

СНИЖЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ БЕЗ УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Решетова Т. В. Жигалова Т. Н. Газиева А. А.

СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Решетова Татьяна Владимировна

E-mail: reshetova-t@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — демонстрация возможности уменьшения тревожности без негативного влияния на концентрацию внимания, память. У больных синдромом раздраженной кишки изучали тревожность, когнитивную дисфункцию и кратковременную память. Больные получали стандартную базисную терапию или базисную терапию вместе с психотропным средством. Включение в лечебный процесс валемидина достоверно снизило тревожность у больных без негативного влияния на когнитивные функции. У больных СРК, получавших помимо базисной терапии валемидин, по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию, достоверно уменьшились и когнитивная дисфункция.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки; когнитивная дисфункция; тревожность

SUMMARY

The purpose of the study — demonstrate the ability to reduce anxiety without having a negative impact on concentration and memory. In patients with irritable bowel syndrome studied anxiety, cognitive dysfunction, and memory. Patients received a standard basic therapy or standard treatment with psychotropic medication. Inclusion in the healing process valemidin significantly reduced anxiety in patients without a negative impact on cognitive function. IBS patients receiving basic therapy addition, valemidin, compared with the group of patients receiving only the basic therapy significantly decreased and cognitive dysfunction.

Keywords: irritable bowel syndrome; cognitive dysfunction; anxiety

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь порой требует от человека действий, превышающих его психофизиологические возможности. Но гомеостаз медиаторов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в организме достаточно жестко генетически детерминирован. Поэтому независимо от гендерных или интеллектуальных особенностей одни люди более устойчивы к стрессам, другие более подвержены эмоциональному выгоранию тревоге, депрессии. Если раньше больные были признательны врачам за снижение тревоги, несмотря на нередкое побочное действие лекарств, то современный пациент часто вынужден продолжать активную деятельность на работе и дома и не может себе позволить даже небольшие побочные эффекты анксиолитических средств (снижение концентрации внимания, памяти, собранности и т. п.) Это особенно актуально для тех пациентов, деятельность которых связана с умственным, а не физическим трудом. Именно поэтому так актуален поиск лекарств, уменьшающих

тревогу, но не оказывающих сопутствующего негативного действия на мышление.

Целью данного исследования была демонстрация когнитивно-сберегающего действия одного из таких лекарств — комплексного препарата валемидин.

Стрессовые ситуации способствуют истощению в первую очередь стресс-лимитирующей системы. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — ее главный медиатор, участвует в очень многих процессах: от регуляции тревожности до влияния на когнитивные функции. Дефицит ГАМК — тормозного нейромедиатора в сером веществе мозга — в клетках базального ганглия доказан при тревожных расстройствах [1]. Многие ГАМК-ергические средства повышают адаптационный резерв ЦНС, препятствуют влиянию повреждающих факторов на нервную систему, улучшают мнестическую функцию. ГАМК была обнаружена в экстрактах *валерианы*, но седативные свойства этого лекарственного средства могут быть связанными с высокой концентрацией глутамина, который метаболизируется

в ГАМК. Добавление экзогенного глутамин стимулирует синтез ГАМК [2]. Большинство психофармакологических средств воздействуют именно на биологически активные вещества, входящие в состав стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. Однако в настоящее время среди населения возрастает количество пациентов — противников медикаментозной терапии: 27,4% предпочитают лечение «нехимическими» средствами: фитотерапевтическими, гомеопатическими и т. п. Тревожные расстройства, связанные с перенапряжением адаптационных возможностей, вегетативной дисфункцией, являются той областью медицины, где фитотерапия, гомеопатия могут и должны занять достойное место в их лечении [3].

