

**Anna Fabijańska, Grażyna Bartnik, Danuta Raj-Koziak,
Beata Borawska, Marek Rogowski**

Klinika Szumów Usznych, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa

Ocena wpływu Tanakanu (EGb 761) na skuteczność leczenia szumów usznych metodą habituacji

The Influence of Tanakan (EGb 761) in the Treatment of Tinnitus Using Habituation Method

Słowa kluczowe: leczenie szumów usznych, miłorząb japoński, EGb 761, habituacja.

Key words: tinnitus treatment, ginkgo biloba, EGb 761, habituation.

Streszczenie

W Klinice Szumów Usznych IFPS we współpracy z firmą Beaufour Ipsen International przeprowadzone zostały jednoośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane i kontrolowane względem placebo badania kliniczne fazy III dotyczące stosowania Tanakanu u polskich pacjentów z szumem usznym. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Tanakanu w połączeniu z metodą habituacji w leczeniu szumów usznych w celu uzyskania rejestracji tego wskazania w Polsce. Badaniem objęto 80 pacjentów ambulatoryjnych w wieku 20-65 lat cierpiących na szumy uszne trwające dłużej niż 12 miesięcy. Pacjenci byli losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupa 1 – habituacja i placebo; grupa 2 – habituacja i Tanakan (2x80 mg). Skuteczność Tanakanu oceniano na podstawie ewolucji szumu usznego (intensywność, czas trwania, częstotliwość nawrotów) i jego wpływu na codzienne czynności życiowe za pomocą analogowej skali wizualnej. Badanie trwało 180 dni. Każdy pacjent był badany tuż po włączeniu do badania oraz w 90 i 180 dniu jego trwania. Wyniki potwierdzają skuteczność metody habituacji w leczeniu szumów usznych, natomiast Tanakan jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym, który wydaje się nieznacznie przyspieszać efekty TRT.

Summary

In the Tinnitus Clinic of the Institute Physiology and Pathology of Hearing in cooperation with Beaufour Ipsen International a monocenter, double blind, randomised, placebo controlled phase III

clinical study of Tanakan in polish patients presenting with tinnitus was performed. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerance of Tanakan in addition to habituation in Polish patients with tinnitus in order to obtain registration in this indication in Poland. 80 ambulatory patients aged 20-65 presenting with tinnitus for more than 12 months were included to the study. The patients were randomly selected into two groups: 1 group – habituation and placebo; 2 group – habituation and Tanakan (2x80 mg). The evaluation of the efficacy of Tanakan plus habituation was based on evolution of tinnitus (intensity, duration and frequency) and its interference with daily activities assessed by using analog visual scale. The study duration was 180 days for all the patients, who were evaluated immediately after inclusion to the study, after 90 and 180 days of treatment. The results of the study confirm the efficacy of habituation method in the treatment of tinnitus. Tanakan proved to be safe and well – tolerated, and slightly accelerated the results of TRT.

I. WPROWADZENIE

Preparaty miłorzębu japońskiego znalazły w ostatnich latach zastosowanie w neurologii, geriatrii, okulistyce i laryngologii w leczeniu stanów związanych z zaburzeniami krążenia mózgowego. Liczne biologicznie czynne substancje chemiczne obecne w wyciągu z zielonych liści tego tysiącletniego drzewa – głównie flawonoidy i terpenoidy – regulują napięcie naczyń obwodowych i chronią przed działaniem wolnych rodników [Allard 1986; Auguet (i in.) 1986; Clostre 1986; Drieu 1986]. Preparaty miłorzębu japońskiego są szczególnie chętnie stosowane w leczeniu związanych z wiekiem zaburzeń pamięci i zawrotów głowy o etiologii naczyniowej. W 1986 r. ukazały się dwie prace Meyera na temat skuteczności Tanakanu w leczeniu szumów usznych [Meyer 1986a; 1986b]. Według Jastreboffa EGb 761 podawany w dawce 50 mg/kg wagi ciała całkowicie tłumił behawioralną manifestację szumu usznego indukowanego salicylanami u szczurów [Jastreboff 1996]. Tanakan jest stosowany na świecie od 1975 r., a w Polsce od 1993 r. i jest jedynym na rynku polskim standaryzowanym wyciągiem miłorzębu japońskiego, którego 1 tabletkę lub 1 ml zawiera 40 mg substancji czynnej, czyli EGb 761.

