

Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом селанк

В.Э. МЕДВЕДЕВ^{1*}, О.Н. ТЕРЕШЕНКО², Н.В. КОСТ², А.Ю. ТЕР-ИСРАЕЛЯН^{1,4}, Е.В. ГУШАНСКАЯ^{1,4}, И.К. ЧОБАНУ¹, О.Ю. СОКОЛОВ², Н.Ф. МЯСОЕДОВ^{2,3}

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва; ³ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва; ⁴Психиатрические больницы №13 и №71, Москва

Optimization of the treatment of anxiety disorders with selank

V.E. MEDVEDEV, O.N. TERESHCHENKO, N.V. KOST, A.YU. TER-ISRAELYAN, E.V. GUSHANSKAYA, I.K. CHOBANU, O.YU. SOKOLOV, N.F. MYASOEDOV

Russian Peoples Friendship University, Moscow; Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow; Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow; City Psychiatric Hospital №13, №71, Moscow

Цель исследования — сравнение эффективности и переносимости монотерапии феназепамом и комплексной терапии пептидным препаратом селанк и феназепамом при лечении тревожных расстройств. **Материал и методы.** Исследованы анксиолитическое действие и переносимость монотерапии феназепамом (30 больных) и комплексной терапии феназепамом и селанком (40) у пациентов с тревожно-фобическими, ипохондрическими и соматизированными расстройствами (F40.2—9, F41.1—9, F45.0—2 по МКБ-10). Терапевтическую эффективность лечения оценивали клинически и по Госпитальной шкале для оценки тревоги и депрессии (HDRS), шкале CGI и в тесте Спилбергера; для оценки переносимости терапии использовали шкалу UKU; использовали также когнитивные тесты Струпа и беглости речевых ответов. Качество жизни пациентов определяли по шкале SF-36. **Результаты.** Отмечено ускорение наступления терапевтического эффекта феназепама при оптимизации терапии селанком по шкале HDRS. При комбинированной терапии селанк уменьшает выраженность ряда нежелательных явлений, вызываемых феназепамом (нарушение концентрации внимания и памяти, астению, седацию, увеличение продолжительности сна, сексуальные дисфункции, эмоциональную индифферентность и ортостатизм) на всем протяжении совместного приема транквилизаторов и селанка, а также после отмены транквилизатора. Совокупность терапевтической эффективности сочетанного применения селанка и феназепама и уменьшения побочного действия транквилизатора пептидом достоверно повышает качество жизни пациентов. **Заключение.** Полученные данные расширяют терапевтические возможности для купирования расстройств тревожного спектра за счет комплексного использования бензодиазепиновых транквилизаторов и селанка.

Ключевые слова: тревожные расстройства, анксиолитический эффект, селанк, феназепам.

Objective. To compare the efficacy and tolerability of monotherapy with phenazepam to complex treatment with the peptide preparation selank and phenazepam in patients with anxiety disorders. **Material and methods.** Authors explored the anxiolytic effect and tolerability of monotherapy with phenazepam (30 patients) and complex treatment with selank and phenazepam (40 patients) in anxiety-phobic, hypochondriac and somatoform disorders (ICD-10 items F40.2-9, F41.1-9, F45.0-2). Therapeutic effect was assessed clinically and with HDRS, CGI and Spilberger scales. Tolerability was evaluated using the UKU scale. Stroop test and verbal fluency test were used. Quality of life was assessed with the SF-36. **Results.** The positive effect of phenazepam was achieved earlier in the optimization of treatment with selank on HDRS. The combined treatment decreased the level of undesirable side-effects of phenazepam (attention and memory impairment, asthenia, sedation, increase in sleep duration, sexual disturbances, emotional indifference and orthostatism) during the course of treatment and after the tranquilizer withdrawal. Taken together, the therapeutic efficacy and reduction of side-effects had a positive impact on the quality-of-life of the patients treated with selank as add-on to phenazepam. **Conclusion.** The results extend therapeutic possibilities of treatment of anxiety spectrum disorders with the combination of benzodiazepine tranquilizers and selank.

Keywords: anxiety disorders, anxiolytic effect, selank, phenazepam.

Тревожные расстройства — одно из наиболее распространенных психопатологических состояний, сопровождающееся существенным снижением качества жизни больных и социальной дезадаптацией вплоть до потери трудоспособности.

Для фармакотерапии тревожных расстройств традиционно используются бензодиазепиновые транквилизаторы. Одним из них является отечественный препарат феназепам. Он отличается высокой эффективностью при купировании тревоги, но у части больных оказывает ти-

пичные для бензодиазепинов нежелательные явления (НЯ) в виде седации, миорелаксации, развития толерантности и синдрома отмены. Поэтому большое внимание привлекла к себе появившаяся в последние годы в России новая группа нейротропных препаратов пептидного происхождения (семакс, селанк). В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что они обладают выраженным противотревожным, ноотропным и антиастеническим действием, кроме того было показано, что они положительно влияют на функции иммунной системы [1].

