

Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном

Н.П. Ванчакова, А.П. Попов, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Психосоматический центр ЦМСЧ 122, г. Санкт-Петербург

Опыт работы клиницистов разных направлений медицины, который отразился в публикациях последнего десятилетия, указывает на возрастание частоты психических расстройств у пациентов общесоматической сети (Гелазония Г.Р., Ванчакова Н.П., Попов А.П., Симикина А.А., 2006; Лапина Н.А., Ванчакова Н.П., Федоров Б.Б., 2006; Петрова Н.Н., 2005). Вторая важная позиция, вытекающая из этих работ – психические расстройства затрудняют диагностику и лечение соматических заболеваний.

В качестве причин такого положения дел рассматривают многие факторы и в связи с этим актуально обратиться к мнению одного из крупнейших психиатров нашего времени Нормана Сарториуса (2006), которое он высказал с трибуны Второго Национального конгресса по социальной психиатрии. Он связал эти тенденции с нарастанием интенсивности жизни, что наиболее ярко выражается в уменьшении удовлетворенности жизнью и её качеством.

Следствием стало неуклонное нарастание количества и распространенности психических расстройств. По мнению Нормана Сарториуса, в этих условиях психиатрия должна вносить свой вклад в программы психического здоровья, нацеленные на профилактику психических расстройств и стимулирование психического здоровья.

На наш взгляд наиболее перспективный путь – это лечение психических расстройств в условиях обще соматической практики. И в первую очередь лечение расстройств настроения, среди которых одно из ведущих мест занимают тревожные расстройства, в частности генерализованное тревожное расстройство (ГТР). Основные симптомы ГТР – это осознанная тревога с соматическими симптомами (МКБ-10, 1994). Больные обнаруживают напряженную моторику: тремор, подергивания или ощущение неустойчивости, напряжение, боли в мышцах, неусидчивость. Следующий блок симптомов включает вегетативную гиперактивность: одышка, сердцебиение, потливость, сухость во рту, головокружение, тошнота или другой абдоминальный дистресс, приливы жара или холода, частое мочеиспускание, ком в горле. Пациенты обнаруживают повышенное бодрствование и настороженность: ощущение взвинченности или пребывания на грани срыва, повышенную пугливость, трудность концентрации внимания, нарушение засыпания и частые пробуждения, раздражительность или нетерпеливость.

Важно подчеркнуть, что правильная квалификация патологической тревоги не всегда легкое дело. Обусловлено это тем, что в широком смысле тревога является

адаптивной реакцией в условиях стресса, и важным компонентом первого мобилизирующего этапа стресса – эустресса. Как патологическая она оценивается, если препятствует эффективной деятельности, приводит к дезорганизации, нарушению её целенаправленности. Характерными нарушениями психических процессов на фоне патологической тревоги являются: нарушение познавательных процессов (трудности концентрации внимания, нарушения запоминания, снижение продуктивности психических процессов) и снижение адаптивных процессов: (отсутствие новых творческих решений, невозможность принятия решений).

В общесоматической сети тревожные расстройства особенно часто возникают у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно гипертонической болезнью. Иллюстрируют это положение следующие цифры. Среди больных с соматическими заболеваниями патологическая тревога выявляется у 11,9%. У пациентов с артериальной гипертензией этот показатель колеблется от 14% до 66% наблюдений. Разброс цифр объясняется различной представленностью основных этиопатогенетических факторов развития патологической тревоги при сосудистых заболеваниях. Они включают нарушение качества кровообращения головного мозга, что приводит к кислородной недостаточности и снижению метаболической активности нейронов. Второе – это развитие и нарастание органического поражения головного мозга (диффузное и локальные очаги деструкции). Третье – психогенные факторы. Психосоциальные стрессы повышают значение гипертонической болезни в ситуациях, порождающих и усиливающих тревогу: хроническое заболевание, постоянная медикаментозная терапия, посещение медицинских учреждений, госпитализации, диагностические процедуры, выявление новых заболеваний или осложнений гипертонической болезни, обострения и рецидивы, денежные затруднения, обусловленные лечением.

Между эмоциями и сердечной деятельностью имеются прямая и обратная связь. Они представлены тем, что эмоциональные реакции изменяют сердечную деятельность и сосудистый тонус, а сердечная деятельность и сосудистый тонус являются важным звеном механизмов регуляции активности головного мозга (Lacey J.I., Lacey B.C., 1970).

