

В.І. Ткаченко, академік НАН ВО України, д.м.н., професор, м. Київ

Тенотен у лікуванні невротичних розладів

Невротичні, пов'язані зі стресом та соматоформні розлади (F40-F48) є найпоширенішими порушеннями психічного здоров'я в практиці лікарів первинної медичної допомоги. Пошук нових засобів для ефективної та безпечної терапії невротичних розладів (НР) завжди актуальний, оскільки наявний психофармакологічний арсенал має обмеження та не задовольняє всіх потреб пацієнтів. Лікарський засіб Тенотен містить афінно очищені антитіла до мозкоспецифічного білка S-100 в гомеопатичних розведеннях. Модифікуючи функціональну активність S-100, Тенотен чинить стресопротекторну, анксиолітичну, антидепресивну, антиамнестичну та нейропротекторну дію. За результатами програми доклінічних і клінічних випробувань, препарат може стати альтернативою бензодіазепінам у лікуванні пацієнтів із НР.



В.І. Ткаченко

За оцінками фахівців, близько 20-40% амбулаторних пацієнтів первинної медичної допомоги відповідають критеріям діагнозу «Невротичні, пов'язані зі стресом та соматоформні розлади (F40-F48)» за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 10-го перегляду [1]. МКХ-10 включає фобічні тривожні розлади (F40), інші тривожні розлади (F41), генералізований тривожний розлад, компульсивний розлад (F42), реакцію на сильний стрес, розлади адаптації (F43), дисоціативні та конверсійні розлади (F44), соматоформні розлади (F45) й інші непсихотичні психічні розлади (F48) [2]. Поширеність соматоформних розладів становить 20-25%, але принаймні один симптом, котрий не має медичного пояснення, виявляється в 40-49% пацієнтів [3].

Невротичні розлади (НР) призводять до зниження якості життя, рівня соціалізації та підвищення смертності. Діагностика та лікування всіх типів НР є складними і часто потребують залучення психотерапевта або навіть психіатра [4]. Типовим є довгий і запутаний клінічний маршрут пацієнта, зі спробами отримати допомогу у фахівців різних спеціальностей. Понад 20% пацієнтів не отримують лікування та продовжують страждати від симптомів [5].

Огляд наявних методів медикаментозного лікування та їхні недоліки

Першою лінією медикаментозного лікування більшості НР є антидепресанти класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Проте їхня ефективність і безпека в разі НР не мають надійної доказової бази. В рандомізованих контрольованих дослідженнях СІЗЗС при лікуванні фобічних розладів, обсессивно-компульсивного розладу (ОКР) і генералізованого тривожного розладу відзначався високий ефект плацебо [6]. Серед пацієнтів з ОКР лише 40-60% відповідали на терапію першої лінії [7]. У Кокранівському метааналізі Kleinstaeuber і співавт. було отримано докази низької якості ефективності антидепресантів при соматоформному розладі [8]. Досить поширеними є такі побічні явища СІЗЗС, як безсоння, нудота, сексуальна дисфункція та синдром відміни. Взаємодії СІЗЗС з іншими лікарськими засобами через печінкові ферменти системи цитохрому обмежують використання цих препаратів у пацієнтів, які отримують терапію соматичних захворювань.

Трициклічні антидепресанти (ТЦА) у кількох дослідженнях показали свою ефективність у лікуванні деяких НР. Разом із тим Кокранівський огляд не виявив жодних суттєвих відмінностей при порівнянні ТЦА з іншими препаратами у лікуванні соматоформного розладу [8]. Крім того, профіль безпеки в ТЦА більш несприятливий, ніж у СІЗЗС.

Застосування анксиолітиків бензодіазепінового ряду при тривожних розладах обмежене через седативний, міорелаксувальний ефекти та негативний вплив на когнітивні функції при тривалому застосуванні.

Серед немедикаментозних методів лікування лише когнітивно-поведінкова терапія виявилася ефективною, з кращими результатами в поєднанні з психофармакотерапією [6].

