

Влияние препарата Атаракс на когнитивные функции при лечении тревожных расстройств

*А.Е. Бобров, М.А. Кулыгина, М.А. Белянчикова,
М.В. Ржезников, О.А. Гладышев*

Научные исследования и клинический опыт свидетельствуют о том, что у многих больных, страдающих тревожными расстройствами, имеются также специфические когнитивные нарушения, которые могут иметь первостепенное патогенетическое значение. Коррекция этих нарушений является важным условием противоречивой терапии тревоги [1–3].

Одним из перспективных препаратов, которые могут использоваться с этой целью, является Атаракс (гидроксизин). Указанный препарат известен как атипичный транквилизатор, отличающийся от бензодиазепинов механизмом центрального действия и не обладающий такими побочными эффектами, как лекарственная зависимость и феномен “отдачи”. Это позволяет безопасно применять его на протяжении длительного времени. Спектр анксиолитической активности Атаракса также отличается от такового у бензодиазепинов. Наибольшая анксиолитическая активность этого препарата зарегистрирована при генерализованном тревожном расстройстве, расстройствах адаптации и некоторых вариантах соматоформных состояний.

Особый интерес к Атараксу обусловлен тем, что, судя по предвари-

тельным данным, он благотворно влияет на когнитивные процессы. Однако характер и структура когнитивных эффектов этого препарата, а также их соотношение с анксиолитическим действием во многом остаются неясными.

Цель настоящего исследования состояла в дифференцированном изучении эффектов препарата Атаракс на когнитивные функции (внимание, память, ассоциативные процессы, способность к восприятию и оценке реальности) у больных с генерализованной тревогой, соматоформными расстройствами и реакциями дезадаптации.

Материал и методы исследования

Лечение Атараксом проводилось амбулаторно. Больные прослеживались на протяжении 6 нед. Причем в течение первых 4 нед они получали Атаракс, а в последние 2 нед оставались без препарата.

Полный курс терапии прошло 50 больных в возрасте от 26 до 62 лет (в среднем 47,1 года). Из них 43 – женщины, 7 – мужчины. В соответствии с критериями МКБ-10 30 больным в качестве основного на момент обследования был выставлен диагноз генерализованного тревожного расстройства. При этом у 9 пациентов генерализованная тревога была диагностирована в рамках ремиссии рекуррентного или биполярного аффективного расстройства. У 11 больных состояние расценивалось как расстройство адаптации, а у 9 – как соматоформное расстройство.

Обследование проводили каждые 2 нед по единой схеме. Для объекти-

зации терапевтических сдвигов применяли следующие психометрические методики: шкала общего клинического впечатления (ОКВ), шкала Гамильтона для тревоги (ГТ), шкала Феррери для тревоги (ФТ), пробы на определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), теста на расстановку чисел (РЧ), теста на запоминание десяти слов (ЗДС), методика “Пиктограмма” (МП), а также тест репертуарных решеток (РР).

Статистическую обработку материала производили при помощи одностороннего дисперсионного анализа для непараметрических данных по Фридману (Friedman ANOVA) и непараметрического теста Манна–Уитни на достоверность различий между несвязанными выборками (Mann–Whitney U test).

Результаты исследования

Результаты лечения по шкале ОКВ в зависимости от клинического диагноза представлены в табл. 1. Из этих данных следует, что наибольшее улучшение было зарегистрировано при расстройствах адаптации (у 82% пациентов с этим диагнозом), а наименьшее – при соматоформных расстройствах (у 67% пациентов с этим диагнозом).

Наряду с общей терапевтической эффективностью оценивали также специфическую анксиолитическую активность Атаракса. Для этого применяли критерий 50% редукции суммарного балла по шкале ГТ к концу 4-й недели терапии. В целом такая редукция отмечалась у 28 (56%) больных. Причем наибольший эффект был зарегистрирован при генерализованном тре-

Алексей Евгеньевич Бобров – докт. мед. наук, профессор, Московский НИИ психиатрии. Научный центр психического здоровья РАМН, Москва.

Майя Александровна Кулыгина – ведущий науч. сотрудник.

Марина Анатольевна Белянчикова – ст. науч. сотрудник.