Обращает на себя внимание большое количество зарубежных исследований, посвященных фитоконпонентам, входящим в состав валериана. По мнению исследователей, валериановая и изовалериановая кислота действуют аналогично агонистам ГАМК. Возможным эффектом их воздействия на ЦНС является ингибирование обратного синаптического захвата ГАМК. Валериана используется как седативный и анксиолитический препарат с дозозависимым эффектом [4]. Традиционно рекомендуемая разовая доза экстракта валерианы, упоминаемая в отечественной фармакопее, составляет 20–40 мг, в то время как в большинстве зарубежных работ упоминаются дозы порядка 500–2000 мг [5]. Валериана уменьшает тревожность, в двойном слепом исследовании [6] валериана значительно снизила латентный период сна по сравнению с плацебо, значительно улучшила качество сна, увеличило медленноволновой сон у пациентов с низкими исходными показателями без изменений быстрого сна. При приеме валерианы отмечается отсутствие негативного эффекта на настроение и психомоторные функции у лиц контрольной группы [7].

Фитотерапевты рекомендуют настой листьев мяты при функциональных нарушениях в работе сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, при гипертонии, стенокардии, при сердцебиении, при мигрени. Она успокаивает головную боль и помогает при нарушении сна. Мята оказывает желчегонное, спазмолитическое действие. Ее применяют при тошноте, спазмах в желудке, кишечнике. В химический состав мяты перечной входят дубильные вещества, горечи, флавоноиды, витамин С, бетаин, каротин, рутин и гесперидин, а основным составляющим компонентом листьев является эфирное масло и ментол [8]. Наружное применение мяты устраняет боль со спазмами в мышцах. Флавоноиды мяты оказывают желчегонное действие, стимулируют выделение желчи и синтез желчных кислот [9]. Эфирное масло мяты обладает ветрогонным и спазмолитическим действием, которое понижает давление внутри толстого кишечника [10]. В открытом исследовании эффекта инъекции водной суспензии мятного масла (стандарт британской фармакопеи) в канал фиброколоноскопа,

у пациентов за 30 секунд облегчались спазмы толстой кишки, что позволяло легче провести инструмент или облегчить полипэктомию [11]. Эфирное масло мяты расслабляет и сфинктер пищевода, снижая разницу давления между желудком и пищеводом, вследствие чего происходит рефлюкс [12]. В ходе двойного слепого, плацебо контролируемого, перекрестного клинического исследования пациенты с синдромом раздраженной кишки 3 недели ежедневно получали желатиновые капсулы 0,2 мл эфирного мятного масла или плацебо и отмечали значительное улучшение в частности облегчение абдоминальных симптомов [13], а также уменьшение вздутия живота, кишечных шумов [14]. Несмотря на однозначные высказывания одних исследований в пользу классических фармакологических лекарств, другие уделяют внимание и растительным препаратам, например, в метаанализе эффективности фитотерапии, было показано, что в трех исследованиях после лечения эфирным маслом мяты были отмечены значительное улучшение в симптоматике при синдроме раздраженной кишки [15–17].

Начиная с XVI века боярышник используется в медицине. Но если тогда его применяли только как вяжущее средство при поносах и дизентерии, то в XX веке стали использовать при заболеваниях сердца и сосудов. Основными действующими веществами боярышника являются флавоноиды, катехины [18], фенольные и нефенольные кислоты — кофейная и хлорогеновая [19]. Если раньше предполагали, что боярышник можно применять в терапии функциональных расстройств сердечной деятельности, климактерического синдрома, гипертонической болезни, астеноневротических состояний, потому что считалось, что он обладает кардиотоническим действием, усиливает сокращения миокарда, но при этом уменьшает его возбудимость; усиливает кровообращение в венечных сосудах и сосудах мозга, повышает чувствительность сердечной мышцы к действию сердечных гликозидов, устраняет функциональные боли и дискомфорт в области сердца [20], то обзор современных клинических и фармакологических исследований демонстрирует механизмы его эффектов. Например, было доказано воздействие боярышника на пациентов с симптомом возбуждения симпатoadrenalовой системы: повышенным давлением, тахикардией и аритмией [21]. Экстракт боярышника активизирует деятельность сердечной мышцы, улучшает циркуляторную перфузию миокарда и выносливость при кислородной недостаточности, а также воздействует на аритмию и снижает постнагрузку [22]. Пациенты, получавшие препарат, имели доказательное улучшение в отношении выносливости к физическим упражнениям по сравнению с группой плацебо.

