

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНЫХ ТЕСТОВЫХ ДОЗ И ОБЪЕКТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАДАСТЕНА И ПЛАЦЕБО У БОЛЬНЫХ НЕВРАСТЕНИЕЙ

М. А. Реутова, С. А. Сюняков, Т. С. Сюняков, О. А. Дорофеева,
Л. Э. Маметова, Г. Г. Незнамов¹

Изучена субъективная оценка больными неврастенией действия препарата ладастен при однократном (50 мг) применении в сравнении с плацебо. Проведен анализ соотношений показателей субъективной оценки с личностно-типологическими характеристиками, психопатологическими и психофизиологическими параметрами состояния больных, особенностями терапевтического действия и эффективностью препарата при длительном применении. Выявлена хорошая переносимость препарата, сопоставимая с плацебо. Установлено отсутствие зависимости основных параметров субъективной оценки однократной дозы ладастена от личностно-типологических особенностей больных. Выявлены корреляции с рядом психопатологических и психофизиологических характеристик до начала терапии, основными эффектами препарата и его эффективностью при длительном применении, в отличие от плацебо, субъективная оценка действия которого зависела от личностных особенностей.

Ключевые слова: субъективная оценка, ладастен, плацебо, неврастения, эффективность

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время становится все более очевидным, что комплексная оценка терапевтического действия и эффективности психотропных средств является многогранным и сложным паттерном, отражающим их фармакологические свойства, реализующиеся при взаимодействии с системами организма, определяющими индивидуальную вариабельность фармакологического ответа, а также субъективное восприятие больными объективных проявлений действия препаратов [22, 31, 36].

При этом, в последние годы субъективной оценке больными действия психотропных средств придается все более важное значение в связи с тем, что субъективный фактор в значительной степени влияет на терапевтические результаты применения психофармакологических препаратов [3, 10, 28].

Проблема субъективной оценки психотропных средств с теоретических позиций разрабатывается в следующих основных направлениях:

определение прогностической значимости показателей субъективной оценки (особенно действия однократных доз препаратов или их применения в первые дни лечения) и возможности их использования в качестве предикторов эффективности терапии [23, 33];

выяснение роли субъективного фактора в реализации фармакологической активности психотропных

препаратов и соотношения субъективного и объективного компонентов в их действии [2, 3];

определение связи субъективной оценки больными действия препаратов с их объективными свойствами, фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами [22, 34].

С этих позиций данные субъективной оценки, по существу, становятся одной из важных характеристик психотропных средств, отражающей определяемые в экспериментальных и клинических условиях их сигнальные свойства и интероцептивные эффекты, зависящие от особенностей биологической активности и механизмов действия препаратов [9, 30, 32].

Несомненный интерес представляет изучение субъективной оценки больными действия новых психотропных препаратов для исследования дополнительных характеристик их фармакологических свойств при терапевтическом применении.

Целью настоящей работы являлся анализ субъективной оценки больными неврастенией нового антиастенического средства ладастена, обладающего сочетанием стимулирующего и анксиолитического эффектов, в сравнении с плацебо для исследования ее зависимости от личностно-типологических особенностей больных, клинической картины заболевания, объективных характеристик фармакологических свойств препарата и терапевтической эффективности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ладастен является производным адамантана — N-(2-адамантил)-N-(пара-бромфенил)амин, сочетает в спектре фармакологической активности психостиму-

¹ Лаборатория клинической психофармакологии (зав. — проф. Г. Г. Незнамов) НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

лирующий, анксиолитический, актопротекторный и иммуностимулирующий эффекты. Психостимулирующее действие реализуется за счет угнетения обратного захвата дофамина и серотонина, активации высвобождения дофамина и его синтеза. Ладастен увеличивает экспрессию гена тирозингидроксилазы [4–6, 13]. Восстанавливает связывающую способность ГАМК_A-рецептора в бензодиазепиновом участке, нарушаемую при стрессе, снижает экспрессию гена, контролирующего синтез ГАМК-транспортера, осуществляющего обратный захват нейромедиатора, с чем связан анксиолитический эффект препарата [4, 21]. Актопротекторное действие ладастена осуществляется с помощью пептидергических механизмов, антиоксидантного и антирадикального действия, защитного влияния на митохондриальные мембраны, неконкурентного антагонизма с NMDA-рецепторами [8, 12]. Иммуностимулирующее действие обусловлено стимуляцией клеточно-опосредованной иммунной реакции гиперчувствительности замедленного типа, обеспечивающей клеточный противоинфекционный иммунитет, а также ускорением созревания лимфоцитов (стимуляция превращения предшественников Т-лимфоцитов в их зрелые формы) и снижением индукции Т-супрессоров, препятствуя реализации супрессорной активности Т-лимфоцитов, и активацией антителообразующей функции В-лимфоцитов. Ладастен предотвращает Fas-зависимый апоптоз активированных Т-лимфоцитов за счет своего антирадикального действия [4, 12].