М.В. Ржезников – врач.

Олег Александрович Гладышев – ст. науч. сотрудник.

возном расстройстве (у 73% всех больных с этим диагнозом). Выраженность анксиолитического эффекта у больных с расстройствами адаптации и соматоформными состояниями была существенно ниже.

На основании критерия 50% редукции симптоматики по ГТ все больные, прошедшие курс терапии, были разделены на две подгруппы: респондеров (28 человек) и нонреспондеров (22 человека). С учетом этих данных проводили анализ всех других результатов, полученных в ходе настоящего исследования.

Изучение терапевтической динамики состояния больных по шкале ФТ свидетельствует о существенном снижении общего балла, а также о значительном снижении суммы баллов по субшкалам указанной шкалы (табл. 2). Оно достигало максимальной величины на 4-й фазе исследования по группе в целом и в подгруппе нонреспондеров. В то же время в подгруппе респондеров наибольшая редукция симптоматики отмечалась на 3-й фазе.

Из табл. 2 можно также заключить о неодинаковом влиянии Атаракса на различные компоненты тревоги. По группе в целом наибольшие терапевтические сдвиги на 3-й фазе исследования были зарегистрированы по субшкалам субъективных отношений и уровня бодрствования (на 61 и 59% соответственно). При сопоставлении же эффектов по подгруппам обнаруживается, что у респондеров в отличие от нонреспондеров наибольшие изменения происходили по субшкалам субъективных отношений, соматического состояния и когнитивных функций. Причем статистически достоверные различия по шкале когнитивных функций регистрировались не только на 3-й, но и на 1-й фазе исследования. Как следует из табл. 2, после прекращения активной терапии состояние респондеров обычно несколько ухудшалось, что особенно заметно по шкалам бодрствования и субъективных отношений. В то же время в группе нонреспондеров парадоксально отмечалось улучшение состояния.

Таблица 1. Изменение состояния больных по шкалам ОКВ и ГТ в результате терапии Атараксом

Диагноз	Всего больных	Число больных с улучшением по шкале ОКВ не менее 2 баллов	Число больных с 50% редукцией суммы баллов по ГТ
Генерализованное тревожное расстройство	30	22	22
Расстройство адаптации	11	9	5
Соматоформные расстройства	9	6	1
Всего	50	37	28

Таблица 2. Динамика усредненных показателей тревоги по шкале Феррери и ее субшкалам на фоне лечения Атараксом

Показатель	Фазы	Вся группа	Респондеры	Нонреспондеры	Достоверность различий между респондерами и нонреспондерами
Общая сумма баллов по шкале	1	33,70	33,36	34,14	0,617
	2	19,64	16,89	23,14	0,008
	3	15,92	11,75	21,23	0,000
	4	14,94	12,43	18,14	0,002
Сумма баллов по субшкале соматического состояния	1	8,48	8,68	8,23	0,353
	2	5,58	4,71	6,68	0,009
	3	4,70	3,61	6,09	0,001
	4	4,22	3,43	5,23	0,003
Сумма баллов по субшкале уровня бодрствования	1	8,86	8,61	9,18	0,584
	2	4,30	3,86	4,86	0,130
	3	3,58	2,82	4,55	0,002
	4	3,60	3,11	4,23	0,037
Сумма баллов по субшкале субъективных отношений	1	8,98	9,36	8,50	0,364
	2	4,90	4,18	5,82	0,046
	3	3,58	2,64	4,77	0,002
	4	3,52	3,14	4,00	0,175
Сумма баллов по субшкале когнитивных функций	1	7,38	6,71	8,23	0,031
	2	4,86	4,14	5,77	0,094
	3	4,16	2,68	6,05	0,000
	4	3,60	2,75	4,68	0,024

Таблица 3. Изменения КЧСМ в ходе терапии Атараксом

Фазы исследования	Средние значения КЧСМ			Различия между респондерами и нонреспондерами (достоверность по критерию Манна-Уитни)
	по всей группе	по подгруппе респондеров	по подгруппе нонреспондеров	
1	27,50	26,95	28,44	0,678
2	27,57	27,59	27,52	0,782
3	28,57	28,48	28,73	0,811
4	28,67	28,50	28,96	0,950
ANOVA по Фридману (p)	0,004	0,005	0,324	

