

*Н. А. Марута, Е. Е. Семикина, М. М. Денисенко*

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА РИДАЗИН У БОЛЬНЫХ ПОГРАНИЧНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Последнее десятилетие характеризуется резким изменением социально-психологических условий жизни, информационными перегрузками в психологически значимых сферах жизни человека, вызванными политической, социально-экономической и морально-этической дестабилизацией общества. Подобные изменения общества привели к психическому перенапряжению и росту пограничной психической патологии в странах СНГ [1, 5, 6, 10, 14].

Не исключением является и Украина, в которой в период рыночных реформ население страны впервые испытало на себе безработицу, либерализацию цен, гиперинфляцию, рост преступности. В течение короткого времени в стране произошла диаметрально противоположная смена идеологических ценностей [2, 14, 15].

Такие резкие социально-экономические изменения в обществе не могли не отразиться на психическом здоровье населения страны. Психологические ресурсы человека оказались недостаточными, а функциональные возможности психики не выдержали давления современных психотравмирующих факторов социально-экономической природы. Закономерным итогом этой дестабилизации стал рост заболеваемости психическими расстройствами населения Украины.

Так, по данным медицинской статистики Министерства охраны здоровья Украины, в 2003 и 2004 гг. число психических больных в диспансерных и консультативных группах составило 1181435 и 1177487 человек соответственно. Распространенность психических болезней составила 2472 и 2481,9 на 10 тыс. населения. При сравнении этих показателей с 1996 годом можно обоснованно констатировать их рост за счет непсихотических психических расстройств [12, 15].

Рост непсихотических (пограничных) психических расстройств отмечается во всем мире и объясняется тем, что психическое здоровье населения зависит от процессов, происходящих в обществе, которые способны не только вызвать психическую болезнь, но и повлиять на ее клиническую картину, изменить течение болезни, придать ей новые свойства и качества. Пограничные состояния в силу своей «реактивности» особенно чувствительны к общественным метаморфозам, которые приобретают роль психогений.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в Украине среди пограничных психических расстройств преобладают невротические, неврозоподобные нарушения и расстройства личности, которые в условиях современного патоморфоза характеризуются хроническим течением, формированием временной и стойкой утраты трудоспособности и развитием резистентных форм, что и определяет медико-социальное значение проблемы [8, 12, 16].

Одним из важных направлений терапии пограничных расстройств является фармакотерапия.

В фармакотерапии указанной категории пациентов значительная роль принадлежит нейролепти-

кам. Одним из широко применяемых лекарственных средств этой группы является ридазин [2, 7].

Способность ридазина купировать страх, напряжение, тревогу, возбуждение в сочетании с отсутствием каталептического действия и экстрапирамидных нарушений позволяет широко использовать препарат у больных с эмоциональными нарушениями при неврозах, неврозоподобных состояниях, расстройствах личности, синдроме отмены алкоголя [11].

Вместе с тем, как и любые другие лекарственные средства, ридазин обладает побочными действиями (ПД). Среди экстракардиальных побочных эффектов ридазина выделяют общую слабость, сонливость, головокружение, сухость во рту и носу, рассеянность внимания, склонность к запорам. Возможные кардиальные побочные эффекты препарата могут выражаться в снижении АД, нарушении сердечного ритма [9].

Среди кардиальных ПД особое внимание привлекает удлинение интервала QT, что сопровождается развитием угрожающей жизни полиморфной желудочковой тахикардии. Приобретенный синдром удлиненного интервала QT обусловлен многочисленными причинами, среди которых выделяют: гипокалиемию, гипомagneмию, гипотиреоз, нервную анорексию, интракраниальные и субарахноидальные кровоизлияния, гепатит, синусовую брадикардию, острую ишемию миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет.

Наряду с этим имеются данные об индуцированном лекарственными средствами удлинении интервала QT. К препаратам, действие которых ассоциируется с удлинением интервала QT, относятся нейролептики различных групп, в том числе и производные тиоридазина. Последнее стало причиной активного обсуждения целесообразности дальнейшего медицинского применения этих препаратов [4, 17, 18, 19, 20].

Результаты предшествующего использования ридазина и имеющийся опыт его применения свидетельствуют о том, что ПД препарата имеют дозозависимый эффект, обладающий фармакотерапевтической спецификой, и в большинстве случаев серьезных ПД при дозовом суточном режиме от 30 до 100 мг при пограничных психических расстройствах и 30 мг при алкогольной зависимости ридазин не вызывает [9].

В связи с вышеизложенным, на основании решения научно-экспертного Совета Государственного фармакологического центра МЗ Украины (протокол № 2 от 29.04. 2005 г.) нами было проведено фармакоэпидемиологическое исследование профиля безопасности препарата ридазин 10 мг и 25 мг производства «Аль-Хикма Фармасьютикалз» (Иордания) у больных пограничными психическими расстройствами.

