

А.М. Шутов, Е.В. Ефремова \*, А.А. Страхон

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», кафедра терапии и профессиональных болезней, г. Ульяновск

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

### Резюме

Коморбидность ухудшает КЖ, приводит к социальной дезадаптации, повышает смертность. Авторы работы задались целью изучить эффективность и переносимость препарата Афобазола у больных терапевтического профиля в условиях коморбидности. Обследовано 19 больных терапевтического профиля (4 мужчин и 15 женщин, средний возраст  $49,4 \pm 16,3$  года) с тревожными расстройствами со сроком наблюдения 6 недель. Оценивались коморбидность, эффективность и переносимость Афобазола. Полный курс терапии Афобазолом завершили все больные. Эффективная средняя суточная доза препарата составила 50 мг (от 30 до 60 мг/сут). В результате лечения Афобазолом происходит редукция тревожных расстройств, улучшается КЖ и когнитивные функции. Наблюдается удовлетворительная приверженность приёму препарата и хорошая переносимость Афобазола коморбидными больными.

**Ключевые слова:** коморбидность, тревожные расстройства, Афобазол.

### Abstract

Comorbidity degrades the quality of life, leads to social exclusion, increased mortality. The aim of this study was to investigate the efficacy and tolerability of the drug Afobazol in comorbidity patients of therapeutic profile. 19 patients of therapeutic profile with anxiety disorders (5 males and 14 females, mean age was  $49,4 \pm 16,3$  years) were studied during 6 weeks. Comorbidity, efficacy and tolerability of Afobazol were estimated. All patients completed the course. Effective average daily dose was 50 mg (30 to 60 mg/day). There were a reduction of anxiety disorders, improvement the quality of life and cognitive function after treatment of Afobazol. There was acceptable compliance to treatment of Afobazol. Afobazole was well-tolerated by patients. tolerability Afobazol comorbid patients.

**Key words:** comorbidity, anxiety disorders, Afobazol.

ИК — индекс коморбидности, КЖ — качество жизни.

В последние годы огромное значение уделяется наличию у больного сочетания нескольких патологических состояний, т.е. коморбидности [9, 11]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения определяют повышение распространённости и заболеваемости хроническими заболеваниями как глобальную эпидемию XXI века [12]. Учитывая высокую распространённость и растущее социальное бремя коморбидности, изучение данной проблемы становится приоритетной для отечественного здравоохранения [2].

Между тем в литературных источниках имеются данные о наличии аффективных расстройств, особенно тревожного и депрессивного спектра, у больных терапевтического профиля. Причём наличие депрессии и личностной тревожности у больных хроническими заболеваниями приводит к ухудшению самообслуживания и социальной реабилитации, усугубляет прогноз, снижает КЖ, увеличивает количество и продолжительности госпитализаций [5].

Учитывая, что для коморбидного больного характерна полипрагмазия, соотношение безопасности и эффективности препаратов для коррекции адаптивных расстройств становится обязательным условием для тактики лечения больных терапевтического профиля [2]. В результате многолетних клинических исследований оригинальный анксиолитик Афобазол зарекомендовал себя как оптимальный препарат для лечения тревожных расстройств больных с различной соматической патологией [4, 4]. Однако данных о применении Афобазола в комплексе лечения коморбидных больных недостаточно.

**Цель исследования:** изучение эффективности и переносимости препарата Афобазола у больных терапевтического профиля в условиях коморбидности.

### Материалы и методы

Обследовано 19 больных (14 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $49,4 \pm 16,3$  года) с тревожными рас-

\* Контакты. E-mail: lena\_1953@mail.ru. Телефон: (8422) 55-27-08

стройствами, находившихся на лечении в терапевтическом отделении ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Исследование представляет собой проспективное когортное исследование со сроком наблюдения 6 недель. Критериями исключения из исследования являлись: острые соматические состояния (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) в течение 2 месяцев до включения в исследование; наличие патологических аддикций (алкоголизм, наркомания), психической патологии (кроме расстройств тревожного спектра), выраженных когнитивных расстройств (деменция умеренной и тяжёлой степени выраженности), затрудняющих проведение психологического тестирования; беременность и кормление грудью.

