

НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН
ГБУ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 12»
Департамента здравоохранения г. Москвы

СЕЛАНК

оригинальный пептидный анксиолитик

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

СОСТАВЛЕН зам. директора НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН,
руководителем лаборатории клинической психофармако-
логии, д.м.н., профессором **Г. Г. Незнамовым**

старшим научным сотрудником лаборатории клинической
психофармакологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусо-
ва РАМН, зав. клиническим отделением ГБУ г. Москвы «Пси-
хиатрическая клиническая больница № 12» Департамента
здравоохранения г. Москвы, к.м.н. **Е. С. Телешовой**

научным сотрудником лаборатории клинической психофар-
макологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН
Т. С. Сюняковым

Под руководством

академика РАН Н. Ф. Мясоедова,
академика РАМН С. Б. Середенина

Москва, 2011

Содержание

Распространенность и социально-экономическая значимость тревожных расстройств	3
Классификация тревожных расстройств	5
Роль пептидов в механизмах развития тревоги	9
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ СЕЛАНКА	11
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ СЕЛАНКА	14
ИССЛЕДОВАНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛАНКА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ПО СТРУКТУРЕ ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	14
ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СЕЛАНКА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ТРЕВОЖНОМ РАССТРОЙСТВЕ И НЕВРАСТЕНИИ	23
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛАНКА И МЕДАЗЕПАМА	29
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛАНКА ПРИ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	41
ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Селанк®	43

Распространенность и социально-экономическая значимость тревожных расстройств

Тревожные расстройства представляют собой значимую медицинскую и социально-экономическую проблему, являясь одними из наиболее часто встречающихся в популяции нарушений психической деятельности. Заболеваемость всеми типами тревожных расстройств в течение одного года в населении составляет от 13,3% [Jasutkar, 2005] до 17,2% [Kessler, 1996], а в течение жизни без учета посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) — 24,9%, что превышает аналогичный показатель для аффективной патологии и зависимости от психоактивных веществ [исследование NCS, Magee, Eaton, Wittchen, McGonagle, Kessler, 1996]. Среди больных в первичном звене медицинской помощи около 18% страдают паническим расстройством, или генерализованным тревожным расстройством [Spitzer et al., 1995], сопровождающимися разнообразными сомато-вегетативными проявлениями.

Клиническая и социальная значимость тревожных расстройств определяется и особенностями их течения. Для тревожных расстройств, в отличие от аффективной патологии, характерно не ремитирующее, а хроническое течение [Hirschfeld, 1996; Keller, 2000], и даже при успешном их лечении могут оставаться резидуальные проявления [Yonkers и др., 1996; Roy-Byrne, Cowley 1995]. При отсутствии адекватного лечения обнаруживается низкий процент выздоровления и высокий процент рецидивирования [Yonkers и др., 1996; Yonkers и др., 2000]. Долгосрочные исследования свидетельствуют о высокой смертности пациентов с тревожными расстройствами, в частности, при паническом расстройстве за счет суицидов, а в мужской субпопуляции пациентов еще

и за счет сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [Coryell, Noyes, House, 1986; Kawachi, Colditz, 1996]. По данным Coryell et al. (1986) суициды с такой же частотой встречаются при тревожных расстройствах, как и при депрессивных [Weissman et al., 1989; Johnsson, Weissman, Klerman, 1990].

Тревожным расстройствам сопутствует снижение качества жизни, социальная и профессиональная дезадаптация вплоть до инвалидизации [Greenberg и др., 1999; Kessler и др., 1999; Wittchen и др., 2000]. Больные данного контингента в 4 раза чаще по сравнению с общей популяцией оказываются нетрудоспособными [Leon и др., 1995]. В этой связи пациенты с тревожными расстройствами составляют контингент лиц, наиболее часто пользующихся медицинскими услугами [Greenberg и др., 1999; Katon и др., 1990; Rice и Miller, 1998; Roy-Byrne и Katon, 1997].

На пациентов с тревожными расстройствами приходится до трети затрат, связанных с психическими заболеваниями, значительная часть которых является непрямыми финансовыми потерями, опосредованными нарушениями профессиональной и социальной адаптации [Greenberg, 1999; Hoffman и Barlow, 1999; Simon и др., 1995]. По этому параметру тревожные расстройства лидируют среди другой психической патологии (31% от суммы, выделяющейся на психические заболевания), опережая аффективные нарушения (22%) и шизофрению (20%) [Rice и Miller, 1993; Greenberg и др., 1999]. Кроме того, согласно сообщениям Simon et al. [Simon и др., 1995], расходы на лечение пациентов с тревожными расстройствами в 2 раза превышают расходы на лечение больных с соматическими заболеваниями.