Селанк при лечении тревожных расстройств проявляет сравнимую с бензодиазепиновыми транквилизаторами (медазепам, феназепам) терапевтическую эффективность, не вызывая характерных для этих препаратов НЯ [2–6].

В лаборатории патофизиологии (рук. — акад. РАН Н.Ф. Мясоедов) Научного центра психического здоровья РАН в экспериментах на животных были получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что совместное применение селанка и бензодиазепиновых транквилизаторов может способствовать повышению эффективности и переносимости анксиолитической терапии у больных с тревожными расстройствами. Однако изучение комбинированного применения селанка и бензодиазепиновых транквилизаторов в клинической практике до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости комплексной терапии препаратами селанк и феназепам в сравнении с монотерапией феназепамом в процессе лечения больных с расстройствами тревожного спектра (тревожно-фобические, тревожно-ипохондрические, соматизированные).

Оба препарата разрешены и используются в РФ для лечения тревожных расстройств без ограничений, но их комплексное применение в данной работе проводилось впервые.

Материал и методы

Было проведено открытое натуралистическое проспективное исследование. Его дизайн был адаптирован для изучения эффективности и переносимости комбинированной терапии селанком и феназепамом в сравнении с монотерапией феназепамом, изучения влияния селанка на переносимость феназепамом, оценки устойчивости терапевтического эффекта после отмены терапии.

Исследование было осуществлено на следующих клинических базах: кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Российского университета дружбы народов, Московская городская психиатрическая больница №13 и ее филиалах и Московская городская клиническая больница №71.

В исследование были включены 70 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 55 лет, психическое состояние которых удовлетворяло по МКБ-10 критериям тревожных расстройств (рубрики F40.2–9, F41.1–9, F45.0–2) легкой или средней степени тяжести (выраженность не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления — CGI). Все они дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с иными, не указанными в критериях включения, психическими рас-

стройствами (в том числе депрессией и психотическими состояниями любого генеза), а также зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе, индивидуальной непереносимостью бензодиазепинов или селанка в анамнезе, принимавшие феназепам, селанк или любые психотропные средства (например, в рамках участия в каких-либо других психофармакологических исследованиях) в течение 1 года до начала исследования, страдающие органическим поражением ЦНС (эпилепсия, деменция, новообразования, рассеянный склероз) или другой острой или тяжелой хронической декомпенсированной соматической патологией, беременные и кормящие женщины.

70 пациентов случайным образом были рандомизированы на две группы. Больным 1-й группы (30 человек) была назначена монотерапия феназепамом (2 мг/сут), 2-я группа больных (40 человек) находилась на комбинированной терапии селанком (2,7 мг/сут) и феназепамом (2 мг/сут). Терапия в обеих группах проводилась в течение 14 дней. В дальнейшем у 50 пациентов она прекращалась, но 20 больных из 2-й группы продолжали прием селанка еще 7 дней, т.е. до 21-го дня, для оценки влияния препарата на выраженность побочных эффектов и редукцию синдрома отмены, в случае его наличия.

Для определения эффективности терапии наряду с клинико-психопатологической оценкой психического состояния пациентов использовали психометрический метод с применением Госпитальной шкалы для оценки тревоги и депрессии (HDRS), теста личностной и реактивной тревоги Спилберга (заполняемого пациентом самостоятельно) и упоминавшейся выше шкалы CGI. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36. Кроме того, для определения влияния терапии на когнитивные функции применяли тесты беглости речевых ответов и Струпа. Безопасность и переносимость препаратов, а также наличие и выраженность синдрома отмены оценивали на основании спонтанных жалоб больного, шкалы побочных эффектов (УКУ) и данных соматического обследования.

Респондерами в исследовании считались пациенты, у которых к 14-му дню лечения снижение суммы баллов по шкале HDRS достигало 50% и более.

Полученный материал обрабатывали с помощью программы Statistica (компания «Статсофт», США). Демографические показатели анализировали при помощи методов описательной статистики. Для оценки групповых различий фоновых показателей использовали критерий Манна—Уитни. Изучение динамики состояния проводили при помощи критерия Уилкоксона.

Результаты

Из 70 больных тревожными расстройствами у 49 были диагностированы тревожно-фобические, у 21 — тревожно-ипохондрические, соматизированные нарушения.

Основные социо-демографические и психопатологические характеристики обследованных групп пациентов представлены в **табл. 1**. Сопоставимость групп по основным показателям позволяла рассчитывать на валидность полученных результатов.

Эффективность терапии

Исходно в исследование были включены пациенты с клинически выраженной тревогой (в среднем 19–20 бал-

Таблица 1. Социодемографическая и психопатологическая характеристика изученных групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=40)
Пол, число больных		
мужчины	12	10
женщины	18	30
Средний возраст, годы	43±1	42±1
Диагноз по МКБ-10, число больных		
F40.2—9, F41.1—9	20	29
F45.0—2	10	11
Средняя длительность, нед	5,4±1,1	5,9±0,7

лов по субшкале тревоги HDRS) и уровнем депрессии, соответствующим норме (менее 5 баллов по субшкале депрессии HDRS) (рис. 1).

