

М.Л. Амосов, Р.А. Салеев, Е.В. Зарубина, Т.В. Макарова

Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург
ЦГКБ № 1, Екатеринбург

В открытом сравнительном клинико-фармакологическом исследовании изучена эффективность препарата Тенотен в качестве средства для лечения тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Сравнивали эффективность препарата Тенотен и стандартной терапии с применением феназепама. Установлено, что Тенотен может быть рекомендован как самостоятельное эффективное и безопасное средство для коррекции эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения.

Eng Zagolovok

Eng Author

Annotation

Острые нарушения мозгового кровообращения (в частности, преходящие нарушения мозгового кровообращения – ПНМК) являются актуальной медико-социальной проблемой. Двигательные и чувствительные нарушения, а также расстройства речи, даже кратковременные, могут приводить к длительному снижению качества жизни пациентов. Наряду с этим эмоциональные расстройства, связанные с нарушением мозгового кровообращения, вызывают существенную дезадаптацию больных.

Основное внимание в литературе уделяется изучению постинсультной депрессии (ПД) [1, 5, 6]. Анализ данных крупных популяционных исследований показал, что частота развития депрессии составляет 33% в остром периоде инсульта [4]. В исследованиях, проведенных в неврологических стационарах, частота депрессии в остром периоде в среднем составляет 36%, в подостром – 32%, в восстановительном – 34% [4]. У пациентов с нарушениями в эмоциональной сфере (смешанное тревожно-депрессивное расстройство в рамках расстройств приспособительных реакций F43.2 по МКБ-10) восстановление функциональной активности происходит в 2 раза медленнее, чем у перенесших ПНМК больных без таковых. Лечение эмоциональных расстройств в этих случаях приводит к значительному восстановлению повседневной активности. Было проведено несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с применением трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов

обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4]. В то же время исследованиям коморбидных тревожных расстройств при ПНМК и методам их лечения уделяется недостаточное внимание.

В широком смысле тревога является адаптивной реакцией в условиях стресса. Как патологическая она оценивается, если препятствует эффективной деятельности, приводит к дезорганизации. Согласно МКБ-10, одним из таких нарушений является смешанная тревожно-депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22). Прежде всего это эмоциональное расстройство, возникающее в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному событию, к которым относят ПНМК. Клинические проявления различны и включают тревогу, беспокойство, чувство неспособности справиться со стрессовой ситуацией и снижение продуктивности в ежедневных делах. При этом у больных обнаруживается напряженная моторика (тремор, ощущение неустойчивости, напряжение, боли в мышцах), вегетативная гиперактивность (сердцебиение, потливость, сухость во рту, головокружение, тошнота, приливы жара или холода, частое мочеиспускание). Пациенты отмечают трудность концентрации внимания, нарушение засыпания и/или частые пробуждения, раздражительность [2]. Эти симптомы появляются обычно в течение месяца после стрессового события, а продолжительность симптоматики составляет, как правило, не больше 6 мес.

Для лечения тревожных расстройств использовался новый отечественный препарат Тенотен и препарат бензодиазепинового ряда – феназепам.

Выбор Тенотена был обусловлен тем, что в ранее проведенных исследованиях этот препарат соответствовал по противотревожному эффекту традиционным бензодиазепиновым – диазепаму и феназепаму. Согласно отчету о клиническом исследовании эффективности и переносимости препарата (проф. А.С. Аведисова, ГНЦССП им. В.П. Сербского), Тенотен также обладает и легким антидепрессивным действием; при этом отмечены высокая безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов.

Феназепам также обладает антидепрессивным действием, менее выраженным, чем у диазепама и медазепама, но превосходит действие хлордиазепоксида, мепробамата и триоксазина. При этом купирование депрессивной симптоматики обычно находится в соответствии с основным антитревожным влиянием феназепама, что характерно, как известно, для действия всех транквилизаторов.

Препарат Тенотен (ООО «НПФ «Материал Медика Холдинг», Россия) содержит сверхмалые дозы аффинноочищенных антител к белку S-100. Механизм действия при тревожных состояниях связан с модификацией функциональной активности мозгового белка S-100 и его лигандов. При этом

реализуются его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС. Клиническое действие при этом проявляется уменьшением поведенческих проявлений тревоги, вегетативного дисбаланса, облегчением засыпания, улучшением адаптации.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность оригинального отечественного препарата Тенотен в качестве средства для лечения тревожных расстройств у пациентов с ПНМК (основная группа) в сравнении с феназепамом (контрольная группа).

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных, из них 36 человек, перенесших ПНМК в вертебробазиллярном бассейне, 24 человека – в каротидном бассейне: у 9 человек областью поражения была левая верхняя сонная артерия, у 15 человек – правая верхняя сонная артерия.

