

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕНОТЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМ И НЕВЕСТИБУЛЯРНЫМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

УДК 616.89

© **А. В. Амелин, Д. В. Герасименко, А. С. Кудрявцева, И. В. Максимов, О. В. Сухацкая, Т. А. Петрова**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова МЗ РФ

Ключевые слова:

тревога; вестибулярное и невестибулярное головокружение; монетен; бетагистин.

Резюме

Тревога и депрессия сопровождают как эпизодическое, так и постоянное головокружение. Нами было проведено исследование эффективности и безопасности препарата Тенотен (в дозе 6 таблеток в сутки) при лечении тревожных расстройств у пациентов с головокружением различного происхождения (на фоне патогенетической терапии вестибулярных расстройств бетагистин гидрохлоридом в суточной дозе 48 мг). В исследовании приняли участие 55 пациентов с жалобами на вестибулярное и невестибулярное головокружение. Лечение сопровождалось прогрессивным, статистически значимым уменьшением показателей тревоги и депрессии. Уменьшение симптомов тревоги было достоверно более значимым у пациентов, получавших комбинированную терапию тенотеном и бетагистином, но не монотерапию бетагистином. Выраженность головокружения по данным ДНТ за время проводимого лечения достоверно уменьшалась. Показатели физического и психического здоровья шкалы SF-36v2 улучшались как у пациентов с вестибулярным, так и невестибулярным головокружением. Улучшение показателей физического и психического здоровья было статистически большим у пациентов, получавших комбинацию тенотена и бетагистина. Результаты нашего исследования показали эффективность и безопасность Тенотена в терапии тревожных расстройств у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением и расширяют опыт его применения.

Головокружение — частый повод для обращения пациента к врачу [1]. Жалуясь на головокружение пациенты часто испытывают чувства далекие от представлений врача о вестибулярном головокружении. Шаткость, неустойчивость, качание, проваливание, бросание в стороны, туман в голове — это ощущения для описания которых пациент часто использует общую дефиницию — головокружение. Несмотря на тщательное обследование па-

циентов порой не удается обнаружить конкретных причин вестибулярных расстройств. В то же время тревога, а иногда и депрессия, часто сопровождают как эпизодическое, так и постоянное головокружение. Взаимосвязь головокружения и тревожных расстройств может быть разнообразной. Эмоциональная реакция пациентов с вестибулярными расстройствами органического происхождения может варьировать от спокойного наблюдения за своими симптомами до проявлений тревоги разной выраженности и формы, которые существенно усугубляют течение основного заболевания. В то же время пациенты с психическими расстройствами могут выражать свои болезненные переживания в виде соматических жалоб, среди которых одной из наиболее частых являются системное и несистемное головокружение. Наконец, существуют клинические случаи, где вклад соматических и психических механизмов равнозначен или определить его крайне трудно [8, 12]. Все это предполагает применение многомерного подхода при обследовании пациента с вестибулярными расстройствами. Кроме исследований направленных на поиск причин головокружения, необходимо оценить состояние эмоциональной сферы пациента и особенности его поведения которые формируются в ответ на вестибулярные расстройства. При выявлении симптомов тревоги и депрессии необходимо приложить все усилия к их устранению. Для этого используются когнитивно-поведенческая терапия, вестибулярная реабилитация и фармакотерапия. К сожалению, в повседневной практике чаще используется лишь медикаментозное лечение тревожных расстройств. С этой целью, как правило, долгосрочно назначают антидепрессанты с противотревожным действием, а для купирования приступа головокружения и тревоги транквилизаторы. Парадокс фармакотерапии тревоги у пациентов с головокружением в том, что одним из наиболее частых побочных эффектов психотропных препаратов являются вестибулярные расстройства и атаксия. В связи с этим, нами было проведено исследование эффективности и безопасности препарата Тенотен при лечении тревожных расстройств у пациентов с головокружением различного происхождения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