Целью исследования является оценка кардиальных эффектов ридазина (10 мг и 25 мг) в терапии пациентов, страдающих пограничными психическими расстройствами.

В дослідженні прийняли участь 150 больних с пограничної психическої патологією, проходивших курс терапії ридазином в дозах от 30 до 100 мг в сутки, розділених на три приєма. Сроку терапії склав 60 днів. При необхідності пацієнти отримували лікарські засоби для лікування супутніх захворювань. При проведенні дослідження пацієнти не приймали транквілізатори, нейролептики, антидепресанти, алкогольсодержащіє речовини.

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Общая характеристика обследованных больных**

Исследуемый показатель	Пациенты с пограничной психической патологией N = 150	% ± m %
Пол: — женщины — мужчины	98 52	65,3 ± 3,9 34,7 ± 3,8
Возраст: от 18 до 45 лет	150	100 ± 0
Социальное положение: — физический труд — умственный труд — студенты — домохозяйки — не работающие	22 48 18 12 50	14,7 ± 2,9 32,0 ± 3,8 12,0 ± 2,7 8,0 ± 2,2 33,3 ± 3,8
Семейное положение: — состоят в браке — не состоят в браке	88 62	58,7 ± 4,0 41,3 ± 3,9
Вредные привычки: — курение	32	21,3 ± 3,4

Из таблицы 1 видно, что в группе обследованных большинство было женщин. Все пациенты состояли в возрастной группе от 18 до 45 лет, 58,7 % были замужем либо женаты, 43,0 % — не состояли в браке. Треть больных временно не работали, причем половина неработающих утратили работу в связи с заболеванием. Из вредных привычек было отмечено курение сигарет (21,3 %), в среднем до 10–15 в день. Стаж курения составил до 5 лет у 10 больных, 5–10 лет — у 14 больных, более 10 лет — у 8 больных.

Больным было проведено лабораторное обследование. Отклонений в клинических анализах крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки), в количестве холестерина в крови у лиц, включенных в исследование, не было.

Структура пограничной психической патологии представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Структура пограничной психической патологии в группе обследованных больных**

Форма расстройства	Абс. кол-во больных (n = 150)	% ± m %
Соматоформные расстройства (F 45)	32	21,3 ± 3,4
Неврастения (F 48.0)	29	19,3 ± 3,2
Органическое эмоционально-лабильное расстройство (F 06.6)	52	34,7 ± 3,9
Истерическое расстройство личности (F 60.4)	37	24,7 ± 3,5

В группу обследования были включены, согласно дизайна исследования, пациенты с соматоформными расстройствами, неврастенией, истерическим расстройством личности, органическими нарушениями, обусловленными органическим поражением центральной нервной системы (вследствие сосудистых заболеваний, инфекционных поражений ЦНС, последствий травм головного мозга, а также смешанных нарушений).

Из таблицы 2 видно, что большинство обследованных больных страдали эмоционально-лабильными расстройствами вследствие органического поражения головного мозга (34,7 %). Кроме того, значительное число пациентов было с расстройством личности (24,7 %).

В группу обследованных пациентов не включались лица с наличием гиперчувствительности к любому из компонентов ридазина, женщины в период беременности и кормления грудью, при наличии отягощенного алергологического анамнеза, больные с выраженными, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями или острыми состояниями, способными повлиять на результаты исследования, при наличии наркотической зависимости в анамнезе, при клинически значимых отклонениях в лабораторных показателях, а также в случаях участия больного в любых других клинических исследованиях в течение последних 3-х месяцев.

Данные о длительности заболевания у обследованных представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Длительность заболевания в группе пациентов с пограничными психическими нарушениями**

Длительность заболевания	Абс. кол-во больных (n = 150)	% ± m %
До 3-х месяцев	22	14,7 ± 2,9
От 3-х месяцев до 1 года	35	23,3 ± 3,5
От 1 года до 3 лет	58	38,7 ± 3,9
От 3х лет до 10 лет	30	20,0 ± 3,3
Более 10 лет	10	6,7 ± 2,0

Анализируя данные анамнеза заболевания, необходимо отметить, что в группе больных, проходивших лечение ридазином, преобладали лица, страдающие психической патологией от 1 до 3-х лет. Больные с длительностью заболевания от 3-х месяцев до 1 года, а также от 3-х до 10 лет составили 23,3 % и 20,0 % соответственно, 14,7 % пациентов страдали острыми формами расстройств. Наименьшее число обследованных по анамнестическим данным составили болеющие более 10 лет (6,7 %). Необходимо отметить, что 55 % лиц, участвовавших в исследовании, ранее 1–2 раза проходили стационарные курсы терапии в отделении неврозов, и 82 % из всех обследованных 1–2 раза получали амбулаторные курсы терапии.

