

Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков

Н.Н. ЗАВАДЕНКО^{1*}, Н.В. СИМАШКОВА², И.Н. ВАКУЛА³, Н.Ю. СУВОРИНОВА¹, Е.Е. БАЛАКИРЕВА², М.В. ЛОБАЧЕВА²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ³ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1», Краснодар

Current possibilities in pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents

N.N. ZAVADENKO, N.V. SIMASHKOVA, I.N. VAKULA, N.YU. SUVORINOVA, E.E. BALAKIREVA, M.V. LOBACHEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Mental Health Research Center, Moscow; Specialized Clinical Psychiatry Hospital №1, Krasnodar

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения тенотена детского у детей и подростков с тревожными расстройствами. **Материал и методы.** Было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата тенотен детский в дозе по 1 таблетке 3 раза в день в течение 12 нед. В исследование были включены 98 пациентов (девочки и мальчики от 5 до 15 лет с подтвержденным диагнозом тревожного расстройства), рандомизированные в две группы: в 1-ю вошли 48 больных, лечившихся тенотеном детским, во 2-ю — 50 пациентов, получавшие плацебо. **Результаты и заключение.** Тенотен детский обладает выраженным противотревожным эффектом как по результатам самооценки пациентов, так и по отчетам родителей. При этом анксиолитическая активность препарата наиболее значимо проявилась у детей в возрасте от 5 до 7 лет. Кроме того, у пациентов 8—15 лет лечение тенотеном детским проводило к регрессу симптомов тревожных расстройств по подшкалам тревожности SCAS «Сепарационная тревожность», «Панические атаки и агорафобия» и «Социальная фобия». На протяжении всего курса лечения тенотеном детским не было зафиксировано нежелательных явлений.

Ключевые слова: тревожные расстройства, дети, подростки, фармакотерапия, тенотен детский, эффективность и безопасность.

Objective — to assess the efficacy and safety of children tenoten in the treatment of children and adolescents with anxiety disorders. **Material and methods.** It was conducted a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of the drug tenoten children at a dose of 1 tablet 3 times a day for 12 weeks. The study included 98 patients (boys and girls from 5 to 15 years with a confirmed diagnosis of anxiety disorder), randomized into two groups: the first included 48 patients treated tenotenom children, in the second — 50 patients receiving placebo. **Results and conclusion.** Tenoten children has a strong anti-anxiety effect both on the results of self-assessment of patients, and on the reports of parents. This anxiolytic activity of the drug manifested most significantly in children aged 5 to 7 years. In addition, in patients 8—15 years of treatment spent tenotenom children to regress the symptoms of anxiety disorders by anxiety subscales SCAS «Separation anxiety», «panic attacks and agoraphobia» and «social phobia». Throughout the course of treatment tenoten children have been no adverse events.

Keywords: anxiety disorders, children, adolescents, pharmacotherapy, children tenoten, efficacy, safety.

Тревожные расстройства входят в число наиболее распространенных психических нарушений. По данным эпидемиологических исследований, их частота в детском и подростковом населении варьирует от 9 до 32% [1], при этом отмечается тенденция к ее увеличению с возрастом [2]. Тревожность отражается на всех сферах жизни ребенка, заметно ухудшая его самочувствие, показатели школьной успеваемости и взаимоотношения в семье и обществе.

Тревожные расстройства — группа синдромов эмоциональных нарушений, которые характеризуются субъективными ощущениями беспокойства, напряжения, опасений и мрачных предчувствий, переживаний ущерба, но

прежде всего — появлением необычно сильного страха, неадекватного содержанию вызывающих его ситуаций [3—5]. На поведенческом уровне такие расстройства проявляются стратегией избегания (уход от соответствующих ситуаций, уклонение, бегство), а также использованием «сигналов безопасности» (обращение к объектам и ситуациям, которые не позволяют развиваться выраженному страху). На физиологическом уровне наблюдается активация вегетативной нервной системы: учащенные сердцебиение, дыхание, усиленное потоотделение и др.

Формирование тревожных расстройств происходит постепенно. Как свидетельствуют наблюдения, у боль-

Таблица 1. Распределение больных в изучавшихся группах пациентов по возрасту и полу

Группа	5—7 лет				8—9 лет				10—15 лет				Всего			
	девочки		мальчики		девочки		мальчики		девочки		мальчики		девочки	мальчики		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
1-я	6	46	7	54	6	40	9	60	6	33	12	67	18	39	28	61
2-я	7	29	17	71	4	36	7	64	5	38	8	62	16	33	32	67

шинства взрослых пациентов с эмоциональными расстройствами (включая тревогу и депрессию) первые симптомы манифестируют в детстве или отрочестве, проявляясь тревожными расстройствами [6]. Несмотря на значительное бремя для системы здравоохранения и общества в целом, у многих пациентов детского и подросткового возраста они долго не диагностируются и остаются нелечеными [1].

