

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 616.717.61.004.17.616-003

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.3

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ АСТЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ТРАВМАМИ С ПОМОЩЬЮ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ© Бузник Г.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

Методы. У 134 хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами клиническими, клинико-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся повышенной тревожностью, депрессивностью, высокой психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, расщепленностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, значительной психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.

Результаты. Метаболические протекторы, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) сукцинат в своей структуре, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у данной категории больных, причем сукцинатсодержащие препараты были более эффективны. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Заключение. Рекомендовано при лечении хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств.

Ключевые слова: астенический синдром, метаболическая терапия, эмоксипин, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

PHARMACOTHERAPY OF ASTHENIC DISORDERS IN SURGICAL PATIENTS AND SUFFERERS WITH COMBINED INJURIES BY MEANS OF SUCCINATE CONTAINING DRUGSBuznik G.V.¹, Shabanov P.D.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective was to assess the efficacy of treatment of asthenic syndrome in surgical patients and sufferers with combined injuries by means of succinate containing metabolic protectors (emoxipine/mexidol, riboxine/cytoflavine, metaprot/metaprot plus).

Methods. In 134 surgical patients and sufferers with combined injuries, an asthenic syndrome (high anxiety, depression, high psychic and physical tiredness, weakness, absent-mindedness, attention disorders, reduced physical and psychical ability, need in durative rest, high psychic exhaustion, social disadaptation) was revealed by clinical, psychological and instrumental methods.

Results. Metabolic protectors containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or non-containing (emoxipine, riboxine, metaprot) succinate in their structure were clinically effective in abolition or reduction of the asthenic syndrome in such patients, succinate containing drugs being more effective. Antiasthenic action was represented by proper antiasthenic, antidepressant, anxiolytic, nootropic (cognitive) and positive general somatic effects of the drugs.

Conclusion. Special correction of asthenic disorders is recommended in surgical patients and sufferers with combined injuries.

Keywords: asthenic syndrome, metabolic therapy, emoxipine, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus

Введение

Астенические расстройства представляют собой весьма распространенные нарушения, встречающиеся в клинической практике специалистов различного профиля – терапевтов, хирургов, инфекционистов, неврологов, психиатров, геронтологов, а также исследователей здорового человека – психофизиологов и психологов [28]. Астения проявляется в разных клинических формах, часто сопровождаясь усложнением структуры болезненного состояния, развитием не только астенических жалоб, но и многочисленными соматическими, прежде всего, вегетативно-сосудистыми нарушениями [13]. Это создает определенные трудности в диагностике собственно астенического состояния и, следовательно, подборе эффективных средств коррекции ее проявлений.

Распространенность астений в общей популяции, по данным разных исследователей, составляет от 7% до 45% в зависимости от методов их оценки [9, 29]. Чаще всего больные описывают астению как повышенную утомляемость. С медицинской точки зрения астения – это аномальная, спонтанная вялость, возникающая без нагрузки, продолжающаяся долго и не проходящая после отдыха [25]. Астения изменяет физические и интеллектуальные способности человека, что существенно отражается на его активности на работе и в семейной жизни [30]. Это часто сопровождается нарушениями сна, раздражительностью, когнитивными дисфункциями, пессимистической самооценкой, снижением мотиваций и сексуальными нарушениями [22].

С позиций этиологии астенические состояния делят на две большие группы – физиогенные (соматогенные) и психогенные астении [7]. Особое место в структуре астенических расстройств занимает старческая астения, рассматриваемая как ключевой гериатрический синдром, характеризующийся снижением физиологического резерва и функций организма, повышенной уязвимостью к эндо- и экзогенным факторам, потерей автономности, высоким риском неблагоприятных исходов для здоровья и смерти [13].

Для лечения астенических расстройств используют различные психотерапевтические методы [3, 31], широкий спектр психофармакологических средств, главным образом транквилизирующих, антидепрессантных, иногда антипсихотических [32, 33, 35], многочисленные симптоматические средства для лечения основных заболеваний, в том числе анальгетики, антиостеопорозные, антитромботические, антигипертензивные и др. [21, 24].

В последние годы для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [6, 23, 34-36]. Среди них высокую активность проявили как классические ноотропы типа пирацетама, пиридитола, пантогама [15, 16], так и ноотропоподобные препараты (кортексин, фенибут, пирроксан, мексидол) с выраженным анксиолитическим компонентом в механизме действия [14, 23]. Однако до настоящего времени нет общепринятых установившихся представлений о назначении подобных препаратов, дозах и продолжительности курсового лечения, предпочтительности тех или иных средств при различных формах астенического симптомокомплекса. Поэтому с клинической точки зрения важны понятные и доказательные представления о дифференцированном назначении метаботропных препаратов при той или иной форме астении (соматогенной, психогенной, адаптационной, смешанной).

Целью исследования была разработка принципов рационального фармакологического лечения астенических расстройств у хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

Методика

Работу проводили на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и отделения сочетанной травмы НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе. Критериями включения в исследование было наличие у них сочетанной травмы, включая повреждение головы (черепно-мозговую травму) и повреждение других областей тела (грудь, живот, таз, конечности), возраст от 19 до 55 лет. Критериями исключения служили: хронические психические расстройства

до травмы, личностные нарушения выраженной степени тяжести, выраженные психогенные переживания; тяжелые или нестабильные общесоматические сопутствующие заболевания (неврологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, печени, почек, эндокринные, ревматологические); у женщин беременность или кормление грудью; лабораторные показатели, которые существенно превышают нормальные значения; клинически значимые отклонения на электрокардиографии. Для анализа и сопоставления тяжести травмы независимо от ее локализации и оценки тяжести состояния использовали специальные шкалы, разработанные в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ [1].

Обследованы 322 пострадавших с различными травмами. Из них в исследование рандомизировано 134 пострадавших с сочетанными травмами, проходивших стационарное лечение, в том числе 95 мужчин и 39 женщин. Возраст пострадавших составил $37,2 \pm 1,5$ лет. Средний срок от момента получения травмы до исследования составил $6,9 \pm 0,5$ дней. В клинической картине выявленных психических нарушений у пациентов доминировали расстройства астенического спектра (повышенная психическая и физическая истощаемость, нарушения сна, явления соматовегетативной неустойчивости), определявшие тяжесть психического состояния пострадавших. При этом тяжесть травмы, согласно шкалам тяжести травмы и состояния, составила $4,18 \pm 0,42$, тяжесть состояния – $18,49 \pm 1,14$. Большинство пострадавших (121 из 134) получили травмы в результате дорожно-транспортных происшествий, 13 – в результате падения с высоты.