Эмоциональное напряжение, обусловленное ответственностью и риском развития критических ситуаций, анализом большого объема информации, требующего при-

нения быстрых решений, является характерным признаком жизни в индустриальной среде. Эффективность работы в таких условиях зависит от психологических характеристик работников. Чаще более успешны лица напряженные, добросовестно подходящие к любому роду деятельности, или уступчивые и конформные. Но именно эти качества личности участвуют в формировании патологической тревоги, стойкого эмоционального напряжения.

Систематические, большие информационные и эмоциональные нагрузки вызывают перенапряжение функциональных систем и нарушение церебро-висцеральных регуляторных механизмов. В норме поведенческое и эмоциональное напряжение сопровождаются повышением частоты дыхания, у больных с пограничной гипертензией и с артериальной гипертензией повышением частоты дыхания и частоты сердечных сокращений, у больных ИБС – изменением среднего динамического давления и частотой сердечных сокращений, изменением потоотделения. Неблагоприятное влияние патологической тревоги у больных с артериальной гипертензией регистрируется и на уровне лабораторных исследований. Гиперфибриногенемия рассматривается как один из факторов, повышающих риск развития артериальной гипертензии (Рекомендации ВОЗ, 1999). Получены данные о том, что уровни фибриногена в крови и тревоги имеют прямые корреляции. [Винокур В.А., Клинецко О.А., Симаненков В.И., 2001]. Состояние тревоги играет роль пускового механизма, способствующего увеличению продукции стероидных гормонов, что ведет к усилению жиромобилизирующего эффекта и повышению в крови транспортных форм жира, в том числе и атерогенной фракции липопротеидов. Результаты факторного анализа убедительно показывают наличие взаимосвязи между изменением эмоцио-

нального состояния и состоянием липидного обмена. Сочетание таких сдвигов – важное этиопатогенетическое звено не только в развитии сердечно-сосудистых расстройств (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), но и их прогрессировании (Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А., 2006).

В клинике тревожные расстройства имеют выраженную вариабельность, и это обусловлено тем, что на клиническую картину патологической тревоги оказывают влияние наследственность, возраст, пол, особенности личности, стрессогенные социальные условия, медикаментозная терапия. Патоморфоз тревожных расстройств является не единственной причиной их низкой диагностики. На это оказывают влияние недостаточный опыт врача, страх перед психическими расстройствами, отношение к тревожным расстройствам как к заболеваниям, которые невозможно вылечить, оценка тревоги как преднамеренного поведения.

Высокая частота тревожных расстройств при гипертонической болезни и возникновение порочного круга между тревогой и артериальной гипертензией в клинике этого заболевания выдвигает в сферу высокой актуальности коррекцию тревоги у больных с гипертонической болезнью. Возможности бензодиазепинов и спектр их действия у таких больных перестали удовлетворять клиницистов. В связи с этим нами было проведено исследование эффективности Тенотена у больных гипертонической болезнью. Препарат Тенотен (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) содержит сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S100. (Регистрационное удостоверение № ЛС-000542 от 29.07.2005). Выбор препарата был обусловлен тем, что в Тенотен в ранее проведенных исследованиях по терапии невротических и невротоподобных

расстройств не уступал по противотревожному эффекту традиционным бензодиазепиам – диазепаму и феназепаму. При этом в исследовании отмечено высокая безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов.

Цели исследования.

Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Тенотен в лечении тревожных расстройств невротического уровня у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в сравнении с препаратом тофизолам (грандаксин) в условиях простого открытого сравнительного рандомизированного исследования. Исследование проводилось на базе клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

Методы исследования. Все больные были обследованы терапевтически в соответствии со стандартами диагностики гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Во время исследования эффективности препаратов были использованы шкалы тревоги и Гамильтона, шкала Общего клинического впечатления. В исследование были включены больные с патологической тревогой, которая соответствовала критериям МКБ 10 для генерализованного тревожного расстройства (F 41.1), смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F 41.2). Выраженность тревоги была не менее 20 баллов (суммарно) по шкале тревоги Гамильтона. В течение 48 часов до начала исследования больные не получали психофармакологических препаратов. Все пациенты были способны адекватно оценивать свое состояние и дали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные с признаками тяжелой депрессии, панического, обсессивно-компульсивного

Высокая частота тревожных расстройств при гипертонической болезни и возникновение порочного круга между тревогой и артериальной гипертензией в клинике этого заболевания выдвигает в сферу высокой актуальности коррекцию тревоги у больных с гипертонической болезнью. Возможности бензодиазепинов и спектр их действия у таких больных перестали удовлетворять клиницистов. В связи с этим нами было проведено исследование эффективности Тенотена у больных гипертонической болезнью.

