

Применение интраназального препарата Селанк 0,15% с целью психофармакологической коррекции в комплексной терапии пациентов с бронхиальной астмой

В.А. Белоглазов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

В.А. Вербенко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Б.И. Лугачёв, аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Целью исследования было определение наличия тревожных расстройств у больных с бронхиальной астмой, определения уровня контроля над симптомами в условиях их сочетания и взаимовлияния. Проведено исследование с применением интраназального препарата Селанк 0,15% с целью психофармакологической коррекции у 70 больных с бронхиальной астмой, имеющих тревожное расстройство. Полученные данные клинических наблюдений свидетельствуют о положительном влиянии препарата Селанк на течение бронхиальной астмы, улучшении контроля над симптомами, купировании тревожных расстройств.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тревога, терапия, регуляторные пептиды, Селанк

The use of intranasal drug Selank 0,15% for the purpose of psychopharmacological correction in the treatment of patients with bronchial asthma

V.A. Beloglazov, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Internal Medicine № 2 Medical Academy named after S.I. Georgievsky

V.A. Verbenko, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy with a course of general and medical psychology Medical Academy named after S.I. Georgievsky

B.I. Lugachov, postgraduate student of the department of Internal Medicine № 2 Medical Academy named after S.I. Georgievsky

The aim of the study was to determine the presence of anxiety disorders in patients with bronchial asthma, determine the level of control over symptoms in terms of their combination and interaction. A study was conducted using the intranasal drug Selank 0,15% with the aim of psychopharmacological correction in 70 patients with bronchial asthma who have an alarming history. The findings of clinical observations indicate a positive effect of the drug Selank on the course of bronchial asthma, improved symptom control, relief of anxiety disorders.

Key words: bronchial asthma, anxiety, pharmacological treatment, regulatory peptides, Selank

Введение

Среди хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей, бронхиальная астма (БА) остается одной из основных актуальных проблем пульмонологии. Учитывая значимые социальные потери в связи с заболеваемостью, утратой или ограничениями трудоспособности, уровнем смертности, бронхиальная астма является наиболее тяжелым заболеванием, наносящим значительный ущерб пациентам, страдающим хроническими заболеваниями легких. Распространенность бронхиальной астмы, затрагивающая все возрастные группы, оценивается в весьма широком диапазоне, от

1 до 18% в популяции в различных странах. По данным ВОЗ в мире насчитывается около 235 миллионов человек, страдающих бронхиальной астмой. В первую очередь распространенность БА во многом зависит от социальной, экологической, эпидемиологической обстановки в каждой конкретной стране, регионе. [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в разработке ступенчатого подхода к контролирующей терапии астмы, хорошего контроля за симптомами астмы удастся добиться лишь в 23% случаев [11], что побуждает исследователей к поиску новых подходов для индивидуализирующей терапии различных клинических фенотипов данного заболевания.

В последние годы немало внимания уделяется состоянию психического здоровья при различных соматических заболеваниях. Несмотря на то, что существуют разноречивые мнения о психосоматической природе БА, нельзя не учитывать значительной роли психоэмоциональных процессов пациента на течение данного заболевания и достижение уровня контроля над симптомами в процессе лечения. С учетом разработки дифференцированных подходов к выбору медикаментозной терапии и применения методов психофармакологической коррекции в условиях практической медицины, неоднократно проводились исследования по оценке психического статуса больных БА и медикаментозной коррекции данных нарушений.[3]. Однако результаты данных исследований неоднозначны. Так как не учитывались особенности пограничных психических и поведенческих расстройств и этиопатогенетические механизмы возникновения изменений в психическом статусе пациентов. Соответственно, проводимая терапия носила, в основном, симптоматический характер. В данном аспекте следует подчеркнуть, что наиболее распространенными тревожными расстройствами среди взрослого населения, в настоящее время, являются посттравматические стрессовые расстройства, расстройства адаптации, тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства с аффективным компонентом. В клинической картине, как правило, преобладает вытеснение имеющихся социальных или личностных проблем или боязнь каких-либо внешних объектов или определенных ситуаций, не представляющих опасности. Зачастую избегание таких ситуаций, приводит к тому, что пациент, пытаясь преодолеть чувство страха или «вытеснить симптомы психоэмоционального расстройства» декомпенсируется на уровне соматического статуса, что в свою очередь может спровоцировать обострение соматической патологии, в частности бронхиальной астмы. В далеко зашедших случаях возникает устойчивая и распространенная тревога, по типу генерализованного тревожного расстройства, при котором усугубляется тяжесть течения бронхиальной астмы, так как генерализованная тревога зачастую приводит к нарушению контроля над возникновением симптомов соматического заболевания, а иногда является триггером, запускающим декомпенсацию соматического заболевания.[4,5]

Учитывая высокую актуальность данной проблемы для современной медицины, значимость изучения психоэмоционального статуса пациентов, страдающих бронхиальной астмой, необходимость персонализированного подхода к терапии пациентов, страдающих данным заболеванием было проведено данное исследование.