Дизайн исследования представлял собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое сравнительное исследование антиастенического действия 6 препаратов с метаболическим типом действия. В ходе клинического испытания 3 пар сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих препаратов метаболического типа действия (эмоксипин/мексидол, метапрот/метапрот плюс, рибоксин/цитофлавин) 21 человек выбыл из исследования по причине досрочной выписки. Выбывших из-за возникновения побочных (нежелательных) эффектов не было. Остальные пострадавшие (113 человек) были разделены на 8 групп по 15 человек в каждой, две из которых были контрольные (получали плацебо, $n=23$) и 6 групп, получавших исследованные препараты (эмоксипин/мексидол, метапрот/метапрот плюс, рибоксин/цитофлавин). Пострадавшие получали базисную терапию без предписания психотропных средств, за исключением одного из исследованных препаратов.

Использовали психопатологический, анамнестический, экспериментально-психологический и психофизиологический методы обследования пострадавших. Степень тяжести оценивали с использованием многоосевого подхода на основании критериев DSM-IV (1994). Из клинико-психологических методов применяли Айовскую шкалу астении (Iowa Fatigue Scale, или IFS), предложенную A. Hartz и соавторами [20] и адаптированную В.К. Шамреем и соавторами [17]; опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) для оценки наличия и выраженности болезненных проявлений [12]; госпитальную шкалу Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, или HDS, или HAMD); шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale, или HAMA) [19]; шкалу общего клинического впечатления CGI [18], которая включает две подшкалы – шкалу оценки степени тяжести заболевания (CGI-S) и шкалу общего улучшения клинической картины заболевания (CGI-I); опросник «Мини-Мульт», представляющий собой сокращенный вариант американского Миннесотского опросника MMPI [5]; опросник симптомов отмены [27]; из психофизиологических методов – тест на запоминание 10 слов (для оценки когнитивного компонента по А.Р. Лурия) и теппинг-тест для оценки общей работоспособности [4].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности антиастенического действия трех пар препаратов, каждая из которых отличалась отсутствием или наличием в их составе янтарной кислоты: эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс. Посылкой исследования был принципиальный вопрос: включение янтарной кислоты в состав (структуру) препарата усиливает его антиастенические свойства или является нейтральным. Все препараты по механизму действия относятся к средствам метаболического типа действия (метаболическим активаторам или протекторам). Для сравнения формировали две группы активного контроля, включающего плацебо (получавшие внутривенно раствор или внутрь капсулы), повторяющего форму исследуемого препарата.

Эмоксипин (6-метил-2-этилпиридин-2-ола гидрохлорид) производства ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия), использовали в виде 1%-ного раствора, вводя по 2 мл внутривенно (в 5% растворе глюкозы или 0,9% хлорида натрия).

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) производства ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия) по химической структуре представляет собой соответствующую эмоксипину

соль янтарной кислоты. Форма выпуска – 5% раствор для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл, таблетки по 125 мг. Применяли внутривенно по 2 мл (100 мг) один раз в день (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида).

Рибоксин (гипоксантина нуклеозид) 2% раствор производства ПАО «Биосинтез» (Россия), вводили по 5 мл внутривенно (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сут. Рибоксин представляет собой нуклеозид пурина, предшественник АТФ.

Цитофлавин (ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) представляет собой комплексный препарат, созданный на основе янтарной кислоты. 1 мл раствора содержит 100 мг янтарной кислоты, 20 мг рибоксина, 10 мг никотинамида, 2 мг рибофлавина мононуклеотида натрия и N-метилглукамин, выполняющий роль своеобразного транспортера янтарной кислоты в клетки. Препарат вводили внутривенно капельно по 10 мл (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сут.

Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид) производства ЗАО «Сотекс» (Москва, Россия) применяли в капсулах по 0,25 г, по 2 капс 2 раза в день. Метапрот является производным бензимидазола – соединения, близкого по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину. Разработан в 1980-х гг. на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством проф. В.М. Виноградова как антигипоксанта и актопротектора [15, 26].

Метапрот плюс – новая разработка ООО НПФ «Антивирал» (Санкт-Петербург, Россия). Представляет собой комбинацию метапрота 125 мг с 50 мг янтарной кислоты, выпускается в капсулах. Применяли метапрот плюс в капсулах по 2 капсулы 2 раза в сут.

Продолжительность лечения составила 15 дней. Эффективность препаратов в ходе исследования оценивали по динамике показателей клинико-психологических шкал, анализа показателей опросника побочной симптоматики, а также лабораторных показателей оксидантного и антиоксидантного статуса.

В ходе биохимических исследований сыворотке крови пациентов определяли содержание первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов. Содержание ТБК-связывающих продуктов в пересчете на концентрацию малонового диальдегида оценивали по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Горишвили [11]. Концентрации диеновых конъюгатов определяли, используя метод И.Д. Стальной [10]. Для оценки состояния антиоксидантных систем в сыворотке крови определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ). Активность СОД оценивали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата и НАДН по методу Е.Е. Дубининой и соавторов [2]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу Ф.Е. Путиловой [8].

Расчет статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределение. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи признаков использовали кластерный анализ.

Результаты исследования

В ходе скринингового обследования 134 пациентов, отобранных из числа 376 больных и пострадавших, находившихся на стационарном лечении по поводу лечения сочетанных травм, у всех пострадавших были выявлены признаки расстройств астенического спектра. Многообразие клинических признаков пациентов позволило выделить две ведущие формы астенических состояний – гипостеническую (гипоАС) и гиперстеническую (гиперАС) – для удобства их фармакологической коррекции. ГипоАС форму диагностировали при преобладании в структуре психических расстройств, наряду с астеническими проявлениями, таких признаков, как пассивность, безынициативность, двигательная и идеаторная заторможенность, вялость и стереотипность эмоциональных проявлений, неспособность к кратковременной продуктивной

психической деятельности, стойкость и монотонность вегетативных расстройств, сонливость в дневные часы. К гиперАС форме были отнесены пациенты, у которых астенические расстройства сочетались с явлениями эмоциональной напряженности, тревожности, раздражительности, неустойчивости аффекта, повышенной истощаемости. Пациенты с данными проявлениями демонстрировали бурную, как правило, кратковременную эмоциональную реакцию на ситуацию, иногда суточные колебания настроения, нарушения сна в виде частого и раннего пробуждения.