По показателям общего балла шкалы HDRS анксиолитический эффект в обеих группах наблюдался уже на 1-й неделе лечения (см. рис. 1, а). При этом после 1-й недели регистрировалось увеличение эффективности терапии при сочетании применения феназепама с селанком (см. рис. 1, а). Продолжение приема селанка после отмены феназепама приводило к увеличению терапевтического эффекта: на 21-й день наблюдения средний суммарный балл по шкале HDRS у больных, получавших селанк с 14-го по 21-й день, был на 30% ниже, чем у остальных больных 2-й группы после отмены комплексной терапии ($p<0,05$), и на 40% ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p<0,01$).

Доля респондеров по установленным в исследовании критериям к 14-му дню терапии составила 23% при терапии феназепамом и 40% — на фоне комплексной терапии ($\chi^2=2,6, p=0,14$). Доля респондеров среди пациентов, продолжавших терапию селанком до 21-го дня, достигала 75%, что достоверно выше, чем в 1-й группе после отмены феназепама (30%, $\chi^2=9,7, p=0,0018$) и в той подгруппе 2-й группы, в которой отменили комплексную терапию (25%, $\chi^2=10, p=0,0016$).

Анализ результатов тестирования пациентов по субшкале тревоги HDRS (см. рис. 1, б) свидетельствовал о том, что на фоне лечения феназепамом выраженность тревоги к 14-му дню терапии уменьшалась на 53%, к 21-му дню терапии — на 47%. В группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, на 14-й день выраженность тревоги нивелировалась на 49,7%, на 21-й — на 59,6% при продолжении приема селанка и на 43% в случае полной отмены терапии.

Таким образом, динамика изменения среднего балла по субшкале тревоги указывает на тенденцию к редукции терапевтического эффекта после отмены феназепама (см. рис. 1, б), а также на сохранение и даже возрастание анксиолитического эффекта при продолжении приема селанка после отмены бензодиазепинового транквилизатора.

По шкале Спилбергера личностная тревога пациентов в процессе исследования менялась незначительно и сопоставимо в обеих группах (см. рис. 2, б). Однако, к 21-му дню в 1-й группе после отмены феназепама этот показатель был выше, чем в обеих подгруппах 2-й группы ($p<0,05$), что также может косвенно свидетельствовать о наличии стойкого и пролонгированного анксиолитического эффекта селанка.

Выраженность реактивной тревоги пациентов в обеих группах за 2 нед лечения уменьшалась с высокой до умеренной степени (рис. 2). Дальнейшее снижение этого па-

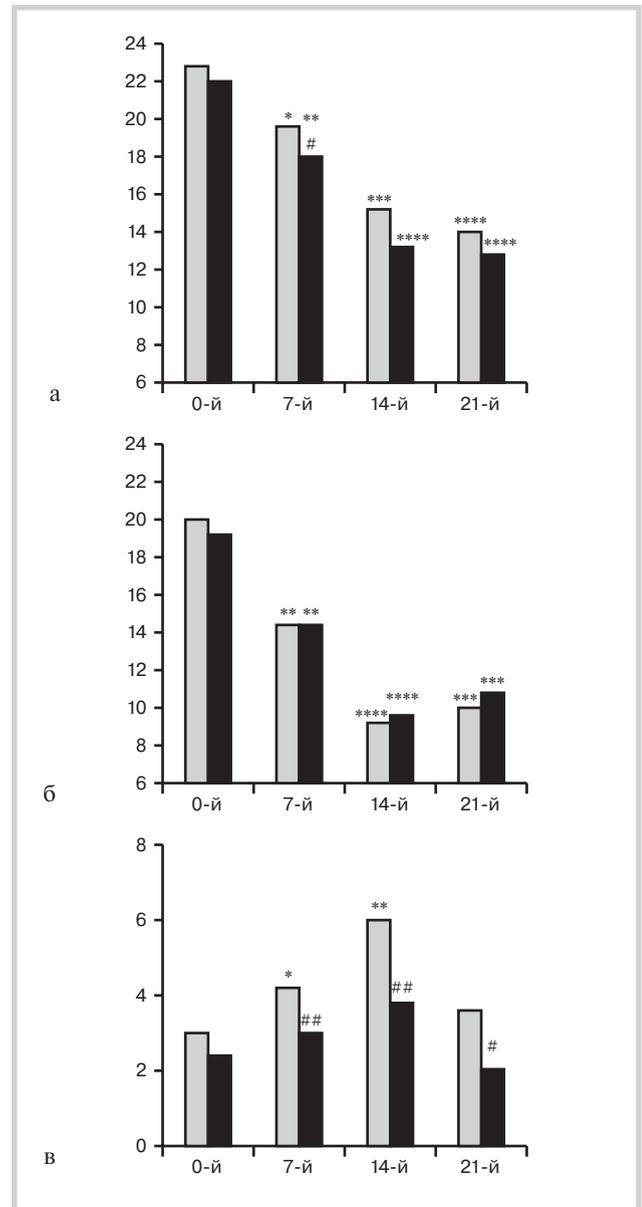


Рис. 1. Оценка анксиолитического эффекта по шкале HDRS.