Изучение динамики КЧСМ на фоне терапии Атараксом (табл. 3) свидетельствует, что средняя величина этого показателя в ходе терапии к 3-й фазе исследования достоверно возросла до 28,6 Гц и далее оставалась на

этом уровне, несмотря на отмену препарата. В подгруппе респондеров эта тенденция была выражена наиболее четко, тогда как в подгруппе нонреспондеров существенного увеличения КЧСМ не было. Наоборот, во 2-й под-

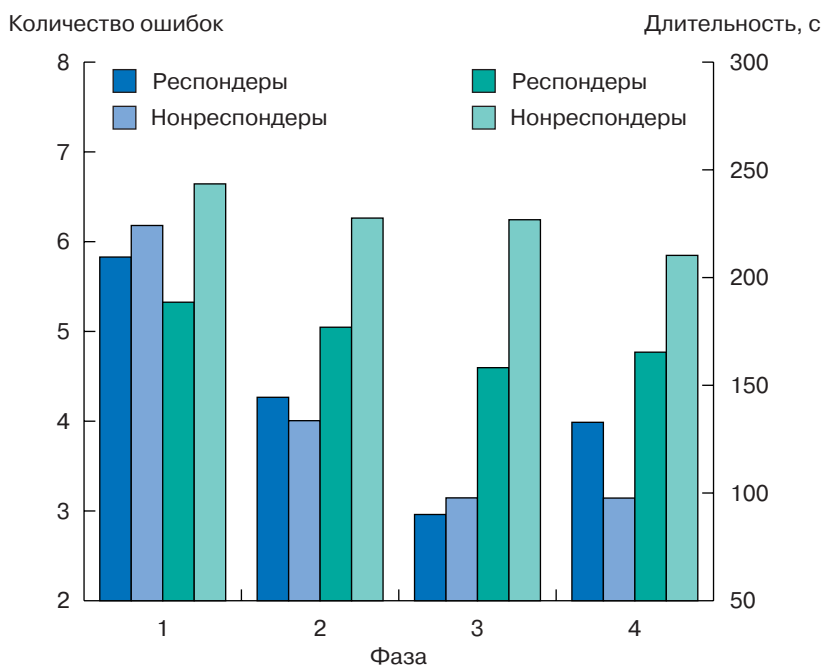


Рис. 1. Изменение длительности выполнения и количества ошибок в тесте РЧ.

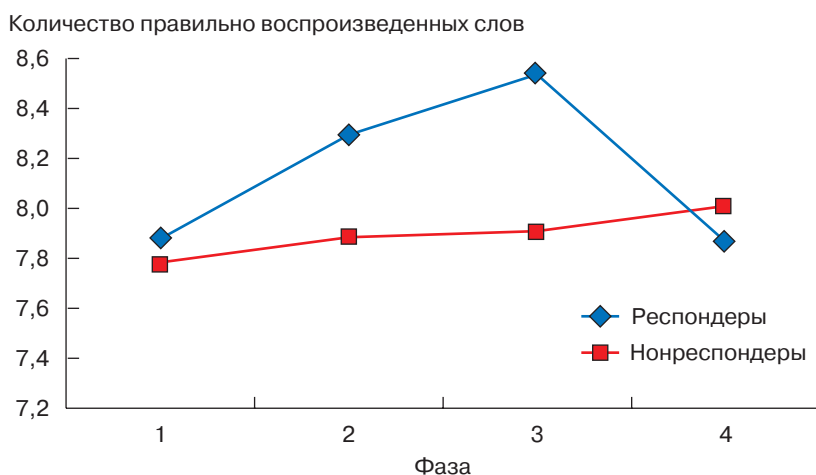


Рис. 2. Изменение показателей непосредственного воспроизведения по тесту ЗДС.

группе имела место тенденция к некоторому снижению указанного показателя на 2-й фазе терапии.