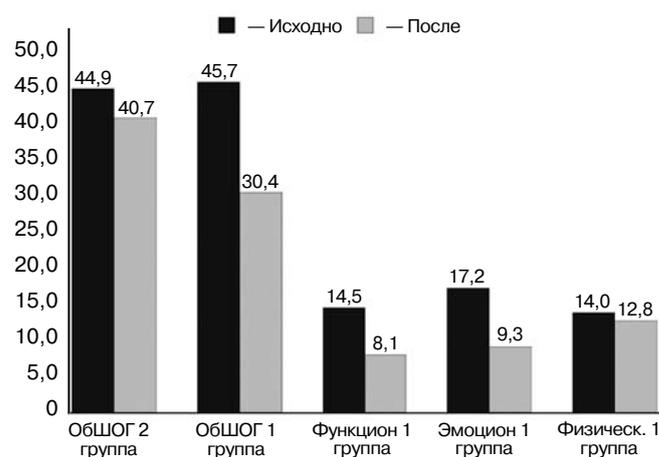
В исследовании приняли участие 55 пациентов (43 женщины и 12 мужчин) с жалобами на вестибулярное (30 человек) и невестибулярное (25 человек) головокружение. Причинами частых рецидивирующих эпизодов вестибулярного головокружения являлись вестибулярная мигрень — 1 человек, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) — 8 человек, болезнь Меньера — (4 человека), вестибулярная пароксизмия — (4 человека), ТИА в вертебрально-базилярном бассейне — 3 человека. Причинами невестибулярного рецидивирующего головокружения были ортостатическая гипотензия — 8 человек (болезнь Паркинсона — 2 человека, диабетическая полиневропатия — 3 человека, вазовагальный обморок — 3 человека), панические атаки и фобическое постуральное головокружение — 8 человек, причины не выявлены у 6 человек, сердечная аритмия — 3 человека. Всем пациентам проведено комплексное неврологическое, отоневрологическое и соматическое обследование. Диагнозы основных причин головокружений определялись в соответствии с установленными диагностическими критериями и рекомендациями. С помощью специальной шкалы оценки головокружения (ШОГ, DHI) [7] определялась тяжесть вестибулярного расстройства, его влияние на функциональное, физическое и эмоциональное состояние пациента. Оценка аффективных расстройств осуществлялась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [11]. Оценка здоровья и благополучия пациента осуществлялась с помощью формы 36 (SF-36) [10]. Показатели всех шкал оценивались исходно и через 4 и 8 недель лечения. Регистрировались любые нежелательные явления возникающие во время проводимого лечения. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 30 пациентов с вестибулярным (15 человек) и невестибулярным (15 человек) рецидивирующим головокружением. В качестве средства патогенетической терапии вестибулярных расстройств они принимали бетагистин гидрохлорид в суточной дозе 48 мг (в два приема по 24 мг) в сутки. Коррекция тревожных расстройств осуществлялась с помощью Тенотена, препарата, содержащего афинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S-100, в дозе 6 таблеток в сутки (по 2 таблетки 3 раза в день, сублингвально). Во вторую контрольную группу были включены 25 пациентов с вестибулярным (15 человек) и невестибулярным (10 человек) головокружением. Они принимали бетагистин гидрохлорид в суточной дозе 48 мг (в два приема по 24 мг) в сутки. Пациенты обеих групп получали все необходимые для лечения сопутствующих заболеваний лекарственные средства.

Для статистической обработки полученных данных использовались методы параметрического и непараметрического анализа.

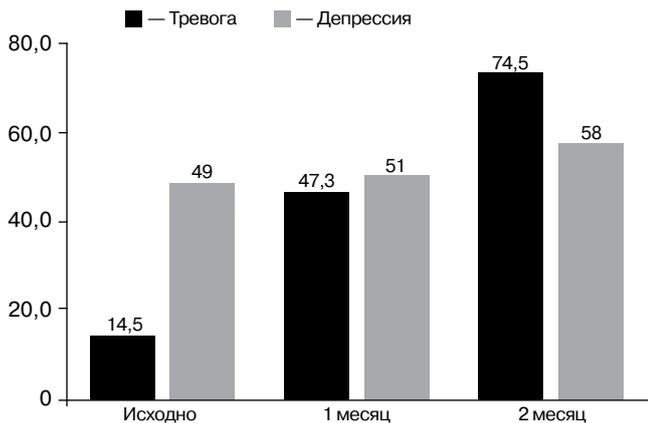
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исходный уровень тревоги у пациентов обеих групп по данным ГШТД был равен $13,1 \pm 3,4$, что соответствует клинически выраженным расстройствам. При этом у 58,1% больных ($n=32$) была клинически выраженная тревога (более 11 баллов), у 27,2% больных ($n=15$) был зарегистрирован субклинический уровень тревоги (8–10 баллов), и у 14,5% больных ($n=8$) имели нормальный уровень тревоги (до 7 баллов). В группе с невестибулярным головокружением было больше больных с высоким, клинически выраженным уровнем тревоги, чем в группе с вестибулярным головокружением (76%, $n=19$ против 43,3%, $n=13$). Средний балл депрессивных расстройств в начале лечения был равен $8,2 \pm 4,3$, что соответствует уровню субклинической депрессии ГШТД. При этом он не превышал 7 баллов у 49,0% больных ($n=27$), у 45,5% больных ($n=25$) уровень расстройств соответствовал субклиническим (от 8 до 10 баллов) и лишь у 5,5% больных ($n=3$) депрессивные симптомы были клинически выраженными (более 11 баллов). Депрессивные расстройства субклинической и клинической выраженности наблюдались у 72,0% ($n=18$) пациентов с невестибулярным головокружением, и у 33,3% ($n=10$) пациентов с вестибулярным головокружением ($P < 0,001$).