а — общий балл; б — субшкала тревоги; в — субшкала депрессии. Здесь и на остальных рисунках: по оси абсцисс — дни наблюдения; по оси ординат — баллы; феназепам (1-я группа) — светлые столбцы, селанк + феназепам (2-я группа) — темные столбцы; на 21-й день во 2-й группе приведены данные по той подгруппе больных, лечение которых на 14-й день было закончено. Достоверность различий между группами: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ — отличие от феназепама; * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$, **** — $p<0,0001$ — отличие от исходного в той же группе.

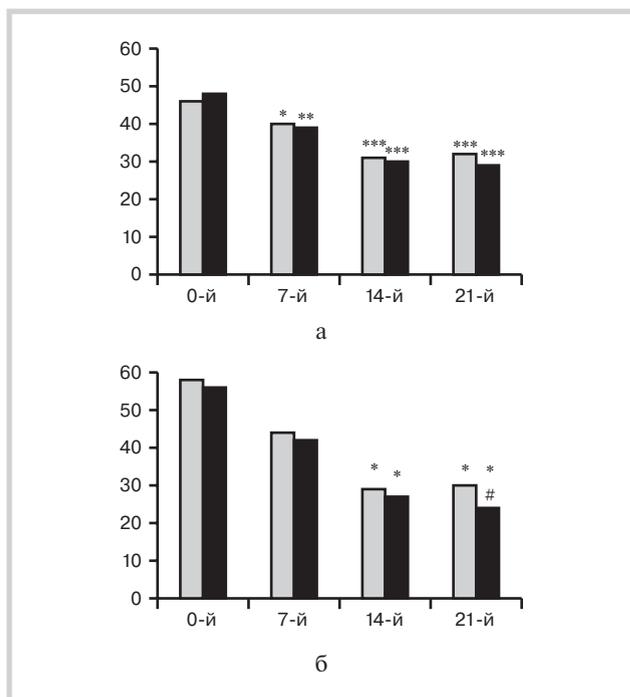


Рис. 2. Оценка анксиолитического эффекта по тесту Спилбергера. а — реактивная тревога; б — личностная тревога. Достоверность различий между группами: # — $p < 0,05$ — отличие от феназепама; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — отличие от исходного в той же группе.

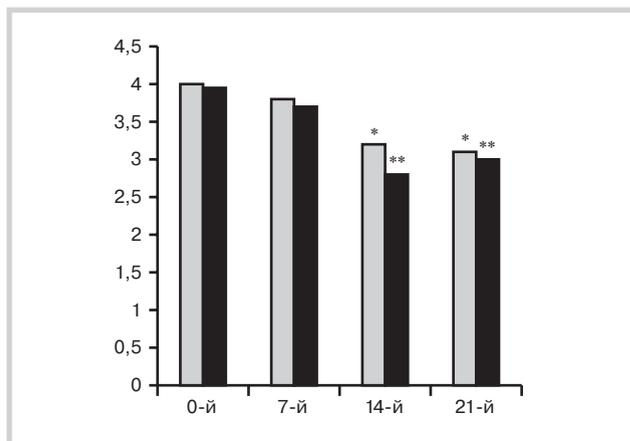


Рис. 3. Тяжесть состояния пациентов по шкале CGI. Достоверность различий: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — отличие от исходного в той же группе.

раметра к 21-му дню наблюдалось лишь в группе пациентов, продолжавших лечиться селанком после отмены феназепама ($p < 0,01$ относительно 1-й группы).

Положительная динамика состояния больных по шкале CGI-S (тяжесть) при комплексной терапии и феназепамом являлась сходной (рис. 3). Достоверное увеличение клинического эффекта по этой шкале на 21-й день было обнаружено при продолжении приема селанка на фоне отмены феназепама ($p < 0,05$ относительно 1-й группы и той подгруппы 2-й группы, где на 14-й день лечение было закончено).

Та же закономерность прослеживалась и для оценки динамики состояния по шкале CGI-I. На 14-й день терапии пациентов с «выраженным улучшением» в 1-й группе было 14 (47%), во 2-й — 16 (40%); на 21-й день — 16 (53%) и 17 (43%) соответственно. При этом доля пациентов с «выраженным улучшением» во 2-й группе, продолжающих прием селанка до 21-го дня, достигала 70%.

Таким образом, при продолжении приема селанка на фоне отмены феназепама как пациентами (тест Спилбергера), так и исследователями (CGI, HDRS) отмечалось сохранение и нарастание анксиолитического эффекта, что позволяет предположить обоснованность приема пептидного препарата более 2 нед.

Переносимость терапии

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что переносимость терапии в двух группах существенно отличается.