Мозкоспецифічний білок S100 як нова терапевтична мішень

У центральній нервовій системі білок S100 синтезується головним чином астроцитами, а потім транспортується до нейронів, де бере участь у численних процесах. Зокрема, було показано, що S100 впливає на фосфорилування білків, активність різних ферментів, динаміку компонентів цитоскелета, зв'язування факторів транскрипції, гомеостаз кальцію, проліферацію та диференціацію клітин, ріст дендритів, генерацію та передачу нервових імпульсів [9]. Підвищення рівня S100 вважається маркером порушення гематоенцефалічного бар'єра. Рівні S100 у сироватці крові підвищуються після інсульту, субарахноїдального крововиливу та черепно-мозкової травми. Високі сироваткові рівні S100 також виявляються у пацієнтів із шизофренією, депресивним, біполярним розладом та ожирінням [9, 10]. Отже, нормалізація рівня та функціональної активності S100 є новою терапевтичною мішенню при лікуванні таких станів.

Тенотен належить до нового класу препаратів на основі антитіл до S100, які синтезуються із використанням єдиної технологічної платформи. Ця технологія дозволяє отримати

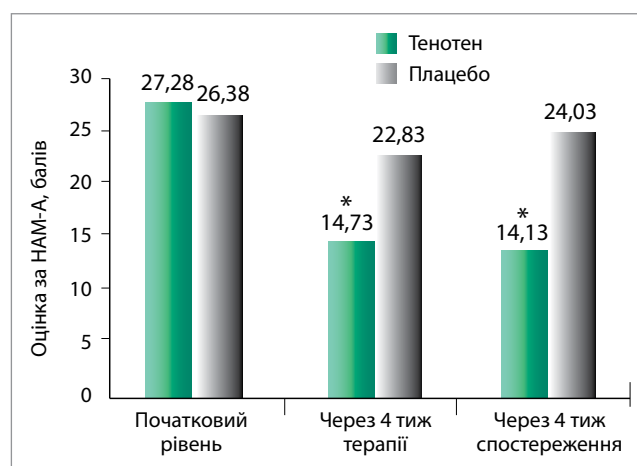


Рис. 1. Динаміка вираженості тривоги в групах Тенотену і плацебо
Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з плацебо (критерій Стьюдента).

активні фармацевтичні інгредієнти, які, зберігаючи специфічність антитіл до білка-мішені (таргетування), модулюють його біологічні ефекти. Білок S100, який є мішенню для специфічних антитіл препарату, може позитивно впливати на ГАМК-, серотонін-, дофамін-, норадреналін- та глутаматергічні системи головного мозку. Регулюючий вплив технологічно оброблених (ТО) анти-S100 антитіл на зазначені системи й елементи ЦНС підтвердили в експериментах на моделях різних невротичних розладів *in vivo* та *in vitro* [11].

In vivo на етапі доклінічних досліджень доведено реалізацію психотропних ефектів ТО анти-S100 антитіл через вплив на рецептори 5-HT₂A, ГАМК-A та ГАМК-B. Також показано, що препарат нормалізує рівень норадреналіну. Дослідження *in vitro* показали, що ТО анти-S100 антитіла підвищують зв'язування стандартного радіоліганду з рецепторами 5-HT_{1F}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} (додаток), 5-HT₃, NMDA та дофаміновими рецепторами підтипу D₃. Крім того, препарат пригнічує зв'язування специфічних радіолігандів із рецепторами сигма-1, є антагоністом рецепторів ГАМК В1А/В2, 5-HT_{1B} і D₃, а також є агоністом рецепторів 5-HT_{1A}. Зазначені активності ТО анти-S100 антитіл на молекулярному рівні свідчать про участь препарату у підтриманні фізіологічного гомеостазу нервової системи та здійсненні стресопротекторної, анксиолітичної, антиамнестичної, антидепресивної та нейропротекторної дії [11].