Преобладание аффективной и тревожной симптоматики наряду с типичными неспецифическими психическими нарушениями в структуре нарушений астенического спектра определило выбор шкал Гамильтона, предназначенных для объективной оценки депрессии (HAMD) и тревоги (НАМА). Оценка выраженности признаков депрессии по шкале депрессии Гамильтона установила выраженное снижение работоспособности больных, хотя они сами отрицали наличие у себя данного признака ($1,82 \pm 0,05$). У них отмечали повышенную утомляемость ($1,48 \pm 0,08$), сниженное настроение ($0,97 \pm 0,09$), заторможенность ($0,78 \pm 0,10$), расстройства сна в форме затрудненного засыпания ($1,30 \pm 0,07$), бессонницу ($1,10 \pm 0,09$), ранние пробуждения ($1,10 \pm 0,08$), выраженные общесоматические симптомы ($0,87 \pm 0,08$).

Оценка результатов по шкале тревоги Гамильтона показала выраженность когнитивных расстройств ($1,55 \pm 0,16$), что согласуется с данными шкалы HAMD (депрессии), в частности, с подшкалой отношения к своему заболеванию. Присутствовали признаки анозогнозии, обследуемые не признавали себя больными. Также были выражены напряженность ($1,45 \pm 0,21$) и инсомния ($1,36 \pm 0,28$).

С помощью кластерного анализа основных психопатологических признаков были выявлены 2 группы больных и пострадавших, достоверно отличавшихся степенью выраженности психопатологической симптоматики с подтверждением тесной взаимосвязи тревожного и депрессивного компонентов. У пациентов группы с выраженными депрессивными и тревожными проявлениями они были преимущественно квалифицированы как апатический, депрессивный, тревожный и обсессивный варианты, а у пострадавших из группы с не резко выраженными явлениями депрессии и тревоги – как эйфорический, сенситивный и ипохондрический. При этом квалификацию клинических вариантов астенических расстройств производили с учетом преобладания жалоб пострадавших и объективной клинической картины, а также наличие большого количества переходных вариантов.

Такая взаимосвязь тревожной и депрессивной симптоматики указывает, по-видимому, на общие механизмы формирования аффективных нарушений, в основе которых лежит неспецифический механизм функциональных и структурных изменений в головном мозге, в основном эмоциогенных структурах мозга, нарушенных вследствие травматического воздействия и последующего энергетического истощения. Важно отметить, что для формирования клинической картины и структуры нарушений астенического спектра большое значение имеют преморбидные психологические особенности личности пациента. Так, у больных с отчетливым астеническими или психастеническими особенностями личности чаще всего отмечали гипоАС форму астенического симптомокомплекса. У больных с истероидным, эпилептоидным, неустойчивым типами личности (чертами характера) чаще выявляли гиперАС форму расстройств астенического спектра.

Показатели субъективной оценки астении по Айовской шкале астении в среднем по выборке соответствовали «умеренной астении» (табл. 1). Пострадавшие с гиперАС формой расстройств астенического спектра субъективно оценивали свое состояние преимущественно как легкую астению (суммарный показатель составил $27,4 \pm 1,2$ балла), а пострадавшие с гипоАС формой – как тяжелую ($41,2 \pm 2,1$).

Таблица 1. Оценка субъективной тяжести астенических расстройств по Айовской шкале астении, баллы (n=146, M±m)

Компоненты	Усредненные показатели	ГиперАС форма астении	ГипоАС форма астении
Когнитивный	$10,0 \pm 0,4$	$10,2 \pm 0,4$	$19,8 \pm 0,3$
Астенический	$6,0 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,5^*$	$8,3 \pm 0,4^*$
Энергетический	$11,4 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,1^*$	$13,3 \pm 0,5^*$
Продуктивность	$6,5 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4^*$	$7,9 \pm 0,2^*$
Сумма	$35,9 \pm 1,3$	$28,4 \pm 1,3$	$41,3 \pm 2,2$

Примечание: * $p < 0,05$ между группами гипо- и гиперастенических расстройств

Интересно отметить, что по когнитивному компоненту астении между этими группами не отмечали достоверной разницы, хотя пострадавшие с гиперАС формой, как правило, недооценивали свое состояние. В то же время пострадавшие с гипоАС формой преувеличивали степень тяжести своего состояния. По-видимому, наиболее адекватные своему состоянию жалобы предъявляют пострадавшие со средней степенью тяжести астенических расстройств. Это подтверждается и отсутствием корреляционной взаимосвязи между тяжестью травмы, и тяжестью состояния при поступлении в стационар, выявляемым по клиническим шкалам [1], с одной стороны, и субъективной оценкой степени тяжести астенических расстройств, согласно Айовской шкалы астении, с другой. При этом коэффициент корреляции между шкалой тяжести повреждений и Айовской шкалой астении составил $r = -0,249$ ($p=0,319$), а тяжести состояния и Айовской шкалой астении – $r = +0,006$ ($p=0,082$).

Психологическое обследование больных и пострадавших с сочетанной травмой, проведенное с использованием опросников «Мини-Мульт» и SCL-90-R, также отражали особенности клинической картины астенических расстройств. Усредненный профиль личности в среднем по выборке показывает достаточный уровень искренности больных-респондентов и небольшую степень коррекции полученных результатов, а, следовательно, их высокую достоверность. При этом отмечали повышение относительно остальных шкал показателей по шкалам депрессии (70), психастении (70) и ипохондрии (65), что в целом укладывается в картину снижения общего энергетического потенциала, обусловленного астенизацией пострадавших. Несмотря на это, описанный профиль укладывается в нормативные показатели (от 40 до 70 баллов) по шкалам. Следует отметить, что профили личности у пострадавших с гиперАС и гипоАС формами расстройств астенического спектра установлено, что показатели шкал ипохондрии, депрессии, психастении и гипомании достоверно ($p<0,05$) отличались между собой, что вполне объясняется преобладанием депрессивного фона настроения и тревожности в рамках гипоАС, и повышенного настроения с когнитивными и мнестическими нарушениями – гиперАС формы астенических расстройств.

В структуре психопатологической симптоматики поврежденных с сочетанной травмой, оценивавшейся по шкале SCL-90-R, преобладали: соматизация (головные боли, головокружения, боли в мышцах, приступы жара или озноба, тяжесть в конечностях; $1,14\pm 0,18$), обсессивно-компульсивные нарушения (неприятные неотвязные мысли, проблемы с памятью, трудности в принятии решения; $0,90\pm 0,21$), признаки депрессии (упадок сил, заторможенность, подавленное настроение, отсутствие интереса к чему бы то ни было; $0,89\pm 0,29$), чувство одиночества и враждебность (досада и раздражение, вспышки гнева; $0,82\pm 0,20$).