Как показано на рисунке 1, лечение в обеих группах сопровождалось прогрессивным, статистически значимым уменьшением показателей тревоги и депрессии ГШТД ($p < 0,001$). Доля пациентов с нормализованными показателями тревоги увеличилась через месяц с 14,5% ($n=8$) до 47,3% ($n=26$), и до 74,5% ($n=41$) через два месяца, а количество пациентов с нормальными показателями депрессии



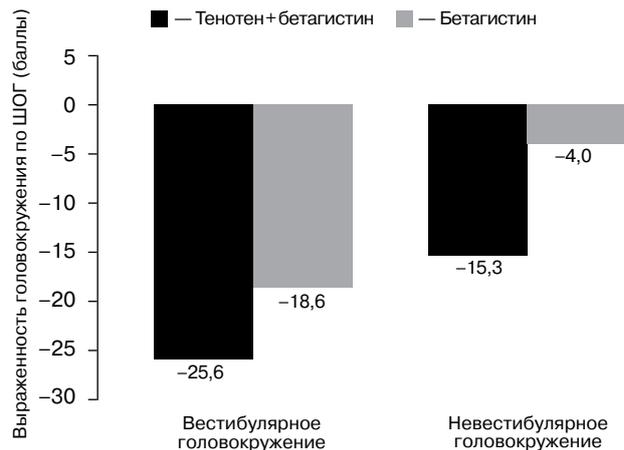
■ Рисунок 1. Средние изменения шкалы оценки головокружения (ШОГ) и её субшкал у пациентов с невестибулярным головокружением после месяца лечения. Светлые столбики — Тенотен и бетагистин, черные столбики — бетагистин. Вертикальная ось — баллы шкалы ШОГ, горизонтальная ось — группы пациентов, ОбШОГ 2 группа (бетагистин); ОбШОГ 1 группа (бетагистин + тенотен)



■ Рисунок 2а. Динамика увеличения количества пациентов с нормализованными показателями тревоги и депрессии ГШТД на фоне лечения головокружения. Ось Y — количество пациентов (%) с нормальным уровнем тревоги (0–7 баллов) по шкале ГШТД. Ось X — время лечения. * — достоверность различий по сравнению с исходным периодом при $P < 0,001$ Вилкоксона–Манна–Уитни, # — достоверность различий по сравнению с результатами лечения через месяц при $P < 0,001$ Вилкоксона–Манна–Уитни