При проведении теста РЧ были получены следующие результаты (рис. 1). Прежде всего на фоне терапии Атараксом отмечалось достоверное уменьшение времени, затраченного пациентами на выполнение задания ($p < 0,002$). Это уменьшение было достоверным и в подгруппе респондеров ($p < 0,003$), тогда как у нонреспондеров отмечалась лишь соответствующая тенденция, не достигающая

уровня статистической значимости ($p < 0,096$). При этом на всех фазах исследования выявлялись достоверные различия по длительности выполнения пробы между респондерами и нонреспондерами. Более медленное выполнение РЧ нонреспондерами становилось особенно заметным на 3-й фазе ($p < 0,002$) исследования.

Во многом аналогичные результаты были получены при изучении количества ошибок в пробе на РЧ. Этот показатель достоверно снижался на фоне приема Атаракса как в целом по

группе ($p < 0,003$), так и в подгруппе респондеров ($p < 0,017$). На 4-й фазе исследования после прекращения введения Атаракса количество ошибок опять несколько возрастало. В то же время у нонреспондеров этот показатель вел себя по-иному. Во-первых, уменьшение количества ошибок при РЧ здесь не достигало статистической достоверности, а во-вторых, не отмечалось такого параллелизма между назначением и прекращением лекарственной терапии.

При изучении способности пациентов к запоминанию и воспроизведению вербального материала с помощью методики ЗДС было обнаружено, что при краткосрочном воспроизведении количество правильных ответов на фоне Атаракса достоверно возрастало с 1-й по 3-ю фазу исследования, а на 4-й вновь снижалось. Данный эффект четко прослеживался в подгруппе респондеров ($p < 0,001$) и практически отсутствовал у нонреспондеров. Статистически достоверные различия по этому параметру между подгруппами появлялись на 3-й фазе исследования (рис. 2).

В противоположность этому количество правильно воспроизведенных слов при отсроченном припоминании как во всей группе больных, получавших Атаракс, так и в подгруппах респондеров и нонреспондеров достоверно не изменялось. Существенных различий по количеству правильных ответов между подгруппами также не выявлялось.

Наряду с изучением непосредственного воспроизведения в ходе настоящей работы проводилось также исследование опосредованной памяти при помощи МП. При этом была выявлена зависимость ряда параметров от режима назначения Атаракса. Одним из таких параметров явилась склонность пациентов к продуцированию нескольких логически связанных ассоциаций в ответ на предъявление стимульных слов и словосочетаний. Это находило свое выражение в рисовании не одного, а нескольких объектов ("множественные рисунки"). Как видно из табл. 4, описанная тенденция

последовательно проявлялась только в подгруппе респондеров, где достигала своего максимума на 3-й фазе исследования, а затем снижалась. Более того, по этому параметру между подгруппами на 3-й и 4-й фазах исследования отмечались достоверные различия. Что же касается подгруппы нонреспондеров, то изменения показателя множественности рисунков имели место и здесь. Однако максимум этих изменений приходился на 2-ю фазу, а затем этот показатель снижался и только на 4-й фазе после отмены Атаракса практически возвращался к исходному уровню.

На фоне Атаракса не было обнаружено существенных изменений в воспроизведении запоминавшихся словосочетаний, а также входивших в них определений. Однако при этом в подгруппе нонреспондеров достоверно улучшалось воспроизведение запоминаемых объектов ($p < 0,020$), причем максимум улучшения приходился на 2-ю фазу исследования. После же отмены Атаракса этот показатель резко снижался в обеих подгруппах, так что для всей группы это снижение становилось статистически достоверным ($p < 0,029$).

В процессе выполнения данного раздела исследования отмечалось также статистически достоверное для группы в целом ($p < 0,012$) и подгруппы респондеров ($p < 0,050$) понижение уровня обобщения на 2-й фазе исследования. Однако уже на 3-й фазе он практически полностью восстанавливался и в последующем не снижался при отмене препарата. Кроме того, не обнаруживалось и каких-либо различий между подгруппами больных.