Хотя существует широкий спектр препаратов, рекомендуемых для лечения тревожных расстройств, применение большинства из них у детей и подростков ограничено в связи со значительной частотой и выраженностью побочных эффектов [3, 5, 7]. Поэтому интерес специалистов вызывает новый препарат — тенотен детский¹.

Тенотен детский предназначен для лечения эмоциональных и неврологических нарушений в детском возрасте. Он был создан на основе антител к мозгоспецифическому белку S100 в релиз-активной форме (РА-АТ S100). Препарат оказывает модифицирующее влияние на функциональную активность белка S100, принимающего участие в синаптических (информационных) и метаболических процессах в мозге [8]. За счет ГАМК-миметического и нейротрофического действия РА-АТ S100 активизируют стресс-лимитирующие системы головного мозга, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Тенотен детский выпускается в форме таблеток для рассасывания, содержит релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100, афинно очищенные — 0,003 г. Препарат назначается по 1 таблетке 3 раза в день вне связи с приемом пищи. Способ назначения: сублингвально, таблетка держится во рту до полного растворения.

Тенотен детский оказывает противотревожное (анксиолитическое) действие, не вызывая нежелательных гипногенного и миорелаксантного эффектов; улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок; обладает стресс-протективным, ноотропным, антиамнестическим, противогипоксическим, нейропротективным, антиагнестическим, антидепрессивным действием [8, 9].

Цель настоящего исследования — оценка клинической эффективности и безопасности применения тенотена детского у детей и подростков с тревожными расстройствами.

Материал и методы

Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения тенотена детского в дозе по 1 таблетке 3 раза в день в течение 12 нед у детей и подростков с тревожными расстройствами. В исследовании участвовали 5 российских клинических центра.

¹Разработан ООО «НПФ «Материя медика холдинг», Россия (ЛСР-003309/07-061009).

В исследование включались мальчики и девочки в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденным диагнозом тревожного расстройства по критериям МКБ-10 (рубрика F93) «Эмоциональные расстройства с началом, специфическим для детского возраста» [10]. У пациентов должно было быть подтверждено соответствие симптомов как минимум одной из подрубрик: «Тревожное расстройство в связи с разлукой в детском возрасте» — F93.0; «Фобическое тревожное расстройство детского возраста» — F93.1; «Социальное тревожное расстройство детского возраста» — F93.2; «Генерализованное тревожное расстройство детского возраста» — F93.8. В исследование включались больные с тяжестью заболевания от легкой до тяжелой; отсутствием признаков значительного дефицита общего интеллекта; отсутствием в течение предыдущих 2 нед фармакотерапии тревожных расстройств. Для включения ребенка в исследование должна была быть также подписана законным представителем ребенка форма информированного согласия и дополнительно к ней пациенты 14 лет и старше подписывали форму информированного согласия для пациента.

Критериями исключения были: возраст менее 5 и старше 15 лет; наличие декомпенсированных соматических заболеваний, которые могут влиять на проведение исследования; тяжелые резидуальные явления органического поражения ЦНС; галлюцинозоподобные и аффективные расстройства психотического уровня; наличие умственной отсталости и олигофреноподобного дефекта; гиперчувствительность к любому из компонентов препаратов, применяемых в исследовании; нежелание ребенка или его законных представителей принимать участие в клиническом исследовании; употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания законного представителя пациента; участие в других клинических исследованиях в течение 4 нед перед включением в данное исследование.

В течение всего исследования пациент мог получать терапию сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, способных повлиять на выраженность тревожных расстройств. К их числу были отнесены следующие препараты: производные азаспиродекандиона, дифенилметана, бензодиазепина, другие анксиолитики, нейрореплетики, любые другие лекарственные препараты или средства медицинского назначения, в инструкции по применению которых обозначено влияние на тревогу в качестве основного или побочного эффекта.

Включенные в исследование 98 пациентов были рандомизированы в две группы. В 1-ю группу вошли 48 больных, лечившихся препаратом тенотен детский, во 2-ю группу — 50 пациентов, которые получали плацебо. В ходе исследования выбыли 4 пациента (по 2 из каждой группы) из-за нежелания родителей продолжать в нем участие.