В процессе исследования нами была проведена оценка клинического состояния пациентов до, в процессе терапии, а также после окончания лечения. Особенности клинических проявлений, которые были выявлены на этапе скрининга, представлены в таблице 4.

Клинические симптомы, выявленные среди обследованных больных в динамике терапии

Клинический симптом	До начала терапии		После курса терапии	
	Абсолютное число больных (n = 150)	% ± m %	Абсолютное число больных (n = 150)	% ± m %
Головная боль	54	36,0 ± 3,9	11	7,3 ± 2,1
Нарушения со стороны дыхательной системы: — чувство нехватки воздуха — неудовлетворенность вдохом	20 16	13,3 ± 2,8 10,7 ± 2,5	7 5	4,7 ± 1,7 3,3 ± 1,5
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: — кардиальные нарушения: а) боли в области сердца б) нарушения сердечного ритма: склонность к тахикардии склонность к брадикардии перебои в работе сердца: — изменения артериального давления склонность к гипертензии склонность к гипотензии сосудистая дистония	49 53 30 12 11 96 35 27 34	32,7 ± 3,8 35,3 ± 3,9 20,0 ± 3,3 8,0 ± 2,2 7,3 ± 2,1 64,0 ± 3,9 23,3 ± 3,5 18,0 ± 3,1 22,7 ± 3,4	17 32 18 7 7 29 9 11 9	11,3 ± 2,6 21,4 ± 3,3 12,0 ± 2,7 4,7 ± 1,7 4,7 ± 1,7 19,3 ± 3,2 6,0 ± 1,9 7,3 ± 2,1 6,0 ± 1,9
Нарушения со стороны работы органов пищеварения: — изменение аппетита: снижение аппетита повышение аппетита — боли в эпигастрии — кишечные нарушения	66 48 18 10 7	44,0 ± 4,1 32,0 ± 3,8 12,0 ± 2,7 6,7 ± 2,0 4,7 ± 1,7	12 5 7 5 5	8,0 ± 2,2 3,3 ± 1,5 4,7 ± 1,7 3,3 ± 1,5 3,3 ± 1,5
Нарушения со стороны мочеполовой системы: — дизурия — снижение полового влечения — снижение потенции — фригидность	5 33 22 19	3,3 ± 1,5 22,0 ± 3,4 14,7 ± 2,9 12,7 ± 2,7	5 7 8 10	3,3 ± 1,5 4,7 ± 1,7 5,3 ± 1,8 6,7 ± 2,0
Психопатологические нарушения: — астения — тревога — беспокойство — раздражительность — ипохондричность	70 124 88 90 35	46,7 ± 4,1 82,7 ± 3,1 58,7 ± 4,0 60,0 ± 4,0 23,3 ± 3,5	10 18 10 11 10	6,7 ± 2,0 12,0 ± 2,7 6,7 ± 2,0 7,3 ± 2,1 6,7 ± 2,0
Нарушения настроения: — снижение настроения — резкие колебания настроения	57 35	38,0 ± 3,9 23,3 ± 3,5	14 7	9,3 ± 2,4 4,7 ± 1,7
Фобические нарушения	40	26,7 ± 3,6	12	8,0 ± 2,2
Обсессивные нарушения	8	5,3 ± 1,8	5	3,3 ± 1,5
Нарушения сна	82	54,7 ± 4,1	8	5,3 ± 1,8

Клинические симптомы, которые были выявлены у обследованных больных, подтверждают наличие эмоциональных и соматизированных расстройств. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев соматические нарушения носили функциональный характер. Однако среди лиц с органическим эмоционально-лабильным расстройством 20 больных страдали гипертонической болезнью 1 и 2 степени. 24 больных имели отдаленные последствия черепно-мозговых травм, 8 — последствия инфекционного поражения ЦНС.

Большинство соматических нарушений относились к работе сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что в 32,7 % наблюдений были отмечены

болезненные, неприятные ощущения в области сердца, в 13,3 % с ощущением нехватки воздуха. В 64,0 % были зафиксированы колебания АД. У 23,3 % была отмечена склонность к повышению АД, у 18,0 % — к понижению, в 22,7 % отмечалась дистония, т. е. смешанный тип нарушений. Необходимо подчеркнуть, что вышеуказанные нарушения были четко связаны с психопатологическими изменениями, а именно с тревогой, раздражительностью, вспыльчивостью, изменениями настроения.