Больным проведено общеклиническое обследование согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению соматической патологии. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в *табл. 1*.

Коморбидность больных с ХСН оценивали с помощью ИК Чарлсона (Charlson) [8]. Также для оценки степени тяжести коморбидности рассчитывалось общее количество нозологий на одного пациента.

Для оценки психологического статуса использовались валидные психологические методики: шкалы Цунга для самооценки депрессии и тревоги; шкала самооценки реактивной и личностной тревожности, разработанная Ч.Д. Спилбергером (C.D. Spielberger) и адаптированная Ю.Л. Ханиным (1983). Для многомерной оценки использовался опросник Мини-мульти (1968), представляющий сокращённый вариант ММПИ, для оценки когнитивных особенностей — краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), для оценки КЖ больных — опросник «SF-36» (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey). Приверженность больных терапии изучалась методом прямого опроса и полуструктурированного интервью, а также используя тест Мориски–Грина (1986).

Социальный статус больных определяли путём анкетирования и интервьюирования. Большая часть пациентов (17, 89,5%) имели высшее и среднее специальное образование и являлись городскими жителями (100%) Семейными на момент осмотра были 14 больных (73,7%), 18 (94,7%) пациентов являлись работающими, 2 (10,5%) имели инвалидность.

При оценке эффективности препарата использовали шкалу оценки тревоги Гамильтона (HAM-A), шка-

*Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных*

Параметры	N (%)
<b>Всего больных</b>	19
<b>Женщин</b>	14 (73,7)
<b>Мужчин</b>	5 (26,3)
<b>Возраст (M ± SD, годы)</b>	49,4 ± 16,3
<b>Продолжительность основного заболевания, годы</b>	6,5 ± 4,9 (1–15)
<b>Артериальная гипертензия</b>	12 (63,2)
<b>Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь)</b>	8 (20,7)
<b>Ишемическая болезнь сердца</b>	7 (36,8)
<b>Деменция</b>	7 (36,8)
<b>Патология опорно-двигательной системы (остеохондроз позвоночника)</b>	6 (31,6)
<b>Болезни желчного пузыря, поджелудочной железы (жёлчнокаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит, хронический панкреатит)</b>	6 (31,6)
<b>Хроническая болезнь почек (СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</b>	5 (26,3)
<b>Ожирение</b>	4 (21,1)
<b>Заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит)</b>	4 (21,1)
<b>Патология щитовидной железы (диффузно-узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит)</b>	4 (21,1)
<b>Сосудистые болезни (атеросклероз сосудов н/конечностей, варикозная болезнь)</b>	3 (15,8)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	3 (15,8)
<b>Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе</b>	2 (10,5)
<b>Заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма)</b>	2 (10,5)

ду общего клинического впечатления (CGI), по тяжести состояния (CGI-S) и динамике психического статуса (CGI-I). Критерием эффективности являлись редукция стартового суммарного балла НАМ-А на  $\geq 50\%$  во время завершающего визита. Терапию Афобазолом проводили рекомендуемыми суточными дозами с учётом индивидуальной переносимости. Переносимость Афобазола оценивали, используя информацию о нежелательных явлениях, спонтанных жалобах больных во время терапии, а также анализируя динамику соматического состояния больных.

Динамику состояния больного оценивали в ходе трёх визитов: 1-й визит — стартовая оценка, 2-й — через 1 неделю терапии, 3-й, завершающий, — на 6-й неделе терапии.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением компьютерного пакета Statistica for Windows 8.0. Данные представлены в зависимости от вида распределения в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение, а также в виде  $Me$  (ИКР), где  $Me$  — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль, если распределение отличалось от нормального. Достоверность различий между параметрами определяли с помощью параметрического критерия  $t$  Стьюдента для непарных переменных и непараметрического критерия Манна–Уитни; также рассчитывали  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Проводился однофакторный корреляционный анализ по Пирсону, при распределении, отличающемся от нормального, вычисляли коэффициент Спирмена.