Клінічні дослідження з вивчення Тенотену

У програмі клінічних досліджень щодо ефективності та безпеки ТО антитіл до S100 брали участь понад 2000 пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (F41.1), соматоформним розладом (F45), розладами адаптації (F43.2), неврастенією (F48.0), тривогою, яка супроводжує соматичні захворювання. Клінічні дослідження проводилися у фазах III, IV та в постмаркетинговій (післяреєстраційній) фазі: загалом два подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження та дев'ять відкритих порівняльних рандомізованих досліджень [11].

Неврологічні захворювання з тривожними розладами

У 2010 році було проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Тенотену при лікуванні тривожних розладів у пацієнтів із неврологічними захворюваннями – хворобою Паркінсона (G.20) та хронічними цереброваскулярними захворюваннями (церебральний атеросклероз – I67.2, гіпертонічна енцефалопатія – I67.4, неуточнені наслідки інфаркту мозку – I69.3) [12]. Критеріями включення пацієнтів у дослідження було щонайменше 11 балів за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS-A) та понад 26 балів за шкалою Гамільтона (HAM-A). У дослідженні взяли участь 62 пацієнти обох статей віком 18-75 років, які були рандомізовані у дві групи: для прийому ТО антитіл до S100 по 10 таблеток на день або відповідно плацебо. Кінцевими точками ефективності встановлено зниження балів за шкалами HAM-A, HADS-A та оцінки тривоги за ознаками стану State-Trait Anxiety Inventory (STAI) після 4 тижнів лікування та подальшого 4-тижневого спостереження.

В результаті через 4 тижнів терапії в групі, яка отримувала в комплексному лікуванні Тенотен, загальний бал за шкалою

HAM-A достовірно знизився від вихідного рівня в 1,8 разу (з $27,28 \pm 0,66$ до $14,74 \pm 0,74$; $p < 0,01$), за шкалою HADS-A – в 1,9 разу (з $14,75 \pm 0,46$ до $7,74 \pm 0,53$; $p < 0,01$) та за шкалою STAI – в 1,4 разу (з $60,09 \pm 1,05$ до $43,65 \pm 0,85$; $p < 0,01$) на відміну від групи плацебо ($p < 0,05$); при цьому частка пацієнтів, у яких відбулося зниження загального балу HAM-A на $\geq 50\%$, становила 41,3% у групі Тенотену і лише 6,7% у групі плацебо (різниця між групами достовірна; $p < 0,05$).

У групі застосування Тенотену результат терапії зберігався протягом подальшого періоду 4-тижневого спостереження після завершення лікування та рівень тривожності додатково знизився на 3% до кінця спостереження, на відміну від групи плацебо ($p < 0,05$) (рис. 1).

Автори дослідження дійшли висновку, що Тенотен після курсового прийому знижує рівень тривоги у 2 рази і є ефективним препаратом для лікування тривожних розладів у дорослих пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями.

Соматоформні розлади

У 2017-2019 роках проводилося міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участі 390 пацієнтів обох статей віком 18-45 років із соматоформними розладами (переважно), тривожним розладом або неврастенією, з початковими оцінками ≥ 11 балів за HADS-A та понад 18 балів за HAM-A [13]. Учасників розподілили на чотири групи лікування. Пацієнтам 1-ї та 3-ї груп призначали препарат Тенотен відповідно по 2 таблетки 2 р/добу або по 2 таблетки 4 р/добу. Групам плацебо (2-га та 4-та) призначали плацебо в дозах, подібних до таких у 1-й і 3-й групах. Після лікування спостерігалася зниження показника HAM-A в 1-й групі з $18,81 \pm 5,81$ до $7,26 \pm 4,63$ ($p = 0,0055$) та в 3-й групі з $18,38 \pm 4,3$ до $6,40 \pm 4,02$ ($p < 0,0001$) на відміну від плацебо. Отже, показано, що досліджуваний препарат є значно ефективнішим, ніж плацебо, у лікуванні тривоги в дорослих із соматоформними розладами, тривогою або неврастенією [13].

