Врач	10	3	Початковий рівень, 4-я і 8-я тижні
Шкала загального клінічного враження	Враженість невротическої симптоматики	Врач	2	9	Початковий рівень, щотижня
Соматическі показники (АД, пульс)	Оцінка соматического стану	Врач	3	9	Початковий рівень, щотижня
Описання побічних явищ	Оцінка безпеки і переносимості терапії	Хворий, лікар		9	Початковий рівень, щотижня
Самооцінка	Соціальне функціонування і підданість стресовим впливам	Хворий	25	3	Початковий рівень, 4-я і 8-я тижні
СРТ (тест на стійкість виконавчої функції)	Активне увага і концентрація	Врач	450 парних стимулів	3	Початковий рівень, 4-я і 8-я тижні
Коректурна проба	Темп сенсомоторної реакції	Врач		3	Початковий рівень, 4-я і 8-я тижні

Таким образом, у всех больных отмечали положительный терапевтический эффект, однако оценка клинического состояния у больных основной группы была на 14% выше, чем в группе плацебо (37,1 и 22,8%, соответственно).

Данные Шкалы тревоги/тревожности Спилбергера, учитывая ведущее значение проявлений тревоги в соматическом и психическом состоянии выбранной группы больных, являлись наиболее показательными среди полученных результатов исследования. В исходном состоянии средний уровень реактивной тревоги для всех больных -  $41 \pm 11$  баллов, а уровень конституциональной тревожности составил  $38 \pm 15$  баллов. Подобное значение тревоги и тревожности, соответствующее выраженному уровню, согласуется с представлением об обращаемости больных с расстройствами тревожного спектра к психиатру. У всех 4 больных, отказавшихся от полного курса терапии, уровень конституциональной тревожности был выше 47. К концу 8-й недели терапии уровень реактивной тревоги у больных основной группы снизился в среднем на  $9,2 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,01$ ). При этом можно было отметить статистически недостоверную тенденцию к снижению уровня конституциональной тревожности в среднем на  $5 \pm 0,6$  балла. В группе плацебо уровень конституциональной тревожности больных практически оставался неизменным, а уровень реактивной тревоги снизился в среднем на  $5,3 \pm 5$  балла ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

CPT (Continuous Performance Test, Тест на устойчивость исполнительской функции) является динамическим показателем одной из наиболее важных когнитивных функций - концентрации активного внимания. Компьютерный автоматический тест заключается в администрировании 450 (3 группы по 150) стимулов. Испытуемому предлагается отмечать только идентичные пары стимулов, Результат теста заключается в автоматическом вычислении пропорции правильных реакций, количества ошибочных реакций и средней скорости реакции. В группе больных, принимавших препарат Антистресс, средняя скорость реакции на

### Оценка состояния больных по Шкале общего клинического впечатления

Группа	Исходный	8 недель терапии	% улучшения	Достоверность
основная	$3,5 \pm 1$	$2,2 \pm 1,2$	37,1	$p < 0,05$
плацебо	$3,5 \pm 1$	$2,7 \pm 1,4$	22,8	$p < 0,1$

8-й неделе лечения улучшилась в среднем на 16% (9-21%) при  $p < 0,01$ , в сравнении с исходным уровнем, а у 16 больных из 18 отмечали последовательное улучшение реакции в процессе выполнения теста. Также в этой группе к 8-й неделе по сравнению с исходным уровнем увеличивалось количество правильных реакций (в среднем на 6 (5% при  $p < 0,05$ ) и сокращалось количество ошибочных (в среднем на 11,5% при  $p < 0,01$ ). В группе плацебо к концу исследования отклонения в скорости реакции колебались от -8 до +6% и у 11 из 18 больных в процессе выполнения теста реакция замедлялась. Также количество правильных реакций в этой группе существенно не изменялось, а количество допущенных ошибок уменьшилось в среднем на 5,3% (статистически недостоверно). Таким образом, на 8-й неделе лечения у больных основной группы, в отличие от группы плацебо, повышалась вработываемость (улучшение скорости психомоторной реакции), а также снижалась утомляемость,

и улучшалось качество активного внимания (увеличение числа правильных реакций и сокращение количества ошибочных).