Целью исследования являлось изучение особенностей течения тревожных расстройств у больных, страдающих БА и возможностей использования регуляторного пептида «Селанк» 0,15% для психофармакологической коррекции коморбидных тревожно-невротических нарушений у пациентов с тяжелой, неконтролируемой максимальной базовой терапией, бронхиальной астмой.

В настоящее время препарат зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к медицинскому применению в качестве анксиолитического средства.

В задачи исследования входило изучение динамики психического состояния и особенностей клинических проявлений бронхиальной астмы, контроль за симптомами бронхиальной астмы после применения Селанка (0,15%), на основе клинической и психометрической оценки, формализованных опросников пациентов, спирографических показателей.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 больных (29 мужчин, 41 женщина), страдающих бронхиальной астмой, находящихся на амбулаторном наблюдении у пульмонолога. Диагноз, степень тяжести, форма заболевания верифицировалось согласно критериям проекта GINA (2017), а также в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра. Лечение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества. Критериями включения в исследование являлось наличие тревожного расстройства у пациентов с бронхиальной астмой. Отсутствие тревоги у пациентов являлось критерием исключения.

Для оценки уровня тревоги использовались показатели шкалы Гамильтона (HAM-A). Суммарная оценка в баллах соответствовала: 6 и менее – отсутствие тревоги, от 7 до 13 – возможная тревога, от 14 до 20 – тревога, от 21 до 28 – симптоматическая тревога (оценка в 14 баллов являлась пограничной). В качестве оценки контроля над симптомами бронхиальной астмы использовался опросник ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*), состоящий из 5 вопросов и 6-балльной шкалой ответов. Показатель рассчитывался как среднее арифметическое для 5 ответов, соответственно: $\leq 0,75$ – хороший контроль; $0,75-1,5$ – частично контролируемая; $>1,5$ – неконтролируемая астма. Анкеты заполнялись пациентами самостоятельно, без помощи врача.

В соответствии с необходимостью изучения влияния тревожных расстройств на течение БА, поставленными задачами исследования и для оценки эффективности применения психофармакологической терапии были сформированы 2 группы. Первую группу (n=40) составили пациенты, которые получали препарат Селанк 0,15% 14 дней по 2 капли в каждый носовой ход 4 раза в день (всего 24 капли в сутки, 2 флакона на курс). Вторая группа пациентов (n=30), группа контроля, терапии препаратом Селанк 0,15% не получала.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе в обеих группах проводилась оценка уровня тревоги по шкале Гамильтона, оценка степени контроля над симптомами бронхиальной астмы с помощью опросника ACQ-5. На втором этапе, через 28 дней после начала исследования проводилось повторное анкетирование с оценкой уровня тревоги и степени контроля над симптомами первой группы, которая получала препарат Селанк 0,15% и базисную терапию, и второй группы контроля, которая получала только базисную терапию.

Полученные результаты исследования были обработаны с помощью стандартных статистических методов с использованием программы *Statistica 10.0*. Качественные характеристики исследуемых групп представлены в виде абсолютных значений (%) от общего числа случаев и в виде медианы с 25–75%м интерквартильным размахом (Me [Q1;Q3]). Достоверность различий между группами была рассчитана с помощью критерия χ^2 (кси-квадрат) и U-критерием Манна–Уитни. Для проверки достоверности различий между двумя связанными выборками использовался W-критерий Вилкоксона. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В первой группе число мужчин составляло – 18 (45%) человек, женщин – 22 (55%) человек. Средний возраст составлял 55,5 лет (Me [Q1;Q3] – [45,25;60]). Во второй группе число мужчин составляло – 11 (36,6%) человек, женщин – 19 (63,3%) человек; средний возраст 47,5 лет, (Me [Q1;Q3] – [32,5;63,5]). Статистически значимых различий между группами по возрасту, полу и полученной базисной терапии не было ($p > 0,5$).