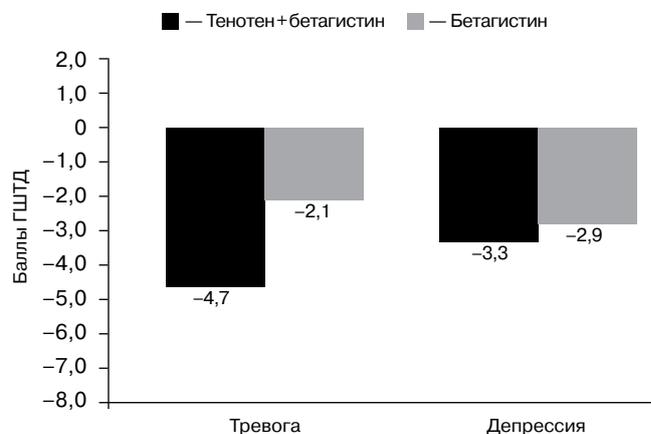
увеличилось с 49,0% до 50,9% ($n=28$) через месяц, и до 58,0% ($n=32$) через два месяца. Показатели ГШТД как тревоги, так и депрессии были значительно улучшены ($p < 0,001$ по сравнению с исходными) как у пациентов с вестибулярным, так и невестибулярным головокружением. Уменьшение симптомов тревоги было достоверно более значимым у пациентов, получавших терапию тонетеном и бетагистином, а не монотерапию бетагистином ($-4,7 \pm 2,3$ против $-2,1 \pm 3,7$, Манна–Уитни, $p=0,0034$). Симптомы депрессии достоверно уменьшались в обеих группах лечения по сравнению с исходным периодом, но без достоверных межгрупповых различий ($-3,3 \pm 4,0$ при использовании тонетена, против $-2,9 \pm 3,6$ при использовании бетагистина) (рис. 2 а, б).

Выраженность головокружения по данным ШОГ за время проводимого лечения достоверно уменьшалась (рис. 3). В начале исследования общий балл ШОГ у пациентов с вестибулярным головокружением в первой и второй группе статистически не отличались, и были равны $51,9 \pm 6,1$ и $50,6 \pm 5,4$ соответственно ($t=0,59$, $p=0,55$); для невестибулярного головокружения этот показатель в обеих группах также не отличался и был равен $45,7 \pm 5,9$ и $44,9 \pm 5,9$ ($t=0,34$, $p=0,73$) соответственно. В то же время тяжесть вестибулярного головокружения была более выраженной, чем невестибулярного, как в первой ($t=2,8$; $p=0,009$), так и во второй ($t=2,5$; $p=0,01$) группах пациентов. Проведенное лечение было эффективным в обеих группах как у пациентов с вестибулярным, так невестибулярным головокружением. Общий показатель ШОГ у пациентов с вестибулярным головокружением улучшился на 25,6 баллов в первой группе ($t=10,77$; $p < 0,0001$) и на 18,6 баллов во второй группе ($t=9,044$; $p < 0,0001$) больных.



■ Рисунок 2б. Уменьшение симптомов тревоги и депрессии через два месяца лечения у больных, принимавших комбинацию тонетена и бетагистина и у больных принимавших только бетагистин. * — достоверность различий с исходным периодом при $P < 0,001$ Вилкоксона–Манна–Уитни; # — достоверность различий между группой тонетен + бетагистин и группой бетагистин при $P < 0,001$ Вилкоксона–Манна–Уитни

Аналогичный показатель у пациентов с невестибулярным головокружением через 8 недель лечения улучшился на 15,3 баллов в первой группе ($t=6,78$; $p < 0,0001$) и лишь на 4 балла во второй группе ($t=1,39$; $p=0,18$) пациентов (рис. 3). Сравнение результатов лечения больных с невестибулярным головокружением в обеих группах свидетельствует о статистически достоверном преимуществе комбинации тонетена с бетасерком перед монотерапией бетасерком (тест Манна–Уитни, $p=0,0025$ и непарный $t=3,79$; $p=0,0009$). Преимущество комбинированной терапии реализовалось за счет более выраженного улучшения эмоциональной и функциональной составляющих ШОГ у больных с паническими атаками, фобическим поструральным расстройством, и вазовагальными обмороками.



■ Рисунок 3. Влияние проведенного лечения на выраженность головокружения, по данным шкалы оценки головокружения (ШОГ)

■ Таблица 1. Влияние проведенного лечения на физическое и психическое здоровье шкалы SF-36v2 у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением

Шкалы SF-36v2 (PCS, MCS) (среднее ± SD)	Вестибулярное (n=30)	Невестибулярное (n=25)
Исходно		
PCS	43,4 ± 9,6	38,9 ± 8,2
MCS	37,5 ± 10,6	36,1 ± 12,1
Финальный визит		
PCS изменения от исходного уровня (вну- тригрупповое сравнение p < 0,001)	8,2 ± 9,1	9,9 ± 8,9
MCS изменения от исходного уровня (внутригрупповое сравне- ние p < 0,001)	11,0 ± 12,9	12,2 ± 13,5
Примечание: показатель физического (PCS) и психического (MCS) здоровья		