Показатель адекватности ассоциаций на предъявлявшиеся стимулы в ходе лечения существенных изменений не претерпевал, однако после отмены Атаракса на 4-й фазе по группе в целом ($p < 0,001$) и в подгруппе респондеров ($p < 0,002$) достоверно возрастал. Это приводило к тому, что названный показатель, который исходно в подгруппе респондеров был несколько выше ($p < 0,068$), к концу исследования достоверно превышал со-

Таблица 4. Изменение показателя множественности рисунков при выполнении МП

Фазы исследования	Усредненный показатель множественности рисунков			Различия между респондерами и нонреспондерами (достоверность по критерию Манна–Уитни)
	по всей группе	по подгруппе респондеров	по подгруппе нонреспондеров	
1	0,714	0,593	0,864	0,521
2	1,020	0,815	1,273	0,635
3	0,776	1,000	0,500	0,049
4	0,592	0,296	0,955	0,033
ANOVA по Фридману (p)	<0,1452	<0,0085	<0,0286	

Таблица 5. Изменение показателя контрастности психологической оценки по методике РР

Фазы исследования	Контрастность параметров психологической оценки			Различия между респондерами и нонреспондерами (достоверность по критерию Манна–Уитни)
	по всей группе	по подгруппе респондеров	по подгруппе нонреспондеров	
1	0,383	0,417	0,340	0,099
2	0,419	0,414	0,425	0,960
3	0,387	0,343	0,443	0,050
4	0,386	0,376	0,398	0,429
ANOVA по Фридману (p)	0,31	0,031	0,117	

ответствующий уровень у нонреспондеров ($p < 0,050$).

Близкая картина наблюдалась и по показателю “Я”-высказываний. В ходе терапии Атараксом этот показатель существенно не изменялся. Однако после его отмены у пациентов отмечалось достоверное возрастание количества “Я”-высказываний ($p < 0,048$), что было особенно заметно в подгруппе респондеров ($p < 0,039$).

Завершающий раздел исследования был связан с проведением методики РР. Анализ полученных результатов выявил достоверные изменения показателя контрастности оценок, который отражает внутреннюю противоречивость установок субъекта (табл. 5). Этот параметр достоверно уменьшался только в подгруппе респондеров ($p < 0,031$), причем наибольшее его снижение происходило на 3-й фазе. На этой же фазе по указанному показателю между подгруппами пациентов были зарегистрированы статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

При помощи РР обнаружено также статистически достоверное уменьшение показателя сопряженности оце-

нок в подгруппе нонреспондеров. Этот показатель значимо понижался уже на 2-й фазе терапии ($p < 0,025$), но затем опять постепенно возрастал. Лишь после отмены Атаракса сопряженность оценок в подгруппе нонреспондеров резко падала ($p < 0,012$). Интересно, что сопряженность оценок у респондеров на фоне Атаракса существенно не изменялась, а после его отмены имела тенденцию к возрастанию ($p < 0,059$).

Обсуждение полученных результатов

Необходимо прежде всего отметить, что проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность Атаракса при терапии генерализованной тревоги, расстройств адаптации и соматоформных расстройств. Так, по шкале ОКВ существенные терапевтические результаты при его назначении достигались в 74% случаев, а наибольшая эффективность отмечалась при лечении расстройств адаптации (82%). Важно также, что при резком прекращении терапии Атараксом не возникало явлений отмены и на-

блюдалось выраженное терапевтическое последствие. Это подтверждается улучшением показателей по шкале ФТ на 4-й фазе исследования и согласуется с полученными ранее результатами [4]. Интересно, что за счет положительных сдвигов, инициированных отменой Атаракса, отмечалось улучшение состояния пациентов из подгруппы нонреспондеров.

Обращает на себя внимание то, что клиническая эффективность препарата заметно превосходила его анксиолитическую активность. Это было особенно заметно при расстройствах адаптации и соматоформных расстройствах, где 50% снижение суммы баллов по шкале ГТ отмечалось лишь у 46 и 11% больных соответственно. Аналогичные расхождения между оценкой эффектов Атаракса по шкалам ОКВ и ГТ были отмечены и в выполненном нами ранее исследовании [1]. Из этого напрашивается вывод о несводимости терапевтических эффектов Атаракса к анксиолитическому действию. По всей видимости, немаловажную роль в улучшении состояния больных играет влияние этого препарата на когнитивную сферу.