У пациентов 1 группы на первом этапе исследования были выявлены тревожные расстройства (14–20 баллов) у 22 (55%) человек, симптоматическая тревога (21–28 баллов) у 18 (45%) человек. По уровню контроля над симптомами пациенты с частичным контролем составляли 13 (32,5%) человек, с неконтролируемой астмой 27 (67,5%) соответственно. На момент включения пациенты получали базисную терапию БА согласно стандартам. Терапию ингаляционными глюкокортикостероидами + длительно действующие β_2 -агонисты (ИГКС+ДДБА) (флутиказон/салметерол 500/50 мкг)

получали 22 (55%) человека, страдающих бронхиальной астмой средней тяжести. Комбинированную терапию ИГКС+ДДБА и длительно действующие холинолитики (ДДАХ) (тиотропия бромид 2,5 мкг) получало 18(45%) пациентов, имеющих тяжелую персистирующую бронхиальную астму.

Во 2 группе на первом этапе исследования были выявлены возможные тревожные расстройства (7–13 баллов) у 1 (3,3%) человека, тревожные расстройства у 18(60%) человек, симптоматическая тревога у 11(36,6%) человек соответственно. По данным опросника ACQ-5 пациенты с частичным контролем составляли 10 (33,3%), с неконтролируемой БА – 20 (66,6%). Терапию ИГКС/ДДБА получало 15 (50%) человек, страдающих бронхиальной астмой средней тяжести. Пациенты с тяжелым персистирующим течением, 15(50%) человек, получали ИГКС/ДДБА+ДДАХ соответственно. Статистически значимых различий между группами на первом этапе исследования по уровню тревоги и контроля над симптомами не выявлено ($p > 0,5$).

На втором этапе исследования в первой группе, после проведенной терапии Селанком, по данным опросника ACQ-5 пациентов с неконтролируемой БА стало 1 (2,5%) человек, с частичным контролем 10 (25%) человек, и 29 (72,5%) пациентов на фоне проводимой терапии достигли уровня контроля над симптомами. По данным оценки уровня тревоги, пациентов с симптоматической тревогой не было, тревога регистрировалась у 4 (10%) человек, возможные тревожные расстройства у 32 (80%) человек, и симптомов тревоги не выявлено у 4 (10%) человек соответственно. Во 2 группе, на втором этапе исследования, статистически достоверных изменений у пациентов со стороны уровня тревоги и контроля над симптомами не произошло. (Табл. 1)

Табл.1. Сравнение результатов оценки тревоги по шкале Гамильтона и уровня контроля над симптомами БА по опроснику ACQ-5 в обеих группах на разных этапах исследования

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=30)		Значимость различий
	1 этап (Абс./%)	2 этап (Абс./%)	1 этап (Абс./%)	2 этап (Абс./%)	
Возможные тревожные р-ва	0\0	32\80	1/3,(3)	3/10	$p_1=0,245$ $p_2<0,001$
Тревога	22/55	4/10	18/60	20/66,(6)	$p_1=0,676$ $p_2<0,001$
Симптоматическая тревога	18/45	0/0	11/36,(6)	7/23,(3)	$p_1=0,484$ $p_2=0,002$
Симптомов тревоги нет	0\0	4/10	0/0	0/0	$p_2=0,075$
Частично контролируемая БА	13/32,5	10/25	10/33,(3)	12/40	$p_1=0,942$ $p_2=0,181$
Неконтролируемая БА	27/67,5	1/2,5	20/66,(6)	18/60	$p_1=0,942$ $p_2<0,001$
Контролируемая БА	0\0	29/72,5	0/0	0/0	$p_2<0,001$

Примечания:

p_1 – межгрупповая достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 2 группы на первом этапе исследования

p_2 – межгрупповая достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 2 группы на втором этапе исследования

На основании данных анализа результатов исследования между группами на разных этапах выявлены статистически достоверные различия между наличием степени выраженности тревоги и уровня достижения контроля над симптомами БА у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой (Табл. 2). При сравнении результатов исследования оценки тревоги по шкале Гамильтона (в баллах), данных опросника ACQ-5 (в баллах), в пределах 1 группы на разных этапах исследования было выявлено снижение средних величин на втором этапе лечения по сравнению с исходными ($p < 0,001$). При расчете данных результатов исследования во 2 группе на разных этапах исследования, достоверность различий была статистически незначима ($p > 0,1$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии тревоги, разной степени выраженности, у пациентов с бронхиальной астмой. В ходе проведения исследования выявлена значительная эффективность действия препарата Селанк 0,15% в составе комплексной терапии с базисными препаратами у пациентов страдающих БА, как со стороны снижения уровня тревоги, так и достижения, при этом, уровня контроля над симптомами БА. Положительные результаты в ходе проведения исследования были получены после 2-х недельного приема препарата и сохранились на 28-й день с момента начала терапии, через 14 дней после прекращения терапии Селанком, что свидетельствует о пролонгированном терапевтическом действии регуляторного пептида на симптомы тревоги.