Так, согласно субшкале депрессии шкалы HDRS, была обнаружена разнонаправленная динамика выраженности аффективной симптоматики, несмотря на то что исходный средний балл в изученных группах соответствовал критериям нормы. В 1-й группе показатель субшкалы депрессии увеличивался в 3 раза (см. рис. 1, в). Видимо, усиление таких симптомов, как «моторная и идеаторная заторможенность», «снижение концентрации внимания» и др., может быть обусловлено развитием НЯ при лечении феназепамом.

Во 2-й группе данный показатель достоверно ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,01$) (см. рис. 1, с). Очевидно, добавление селанка к феназепаму частично нивелирует побочные эффекты последнего. Данное предположение находит подтверждение при оценке результатов когнитивных тестов.

В 1-й и 2-й группах скорость выполнения заданий теста Струпа на 14-й день снижалась на 35 и 16% соответственно. Отмена монотерапии феназепамом не способствовала восстановлению этого показателя в течение последующих 7 дней. При этом продолжение приема селанка на фоне отмены феназепама во 2-й группе позволило нормализовать данный показатель когнитивных функций к 21-му дню терапии (табл. 2).

Более выраженная динамика состояния больных зафиксирована при анализе количества ошибок, сделанных пациентами в тесте Струпа (см. табл. 2). Этот показатель существенно возрастал в течение 2 нед монотерапии феназепамом и практически не менялся в группе больных, получавших комплексную терапию. В результате во 2-й группе пациенты делали достоверно меньше ошибок, чем в 1-й группе ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ на 7-й и 14-й дни, соответственно), что, на наш взгляд, также указывает на способность селанка нивелировать негативное влияние феназепама на когнитивные функции. Об этом же может свидетельствовать тот факт, что пролонгированное применение селанка во 2-й группе коррелировало с уменьшением количества ошибок в тесте Струпа, в то время как полная отмена терапии у пациентов этой группы практически не влияла на данный показатель.

Результаты теста беглости речевых ответов показали, что монотерапия феназепамом значительно снижает когнитивные функции пациентов ($p < 0,001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,01$ на 7-й, 14-й и 21-й дни соответственно) (рис. 4). При одновременном лечении с селанком обнаруживалась тенден-

Таблица 2. Оценка когнитивных функций больных по тесту Струпа

День терапии	1-я группа — феназепам (n=30)	2-я группа — комбинированная терапия (n=40)	Критерий
0-й	40±2	44±3	1-й тест, с
	51±3	55±4	2-й тест, с
	0,6±0,1	1,1±0,2	Число ошибок
7-й	47±3	46±3	1-й тест, с
	60±5	59±4	2-й тест, с
	1,5±0,3	0,8±0,2*	Число ошибок
14-й	54±4	51±3	1-й тест, с
	66±4	64±3	2-й тест, с
	2,3±0,5	1,5±0,3**	Число ошибок
21-й без селанка (n=20)	50±3	47±2	1-й тест, с
	60±4	57±3	2-й тест, с
	1,3±0,2	1,3±0,3	Число ошибок
21-й с селанком (n=20)		45±4	1-й тест, с
		55±4	2-й тест, с
		0,7±0,2	Число ошибок

Примечание. Различие между группами на уровне * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

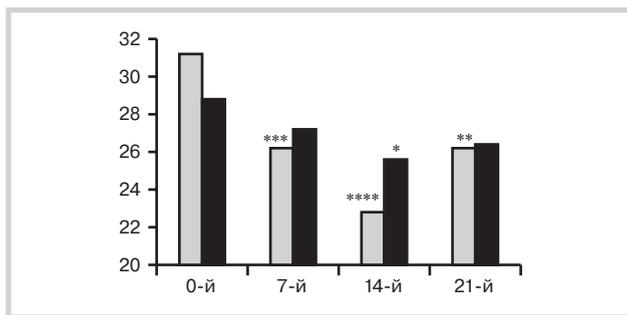


Рис. 4. Оценка когнитивных функций по тесту беглости речевых ответов.

Достоверность различий: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$ — отличие от исходного в той же группе.

ция к снижению негативного действия феназепама, которая становилась наиболее отчетливой на 21-й день в подгруппе больных, продолжавших получать селанк: количество правильных ответов в этой группе вернулось к исходному, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ относительно 1-й группы и той подгруппы 2-й группы, где на 14-й день лечение было закончено.

Таким образом, результаты когнитивных тестов свидетельствуют о том, что селанк оказывал «прокогнитивный» (ноотропный) эффект и/или нивелировал побочные действия феназепама (нарушение памяти, концентрации внимания).

Среди других НЯ, выявленных в исследовании как по спонтанным жалобам пациентов, так и шкале UKU, наиболее выраженными являлись чрезмерная седация, астения, эмоциональная индифферентность, сексуальные дисфункции и ортостатизм, однако их выраженность в 1-й и 2-й группах различалась. Из представленных в табл. 3 данных видно, что применение селанка с феназепамом достоверно уменьшало частоту возникновения и выраженность большинства НЯ бензодиазепинового транквилизатора. Пролонгированное применение

селанка на фоне отмены комплексной терапии, кроме того, достоверно нивелировало выраженность остаточных НЯ феназепама.