При поступлении в клинику у пациентов с ПНМК в вертебробазиллярном бассейне обнаруживались горизонтальный нистагм, элементы моторной и сенсорной афазии, стато-координаторные нарушения: атаксия в позе Ромберга, промахивание и мимопадание при исследовании пальце-носовой и пяточно-коленной пробы. У пациентов с ПНМК в каротидном бассейне перед началом терапии наблюдался лево- или правосторонний гемипарез, парестезии – онемение, ощущение покалывания, ползания мурашек в конечностях, в половине тела, противоположном очагу ишемии, координаторные нарушения на стороне, контралатеральной очагу поражения (промахивание и мимопадание при исследовании пальце-носовой и пяточно-коленной пробы).

Диагностика ПНМК – преходящих транзиторных церебральных ишемических приступов (J45) и смешанной тревожной и депрессивной реакций, обусловленных расстройством адаптации (F43.22), – осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10. Из 60 пациентов было 35 женщин и 25 мужчин, средний возраст которых составлял $42,1 \pm 2,5$ года.

При поступлении все 60 пациентов были разделены на две группы: пациенты 1-й (основной) группы (31 человек) на фоне основной базовой терапии принимали Тенотен, пациентам 2-й группы (29 человек) был назначен феназепам.

Для диагностики эмоциональных расстройств и оценки эффективности проводимой терапии использовали шкалу Цунга для самооценки тревоги и шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований CES-D. Оценку исходного уровня депрессивной симптоматики и тревоги проводили

на 2–3-е сутки после купирования острого состояния (Д0) и спустя 2 нед от начала терапии (Д14). При первичной диагностике и оценке **тревоги** ее выраженность и клинические проявления симптомов у всех больных (60 человек) незначительно отличались и не превышали 46,3 балла по шкале Цунга: исходный суммарный балл (уровень тревожности) в основной группе составил $43,5 \pm 2,8$; в контрольной – $42,3 \pm 2,1$. Однако по уровню выраженности симптомов **депрессии** пациенты обеих групп условно были разделены на две подгруппы: в 1-й подгруппе на фоне тревоги выявлялись **транзиторные депрессивные проявления** в виде колебаний настроения, переживаний по поводу своего основного заболевания, не достигающие клинического уровня и выявляемые в ходе тщательного опроса пациентов (в среднем 20 баллов по шкале CES-D); а во 2-й подгруппе обнаруживалось сочетание тревоги и расстройств **субдепрессивного** спектра, более выраженных, чем в предыдущей группе. Симптомы субдепрессии проявлялись снижением аппетита, подавленным настроением, эпизодическими нарушениями сна, повышенной истощаемостью, слезливостью и не достигали депрессивного эпизода (не более 25 баллов по шкале CES-D). Таким образом,

больных с тревогой и транзиторными депрессивными проявлениями в основной группе, получавших Тенотен, было 21 человек, в контрольной – 17. Пациентов, обнаруживающих сочетание тревоги с субдепрессивной симптоматикой, в основной группе было 10, контрольной – 12 человек.

Терапия начиналась на 2–3-е сутки после купирования острых проявлений ПНМК. Из исследования исключались пациенты, получавшие транквилизаторы, как минимум, в течение 7 дней до начала приема Тенотена и феназепама. Назначение сопутствующей психотропной терапии не допускалось. 31 пациент основной группы принимал Тенотен по 1 таблетке 3 раза в день, вне связи с приемом пищи, сублингвально. Феназепам был назначен 29 пациентам контрольной группы по 0,5 мг на ночь. Длительность лечения Тенотеном и феназепамом составила 2 нед. Основная базовая терапия в обеих группах была следующей: раствор магнeзии сульфата по 10,0 внутривенно капельно, пентоксифиллин 5,0 внутривенно капельно, никотиновая кислота 2,0 внутримышечно и витамин В₆ внутримышечно. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей шкалы тревоги Цунга и шкалы депрессии CES-D через 2 нед лечения в условиях стационара.