Корректирующая проба является одним из наиболее удобных и информативных тестов, определяющих подвижность психо-сенсорных реакций (CPT тест, представленный выше, также оценивает подвижность реакций, однако в большей степени сенсорных). Включение этих двух тестов (корректирующая проба и CPT) в одно исследование повышает валидность каждого из них. Показателями корректирующей пробы являются время, затраченное на выполнение задания, и количество допущенных ошибок. У всех больных на исходном уровне время выполнения задания составило в среднем  $9,4 \pm 3$  мин, а количество допущенных ошибок -  $15,1 \pm 4$ . У больных основной группы к концу исследования время выполнения задания сократилось в среднем на  $1,4 \pm 0,8$  мин ( $p < 0,01$ ), а количество допущенных ошибок - в среднем на  $6,1 \pm 3$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

### Оценка состояния больных по Шкале тревоги/тревожности Спилбергера

	Основная группа		Группа плацебо	
	Реактивная тревога	Конституциональная тревога	Реактивная тревога	Конституциональная тревога
Начало	$41 \pm 11$	$38 \pm 15$	$41 \pm 11$	$38,5 \pm 15$
8 недель	$31,8 \pm 7$	$33 \pm 10$	$35,7 \pm 9$	$36 \pm 14$
%	22,5	13,2	13	5,3
P	$< 0,01$	н/д	н/д	н/д

Примечание: н/д - недостоверно

Таблица 5

### Оценка состояния больных по динамике Корректирующей пробы

	Основная группа		Группа плацебо	
	Среднее время выполнения, мин	Среднее количество ошибок	Среднее время выполнения, мин	Среднее количество ошибок
Начало	$9,4 \pm 3$	$15,1 \pm 4$	$9,4 \pm 3$	$15,1 \pm 4$
8 недель	$8 \pm 2,5$	$9 \pm 5$	$9 \pm 2,5$	$11,9 \pm 3,5$
%	15	40	4,3	21
P	$< 0,01$	$< 0,01$	н/д	$< 0,05$

Примечание: н/д - недостоверно

В группе плацебо среднее время выполнения задания практически не изменилось, а количество допускаемых ошибок уменьшилось в среднем на  $3,2 \pm 4$  (статистически недостоверно) (табл. 5).

Шкала обсессивно-компульсивной симптоматики Йеля - Брауна определяет степень дизадаптации больного в связи с выраженностью навязчивых представлений и действий в клинической картине заболевания. На исходном уровне у всех отобранных больных средняя оценка по этой шкале составила  $17,2 \pm 6$  балла, что соответствует средневыраженному уровню социально-психологической дизадаптации. У больных с обсессивно-компульсивным расстройством и с реакцией на тяжелый стресс и расстройство адаптации этот показатель был не ниже 19 баллов. Динамика показателей по этой шкале демонстрирует наличие значительного плацебо-эффекта в обеих исследуемых группах, однако можно отметить недостоверную тенденцию к большему снижению показателя дизадаптации в основной группе (среднее уменьшение дизадаптации в основной группе составило  $5,4 \pm 7$ ; в группе плацебо -  $4,1 \pm 6$ ).

Шкалу самооценки уровня социального функционирования и подверженности стрессовым воздействиям (Индивидуальный стресс-индекс) заполняли сами больные трижды на протяжении всего исследования. Она состоит из 25 пунктов, которые оцениваются в баллах от 0 до 4. Показатели этой шкалы хорошо коррелируют с показателями Шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики Йеля - Брауна. Среднее значение исходного уровня самооценки для всех больных составило  $36,1 \pm 12$  баллов, что соответствует недостаточному и неустойчивому уровню индивидуального функционирования. Динамика показателей данной шкалы к концу исследования так же, как и в случае показателей Шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики Йеля - Брауна, демонстрирует выраженный плацебо-эффект в обеих группах больных, однако в основной группе повышение индивидуального функционирования было статистически значительнее (средние показатели динамики для основной группы составили  $17,4 \pm 5$

баллов, а в группе плацебо -  $11 \pm 6$ ).