В процессе проведенного лечения было отмечено улучшение клинического состояния обследованных больных. Следует подчеркнуть, что положительная динамика была отмечена не только со стороны

Таблиця 6

**Динамика емоціонального стану хворих пограничними психічними порушеннями в процесі лікування ридазином**

Емоції	Середнє значення балів самооцінки		
	Візит 1	Візит 3	Візит 6
1. Удовольствие	0	0,31±0,11	0,33±0,06
2. Радість	0,11±0,05	1,02±0,14	1,77±0,21
3. Ликование	0	0	0,11±0,04
4. Восторг	0	0	0,33±0,08
5. Уверенность	0,20±0,03	1,33±0,39	1,87±0,32
6. Гордость	0,35±0,12	0,87±0,22	1,11±0,32
7. Доверие	0,71±0,12	0,77±0,15	0,88±0,16
8. Симпатия	1,07±0,33	0,90±0,22	1,12±0,21
9. Восхищение	0,11±0,04	0,55±0,09	0,58±0,11
10. Умиление	0,87±0,14	0,82±0,18	0,79±0,13
11. Нежность	0,88±0,11	0,78±0,21	0,66±0,19
12. Самодовольство	0,31±0,15	0,44±0,16	0,40±0,22
13. Блаженство	0	0	0,08±0,02
14. Злорадство	0,35±0,11	0,33±0,02	0,44±0,03
15. Чувство облегчения	0	0,84±0,17	0,99±0,51
16. Удовлетворенность собой	0,45±0,21	0,59±0,31	0,67±0,42
17. Чувство безопасности	0,21±0,16	0,50±0,23	1,50±0,59
18. Предвкушение	0,24±0,13	0,50±0,25	0,50±0,33
19. Любопытство	0,40±0,17	0,45±0,16	0,70±0,20
20. Удивление	0,54±0,14	0,39±0,21	0,59±0,31
21. Изумление	0,15±0,05	0,23±0,30	0,33±0,54
22. Безразличие	1,01±0,14	0,79±0,25	0,88±0,31
23. Неудовольствие	2,66±0,89	1,68±0,65	1,01±0,55
24. Горе (скорбь)	1,58±0,70	0,70±0,34	0,43±0,65
25. Тоска	1,35±0,54	0,86±0,33	0,77±0,46
26. Печаль (грусть)	1,29±0,65	0,99±0,35	0,69±0,39
27. Отчаяние	1,22±0,66	0,65±0,43	0,33±0,52
28. Огорчение	3,11±0,43	1,78±0,53	0,99±0,41
29. Тревога	3,9±0,53	2,00±0,57	0,87±0,61
30. Обида	1,21±0,33	0,88±0,51	0,50±0,33
31. Боязнь	2,33±0,44	1,11±0,51	0,87±0,25
32. Испуг	1,23±0,18	0,99±0,37	0,50±0,36
33. Страх	1,89±0,36	0,91±0,36	0,71±0,47
34. Жалость	1,69±0,61	1,03±0,27	0,89±0,52
35. Сочувствие	1,24±0,76	2,20±0,35	1,43±0,45
36. Сожаление	2,55±0,54	1,67±0,48	1,00±0,43
37. Досада	1,31±0,51	0,76±0,33	0,56±0,29
38. Гнев	0,88±0,31	0,55±0,09	0,34±0,19
39. Оскорбление	0,73±0,25	0,49±0,11	0,45±0,12
40. Возмущение	0,66±0,17	0,21±0,08	0,34±0,14
41. Ненависть	0,55±0,11	0,45±0,15	0,44±0,12
42. Неприязнь	0,93±0,41	0,66±0,23	0,76±0,25
43. Злость	0,55±0,27	0,20±0,19	0,24±0,08
44. Уныние	1,04±0,41	0,99±0,39	0,67±0,11
45. Скука	0,95±0,26	0,86±0,29	0,77±0,35
46. Ужас	0,24±0,07	0,27±0,08	0,22±0,06
47. Стыд	0,82±0,14	0,48±0,17	0,51±0,11
48. Ярость	0,75±0,17	0,47±0,24	0,32±0,21
49. Презрение	1,11±0,08	0,55±0,12	0,12±0,06
50. Отвращение	1,12±0,23	0,88±0,24	0,67 0,23
51. Неудовлетворенность собой	2,29±0,54	1,77±0,45	0,78±0,54
52. Горечь	0,32±0,12	0,31±0,09	0,35±0,08

психического состояния больных, а и со стороны соматического. Так, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы до начала лечения отмечались у 66,0 % пациентов, а после лечения — у 23,3 %, со стороны пищеварительной системы: до терапии — у 44,0 %, а после — у 12,0 %, со стороны дыхательной системы соответственно до и после лечения — 16,7 % и 3,3 %. Указанная динамика свидетельствует о том, что соматические нарушения у больных пограничными психическими расстройствами преимущественно связаны с психическим состоянием больного и при его улучшении также уменьшаются.