Качество жизни

Как указано выше, оценка качества жизни больных проводилась по опроснику SF-36. Он включает 8 шкал, касающихся общего физического и психического здоровья, ролевого и социального функционирования и др. Далее представлены результаты сравнения разных форм терапии по тем шкалам, где отличия были наиболее выражены.

По шкале «жизненной активности» (VT) 1-я и 2-я группы исходно достоверно не отличались. При комплексной терапии эффект селанка по показателю VT проявлялся на 2-й неделе лечения и при его отмене ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ отличие между 1-й и 2-й группами на 14-й и 21-й дни соответственно).

По шкале «социальное функционирование» (SF) межгрупповое различие проявлялось только при отмене терапии. Относительно высокие значения этого показателя в группе комплексной терапии при последнем тестировании (21-й день) достигались за счет подгруппы больных, которые продолжали получать селанк ($p < 0,05$).

По шкале «ролевое функционирование» (RP) исходные баллы пациентов, в дальнейшем получавших монотерапию феназепамом, были выше, чем в группе комплексной терапии ($p < 0,05$). Однако в процессе монотерапии феназепамом этот показатель в 3 раза снижался, а при комплексной терапии достоверно не изменялся.

Аналогичное соотношение выявлено при оценке ролевого функционирования (RE). При монотерапии феназепамом исходные баллы пациентов по шкале двукратно снижались и стабилизировались после отмены препарата. Комплексная терапия достоверно не влияла на побочные эффекты феназепама на 7-й и 14-й дни, хотя в процентном соотношении снижение было менее выражено. Однако при отмене феназепама (21-й день) RE во 2-й группе существенно возрастало ($p < 0,001$ по сравнению с 1-й

Таблица 3. Нежелательные явления и их выраженность по шкале UKU

День терапии	Число наблюдений, %			Выраженность, средний балл		Различия между группами (критерий Манна-Уитни для независимых данных, p)	НЯ
	1-я группа — фенозепам (n=30)	2-я группа — комбинированная терапия (n=40)	1-я группа — фенозепам (n=30)	2-я группа — комбинированная терапия (n=40)			
7-й	83	28	0,9±0,1	0,3±0,1	<0,0001	Нарушение концентрации внимания	
	73	10	0,9±0,1	0,13±0,06	0,0001	Нарушение памяти	
	77	30	1,0±0,1	0,4±0,1	<0,001	Астения	
	87	43	1,2±0,1	0,6±0,1	<0,001	Сонливость, седация	
	83	55	1,0±0,1	0,6±0,1	<0,05	Увеличение продолжительности сна	
	7	2,5	0,07±0,05	0,03±0,03	Не дост.	Оргостазм	
	57	18	0,7±0,1	0,23±0,08	<0,01	Сексуальные дисфункции	
14-й	97	72	1,7±0,1****	0,9±0,1****	<0,0001	Нарушение концентрации внимания	
	83	50	1,3±0,2***	0,6±0,1****	<0,0001	Нарушение памяти	
	77	55	1,2±0,2**	0,7±0,1****	<0,001	Астения	
	100	68	1,7±0,1****	0,9±0,1****	<0,0001	Седация	
	93	83	1,3±0,1**	1,1±0,1****	Не дост.	Увеличение продолжительности сна	
	33	5	0,3±0,1**	0,05±0,03	<0,01	Оргостазм	
	73	38	1,4±0,2****	0,5±0,1****	<0,001	Сексуальные дисфункции	
	0	7,5	0	0,05±0,03		Сухость слизистых носа	
21-й без селанка (n=20)	87	50	1,0±0,1****	0,6±0,1****	<0,01	Нарушение концентрации внимания	
	60	25	0,7±0,1***	0,3±0,1****	<0,05	Астения	
	73	45	0,7±0,1**	0,4±0,1**	<0,05	Седация	
	63	30	0,8±0,1****	0,35±0,1****	<0,01	Нарушение памяти	
	60	55	0,6±0,1****	0,6±0,1****	Не дост.	Увеличение продолжительности сна	
	50	25	0,6±0,1*	0,3±0,1	Не дост.	Сексуальные дисфункции	
	0	5	0	0	Не дост.	Сухость слизистых носа	
21-й с селанком (n=20)	—	20	—	0,2±0,1****#	<0,001	Нарушение концентрации внимания	
	—	5	—	0,05±0,05***#	<0,01	Астения	
	—	10	—	0,1±0,07****#	<0,001	Седация	
	—	0	—	0****##	<0,001	Нарушение памяти	
	—	20	—	0,2±0,1****#	<0,05	Увеличение продолжительности сна	
	—	25	—	0,3±0,1#	Не дост.	Сексуальные дисфункции	
	—	0%	—	0,05±0,05	Не дост.	Сухость слизистых носа	

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, **** — p<0,0001, отличие от предыдущего наблюдения (критерий Уилкоксона для спаренных данных), # — p<0,05, ## — p<0,01, отличие на 21-й день между подгруппами 2-й группы, получавшими и не получавшими селанк с 14-го по 21-й день, критерий для независимых данных.