Полностью завершили 12-недельный курс лечения в соответствии с протоколом 94 человека, в том числе 46 па-

циентов 1-й группы (28 мальчиков и 18 девочек; средний возраст — $8,1 \pm 2,9$ года) и 48 пациентов 2-й группы (32 мальчика и 16 девочек; средний возраст — $9,0 \pm 2,8$ года). Их распределение по возрасту и полу представлено в **табл. 1**.

Распределение пациентов по формам тревожного расстройства и степени его тяжести представлено в **табл. 1** и **2**. Из них видно, что выделенные группы пациентов были сопоставимыми по формам и степени тяжести тревожных расстройств.

Выраженность тревожных расстройств (от легкой до тяжелой степени) определяли с помощью шкал оценки тревожности у детей и подростков Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко [11] и SCAS [12]. Первый опросник содержит 20 вопросов, на которые ребенку и/или его родителям необходимо дать однозначный ответ «да» или «нет». После его заполнения врач проводил беседу для уточнения степени выраженности каждого симптома. При обработке суммировалось количество положительных ответов. Результаты интерпретировались следующим образом: высокая тревожность — 15–20 баллов; средняя — 7–14 баллов; низкая — 1–6 баллов. Обследование с помощью шкалы детской тревожности SCAS включало анкетирование родителей пациентов 5–15 лет и проведение самооценок пациентами 8–15 лет. Форма для родителей содержит 34 вопроса, для детей и подростков — 44 вопроса. Оценка каждого симптома тревоги у ребенка производится по пятибалльной системе от 0 до 4 баллов. Помимо общей суммы баллов рассчитывались оценки по пяти подшкалам: страх физической травмы, панические атаки и агорафобия, сепарационная тревожность, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство.

Детям 5–7 лет дополнительно проводился тест тревожности по Р. Тэмил и соавт. [13]. Тест включает 14 рисунков ($8,5 \times 11$ см), выполненных в двух вариантах: для девочки (на рисунке изображена девочка) и для мальчика (изображен мальчик). Каждый рисунок представляет собой типичную для жизни ребенка ситуацию. Лицо ребенка на рисунке не прорисовано, дан лишь контур головы. На одном из дополнительных рисунков изображено улыбающееся лицо ребенка, на другом — печальное. Предъявив ребенку рисунок, исследователь спрашивает: «Как ты думаешь, какое лицо будет у ребенка: веселое или печальное?». На основании данных протокола вычисляется индекс тревожности (ИТ) ребенка, который равен процентному отношению числа эмоционально негативных выборов (печальное лицо) к общему числу рисунков. По уровню индекса тревожности дети делились на 3 группы: с высоким (ИТ выше 50%), средним (ИТ от 20 до 50%) и низким уровнем тревожности (ИТ от 0 до 20%).

В течение 12 нед лечения помимо исходного визита (визит 1) выполнялись 3 визита пациента к врачу — на 4-й (визит 2), 8-й (визит 3) и 12-й (визит 4) неделях, в ходе

которых регистрировали динамику проявлений тревожных расстройств, витальных функций, данных врачебного осмотра, осуществляли контроль назначенной и сопутствующей терапии, фиксировали безопасность проводимого лечения и комплаентность больных.

Данные по эффективности тенотена детского были получены по результатам лечения 94 пациентов, полностью прошедших курс терапии; данные по безопасности препарата — по всем рандомизированным 98 пациентам.

Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета SAS 9.2. Использовались методы параметрической (для непрерывных и интервальных переменных) и непараметрической (частотный анализ по категориальным переменным) статистики. Для анализа оценок пациентов по опроснику SCAS был выполнен ряд процедур ANCOVA.

Результаты

Как видно из приведенных в **табл. 2** данных, исходная тяжесть тревожных расстройств в двух группах была сопоставима. Подавляющее большинство детей имели высокий (59% в 1-й группе и 65% во 2-й группе) либо средний (39 и 35% соответственно) уровень тревожности.

Результаты лечения, выражающиеся в изменении числа пациентов в каждой из групп, перешедших на более легкую степень выраженности тревожных расстройств, представлены в **табл. 3** и на **рис. 1**.

Уже через 4 нед лечения (визит 2) удельный вес детей с высоким уровнем тревожности в 1-й группе снизился с 59 до 33% (против 65 и 46% во 2-й группе). К окончанию 12-недельного курса терапии доля детей с высокой выраженностью тревожных расстройств составила в 1-й группе 20% (против 35% во 2-й группе), а удельный вес пациентов со средним уровнем тревожности возрос до 78% (против 65% во 2-й группе).