При оценке показателей кратковременной памяти по А.Р. Лурия [4] было выявлено, что на 1-ом визите сниженные показатели кратковременной памяти ($4,08\pm 0,27$ слов при нормативных показателях от 5 до 9 слов) имеют тенденцию к восстановлению (Д7 – $5,03\pm 0,31$; Д14 – $5,82\pm 0,24$), хотя остаются на достаточно низком уровне, что указывает на выраженность мнестических нарушений и внимания.

Оценку физической работоспособности проводили по теппинг-тесту. На 1-ом визите (Д0) выявлено показало достоверно значимое ($p<0,05$) снижение у пострадавших с сочетанной травмой ($521,6\pm 19,3$) в сравнении с группой здоровых лиц ($732,5\pm 22,9$). Это укладывается в общую картину астенического симптомокомплекса.

Проведенный набор клинико-психологических исследований подтвердил основные клинические варианты астенического симптомокомплекса и позволил выделить ведущие из них. Они были разделены на два типа или формы – гиперАС, для которого типичны преимущественно тревожность, неустойчивость аффективных проявлений, конфликтность, суетливость, высокая психическая и физическая истощаемость, и гипоАС, который характеризуют пассивность, безынициативность, вялость и однообразие эмоциональных проявлений, двигательная и идеаторная заторможенность. Данное разделение было важно для проведения фармакологической коррекции препаратами метаболического типа действия.

Оценка клинической эффективности препаратов показала, что терапевтическое действие сукцинатсодержащих препаратов начинается уже к 7-м сут. терапии (Д7), при этом имеются значимые различия в действии препаратов как в каждой группе, в целом, так и в подгруппах пострадавших с гиперАС и гипоАС формой астенических расстройств. При оценке эффектов фармакологических веществ по Айовской шкале астении (IFS) было отмечено, что группы плацебо, получавшие лекарственные препараты в виде инъекций или внутрь, показали малозначимую динамику в ходе лечения. При этом разделение их на подгруппы с гипоАС и гиперАС не изменило картины действия препаратов. Однако общая закономерность для всех исследованных групп состояла в том, что по мере нахождения в стационаре и получения лечебных процедур астенические проявления уменьшались.

Эффективными препаратами следует назвать цитофлавин, метапрот, метапрот плюс. Остальные препараты (эмоксипин, мексидол, рибоксин), хотя и проявляли положительные тенденции, оказались неэффективными при оценке по данной шкале IFS. Положительное действие цитофлавина проявлялось в динамике наблюдений от Д0 к Д15, причем эффект препарата проявлялся как при гипоАС, так и гиперАС формах проявления астенических расстройств в сравнении с группой плацебо и ее подгруппами (гипоАС и гиперАС). Аналогичным действие обладали метапрот и метапрот плюс, причем метапрот плюс сильнее действовал у пациентов с подгруппы гипоАС, почти в 2 раза снижая проявления астении (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по Айовской шкале астении, баллы (M±m)

№№ п/п	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	33,5±2,0	28,3±1,4	26,7±2,1
	ГипоАС, n=10	38,7±2,2	30,2±1,6	29,5±1,2
	ГиперАС, n=10	27,7±1,6	24,1±1,4	23,6±1,8
2	Мексидол, n=20	34,6±2,2	29,4±1,5	27,8±2,2
	гипоАС, n=10	38,5±2,6	32,2±2,1	29,5±2,5
	гиперАС, n=10	28,8±1,7	25,2±1,3	24,7±1,7
3	Рибоксин, n=20	33,3±1,8	30,3±1,4	29,3±2,1
	ГипоАС, n=10	39,6±2,7	33,3±2,2	30,6±2,6
	ГиперАС, n=10	29,9±1,8	26,3±1,4	25,8±1,8
4	Цитофлавин, n=20	34,1±2,0	26,7±1,7	18,7±2,3 ^{*b}
	Гипо АС, n=10	38,2±2,2	28,5±2,0	19,3±2,4 ^{*b}
	ГиперАС, n=10	29,5±1,7	24,6±1,3	18,0±2,1 [*]
5	Метапрот, n=20	35,2±2,1	27,8±1,8	19,8±2,4 ^{*b}
	ГипоАС, n=10	39,3±2,3	29,6±2,1	20,4±2,5 ^{*b}
	ГиперАС, n=10	30,6±1,8	25,7±1,4	19,1±2,2 [*]
6	Метапрот плюс, n=20	35,0±1,5	26,0±1,6	23,0±0,9 [*]
	ГипоАС, n=10	39,6±1,7	30,5±1,9	29,1±1,1 ^a
	ГиперАС, n=10	28,2±1,1	19,8±1,3	15,8±0,4 ^{*ab}
7	Плацебо инъекц, n=13	34,8±1,4	29,5±1,4	28,8±0,8
	ГипоАС, n=6	39,8±2,1	31,3±1,7	30,6±1,1
	ГиперАС, n=7	29,1±1,2	27,7±1,2	26,9±0,6
8	Плацебо внутрь, n=15	33,3±1,8	30,3±1,4	29,3±2,1
	ГипоАС, n=7	37,6±1,9	29,1±1,5	28,4±1,3
	ГиперАС, n=8	27,0±1,4	25,5±1,3	24,7±0,8

Примечание: ^{*}p<0,05 в сравнении с контролем (плацебо); ^ap<0,05 в сравнении между гиперстенической и гипостенической формами (p<0,05); ^bp<0,05 в сравнении с Д0

Оценка динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R показала, что терапия всеми исследованными метаболическими средствами уменьшает психопатологические нарушения. В части случаев положительный эффект отмечали уже к 7-м сут. терапии (эмоксипин, мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов наибольшей активностью обладал мексидол, проявляя выраженное противотревожное действие и улучшая психическое состояние больных по шкалам «паранояльность» и «психоз». Эмоксипин и рибоксин также проявляли противотревожную активность, регистрируемую на 7-е сут. лечения. К 15-м сут. терапии практически все исследованные препараты проявляли улучшающее психические функции действие. Это подтверждалось снижением болезненных проявлений практически по всем шкалам SCL-90-R. Все препараты, за исключением метапрота и метапрота плюс, снижали обсессивную симптоматику. В то же время все препараты, за исключением рибоксина, значительно улучшали соматическое состояние больных, редуцируя соматическую симптоматику. Выявить существенной разницы между сукцинатсодержащими средствами (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) и их аналогами без янтарной кислоты (эмоксипин, рибоксин, метапрот) не представляется возможным. Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние пострадавших с сочетанными травмами, проявляя каждый свою специфику.