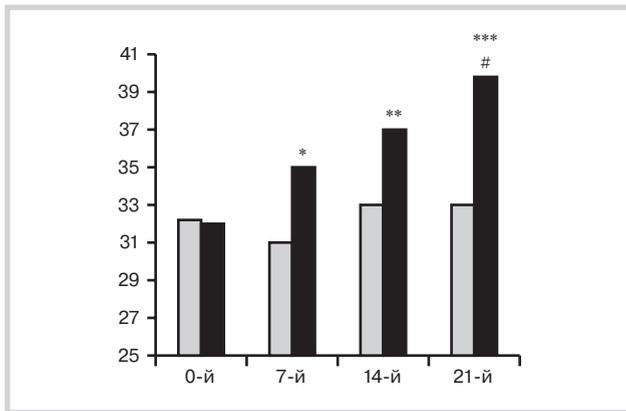


Рис. 5. Качество жизни по «Психологическому компоненту здоровья» шкалы SF-36.

Достоверность различий между группами: # — $p < 0,05$ — отличие от феназепама; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — отличие от исходного в той же группе.

группой). Прием селанка в значительной степени нивелировал отрицательное действие феназепама.

Следует отметить, что динамика показателей RE и SF при обсуждаемых формах терапии у больных с разными формами тревожных расстройств была сходной, однако при тревожно-ипохондрических расстройствах средний балл по обоим шкалам был более низким, чем при соматизированных. Это различие значительно редуцировалось при включении в терапию селанка.

Исходно по шкале «психического здоровья» (MH) больные из 1-й группы имели более низкий балл, чем пациенты 2-й группы ($p < 0,01$). В процессе лечения эта разница частично нивелировалась, однако при отмене терапии вновь возрастала ($p < 0,001$ на 21-й день). Косвенно это может указывать как на наличие синдрома отмены феназепама (усиление тревоги и т.п.), так и на корректирующий его эффект селанка.

Таким образом, согласно опроснику качества жизни SF-36, достоверных различий между группами по показателю улучшения «физического компонента здоровья» не выявлено. Положительный эффект комплексной терапии по показателю «психологический компонент здоровья», включающий оценку «психического состояния», «ролевого и социального функционирования» и «жизненной активности» реализовался на уровне тенденции в течение 14 дней лечения, а на фоне отмены препаратов (21-й день) становился достоверно значимым (рис. 5). Этот эффект становился особенно выраженным на 21-й день при пролонгации приема селанка ($p < 0,001$ относительно 1-й группы). С определенной долей вероятности можно предположить, что в аспекте оценки качества жизни пациентов применение селанка не только сопровождается анксиолитическим эффектом, но и в значительной степени нивелирует НЯ, вызываемые феназепамом.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили наличие анксиолитического эффекта селанка у пациентов с тревожно-фобическими, соматизированными и ипохондрическими расстройствами [6]. Кроме того, установлено, что селанк по некоторым параметрам усиливает

и/или ускоряет наступление терапевтического эффекта феназепама (см. рис. 1).

Наиболее важным научным и практическим результатом проведенного исследования, на наш взгляд, является обнаружение способности пептидного препарата селанк нивелировать выраженность ряда НЯ, вызываемых феназепамом (нарушение концентрации внимания и памяти, астения, седация, увеличение продолжительности сна, сексуальные дисфункции, эмоциональная индифферентность и ортостатизм). При этом указанное действие селанка проявляется не только на всем протяжении его совместного применения с феназепамом, но и после отмены транквилизатора (см. рис. 4, табл. 2, 3).

Обнаруженные свойства селанка достоверно улучшали качество жизни больных в сравнении с пациентами, находившимися на монотерапии феназепамом (см. рис. 5). Это можно объяснить отличием молекулярных механизмов действия использованных препаратов. Основной механизм действия феназепама опосредован бензодиазепиновыми сайтами на ГАМК-рецепторах. Взаимодействием с этими рецепторами обусловлен как анксиолитический эффект препарата, так и вызываемые им НЯ. Селанк, по предварительным данным радиолигандного анализа, проведенного в Институте молекулярной генетики РАН, также способен взаимодействовать с этими рецепторами. Однако можно предположить, что благодаря относительно низкому сродству к бензодиазепиновым сайтам и высокой скорости биодegradации [7], через ГАМК-рецепторы селанк запускает внутриклеточные процессы, приводящие к снижению тревожности, но седативный эффект развиться не успевают. Подтверждением участия ГАМК-рецепторов в механизме действия селанка является высокая степень совпадения набора экспрессирующихся в гиппокампе крыс генов после введения животным пептидного препарата и ГАМК [1]. Кроме того, для препаратов пептидной природы характерна множественность механизмов действия, а также способность селективно оказывать биологические эффекты в условиях нарушения гомеостаза [8]. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что анксиолитическое действие селанка наблюдается лишь на животных с исходно повышенным уровнем тревожности. При этом параллельно со снижением тревожности под действием селанка происходит изменение функций моноаминергических [9] и опиоидной [10] систем лишь у животных с высокой тревожностью. С влиянием на эти системы также может быть связано как собственно анксиолитическое действие селанка, так и нивелирование НЯ феназепама.