Порівняння Тенотену з бензодіазепінами

Щоб оцінити переваги та недоліки будь-яких нових лікарських засобів, особливо в лікуванні психічних розладів, їхню ефективність і безпеку порівнюють не лише з плацебо, але й із золотим стандартом лікування. Бензодіазепіни зазвичай обирають як стандарт фармакотерапії невротичних розладів. Було проведено чотири контрольовані дослідження із застосуванням фенезепаму, діазепаму, клоназепаму та тофізопаму в порівнянні з Тенотеном.

Діазепам є широко застосовуваним анксиолітиком з групи бензодіазепінів. Відкрите порівняльне рандомізоване дослідження щодо ефективності та безпеки Тенотену і діазепаму [11] включало 272 амбулаторних пацієнтів віком 18-65 років із ГТР (F41.1), тривожним розладом (F43.2), неврастенією (F48.0) та змішаним тривожно-депресивним розладом (F41.2). Пацієнтів розподіляли в групи для отримання Тенотену ($n = 142$) по 6 таблеток на день або діазепаму ($n = 130$) в дозі 15 мг/добу протягом 28 днів. У результаті вже до кінця першого тижня терапії загальний бал за HAM-A достовірно знизився у групі Тенотену порівняно з вихідним рівнем (до $22,0 \pm 0,5$; $p < 0,001$), так само як і в групі діазепаму (рис. 2). Через 28 днів лікування відзначено зниження загального балу за шкалою HAM-A у групі Тенотену на 57,2% проти 63% зниження в групі діазепаму, але без достовірно різниці ($p = 0,02$). Відсутність достовірних змін між групами Тенотену і діазепаму на 7-й і 28-й дні лікування за шкалою HAM-A свідчить про еквівалентний ефект обох препаратів.

Разом із тим привертають увагу показники переносимості терапії. Лише 8 (5,6%) пацієнтів у групі Тенотену повідомили про побічні ефекти (сонливість, запаморочення, сухість у роті, здуття, надмірне потовиділення, зниження лібідо, тахікардію), і всі ці прояви були легкого та середнього ступеня тяжкості. Натомість у групі діазепаму небажані явища спостерігалися в 51 (39,2%) пацієнта; найчастішими були денна сонливість, розслаблення м'язів, ортостатична гіпотензія. Відмінності за частотою небажаних явищ були статистично значимими між групами ($p < 0,01$), на користь більшої безпеки Тенотену [11], частота побічних ефектів при прийомі Тенотену була меншою в 5 разів порівняно з діазепамом.

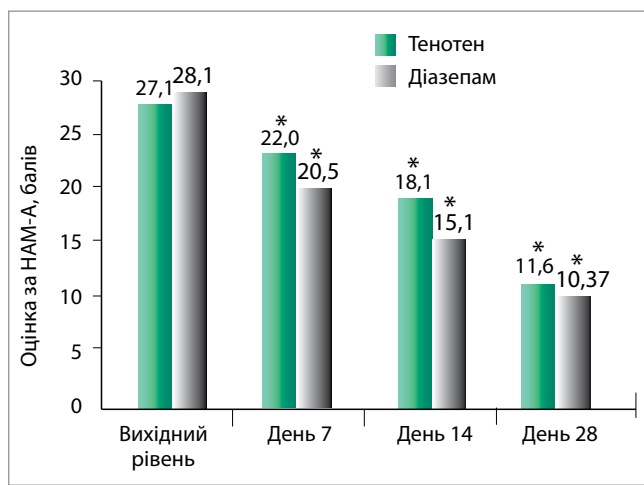


Рис. 2. Динаміка вираженості тривоги в групах Тенотену і діазепаму

Примітка: * $p < 0,05$ відносно вихідного рівня.

Узагальнюючи результати цього дослідження, автори висловили думку, що, хоча Тенотен виявився дещо менш ефективним за впливом на тривогу, ніж діазепам, краща переносимість має велике значення для пацієнтів [11].