Исследование выполнено в клинических отделениях ГБУ Психиатрической клинической больницы № 12 Департамента здравоохранения Москвы, являющейся клинической базой НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, в соответствии с принципами GCP по стандартизованному протоколу, с разрешением Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации и одобрением Комитета по этике.

Дизайн исследования включал скрининговую фазу с 7-дневным “wash-out” периодом для больных, ранее принимавших психотропные препараты; изучение действия однократной тестовой дозы ладастена (50 мг) или плацебо (1 таблетка) и курсового применения ладастена (в суточной дозе 100 мг, разделенной на 2 приема) или плацебо (2 таблетки в сутки). Контрольными периодами исследования являлись 1, 3, 24 часа после однократного приема и 3, 7, 14-й дни курсовой терапии. Данное исследование выполнено в рамках клинического изучения ладастена в сравнении с плацебо, основные результаты которого опубликованы ранее [15].

Исследование проводили с использованием методик СМЛ [18] и ЛОБИ [11] для характеристики личностных особенностей больных и типа их отношения к болезни; шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) [27] для исключения больных с депрессией. Действие однократных тестовых доз препарата и плацебо изуча-

лось с использованием методики оценки действия однократной дозы препарата [17, 34], теста дифференцированной оценки состояния САН, используемого для субъективной оценки самочувствия, активности, настроения [7], шкалы Спилбергера-Ханина, ориентированной на определение уровня реактивной (ситуационной) тревожности [19], методики субъективной оценки действия препаратов [34]. Для оценки терапевтической динамики состояния больных, помимо указанных выше методик, использовали: шкалу оценки выраженности симптоматики, составленную на основе “Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами” [1], шкалу субъективной оценки выраженности астении (MFI-20), визуальную аналоговую шкалу астении (ВАШ-А), позволяющие получить количественную оценку субъективной тяжести астенического состояния [16, 35], шкалу тревоги Гамильтона (HAM-A), позволяющую провести количественную оценку степени выраженности тревоги [26], шкалу скринингового исследования когнитивных способностей J. W. Jacobs’a (CCSE), состоящую из батареи тестов, оценивающих когнитивные функции [29]. Для оценки эффективности терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI) [25]. Кроме того, на всех этапах исследования проводили оценку психофизиологического состояния с помощью компьютерной методики.

Субъективную оценку действия ладастена и плацебо больные проводили через 3 ч после приема препаратов с использованием стандартизованной методики [34]. Основными параметрами методики субъективной оценки однократной дозы являлись: переносимость препарата; желание продолжить прием препарата. Использовался также суммарный показатель этих параметров, являющийся интегральной субъективной характеристикой действия препарата. Выраженность каждого показателя оценивалась в баллах от – 11 до + 11 (от максимально негативной до максимально позитивной оценки). Кроме того, оценивалось активирующее и успокаивающее действие препарата (0 – 11 баллов)

В исследованиях участвовали 30 больных с психогенными тревожно-астеническими расстройствами, соответствующими критериям “Неврастении” (F 48.0) по МКБ-10 без сопутствующей депрессивной, соматической и неврологической патологии в возрасте от 18 до 50 лет. Критериями включения в исследование являлись: выраженность астении по шкале субъективной оценки астении (MFI-20) более 50 баллов, по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) — более 5 баллов, выраженность тревоги по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) не более 18 баллов.

На этапе скрининга все больные были рандомизированы методом последовательных номеров с использованием таблицы случайных чисел распределения вариантов лечения по чётности рангов с распределением