Анализ долей пациентов с различной степенью выраженности тревожных расстройств с помощью критерия χ^2 в модификации Cochran—Mantel—Haenszel позволил выявить достоверные различия между 1-й и 2-й группами — $\chi^2(1)=6,0$ ($p=0,014$) при каждом из последовательных визитов.

Таким образом, по данному критерию эффективности было выявлено статистически достоверное превосходство активного препарата над плацебо. Применение тенотена детского в течение 3 мес способствовало переходу тревожности с высокого уровня на более низкий. При этом существенное снижение доли детей, страдающих выраженной степенью тревожных расстройств, было отмечено уже после первых 4 нед приема препарата.

Анализ показателей ИТ по результатам теста Р. Тэмил и соавт. [13], проводившегося в младшей возрастной

Таблица 2. Распределение пациентов по формам и степени тяжести тревожных расстройств

Форма тревожного расстройства	1-я группа (n=48)			2-я группа (n=50)		
	степень тяжести					
	легкая	средняя	тяжелая	легкая	средняя	тяжелая
Тревожное расстройство в связи с разлукой (F93.0)	0	1	1	1	5	0
Фобическое тревожное расстройство (F93.1)	3	7	0	3	11	2
Социальное тревожное расстройство (F93.2)	0	18	2	0	17	0
Генерализованное тревожное расстройство (F93.8)	1	15	3	1	16	2

Таблица 3. Распределение пациентов с различной степенью тяжести тревожных расстройств в процессе лечения

Уровень тревожности	Визит															
	1-й		2-й		1-я группа		2-я группа		3-й		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий	1	2	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1	2	0	3
Средний	18	39	17	35	31	67	26	54	35	76	32	67	36	78	31	65
Высокий	27	59	31	65	15	33	22	46	11	24	16	33	9	20	17	35

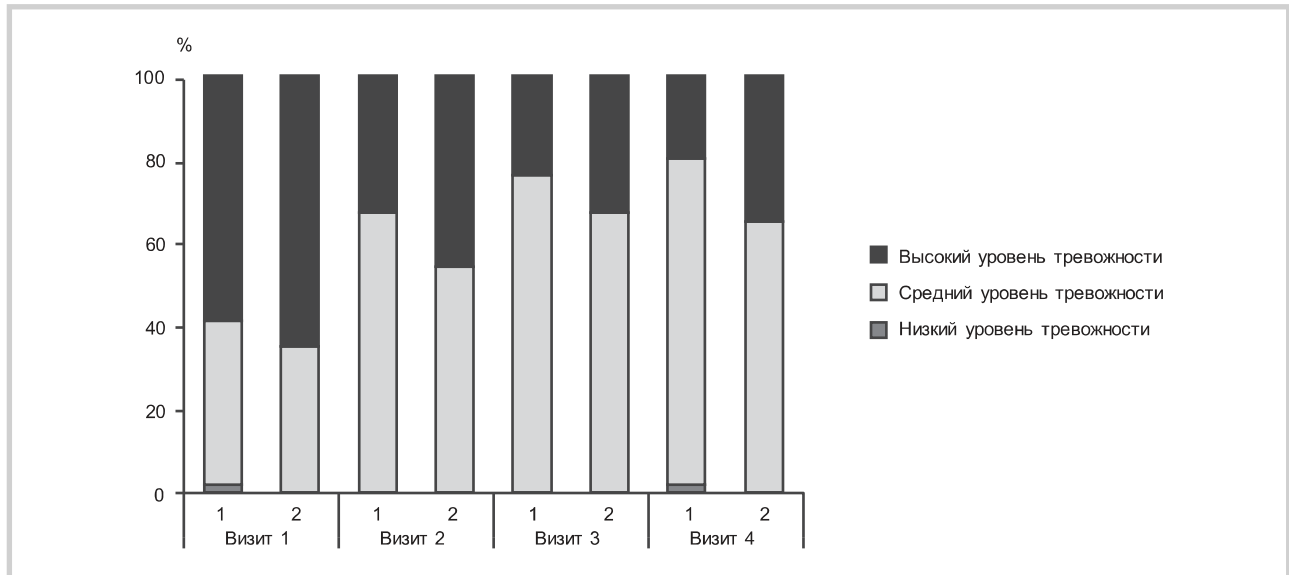


Рис. 1. Динамика долей (в %) пациентов с различной степенью тяжести тревожных расстройств в 1-й и 2-й группах (столбцы 1 и 2).