Из числа отмеченных побочных явлений необходимо указать на дислептические явления (чувство тошноты, изжога и переходящее ощущение сухости во рту) у 7 из 40 больных в начале терапии. Для одного из больных эти ощущения стали причиной отказа от терапии.

Динамика показателей пульса и артериального давления в основной группе свидетельствует о вегетостабилизирующем эффекте препарата Антистресс и коррелирует с продолжительностью терапии.

### Выводы

- Результаты контролируемого двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования клинической эффективности фитопрепарата Антистресс производства компании «Нутримед» (Украина) в терапии больных с невротическими, связанными со стрессом, и соматоформными расстройствами свидетельствуют о наличии статистически достоверного терапевтического эффекта данного препарата в сравнении с плацебо.

- Фитопрепарат Антистресс обладает анксиолитическим действием, при этом не снижает качество когнитивного психомоторного функционирования.

- Фитопрепарат хорошо переносится больными, страдающими тревожными расстройствами, и может найти применение в клинической практике, особенно в случаях амбулаторного течения заболеваний с необходимостью проведения реабилитационных мероприятий.

- Данные проведенного испытания позволяют сформулировать предварительные рекомендации по назначению фитопрепарата Антистресс конкретным категориям больных с расстройствами тревожного спектра. Результаты исследования свидетельствуют, что наиболее выраженный эффект может быть достигнут у больных с ведущими соматовегетативными проявлениями тревоги. Соответственно, при определении показаний к назначению препарата необходимо ориентироваться на прицельное диагностирование этих признаков - астении, утомляемости, мышечного напряжения и тремора,

потливости, учащенного сердцебиения пароксизмального характера, диспептических расстройств. Такая симптоматика преимущественно наблюдается у больных с тревожно-фобическими (F40), соматоформными (F45), паническими расстройствами и генерализованным тревожным расстройством (F41). Достаточно часто у данной категории больных проявляется чрезмерная чувствительность, а иногда и извращенная реакция, к стандартным лекарственным средствам из числа антидепрессантов и транквилизаторов. Это выражается в усилении жалоб или плохо переносимой седацией на начальных этапах терапии.

Таким образом, Фитопрепарат Антистресс может оказаться выгодной альтернативой стандартным лекарственным средствам или может применяться в комбинации с ними. В этих случаях следует рекомендовать прием препарата Антистресс по 1 капсуле 3-4 раза в день в течение первых 1,5-2 нед. с последующим переходом на 5-6 капсул в день в течение 1,5-2 мес. По мере формирования ремиссии следует рекомендовать поддерживающее лечение в дозировке 3 капсулы в день еще на 2-3 мес. В случае преобладания когнитивных и поведенческих расстройств у больных с обсессивно-компульсивными расстройствами и реакциями на тяжелый стресс, нарушениями адаптации объективный терапевтический эффект может быть достигнут при постоянном приеме 6 капсул в день (2 капсулы 3 раза в день) в течение не менее чем 5-6 мес.

### Литература

1. *Cassano G.B., Castrogiovanni P., Conti L.* Drug responses in different anxiety states under benzodiazepine treatment: some multivariate analyses for evaluation of Rating Scale for Depression scores // Garratini E., Mussini S., Randall LO., eds. The benzodiazepines, - New York: Raven Press, 1973.
2. *Lesser I.M.* The treatment of panic disorders pharmacologic aspects // Psychiatr. Ann. - 1991 - Vol. 21. - P. 341 - 346.