По данным шкалы здоровья SF-36v2, во время базового визита, средний балл физического благополучия (PCS) составил $39,8 \pm 7,9$, средняя оценка психического здоровья (MCS) была $35,6 \pm 11,5$. Значительное улучшение по сравнению с исходным периодом показателей физического (PCS) и психического (MCS) здоровья SF-36v2 наблюдалось к концу 2-го месяца лечения как для группы тенотена с бетасерком, так и для группы бетасерка (все $p < 0,001$ по сравнению с исходными). Тем не менее улучшение показателей физического и психического здоровья к финальному визиту было статистически большим у пациентов, получавших комбинацию тенотена и бетагистина, чем у пациентов, получавших только бетагистин (PCS $12,1 \pm 9,3$ против $8,3 \pm 8,2$; MCS $13,5 \pm 12,5$ против $9,1 \pm 12,4$). Показатели физического и психического здоровья шкалы SF-36v2 улучшались как у пациентов с вестибулярным, так и невестибулярным головокружением (табл. 1).

Все пациенты закончили полный курс лечения. В качестве нежелательных реакций чаще всего сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах (боли в эпигастрии — 4 человека, тошнота и диспепсия — 6 человек) и нарушениях со стороны нервной системы (сонливость — 7 человек, головная боль 3 человека). Большинство нежелательных реакций характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Ни один из пациентов, получавших бетагистин или комбинацию бетагистина с теноненом, не прекратил их прием из-за нежелательных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в данном исследовании данные свидетельствуют о частой встречаемости тревоги и депрессии у пациентов как с вестибулярным, так и невестибулярным головокружением. Следует отметить, что не смотря на более выраженную

тяжесть вестибулярного головокружения, аффективные расстройства тревожного и депрессивного спектра были тяжелее и встречались чаще у пациентов с невестибулярным головокружением. Это объясняется присутствием в группе пациентов с невестибулярным головокружением лиц с паническими атаками и фобическим постуральным головокружением. Кроме того, у шестерых больных, несмотря на полноценное обследование, причины вестибулярных расстройств так и не были выявлены, что является дополнительным фактором риска для развития тревоги. У этих больных исходные показатели тревоги и депрессии, по данным ГШТД, были самими высокими.

Одним из основных критериев оценки эффективности лечения в нашем исследовании было абсолютное изменение средних показателей тревоги и депрессии по ГШТД между первоначальным и последним (через 2 месяца) визитом. Проведенное лечение оказалось эффективным в отношении тревоги и депрессии во всех сравниваемых группах. Особого комментария требуют данные нашего исследования, свидетельствующие об умеренном уменьшении выраженности аффективных расстройств при применении бетагистина. Препарат не относится к группе седативных или анксиолитических препаратов и известен как средство для лечения вестибулярных расстройств. Впервые уменьшение симптомов тревоги и депрессии у пациентов с головокружением при использовании бетагистина было показано в исследовании OSVaLD. Подробный корреляционный анализ результатов OSVaLD позволил предположить, что действие бетагистина вторично и опосредованно эффективным лечением головокружения и улучшением качества жизни больных [6]. Наши результаты показывают, что именно применение Тенотена у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением определяет высокую эффективность проведенного лечения в отношении тревоги

и депрессии. Известно, что механизм действия препарата связан с модификацией функциональной активности белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышает активность стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Ранее было показано, что Тенотен эффективен в терапии тревожных расстройств различного происхождения и структуры [2, 3, 4].

Другим основным критерием оценки эффективности лечения в нашем исследовании было абсолютное изменение среднего общего показателя по шкале ШОГ между первоначальным и заключительным визитом. Нами было зарегистрировано значительное уменьшение выраженности головокружения как для общего показателя ШОГ, так и для трех его составляющих (физического, эмоционального и функционального). Бетагистин в очередной раз доказал свою эффективность и показал своё превосходство при лечении вестибулярного головокружения. Преимущество терапии бетагистином в комбинации с Тенотеном реализовалось за счет более выраженного улучшения эмоциональной и функциональной составляющих ШОГ у больных с паническими атаками, фобическим постуральным расстройством, и вазовагальными обмороками ($p < 0,001$).