Психопатологические синдромы, выявленные у обследованных, мы представили в таблице 5.

Таблиця 5

**Психопатологические синдромы, выявленные у больных, участвовавших в исследовании**

Психопатологический синдром	До лечения		После лечения	
	абс. ч. больных (n = 150)	% ± m %	абс. ч. больных (n = 53)	% ± m %
Астенический	34	22,7±3,4	12	8,0±2,2
Астено-депрессивный	14	9,3±2,4	5	3,3±1,5
Тревожно-депрессивный	47	31,3±3,8	14	9,3±2,4
Тревожно-фобический	36	24,0±3,5	10	6,7±2,0
Ипохондрический	12	8,0±2,2	7	4,7±1,7
Обсессивно-компульсивный	7	4,7±1,7	5	3,3±1,5

Анализируя данные таблицы 5, мы выявили, что до лечения в группе обследованных преобладали тревожно-депрессивный (31,3 %), тревожно-фобический (24,0 %) и астенический (22,7 %) синдромы. В процессе проведенного лечения была отмечена положительная динамика психопатологического состояния больных. Тревожная и депрессивная симптоматика значительно уменьшилась, и после 60-дневной терапии ридазином тревожно-депрессивный синдром наблюдался у 9,3 % обследованных, тревожно-фобический и астенический соответственно у 6,7 % и 8 % пациентов.

Наиболее существенные психопатологические нарушения у больных пограничными психическими расстройствами касаются сферы эмоций. В связи с этим нами были детально изучены особенности эмоций у обследованных больных, а также их динамика в процессе лечения. С этой целью была применена карта самооценки эмоциональных состояний. Сводные данные указанных наблюдений представлены в таблице 6.

Анализируя динамику выраженности эмоциональных состояний у обследованных больных, мы выявили, что перед началом лечения у больных преобладали различные эмоциональные состояния отрицательного характера. Так, среди эмоционального спектра преобладали тревога (3,9 ± 0,53), неудовлетворенность собой (2,29 ± 0,54), уныние (1,04 ± 0,41), страх (1,89 ± 0,36), неудовольствие (2,66 ± 0,89). При этом выраженность положительных эмоций была незначительной — удовлетворенность собой 0,45 ± 0,21; уверенность 0,20 ± 0,03; радость 0,11 ± 0,05.

В процессе лечения ридазинотмечались определенные изменения, свидетельствующие об улучшении эмоционального состояния пациентов. Причем уже на 10 день приема препарата значительно уменьшилась тревога —  $2,00 \pm 0,57$ , боязнь  $1,11 \pm 0,51$ , чувство страха  $0,91 \pm 0,36$ , больные отмечали усиление уверенности в себе  $1,33 \pm 0,39$ , более выраженными становились эмоции, свидетельствующие об улучшении настроения (радость  $1,02 \pm 0,14$ ; удовольствие  $0,31 \pm 0,11$ ; чувство облегчения  $0,84 \pm 0,17$ ).

Через 60 дней после начала лечения мы также получили результаты самооценки пациентами своего состояния, свидетельствующие о стойком позитивном влиянии терапии на состояние пациентов. Это касалось существенного снижения уровня тревоги ( $0,87 \pm 0,61$ ), уменьшения ощущения сожаления ( $1,00 \pm 0,43$ ), обиды ( $0,50 \pm 0,33$ ), уныния ( $0,67 \pm 0,11$ ), неудовлетворенности собой ( $0,78 \pm 0,54$ ).

В соответствии с динамикой данных объективного обследования клинического состояния пациентов в процессе проведения терапии следует отметить, что на фоне приема ридазина у пациентов уже в первые 10 дней лечения значительно уменьшилась тревога, чувство страха, раздражительность, вспыльчивость,

улучшился ночной сон, аппетит (антиастенический, анксиолитический эффекты). На последующих этапах обследования была отмечена стабилизация указанных позитивных сдвигов. В этот же период (10 дней) у больных отмечалась стабилизация вегетовисцеральных проявлений. Вместе с тем, антидепрессивный эффект проявлялся к 20 дню лечения.

Согласно цели исследования, в работе была проведена оценка переносимости ридазина на основании: 1) динамики данных, полученных в ходе проведения исследования (соматическое, неврологическое, психопатологическое состояние, ЧСС, АД, аускультация); 2) динамики данных ЭКГ-исследования.

При оценке переносимости особое внимание было уделено анализу возможных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотония, тахикардия, удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST).