Оценивая влияние метаболических средств на депрессивность, следует отметить, что цитофлавин, метапрот и метапрот плюс выявили антидепрессантное действие по шкале SCL-90-R. Эмоксипин,

мексидол и рибоксин по данной шкале не проявляли антидепрессантного действия. Для более углубленного изучения депрессивного компонента в структуре астенических расстройств оценивали антидепрессантную активность по шкале Гамильтона. Важно отметить, что антидепрессантная активность по данной шкале была выявлена только у метапрота и метапрота плюс. В остальных группах не наблюдали достоверных различий в сравнении с группой плацебо. Еще одна особенность состояла в том, что во всех случаях не отмечали достоверной разницы в динамике антидепрессантного эффекта от Д0 к Д7 и Д15. Кроме того, была выявлена разница между группами гипоАС и гиперАС в действии метапрота и метапрота плюс.

Ранее мы отмечали, что по шкале тревожности большинство исследованных препаратов проявило анксиолитическую активность. С целью углубленной оценки анксиолитических свойств исследованных препаратов сравнивали их эффекты по шкале тревоги Гамильтона. Под влиянием лечения во всех группах, включая группы плацебо, отмечали редукцию тревожности от Д0 к Д7 и далее, к Д15. При объективной оценке транквилизирующих свойств препаратов только метапрот и метапрот плюс выявили значимую анксиолитическую активность как в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$), так и в сравнении с первым днем исследования (Д0, $p < 0,05$). Остальные препараты не проявляли статистически значимых анксиолитических свойств. Следует отметить, что в группе пострадавших, получавших рибоксин или цитофлавин, степень редукции тревожности была минимальной, значения практически не менялись от Д0 к Д15. Несколько более значимую динамику регистрировали в группах, получавших эмоксипин и мексидол, однако ни одно из значений в этих группах не было статистически достоверно отличающимся от группы контроля (плацебо) и от начальных значений (Д0).

Следующим этапом было исследование действия препаратов на показатели памяти по тесту 10 слов по А.Р. Лурия. Важно отметить, что в ходе лечения в большинстве случаев показатели кратковременной памяти улучшались по мере получения терапии, от Д0 к Д15. В сравнении с группой контроля (плацебо) достоверно увеличивались показатели кратковременной памяти в группах, получавших мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Не было получено достоверного эффекта в сравнении с контролем (плацебо) в группах, получавших эмоксипин и рибоксин. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты по данному тесту оказались более эффективны, чем их аналоги без янтарной кислоты (мексидол против эмоксипина, цитофлавин против рибосина). И только в группах метапрот/метапрот плюс отмечали сходное улучшение кратковременной памяти. Степень положительного действия метаболических средств на кратковременную память во всех положительных случаях была сопоставима.

Двигательную работоспособность оценивали с помощью теппинг-теста. По мере лечения с Д0 до Д15 двигательная работоспособность повышалась во всех исследованных группах, но в разной мере. Наиболее значимые показатели повышения регистрировали в группах, получавших рибоксин, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Максимальные значения из всех групп были после лечения цитофлавином, в меньшей степени рибоксином, и далее, метапротом и метапротом плюс. Эмоксипин и мексидол в данном тесте были неактивны. Важно отметить, что при сравнении подгрупп гипоАС и гиперАС существенной разницы между ними не наблюдали.

Сравнение групп пострадавших было продолжено с использованием шкалы общего впечатления CGI-S и CGI-I. Было найдено, что все исследованные препараты проявили антиастеническую активность, хотя она была выражена в разной степени. Максимальные значения регистрировали к Д15, при этом наиболее активны по шкале CGI-S были метапрот, метапрот плюс, цитофлавин и рибоксин, в меньшей степени мексидол и эмоксипин. По шкале CGI-I препараты показали приблизительно равную противоастеническую активность. В то же время, в сравнении со стандартной схемой лечения метапрот и метапрот плюс значимо ($p < 0,05$) были более эффективны у пострадавших с гиперАС формой астении, в то время как цитофлавин – с гипоАС астеническим симптомокомплексом.

Оценка выраженности и динамики побочной симптоматики с помощью шкалы побочной симптоматики показала отсутствие существенных нежелательных проявлений у исследуемых препаратов. К концу курса лечения (Д15) при назначении эмоксипина и мексидола в отдельных случаях регистрировали повышенную тревожность, нервозность, раздражительность, при назначении рибосина или цитофлавина в отдельных случаях к Д15 были отмечены подавленное настроение, депрессивность, повышенная утомляемость, сонливость, при назначении метапрота и метапрота плюс в ходе лечения были выявлены повышенная тревожность, нервозность, раздражительность, некоторое беспокойство, агитация. Во всех случаях суммарная оценка нежелательных эффектов не выявила достоверности между группами, получавшими препараты, и контролем (плацебо). Кроме того, не были выявлены различия в побочной симптоматике между подгруппами гиперАС и гипоАС астенических расстройств.

Таблица 3. Эффективность лечения астенических расстройств у пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по показателям ПОЛ и активности антиокислительных систем ($M \pm m$)

№№ п/п	Препарат	Показатели	Дни наблюдений	
			Д0	Д15
1	Эмоксипин	ДК, ммоль/л	34,05±0,29	21,31±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,27±0,21	4,86±0,11**#
		СОД, А/мг белка	0,54±0,14	0,72±0,16#
		Глутатион, ммоль/л	0,65±0,05	1,38±0,10**#
2	Мексидол	ДК, ммоль/л	33,19±0,31	22,44±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,68±0,21	4,98±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,52±0,13	0,89±0,17**#
		Глутатион, ммоль/л	0,71±0,05	1,44±0,09**#
3	Рибоксин	ДК, ммоль/л	36,24±0,17	28,73±0,19**#
		МДА, мкмоль/л	8,22±0,19	5,96±0,09**#
		СОД, А/мг белка	0,49±0,15	0,74±0,15#
		Глутатион, ммоль/л	0,69±0,08	1,27±0,08**#
4	Цитофлавин	ДК, ммоль/л	37,03±0,19	25,16±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,49±0,19	4,96±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,41±0,13	1,00±0,14**#
		Глутатион, ммоль/л	0,63±0,07	1,88±0,10**#
5	Метапрот	ДК, ммоль/л	34,26±0,21	20,14±0,14**#
		МДА, мкмоль/л	8,67±0,19	4,75±0,09**#
		СОД, А/мг белка	0,42±0,11	0,88±0,15**#
		Глутатион, ммоль/л	0,75±0,07	1,79±0,09**#
6	Метапрот плюс	ДК, ммоль/л	36,49±0,19	19,87±0,17**#
		МДА, мкмоль/л	8,33±0,19	4,52±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,49±0,14	1,04±0,15**#
		Глутатион, ммоль/л	0,68±0,12	1,91±0,09**#
7	Плацебо инъекция	ДК, ммоль/л	37,33±0,16	35,35±0,17
		МДА, мкмоль/л	8,48±0,19	7,91±0,11
		СОД, А/мг белка	0,51±0,12	0,66±0,13
		Глутатион, ммоль/л	0,67±0,06	0,82±0,09
8	Плацебо внутрь	ДК, ммоль/л	36,62±0,17	34,83±0,16
		МДА, мкмоль/л	8,39±0,19	6,81±0,17
		СОД, А/мг белка	0,56±0,16	0,72±0,16
		Глутатион, ммоль/л	0,71±0,09	0,92±0,07
9	Здоровые (норма)	ДК, ммоль/л	15,56±0,16	
		МДА, мкмоль/л	3,6±0,07	
		СОД, А/мг белка	1,17±0,13	
		Глутатион, ммоль/л	2,18±0,08	