расстройств, эндогенными психическими заболеваниями, синдромами зависимости от алкоголя и психоактивных веществ. Кроме того, в исследовании не включались лица, принимавшие психотропные препараты. Критерием исключения из исследования было выявление гиперчувствительности к любому из компонентов препаратов, применявшихся в исследовании. В одной группе больные принимали тенотен по 1 таблетке 3 раза в день, вне связи с приемом пищи, сублингвально, до полного расасывания, в течение 4 недель. В другой группе больные принимали тофизопам (грандаксин) по 100 мг в сутки (по 1 таблетке по 50 мг дважды в день) в течение 4-х недель. Эффективность терапии оценивалась по динамике показателей шкалы тревоги Гамильтона, шкалы общего клинического впечатления, динамике соматического состояния через 1, 2, 4 недели лечения и через 4 недели после отмены препаратов.

Результаты исследования. В первую группу (прием Тенотена) вошли 31 человек, во вторую группу (прием тофизопама – грандаксина) вошло 20

человек. Показатели, по которым было проведено рандомизирование групп, представлены в таблице 1. У половины больных обеих групп в течение последнего года жизни имели место стрессовые события (болезни членов семьи, смерти старших членов семьи, увольнения с работы, выход на пенсию, повзросление и уход из семьи детей). Существенных различий между группами по этому показателю не было.

Анализ соматических заболеваний и соматотропной терапии в обеих группах установил идентичность групп и по этим характеристикам. В таблице 2 представлены диагнозы и перечень соматических препаратов, которые принимали пациенты.

Исследование тревоги с помощью шкалы тревоги Гамильтона было проведено до начала исследования, через неделю, через две, через четыре недели после начала лечения и через четыре недели после окончания лечения психотропными препаратами. Обращает внимание, что как при применении Тенотена, так и тофизопама (грандаксина), в течение первой недели терапии показатели тревоги быстро

снижались. А в дальнейшем шло медленное угасание симптоматики. Эта динамика отражена на рисунке 1.

Анализ средних показателей по субшкалам шкалы тревоги Гамильтона (рис. 2) установил, что после четырех недель лечения тенотеном наиболее выраженная динамика имелась по шкале 1 – тревожное настроение (редукция симптомов на 79%), по шкале 2 – напряжение (редукция симптомов на 83%), по шкале 8 – соматические симптомы – сенсорные (редукция симптомов на 66,7%), по шкале 9 – сердечно-сосудистые симптомы (редукция симптомов на 85,8%), по шкале 13 – вегетативные симптомы (редукция симптомов на 81,2%), по шкале 14 – поведение при осмотре (редукция симптомов на 93%).

На фоне лечения тофизопамом (грандаксином) редукция симптомов была близкой, но отчетливо менее выраженной по шкале 1 (редукция 70%), шкале 9 (редукция 77%), шкале 14 (редукция 66%). Кроме того, исследование тревоги через четыре недели после окончания терапии установило, что в группе получавшей тофизопам (грандаксин), появилась

Таблица 1. Сравнительные характеристики групп больных, включенных в исследование.

Группа	Кол-во пациентов	Мужчины	Средний возраст (лет)	Средняя продолжительность соматического заболевания (лет)
Прием тенотена	31	10 (32%)	49.3±7.0	8.2±4.5
Прием тофизопама (грандаксин)	20	7 (35%)	54±5.2	7.6±2.9

Таблица 2. Соматические заболевания и соматотропная терапия у больных, включенных в исследование.