Таблица 4. Значения ИТ (M±SD) по результатам теста Р. Тэмил и соавт. у детей 5—7 лет

Группа	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
1-я (n=13)	54,4±12,0	49,0±13,0	44,6±11,0	42,5±10,0
2-я (n=24)	58,6±11,0	57,4±12,0	53,8±14,0	50,3±13,0

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: с учетом множественности сравнений в каждой из групп данные в разных группах ни при одном из визитов не отличались ни друг от друга, ни от таковых при первом визите.

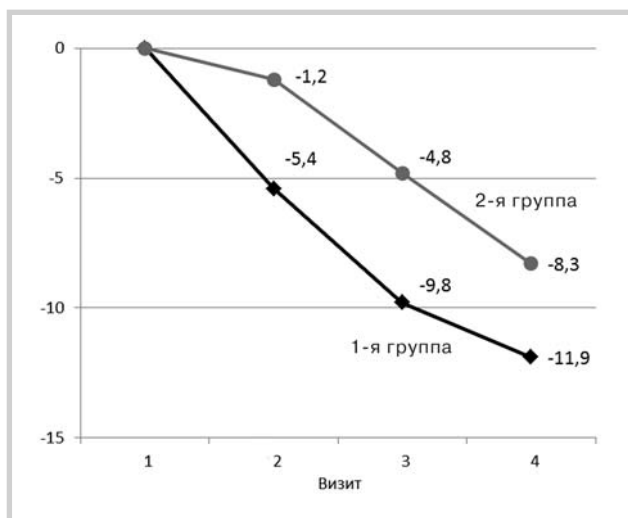


Рис. 2. Снижение ИТ у детей 5—7 лет 1-й и 2-й групп в процессе лечения.

группе пациентов 5—7 лет, свидетельствует о выраженной положительной динамике у пациентов 1-й группы (табл. 4, рис. 2). Средние значения ИТ у детей младшей возрастной группы за 12 нед лечения тенотеном детским снизились на 11,9 балла (против 8,3 балла в группе плацебо). Это указывало на значимую выраженность анксиолитического эффекта тенотена детского, особенно в младшей возрастной группе пациентов (5—7 лет).

Уровень тревожности по результатам ковариационного анализа значимо различался в динамике лечения по фактору «препарат» ($F_{1/34}=4,6; p=0,04$), что статистически подтверждает превосходство тенотена детского над плацебо.

Эффективность лечения выражалась также в снижении ИТ по сравнению с его исходным значением. Дисперсионный анализ свидетельствовал о значимом снижении уровня тревожности в 1-й группе уже к визиту 3 (через 8 нед лечения), и этот эффект устойчиво возрастал к визиту 4 (через 12 нед лечения), в то время как во 2-й группе эффект снижения тревожности проявлялся лишь при визите 4. Анксиолитическая эффективность тенотена детского у

Таблица 5. Усредненные показатели ($M \pm SD$) суммарных оценок всех родителей больных изученных групп по опроснику SCAS (в баллах) в процессе терапии

Группа	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
1-я	36,0±13,6 (n=46)	32,0±11,3 (n=46)	28,3±12,3 (n=46)	25,4±10,6** (n=46)
2-я	39,2±15,7 (n=47)	33,9±13,2 (n=48)	30,3±16,0* (n=48)	26,8±15,3*** (n=47)

Примечание. Значимость различий между первым и последующими визитами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$.

Таблица 6. Значения ($M \pm SD$) по подшкалам SCAS по данным самооценок детей 8—15 лет 1-й (n=33) и 2-й (n=25) групп

Группа	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Страх физической травмы				
1-я	5,2±3,1	4,5±3,5	4,2±3,3	3,9±3,3
2-я	5,0±3,3	4,4±2,6	4,3±2,9	3,9±2,9
Панические атаки и агорафобия				
1-я	5,4±4,2	4,4±3,6	3,8±3,5	3,5±3,7
2-я	4,4±3,1	3,1±2,8	2,3±2,9	2,0±2,5
Сепарационная тревожность				
1-я	6,9±3,8	5,4±3,9	5,0±3,8	4,6±3,6
2-я	5,6±3,5	4,5±3,4	4,5±3,4	3,6±3,5
Социальная фобия				
1-я	8,5±4,0	7,1±4,2	6,2±3,8	5,7±3,4
2-я	6,6±3,4	5,7±3,1	5,8±3,7	5,0±3,6
Генерализованное тревожное расстройство				
1-я	6,3±3,0	5,8±3,6	5,7±3,6	4,7±3,0
2-я	5,8±2,4	5,1±2,8	4,2±3,2	3,1±2,6

детей младшего возраста подтверждалась снижением средних значений ИТ за 12 нед лечения на 11,9 балла (против 8,3 балла во 2-й группе).