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; * $p < 0,05$ в сравнении с периодом до лечения (Д0). # $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля (плацебо)

Объективным признаком лечения пострадавших с сочетанной травмой явилась оценка динамики перекисного окисления липидов и активности антиокислительных систем в сыворотке крови больных (табл. 3). Видно, что для пострадавших с травмами характерно значимое повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (более чем вдвое) и малонового диальдегида (в 2,3-2,5 раза в среднем). Активность супероксиддисмутазы при этом снижалась в 2,5-3 раза, а содержание восстановленного глутатиона – почти в 3 раза. Лечение препаратами метаболического типа действия улучшало окислительный статус пострадавших: содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на Д15 значимо ($p < 0,05$) снижалось, хотя и не достигало уровней контрольных значений, характерных для здоровых добровольцев. При этом наиболее выраженное снижение регистрировали в группах, получавших эмоксипин/мексидол или метапрот/метапрот плюс. Достоверных различий между указанными группами не выявлено. В обеих группах, получавших плацебо, не отмечали существенных различий между Д0 и Д15, хотя тенденция к снижению показателей ПОЛ выявлялась. Активность супероксиддисмутазы после лечения возрастала, но только в группах, получавших цитофлавин и метапрот плюс, значения активности были близки к показателям здоровых людей. Аналогичным образом, содержание восстановленного глутатиона повышалось в ходе лечения, но приближалось

к нормальным значениям только в группах, леченных цитофлавином, метапротом и метапротом плюс.

Следовательно, показатели ПОЛ и активности антиокислительных систем являются довольно чувствительным маркером при оценке динамики лечения пострадавших с сочетанной травмой. Наибольшую активность проявляли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это эмоксипин/мексидол и метапрот/метапрот плюс по показателям снижения ПОЛ и цитофлавин, метапрот и метапрот плюс – по активности антиокислительных систем.

Обсуждение результатов исследования

В основе выявленных астенических нарушений лежали 3 группы признаков, характерных для всех астенических расстройств соматогенного происхождения [7, 14]. В первую группу отнесли общесоматические проявления: 1) повышенную психическую и физическую истощаемость, снижение продуктивности психической деятельности, утомляемость, неспособность к длительному активному сосредоточению внимания, нарушения памяти, снижение работоспособности, эмоциональная неустойчивость, гипобулия; 2) расстройства сна, проявлявшиеся нарушенным засыпанием, частыми и/или ранними пробуждениями, яркими, подробно запоминающимися сновидениями, субъективным ощущением недостатка сна, а иногда, наоборот, повышенной сонливостью; 3) явления висцеро-вегетативной неустойчивости, проявлявшиеся головными болями, головокружением, снижением аппетита, ощущением «мышечной слабости», потливостью, чувством «онемения», «покалывания» в конечностях, неприятные ощущения, тяжесть, давление, покалывание в области сердца, «неритмичность», «перебои» работы сердца, «усиление» сердцебиения, «урчание» и «тяжесть в животе», боли в «боку», в то время как в ходе объективного обследования соответствующие нарушения со стороны внутренних органов и систем не выявлялись.

Вторую группу составили признаки астенического расстройства, не являющиеся для него обязательными (то есть факультативные) [7, 17]: 1) суточные колебания состояния пациентов с улучшением в послеобеденные и вечерние часы, жалобы на выраженную слабость, «замедление мышления», сонливость, несобранность, неспособность сосредоточиться на какой-либо деятельности, ощущение продолжающегося сна в утренние часы; 2) наличие у 2/3 пострадавших тесной связи жалоб и переживаний с полученной травмой, фиксация на изменении состояния своего здоровья, наличие переживаний о возможности необратимой потери трудоспособности; 3) зависимость выраженности астенических расстройств от соматического состояния больных; 4) относительное однообразие выявленных нарушений и предъявляемых жалоб, сочетающееся с их стойкостью (у 3/4 больных); 5) отсутствие положительной динамики после отдыха, в том числе и активного.

Наконец, к 3-й группе признаков были отнесены самые разнообразные психопатологические феномены, связанные с преморбидными личностными особенностями обследуемых, наличием предшествовавших или сопутствующих соматических заболеваний, условиями жизни, социальным окружением.

Перечисленные признаки определяли целостную клиническую структуру и разнообразие расстройств астенического спектра у пострадавших с сочетанными травмами. Каждый из отмеченных выше признаков мог как доминировать в структуре расстройств, определяя их клиническое своеобразие у данного конкретного больного, так и практически отсутствовать. С целью дифференциации признаков для фармакологической коррекции были выделены следующие основные варианты астенических состояний: адинамический (10,4%), депрессивный (27,9%), тревожный (22,1%), ипохондрический (9,5%), обсессивный (4,9%), эйфорический (18,8%) и сенситивный (6,6%). При этом все выделенные варианты характеризовались ведущей астенической симптоматикой, клиническое своеобразие которой определяли аффективные и когнитивные нарушения.