В настоящем исследовании было установлено, что селанк существенно снижает негативное действие феназепама на когнитивные функции (см. рис. 4, табл. 2). Это соответствует экспериментальным данным, согласно которым селанк стимулирует экспрессию мозговых нейротрофических факторов, в частности BDNF в гиппокампе [11], что объясняет механизм его ноотропного и нейропротективного действия.

Можно предположить, что терапевтический эффект селанка связан и с его иммуномодулирующей способностью [12]. Нарушение иммунных процессов в ЦНС как одного из звеньев патогенеза психических заболеваний [13, 14] представляет особый интерес в свете понимания психофармакологического действия селанка. Действительно, в экспериментах на животных показано, что после

введения этого пептидного препарата в ЦНС изменяется экспрессия ряда генов, задействованных в регуляции воспалительных процессов [15].

Полученные данные имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Использование селанка в качестве анксиолитического средства расширяет возможно-

сти терапии расстройств тревожного спектра как в качестве монотерапии, так и коррекции нежелательных эффектов бензодиазепиновых препаратов.

Работа выполнена при поддержке ЗАО «Инновационный производственный центр «Пептоген» и РФФИ грант №11-08-01327.

ЛИТЕРАТУРА

- Kolomin T, Shadrina M, Slominsky P, Limborska S, Myasoedov N. A new generation of drugs: synthetic peptides based on natural regulatory peptides. *Neuroscience & Medicine*. 2013;4:223-252. doi: 10.4236/nm.2013.44035.
- Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Бочкарев В.К. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата селанк в качестве анксиолитического средства. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003;4:28-36.
- Смулевич А.Б., Андрищенко А.В., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А. *Отчет о результатах исследования по протоколу «Клиническое исследование (III фаза) анксиолитического действия, эффективности и безопасности селанка в сравнении с медазепамом у больных с генерализованными тревожными расстройствами и неврастенией (рандомизированное, сравнительное)»*. М.; 2005.
- Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Кост Н.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андрищенко А.В., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Смулевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108:4:38-47.
- Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков Т.С. *Селанк — оригинальный пептидный анксиолитик (информационные материалы)*. М.; 2011;48.
- Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Исраелян А.Ю., Чобану И.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю., Мясоедов Н.Ф. Анксиолитический эффект и переносимость селанка в сравнении с феназепамом при терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:7:17-22.
- Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В., Козик В.С., Кост Н.В., Соколов О.Ю., Дорохова Е.М., Мешавкин В.К., Иноземцева Л.С., Габаева М.В., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Павлов Т.С., Бадмаева К.Е., Бадмаева С.Е., Бакаева З.В., Копылова Г.Н., Самонина Г.Е., Васильковский Б.В., Гривенников И.А., Зозуля А.А., Мясоедов Н.Ф. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их специфическому связыванию и биодegradации in vivo и in vitro. *Биоорганическая химия*. 2006;2:80-88.
- Кост Н.В., Мешавкин В.К., Зозуля А.А. Нейропептиды в регуляции тревоги. *Психиатрия*. 2010;4:64-75.
- Наркевич В.Б., Кудрин В.С., Клодт П.М., Покровский А.А., Козловская М.М., Майский А.И., Раевский К.С. Влияние гептапептида селанк на содержание моноаминов и их метаболитов в мозге мышей BALB/C и C57Bl/6. Сравнительное исследование. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71:5:8-12.
- Соколов О.Ю., Мешавкин В.К., Кост Н.В., Зозуля А.А. Влияние селанка на поведенческие проявления и активность энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. *Бюллетень экспериментальной биол. мед.* 2002;133:2:133-135.
- Иноземцева Л.С., Карпенко Е.А., Долотов О.В., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Андреева Л.А., Гривенников И.А. Интраназальное введение пептида селанк регулирует экспрессию BDNF в гиппокампе крыс in vivo. *Доклады биологических наук*. 2008;421:1:241-243.
- Андреева Л.А., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Нагаев И.Ю., Шаповал И.М., Щербенко В.Э., Мясоедов Н.Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противинфекционной и иммуномодулирующей активностью. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1:2:171-176.
- Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусос О.С., Ключник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:11:65-72.
- Зозуля С.А., Сирыченко Т.М., Каледа В.Г., Дупин А.М., Омельченко М.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с маниакальным и депрессивным аффектом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:12:63-67.
- Kolomin T, Morozova M., Volkova A, Shadrina M., Andreeva L., Slominsky P., Limborska S., Myasoedov N. The temporary dynamics of inflammation-related genes expression under tuftsin analog Selank action. *Molecular Immunology*. 2014;58:50-55. doi: 10.1016/j.molimm.2013.11.002.