Как показало начальное обследование всех пациентов с помощью шкалы детской тревожности SCAS, исходные индивидуальные значения суммарного балла SCAS существенно превышали нормативные показатели [14]. Результаты повторного анкетирования детей и их родителей в процессе динамического наблюдения и лечения свидетельствуют о том, что применение активного препарата либо плацебо оказывало значимое положительное влияние на выраженность симптомов тревожных расстройств по сравнению с исходным состоянием. Средние значения суммарного балла выраженности тревожных расстройств по результатам отчетов родителей на различных этапах обследования и лечения детей представлены в **табл. 5**. Результаты статистического анализа свидетельствуют о значимом снижении уровня тревожности в обеих группах, начиная уже с визита 2, а результаты при последнем визите были также значимо лучше результатов как визита 1, так и визита 2 (**см. табл. 5**).

Наиболее объективной, по данным литературы [15] и нашим наблюдениям, является самооценка пациентов. В проведенном исследовании ее было возможно осуществить у детей и подростков в возрасте 8—15 лет. По мнению пациентов 8—15 лет, проведенное лечение оказало положительное влияние на уровень тревожности, что отражал суммарный балл в 1-й группе, который снизился от исходного 39,2±14,5 до 26,9±15,7, соответствующего нор-

мативным значениям. Аналогичные вопросы, задаваемые родителям детей 8—15 лет, давали схожий, хотя и несколько отличный, уровень оценок (36,9±14,4 и 25,7±10,1 балла соответственно). Наиболее отчетливый эффект терапии был отмечен родителями детей младшей возрастной группы (5—7 лет), что выражалось в положительной динамике суммарного балла в обеих группах, однако более близкими к нормативным показателям для данного возраста к окончанию курса лечения были оценки в 1-й группе, лечившейся тенотеном детским (24,6±12,1 против 31,0±15,8 балла во 2-й группе).

В табл. 6 и 7 представлены результаты самооценок пациентов 8—15 лет и отчеты родителей пациентов по отдельным подшкалам опросника SCAS. Как видно из представленных данных, отчетливый анксиолитический эффект тенотена детского отмечался у пациентов 8—15 лет по подшкале «Панические атаки и агорафобия»: выраженность симптомов по этой подшкале опросника SCAS снизилась в течение 12 нед лечения с 5,4±4,2 до 3,5±3,7 балла (**см. табл. 6**), а по отчетам их родителей — с 4,8±3,9 до 2,6±2,7 балла (**см. табл. 7**). Проведенный курс лечения оказал нивелирующее влияние на уровень сепарационной тревожности: самооценка ее проявлений от исходных 6,9±3,8 балла уменьшилась до 4,6±3,6 балла (**см. табл. 6**). Динамика оценок по этой подшкале, по мнению родителей, была близкой (6,4±3,5 и 4,6±2,7 балла) (**см. табл. 7**).

Лечение тенотеном детским оказало позитивное влияние и на степень выраженности социальной фобии: ее уровень, по мнению пациентов 8—15 лет, снизился с

Таблица 7. Значения ($M \pm SD$) по подшкалам SCAS по оценкам родителей пациентов 8—15 лет 1-й ($n=33$) и 2-й ($n=25$) групп

Группа	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
	Страх физической травмы			
1-я	5,6±3,3	5,2±3,6	4,6±3,4	4,3±3,1
2-я	6,1±4,1	5,2±3,5	4,6±3,5	4,2±3,0
	Панические атаки и агорафобия			
1-я	4,8±3,9	3,8±2,7	3,3±2,9	2,6±2,7
2-я	4,2±4,0	4,0±3,3	2,7±3,0	2,5±3,2
	Сепарационная тревожность			
1-я	6,4±3,5	5,9±3,3	5,2±3,0	4,6±2,7
2-я	5,7±3,9	4,7±2,8	4,3±3,1	3,6±3,1
	Социальная фобия			
1-я	9,0±3,4	7,3±3,4	6,5±3,6	5,7±3,2
2-я	7,0±4,1	6,3±3,6	5,8±3,4	5,4±3,4
	Генерализованное тревожное расстройство			
1-я	7,3±3,2	6,3±2,8	5,9±2,6	5,2±2,2
2-я	7,0±3,4	6,2±2,3	4,9±2,6	4,5±2,7

8,5±4,0 до 5,7±3,4 балла (см. табл. 6), а по оценкам их родителей — с 8,9±3,3 до 5,7±3,2 балла (см. табл. 7).