Классификация тревожных расстройств

Тревога является базисной и наиболее распространенной формой реагирования на неблагоприятные средовые факторы, определяющей один из основных вариантов адаптивного поведения [Myers et al., 1986, Щербатых Ю.В.1998,1999, Меерсон Ф.З., 1981]. Роль тревоги в адаптационном процессе может существенно изменяться в зависимости от ее интенсивности и требований, предъявляемых к адаптационным механизмам индивидуума. Если рассогласование в системе «человек–среда» не достигает значительной степени, и уровень тревоги не превышает средних значений, то на первый план выступает ее мотивационная роль, и тогда тревога обуславливает активацию целенаправленного поведения.

Тревога «нормальная, функциональная»	Тревога патологическая
Связана с угрожающей ситуацией	Не связана с реальной угрозой
Усиливается при повышении ее значимости	Неадекватна значимости ситуации
Возрастает в условиях дефицита времени и информации	Не определяется дефицитом времени и информации
Реализуется	Активно вытесняется
Проявляется в виде напряженности, сомнений и неприятных предчувствий	Сопровождается чувством собственной беспомощности, ощущением надвигающейся катастрофы, напряженным и истощающим физически ожиданием неприятностей, овладевающими сознанием озабоченностью и сомнениями
Существенно не нарушает качество жизни человека и его деятельность	Существенно нарушает качество жизни человека и его деятельность
Непродолжительна и не достигает чрезмерной силы	Продолжительна, сильно выражена
Обычно не проявляется в виде конкретных психопатологических симптомов	Обычно проявляется в виде конкретных психопатологических симптомов

(цит. по Коробельникова Е.А., Будик А. М. 2009)

При выраженном нарушении сбалансированности в системе «человек–среда», когда происходит перенапряжение механизмов регуляции, тревога значительно возрастает, отражая формирование состояния эмоционального стресса, который может приобретать хронический характер и снизить эффективность психической адаптации, что, в свою очередь, является одной из предпосылок к развитию болезни. Тогда, в значительном числе случаев она утрачивает свою адаптивную функцию, трансформируясь в расстройства психопатологического уровня.

Согласно современным классификациям тревожные расстройства распределены в ряд дискретных категорий:

Классификация тревожных расстройств
(по Международной классификации болезней - 10)

Кластер F4 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства»

Тревожно-фобические расстройства (F40):

- F40.0 — Агорафобия
- F40.1 — Социальная фобия
- F40.2 — Изолированная (специфическая) фобия
- F40.8 — Другие тревожно-фобические расстройства
- F40.9 — Фобическое тревожное расстройство, неуточненное

Другие тревожные расстройства (F41):

- F41.0 — Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога)
- F41.1 — Генерализованное тревожное расстройство
- F41.2 — Смешанное тревожно-депрессивное расстройство
- F41.3 — Другие смешанные тревожные расстройства

F41.8 — Другие уточненные тревожные расстройства

F41.9 — Тревожное расстройство, неуточненное

Обсессивно-компульсивное расстройство (F42):

- F42.0 — Преимущественно навязчивые мысли или размышления
- F42.1 — Преимущественно компульсивные действия
- F42.2 — Смешанные обсессивные мысли и действия
- F42.8 — Другие обсессивно-компульсивные расстройства
- F42.9 — Обсессивно-компульсивное расстройство, неуточненное

Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43):

- F43.0 — Острая реакция на стресс
- F43.1 — Посттравматическое стрессовое расстройство
- F43.2 — Расстройство адаптации
- F43.8 — Другая реакция на тяжелый стресс
- F43.9 — Реакция на тяжелый стресс, неуточненная

Соматоформные расстройства (F45)

- F45.0 — Соматизированное расстройство
- F45.1 — Недифференцированное соматоформное расстройство
- F45.2 — Ипохондрическое расстройство
- F45.3 — Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы
- F45.4 — Устойчивое соматоформное болевое расстройство
- F45.8 — Другие соматоформные расстройства
- F45.9 — Соматоформное расстройство неуточненное

Другие невротические расстройства (F48)

- F48.0 — Неврастения

Помимо стойкого чувства тревоги — основного симптома, объединяющего все тревожные расстройства, различают другие признаки и симптомы тревожных расстройств:

- пугливость, суетливость;
- страх перед воображаемыми (несуществующими) ситуациями, которые, по мнению человека, могут с ним произойти;
- нетерпеливость;
- нарушение концентрации внимания, снижение умственных способностей, ухудшение памяти;
- ощущение постоянного напряжения, невозможность расслабиться;
- повышенная утомляемость;
- раздражительность, плаксивость, частая смена настроения;
- нарушения сна, бессонница, кошмары;
- также на фоне тревожных расстройств могут возникать следующие вегетативные (соматические) симптомы:
 - чувство «комка в горле», затруднения при глотании;
 - приливы жара, потливость, влажные ладони;
 - ощущение нехватки кислорода, внезапная потребность глубоко вдохнуть или неспособность глубоко вздохнуть;
 - частое сердцебиение, головокружение, потемнение в глазах;
 - тошнота, боль в подложечной области или вокруг пупка, боль в груди, диарея;
 - чувство мышечного напряжения, боль в мышцах шеи, спины, в пояснице.

Таким образом, к тревожным расстройствам относятся заболевания, объединенные наличием тревоги, которая носит стойкий характер, может ограничиваться или не ограничиваться какими-либо определенными обстоятельствами (фиксированная или не-

фиксированная, личностная и ситуативная). Зачастую, тревога коморбидно сосуществует с другими нарушениями психической деятельности невротического (тревно-фобический, обсессивно-фобический, обсессивно-компульсивный, ипохондрический синдром), аффективного (синдром тревожной депрессии), психотического (тревно-бредовой синдром) в рамках фобических и тревожных (F40), обсессивно-компульсивных (F42), посттравматических (F43), диссоциативных (F44), соматоформных (F45) расстройств, униполярной или биполярной депрессии, шизофрении и органических заболеваний головного мозга, что требует комплексных терапевтических подходов [Вовин Р.Я., 1980, Авруцкий, Недува, 1988].

Роль пептидов в механизмах развития тревоги

Как показали исследования последних десятилетий, помимо клинической разнородности тревожных расстройств, нашедшей отражение в современных классификациях, выявлена гетерогенность их патогенетических основ с вовлечением множества нейрхимических систем. В формировании тревоги участвуют ГАМК-ергическая [Nutt et al., 1990; Weizman, 1987; Cowley et al., 1993; Roy-Byrne, 1990; Tiihonen et al., 1997; Kaschka et al., 1995 и Schlegel et al. 1994; Crestani et al., 1991; Finn et al., 2003], серотонинергическая [Charney et al., 1987; Garvey et al., 1995; Den Boer, 1990; Maron et al., 2004; Neumeister et al., 2004; Nash et al., 2004], норадренергическая [Bourin et al., 1998; Ko et al., 1983; Sevy et al. 1984; Garvey et al. 1995; Fennel et al., 2003], дофаминергическая [Taylor et al, 1982; Navarro et al, 2003; Millan et al., 2004], глутаматная [Nemeroff, 2000], холецистокининовая [Bradwejn et al., 1990; Колик Л.Г. и соавт, 2005], NPY-ергической [Stein et al., 1996; Sajdyk et al., 1999] и другие системы нейротрансмиссии. Важная роль в

механизмах тревоги отводится регуляторным пептидам. Одним из перспективных направлений создания анксиолитиков является их разработка на основе биологически активных пептидов. Данные представления основаны на том, что пептиды являются родственными организму эндогенными соединениями [Ашмарин, 1999], которые выполняя важные нейромедиаторные, модулирующие и интегративные задачи, формируют единый функциональный континуум, являются связующим звеном основных систем, опосредующих реактивность организма к внешним факторам, и, взаимодействуя друг с другом, формируют единый функциональный континуум [Polak, Bloom, 1986, Инюшкин, Меркулова, 1999], регулирующий многие аспекты гомеостаза и высшей нервной деятельности [Hokfelt et al., 2000]. Причем их значимость возрастает при воздействии негативных факторов (стрессы, повреждения). Преимуществом пептидных препаратов является крайне низкая вероятность токсичности при введении даже в больших дозах, поскольку продуктами их деградации являются природные аминокислоты (небольшое время полужизни, полная деградация) [Ашмарин, 1999] и высокая длительность эффектов [Levitin, 2002]. Кроме того, регуляторные пептиды выполняют, в основном, гомеостатические функции, что существенно снижает вероятность развития отрицательных побочных эффектов при их использовании.

В начале 80-х годов А.В. Вальдман и И.П. Ашмарин [Вальдман А.В. 1984, Ашмарин И.П. и др. 1999] выдвинули гипотезу о том, что периферический регулятор иммунитета тафцин, имеющий структурное сходство с некоторыми высокоактивными нейропептидами, может оказывать центральные эффекты. Исследования, проведенные под их руководством, выявили у тафцина влияние на эмоционально-поведенческую реактивность животных, в том числе противотревожное действие. В НИИ фармакологии РАМН

было проведено экспериментальное изучение синтезированных в институте молекулярной генетики РАН аналогов тафцина. В результате был выделен гептапептид, обладающий наиболее выраженной анксиолитической активностью, получивший название Селанк — (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro). Селанк представляет собой гептапептид в структуре которого к тафцину с С-конца добавлена группировка Pro-Gly-Pro, защищающая его от быстрой деградации под действием протеолитических ферментов. В Институте молекулярной генетики РАН была разработана интраназальная лекарственная форма препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ СЕЛАНКА

В спектре психотропной активности препарата при экспериментальном изучении установлено сочетание анксиолитического эффекта со стимулирующим и активирующим влиянием на мнестические и когнитивные функции. В эксперименте на лабораторных животных у Селанка установлено анксиолитическое действие без побочных эффектов, свойственных известным анксиолитикам бензодиазепиновой структуры, являющимися традиционными и наиболее распространенными препаратами для купирования тревоги и страха [Козловская М.М. и др. 1995, 1998, 1999, Середенин С.Б. и др. 1995, 1996 Kozlovskaya M.M. et al., 1996, Seredenin S.B. et al, 1996.]. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии в спектре психотропной активности Селанка помимо анксиолитического психостимулирующего действия [Середенин С.Б., Козловская М.М., Семенова Т.П. и соавт. 1995]. С учетом обнаружения у фрагмента Pro-Gly-Pro положительного влияния на мнестическую функцию у крысы [Середенин С.Б. и др. 1995, 1996, Козловская М.М. и др. 1995, 1998, 1999, Семенова Т.П. и др. 1995, 1996, Козловская М.М. и др. 1995, 1998, 1999, Середенин С.Б. и др. 1995, 1996 Kozlovskaya M.M. et al., 1996, Seredenin S.B. et al, 1996.].

стические функции и того, что биодegradация тетрапептида может начинаться с отщепления именно этого фрагмента от молекулы тафцина, предположено, что гептапептид обладает не только анксиолитическими свойствами, но и стимулирующим влиянием на когнитивные процессы. Определено, что анксиолитическое действие Селанка сочетается с активирующим действием на мнестические и когнитивные функции мозга. Селанк активировал процессы обучения и памяти (фиксацию, консолидацию, воспроизведение) у нормальных («интактных») животных и при экспериментальной патологии этих функций мозга, обусловленной введением блокаторов Ca^{++} , синтеза белка, норадреналина и серотонина, пренатальной гипоксией и др. [Козловская М.М. и др. 1998, Середенин С.Б. и др. 1996]. Установлено различие в действии Селанка на поведенческие проявления тревоги у животных с пассивным и активным фенотипами эмоционально-стрессовой реакции: при пассивной форме реакции анксиолитическое действие Селанка сопровождалось «активацией» поведения, чего не наблюдалось в поведении животных с исходно активной формой реакции [Козловская М.М. и др. 1999, 2001, Середенин С.Б., и др. 1998., Seredenin S.B., et al, 1996]. В экспериментальных исследованиях доказано, что в дозах, оказывающих анксиолитическое действие (от 250 до 400 мкг/кг) и во всем диапазоне испытанных доз (от 50 до 50000 мкг/кг), Селанк не оказывает гипно-седативного, снотворного, миорелаксанта действия, не угнетает ориентировочно-исследовательской активности животных, не оказывает достоверного влияния на спонтанную двигательную активность, не нарушает адекватности реагирования на тесты.

Обнаружены центры специфического связывания Селанка на мембранах нервных клеток гипоталамуса мозга мышей и крыс. Установлено, что Селанк изменяет кругооборот катехоламинов и

серотонина в эмоциогенных структурах мозга (гипоталамусе, неокортексе, стволе мозга), влияет на активность мозговых ферментов биосинтеза моноаминов (тирозин — и триптофангидроксилазу) [Середенин С.Б., и соавт., 1995], регулирует экспрессию BDNF (нейротрофического фактора мозга) [Иноземцева Л.С и др. 2008]. Выявлено ингибирующее действие Селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови [Зозуля А.А., и др.. 2001, Кост Н.Б., и др. 2001]. В электрофизиологических исследованиях установлена способность Селанка нормализовать баланс тормозных и возбуждающих процессов мозга, повышать устойчивость нейронов коры мозга кошек к функциональным нагрузкам высокой интенсивности.

В эксперименте *in vivo* и *in vitro* у препарата Селанк выявлено наличие интерферон-индуцирующих, противовирусных и цитокин-модулирующих свойств, а также антивирусных свойства в отношении возбудителей ряда вирусных инфекций: вируса гриппа типа А человека (штамм H3N2) и птиц (штамм H5N1), вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловируса, энцефаломиокардита (ЭМС) мышей, иммуномодулирующие свойства у людей с травозно-астеническими расстройствами [Мясоедов Н.Ф. и др. 2009, О.Н. Учакина и др. 2008].

По результатам экспериментального изучения безопасности Селанк в терапевтических (200–300 мкг/кг) и максимальных (до 50000 мкг/кг) дозах при ежедневном повторном (в течение 6 дней) и хроническом (до 30 дней) внутрибрюшинном и интраназальном введении не вызывал у животных каких-либо побочных или токсических эффектов, связанных с действием препарата, не проявлял феномена толерантности и отмены. Селанк не потенцировал эффекта нейротропных средств угнетающего типа (гексенал, этаминал натрия, галоперидол) или активирующего (фенамин)

действия. Также не наблюдалось синергизма или антагонизма при одновременном применении Селанка, аналептиков и средств судорожного действия (стрихнин, коразол, ареколин, тиосемикарбазид, пикротоксин, бикукулин).

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ СЕЛАНКА

Исследование анксиолитического действия Селанка у больных с разными по структуре тревожными расстройствами

Пилотное клинико-фармакологическое исследование анксиолитического действия препарата проведено у больных с простыми по структуре тревожными и тревожно-астеническими расстройствами и у больных со сложными тревожно-фобическими, тревожно-ипохондрическими нарушениями. Целью такого исследования было определение оптимальной мишени терапевтического действия препарата. Оно основывалось на представлениях о том, что терапевтические возможности анксиолитиков наиболее полно реализуются при структурно простых тревожных расстройствах. При усложнении клинической картины за счет присоединения расстройств более тяжелых регистров отмечается снижение терапевтической эффективности анксиолитиков [Мехилане Л.С. 1986, 1987, Незнамов Г.Г. 1987, Смулевич А.Б. и др., 1976].

В группу с простыми по структуре расстройствами был отобран 21 больной (18 женщин и 3 мужчин), средний возраст $35,1 \pm 7,8$ года, с синдромально простыми тревожными и

тревожно-астеническими нарушениями в рамках диагностических рубрик по МКБ-10 «Генерализованное тревожное расстройство» (F41.1) — 10 человек, «Неврастения» (F48.0) — 11 человек. Эмоционально-гиперэстетические нарушения (тревога, раздражительность, аффективная лабильность) сочетались у них с различными выраженными астеническими расстройствами — повышенной утомляемостью, вялостью, физической слабостью, а также с нарушениями ночного сна и сомато-вегетативными расстройствами. При отборе больных с сочетанием в структуре расстройств тревожных и астенических нарушений учитывалось наличие в спектре действия препарата анксиолитического действия со стимулирующим компонентом, что определяло наибольшую адекватность такой клинической «мишени».

В группу со сложными по структуре тревожными расстройствами вошло 9 больных (3 мужчин и 6 женщин) (средний возраст — $35,78 \pm 6,02$) с тревожно-фобическими и тревожно-ипохондрическими нарушениями с установленными диагнозами «Ипохондрическое расстройство» (F 45.2), и «Тревожно-фобические расстройства» (F40.-).

Схема проведения исследования включала: 7-дневный wash-out период для больных, получавших ранее лечение, 5-дневный период плацебо-контроля (с исключением плацебо чувствительных пациентов), 5-дневную курсовую терапию Селанком и тестирование через 2 дня после завершения терапии. Селанк применялся в виде 0,15% раствора для интраназального применения (1 капля раствора содержит 75 мкг действующего вещества) в суточной дозе 2700 мкг.

Наиболее полно действие препарата проявлялось у больных с генерализованными тревожными расстройствами и неврастенией (рис. 1). У этих больных с 1–3 дня терапии отмечалась быстро развивающаяся редукция тревоги, эмоциональной и мышечной

напряженности, беспокойства, тревожных размышлений с улучшением настроения, появлением бодрости, повышением общего тонуса, снижением выраженности утомляемости. Также отмечалось уменьшение раздражительности, расстройств сна и алгического компонента тревоги (головные боли напряжения и боли в теле). Анксиолитическое действие Селанка подтверждалось динамикой баллов по шкалам оценки тревоги Гамильтона и самооценки тревоги Цунга (рис. 1).

Таким образом, у больных анксиолитическое действие, проявляющееся в уменьшении тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, гармонично сочеталось с стимулирующим, определяемым по влиянию на показатели психической активности — повышенную истощаемость, апатичность, психомоторную заторможенность, дневную сонливость. При этом стимулирующее действие Селанка принципиально отличалось от эффектов типичных психомоторных стимуляторов отсутствием «гиперстимуляции» в виде характерного усиления тревоги, раздражительности и нарушении сна. Также отмечались нормализация сна и уменьшение выраженности вегетативных нарушений.

У больных со сложной структурой тревожных расстройств (с тревожно-фобическими и тревожно-ипохондрическими нарушениями) действие препарата (рис. 1) проявлялось в более постепенной и фрагментарной редукции симптоматики, с преобладающим уменьшением тревоги и повышенной раздражительности. В меньшей степени отмечалось ослабление астенической симптоматики, заторможенности и сонливости, отражающее стимулирующий компонент действия Селанка. Практически интактными оставались проявления более сложных расстройств невротического уровня — фобий и ипохондрических расстройств. Лишь

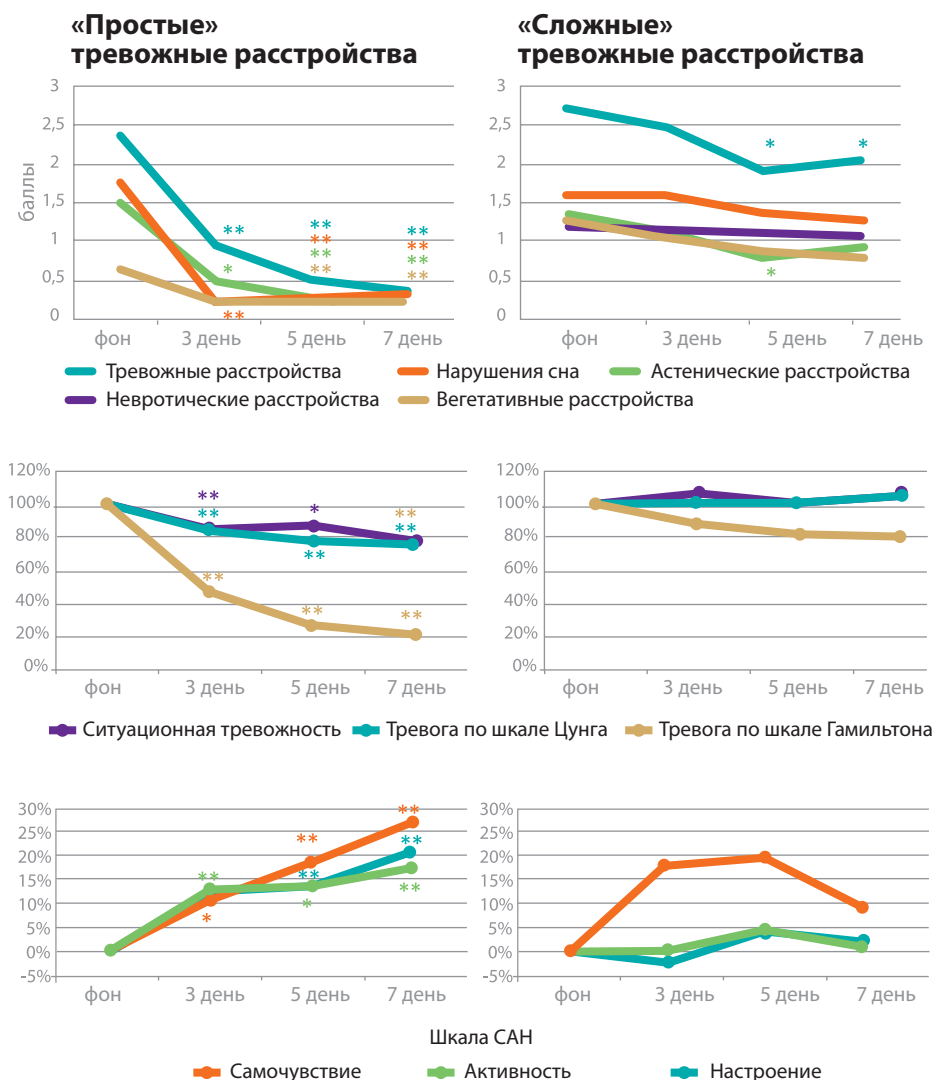


Рис. 1. Терапевтическая динамика у больных с «простыми» и «сложными» тревожными состояниями

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с фоном $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$

у отдельных больных этой группы происходило уменьшение всей психопатологической симптоматики.

Терапевтическая динамика показателей тревоги, оцениваемая с помощью шкал объективной (по методикам Гамильтона и Цунга) [Hamilton M., 1959, Zung W.W.K., 1971] и субъективной оценки (методика Спилбергера-Ханина) [Ханин Ю.Л., 1976] также подтверждает наличие у Селанка анксиолитического эффекта, более выраженного у больных 1 группы. Увеличение значений показателей самооценки самочувствия, активности и настроения по методике САН [Доскин В.А., 1973] свидетельствует об активирующем компоненте в действии Селанка, более значительно проявляющемся у больных 1 группы (рис. 1).

В действии Селанка определяющим является сочетание анксиолитического и стимулирующего (включающего «антиастенический») эффекта, с которыми связано позитивное влияние на пониженное настроение и показатели ночного сна.

Анализ выраженности психопатологической симптоматики (рис. 1) через 2 дня после окончания курсовой терапии Селанком у больных с простым по структуре тревожным синдромом показал, что сохранялась тенденция к дальнейшей редукции расстройств, в то время как у больных со сложными тревожными расстройствами действие истощалось.

Эти данные позволяют полагать, что у больных тревожными и тревожно-астеническими расстройствами спектр действия препарата вполне адекватен структуре их «стержневых» психопатологических расстройств. Изменение симптоматики при терапии Селанком у больных со сложными тревожными синдромами показывает, что у данного контингента он воздействует лишь на проявления тревоги, не затрагивая расстройств более сложного регистра.

Фармако-ЭЭГ характеристика действия Селанка

При проведении фармако-ЭЭГ исследования действия однократной тестовой дозы Селанка (900 мкг) на основе оценки реакций узкополосных составляющих спектра ЭЭГ от 8 областей мозга: затылочных (O2, O1), теменных (P4, P3), центральных (C4, C3) и лобных (F4, F3) правого и левого полушарий получен ЭЭГ-профиль препарата. Наиболее значимые изменения ЭЭГ при анализе действия Селанка (рис.2) отмечались во фронтальных зонах коры. Основными достоверными компонентами ЭЭГ-реакций являлись снижение мощности частот дельта ритма, повышение мощности тета-диапазона, средних и высоких частот альфа-ритма и усиление составляющих бета ритма, в основном бета 1 частот.

Данные ЭЭГ (рис.2) свидетельствуют о том, что действие Селанка определяется несколькими основными эффектами: транквилизирующий, на что указывает характерное для анксиолитиков усиление частот бета 1 ритма с преобладанием реакций в лобных отделах, неспецифическим активирующим, которому соответствует направленность изменения частот дельта ритма, наблюдающаяся при активирующем эффекте транквилизаторов и других препаратов с активирующим типом действия. Обнаруженные изменения альфа ритма в сочетании с повышением общей энергии частот данного ритма характеризуют группу так называемых когнитивных стимуляторов (нейрометаболических препаратов) и психостимуляторов. Таким образом, изменения ЭЭГ при действии Селанка обнаруживают сходство с двумя группами психотропных средств — транквилизаторами с активирующим компонентом действия и когнитивными стимуляторами. Данные ЭЭГ подтверждают результаты клинического исследова-

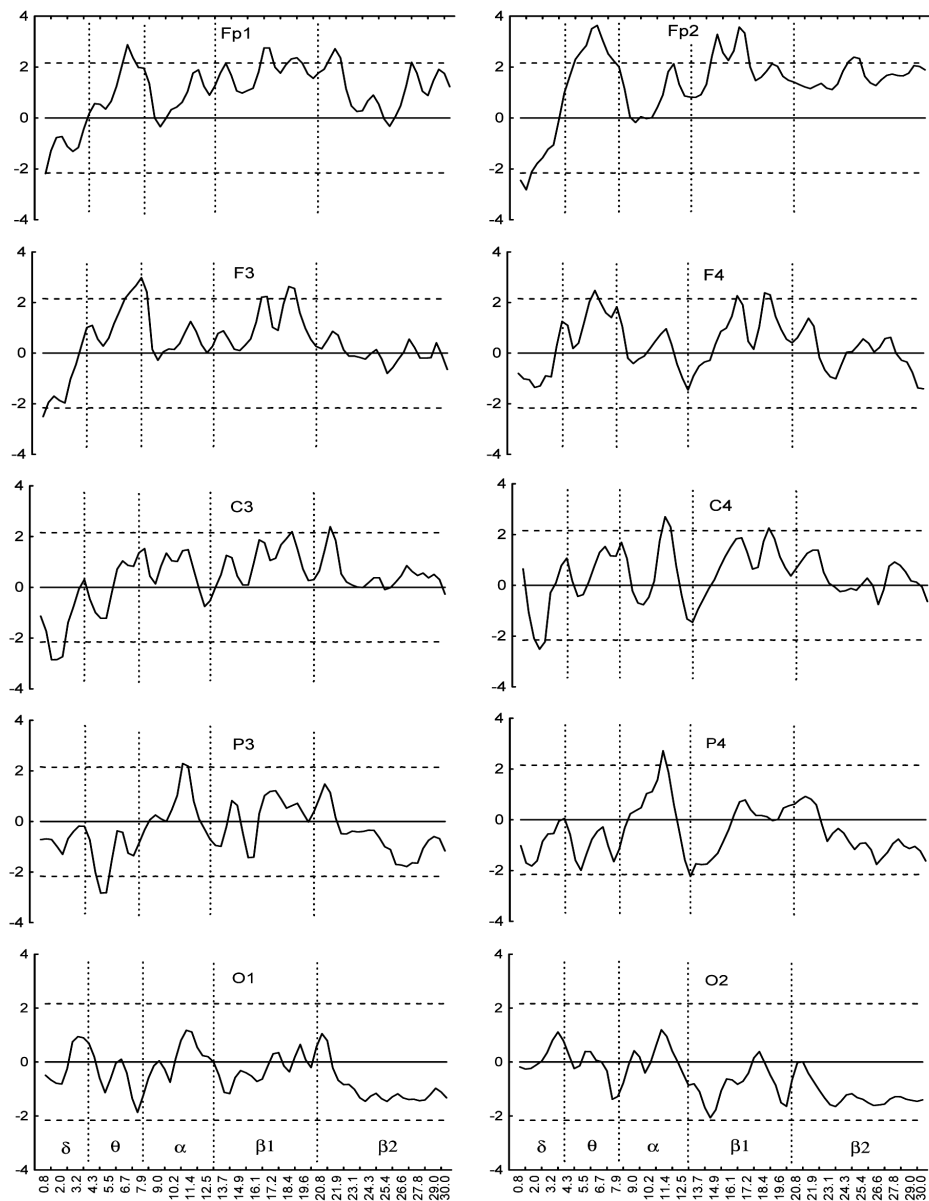


Рис. 2. Фармако-ЭЭГ характеристика действия Селанка

Обозначения. По оси абсцисс — частота в Гц. По оси ординат — величина Т-критерия. О2, Р4, С4, F4, Fp2, О1, Р3, С3, F3, Fp1 — затылочное, теменное, центральное, лобное, лобное полюсное отведения правого и левого полушарий соответственно. δ , θ , α , β_1 , β_2 — ритмы ЭЭГ. Вертикальные сплошные линии — границы ритмов. Горизонтальные пунктирные линии — 0,05 уровень значимости реакций.