Дискуссия

Выделение нейрогенного клинко-патогенетического варианта бронхиальной астмы было предложено Федосеевым Г.Б. (1982) в дополнении к классификации астмы Адо А.Д. и Булатова П.К. (1969) [10]. Современные тенденции выделения различных биофенотипов астмы позволяют перейти от стандартных подходов лечения заболевания к персонализированным. Поэтому выявление тревожных, тревожно-депрессивных

расстройств позволяет определить данный фенотип бронхиальной астмы, безусловно требующий соответствующей психофармакокоррекции, которая теоретически может способствовать потенцированию эффекта базисной терапии.

Изучение эффективности применения пептидного анксиолитика Селанк в терапии разных по степени выраженности и клиническим проявлениям тревожных расстройств, неврастении, когнитивных расстройств органического генеза, коморбидных соматической патологии, неоднократно проводилось в различных исследованиях. Фармакологическое действие препарата обусловлено, прежде всего, выраженным анксиолитическим (противотревожным) действием, с наличием стимулирующего (активирующего) компонента, не сопровождается гипноседативными и миорелаксантами свойствами, что позволяет применять Селанк у лиц, имеющих профессии, которые требуют повышенного внимания и координации движений. Селанк изменяет обмен катехоламинов и серотонина в эмоциогенных структурах мозга (стволе мозга, неокортексе, гипоталамусе), влияет на активность мозговых ферментов биосинтеза моноаминов (тирозин и триптофангидроксилазу), регулирует экспрессию *BDNF* (нейротрофического фактора мозга). Также выявлено ингибирующее действие Селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови [12]. В электрофизиологических исследованиях установлена способность препарата повышать устойчивость нейронов коры мозга кошек к функциональным нагрузкам высокой интенсивности, нормализовать баланс тормозных и возбуждающих процессов мозга. Полученные результаты свидетельствовали о высокой эффективности и безопасности применения препарата, хорошей переносимости, отсутствию побочных эффектов. Селанк обладает широким комплексным действием, проявляющимся редукцией тревожных и эмоциональных расстройств и нормализацией показателей психической активности. [6, 15]

Табл.2. Сравнение результатов оценки тревоги по шкале Гамильтона и уровня контроля над симптомами БА по опроснику ACQ-5 в обеих группах на разных этапах исследования

Этап	Группа	Медиана	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=30)	Значимость различий (ACQ)
1 этап (до лечения)	НАМ-А (в баллах)	Me [Q1;Q3]	19 [16,75;24]	17,5 [16;21,75]	$p_1=0,168^u$ $p_2<0,001^w$
	ACQ (в баллах)	Me [Q1;Q3]	1,8 [1,2;2,2]	1,8 [1,2;2,2]	$p_1=0,872^u$ $p_2<0,001^w$
2 этап (через 14 дней после лечения)	НАМ-А (в баллах)	Me [Q1;Q3]	10 [8;12,25]	17,5 [15,25;20]	$p_1<0,001^u$ $p_3=0,501^u$
	ACQ (в баллах)	Me [Q1;Q3]	0,6 [0,55;0,8]	1,6 [1,05;2]	$p_1<0,001^u$ $p_3=0,314^u$

Примечания:

p_1 – достоверность различий рассчитана между основной и контрольной группой на разных этапах лечения с помощью U-критерий Манна-Уитни

p_2 – достоверность различий рассчитана в пределах основной группы на разных этапах лечения с помощью W-критерия Вилкоксона

p_3 – достоверность различий рассчитана в пределах контрольной группы на разных этапах лечения с помощью U-критерий Манна-Уитни

Идея купирования симптомов тревоги у пациентов, страдающих БА, не является новой. Ранее *Красновым В.Н. с соавторами [7]*, уже изучалось действие препарата группы производных бензодиазепина – Грандаксина, оказывающего анксиолитический эффект и практически не вызывающего седативного и миорелаксирующего действия, с целью проведения медикаментозной психокоррекции больным бронхиальной астмой. Как отмечали авторы, в ходе исследования у большинства пациентов после однократного применения препарата отмечалась головная боль, наличия других нежелательных явлений описано не было. Должного эффекта от применения Грандаксина, редукции тревожных расстройств, улучшения функций внешнего дыхания и установления контроля над симптомами удалось достичь только ко второму месяцу исследования, с учетом постоянного применения препарата и увеличением его дозировки до 150 мг/сутки [7].