Всем пациентам, учитывая требования протокола, проводилась оценка АД, ЧСС. С целью выявления ортостатических нарушений ЧСС и АД измерялось в двух положениях: лежа (через 5 минут) и стоя (через 2 минуты). Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

Динамика средних показателей АД и ЧСС у обследованных больных в процессе лечения

	ЧСС		АД			
	Лежа (через 5 мин)	Стоя (через 2 мин)	Лежа (через 5 мин)		Стоя (через 2 мин)	
			Систолическое	Диастолическое	Систолическое	Диастолическое
Визит 1	$74 \pm 7,5$	$80 \pm 5,9$	$121 \pm 19,1$	$77 \pm 12,8$	$126 \pm 18,7$	$75 \pm 10,7$
Визит 3	$91 \pm 10,2$	$95 \pm 8,8$	$128 \pm 8,9$	$75 \pm 7,6$	$130 \pm 7,8$	$77 \pm 8,9$
Визит 4	$90 \pm 8,9$	$89 \pm 7,5$	$117 \pm 11,3$	$70 \pm 11,7$	$120 \pm 6,5$	$68 \pm 7,9$
Визит 5	$80 \pm 6,4$	$80 \pm 9,1$	$125 \pm 12,1$	$75 \pm 8,0$	$128 \pm 5,4$	$77 \pm 8,3$
Визит 6	$76 \pm 7,1$	$82 \pm 6,3$	$119 \pm 14,4$	$80 \pm 5,7$	$124 \pm 7,4$	$79 \pm 5,5$

Анализ гемодинамических показателей проводился во время каждого визита. Необходимо подчеркнуть, что сравнение показателей визитов 3–6 проводилось с показателями визита 1 — скрининг (в этот период больные еще не принимали ридазин).

Средние показатели ЧСС и АД обследованных больных во время первого обследования (скрининговый визит) свидетельствовали об отсутствии гемодинамических нарушений. Необходимо отметить, что у 6 человек была выявлена тахикардия (100–105 ударов в минуту). Указанные изменения не были стабильными. После дополнительного измерения ЧСС через 15–20 минут указанные показатели снижались до 85–90 ударов в минуту.

Средние показатели АД у обследованных больных до начала приема ридазина также не выходили за пределы нормы. Однако следует отметить, что показатели АД у 23,3 % пациентов свидетельствовали о наличии артериальной гипертензии (140–145/90–95 мм рт. ст.), а у 18,0 % была склонность к гипотензии (85–90/60 мм рт. ст.).

После начала приема ридазина были отмечены некоторые колебания гемодинамических показателей. Следует подчеркнуть, что достоверных отличий в показателях ЧСС и АД в сравнении с первоначально-

ными данными нами выявлено не было. Отмечалось относительное увеличение ЧСС на 10-й день приема ридазина. При детальном анализе указанного показателя мы установили, что у 6 пациентов было зафиксировано увеличение частоты сердцебиений до 100–105 ударов в минуту, при этом доза ридазина составляла 50–75 мг в сутки. В последующие визиты увеличения ЧСС не регистрировалось, а было отмечено ее некоторое уменьшение с возвращением к исходным величинам.

В процессе исследования проводился анализ электрокардиографических сдвигов. Пациентам записывались ЭКГ, согласно требований протокола исследования, на скрининговом визите (до начала приема ридазина), а также на визитах 3, 4, 5, 6.

Запись ЭКГ проводилась с использованием прибора «Электрокардиограф ЭКИТ-03М» по стандартной методике. Скорость движения бумаги — 50 мм/с (1 мм соответствует 0,02 секунды).

Данные количественного анализа ЭКГ приведены в таблице 8.

Необходимо отметить, что показатели электрокардиографии у больных, включенных в исследование, в целом не имели существенных изменений, свидетельствующих о нестабильных, серьезных

нарушениях в работе сердца. На момент включения в исследование клинически значимых отклонений в показателях ЭКГ у обследованных выявлено не было. Вместе с тем, следует отметить, что в группе больных, страдающих эмоционально-лабильным расстройством вследствие органического поражения

ЦНС сосудистого генеза, имели место следующие электрокардиографические изменения: гипертрофия миокарда левого желудочка у 10 %, неполная блокада левой ножки пучка Гиса — у 6,9 %, неспецифические изменения зубца *T*, что может свидетельствовать о снижении трофики миокарда — у 13,3 % пациентов.