У пациентов 5—7 лет выраженный анксиолитический эффект тенотена детского по результатам опросника SCAS также был зарегистрирован в отношении социальной фобии. Если в начале наблюдения средняя оценка родителей по этой подшкале составляла 9,6±5,5 балла, то к окончанию лечения она уменьшилась более чем на 40% от исходной (5,5±3,9 балла). Кроме того, по мнению родителей детей 5—7 лет, прием препарата значительно снизил страх физической травмы (уменьшение среднего балла с 7,5±3,7 до 5,1±3,6).

В ходе исследования была подтверждена безопасность тенотена детского. В 1-й группе не было зарегистрировано нежелательных явлений, которые имели бы связь с исследуемой терапией. Общая частота нежелательных явлений в группе больных, лечившихся тенотеном, не отличалась от таковой в группе плацебо. Лечение не оказывало влияния на показатели физиологических функций. В ходе исследования не было получено данных о взаимодействии тенотена детского с другими препаратами, принимавшимися пациентами в качестве сопутствующей терапии.

Обсуждение

В настоящей публикации представлены результаты первого проведенного в России двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности тенотена детского при терапии тревожных расстройств у детей и подростков. Следует отметить, что число подобных исследований в мире вообще относительно мало. Одной из возможных причин этой ситуации являются трудности оценки проявлений тревожных расстройств у пациентов детского и подросткового возраста и соответственно объективизации эффективности проводимого лечения.

В настоящем исследовании было установлено, что применение тенотена детского по сравнению с плацебо

сокращает длительность периода, необходимого для снижения тяжести тревожных расстройств. При этом существенное снижение доли детей, страдающих выраженной степенью тревожных расстройств, зафиксировано после первых 4 нед приема препарата. К окончанию 12-недельного курса терапии тенотеном детская доля детей с высокой выраженностью тревожных расстройств составила 20% (против 35% в группе плацебо), а удельный вес пациентов со средним уровнем тревожности возрос до 78% (против 65% в группе плацебо). Это свидетельствует об анксиолитической активности тенотена детского.

Следует подчеркнуть, что анксиолитическая эффективность тенотена детского особенно отчетливо проявлялась у детей младшей возрастной группы (5—7 лет), что актуально при лечении пациентов дошкольного возраста, у которых транквилизаторы применяются крайне редко в связи с быстро формирующейся зависимостью и возбуждающим действием [16]. Это делает особенно важными раннюю диагностику и лечение тревожных расстройств у детей младшего возраста.

Обследование с помощью шкалы детской тревожности SCAS подтвердило анксиолитическую активность тенотена детского. Между тем заметим, что анализ результатов SCAS не выявил достоверных различий между показателями групп, где применялись тенотен детский и плацебо. Положительная клиническая динамика в группе плацебо могла быть обусловлена тем, что пациенты и их родители уже в периоде скринингового наблюдения начинали регулярно контактировать с квалифицированными специалистами, получать некоторые рекомендации психотерапевтического характера, что способствовало улучшению информированности родителей о проблемах детей и способах их преодоления, а также взаимоотношений между родителями и детьми, психологического климата в семьях. Следует отметить, что в исследование включались пациенты широкого возрастного диапазона, страдавшие различными формами тревожных расстройств. Это могло привести к недостаточной чувствительности применяв-

шихся методов оценки в отношении групп пациентов разного возраста и с разными клиническими формами тревожных расстройств.

Другим ограничением проведенного исследования явился недостаточный учет в ходе динамического наблюдения коморбидных расстройств. Так, 4 пациента 1-й группы наблюдались специалистами по поводу следующих состояний: нарушение активности и внимания (F90.0 по МКБ-10), заикание (F98.5), хронические моторные тики (F95.1), соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3), а 2 детей 2-й группы — в связи с хроническими моторными тиками (F95.1) и энурезом неорганической природы (F98.0).