II. CEL PRACY

Tanakan jest od kilku lat zarejestrowany we Francji jako skuteczny lek stosowany w terapii szumów usznych. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Tanakanu w połączeniu z metodą habituacji w leczeniu szumów usznych w celu uzyskania rejestracji tego wskazania w Polsce.

III. MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 80 pacjentów ambulatoryjnych (51 mężczyzn i 29 kobiet) w wieku 20-65 lat cierpiących na szumy uszne trwające dłużej niż 12 miesięcy. Pacjenci byli losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupa 1 – habituacja i placebo; grupa 2 – habituacja i Tanakan (2x80 mg). Średni wiek pacjentów w grupie Tanakanu wynosił 45,7 lat, w grupie placebo 49,4 lat. Podczas eksperymentu pacjenci nie mogli przyjmować innych leków zakłócających interpretację wyników, szczególnie leków należących do tej samej klasy co EGb 761 (dihydroergotoksyny, pentoksyfiliny, almitryno-raubazyny, piracetamu, cinnarizyny, winpocetyny). Z badania wykluczono osoby cierpiące na takie schorzenia, jak: zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze znacznego stopnia (skurczowe >180 mm słupa Hg, rozkurczowe >100 mm słupa Hg), choroby nowotworowe, niewydolność nerek lub wątroby, cukrzycę. Skuteczność Tanakanu oceniano na podstawie ewolucji szumu usznego (intensywność, czas trwania, częstotliwość nawrotów) i jego wpływu na codzienne czynności życiowe oraz towarzyszące mu objawy współistniejące. Badanie trwało 180 dni. W dniu 0 pacjent otrzymywał 360 tabletek zawierających po 40 mg EGb 761 lub placebo, tj. w ilości odpowiadającej 90 dniom terapii w dawce 4 tabletki dziennie. Każdy pacjent był badany tuż po włączeniu do badania oraz w 90 i 180 dniu jego trwania. Badanie to składało się z pięciu elementów: wywiadu (cechy szumu, jego wpływ na określone czynności życiowe, wpływ hałasu na szum, objawy towarzyszące – zawroty, nudności i wymioty, niedosłuch, nadwrażliwość słuchowa, bóle głowy), badania ogólnego (tętno, liczba oddechów, ciśnienie krwi), badania ORL, badań audiologicznych (audiometria tonalna, impedancyjna, test rozumienia mowy, poziom UCL) i subiektywnej oceny dolegliwości pacjenta wyrażonej analogową skalą wizualną. Ponadto badania w dniu 90 i 180 obejmowały tolerancję preparatu i ocenę reakcji pacjenta na zastosowaną terapię podaną przez lekarza (znaczna poprawa, niewielka poprawa, stabilizacja, pogorszenie). Badanie było prowadzone na zasadzie podwójnie ślepej próby, tzn. ani lekarz, ani pacjent nie wiedzieli, czy zastosowany preparat zawierał Tanakan, czy też placebo.

IV. WYNIKI

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu prowadzonej terapii na takie parametry, jak charakter szumu, jego lokalizację, brzmienie, wpływ hałasu na szum, obecność objawów towarzyszących, próg słyszenia w audiometrii tonalnej czy stopień rozumienia mowy. Wymienione parametry uzyskane na początku terapii nie uległy istotnym zmianom w czasie (po 90 i 180 dniach), jak również nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między grupą Tanakanu i grupą placebo.

Parametry takie, jak: nasilenie szumu, wpływ szumu na określone czynności życiowe, nasilenie dolegliwości określone przez pacjenta na analogowej skali wizualnej uległy znaczącym zmianom w trakcie trwania terapii, natomiast nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą Tanakanu i placebo (tab.1 i 2).

Porównania Tanakan/placebo w trzech kolejnych okresach badania przeprowadzono przy użyciu testu Manna-Whitneya. W żadnym z nich nie zanotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupie Tanakanu i placebo.