Подібним чином у ще одному відкритому рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку Тенотену та клоназепаму. Учасниками були 60 пацієнтів із тривожним ($n=35$) або соматоформним ($n=25$) розладом на тлі серцево-судинних захворювань (ССЗ): ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії II-III ст., постміокардального кардіосклерозу, дисгормональної міокардіодистрофії, аритмії серця. Застосування Тенотену виявилось дещо менш ефективним, ніж використання клоназепаму, але спричинило менше побічних ефектів, що дуже важливо для пацієнтів із ССЗ [14].

Тривожні стани, пов'язані із ССЗ

Окрім згаданого вище порівняльного дослідження з клоназепамом, проводилися інші відкриті дослідження, які виявили клінічну користь від додавання Тенотену до стандартної терапії ССЗ.

Матюшин та співавт. [15] продемонстрували ефективність і безпеку Тенотену додатково до стандартної терапії серцево-судинними засобами у відкритому рандомізованому дослідженні за участю 60 пацієнтів із тривогою на фоні ішемічної хвороби серця: стенокардії напруги I-III функціонального класу та порушення серцевого ритму (екстрасистолія, пароксизмальні надшлуночкові тахіаритмії). В дослідній групі ($n=30$) призначали Тенотен по 6 таблеток на день, у групі порівняння ($n=30$) пацієнти отримували лише стандартну терапію серцево-судинними препаратами впродовж 8 тижнів. Додавання Тенотену до стандартної терапії не лише сприяло зменшенню вираженості тривоги (50,4% пацієнтів дослідної групи мали зниження бала за НАМ-А проти 32,3% в групі порівняння; $p < 0,05$), а й сприяло нормалізації серцевого ритму: у 80% пацієнтів більш ніж на 75% зменшилася частота добових епізодів порушень ритму. Додатково у 60% пацієнтів групи досліджуваного препарату спостерігали зниження функціонального класу стенокардії порівняно з 33,3% в групі порівняння ($p < 0,05$ між групами). При цьому жодних побічних явищ і негативної взаємодії з лікарськими засобами не було зареєстровано.

Друге відкрите плацебо-контрольоване дослідження за участю 85 пацієнтів із гострим коронарним синдромом і тривогою продемонструвало достовірне зменшення рівня тривоги за шкалою HADS-A в 1,7 разу – з 12,1 (9-17) до 7,1 (6-8) бала у пацієнтів, які отримували Тенотен у комбінації зі стандартною терапією через 6 місяців лікування ($p=0,00008$ порівняно з початковим рівнем) на відміну від плацебо, де рівень тривоги залишився без змін. Додатково в групі застосування препарату Тенотен відбулося значне покращення якості життя, оціненої за допомогою короткої форми опитувальника SF-36 після 6 місяців терапії [16].

Відтак, Тенотен є ефективним і безпечним анксиолітичним препаратом, який допомагає зменшити прояви тривоги та підвищити якість життя, а також уникнути побічних явищ взаємодії з іншими лікарськими засобами та поліпрагмації. За результатами деяких досліджень, згаданих вище, Тенотен підвищує ефективність стандартного лікування у хворих на ішемічну хворобу серця, стенокардію, а також сприяє нормалізації серцевого ритму завдяки протитривожній дії.

Тривожні стани при захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Проведено відкрите порівняльне дослідження Тенотену у хворих із тривогою, що ускладнює виразковий гастрит, асоційований з інфекцією *Helicobacter pylori*, та виразкою дванадцятипалої кишки [17]. У групі Тенотену через 20 днів лікування значно зменшилася тривожність: середній бал за НАМ-А знизився на 55,2% (з $23,43 \pm 1,8$ до $10,5 \pm 0,98$; $p < 0,001$), що достовірно відрізнялось від результатів лікування в групі стандартної терапії ($p < 0,001$), де зниження тривоги відбулося лише на 28%. Серйозних побічних ефектів в обох групах не зареєстровано.