Соматические заболевания	Соматотропная терапия
Гипертоническая болезнь (стадии 2.3), различная степень риска 100% – 100%*	Гипотензивные препараты 100% – 100% (эгилок, физиотенз, эстулик, нормодипин, арифон, ориентенз) Антиангинальные средства 81,6% – 80% (метапролол, кардигет, беталок, нифедипин, нифекард, изоптин) Мочегонные средства 88,45 – 90% (гипотиазид, лазикс, арифон, лозар) Кавинтон, ноотропы (без анксиолитического эффекта) 10,2% – 10% Гомональные препараты 20,4% – 20% (L-тироксин, инсулин) Дезагреганты 51% – 50% (аспирин, тромбоАСС)
Ишемическая болезнь сердца – различные формы, стенокардия покоя и напряжения – различные функциональные классы 51% – 50%	
Дисциркуляторная энцефалопатия (2 ст); 0 – 2%	
Ожирение (2 ст) 17% – 20%	
Сахарный диабет (1 и 2 типов) 17% – 20%	
Патология щитовидной железы 20,4% – 20%	
Хронический пиелонефрит 17% – 20%	
Хронический гломерулонефрит. 3,4% – 5%	
Хронические неспецифические заболевания легких 27,2% – 30%	
Желчекаменная болезнь 6,8% – 5%	
Дискinezия желчевыводящих путей 6,8% – 5%	
Хронический неспецифический язвенный колит; 3,4% – 5%	
Ревматизм 6,8% – 10%	

* вторая цифра относится к группе больных, принимавших тофизопам (грандаксин).

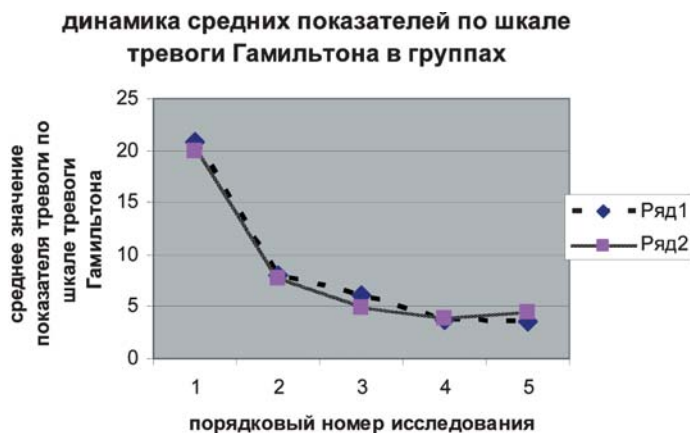


Рисунок 1. Динамика средних показателей по шкале тревоги Гамильтона в процессе терапии.

Ряд 1 – лечение тенотеном, ряд 2 – лечение тофизопамом (грандаксин). По оси ординат выраженность симптомов в условных баллах, по оси абсцисс номера исследования: 1 – до начала лечения, 2 – через неделю, 3 – через две недели, 4 – через четыре недели лечения, 5 – через четыре недели после окончания лечения.

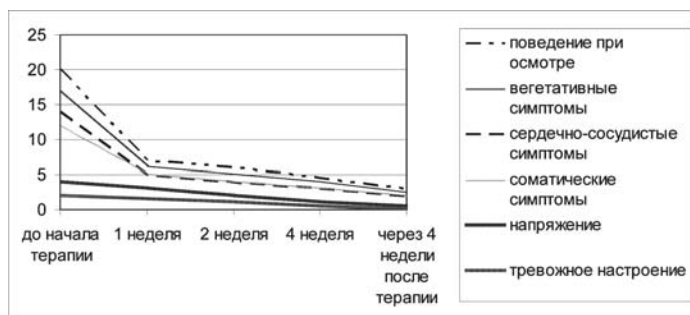


Рисунок 2. Динамика показателей симптомов (субшкалы) тревоги по шкале тревоги Гамильтона (баллы) в процессе терапии тенотеном.

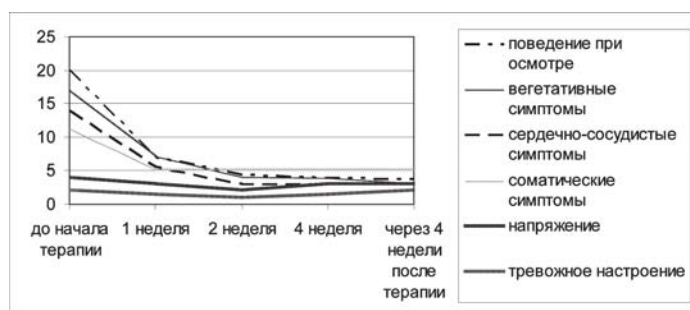


Рисунок 3. Динамика показателей симптомов (субшкалы) тревоги по шкале тревоги Гамильтона (баллы) в процессе терапии тофизопамом (грандаксином).

Таблица 3. Результаты обследования больных с помощью шкалы Общего клинического впечатления.