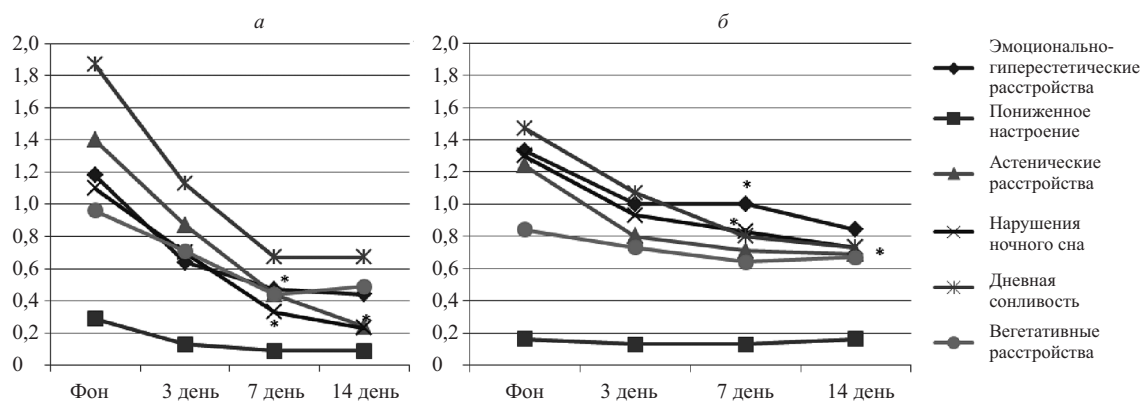


Рис. 1. Терапевтическая динамика психопатологической симптоматики отражающей основные эффекты ладастена (а) и плацебо (б) у больных неврастений.

По оси абсцисс — дни терапии; по оси ординат — баллы по шкалам.

* — достоверность различий между ладастеном и плацебо по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$.

в 2 терапевтические группы по 15 больных в каждой. 1-я группа больных (11 женщин и 4 мужчины, средний возраст $34,2 \pm 8,36$ года) получала ладастен, 2-я группа (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст $39,4 \pm 12,99$ года) — плацебо. Возраст начала заболевания в 1-й группе составлял $33,93 \pm 8,27$ лет, во 2-й — $39,13 \pm 13,17$ лет; длительность заболевания составила $16,8 \pm 10,92$ и $16,2 \pm 9,22$ недель, соответственно. По основным клинико-демографическим показателям сформированные группы оказались сопоставимыми.

У всех больных состояние определялось астеническим синдромом с быстрой истощаемостью, чувством усталости, ощущением физической или психической слабости, трудностью концентрации внимания, рассеянностью. Выраженность астении по шкале MFI-20 оценивалась в $68,56 \pm 13,24$ балла (1-я группа — $72,33 \pm 12,06$ балла, 2-я группа — $64,8 \pm 13,69$ балла), по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) — составляла $72 \pm 14,99$ баллов (1-я группа — $75,2 \pm 14,87$ балла, 2-я группа — $68,77 \pm 14,91$ балла). Когнитивные расстройства по шкале Jacobs'a были не резко выражены — $28,20 \pm 0,58$ балла и $28,13 \pm 0,48$ балла, соответственно.

Наряду с астеническими проявлениями у больных отмечались гиперестетические нарушения различной степени выраженности — тревога, чувство беспокойства, внутреннее напряжение, эмоциональная лабильность с легко возникавшими реакциями раздражения, повышенная чувствительность к громким звукам и яркому свету. Выраженность тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А) составила у больных 1-й группы — $13,2 \pm 1,27$ баллов, 2-й группы — $11,6 \pm 1,08$ баллов.

Кроме указанных проявлений заболевания, у 22 больных наблюдались трудности засыпания, сопровождавшегося тревожным “прокручиванием в голове” событий прошедшего дня и поверхностный с частыми пробуждениями ночной сон. Отсутствие чувства отдыха после ночного сна, утренняя сонливость отмечалась

у 12 больных. У всех больных выявлялись сомато-вегетативные нарушения, выраженные в большей или меньшей степени (потливость, головные боли, сухость во рту, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, боли в позвоночнике, в области сердца, головокружение). Показатель шкалы депрессии Гамильтона по общему депрессивному фактору до начала исследования составил $2,26 \pm 1,33$ балла (в 1-й группе — $2,46 \pm 1,35$ баллов, во 2-й группе — $2,06 \pm 1,27$ баллов), что свидетельствует об отсутствии у включенных в исследование больных указанных нарушений.

Структура психопатологического состояния больных, сочетающая собственно астенические и тревожные нарушения, являлась адекватной для реализации основных эффектов ладастена-стимулирующего и анксиолитического.

Полученные результаты обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев Уилкоксона, Манна-Уитни и Хи-квадрат, критерия Стьюдента и корреляционного анализа (коэффициент Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффект тестовой дозы ладастена проявлялся у всех больных, действие тестовых доз реализовывалось, как правило, через 30 – 90 мин после приема препарата и продолжалось около 3 – 6 ч. Изучение у каждого больного преобладающего эффекта тестовой дозы препарата, основанное на его интегральной оценке, показало, что преобладающими клинико-фармакологическими эффектами являлись активирующий — у 10 больных (66,7 %) и транквило-активирующий — у 5 больных (33,3 %). Эффект однократной дозы плацебо выявлялся у 10 из 15 больных. Формирование эффектов однократной дозы плацебо происходило постепенно, носило нестойкий ундулирующий характер, а их выраженность (интенсивность проявлений) была существенно меньшей, чем при действии ладастена. Преобладаю-

щими клинко-фармакологическими эффектами тестовой дозы плацебо являлись проявления активирующего — у 6 больных (40 %) или, реже, транквилизирующего действия — у 3 больных (20 %). У 1 больного определялся транквило-активирующий эффект (6,7 %).

Терапевтическое действие ладастена при курсовом применении выявлялось с первых дней. Оно характеризовалось сочетанием психостимулирующего и анксиолитического эффектов в виде антиастенического действия, повышения уровня бодрствования, настроения, редукции эмоционально-гиперестетических проявлений (тревоги, чувства внутреннего напряжения, раздражительности). Отмечались постепенная нормализация ночного сна с ослаблением нарушений засыпания, уменьшением числа ночных пробуждений (рис. 1, а).

Терапевтическое действие плацебо было менее выраженным с преобладанием стимулирующих влияний, что, видимо, объяснялось субъективными представлениями больных неврастенией об ожидаемом эффекте препарата. Анализируя изменения симптоматики у конкретных больных получавших плацебо, необходимо отметить ундулирующий их характер с эпизодическим усилением и ослаблением отдельных симптомов (рис. 1, б).

Наличие у ладастена психостимулирующего действия подтверждается позитивной статистически достоверной терапевтической динамикой показателей проявлений астении по шкалам MFI-20, ВАШ-А и показателей “самочувствие”, “активность” и “настроение” по методике САН, проявляющейся на уровне достоверных значений, а анксиолитического — редукцией выраженности тревоги и ситуационной тревожности по шкалам тревоги Гамильтона и Спилбергера-Ханина. Под влиянием ладастена происходила позитивная динамика когнитивных расстройств (шкала Jacobs’a),

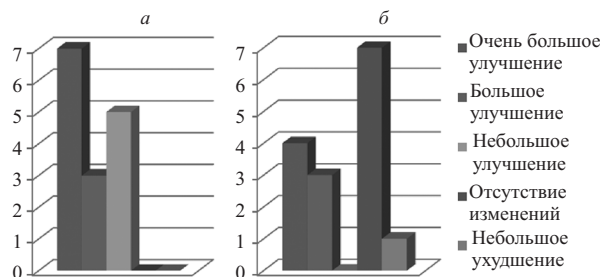


Рис. 2. Терапевтическая эффективность ладастена (а) и плацебо (б) по показателю “общее улучшение” шкалы общего клинического впечатления.

По оси абсцисс — выраженность улучшения, по оси ординат — количество больных.

достигаемая за счет улучшения концентрации внимания, уменьшения рассеянности (табл. 1). Проявления стимулирующего и анксиолитического действия плацебо проявилось в позитивной динамике показателей астении по шкалам MFI-20, ВАШ-А и показателей “самочувствие” и “активность” методики САН на уровне достоверных значений, а анксиолитического действия — незначительной редукцией выраженности тревоги и ситуационной тревожности по шкалам тревоги Гамильтона и Спилбергера-Ханина (табл. 2).

Обращает на себя внимание большая выраженность действия ладастена по сравнению с плацебо, особенно по методикам объективной характеристики действия препаратов: НАМ-А, Jacobs’a.

Терапевтическая эффективность ладастена и плацебо существенно отличалась (с достоверностью различий при $p = 0,002$). К 14-му дню у всех пациентов, принимавших ладастен ($n = 15$), наблюдалось клинически значимое улучшение состояния (рис. 2), двукратно превышая соответствующий показатель при применении плацебо (у 7 пациентов отмечалось улуч-

Таблица 1. Динамика показателей выраженности астении (шкалы MFI-20, ВАШ-А), самооценки самочувствия, активности, настроения (методика САН), выраженности тревоги (шкала Гамильтона), ситуационной тревожности (тест Спилбергера-Ханина) и суммарного балла по шкале скрининговых способностей Jacobs’a у больных с тревожно-астеническими расстройствами при курсовой терапии ладастеном ($M \pm \sigma$)

Показатели	Дни терапии			
	Фон	3-й день	7-й день	14-й день
Выраженность астении по шкале MFI-20	72,33 ± 3,11	62,00 ± 5,05**	54,00 ± 5,56**	52,00 ± 4,78**
Выраженность астении по шкале ВАШ-А	75,28 ± 3,85	58,11 ± 5,78**	44,89 ± 5,61**	34,50 ± 5,58**
САН				
Самочувствие	30,93 ± 2,57	38,80 ± 3,85*	45,93 ± 4,14**	46,60 ± 3,60**
Активность	32,67 ± 3,06	40,60 ± 4,04*	45,27 ± 4,62**	45,33 ± 4,05**
Настроение	41,00 ± 3,86	44,73 ± 3,26	50,80 ± 3,50**	50,73 ± 3,40*
Выраженность тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А)	13,20 ± 1,27	9,40 ± 1,35**	7,47 ± 1,16**	6,53 ± 0,97**
Ситуационная тревожность по шкале Спилбергера-Ханина	49,47 ± 2,95	44,60 ± 2,89	40,33 ± 3,28*	40,80 ± 2,88*
Суммарный балл по шкале Jacobs’a	28,20 ± 0,58	—	29,13 ± 0,26*	29,33 ± 0,25*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с фоновыми значениями.

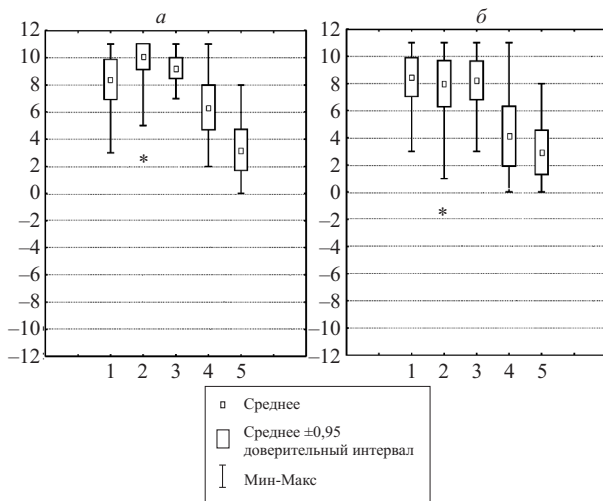


Рис. 3. Субъективная оценка больными неврастенией действия однократных доз ладастена (*а*) и плацебо (*б*).

По оси абсцисс — параметры субъективной оценки; по оси ординат — баллы по шкале.

* — достоверность различий между ладастеном и плацебо по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$. 1 — переносимость, 2 — желание продолжить прием препарата, 3 — суммарный показатель (1 + 2), 4 — активирующее действие, 5 — успокаивающее действие.

шение, у 8-“изменений нет”, “небольшое ухудшение состояния”).

Проведенный ранее анализ показал, что у ладастена отсутствуют побочные эффекты, принципиально отличающие его от плацебо [15].

Субъективная оценка действия тестовых доз ладастена и плацебо

Приведенные на рис. 3 результаты субъективной оценки действия однократных тестовых доз ладастена свидетельствуют о том, что по переносимости и жела-

нию продолжить лечение этим препаратом выявляются высокие значения, превосходящие таковые для бензодиазепинов у больных с тревожными расстройствами [17]. Важно отметить, что по субъективной оценке ладастен при однократном применении обладает сопоставимой с плацебо хорошей переносимостью и достоверно превосходит его по показателю “желание продолжить прием препарата”. Эти данные представляются важными с позиций гипотетических представлений о том, что желание продолжить терапию препаратом прежде всего определяется соответствием спектра его действия особенностям состояния больных [17]. Установлена большая выраженность субъективно оцениваемого активирующего действия ладастена по сравнению с плацебо, не достигающая степени достоверности, и сопоставимость их анксиолитического эффекта (рис. 3).

Соотношение субъективной оценки больными неврастенией действия однократных доз ладастена и плацебо с личностными особенностями, клинической картиной заболевания, особенностями терапевтической динамики психопатологической симптоматики и эффективностью терапии

Известно, что особенности реализации свойств психотропных препаратов и проявления их терапевтического действия в значительной мере определяются структурой психопатологических нарушений, при которых они применяются (“мишенью” терапевтического воздействия) [24], а при использовании психостимуляторов и анксиолитиков также зависят от личностно-типологических характеристик больных [14, 20, 31]. В соответствии с представлениями о том, что субъективная оценка действия препаратов является отражением объективных параметров фармакологического эффекта [22], ее показатели при оценке больны-

Таблица 2. Динамика показателей выраженности астении (шкалы MFI-20, ВАШ-А), самооценки самочувствия, активности, настроения (методика САН), выраженности тревоги (шкала Гамильтона), ситуационной тревожности (тест Спилберга-Ханина) и суммарного балла по шкале скрининговых способностей Jacobs’a у больных с тревожно-астеническими расстройствами при курсовой терапии плацебо (M ± σ)

Показатели	Дни терапии			
	Фон	3-й день	7-й день	14-й день
Выраженность астении по шкале MFI-20	64,80 ± 3,54	55,40 ± 4,19*	51,07 ± 4,23**	48,27 ± 4,96**
Выраженность астении по шкале ВАШ-А	68,67 ± 3,87	56,22 ± 7,48	49,50 ± 7,12**	42,22 ± 7,99**
САН				
Самочувствие	36,80 ± 3,33	41,20 ± 4,14	47,33 ± 3,27*	46,93 ± 3,69*
Активность	38,60 ± 3,12	42,67 ± 3,48*	48,00 ± 2,43**	47,07 ± 3,34**
Настроение	43,40 ± 3,30	44,53 ± 3,25	44,93 ± 3,99	48,00 ± 4,01
Выраженность тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А)	11,60 ± 1,08	10,53 ± 1,66	10,00 ± 2,08*	9,33 ± 2,19*
Ситуационная тревожность по шкале Спилберга-Ханина	52,60 ± 2,70	43,13 ± 3,41**	41,93 ± 2,90**	41,80 ± 3,18*
Суммарный балл по шкале Jacobs’a	28,13 ± 0,48	—	28,47 ± 0,39	28,40 ± 0,46

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с фоновыми значениями.

ми неврастенией однократных доз ладастена и плацебо сопоставлялись с показателями личностно-типологических особенностей больных, структурой их психического состояния, терапевтическим действием и эффективностью препаратов при длительном применении (табл. 2 и 3).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии зависимости основных показателей субъективной оценки больными тестовой дозы ладастена (переносимость и желание продолжить его прием) от личностно-типологических особенностей. Но выявлены корреляции субъективной оценки больными основных эффектов препарата с отдельными личностными параметрами: активирующего действия с эйфорическим типом отношения к болезни, успокаивающего — с чертами импульсивности, показателями мужественности/женственности (тест СМИЛ), ипохондрическим типом отношения к болезни. По существу эти результаты соответствуют данным проведенных ранее исследований о преобладании в действии ладастена анксиолитического эффекта у неустойчивых к стрессу, мнительных больных и психостимулирующего — у противоположных по личностному складу лиц [14]. Важно отметить выявленную зависимость субъективной переносимости и желания продолжить лечение препаратом от психического и психофизиологического состояния больных до начала терапии. Обнаружена прямая

взаимосвязь показателя переносимости с выраженностью астенических расстройств и уровня бодрствования, желания продолжить прием препарата с показателями распределения и устойчивости внимания. С дневной сонливостью выявлена прямая корреляция суммарного показателя субъективной оценки (переносимость + желание продолжить прием препарата). Полученные данные позволяют полагать, что общая направленность к более высоким значениям субъективной оценки больными неврастенией действия тестовых доз ладастена соотносится с большей выраженностью астенических расстройств. Таким образом, по результатам субъективной оценки косвенно подтверждается соответствие спектра фармакологической активности ладастена и неврастении как “мишени” терапевтического воздействия.

Установлена корреляция субъективно оцениваемого анксиолитического действия препарата и показателей внимания (объема и устойчивости). Установлена прямая корреляция субъективной оценки переносимости ладастена и суммарного показателя действия однократной дозы препарата с его стимулирующим действием при длительном применении. С прогностических позиций представляют интерес данные о прямой связи субъективной оценки успокаивающего действия препарата при однократном приеме с его анксиолитическим действием при длительном применении и дина-

Таблица 3. Соотношение субъективной оценки больными эффекта ладастена при однократном применении с личностно-типологическими параметрами, психическим и психофизиологическим состоянием, динамическими характеристиками терапевтического действия и эффективностью

Методики		Показатели методик	Показатели субъективной оценки				
			Переносимость	Желание продолжить прием препарата	Суммарный показатель	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ФОН	СМИЛ	Импульсивность					+ 0,64*
		м/ж черты					+ 0,57*
	ЛОБИ	Ипохондрический					+ 0,69**
		Эйфорический				+ 0,57*	
	Шкала оценки выраженности симптоматики	Астенические расстройства	+ 0,62**				
		Дневная сонливость	+ 0,59*		+ 0,61**		
ПФ	Рвн		+ 0,51*				
	ОВ					+ 0,53*	
	УВ		- 0,52*			+ 0,52*	
Терапевтическое действие препарата	Шкала оценки выраженности симптоматики	Антиастеническое действие	+ 0,61*		+ 0,56*		
		Психостимулирующее действие	+ 0,58*		+ 0,55*		
	Спилберге-ра-Ханина	Анксиолитическое действие					+ 0,55*
	ПФ	РВ					+ 0,66**
% РВ						+ 0,78**	
Шкала общего клинического впечатления (CGI)		Тяжесть состояния			- 0,56*		
		Общее улучшение			+ 0,60*		

Примечание. Здесь и в табл. 4 приведены значения коэффициента корреляции с достоверностью * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$. ПФ — психофизиологические параметры, ОВ — объем внимания, УВ — устойчивость внимания, Рвн — распределение внимания, РВ — реакция выбора, % РВ — доля ошибок в реакции выбора, ВПДР — время простой двигательной реакции.

Таблица 4. Соотношение субъективной оценки больными эффекта плацебо при однократном применении с личностно-типологическими параметрами, психическим и психофизиологическим состоянием, динамическими характеристиками терапевтического действия и эффективностью

Методики		Показатели методик	Показатели субъективной оценки				
			Переносимость	Желание продолжить прием препарата	Суммарный показатель	Активирующее действие	Успокаивающее действие
ФОН	СМИЛ	Пессимистичность	- 0,57*		- 0,56*		
		Эмоциональная лабильность			- 0,63*		
	ЛОБИ	Паранойяльный	+ 0,57*				
		Сенситивный					+ 0,56*
	Шкала оценки выраженности симптоматики	Вегетативные нарушения		- 0,51*			
ПФ	ВПДР				- 0,56*		
Терапевтическое действие препарата	Шкала оценки выраженности симптоматики	Анксиолитическое действие				+ 0,72**	
		Антиастеническое действие				+ 0,61**	
		Гипнотическое действие				+ 0,58*	
	Шкала тревоги Гамильтона (НАМ-А)	Анксиолитическое действие				+ 0,52*	
	Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А)	Психостимулирующее действие				+ 0,67**	
Шкала общего клинического впечатления (CGI)		Тяжесть состояния				- 0,69**	
		Общее улучшение				+ 0,73**	

микой скорости и точности выполнения реакции выбора. Важным является обнаружение достоверных корреляций суммарного показателя субъективной оценки с эффективностью курсовой терапии ладастеном, свидетельствующее о ее предикционной значимости для прогнозирования последующей эффективности препарата у больных неврастенией.

Таким образом, основные параметры действия однократных тестовых доз ладастена у больных неврастенией — переносимость, желание продолжить прием препарата и суммарный показатель не зависят от личностно-типологических особенностей больных, коррелируют с рядом параметров психического и психофизиологического состояния и соотносятся с проявлениями терапевтического действия и эффективности препарата при длительном применении.

В отличие от ладастена, субъективная оценка переносимости однократной дозы плацебо и суммарного показателя зависела от личностных характеристик больных с тенденцией к более низким оценкам у больных с эмоциональной лабильностью, пессимистичностью (тест СМИЛ) и прямой корреляцией переносимости с паранойяльным отношением к болезни. Выявлено, что субъективная оценка действия плацебо практически не зависит от структуры психопатологического и психофизиологического состояния больных до начала лечения, обнаружена корреляция лишь с выраженностью вегетативных расстройств. Установлена единичная взаимосвязь успокаивающего действия плацебо с временем простой двигательной реакции.

Не выявлено корреляции основных показателей субъективной оценки действия тестовой дозы плацебо с его терапевтическим действием при длительном применении. Установлено, что все терапевтические изменения состояния и эффективности лечения больных плацебо коррелируют с субъективной оценкой активирующего действия его тестовых доз, что, вероятно, отражает значимость неспецифической активации у плацебо-чувствительных больных.

ВЫВОДЫ

1. По субъективной оценке больными неврастенией действия однократных тестовых доз ладастен характеризует сопоставимая с плацебо переносимость и превышающее его показатели желание продолжить терапию препаратом.

2. Основные показатели субъективной оценки действия ладастена (переносимость, желание продолжить прием препарата) не зависят от личностных характеристик, а связаны с психическим и психофизиологическим состоянием больных, в отличие от плацебо, субъективная оценка действия которого обусловлена личностно-типологическими особенностями.