У пациентов, получавших экстракт боярышника, отмечалось более низкое давление крови и менее частый пульс в ходе выполнения упражнений, меньше были одышка и усталость [23]. Помимо повышения выносливости к физическим нагрузкам



у пациентов, получавших экстракт боярышника, по сравнению с группой доказательно снизилось число субъективных жалоб [24, 25]. В 4-недельном неконтролируемом исследовании у пациентов, имеющих сердечную недостаточность II и III степени, эргометрическая выносливость к нагрузкам улучшилась, давление крови понизилось, а число субъективных жалоб сократилось [26].

Применение пустырника в виде чая, настоя или настойки на 70%-ном спирте в качестве седативного средства успокаивает ЦНС, при этом ритм сердца замедляется и понижается артериальное давление. При передозировке препаратов пустырника возможно угнетение ЦНС [27]. Пустырник пятилопастный содержит сапонины, дубильные и горькие вещества, эфирное масло, флавоноиды, алкалоиды стахидрин и леонуриин, глюкозиды, дитерпеноиды, тритерпены [28, 29]. Пустырник применяется при повышенной нервной возбудимости, функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы, начальных стадиях гипертонической болезни. Его препараты обладают успокаивающим действием, замедляют ритм сердца увеличивают силу сердечных сокращений и понижают кровяное давление [30, 31]. Во время открытых клинических испытаний было отмечено положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему [32]. Утверждают, что трава пустырника обладает не только седативным и спазмолитическим действием, но также и защитным свойством при церебральной ишемии [33]. Пустырник эффективно используется при учащенном сердцебиении, возникающем в связи с тревожным состоянием или другими нервными расстройствами [34, 35] и при других сердечных симптомах невротического характера [36]. Трава пустырника используется при болезненных менструациях и в случае предменструального синдрома [37]. Пустырник входит в состав успокаивающего чая. По силе действия его препараты в 3–4 раза эффективнее валерианы. В Румынии в отличие от России пустырник применяют еще с довоенных времен. Там он находит применение при лечении базедовой болезни и эпилепсии. В Чехословакии, Венгрии, Румынии пустырник назначают при учащенном сердцебиении, одышке, а также в качестве мочегонного. В Великобритании его применяют при истерии, невралгии, сердечной слабости. В США и Канаде пустырник вытеснил валериану [38].

Димедрол — один из первых противогистаминных препаратов — блокаторов H1-гистаминовых рецепторов первого поколения. В головном мозге гистамин помимо регуляции микроциркуляции, влияния на проницаемость сосудов, опосредованно отвечает за агрессивность и бодрствование. Проникая через гематоэнцефалический барьер, димедрол вызывает сонливость. Помимо этого димедрол оказывает местное анестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате непосредственного спазмолитического влияния, блокирует в умеренной степени холинорецепторы вегетативных нервных узлов, обладает

слабой противорвотной активностью. Используют димедрол при морской болезни, рвоте беременных, синдроме Меньера. Терапевтический эффект препарата при этих заболеваниях может найти объяснение в его седативном и центральном холиноблокирующем действии. Назначают димедрол также в качестве противоаллергического и снотворного средства самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными препаратами [39]. В малых дозах у димедрола не бывает проявлений холинолитического эффекта, галлюциногенного, возбуждающего и других побочных действий. Последнее используется в комплексном препарате валемидин, куда димедрол в минимальной дозе (0,05–1 таблетка в 50 мл) добавлен для синергизма действия настоек перечисленных трав — пустырника, боярышника, мяты, валерианы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование было развернуто на базе клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Ленинградской областной клинической больницы в 2013 г. Рандомизация проводилась методом случайной стратифицированной выборки согласно критериям стратификации (возраст, степень тяжести, вариант течения, отсутствие сопутствующей патологии). В исследовании участвовали больные с СРК, получавшие и не получавшие помимо базисного лечения психофармакотерапию (валемидин). Базисная терапия: препараты, регулирующие стул, пеногасители, спазмолитики, пробиотики, пребиотики. За время лечения в гастроэнтерологической клинике больные исследовались дважды: при поступлении и через 2 недели.