## Результаты и обсуждение

ИК Чарлсона составил  $3,0 \pm 2,6$  балла. Среднее количество нозологий составило  $3,9 \pm 2,5$  на больного (от 1 до 10 нозологий). Характеристика сопутствующей патологии, учитываемой при подсчёте ИК, представлена в табл. 2.

Полный курс терапии Афобазолом завершили все больные. Эффективная средняя суточная доза препарата составила 50 мг (от 30 до 60 мг/сут). Исходный уровень тревоги по шкале НАМ-А составил  $33,8 \pm 7,2$  балла. Наблюдалась положительная связь между уровнем тревоги и коморбидностью больных ( $R = 0,46$ ,  $p = 0,004$ ). На фоне терапии наблюдалось достоверное снижение исходных баллов тревоги по шкале НАМ-А до  $24,4 \pm 3,9$  ( $p < 0,0001$ ) после 1-й недели лечения и до  $15,1 \pm 3,5$  ( $p < 0,0001$ ) на 6-й неделе после полного курса терапии. Кроме того, после курсового лечения Афобазолом снижались суммарные баллы по шкале общего клинического впечатления по тяжести состояния (CGI-S) до  $2,5 \pm 0,6$  балла, что соответствует интервалу между 2 баллами «пограничное состояние» и 3 баллами «лёгкие расстрой-

ства». По шкале общего клинического впечатления по динамике психического статуса (CGI-I) также наблюдалось снижение до  $2,3 \pm 0,6$  балла, что соответствует интервалу между 2 баллами «значительное улучшение» и 3 баллами «минимальное улучшение».

До начала терапии Афобазолом у исследуемых больных наблюдалось лёгкое тревожное расстройство, а у 6 (31,6%) — лёгкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Уровень депрессии возрастал с уровнем коморбидности больных ( $R = 0,50$ ,  $p = 0,02$ ). На фоне лечения Афобазолом наблюдалось достоверное снижение как уровня депрессии, так и уровня тревоги согласно шкалам для самооценки депрессии и тревоги Цунга (рис. 1).

Согласно данным шкалы самооценки реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга, исходно у 5 (26,3%) больных наблюдалась умеренная личностная тревожность, у 14 (73,7%) — высокая личностная тревожность, у 8 (42,1%) выявлена умеренная реактивная тревожность. При применении Афобазола достоверно снижались показатели личностной и реактивной тревожности по сравнению с исходными показателями как после 1-й недели терапии, так и после полного курса (рис. 2).

По данным исследований, проведённых в нашей клинике, наличие коморбидности приводит к закреплению дезадаптивных типов отношения к болезни, примитивных механизмов психологической защиты, неконструктивных копинг-стратегий, дистимной акцентуации, усилению ипохондрических, депрессивных реакций, дезадаптации, снижению мотивации у больных терапевтического профиля [3].