Группы больных		До начала лечения	Через 1 неделю лечения	Через 2 недели лечения	Через 4 недели лечения	Через 4 недели после отмены лечения
Лечение тенотеном	выраженность заболевания	2.74	1.93	1.07	1.05	1.00
	общее улучшение	0	2.24	2.29	1.44	1.39
Лечение тофизопамом (грандаксин)	выраженность заболевания	2.44	1.35	1.18	1.00	1.13
	общее улучшение	0	2.10	1.90	1.86	2.30

тенденция к ухудшению показателей по субшкалам 1, 2, 14 (рис. 3).

На всех этапах исследования у больных обеих групп проводилась оценка состояния с помощью шкалы Общего клинического впечатления (табл. 3). Шкала учитывает оценку общей тяжести состояния и степень его улучшения по 7-балльной системе (от «тяжело болен» до «нормально, не болен») и оценку эффективности терапии – «общее улучшение» (где 1 балл – «очень значительное улучшение», 2 балла – «существенное улучшение», 3 балла – «минимальное улучшение», 4 балла – «нет изменений», 5 баллов – «минимальное ухудшение», 6 баллов – умеренное ухудшение», 7 баллов – «значительное ухудшение»).

До начала терапии выраженность заболевания по шкале общего клинического впечатления была сопоставима в группах, и находилась в диапазоне «пограничное состояние» – «легко болен». Под влиянием терапии этот показатель равномерно снижался и достиг в группе, получавших Тенотен, значения «нормален, не болен» к окончанию терапии, и оставался на том же уровне через 4 недели после прекращения лечения.

В группе, получавших терапию тофизопамом (грандаксин), показатель нормализовался к концу 4 недели терапии, однако, определилась тенденция к его росту через 4 недели после прекращения лечения. Динамика показателя «общее улучшение» выявила отчетливое различие в группах к моменту окончания терапии. У пациентов, получавших терапию Тенотеном, имелось «очень значительное улучшение», а у пациентов, получавших тофизопам (грандаксин) – «существенное улучшение». Это же различие сохранилось через 4 недели после прекращения терапии.

Анализ отношения (приверженности) больных терапии установил, что в группе получавших Тенотен, отказ от участия в исследовании имелся у одного больного (пациент не явился на последнее обследование – через 4 недели после окончания лечения Тенотеном). В группе пациентов, получавших тофизопам (грандаксин), имел место отказ от терапии у 2 больных (на 3-й неделе – 1 пациент, на 4-й неделе – 1 пациент). Кроме того, в этой группе через 4 недели после окончания лечения – 2 пациента выбыли из исследования. Таким образом, у больных получавших Тенотен не было отказов от лечения, а имело место выбывание из исследования уже после окончания лечения. На фоне лечения тофизопам (грандаксин) в 2-х случаях из 20 больных (10%) имел место отказ от лечения. Таким образом приверженность терапии оказалась выше в группе получавших терапию Тенотеном.

До начала лечения Тенотеном средние показатели артериального давления были следующими: АД систолическое $161,5 \pm 18,5$ мм рт ст, диастолическое $91 \pm 9,4$ мм

рт ст, пульс $61,5 \pm 17,4$ уд. в 1 минуту. Через 4 недели комплексного лечения, которое включало сердечно-сосудистые средства (табл. 2) и тенотен эти же показатели стали следующими: АД систолическое 122 ± 5 мм рт ст, диастолическое $79,2 \pm 6,9$ мм рт ст, пульс $69,7 \pm 4,4$ уд в 1 минуту.

До начала лечения тофизопамом (грандаксин) средние показатели артериального давления составили: АД систолическое $155,4 \pm 10,0$ мм рт ст, диастолическое $81,0 \pm 2,8$ мм рт ст, пульс $70,6 \pm 6,9$ уд в 1 минуту. Через 4 недели комплексного лечения, которое включало сердечно-сосудистые средства и тофизопам (грандаксин) эти же показатели стали следующими: систолическое – $130,6 \pm 3,44$ мм рт ст, диастолическое $78,4 \pm 5,24$ мм рт ст, пульс $72,0 \pm 5,8$ ударов в 1 минуту.

За весь период исследования не было отмечено побочных действий препарата Тенотен. Препарат не обнаружил взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые получали пациенты по поводу соматических заболеваний.