- Группа больных СРК 40 человек; получающих валемидин по 30 капель 3 раза в день за полчаса до еды 2 недели, 52 человека.
 - Группа больных СРК, получающих только базисную соматическую терапию по СРК — 31 человек.
 - Контрольная группа здоровых — 19 человек
- Всего в исследовании участвовало 102 человека. У всех больных СРК диагноз был подтвержден клинически, эндоскопически и лабораторными методами. 88,3% больных отмечало наличие симптомов в течение 1–5 лет, остальные — в течение 4–6 месяцев. У 92% были умеренные боли в животе. С психогениями связывали свое обострение 63,6%, 12,1% больных связывали ухудшение с диетическими нарушениями, остальные — с последствиями когда-то перенесенной острой кишечной инфекции. На момент обследования все больные находились в фазе обострения.

Соматический диагноз всех больных был верифицирован в условиях современной гастроэнтерологической клиники с помощью эндоскопических, лабораторных, клинических, цитогистологических и других методов. Больные с неverified диагнозом

диагнозом в исследовании не участвовали. В карту всех обследованных больных входили как признаки, описывающие соматический статус, так и признаки, описывающие состояние психики. Обязательно фиксировались длительность заболевания, количество обострений в год, длительность последнего обострения, характеристика болевого синдрома, данные объективного исследования и результаты лабораторно-инструментального обследования. Все патологические изменения оценивались в динамике по каждому конкретному признаку от поступления до выписки.

Психический статус пациентов и лиц контрольной группы был изучен с помощью традиционного психологического анамнеза, методов клинического включенного наблюдения, а также экспериментально-психологического исследования с помощью тестовых методик:

- Все больные исследовались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [40]. При интерпретации данных суммарный показатель тревоги в диапазоне до 7 баллов считается соответствующим норме.

- Шкала психической астении (субтест 5 из методики MFI-20, выявляет различные признаки астении в когнитивной сфере (снижение концентрации внимания, собранности) [41]. Величина более 12 баллов считается патологическим признаком.

- Метод воспроизведения цифровых рядов (субтест 5 теста исследования интеллекта Векслера) оценивает оперативную краткосрочную память. Нормой считается воспроизведение в обратном порядке не менее 4 цифр [42].

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице показана возможность достоверного уменьшения тревожности у больных практически

вдвое, но при этом достоверное снижение когнитивной дисфункции.

Обращает на себя внимание, что в группе сравнения (пациентов, получавших только базисную терапию), на фоне объективного снижения симптоматики со стороны кишечника психологические характеристики не имели достоверного улучшения.

Сочетание базисной терапии с валемидином позволило уменьшить тревожность, параллельно снизить когнитивную дисфункцию, которая была явно тревожного генеза, т. к. именно под влиянием двухнедельного лечения валемидином улучшилась концентрация внимания, собранность мышления. Вместе с тем валемидин (в отличие от других психотропных препаратов) абсолютно не оказал негативного влияния на кратковременную память. На рисунке (см. цветную вкладку) показано когнитивно-сберегающее действие лечения, в состав которого входит валемидин.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широко известный феномен — нарушение высших когнитивных функций при стрессах и тревоге — клинически проявляется нарушением концентрации внимания, собранности, снижением способности к синтезу и анализу, способности быстро принимать адекватные решения, даже просто делать выбор. В апогее тревожности избыточный эмоциональный накал очень мешает человеку предпринимать взвешенные шаги для разрешения текущих жизненных проблем. Человек в тревоге становится более внушаемым, особенно чутко реагируя на факты, усугубляющие тревогу. Так формируется катастрофическое мышление «как все будет плохо». Можно бороться с этим с помощью бензодиазепинов, но их рецепторы есть не только в эмоциогенных зонах мозга, но также в коре, мозжечке, сексуальной сфере: цена вопроса при таком снижении тревожности — побочные эффекты, связанные с локализацией данных рецепторов.

ДИНАМИКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С СРК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ							
Характеристика	Методика	Нормативы авторов методик	Контрольная группа здоровых, n = 19	Базисная терапия без валемидина, n = 31		Базисная терапия с валемидином n = 52	
				до	через 2 недели после	до	через 2 недели после
Тревожность	Госпитальная шкала тревоги и депрессии	< 7	5,8 ± 0,9	12,4 ± 2,4	11,2 ± 2,2	12,7 ± 2,3	5,9 ± 0,8*
Когнитивная дисфункция	Субтест 5 шкалы МФИ-20	< 12	7,9 ± 0,9	12,1 ± 1,5	12,0 ± 1,8	12,2 ± 1,1	7,9 ± 0,9*
Память	Субтест 5 теста Векслера: обратный счет	> 4	4,90 ± 0,6	4,82 ± 0,8	4,54 ± 0,7	4,88 ± 0,7	4,90 ± 0,8

* — p < 0,05.



С катастрофическим мышлением можно бороться с помощью психологической коррекции. Например, если от тревожных мыслей не отвлекся, следует довести их до апогея, но после этого обязательно рассмотреть ситуацию с точки зрения возможности других вариантов развития событий: ведь может оказаться так, что тревожная история закончится с минимальными потерями?

К счастью, ситуация «поглупения», когнитивной дисфункции, которую И. П. Павлов образно и очень точно называл «прорешенной корой», при стрессовых событиях у здорового человека временная и она пройдет по мере снижения тревожности. Но жизнь требует активной деятельности прямо сейчас, несмотря на существующую тревогу, и многие, не обращаясь к врачам, начинают пользоваться «подручными средствами». Появлению на фармакологическом рынке комплексного лекарственного средства валемидин способствовала доступность и распространенность сходных по действию, но более опасных препаратов. Продажи корвалола и его аналогов занимают неоправданно большой сегмент рынка психотропных средств. Опасность — в сочетании фенобарбитала и спирта, со временем оно становится фатальным, несмотря на небольшие дозы [43]. Речь идет о формировании барбитуратной зависимости, которую труднее лечить, чем героиновую. Существуют лекарства, применение которых, несмотря на нормальную их концентрацию в плазме, в качестве побочного эффекта имеет когнитивные нарушения. Бензодиазепины, фенобарбитал особенно осторожно следует принимать пожилым пациентам [44.] При частом и бессистемном приеме барбитуратов снижается концентрация внимания, память. Барбитуратная зависимость приводит к энцефалопатии значительно быстрее, чем другие. «Поглупение» (= когнитивная дисфункция), а также шаткость походки, замедление темпа мышления заметнее всего у пожилых и старых больных. Нельзя принимать корвалол и «от бессонницы», которая чаще всего — не самостоятельный диагноз, а «верхушка айсберга», следствие других расстройств, которые и следует

лечить. Фенобарбитал при таком паллиативном «лечении» окончательно разрушает структуру сна, а при снижении его дозы появляются ночной гипергидроз, кошмары и еще более упорная бессонница. Барбитураты никогда нельзя отменять сразу, и если пациент понимает негативные последствия приема даже их малых доз, следует постепенно за несколько недель заменять часть корвалола (= валокордина, валосердина) на валемидин вплоть до полной замены [45]. Чем медленнее будет осуществлен этот переход (заменяя по 1–3 капли в день корвалол на валемидин), тем благоприятнее прогноз. Например, после регулярного приема 30 капель корвалола в первый день программы следует принять его 29 капель и 1–2 капли валемидина, затем 28:2 капли, 27:3 капли и т. д.).

Валемидин не вызывает ни зависимости, ни негативного влияния на центральную нервную систему. Эффект достоверного улучшения концентрации внимания, сохранения памяти при достоверном снижении тревожности практически вдвое доказан в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У больных СРК на фоне базисной терапии и приема в течение 2 недель валемидина наблюдалась положительная динамика снижения тревоги, цифровые значения которой в итоге достоверно не отличались от показателей, характерных для группы здоровых.
2. Лечение валемидином больных СРК достоверно уменьшило проявления тревоги без проявлений когнитивной дисфункции.
3. На фоне лечения валемидином у больных СРК не было негативных изменений памяти.
4. На фоне адекватной базисной терапии больных СРК их показатели когнитивной дисфункции не имели достоверной положительной динамики.
5. Улучшение клинической симптоматики со стороны кишечника у больных СРК, получавших только базисную терапию, не привело к редукции тревоги и улучшению их когнитивных функций.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

СНИЖЕНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ БЕЗ УХУДШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ (стр. 21–25)