Do porównania zmian w czasie w grupach Tanakan i placebo użyto testu Friedmana. W obu grupach uzyskano wynik istotny przy $p < 0,001$. W związku z tym zastosowano test porównań wielokrotnych Newmana-Keulsa. W obu grupach wyniki dni 90 i 180 różnią się istotnie od wyników z dnia 0, natomiast nie różnią się istotnie pomiędzy sobą.

Tylko jeden pacjent był zmuszony przerwać terapię z powodu nasilenia się szumu w trakcie trwania terapii. Pozostali bardzo dobrze tolerowali przyjmowany preparat.

Tab. 1. Wpływ Tanakanu/placebo i habituacji na nasilenie szumu

	Dzień 0	Dzień 90	Dzień 180
Tanakan – umiarkowane	17(43,6%)	30 (81,1%)	33(94,3%)
– znaczne	19(48,7%)	7 (18,9%)	2 (5,7%)
– nie do zniesienia	3(7,7%)	0 (0%)	0(0%)
Placebo – umiarkowane	16(40%)	28(80%)	30(85,7%)
– znaczne	17 (42,5%)	6 (17,1%)	5(14,3%)
– nie do zniesienia	7(17,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)

Tab. 2. Dokuczliwość szumu w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej

	Ocena	Dzień 0	Dzień 90	Dzień 180
Tanakan	1-3	8 (20%)	37 (100%)	37 (100%)
	4-7	18 (45%)	0 (0%)	0 (0%)
	8-10	14 (35%)	0 (0%)	0 (0%)
Placebo	1-3	10 (25%)	36 (97,3%)	35 (97,2%)
	4-7	15 (37,5%)	1 (2,7%)	1 (2,8%)
	8-10	15 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)

V. WNIOSKI

Zasadnicze znaczenie w zmniejszeniu dokuczliwości szumów usznych i ich wpływu na życie pacjentów mają – na obecnym etapie naszej wiedzy – konsultacje terapeutyczne i unikanie ciszy. Pozwala to zmniejszyć stres związany z odczuwanymi szumami, jak również zmniejszyć stopień ich percepcji

w słuchowych ośrodkach korowych. Uzyskane wyniki wydają się potwierdzać fakt, że na obecnym etapie naszej wiedzy nie istnieje skuteczna farmakoterapia szumów usznych. Zachęcające wyniki uzyskane przez Meyera [1986] można tłumaczyć tym, że w swoich pracach nie zastosował on kryterium czasu trwania szumów powyżej 12 miesięcy. W związku z tym leczył on Tanakanem również szumy krótkotrwałe (np. związane z okresowym obrzękiem trąbek słuchowych), które prawdopodobnie i tak uległyby samoistnemu wyleczeniu. Dawki EGb 761 skutecznie tłumiące szum uszny u zwierząt nie są obecnie możliwe do zastosowania u ludzi – 50 mg/kg to dla osoby o wadze 80 kg 100 tabletek Tanakanu dziennie.

Bibliografia

- Allard M. (1986). Treatment of the disorders of aging with *Ginkgo biloba* extracts. From pharmacology to clinical medicine. „Presse Medicale” 15, 1540-1545.
- Auguet M. (i in.) 1986. Pharmacological bases of the vascular impact of *Ginkgo biloba* extract. „Presse Medicale” 15, 1524-1528.
- Clostre F. (1986). From the body to cell membrane: the different levels of pharmacological action of *Ginkgo biloba* extract. „Presse Medicale” 15, 1529-1538.
- Drieu K. (1986). Preparation and definition of *Ginkgo biloba* extract. „Presse Medicale” 15, 1455-1457.
- Jastreboff P (1996). Wprowadzenie do TRT. Sympozjum „Szumy Uszne”, Niedzica.
- Meyer B. (1986a). A multicenter study of tinnitus. Epidemiology and therapy. „Annales d’Oto-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale” 103, 3, 185-188.
- Meyer B. (1986b). Multicenter randomized double-blind drug vs placebo study of the treatment of tinnitus with *Ginkgo biloba* extract. „Presse Medicale” 15, 1562-1564.