Это находит свое подтверждение в статистически достоверном повышении КЧСМ. Данный показатель, характеризующая временную суммацию в зрительном анализаторе и подвижность нервных процессов, обычно применяется для оценки внимания и уровня бодрствования [5]. Интересно, что повышение КЧСМ наиболее четко прослеживалось в подгруппе респондеров. Это позволяет заключить о ее связи с анксиолитической активностью. Между тем большинство анксиолитиков понижает КЧСМ вследствие торможения активирующих систем мозга [6–8]. Обнаруженный эффект Атаракса является нетипичным для препаратов данного класса, что может быть обусловлено иными механизмами его фармакологического действия. В частности, не исключено, что анксиолитическая активность Атаракса является следствием улучшения под его влиянием таких динамических свойств ЦНС, как способность к переключению.

В ходе исследования обнаружено оптимизирующее влияние препарата на внимание и мышление. Об этом свидетельствует то, что на фоне приема Атаракса происходило сокращение общего времени выполнения пробы на РЧ и количества совершаемых ошибок, причем в подгруппе респондеров указанные изменения были наиболее выражены и достоверны. Следует также отметить, что между подгруппами респондеров и нонреспондеров до начала лечения и в его ходе постоянно отмечались достоверные различия по времени, затрачиваемому на выполнение пробы. Это указывает на наличие существенных когнитивностилевых различий между подгруппами и может быть использовано для прогнозирования эффектов Атаракса.

При исследовании обнаружено, что под влиянием этого препарата происходит улучшение показателей непосредственного воспроизведения по методике ЗДС. Важно отметить, что указанный эффект выявляется лишь в подгруппе респондеров. Это указывает на сопряженность анксиолитического эффекта Атаракса с улучшением кратковременной памяти и является еще одним его отличием от типичных транквилизаторов, которые обычно ухудшают кратковременную память [9, 10].

Результаты, полученные при помощи МП, говорят о сложном характере изменения под действием Атаракса процессов опосредованного запоминания и воспроизведения. В частности, возрастание показателя множественности рисунков указывает на обогащение образности ассоциаций, возникающих у пациентов в связи с предъявляемыми стимулами. Следует подчеркнуть, что этот эффект, также как и улучшение кратковременной памяти, выявляется на фоне терапии преимущественно у респондеров.

В противоположность этому изменение ряда других параметров МП оказалось не связанным с анксиолитическим эффектом Атаракса. Сюда относится улучшение воспроизведения запоминаемых объектов, которое было особенно заметно в подгруппе нонреспондеров, а также происходив-

шее в обеих подгруппах, но более заметное у респондеров преходящее понижение уровня обобщения. В эту же категорию эффектов следует отнести и изменения, зарегистрированные после отмены Атаракса, хотя они и превалировали в подгруппе респондеров. Эти сдвиги, выражавшиеся в повышении адекватности ассоциаций и увеличении субъективной активности восприятия, очевидно, были связаны с терапевтическим последствием препарата, сохранявшимся на протяжении нескольких недель.

Анализ результатов, полученных при помощи методики РР, также свидетельствует о связи терапевтических эффектов Атаракса с изменением когнитивных процессов. На это указывает уменьшение контрастности оценок в подгруппе респондеров, что способствует сглаживанию предрасполагающих к тревоге типов мышления (“черно-белое”, “тоннельное”, катастрофальное мышление). Наблюдаемое же в подгруппе нонреспондеров уменьшение сопряженности оценок после отмены Атаракса говорит о том, что эффекты последствия могут быть связаны с повышением дифференцированности эмоционально-когнитивных процессов, инициированным терапией.

Таким образом, выполненное исследование указывает на то, что терапевтические эффекты Атаракса существенно отличают его от других транквилизаторов и седатиков. Причем специфика действия этого препарата связана с позитивными изменениями динамики когнитивных процессов. Это выражается в улучшении внимания, мышления, кратковременной памяти, а также нормализации важных аспектов восприятия и оценки реальности. Полученные данные говорят также о том, что терапевтические эффекты Атаракса проявляются неодинаково в зависимости от особенностей когнитивного стиля больного, что, в частности, обуславливает селективность его анксиолитического действия. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru