

УДК: 616.831-001-06:616.891/.892

Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка

Телешова Е. С., Бочкарев В. К., Сюняков Т. С., Бугаева Т. П., Незнамов Г. Г.
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва



26

Проведено пилотное клиническое исследование терапевтической эффективности ноотропного действия селанка. 15 плацебо-нечувствительных больных в возрасте старше 50 лет с органическим астеническим расстройством сосудистого генеза (F06.61 по МКБ 10) и наличием в клинической картине когнитивных расстройств получали селанк на протяжении 14 дней. Действие препарата проявлялось в редукции тревоги и повышенной истощаемости, улучшении показателей внимания, целенаправленной деятельности, кратковременной памяти. Установлено, что селанк оказывает позитивное влияние на психофизиологическое состояние с преимущественным улучшением скорости выполнения сенсомоторных реакций, показателей внимания, кратковременной зрительной памяти и интегрального показателя операторской деятельности. Установлена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата по шкале общего клинического впечатления. Таким образом, в клинических условиях у препарата, позиционированного в качестве анксиолитика, выявлено терапевтически значимое влияние на когнитивные функции в сочетании с анксиолитическим и стимулирующим действием, что принципиально изменяет представления о возможных направлениях и перспективности применения селанка в медицинской практике.

Ключевые слова: селанк; пептидные препараты; органические заболевания ЦНС; когнитивные расстройства, психофизиологическое состояние.

2-week clinical pharmacological study of selank nootropic properties was carried out in 15 patients aged older than 50 years old diagnosed with Organic emotionally liable (asthenic) disorder of vascular nature (F06.61 according to ICD-10), who did not respond to placebo. The results of the study suggest that Selank improved cognitive and mnestic functions as reduced asthenic and anxiety components of disease. Selank was found to produce a positive effect on following parameters of patient's psychophysiological state: sensomotor reaction times, attention parameters, short-term visual memory volume and integral index of operator performance. This action is similar to that produced by cognitive enhancers. Changes of baseline Clinical Global Impression Scale score are indicative of high efficacy and good tolerability of Selank treatment. Thus, findings of this study conducted in clinical settings offers promising data, that Selank previously characterized by anxiolytic and psychostimulant properties possess clinically significant favorable influence on the cognitive impairments as well. This may have clinical implication, modifying its possible indications (as solely anxiolytic compound).

Keywords: heptapeptide; Selank; Tuftsin derivate; cognitive disorder; psychophysiological state.

Детальный клинический анализ спектра психотропной активности новых лекарственных препаратов на завершающих этапах разработки и при внедрении в лечебную практику является важной задачей, определяющей стратегические направления поиска адекватной для них «терапевтической ниши», оптимизации показаний к практическому применению и формированию маркетинговой политики. Особенно значим такой анализ при оценке препаратов с окончательно не установленным механизмом действия и сложной композицией различных эффектов. В последние годы одним из приоритетных направлений разработки новых психотропных средств является их создание на основе эндогенных регуляторных пептидов [11; 14]. Как правило, эти препараты обладают широким спектром фармакологической активности, что принципиально позволяет широко применять их по различным показаниям [12].

В результате многолетних фундаментальных исследований в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН и Институте молекулярной генетики РАН на основе тафцина разработан оригинальный гептапептид селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин), разрешенный к медицинскому применению в качестве анксиолитического средства. Результаты клинического изучения селанка свидетельствуют о том, что его анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом, с позитивным влиянием на когнитивные функции, психофизиологическое состояние [7].

По данным экспериментальных исследований, наряду с анксиолитическим эффектом [9; 11; 16] селанк проявляет антиамнестические свойства при моделируемых нарушениях функций памяти. В экспериментах с использованием различных моделей выработки условно-рефлекторного

поведения установлено, что препарат ускоряет процесс обучения интактных животных, восстанавливает условно-рефлекторное поведение при его угасании, восстанавливает способность к обучению у животных с экспериментальной патологией когнитивных функций, обусловленной действием повреждающих агентов [4; 8].

Результаты экспериментальных исследований селанка позволяют полагать, что при наличии у препарата терапевтически значимого антиамнестического эффекта сфера его возможного применения в клинической практике может быть значительно более широкой, чем для анксиолитического средства.

В этой связи проведено пилотное клиническое исследование ноотропных свойств селанка у больных пожилого возраста с психоорганическим расстройством сосудистого генеза и наличием в клинической картине неврозоподобных и когнитивных расстройств. Такого рода исследования являются важными в связи с широкой распространенностью психоорганических расстройств и когнитивных нарушений, а также в связи с увеличением доли пожилых в обществе. Необходимо отметить, что одним из способов противостоять увеличению численности больных деменцией может быть более раннее применение современных средств для лечения когнитивных расстройств, которое позволит у части пациентов стабилизировать состояние на более или менее длительный срок и тем самым отодвинуть развитие слабоумия [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена по специально разработанному стандартизованному протоколу, соответствующему современным требованиям и принципам GCP, в рамках III фазы клинического изучения препарата селанк.

Характеристика исследованных больных

Для изучения терапевтических свойств селанка целенаправленно отбирались больные с нетяжелыми проявлениями психоорганического синдрома с когнитивными и мнестическими расстройствами. Основными критериями включения больных в исследование являлись: 1) проявления психоорганического синдрома, развившегося в связи с хронической цереброваскулярной недостаточностью при соответствии клинической картины психических

расстройств критериям «органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства» (F06.61 — по МКБ 10); 2) значение мини-теста оценки психического состояния (MMSE) не менее 26 баллов; 3) отсутствие приема лекарственных средств, обладающих психотропной активностью, на протяжении не менее недели до начала испытаний; 4) отсутствие декомпенсации соматических заболеваний; признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости; 5) информированное согласие больных.

Действие препарата изучено у 15 больных (11 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст $61,67 \pm 7,43$ года). Основными проявлениями заболевания у них были псевдоневрастенические расстройства, сочетающиеся с негрубо выраженными, но достаточно разнообразными нарушениями психических функций. Обращали на себя внимание нарушения динамической организации функций в виде снижения темпа и продуктивности работоспособности, нестойкость внимания, инертность интеллектуальных и мнестических процессов с нарастанием выраженности расстройств, особенно в условиях быстро наступающей истощаемости. На первый план выступали нарушения памяти на текущие события, в которых выявлялись нарушения непосредственного и особенно отсроченного воспроизведения, уменьшение объема памяти, непродуктивность запоминания. Также имелась незначительная дефицитарность зрительно-конструктивной деятельности, обусловленная нарушением пространственного анализа и синтеза. Для этих больных была характерна сохранность ориентировки в месте, собственной личности, глобально — во времени (хотя у трети пациентов имелась хроногнозия с нестабильностью ориентировки в непосредственном времени и некоторыми затруднениями определения временной последовательности и датировки анамнестических событий).

Помимо этого, отмечалось проявление некоторой инертности в реализации психической деятельности; трудности переключения при смене инструкций, дефицит в выполнении серийных заданий, требующих развернутого выполнения программы; негрубые нарушения способности к оценке и анализу ситуации, принятию решений, счету, снижению уровня личности. Среднее значение выраженности снижения когнитивных функций по мини-тесту оценки психического состояния (MMSE) до начала

терапии составляло $28,25 \pm 1,66$ балла. Нередко отмечались нарушение осознания и переживания своего заболевания («недопонимание» и недооценка имеющихся мнестико-интеллектуальных нарушений), снижение активности и интенции при выполнении заданий, трудности включения в деятельность.

Структура церебростенических нарушений больных определялась эмоционально-гиперестетическими и астеническими расстройствами. На первый план клинической картины выступали постоянное чувство внутреннего напряжения, раздражительность, сопровождающиеся выраженной утомляемостью, вялостью, физической слабостью, гиперестезией, снижением работоспособности, ухудшением концентрации внимания, ощущением собственной несостоятельности. Во второй половине дня наблюдалось увеличение чувства слабости, усталости. При этом отмечались выраженные сомато-вегетативные проявления в виде повышенной потливости, эпизодически возникающего озноба, сердцебиения, учащение и неравномерность дыхания, головные боли, головокружение, сухость во рту. Выявлялись нарушения засыпания, связанные с усилением в вечерние часы напряжения и беспокойства, поверхностный прерывистый ночной сон, трудности пробуждения с утренней сонливостью. В клинической картине отмечалась выраженная эмоциональная лабильность с легко возникающими эпизодами плаксивости, раздражительности, тревожного напряжения или благодушно-эйфорического настроения. У всех больных выявлялись более или менее выраженные соматовегетативные расстройства (колебания артериального давления с формированием у 10 больных гипертензионного синдрома, головные боли, головокружение, шум в голове, потливость, сердцебиение). У 12 больных выявлялась метеочувствительность.

Начало заболевания у большинства больных совпадало по времени с инволюционным периодом и характеризовалось ундулирующим по степени выраженности в зависимости от соматических, погодных и ситуационных факторов, медленно прогрессирующим процессом с постепенным нарастанием проявлений утомляемости, слабости, вялости и мнестико-интеллектуальных расстройств. Длительность заболевания составила $66,86 \pm 64,82$ месяца. Наряду с основным заболеванием у исследованных больных имелась сопутствующая соматическая

патология (вне обострения): болезни сердечно-сосудистой системы — у 15, опорно-двигательной системы (включая остеохондроз позвоночника, артроз суставов) — у 14, желудочно-кишечного тракта и печени — у 9 больных.

Методики исследования

Для изучения действия селанка использовался набор клинических, психологических, нейропсихологических, психофизиологических и электрофизиологических методик:

- Шкала оценки выраженности симптоматики, составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» (Ю. А. Александровский и соавт., 1984) и позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики и характеристике психотропного действия препаратов.
- Тест дифференцированной оценки состояния (В. А. Доскин и соавт., 1973), используемый для субъективной оценки влияния препарата на самочувствие, активность и настроение.
- Методика Спилбергера — Ханина (Ю. Л. Ханин, 1976), ориентированная на регистрацию уровня реактивной (ситуационной) тревожности по субъективной оценке больных.
- Мини-тест оценки психического состояния MMSE (M. F. Folstein, 1975).
- Короткая шкала познания BCRS, позволяющая оценить выраженность отдельных компонентов (концентрация внимания, кратковременной, долговременной памяти, ориентировки, деятельности) и определить суммарный балл когнитивных нарушений (B. Reiserberg и соавт., 1983).
- Скрининговое исследование когнитивных способностей (CCSE, J. W. Jacobs), состоящее из батареи тестов, оценивающих когнитивные функции (ориентировка, память, счет, способность делать умозаключения, группировать предметы).
- Шкала общего клинического впечатления (CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность препарата, его переносимость и безопасность по изменениям в процессе лечения показателей «выраженности заболевания», степень «общего улучшения», «терапевтический эффект», а также наличие и выраженность побочных эффектов.

- Компьютеризированная методика оценки психофизиологического состояния (И. С. Морозов и соавт., 1992). С помощью данной методики оценивались следующие психофизиологические параметры: время простой двигательной реакции на световой сигнал (с); распределение внимания (с); объем внимания (с.); устойчивость внимания (с); реакция выбора на световой сигнал (с); доля ошибок в реакции выбора (%); объем кратковременной зрительной памяти (баллов); реакция на движущийся объект (усл. ед.); % точных попаданий в тесте реакции на движущийся объект (%); интегральный показатель качества операторской деятельности (усл. ед.).
- ЭЭГ-исследование проводилось по стандартной схеме, состоящей из адаптированной к ситуации обследования записи ЭЭГ, затем контрольной ЭЭГ до приема тестовой дозы препарата и повторной ЭЭГ через 2 часа после этого. Анализировались изменения узкополосных спектральных характеристик многоканальной (16 отведений) ЭЭГ (В. К. Бочкарев, 1998).

Включенные в исследование больные, принимавшие ранее психотропные препараты, в течение 5–7 дней не получали никаких лекарственных средств (wash-out период). До начала терапии, после 7-дневного периода плацебо и в процессе терапии (на 3, 7, 14-й день) производилась клиническая оценка состояния больных с использованием стандартизированных шкал и оценкой выраженности тревоги, гипотимии, астении, когнитивных и мнестических нарушений. При существенной и стойкой редукции симптоматики на протяжении 7 дней приема плацебо плацебочувствительные больные исключались из исследования. Изучение особенностей психотропного действия селанка (0,15%-ный раствор для интраназального применения) в виде монотерапии проводилось на протяжении 14 дней в суточной дозе 2700 мкг, разделенной на 3 приема.

Все полученные данные статистически проанализированы по критериям Стьюдента, Уилкоксона с использованием стандартных статистических программ *Statistica v. 6,0*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Действие селанка становилось заметным уже с первых дней терапии в виде уменьшения внутреннего напряжения, раздражительности и тревожности, появления бодрости, улучшения настроения,

повышения устойчивости к нагрузкам. Больные становились оживленными, их мимика приобретала живость и разнообразие. Отмечалось уменьшение астенических проявлений. У 8 больных (53%) отмечалось улучшение качества ночного сна с улучшением засыпания, увеличением его глубины, появлением чувства отдыха после сна, притом что у некоторых это сопровождалось незначительным сокращением длительности сна, а у 4 больных — другими нарушениями сна. У большинства больных (2/3) на 2-й неделе лечения отмечалось разной степени выраженности улучшение способности концентрировать внимание, уменьшение забывчивости.

Анализ формализованных данных о динамике психопатологической симптоматики у исследованных больных (табл. 1) свидетельствует о статистически достоверных изменениях под влиянием селанка показателей тревоги, раздражительности, повышенной истощаемости и апатичности. Также выявлялась позитивная динамика нарушений засыпания, мышечной гипотонии, ортостатических расстройств.

Для оценки динамики конкретных клиничко-фармакологических эффектов препарата при длительном его применении проведен анализ с использованием принципа группировки симптоматики, отражающей отдельные терапевтические свойства селанка (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в действии селанка анксиолитический эффект сочетается с психостимулирующим действием, проявляющимся в редукции астенических расстройств и нормализации показателей психической активности. У большинства больных отмечалось улучшение ночного сна. Статистически значимым является позитивное влияние селанка на показатели сниженного мышечного тонуса, отражающее антиастеническое действие препарата.

Результаты динамической субъективной оценки больными своего состояния по методикам САН и Спилбергера — Ханина (табл. 3) подтверждают наличие в действии препарата стимулирующего и анксиолитического эффектов в виде улучшения самочувствия, настроения и повышения активности, а также в редукции ситуационной тревожности.

В соответствии с поставленными задачами особое внимание уделялось оценке ноотропного действия селанка. Оно выявлялось постепенно, начиная со второй недели терапии. В результате лечения становилось очевидным уменьшение нарушений

Таблица 1
Динамика показателей выраженности психопатологических расстройств на терапии селанком

Показатели	Дни терапии			
	фон	3 дня	7-й день	14-й день
Тревога	1,43 ± 0,94	0,64 ± 0,63*	0,77 ± 0,73*	0,62 ± 0,77*
Повышенная раздражительность	1,43 ± 1,09	0,57 ± 0,85*	0,92 ± 0,95	0,62 ± 0,65*
Аффективная лабильность	1,14 ± 1,17	0,79 ± 0,80	1,08 ± 0,86	0,62 ± 0,65
Пониженное настроение	0,50 ± 0,94	0,14 ± 0,53	0,23 ± 0,44	0,23 ± 0,60
Повышенное настроение	0,07 ± 0,27	0,14 ± 0,53	0,08 ± 0,28	0,00 ± 0,00
Суточные колебания настроения	0,07 ± 0,27	0,14 ± 0,36	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,50 ± 0,85	1,00 ± 0,78	1,08 ± 0,64*	0,69 ± 0,63*
Повышенная истощаемость, слабость	2,29 ± 0,99	1,21 ± 1,05	1,08 ± 0,76**	0,85 ± 0,55**
Апатичность, безразличие	0,29 ± 0,47	0,00 ± 0,00*	0,00 ± 0,00*	0,15 ± 0,18
Психомоторное возбуждение	0,07 ± 0,27	0,07 ± 0,27	0,15 ± 0,55	0,08 ± 0,28
Психомоторная заторможенность	0,36 ± 0,63	0,14 ± 0,36	0,15 ± 0,38	0,08 ± 0,28
Расстройства засыпания	1,43 ± 1,40	1,29 ± 1,14	0,38 ± 0,77*	0,31 ± 0,63*
Нарушения глубины и длительности сна	1,21 ± 1,12	1,64 ± 1,15	0,62 ± 0,77	0,69 ± 0,85
Расстройства пробуждения	0,57 ± 0,76	0,64 ± 0,84	0,23 ± 0,44	0,15 ± 0,38
Сонливость	0,57 ± 0,65	0,36 ± 0,50	0,38 ± 0,65	0,46 ± 0,66
Пониженный аппетит	0,14 ± 0,36	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,28
Гиперестезия	0,86 ± 1,10	0,57 ± 0,76	0,54 ± 0,78	0,46 ± 0,66
Мышечная гипотония	1,21 ± 0,97	0,64 ± 0,74	0,31 ± 0,63*	0,38 ± 0,51*
Потливость	0,79 ± 0,80	0,71 ± 0,99	0,62 ± 0,65	0,54 ± 0,52
Сухость во рту	0,79 ± 0,97	0,57 ± 0,94	0,23 ± 0,60	0,31 ± 0,48
Вазомоторная лабильность	0,57 ± 0,76	0,57 ± 1,02	0,62 ± 0,77	0,46 ± 0,78
Головные боли	0,86 ± 1,10	0,71 ± 0,83	0,38 ± 0,51	0,46 ± 0,66
Боли в различных местах тела	1,00 ± 0,78	0,57 ± 0,76*	0,23 ± 0,60*	0,46 ± 0,66
Ортостатические нарушения (головокружения, обмороки)	0,64 ± 0,74	0,21 ± 0,43*	0,23 ± 0,44*	0,23 ± 0,44
Тошнота	0,07 ± 0,27	0,29 ± 0,61	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28
Гипертензия	0,86 ± 1,35	0,57 ± 0,94	0,62 ± 1,04	0,54 ± 0,66
Гипотония	0,14 ± 0,53	0,07 ± 0,27	0,08 ± 0,28	0,23 ± 0,44
Тахикардия	0,57 ± 0,85	0,43 ± 0,76	0,62 ± 0,87	0,46 ± 0,66
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,14 ± 0,53	0,14 ± 0,53	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона, $p \leq 0,05$), ** — $p \leq 0,001$. Показатели приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

Таблица 2

Динамика симптоматики, отражающей отдельные клинические эффекты селанка

Симптоматика/эффекты препарата	Дни терапии			
	фон	3 дня	7 дней	14 дней
Тревожные нарушения/анксиолитический	1,33 ± 0,92	0,67 ± 0,49*	0,92 ± 0,68	0,62 ± 0,54*
Расстройства настроения/антигипотимический	0,24 ± 0,48	0,10 ± 0,20	0,13 ± 0,22	0,10 ± 0,21
Астенические расстройства/антиастенический	0,98 ± 0,51	0,45 ± 0,43*	0,41 ± 0,31**	0,36 ± 0,25**
Расстройства сна/гипнотический	1,32 ± 1,07	1,46 ± 1,05	0,50 ± 0,58*	0,50 ± 0,61
Дневная сонливость/психостимулирующий	0,57 ± 0,65	0,36 ± 0,50	0,38 ± 0,65	0,46 ± 0,66
Невротические расстройства/антиневротический	0,05 ± 0,11	0,02 ± 0,07	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,07
Вегетативные расстройства/вегетостабилизирующий	0,74 ± 0,63	0,67 ± 0,80	0,54 ± 0,44	0,49 ± 0,46
Мышечная слабость/миорелаксантный	1,21 ± 0,97	0,64 ± 0,74	0,31 ± 0,63*	0,38 ± 0,51*

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона, $p \leq 0,05$), ** — $p \leq 0,001$ Показатели приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, а δ — стандартное отклонение).

Таблица 3

Динамика показателей тревоги (по шкале Спилбергера — Ханина) и самочувствия, активности, настроения (по методике САН) при применении селанка

Показатели	Дни терапии			
	фон	3-й день	7-й день	14-й день
Самочувствие	41,36 ± 9,92	47,07 ± 7,08*	45,79 ± 7,37	48,79 ± 6,75*
Активность	39,50 ± 10,58	46,07 ± 7,75*	42,14 ± 6,55	44,36 ± 6,82*
Настроение	43,79 ± 11,25	50,29 ± 8,21*	47,00 ± 9,18	49,14 ± 8,23*
Ситуационная тревожность	46,86 ± 5,74	42,36 ± 5,89	43,64 ± 6,64	42,93 ± 6,82*

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона, $p \leq 0,05$). Показатели приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

Таблица 4

Динамика показателей шкал оценки когнитивных функций на лечении селанком

Показатели		Фон	14-й день
Короткая шкала оценки познания (BCRS)	Способность концентрации внимания и счета	2,71 ± 0,83	2,14 ± 0,86*
	Кратковременная память на текущие события	2,50 ± 0,52	2,21 ± 0,53*
	Долговременная память на прошлое	1,93 ± 0,83	1,86 ± 0,86
	Ориентировка	1,00 ± 0,00	1,14 ± 0,53
	Деятельность и самообслуживание	1,79 ± 0,43	1,36 ± 0,50*
	Суммарный балл	9,93 ± 1,82	8,79 ± 2,69*
Шкала Скринингового исследования когнитивных способностей (CCSE)		25,86 ± 2,44	27,93 ± 3,00

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона, $p \leq 0,05$). Показатели приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

внимания и памяти как в результатах целенаправленного тестирования (с помощью методик оценки когнитивных функций — короткой шкалы познания BCRS, методики скринингового исследования когнитивных способностей CCSE, компьютеризированной системы оценки психофизиологического состояния), так и в непосредственном общении и возрастании эффективности повседневной деятельности (табл. 4, 5).

По результатам клинического наблюдения и данным оценки когнитивных функций интеллектуально-мнестические нарушения, включающие расстройства внимания, памяти, способность понимать смысл происходящего, адекватно оценивать ситуацию, принимать решения и осуществлять целенаправленные действия, начинали редуцироваться ко второй неделе лечения. Об этом свидетельствует положительная динамика показателей суммарного балла выраженности когнитивных расстройств по короткой шкале познания (статистически значимо с $p < 0,05$) и шкале скринингового исследования когнитивных способностей Якобса (тенденция). При этом анализ действия препарата на отдельные компоненты когнитивных расстройств, проведенный по BCRS, показал, что на статистически значимом уровне проявляется его позитивное

влияние на нарушения концентрации внимания, происходит достоверная редукция нарушений кратковременной памяти, способности к целенаправленной интеллектуальной деятельности, уровень активности и способности к самообслуживанию. Кроме того, обнаруживалась тенденция к редукции нарушений долговременной памяти.

Сопоставляя действие селанка с терапевтическими эффектами других ноотропных препаратов, в том числе с эталонным ноотропным средством пирацетамом, можно полагать, что, вероятно, расстройства долговременной памяти вообще являются наиболее терапевтически устойчивыми к действию ноотропов по сравнению с другими перечисленными выше когнитивными нарушениями [6]. Замедленная и менее выраженная редукция нарушений долговременной памяти у больных с психоорганическим синдромом является общей для действия разных препаратов с ноотропными свойствами. В клинической динамике состояния обращали на себя внимание следующие феномены: редукция истощаемости при длительном тестировании с исчезновением характерного до начала терапии нарастания ошибок и затруднения понимания при удержании многоступенчатых заданий. Это дополнялось появлением

Таблица 5

Динамика показателей психофизиологического состояния больных при терапии селанком

Психофизиологические показатели	Периоды исследования			
	фон	3-й день	7-й день	14-й день
Время простой двигательной реакции (ВПДР)	0,52 ± 0,28	0,44 ± 0,10	0,39 ± 0,10*	0,38 ± 0,14*
Распределение внимания	4,22 ± 11,21	5,00 ± 11,50	3,99 ± 11,27	4,04 ± 11,26
Объем внимания (ОбВн)	62,44 ± 29,76	47,27 ± 11,77	43,66 ± 16,49*	44,08 ± 11,28*
Устойчивость внимания (УВн)	60,29 ± 23,48	48,96 ± 10,84	40,34 ± 7,39*	43,08 ± 10,63
Реакция выбора	0,71 ± 0,29	0,66 ± 0,25	0,67 ± 0,28	0,68 ± 0,36
% ошибок в реакции выбора (% Рвыб)	23,83 ± 27,85	27,50 ± 29,39	18,25 ± 20,78	18,92 ± 24,42
Объем кратковременной зрительной памяти (ОКЗП)	4,77 ± 1,40	5,15 ± 1,21	4,91 ± 1,09	5,29 ± 1,39
Реакция на движущийся объект (РДО)	19,90 ± 15,43	12,90 ± 16,71	12,81 ± 16,80	10,97 ± 15,58
Доля точных попаданий в цель реакции на движущийся объект (% РДО)	9,33 ± 10,38	13,17 ± 12,64	11,83 ± 12,16	14,75 ± 10,17
Успешность деятельности (УД)	144,50 ± 94,51	177,25 ± 88,61*	197,25 ± 95,46*	212,00 ± 117,23*

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона, $p \leq 0,05$). Показатели приведены в виде $M \pm \delta$ (где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

более четкой ориентировки в непосредственном времени, частичным уменьшением отрицательного влияния гетеро- и гомогенной интерференции на воспроизведение (клинико-психологически и по блокам шкалы CCSE), снижением колебаний продуктивности деятельности и увеличением ее уровня, повышением актуализации следов памяти, снижением дефицита в выполнении серийных заданий — улучшением последовательного счета (шкала CCSE). Рельефно проявлялось снижение уровня инертности и уменьшение трудностей переключения с одного вида деятельности на другой, происходило обогащение речевой продукции и речевой инициативы, возрастала дифференцированность описания своего состояния, жалоб, что свидетельствовало о повышении аналитических и синтетических способностей.

Наличие у селанка позитивного влияния на когнитивные функции выявлено также по результатам психофизиологического исследования (табл. 5). На терапии селанком у исследованных больных достаточно отчетливо проявлялась тенденция к увеличению скорости выполнения сенсомоторных реакций (времени простой зрительно-моторной реакции и времени реакции на движущийся объект), что принципиально совпадает с динамикой указанных показателей при применении препаратов стимулирующего типа действия [2]. Наряду с этим отмечалось улучшение параметров внимания (объема и устойчивости). Имелась тенденция к увеличению объема кратковременной зрительной памяти ($p < 0,1$). Особо следует отметить, что увеличение скорости реакции сопровождается улучшением качественных характеристик выполнения заданий (% точных попаданий в РДО, доля ошибок в реакции выбора) в отличие от действия типичных психостимуляторов, проявляющегося в увеличении количества ошибочных решений при возрастании скорости их выполнения [2]. По основным параметрам влияния селанка на психофизиологическое состояние больных с органическим эмоционально-лабильным расстройством наблюдается значительное сходство с действием других препаратов, обладающих ноотропными свойствами [2; 10].

Проведенный фармако-электроэнцефалографический анализ действия селанка не выявил достоверных изменений ЭЭГ в стандартной для фармако-ЭЭГ-исследований психотропных средств правой затылочной области, а также симметричной корковой зоне левого полушария

(рис. 1). Отмечалось усиление и появление достоверных ЭЭГ-реакций в передних отделах мозга, максимально в центральных и фронтальных зонах коры и их отчетливое преобладание в левом полушарии, где они достигали наибольшей выраженности. Частотный паттерн реакций характеризовало усиление бета-1-ритма. Выявленное усиление частот бета-1-ритма с преобладанием реакций в лобных отделах является наиболее характерным ЭЭГ-показателем действия анксиолитиков [3; 13; 17]. В связи с этим полученные в исследовании данные могут свидетельствовать о проявлении анксиолитического действия тестовой дозы селанка у обследованных больных. Наряду с этим прослеживалась тенденция повышения мощности тета-диапазона, средних и высоких частот альфа-ритма в теменных и центральных областях. Тенденция изменений альфа-ритма коррелирует с полученной ранее характеристикой изменения профиля ЭЭГ при применении тестовой дозы селанка у больных с тревожными расстройствами [7]. Эта тенденция подтверждает полученные ранее данные [3; 15; 17] и позволяет предполагать у селанка наличие активирующего компонента действия и свойств когнитивного стимулятора.