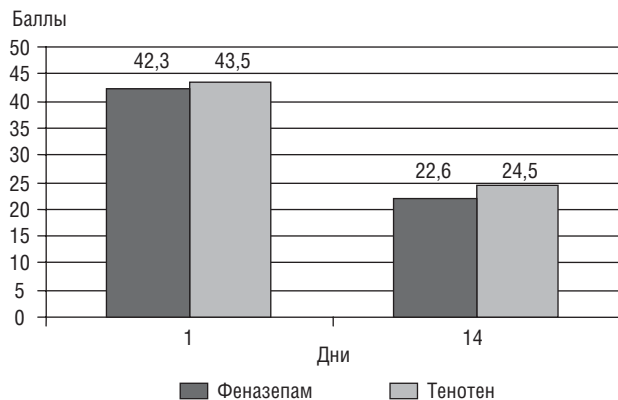


Рис. 1. Динамика симптомов тревоги по шкале Цунга

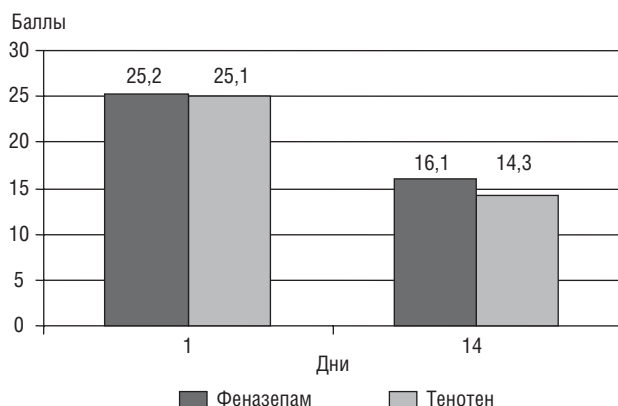


Рис. 2. Динамика транзиторных симптомов депрессии по шкале депрессии CES-D (в баллах)

Результаты и обсуждение

Через 2 нед лечения показатель тревоги снизился в обеих группах лиц, получавших психофармакотерапию: в группе принимавших Тенотен – с $43,5 \pm 2,8$ до $24,5 \pm 3,6$ балла (на 43,7%); при этом в группе, где применялся феназепам, – с $42,3 \pm 2,1$ до $22,6 \pm 3,2$ балла (на 46,6%) (рис. 1).

В то же время в группе пациентов, принимавших Тенотен, снизился и уровень депрессии с $25,1 \pm 1,0$ до $14,3 \pm 2,6$ баллов (на 43,1%), при этом $p > 0,05$ по сравнению с состоянием до лечения. В группе пациентов, которым назначался феназепам, показатель депрессии снизился несколько менее выраженно – с $25,2 \pm 1,1$ до $16,1 \pm 1,3$ (на 36,2%) (рис. 2).

Таким образом, эффективность Тенотена была выше у пациентов с более выраженными депрессивными симптомами, а феназепама – у пациентов с преобладающими тревожными нарушениями. 2-недельная терапия Тенотеном, проведенная у 31 пациента основной группы, привела к существенному улучшению психического и неврологического состояния больных. Анализ структуры аффективной симптоматики показал, что улучшение произошло за счет уменьшения тревоги и выраженности депрессивных симптомов и в меньшей степени нарушений сна. Снижение выраженности депрессии сопровождалось улучшением оценки собственного соматического состояния и прогноза заболевания: у пациентов выравнялся фон настроения,

менялось восприятие своей болезни и появлялись позитивные мысли о выздоровлении.

Динамика субъективных ощущений отражает большую эффективность Тенотена по сравнению с феназепамом в отношении таких неврологических жалоб, как головная боль, головокружение, шум в голове и шаткость при ходьбе (см. таблицу).

В ходе исследования у 9 больных, принимавших феназепам в дозе 0,5 мг/сут, в начале лечения отмечались некоторое замедление двигательных реакций, чувство общей слабости, сонливость в дневное время. У больных, принимавших Тенотен, этих побочных эффектов выявлено не было. Кроме того, после прекращения приема Тенотена по окончании исследования ни у одного пациента клинически и субъективно не отмечалось синдрома отмены в виде усиления тревоги и ухудшения настроения, в то время как отмена феназепама у 5 больных сопровождалась снижением настроения, усилением раздражительности, нарушением сна.

Проведенные исследования показали, что Тенотен:

- оказывает противотревожный эффект у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения, сопоставимое с противотревожным

Динамика неврологических жалоб у пациентов основной и контрольной группы

Жалобы	Тенотен		феназепам	
	до лечения	через 2 нед	до лечения	через 2 нед
Выраженная головная боль	28	9	29	14
Головокружение	27	10	25	17
Шум в голове	21	12	25	19
Шаткость при ходьбе	23	5	27	15
Нарушение сна	28	11	29	17

действием типичного бензодиазепинового препарата феназепама;

- обладает более выраженным антидепрессивным действием в сравнении с феназепамом;
- оказывает положительное влияние на неврологическую симптоматику ПНМК;
- хорошо переносится пациентами с ПНМК, не вызывает побочных эффектов;
- может быть рекомендован для лечения пациентов с ПНМК, сопровождающимися тревожными и легкими депрессивными расстройствами.

Литература

1. Виленский Б.С., Тупицын Ю.Я. Аффективно-эмоциональные нарушения, осложняющие инсульт // Неврол. журн. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 23–26.
2. Козловский В.Л. От патогенеза тревоги к применению анксиолитиков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 51–54.
3. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 46–48.
4. Gianotti G., Antonucci G., Marra C. et al. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy and functional recovery // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – Vol. 71. – P. 258–261.
5. Hackett M.L., Yapa C., Parag V. et al. Frequency of depression after stroke. A systemic review of observational studies // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1330–1340.
6. Kimura M., Robinson R.G., Kosier T. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1482–1486.