Обсуждение результатов. Приведенные выше данные показали, что действие препарата тенотен сопоставимо по анксиолитическому эффекту с действием типичного бензодиазепинового анксиолитика тофизопам (грандаксин). После окончания приема препаратов достигнутая положительная динамика сохранялась в состоянии пациентов лечившихся тенотеном на протяжении 2-х месячного периода. У пациентов, получавших тофизопам (грандаксин) была отмечена тенденция к ухудшению состояния после отмены препарата. Уровень тревоги у пациентов обеих групп достигал средней степени выраженности по шкале тревоги Гамильтона до начала терапии. Этот показатель обеспечивался за счет повышения значений по субшкалам: 1 (тревожное настроение), 2 (напряжение), 8 (соматические симптомы тревоги), 9 (сердечно-сосудистые симптомы), 13 (вегетативные симптомы), и 14 (поведение при осмотре). Вероятно, относительно более высокие показатели по субшкалам 1, 12, 13 отражают личностные особенности лиц, страдающих сердечно-сосудистой патологией, а именно – повышение личностной тревоги, неустойчивость функции сна, присутствие сердечно-сосудистых симптомов, обусловленных сердечно-сосудистыми нарушениями, изменением вегетативного баланса и сексуальной активности.

Через неделю терапии Тенотеном отмечалась равномерная редукция по всем вышеперечисленным шкалам. В дальнейшем происходило более медленное снижение показателей по субшкалам 1, 8, 12, 13. Через 4 недели лечения показатели тревоги были ниже клинически значимого уровня, но имелись относительно более высокие показатели по субшкалам 1, 2, 4, 8, 12, 13. И через 4 недели после прекращения лечения в целом показатели тревоги оставались низкими.

На фоне лечения тофизопамом (грандаксином) в течение первых двух недель терапии динамика показателей по субшкалам была идентичной с таковой в группе пациентов, получавших Тенотен. Через 4 недели терапии было зарегистрировано относительное повышение по субшкалам 1, 2, 14. Через 4 недели после окончания терапии тофизопам (грандаксин) обнаружилась тенденция к дальнейшему повышению показателей по этим же субшкалам.

Таким образом, спектр воздействия Тенотена на симптомы тревоги оказался более равномерным и устойчивость достигнутого клинического эффекта более выражена.

Выводы

1. Препарат Тенотен обнаружил противотревожное действие у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, соизмеримое с противотревожным действием типичного бензодиазепинового анксиолитика тофизопам (грандаксина).

2. Тенотен вызывал стойкое улучшение эмоционального состояния (отсутствие тревоги), и тенденция к улучшению сохранялась через месяц после отмены препарата, чем выгодно отличался от бензодиазепина тофизопам.

3. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал нежелательных эффектов. На фоне лечения Тенотеном не отмечалось явлений «поведенческой токсичности» в виде заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности.

4. Препарат не обнаружил отрицательного взаимодействия с препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Приверженность пациентов терапии Тенотеном была существенно выше, чем терапии тофизопамом (грандаксином).

6. Препарат Тенотен может быть рекомендован для лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися невротическими расстройствами.

Литература

1. Винокур В.А., Клинецко О.А., Симаненков В.И. *Взаимосвязь биоритмологических типов работоспособности и алекситимии у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца: психосоматическое значение*//Кардиология. – 2001. – Т.41. - №9. - с. 29.

2. Гелазония Г.Р., Ванчакова Н.П., Попов А.П., Симкина А.А. *Динамика и структура амбулаторного приема в центре психосоматической медицины ЦМСЧ 122*, Журнал «Ученые записки» т. ХШ, № 1, 2006. с 85-88.

3. Лапина Н.А., Ванчакова Н.П., Федоров Б.Б. *Характер консультативно-диагностической работы амбулаторного консультативного психосоматического центра Александровской больницы*. Журнал «Ученые записки» т. ХШ, № 1, 2006. с. 83-85;

4. Сидоров П.И. *Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / П.И.Сидоров, Соловьев А.Г., Новикова И.А; под ред. Акад. РАМН П.И.Сидорова. – М.: МЕД-прессинформ, 2006. – 568 с.: ил.*

5. Петрова Н.Н. *Комплексная оценка аффективных, соматоформных расстройств у больных с соматической и неврологической патологией. «Психиатрические аспекты общемедицинской практики. Сборник тезисов научной конференции с международным участием. – СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева, 2005. с. 191 – 195.*

6. Lacey J.I., Lacey B.C., *Some autonomic-central nervous system interrelationships. Physiological correlates of emotion.* NY.-London, 1970, p. 205-227.