Таким образом, в работе были выделены две ведущие формы астенических состояний – гипостеническая (гипоАС) и гиперстеническая (гиперАС) не только с позиции клинических особенностей состояния, но и для удобства их фармакологической коррекции. Как было отмечено выше, для гипоАС формы были характерны, помимо типичных астенических проявлений, такие признаки, как пассивность, безынициативность, двигательная и идеаторная заторможенность, вялость и стереотипность эмоциональных проявлений, неспособность к кратковременной продуктивной психической деятельности, стойкость и монотонность вегетативных расстройств, сонливость в дневные часы. У пациентов с гиперАС формой астенические расстройства сочетались с явлениями эмоциональной напряженности, тревожности, раздражительности,

неустойчивости аффекта, повышенной истощаемости. Пациенты с данными проявлениями демонстрировали бурную, как правило, кратковременную эмоциональную реакцию на ситуацию, иногда суточные колебания настроения, нарушения сна в виде частого и раннего пробуждения. Депрессивный (27,9%) и адинамический (10,4%) варианты астенического симптомокомплекса нами рассматривались в рамках гипоАС формы, а эйфорической (18,8%) и сенситивной (6,6%) симптоматики чаще наблюдали при гиперАС форме астенических состояний. Больные с тревожными (22,1%) и ипохондрическими (9,5%) вариантами астенического симптомокомплекса были отнесены к каждой из двух его форм с примерно одинаковой частотой. Диагностическое решение зависело в каждом конкретном случае от особенностей взаимосвязи психопатологических признаков в структуре астенических расстройств.

Таким образом, следует констатировать, что астенический симптомокомплекс возникает у всех больных и пострадавших с сочетанными травмами и может быть представлен рядом клинических вариантов, которые можно условно свести к двум основным формам – гипоАС со сдвигом аффективной симптоматики в сторону депрессивных нарушений и гиперАС со сдвигом в сторону эйфорических нарушений.

В процессе дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести расстройств астенического спектра было установлено, что признаки астенического синдрома у больных и пострадавших с сочетанными травмами могли либо доминировать в структуре психического состояния, либо проявляться достаточно слабо. Поэтому мы учитывали значение каждого симптома в отдельности, как и его взаимоотношение с другими симптомами для оценки целостной клинической структуры астенического симптомокомплекса. Для этой цели проводили клинико-психологическое тестирование пострадавших. Следует сразу отметить, что истинно астенических шкал сравнительно мало [12, 13], поэтому использовали набор специальных шкал для оценки разных аспектов психической деятельности больных.

Проведенное клинико-психологическое исследование подтвердило наличие нарушений астенического спектра различной степени тяжести у всех больных и пострадавших с сочетанными травмами. Выявленная зависимость выраженности астенических нарушений от степени тяжести травмы и степени тяжести соматического состояния на момент поступления в стационар позволяет утверждать, что ведущая роль в формировании и динамике расстройств астенического спектра принадлежит истощению энергетического ресурса вследствие полученных пострадавшими травм.

Структурирование астенического симптомокомплекса у каждого больного зависело от набора факторов, основными из которых были собственно травматическое воздействие, общесоматическое состояние, а также преморбидные черты личности. Основными клиническими вариантами расстройств астенического спектра у пострадавших с сочетанными травмами являются: депрессивный > тревожный > эйфорический > ипохондрический > адинамический > и сенситивный (расположены в порядке убывания представленности в целом по выборке). В то же время можно выделить и переходные, смешанные и промежуточные формы астении [7].

Сравнение клинической эффективности сукцинатсодержащих и сукцинатнесодержащих метаболических препаратов у пострадавших с сочетанными травмами, показало, что антиастеническое действие препаратов становится заметным уже к исходу первой недели терапии (Д7), усиливаясь к концу лечения (Д15). При оценке по шкале SCL-90-R [18] положительный эффект к 7-м суткам терапии отмечали для препаратов эмоксипина, мексидола, рибоксина. При оценке по Айовской шкале астении (IFS) наибольшую эффективность показали препараты цитофлавин, метапрот, метапрот плюс. Остальные препараты (эмоксипин, мексидол, рибоксин), хотя и проявляли положительные тенденции, оказались неэффективными. Оценивая влияние метаболических средств на депрессивность, следует отметить, что цитофлавин, метапрот и метапрот плюс выявили антидепрессантное действие по шкале SCL-90-R. В то же время эмоксипин, мексидол и рибоксин по данной шкале не проявляли антидепрессантного действия. Более углубленное исследование антидепрессантной активности по шкале депрессии Гамильтона [19] подтвердило этот вид активности только у метапрота и метапрота плюс. В остальных группах не наблюдали достоверных различий в сравнении с группой плацебо. Еще одна особенность антидепрессантного эффекта от Д0 к Д7 и Д15, показали оставались на сопоставимом уровне. По шкале SCL-90-R большинство исследованных препаратов проявило также анксиолитическую активность. Под влиянием лечения во всех группах, включая группы плацебо, отмечали редукцию тревожности от Д0 к Д7 и далее, к Д15. При объективной оценке транквилизирующих свойств препаратов по шкале тревожности Гамильтона только метапрот и метапрот плюс выявили значимую анксиолитическую активность как в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$), так и в сравнении с первым днем исследования (Д0, $p < 0,05$). Остальные препараты не проявляли

статистически значимых анксиолитических свойств. Мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс достоверно увеличивались показатели кратковременной памяти по А.Р. Лурия в сравнении с группой контроля (плацебо). Наиболее значимые показатели повышения двигательной работоспособности по теппинг-тесту регистрировали в группах, получавших рибоксин, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Максимальные значения из всех групп были после лечения цитофлавином, в меньшей степени рибоксином, и далее, метапротом и метапротом плюс. Не было получено достоверного эффекта в сравнении с контролем (плацебо) в группах, получавших эмоксипин и рибоксин. Наконец, по показателям шкал общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I [18] все исследованные препараты выявили антиастеническое действие. Максимальные значения регистрировали к Д15, при этом наиболее активны по шкале CGI-S были метапрот, метапрот плюс, цитофлавин и рибоксин, в меньшей степени мексидол и эмоксипин. По шкале CGI-I препараты показали приблизительно равную противоастеническую активность. При этом препараты метаболического типа действия обладали хорошей переносимостью и практически не проявляли нежелательных (побочных) эффектов.

В целом, полученные данные совпадают с высказанным нами ранее [6, 15] мнением, что наличие в молекуле метаболического препарата янтарной кислоты в виде сукцината-радикала или же как смесь с основным действующим веществом может изменять спектр фармакологической активности базового соединения. При этом нельзя утверждать, что активность препарата усиливается, она может не меняться по одному направлению, например, антигипоксической активности, но усиливаться по другому направлению, например, мнемотропному или антиастеническому. И полученные результаты являются тому подтверждением. Не во всех тестах выявлена более высокая антиастеническая активность у сукцинатсодержащих препаратов в сравнении с сукцинатнесодержащими соединениями, но в целом, сукцинатсодержащие препараты демонстрировали более стабильные положительные результаты. Это отразилось и при оценке показателей ПОЛ и активности антиокислительных систем в качестве маркеров динамики лечения, пострадавших с сочетанной травмой. Согласно этим данным, наибольшую активность проявляли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это эмоксипин/мексидол и метапрот/метапрот плюс по показателям снижения ПОЛ и цитофлавин, метапрот и метапрот плюс – по активности антиокислительных систем.