Анализ переносимости, безопасности и терапевтической эффективности курсовой терапии селанком проведен на основании оценки терапевтической динамики показателей Шкалы общего клинического впечатления (CGI): выраженности заболевания, общего улучшения, терапевтического эффекта и побочных эффектов, при учете лабораторных данных и особенностей проявлений побочных явлений и их причинных связей с терапией селанком. «Выраженное улучшение» и «заметное улучшение» отмечено соответственно у 33,3 и 40,0% больных, «незначительное улучшение» — у 26,7%.

У исследованных больных действие селанка характеризовалось хорошей переносимостью. У 4 больных (26,6%) к 7-му дню терапии наряду с нарастающим чувством бодрости, активности, приливом энергии отмечалось некоторое ухудшение ночного сна с затруднением засыпания, кратковременным (1–3 дня) усилением беспокойства, которые в последующем (к 14-му дню лечения) спонтанно редуцировались и не возобновлялись при продолжении терапии.

Таким образом, результаты проведенного в клинических условиях исследования позволяют расширить представления о спектре терапевтически значимых характеристик селанка, включающих

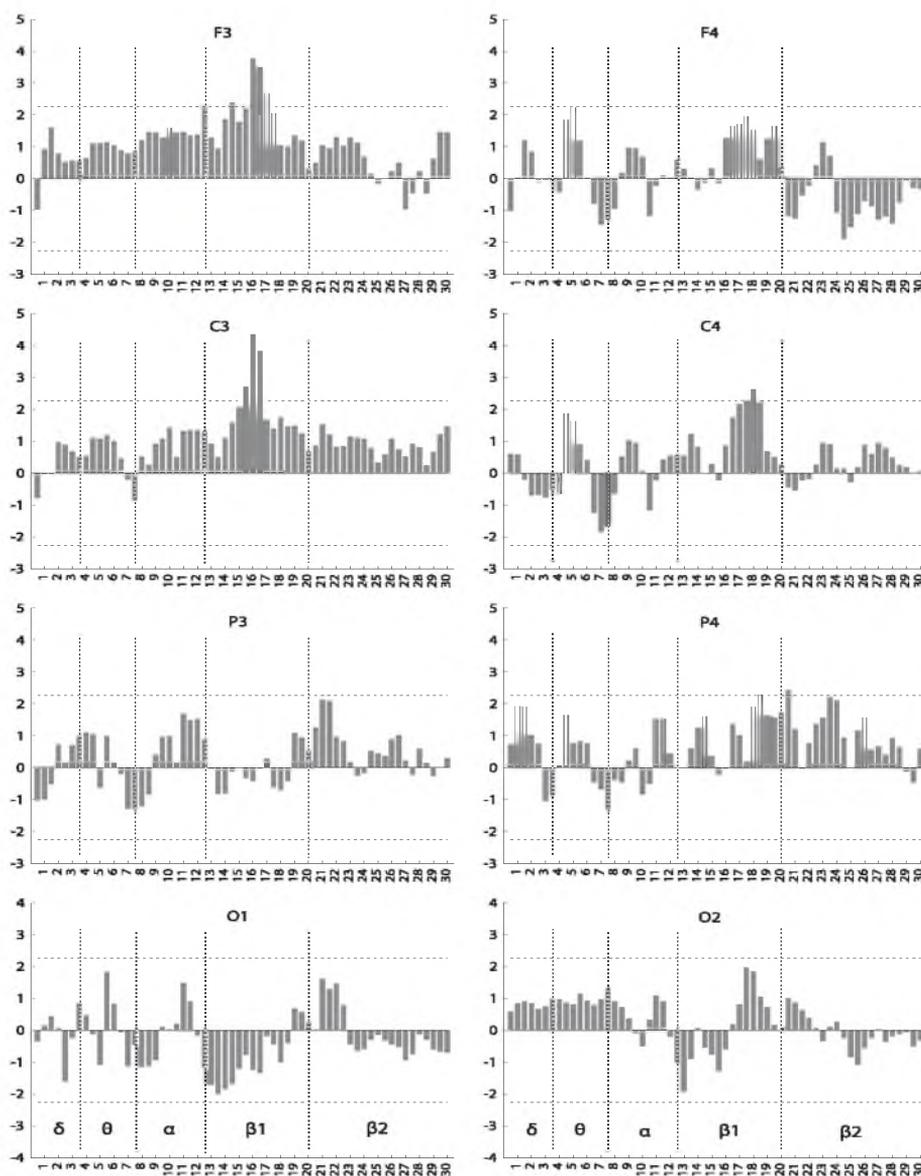


Рис. 1. ЭЭГ-характеристика действия селанка

Обозначения: по оси абсцисс — частота в Гц, по оси ординат — величина T -критерия. O1, P3, C3, F3, O2, P4, C4, F4 — затылочное, теменное, центральное, лобное отведения левого и правого полушарий, соответственно δ -, θ -, α -, β^1 -, β^2 -ритмы ЭЭГ. Вертикальные сплошные линии — границы ритмов. Горизонтальные пунктирные линии — уровень 0,05 значимости реакций.