Следует отметить, что в результате проведенного нами исследования, выявлена значительная эффективность действия препарата Селанк 0,15% в составе комплексной терапии с базисными препаратами у пациентов страдающих БА, как со стороны снижения выраженности тревоги, так и достижения контроля над симптомами БА уже к 14 дню проводимой терапии. Положительные результаты сохранились на 28-й день с момента начала терапии, что свидетельствует о пролонгированном терапевтическом действии регуляторного пептида на симптомы тревоги и потенцирование контроля над симптомами БА. Побочных явлений при использовании регуляторного пептида Селанк выявлено не было. Немаловажным является интраназальный способ введения исследуемого препарата, что нивелирует возможности лекарственного взаимодействия с препаратами максимальной базовой

терапии бронхиальной астмы, а биодоступность анксиолитика Селанк, при интраназальном введении, составляет 92,8%.

Таким образом, использование нового класса лекарственных препаратов, относящихся к регуляторным пептидам, в нашем исследовании анксиолитика Селанк 0,15%, позволяет максимально безопасно и эффективно не только купировать коморбидные тревожные нарушения разной степени выраженности у пациентов с тяжелой, неконтролируемой максимальной базовой терапией, бронхиальной астмой, но и способствовать достижению контроля над симптомами БА уже к 14 дню проводимой анксиолитической терапии.

Выводы

1. Установлено, что дополнительное назначение препарата Селанк 0,15% интраназально, к базисной терапии бронхиальной астмы, проводимой пациентам страдающим БА и имеющим тревожные расстройства разной степени выраженности приводило к достоверному уменьшению уровня тревожности по шкале Гамильтона ($p < 0,001$).

2. Доказано, что у больных БА, имеющих тревожные расстройства, дополнительное применение препарата Селанк к базисной терапии, приводит к улучшению уровня контроля симптомов по опроснику ACQ: уменьшает количество неконтролируемых случаев ($p < 0,001$).

3. Выделение клинических биофенотипов бронхиальной астмы у пациентов, имеющих тревожно-депрессивные расстройства, является важным направлением развития персонализированной терапии при данном заболевании.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from www.ginasthma.org. Date last updated, 2018.
2. World Health Organization. 2017. Bronchial asthma [Electronic resource]. Access mode: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
3. В. А. Клименко, А. С. Сивогляс-Романова. Психопатии как коморбидные состояния бронхиальной астмы // Астма та алергія. 2014; 4:13-7.
4. Ж. В. Антонович, Е. С. Спиридонов, Е. А. Коренева. Взаимосвязь бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с тревожными и депрессивными расстройствами // Медицинский журнал БГМУ. 2013; 4:50-3.
5. Т.А.Перцева, Е.Ю.Гашина, Ю.В.Губа. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции // Пульмонология. 2013; 2:81-4
6. А. А. Зозуля, Г. Г. Незнамов, Т. С. Сюняков и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108, 4: 38–49.
7. Краснов В. Н., Палеев Н. Р., Мартынова Н. В. и др. Расстройства аффективного спектра при бронхиальной астме и их терапевтическая коррекция // Психиатрия. 2010; 4(55):34-8.
8. Fernandes L, Fonseca J, Martins S, et al. Association of anxiety with asthma: subjective and objective outcome // Psychosomatics, 2010; 51 (1): 39–46.
9. N. Schmitz et al. The impact of psychological distress on functional disability in asthma // Psychosomatics, 2009; 50 (1): 42–49.
10. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь. Л., 1982.
11. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология, 2011; 6: 87-93.
12. Кост Н. Б. и др. Ингибирующее действие Семакса и Селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека // Эксперимент. и клинич. фармакология - 2001; 4: 18–22
13. Незнамов Г.Г. и др. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата Селанк в качестве анксиолитического средства // Соц. и клин. психиатрия. - 2003; 4: 28–36.
14. Вербенко В.А., Шакина Т.А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата селанк® при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства // Медицинский алфавит. – 2017; Т.3. - 32 (329) : 21-26.
15. Зозуля А. А. и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008;108(4) : 38–49.