Таблица 8

Показатели количественной оценки ЭКГ пациентов, участвующих в исследовании

	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
PQ, с	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,04
ЧСС, уд/мин	78,5 ± 16,7	90,2 ± 11,9	88,0 ± 8,7	85,9 ± 10,1	79,1 ± 11,8
СП, %	41,5 ± 5,5	38,7 ± 10,2	40,9 ± 9,8	35,6 ± 12,4	42,5 ± 9,3
QRS, с	0,06 ± 0,008	0,05 ± 0,008	0,06 ± 0,011	0,04 ± 0,021	0,05 ± 0,014
QT, с	0,376 ± 0,033	0,344 ± 0,073	0,363 ± 0,021	0,323 ± 0,054	0,034 ± 0,031
RR, с	0,89 ± 0,22	0,69 ± 0,46	0,71 ± 0,32	0,70 ± 0,41	0,85 ± 0,27

Изменения сердечного ритма были зафиксированы (на этапе скрининга) в виде синусовой тахикардии у 20,0 % обследованных, синусовой брадикардии — у 10,0 %. Следует отметить, синусовая тахикардия носила преходящий характер. При сопоставлении данных электрокардиографического обследования и клинического осмотра можно сделать вывод о том, что учащенные сердцебиения были связаны с эмоциональным состоянием больных, и после того как больные успокаивались, регистрировалось снижение ЧСС. Синусовая брадикардия также не была стойкой и была связана с особенностями вегетативной регуляции (преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы), а не с сердечной патологией. У 2 больных были зафиксированы одиночные желудочковые экстрасистолы, которые клинического значения не имели, больные их не ощущали, жалоб по поводу перебоев в работе сердца не предъявляли. У 4,7 % больных имелись признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, которые, вероятно, имели многолетний анамнез.

Данные электрокардиографии у пациентов в период приема ридазина проанализированы на 10, 30, 45, 60 дни лечения. В результате проведенного анализа установлено, что существенных изменений, свидетельствующих об изменении сердечной деятельности, выявлено не было. Вместе с тем, в первую декаду приема исследуемого препарата были зафиксированы изменения сердечного ритма в виде учащения сердечных сокращений. Тахикардия возникла у 6 пациентов, причем было отмечено увеличение ЧСС до 105–110 ударов в минуту. Необходимо отметить, что эти пациенты получали ридазин в дозе 75–100 мг в сутки. На последующих этапах обследования нами не было зафиксировано существенного изменения ЧСС, что может быть связано с адаптацией к препарату. В целом по группе было выявлено относительное (в сравнении с визитом 1) увеличение ЧСС и, соответственно, уменьшение интервала *RR* на визите 3. Изменений интервала *QT* и *QRS* и величины систолического показателя в процессе лечения ридaziном в дозах до 75 мг в сутки у обследованных нами пациентов выявлено не было.

Об этом свидетельствуют данные количественной оценки соответствующих показателей.

Качественный анализ электрокардиограмм показал, что в процессе приема ридазина не возникало значимых изменений зубца *T* (сглаженность, уменьшение амплитуды, инверсия зубца *T*), отражающие нарушение трофики и метаболизма в клетках миокарда. Появление зубца *U* в исследованных нами электрокардиограммах зафиксировано не было.

Следует подчеркнуть, что выявленные нами изменения электрокардиографических показателей в период приема ридазина в сравнении с исходными данными достоверных различий не имели.

В процессе исследования были изучены все побочные явления, возникавшие у пациентов за весь период участия в протоколе. Была проанализирована связь побочных явлений с воздействием исследуемого препарата.

Серьезных побочных явлений, к которым относятся состояния, угрожающие жизни больного, внеплановая госпитализация, продление госпитализации в связи с возникновением побочного явления, возникновение стойкой нетрудоспособности пациента, в случаях возникновения беременности — аномалии развития плода, в проведенном исследовании зафиксировано не было.

В целом, применение ридазина у пациентов с пограничными психическими расстройствами свидетельствовало об эффективности препарата. Позитивные сдвиги психопатологических проявлений регистрировались в диапазоне 10–20 дней приема лекарственного средства.

Обобщая полученные данные, необходимо отметить следующее.

Ридазин является эффективным средством лечения эмоциональных нарушений, обусловленных пограничными психическими расстройствами и алкогольной зависимостью.

Терапевтический эффект ридазина у больных пограничными психическими расстройствами в суточной дозе от 30 мг до 100 мг включает анксиолитический, антидепрессивный, антиастенический и вегетотропный эффекты.

Позитивная динамика в процессе приема ридазина у больных пограничными психическими расстройствами регистрируется с 10-го дня приема препарата (антидепрессивный эффект отмечался к 20-му дню приема препарата).

Экстракардиальные побочные эффекты в виде общей слабости, сонливости, сухости во рту, заложенности носа, склонности к запорам выявлены у 8,3 % больных.

Полученные данные позволяют рекомендовать ридазин для использования в пограничной психиатрии.