**Таблица 2.** Характеристика сопутствующей патологии больных, учитываемой при подсчёте ИК Чарлсона

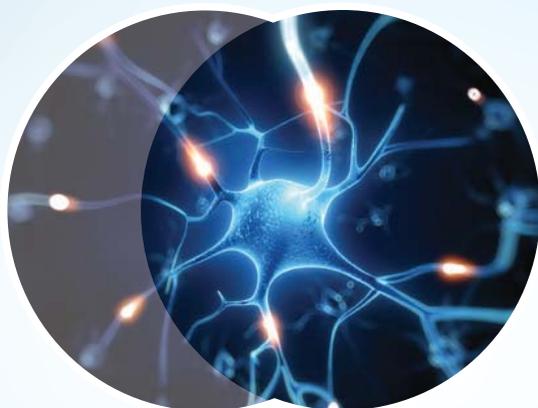
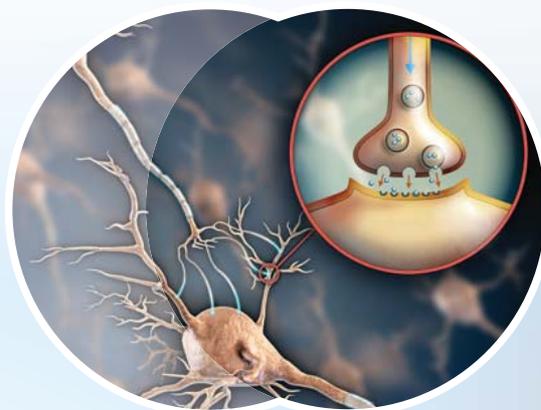
Параметры	N (%)
Хроническая сердечная недостаточность	10 (52,6%)
Деменция	7(36,8%)
Хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	5 (26,3%)
Язвенная болезнь	4 (21,1%)
Сахарный диабет 2 типа, в том числе с поражением органов-мишеней	3 (15,8%) 3 (15,8%)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	3 (15,8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2 (10,5%)
Хронические неспецифические заболевания лёгких	2 (10,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (5,3 %)
Умеренное поражение печени (вирусный гепатит в анамнезе)	1 (5,3%)

# АФОБАЗОЛ®

[www.afobazol.ru](http://www.afobazol.ru)

- **выраженное противотревожное,**
- **нейропротекторное и**
- **вегетостабилизирующее действия.**

Афобазол воздействует на  $\sigma_1$  (сигма) и МТ-1,3 (мелатониновые) рецепторы.\*



## **ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА\*ОПОСРЕДОВАННЫЕ $\sigma_1$ (СИГМА)-РЕЦЕПТОРАМИ:**

- ✓ Афобазол запускает сигма-белки - «ремонтный комплект» нейрона
- ✓ Афобазол восстанавливает связывание медиатора торможения - ГАМК с рецепторами
- ✓ Афобазол тормозит избыточное высвобождение Глутамата - медиатора возбуждения

## **ЭФФЕКТЫ ЛИГАНДОВ МТ (МЕЛАТОНИНОВЫХ) -1,3 РЕЦЕПТОРОВ:**

- ✓ Восстановление циркадных ритмов
- ✓ Формирование поведенческих реакций
- ✓ Регуляция настроения



 Cerep

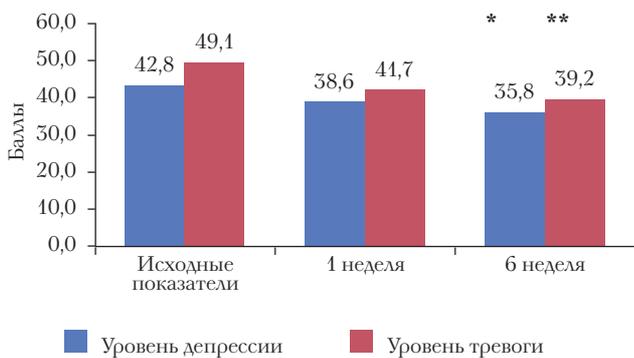
Данные по Афобазолу получены на основе радиолигандного анализа компанией «Сереп» Франция

Информация для медицинских специалистов. Подробную информацию смотрите в инструкции по применению

\* Cuevas J. Afobazole modulates neuronal response to ischemia and acidosis via activation of sigma-1 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Oct;339(1):152-60. Seredenin SB. Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect. Eksp Klin Farmakol. 2009 Jan-Feb;72(1). Seredenin SB. Interaction of afobazole with sigma1-receptors. Bull Exp Biol Med. 2009, 148:42-44 Monnet FP. Sigma-1 receptor as regulator of neuronal intracellular Ca2+: clinical and therapeutic relevance. Biol. Cell 2005 Dec;97(12):873

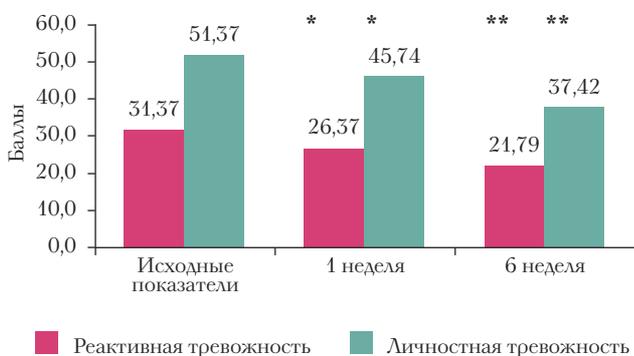
 OTC Pharm  
ОТИСИФАРМ

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»  
Рег.уд.: ЛС-000861 от 04.04.11 г.



Примечание: \* —  $p = 0,02$ , \*\* —  $p < 0,001$ .

**Рисунок 1.** Динамика показателей уровня депрессии и тревоги согласно шкалам для самооценки депрессии и тревоги Цунга



Примечание: \* —  $p = 0,02$ , \*\* —  $p = 0,001$ .

**Рисунок 2.** Динамика показателей реактивной и личностной тревожности согласно шкале Ч.Д. Спилбергера



Примечание: 1 — физическое функционирование, 2 — физическо-ролевое функционирование, 3 — интенсивность боли, 4 — общее состояние здоровья, 5 — жизненная активность, 6 — социальное функционирование, 7 — эмоционально-ролевое функционирование, 8 — психическое здоровье.

**Рисунок 3.** Усреднённый профиль КЖ больных до и после лечения Афобазолом

По результатам многомерной диагностики с использованием опросника Мини-мульти у исследуемых больных отмечалось повышение профиля по шкалам депрессии ( $58,9 \pm 15,9$  и  $57,7 \pm 14,5$  Т-баллов), шизоидности ( $61,7 \pm 10,1$  Т-баллов), психастении ( $62,2 \pm 11,1$  Т-баллов) с максимальным подъёмом по шкале ипохондрии ( $70,3 \pm 13,6$  Т-баллов), что характерно для ипохондрического синдрома. После курсового лечения Афобазолом достоверных различий между личностными профилями не выявлено. В литературе встречаются указания на меньшую эффективность препарата Афобазола для лечения панических и ипохондрических расстройств [4].

Профиль КЖ коморбидных больных до лечения Афобазолом оказался достоверно ниже, чем после проведённой терапии по шкале «психическое здоровье» ( $55,6 \pm 19,3$  и  $64,2 \pm 20,1$  балла соответственно,  $p = 0,01$ ) (рис. 3).

В литературе встречаются данные, указывающие, что коморбидность снижает КЖ и ограничивает способность к самообслуживанию больных терапевтического профиля [7]. Кроме того, некоторые исследователи указывают на негативное влияние тревожных и депрессивных расстройств на КЖ коморбидных больных как за счёт ограничения физического, так и эмоционального функционирования [6].

При проведении анализа когнитивных функций у 11 (57,9%) больных выявлены преддементные когнитивные нарушения, у 1 (5,3%) — деменция лёгкой степени выраженности. Исходный показатель по шкале MMSE составил  $26,4 \pm 1,9$  балла. После проведения терапии Афобазолом наблюдалось достоверное увеличение баллов по шкале MMSE до  $28,1 \pm 1,9$  балла ( $p = 0,001$ ).

Курс лечения Афобазолом завершили все больные. Побочные эффекты в виде головных болей возникли у 1 больного к концу 1-й недели приёма и нивелировались к завершению курса. Большинство больных (18, 94,7%) оценивали своё состояние после приёма Афобазола как «улучшение», 1 больной субъективно не отметил изменений своего эмоционального состояния. Приверженность приёму Афобазола наблюдалась у 11 (57,8%) пациентов. Несоблюдение врачебных рекомендаций объяснялось в 90% случаев забывчивостью и невнимательностью к приёму медикаментов. Наблюдалась обратная связь между уровнем приверженности приёму препаратов и нарушением памяти больных ( $R = -0,31$ ,  $p = 0,03$ ).

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии коморбидности на приверженность лечению. Рассматривается как положительное влияние коморбидных состояний (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия) на приверженность больных терапии, так и снижение приверженности лечению при коморбидных состояниях [2, 10].

## Выводы

В результате лечения Афобазолом происходит редукция тревожных расстройств у коморбидных больных, улучшается КЖ и когнитивные функции. Препарат обладает хорошей переносимостью и не приводит к усугублению соматической патологии. Наблюдается удовлетворительная приверженность лечению Афобазолом более чем у половины коморбидных больных. Таким образом, Афобазол является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных терапевтического профиля с высокой коморбидностью.



## Список литературы

1. *Аведисова А.С.* Афобазол — безопасный препарат для лечения тревоги в общей практике // РМЖ. 2006. № 14(22). С. 1–5.
2. *Белялов Ф.И.* Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2012. 285 с.
3. *Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сабитов И.А.* Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, № 1. С. 40–46.
4. *Медведев В.Э.* Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения Афобазола) // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 54–60.

5. *Менделевич В.Д., Соловьёва С.Л.* Неврология и психосоматическая медицина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
6. *Пилевина Ю.В., Петрова Н.Н.* Психические расстройства и комплаенс больных с хронической сердечной недостаточностью. Психические расстройства в клинической практике (под ред. Смулевича А.Б.). 2012. С. 26–30.
7. *Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H.* et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases // Ann. Fam. Med. 2003. Vol. 1, № 1. P. 15–21.
8. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L.* et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chronic Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.
9. *Fortin M., Stewart M., Poitras M.E.* et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // Annals of Family Medicine. 2012. Vol. 10, № 2. P. 142–151.
10. *Mazzaglia G.* et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1598–1605.
11. *Uijen A.A., van de Lisdonk E.H.* Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years // European Journal of General Practice. 2008. Vol. 14, № 1. P. 28–32.
12. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. Geneva, Switz: World Health Organization; 2005.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

## ЦИФРЫ

По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожные расстройства (ТР) относятся к десяти самым значимым проблемам общественного здравоохранения. Так, согласно результатам исследований, проводившихся в 27 европейских странах, у 12–27% представителей популяции в возрасте от 18 до 65 лет на протяжении только одного (последнего перед исследованием) года имел место хотя бы один эпизод ТР. При этом пожизненная распространенность ТР составляет до 30% среди всего населения. В других популяционных исследованиях клинически очерченные формы ТР выявляются у 6,5% населения, а в течение жизни — у 25–50%. Отдельные симптомы тревоги или субсиндромальные ТР регистрируются у 76% населения.

ТР остаются одними из самых распространенных психопатологических состояний у пациентов с соматической (кардиологической, дерматологической, онкологической, гастроинтестинальной и др.) патологией. У пациентов, наблюдающихся в учреждениях общей лечебной сети, встречаемость ТР достигает 23–78%, среди амбулаторных больных — в среднем 45,9%.

Среди ТР у больных с наиболее распространенной в мире соматической патологией — сердечно-сосудистыми заболеваниями — чрезвычайно высока встречаемость невротических, связанных со стрессом, и соматизированных симптомокомплексов. Страх наличия кардиологического заболевания и сопряженного с ним летального исхода (кардиофобия) диагностируются у 80% больных общемедицинской практики, обращающихся по поводу болей в области сердца. У пациентов с ишемической болезнью сердца тревожные ипохондрические реакции выявляются у 28,2%, соматизированные — у 3%, тревожно-фобические — у 2,9%. Гетерогенные нозогенные ТР регистрируются у 98,6% больных с артериальной гипертензией и у 89,6% пациентов с хронической сердечной недостаточностью. По данным Американской психиатрической ассоциации, частота раннего генерализованного ТР у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, достигает 27%, позднего (спустя 3 месяца) — 23%.