В связи со сказанным возникает необходимость в проведении дополнительных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований лекарственных средств в терапии тревожных расстройств у детей и подростков в группах пациентов с более узким возрастным диапазоном, однородными проявлениями тревожных расстройств, а также с учетом возможных коморбидных нарушений. В таких исследованиях большое значение должны иметь разработка и внедрение новых, более информативных методов оценки проявлений тревожных расстройств у детей и подростков.

В заключение следует отметить необходимость достаточной продолжительности проведения фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. В данном исследовании она составила 3 мес, но при необходимости может быть назначена и на более продолжительные сроки. Критерием определения оптимальной длительности терапии могут служить учет и количественная оценка

симптомов тревожных расстройств на основе современных методов, позволяющих объективно установить достижение клинической ремиссии.

На основании проведенного исследования могут быть сформулированы следующие выводы:

1. Применение тенотена детского в дозе 1 таблетка 3 раза в день в течение 12 нед как по результатам самооценки пациентов, так и по отчетам родителей, эффективно при лечении детей и подростков с тревожными расстройствами. Лечение препаратом тенотен детский способствует уменьшению тревожных расстройств.

2. Значимый противотревожный эффект тенотена детского проявляется в течение 1-го месяца терапии, в дальнейшем ИТ прогрессивно снижается в течение всего времени наблюдения (12 нед).

3. Анксиолитическая активность препарата наиболее значимо проявляется у детей в возрастной группе 5—7 лет, что подтверждает необходимость ранней диагностики и лечения тревожных расстройств.

4. Лечение тенотеном детским приводит к регрессу симптомов тревожных расстройств у пациентов 8—15 лет по подшкалам детской тревожности SCAS «Сепарационная тревожность», «Панические атаки и агорафобия», «Социальная фобия».

5. Частота нежелательных явлений при лечении тенотеном детским в указанной выше дозе не отличается от частоты нежелательных явлений при использовании плацебо, что свидетельствует о безопасности препарата, и эта доза может быть рекомендована для лечения детей и подростков, страдающих тревожными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

- Essau CA, Gabbidon J. Epidemiology, comorbidity and mental health service utilization. In: Essau CA, Ollendick TH, eds. *The Wiley-Blackwell handbook of the treatment of childhood and adolescent anxiety*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2013;23-42.
doi: 10.1002/9781118315088.ch2.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5). American Psychiatric Association. Washington, 2013.
doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.893619.
- Ремшмидт Х. *Детская и подростковая психиатрия*. Пер. с нем. М.: ЭКСМО-Пресс; 2001;624. / Remshmidt H. *Detskaja i podrostkovaja psihiatrija*. Per. s nem. М.: JeKSMO-Press; 2001;624. (In Russ.).
- Венар Ч., Кериг П. *Психопатология развития детского и подросткового возраста: 8-е изд.* Пер. с англ. СПб.: Прайм-Еврознак; 2007.
- Чутко Л.С. *Тревожные расстройства в общей врачебной практике*. СПб.: ЭЛБИ; 2010.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:709-717.
doi: 10.1001/archpsyc.60.7.709.
- Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2014;99:674-678.
doi: 10.1136/archdischild-2013-303768.
- Эпштейн О.И. *Сверхмалые дозы (история одного исследования)*. М.: Издательство РАМН; 2008.
- Регульский К.Ю., Петренко Т.С. Поиск новых возможностей эффективной и безопасной терапии гиперкинетического расстройства у детей. *Академический журнал Западной Сибири*. 2010;2:13-16.
- МКБ-10 — *Международная классификация болезней (10-й пересмотр)*. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб. 1994.
- Лаврентьева Г.П., Титаренко Т.М. *Практическая психология для воспитателя*. Киев. 1992.
- Spence SH, Barrett PM, Turner CM. Psychometric properties of the Spence Children's Anxiety Scale with young adolescents. *Journal of Anxiety Disorders*. 2003;17(6):605-625.
doi: 10.1016/S0887-6185(02)00236-0.
- Тэмпл Р., Амен Э.В., Дорки М. Тест тревожности. В кн.: Л.М. Костина. *Игровая терапия с тревожными детьми*. СПб.: Речь; 2003.
- Normative Data for Total SCAS Scores*. <http://scaswebsite.com/docs/normtotalscas.pdf>
- Whiteside SP, Brown AM. Exploring the utility of the Spence Children's Anxiety Scales parent- and child-report forms in a North American sample. *J Anxiety Disord*. 2008;22(8):1440-1446.
doi: 10.1016/j.janxdis.2008.02.006.
- Башина В.М. *Аутизм в детстве*. М.: Медицина; 1999.