#### Список литературы

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства: Уч. пособие. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
2. Александровский Ю. А., Барденштейн Л. М., Аведисова А. С. Психотерапия пограничных расстройств. — М.: ГЭОТАР-медцина, 2000. — 250 с.
3. Вейн А. М. Неврозы (лекция) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1998. — Т. 98. — № 11. — С. 38–41.
4. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT / Т. Д. Бутаев, Т. В. Трешкур, М. А. Овечкина, И. И. Порядина, Е. В. Пармон // Уч.-метод. пособие. — СПб.: ИНКАРТ, 2002. — 48 с.
5. Гиндикин В. Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства. — М.: Триада-Х, 2000. — Т. 1. — 256 с.
6. Калуев А. В. Проблемы изучения стрессорного поведения. — К., 1998. — 133 с.
7. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических расстройств / Под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гурович. — М., 1999. — 223 с.
8. Марута Н. А. Эмоциональные нарушения при невротических расстройствах — Харьков: Арсис, 2000. — 160 с.

9. Марута Н. О., Мінко О. І. Емоційні порушення при пограничних психічних розладах та алкогольній залежності (діагностика та принципи лікування): Метод. рекоменд. — Харків, 2003. — 20 с.

10. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. — М.: Медпресс, 2001. — 592 с.

11. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 228 с.

12. Напреенко А. К., Домбровська В. В. Стан психіатричної допомоги в Україні у 2003 році та в останнє десятиріччя, шляхи її вдосконалення // Журнал психіатрії та медичинської психології. — 2004, № 3 (13). — С. 3–7.

13. Свядош А. М. Неврозы: Руководство для врачей. — СПб., 1997. — С. 1–60.

14. Семке В. Я. Здоровье человека в кризисных ситуациях // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2001. — № 4. — С. 4–8.

15. Сердюк О. І. Непсихотичні форми порушень психічної сфери у хворих на хронічні соматичні захворювання (клініка, систематика, критерії діагностики та принципи терапії): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків, 2003. — 31 с.

16. Чабан О. С. Неврозы: патоморфоз, концепция, пространство и территория. — Тернополь: Збруч, 1997. — 162 с.

17. Schwartz J. B. The electrocardiographic QT interval and its prolongation in response to medications: differences between men and women // J. Gen. Specif. Med. — 2000; 3: 25–8.

18. Jaillon P., Morganroth J., Brumpt I., Talbot G. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin // J. Antimicrob. Chemother. — 1996; 37(suppl. A): 161–7.

19. Buckley N. A., Whyte I. M., Dawson A. H. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics // J. Toxicol. Clin. — 1995; 33: 199–204.

20. De Ponti F., Poluzzi E., Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2000; 56: 1–18.

Надійшла до редакції 27.12.2005 р.

*Н. О. Марута, О. Є. Семікіна, М. М. Денисенко*

#### Результати фармакоепідеміологічного дослідження профілю безпеки препарату Ридазин у хворих на пограничні розлади

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (м. Харків)*

В умовах сучасного суспільства спостерігається зростання кількості пограничних психічних розладів та ускладнення їх перебігу. Підвищення можливостей фармакотерапії вказаних порушень є актуальним питанням.

У роботі викладені дані дослідження ефективності та безпеки ридазину при лікуванні пограничних психічних розладів. Під спостереженням перебували 150 хворих на пограничні розлади (соматоформні розлади (F 45), неврастенія (F 48.0), органічний емоційно-лабільний розлад (F 06.6), істеричний розлад особистості (F 60.4)). Встановлено, що ридазин у дозах від 30 до 100 мг на добу при тривалості курсу терапії 2 місяці є ефективним засобом лікування вказаної патології, який сприяє значному поліпшенню емоційного стану хворих. Під час оцінки безпечності препарату особлива увага приділялась дослідженню гемодинамічних показників (АТ, ЧСС) та роботи серця (дані ЕКГ-дослідження) під час лікування ридазином. Пролонгації інтервалу QT зафіксовано не було. Суттєвих порушень з боку серцево-судинної системи хворих та серйозних побічних проявів за весь термін дослідження не виникало.

*N. O. Maruta, O. Ye. Semikina, M. M. Denisenko*

#### Results of pharmacological-epidemiological researches of the safety profile of ridazin in patients with borderline disorders

*Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine (Kharkiv)*

Under modern social conditions a growing of amount of borderline mental disorders and complications of their course are observed. Thus an increasing of pharmacotherapeutic possibilities for these disorders is an essential item.

In the article data of researches on efficacy and safety of Ridazin in treatment of borderline mental disorders are presented. 150 patients with borderline disorders (somatoform disorders (F 45), neurasthenia (F 48.0), organic emotional-labile disorder (F 06.6), hysteric personality disorder (F 60.4)) were under observation. It was found out that Ridazin in doses from 30 to 100 mg per day during 2 months was an effective remedy to treat this pathology and contributed to a significant improvement in the patients' emotional conditions. Assessing safety of the medication, we paid a special attention to hemodynamic parameters (BP, pulse rate) and heart ones (ECG) during Ridazin treatment. A prolongation of QT-interval was not fixed, and significant impairments in the patients' vascular systems and serious adverse events in the course of the investigation were not pointed out.