Использование таких методик, как оценка связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с головокружением обусловлено пониманием, что вестибулярные расстройства оказывают широкий спектр физических и психологических эффектов на жизнь пациентов [9]. Исходные данные нашего исследования указывают на пониженную функциональную способность пациентов с головокружением. Мы зарегистрировали статистически ($p < 0,001$) и клинически значимые улучшения показателей PCS и MCS компонентов шкалы здоровья SF-36v2 на фоне терапии Тенотеном и бетагистином.

За время исследования мы не зарегистрировали серьезных побочных эффектов, что позволяет применять Тенотен у пациентов, деятельность которых требует повышенного внимания и быстрой психической и двигательной реакции. Он не ухудшал вестибулярных функций, что весьма важно при лечении пациентов с жалобами на головокружение.

Основные результаты нашего исследования подтверждают эффективность и безопасность Тенотена в терапии тревожных расстройств у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением и расширяют опыт его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронштейн А., Лемперт Т.* Головокружение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 216 с.

2. *Ванчакова Н. П., Попов А. П.* Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. — 2007. — № 2. — С. 74–78.
3. *Матюшин Г. В., Юрин В. В., Головенкин С. Е., Савченко Е. А., Кусков А. П.* Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Леч. врач. — 2009. — № 2. — С. 76–78.
4. *Шварков С. Б., Ширшова Е. В., Кузьмина В. Ю.* Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Леч. врач. — 2008. — № 8. — С. 83–85.
5. *Albera R., Ciuffolotti R., Di Cicco M.* et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo // Acta Otolaryngol. — 2003. — Vol. 123. — P. 588–593.
6. *Benecke H., Pérez-Garrigues H., Side B.* et al. Effects of Betahistine on Patient-Reported Outcomes in Routine Practice in Patients with Vestibular Vertigo and Appraisal of Tolerability: Experience in the OSVaLD Study // Int. Tinnitus J. 2010. — Vol. 16, N 1. — P. 14–24
7. *Jacobson G. P., Newman C. W.* The development of the Dizziness Handicap Inventory // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1990. — Vol. 116. — P. 424–427.
8. *Kinney S. E., Sandridge S. A., Newman C. W.* Long-term effects of Ménière's disease on hearing and quality of life // Amer. J. Otol. — 1997. — Vol. 18. — P. 67–73.
9. *Lopez-Escamez J. A., Gamiz M. J., Fernandez-Perez A., Gomez-Fiñana M.* Long-term outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2005. — Vol. 262. — P. 507–511.
10. *McHorney C. A., Ware J. E., Lu J. F., Sherbourne C. D.* The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups // Med. Care. — 1994. — Vol. 32. — P. 40–66.
11. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361–370.
12. *Yardley L., Dibb B., Osborne G.* Factors associated with quality of life in Ménière's disease // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. — 2003. — Vol. 28. — P. 436–441.

STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF TENOTEN IN TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH VESTIBULAR AND NONVESTIBULAR VERTIGO

Amelin A. V., Gerasimenko D. V., Kudryavtseva A. S., Maksimov I. V., Sukhatskaya O. V., Petrova T. A.

◆ **Summary:** Episodic and persistent vertigo is accompanied by anxiety and depression. We have studied the effectiveness and safety of the Tenoten (at a dose of 6 tablets per day) for the treatment of anxiety disorders in patients with vertigo of different origin (on the background of pathogenetic therapy of vestibular disorders conducted with betahistine hydrochloride in a daily dose of 48 mg). The study included 55 patients with complaints of vestibular and non vestibular vertigo. Treatment was associated with a progressive, statistically significant decreasing the level of anxiety and depression. Reduction of anxiety symptoms were significantly more prominent for patients treated with tenotenom and betahistine, as compared to monotherapy with betahistine. The severity of vertigo during the treatment significantly reduced (according to data DHI). Indicators of physical and mental health scales

SF-36v2 improved in patients with vestibular and non vestibular vertigo. The improvement in physical and mental health was statistically greater in patients who received a combination of tenotome and betahistine. The main results of our study confirm the effectiveness and safety of Tenotone in therapy of anxiety disorders in patients with vestibular and non vestibular vertigo and expand experience of its use.

◆ **Key words:** anxiety; depression; vertigo; dizziness; tenoten; betagitsin.

◆ Контактное лицо

Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. E-mail: avamelin@mail.ru.

Amelin Aleksandr Vitalyevich — Doctor of Med. Sci., Professor, Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, I. P. Pavlov State Medical University, 6/8, Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia. E-mail: avamelin@mail.ru.