Відповідно до результатів іншого відкритого дослідження, у пацієнтів із хронічним гастритом і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки додавання Тенотену до стандартного

лікування забезпечило статистично значиме зменшення шлунково-кишкових симптомів, таких як біль, кишкова диспепсія, порушення апетиту ($p=0,003$ порівняно з початковим рівнем болю та диспепсії; $p=0,045$ для змін апетиту) [18].

Отже, додавання препарату Тенотен до стандартного лікування пацієнтів із захворюваннями ШКТ сприяє зменшенню тривожності й опосередковано зменшує вираженість соматичних симптомів через анксиолітичну дію.

Безпека

Докази безпеки Тенотену були отримані в клінічних і доклінічних дослідженнях. Оцінювання безпеки препарату проводилося відповідно до принципів Належної лабораторної практики, включаючи дослідження генотоксичності, репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку, імунотоксичності, а також місцевих реакцій при одноразовому та повторному введеннях. У доклінічних дослідженнях не спостерігалося міорелаксувальних і токсичних ефектів препарату. Тенотен не знижував рухової активності тварин, натомість діазепам зменшував її в 1,5 разу [12]. Тенотен не чинив токсичної дії навіть у дозі, котра значно перевищувала рекомендовану добову дозу для людини. Показано, що препарат Тенотен добре переноситься, тому він був визнаний малонебезпечною речовиною [13].

У клінічних дослідженнях Тенотен спричиняв менше побічних явищ, характерних для інших препаратів проти тривоги, таких як денна сонливість і розслаблення м'язів. Випадків синдрому відміни, звикання або негативних взаємодій з іншими лікарськими засобами на сьогодні не зареєстровано [11].

Висновки

Клінічна ефективність і безпека Тенотену були продемонстровані в багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, а також у відкритих рандомізованих дослідженнях. Головним симптомом невротичних розладів була тривога, що значно знижувалася під дією препарату. Слід підкреслити доведену клінічну ефективність Тенотену, яку можна порівняти з протитривожною ефективністю бензодіазепінових анксиолітиків при короткостроковому застосуванні, але з помітно кращим рівнем переносимості; частота побічних ефектів при прийомі Тенотену в 5 разів менша порівняно з діазепамом.

Також слід зазначити, що Тенотен підвищував ефективність стандартного лікування соматичних захворювань за рахунок стрессопротекторного, протитривожного, вегетотропного та ноотропного ефектів. При цьому кількість побічних явищ у групах із застосуванням Тенотену була нижчою. Деякі клінічні дослідження ще тривають, але наявна доказова база дозволяє рекомендувати лікарський засіб Тенотен як ефективну та безпечну терапію невротичних розладів.

Список літератури знаходиться в редакції.

31

ТЕНОТЕН®

- Покращує емоційний стан¹
- Заспокоює і допомагає боротися зі стресом¹
- Стабілізує вегетативний тонус^{1,2}

Схема прийому препарату Тенотен¹

1 таблетка — або — 2 таблетки — x — 2-4 рази на день — x — 1-3 місяці

Максимальна тривалість курсу терапії 6 місяців. Таблетку тримати в роті до повного розчинення – не під час прийому їжі.

1. В. Ю. Кузьміна, С. Б. Шварков, Е. В. Ширшова. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС. Лечащий врач. 2008
2. Інструкція для медичного застосування препарату Тенотен.

Реклама лікарського засобу.
Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу: Тенотен. Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я, призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для індивідуального розповсюдження, а також для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та може викликати побічні реакції. Перед застосуванням слід обов'язково проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Для отримання додаткової інформації про препарати Ви можете звернутися в ТОВ «Матеріа Медика - Україна», (Ліцензія № АВ599818) 03062, м. Київ, вул. Нивська, буд. 20 або за телефоном +38 (044) 400-90-78. Тенотен Р.П. МОЗ України № UA/4206/01/01 від 05.06.2020. Тенотен дитячий UA/8588/01/01 від 13.07.2018. Виробник: ЗАТ Сантоніка, Литва. Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78