3. Выявлена прогностическая значимость параметров субъективной оценки больными неврастенией однократной дозы ладастена для реализации терапевтического действия и эффективности препарата при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, Г. М. Руденко, Г. Г. Незнамов и др., *Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами*, Москва (1984).
2. Р. В. Ахапкин, *Журн. психиатр. и психофармакот.*, **05(3)**, (2003).
3. В. И. Бородин, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (2009).
4. Ю. В. Вахитова, *Дис. д-ра биол. наук*, Москва (2006).
5. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67(4)**, 7 – 11 (2004).
6. Т. В. Грехова, Р. Р. Гайнетдинов, Т. Д. Красных и др., *Бюл. экспер. биол.*, № 3, 302 – 304 (1995).
7. В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, Н. П. Мирошников и др., *Вопр. психол.*, № 6, 141 – 145 (1973).
8. Н. Н. Золотов, С. А. Сергеева, С. С. Лосев, *тез. Докл. VI конф.*, Т. 1., Москва (1993), сс. 20 – 21.
9. Т. С. Калинина, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Москва (2008).
10. Н. Б. Лутова, А. В. Борцов, В. Д. Вид, *Журн. обозрение психиатр. и мед. психол. им. В. М. Бехтерева*, № 1, 7 – 9 (2007).
11. А. Е. Личко, Н. Я. Иванов, *Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 8, 1527 – 1530 (1980).
12. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгоградская медицинская академия, Волгоград (2001).
13. И. С. Морозов, Г. С. Пухова, Н. А. Абдулов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62(1)**, 11 – 14 (1999).
14. Г. Г. Незнамов, В. К. Бочкарев, С. А. Сюняков и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **71(4)**, 18 – 25 (2008).
15. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Е. С. Телешева и др., *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **109(5)**, 20 – 26 (2009).
16. Ю. В. Попов, *Журн. психиатр. и психофармакотер.*, **6(4)**, 194 – 196 (2004).
17. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев, *Феназепам: 25 лет в медицинской практике*, Наука, Москва (2007).
18. Л. Н. Собчик, *Введение в психологию индивидуальности*, Институт прикладной психологии, Москва (1977).
19. Ю. Л. Ханин, *Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Г. Д. Спилбергера*, Ленинград (1976).
20. Д. В. Чумаков, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2004).
21. М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68(3)**, 3 – 6 (2005).
22. A. G. Awad, *Annals of General Psychiatry*, **9** (Suppl 1), 61 (2010).
23. W. De Millas, M. Lambert, D. Naber, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **8(1)**, 131 – 136 (2006).
24. F. Freyhan, *Clinical and investigative aspects psychopharmacological frontiers*, London (1959).
25. W. Guy ECDEU, *Assesment Manual for Psychopharmacology, revised edition*, Rockville, Maryland (1976).
26. M. Hamilton, *Br. Soc. Med. Psychol.*, **32**, 50 – 55 (1959).
27. M. Hamilton, *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*, **6**, 278 – 296 (1967).
28. A. Hofer, G. Kemmler, U. Eder, M. Edlinger, M. Hummer, W. W. Fleischhacker, *J. Clin. Psychiatry.*, **65(7)**, 932 – 939 (2004).
29. J. W. Jacobs, M. R. Bernhard, F. Delgado, J. J. Strain, *Annals of Internal Medicine*, **86**, 40 – 46 (1977).
30. T. H. Kelly, W. W. Stoops, A. S. Perry, M. A. Prendergast, C. R. Rush, *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, **2(4)**, 227 – 260 (2003).
31. T. H. Kelly, G. Robbins, C. A. Martin, et al., *J. Psychopharmacol. (Berl)*, **189(1)**, 17 – 25 (2006).
32. S. Lelas, R. D. Spealman, J. K. Rowlett, *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, **8(3)**, 294 – 311 (2000).
33. P. R. May, T. Van Putten, C. Yale, et al., *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **162(3)**, 177 – 183 (1976).
34. G. G. Neznamov, V. K. Bochkarev, S. B. Seredenin, *Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs*, S. B. Seredenin, et al. (Ed.), Edinburgh: Graffham, 151 – 159 (1994).
35. E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. De Haes, *Journal of psychosomatic research*, **39(3)**, 315 – 325 (1995).

Поступила 20.04.11

SELF-EVALUATION OF SINGLE TEST DOSES AND OBJECTIVE INDICES OF LADASTEN VS. PLACEBO EFFICACY IN NEURASTHENIC PATIENTS

M. A. Reutova, S. A. Syunyakov, T. S. Syunyakov, O. A. Dorofeeva, L. E. Mametova, and G. G. Neznamov

Laboratory of Clinical Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315, Russia

Self-evaluation of the effect of single-dose (15 mg) ladasten administration versus placebo has been studied in patients with neurasthenia diagnosis. Relationships between self-evaluation parameters and personal features, psychopathological and psychophysiological parameters of patients, drug action characteristics, and course treatment effectiveness have been analyzed. Results suggest that the self-rated high tolerability of ladasten treatment is comparable with that of placebo. No relationships are found between the self-evaluated single-dose effects of ladasten and personal features of patients. Correlations of the self-estimations and some psychopathological and psychophysiological parameters before treatment, main drug effects, and overall course treatment effectiveness are revealed, whereas the self-evaluation of placebo effect was related to personal features.

Key words: Self-evaluation, ladasten, placebo, neurasthenia, drug efficacy