Выводы

1. Астенические расстройства возникают у разных категорий больных и пострадавших и в большинстве своем проявляются астено-депрессивным, тревожно-астеническим и астено-эйфорическим (суб)клиническими вариантами.
2. Сравнение клинической эффективности сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов у пострадавших с сочетанными травмами выявляет их антиастеническое действие, которое становится заметным уже к исходу первой недели терапии (Д7), усиливаясь к концу лечения (Д15).
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

Литература (references)

1. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Ващенко В.В., Супрун Т.Ю. Объективная оценка тяжести травм // Военно-медицинский журнал. – 1996. – №10. – С. 25-34. [Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Vaschenkov V.V., Suprun T.Y. *Voенno-meditsinskii zhurnal*. Military Medical Journal. – 1996. – N10. – P. 25-34. (in Russian)]
2. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С. 30-33. [Dubinina E.E., Sal'nikova L.A., Efimova L.F. *Laboratornoe delo*. Laboratory points. – 1983. – N10. – P. 30-33. (in Russian)]

3. Костов Ф.Ф., Родичкин П.В., Бузник Г.В. и др. Методика профилактики донозологических проявлений реактивной астении у спортсменов // Вестник психотерапии. – 2020. – №73(78). – С. 100-109. [Kostov F.F., Rodichkin P.V., Buznik G.V. I dr. *Vestnik psichoterapii*. Gerald of Psychotherapy. – 2020. – N73(78). – P. 100-109. (in Russian)]
4. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 374 с. [Luriya A.R. *Osnovy neiropsichologii*. Basis of neuropsychology. – Moscow: MGU Publ. House, 1973. – 374 p. (in Russian)]
5. Лытаев С.А., Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики. – СПб: Элби-СПб, 2008. – 320 с. [Lytayev S.A., Ovchinnikov B.V., Diakonov I.F. *Osnovy klinicheskoi psichologii I meditsinskoi psichodiagnostiki*. Basis of clinical psychology and medical psychodiagnosics. St. Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 320 p. (in Russian)]
6. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С.17-30. Doi: 10.7816/RCF17117-30. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. V.17, N1. – P. 17-30. Doi: 10.7816/RCF17117-30 (in Russian)]
7. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб., 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
8. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона // Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 183 – 187. [Putilina F.E. *Metody biochimicheskikh issledovaniy*. Methods of biochemical studies / Ed. by M.I. Prohorova. – Leningrad: LGU, 1982. – P.183-187. (in Russian)]
9. Родичкин П.В., Костов Ф.Ф., Бузник Г.В. Эмоциональная устойчивость как фактор профилактики астении у спортсменов высокого класса // Теория и практика физич. культуры. – 2015. – №10. – С.39-42. [Rodichkin P.V., Kostov F.F., Buznik G.V. *Teoriya I praktika fizicheskoi kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2015. – N10. – P.39-42. (in Russian)]
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63 – 64. [Stal'naya I.D. *Sovremennye metody v biohimii*. Modern methods in biochemistry / Ed. By V.N. Orehovich. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.63-64. (in Russian)]
11. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66 – 68. [Stal'naya I.D., Girishvili T.G. *Sovremennye metody v biohimii*. Modern methods in biochemistry / Ed. By V.N. Orehovich. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)]
12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб., 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guidline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)]
13. Фирилева Ж.Е., Родичкин П.В., Бузник Г.В. Физическая реабилитация и фармакотерапия когнитивных функций и астенических расстройств у пациентов, перенесших инсульт // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 87-92. [Firilyeva Z.E., Rodichkin P.V., Buznik G.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 87-92. (in Russian)]
14. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – St. Petersburg: VMA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
15. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 456 с. [Shabanov P.D. *Psichofarmakologiya*. Psychopharmacology. – St. Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 456 p. (in Russian)]
16. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-дизаацклопропана // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. – Т.16, №2. – С.5-14. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 5-14. (in Russian)]
17. Шамрей В.К., Курпатов В.И., Хабаров И.Ю., Шабанов П.Д. Клиническое применение тенотена в качестве анксиолитического и антиастенического средства // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, №1-2. – С. 1212-1219. [Shamrei V.K., Kurpatov V.I., Khabarov I.Y., Shabanov P.D. *Psichofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2006. – V.6, N1-2. – P. 1212-1219. (in Russian)]

18. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Journal of Social and Medical Psychology. – 1959. – V.32. – P. 50-55.
20. Hartz A., Bentler S., Watson D. Measuring fatigue severity in primary care patients // Journal of Psychosomatic Research. – 2003. – V.54, N6. – P. 515-521.
21. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-535.
22. Kaya A., Akgöl G., Gülkesen A. et al. Cerebral blood flow volume using color duplex sonography in patients with fibromyalgia syndrome // Archive of Rheumatology. – 2018. – V.33, N1. – P. 66-72.
23. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // CNS Drug Review. – 2001. – V.7, N4. – P. 471-481.
24. Milovanova O.A., Astanina S.Y. Treatment of asthenoneurotic disorders in children // Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2016. – V.116, N12. – P. 112-113.
25. Neumeister B. Virale Infektionen // Klinikleitfaden Labordiagnostik. – 2015. – P. 617-677.
26. Shabanov P.D., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16.
27. Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Greenblatt D.J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation // Archives of General Psychiatry. – 1990. – V. 47. – P. 899-907.
28. Rousseau M.-C., Baumstarck K., Billette de Villemeur T., Auquier P. Evaluation of quality of life in individuals with severe chronic motor disability: A major challenge // Intractable and Rare Diseases Research. – 2016. – V.5, N2. – P. 83-89.
29. Schaffler K., Wolf O.T., Burkart M. No benefit adding eleutherococcus senticosus to stress management training in stress-related fatigue/weakness, impaired work or concentration, a randomized controlled study // Pharmacopsychiatry. – 2013. – V. 46, N5. – P. 181-190.
30. Schuppner R., Maehlmann J., Dirks M. et al. Neurological Sequelae in Adults after E coli O104:H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome // Medicine (Baltimore). – 2016. – V. 95, N6. – P. e2337.
31. Van der Schaaf M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // BMC Psychiatry. – 2015. – V. 15. – P. 144.
32. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // Health Psychology Open. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614.
33. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies // Diagnostics (Basel). – 2019. – V.9, N4. – P. 124.
34. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2012. – V. 112, N12. – P. 86-90.
35. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Aerospace and environmental medicine. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
36. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. E-mail: pdshabanov@mail.ru