наряду с анксиолитическим и психостимулирующим эффектами ноотропное действие. Несомненно, что анализ лечебных свойств селанка в коротком 2-недельном исследовании является далеко неполным, так как терапевтическое действие препаратов с ноотропными свойствами реализуется при длительном применении. Однако результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у препарата ноотропных свойств, которые выявляются даже при 2-недельном применении. Представленные в работе данные свидетельствуют о целесообразности

продолжения изучения влияния селанка на нарушения когнитивных функций. Полученные результаты дают возможность предполагать потенциальную перспективность позиционирования селанка в качестве лекарственного препарата, обладающего широким спектром психотропной активности, адекватным для терапии не только психических расстройств с проявлениями тревоги, но и состояний, в структуре которых когнитивные нарушения сочетаются с неврозоподобными расстройствами, в том числе у лиц пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Стукалов П. В., Ещенко Н. Д. Биохимия мозга. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999.
2. Бенькович Б. И. Психофармакологические препараты и нервная система. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 510 с.
3. Бочкарев В. К. Фармако-электрэнцефалографические закономерности клинического действия транквилизаторов: дис.... докт. мед. наук. — М., 1998. — 286 с.
4. Козловская М. М., Семенова Т. П., Медвинская Н. И. и др. Восстановление с помощью гептапептида (аналог тафтсина) когнитивных функций, нарушенных антенатальной гипоксией // Бюлл. экпл. биол. и мед. — 1998. — Т. 125, № 3. — С. 284–294.
5. Левин О. С. Почему не используются возможности современной терапии деменции? // Отчетные материалы заседания общественного экспертного совета по проблеме когнитивных расстройств, Москва, 6 июня 2008. — М., 2009. — С. 3–4.
6. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Давыдова И. А. и др. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 6. — С. 33–37.
7. Незнамов Г. Г., Телешова Е. С., Бочкарев В. К. Результаты клинико-фармакологических исследований пептидного препарата селанка в качестве анксиолитического средства // Тер. псих. забол. — 2002. — С. 28–36.
8. Середенин С. В., Козловская М. М., Щербачева О. В. и др. Сравнительное влияние гептапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой // Хим. фармацевт. — 1996. — Т. 30, № 5. — С. 12–14.
9. Середенин С. В., Козловская М. М., Бледнов Ю. А. и др. Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Журн. высш. нервн. деят. — 1998. — Т. 48, вып. 1. — С. 153–160.
10. Сюняков С. А., Телешова Е. С., Сафарова Т. П. и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами // Мат. межд. научно-практич. симпозиума «Астенические расстройства: терапевтические возможности препарата танакан». — М., 1998. — С. 7.
11. Czabak-Garbacz R., Cygan B., Wolański L. et al. Influence of long-term treatment with tuftsina analogue TP-7 on the anxiety-phobic states and body weight // Pharmacol Rep. — 2006. — Vol. 58, № 4. — P. 562–567.
12. Peptides as drugs: Discovery and development, Hardcover/Ed. Groner B. — 2009. — 242 p.
13. Herrmann W. M., Scharer E. Das pharmakologie EEG und seine bedeutung fur klinische pharmakologie // Klinische Pharmakologie, 4th ed./Ed. Kuemmerle H. P., Hitzemberger G. — Munchen: Landsberg, 1986. — P. 1–71.
14. Hökfelt T., Bartfai T., Bloom F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery // Lancet Neurology 2003. — Vol. 2. — P. 463–472.
15. Itil T. M., Erlap E., Tsambis E. Central nervous system effects of ginkgo biloba, a plant extract // Am. J. Therapeut. — 1996. — Vol. 3. — P. 63–73.
16. Kozlovskaya M. M. et al. Selank — the novel anxiolytic of peptide nature with the unique range of psychotropic activity // J. Eur. Neuropsychopharmacol. — 2000. — Vol. 10, Suppl. 2. — P. 70–71.
17. Saletu B. Pharmacodynamics and EEG // Advances in Pharmaco-EEG/Eds. Krijzer F., Herrmann W. M. — IPEG, 1996. — P. 187–204.

Сведения об авторах

Телешова Евгения Сергеевна, к. м. н.

E-mail: eteleshova@mail.ru

Тел.: 8-499-193-88-31, 8-910-455-14-15.

Незнамов Григорий Георгиевич, д. м. н., профессор

Сюняков Тимур Сергеевич, д. м. н. vital-bochkarev@yandex.ru

Бугаева Тамара Павловна, НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН

125315, Москва, 3-й Балтийский пер., д. 8, Тел.: 8-499-151-18-41 (Незнамов Г. Г.)