ния о спектре действия Селанка в виде сочетания анксиолитического и стимулирующего эффектов. Наряду с этим выявляются компоненты, характерные для когнитивных стимуляторов.

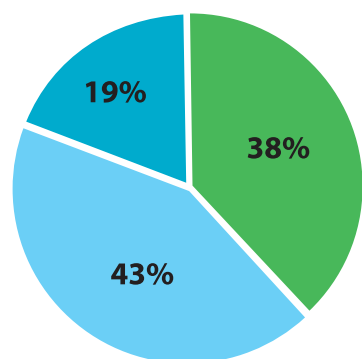
Эффективность Селанка при различных по структуре тревожных расстройствах

Данные об эффективности Селанка при простых тревожных и тревожно-астенических расстройствах и низкие результаты терапии при структурно-сложных подтверждают результаты оценки терапевтической динамики. У 43% больных с тревожными и тревожно-астеническими синдромами происходила практически полная редукция всех имевшихся расстройств, у 38% в конце терапии оставались единичные симптомы в виде незначительной эмоциональной лабильности, опасений возможного возвращения болезни, неустойчивого сна, при общем значительном улучшении состояния. Таким образом, при простых тревожных и тревожно-астенических расстройствах Селанк оказался высоко эффективным у 81% больных, при сложных — у большинства пациентов отмечалась лишь незначительная динамика с малозначимым, неопределяющим общее состояние уменьшением тревожности (рис. 3).

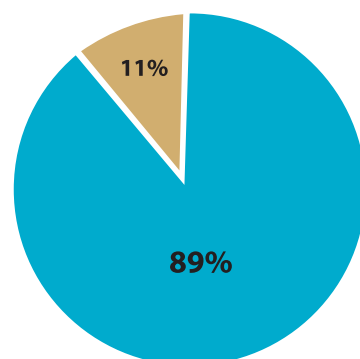
Полученные данные о высокой терапевтической эффективности Селанка при простых и относительно невысокой — при структурно сложных тревожных расстройствах, явились основанием для проведения целенаправленного расширенного мультицентрового клинического исследования Селанка в Научном центре психического здоровья РАМН, Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, НИИ фармакологии име-

ни В.В.Закусова ПАМН у больных с генерализованным тревожным расстройством и неврастениями. Мультицентровое исследование Селанка (2700 мкг в день) проведено в сравнении с препаратом Медазепам (30 мг в день). Длительность терапевтического применения препарата составляла 14 дней.

**Больные с «простыми»
тревожными расстройствами**



**Больные со «сложными»
тревожными расстройствами**



■ Очень большое ■ Большое ■ Небольшое ■ Отсутствие изменений

Рис. 3. Эффективность терапии Селанком (по шкале общего клинического впечатления — показателю улучшения) больных с синдромально «простыми» и «сложными» тревожными расстройствами

Особенности реализации терапевтического эффекта Селанка при генерализованном тревожном расстройстве и неврастении

Основными проявлениями генерализованного тревожного расстройства у больных (10 больных: 3 мужчин, 7 женщин, средний возраст — $40,20 \pm 8,13$ лет, средняя продолжительность заболевания — $9,60 \pm 9,47$ мес.) являлись: тревога, чувство постоянного внутреннего напряжения, усиливающееся по любому поводу беспокойство, невозможность расслабиться, доминирование в сознании тревожных опасений за близких, возможности возникновения серьезных заболеваний, потери работоспособности. Часто указанные проявления сочетались с гипотимией, трудностями концентрации внимания, рассеянностью, отвлекаемостью на воспоминания, связанные с индивидуально-значимой психотравмирующей ситуацией, эмоциональной реактивной лабильностью с легко возникавшими реакциями раздражения. У большинства больных эмоционально-гиперестетические нарушения сочетались с различными по степени выраженности астеническими расстройствами — повышенной утомляемостью, вялостью, чувством физической слабости, дневной сонливостью, а также с нарушениями ночного сна и сомато-вегетативными расстройствами.

Ведущим в клинической картине больных с неврастениями больных (12 больных: 2 мужчины, 10 женщин, средний возраст — $41,20 \pm 10,11$ лет, средняя продолжительность заболевания — $9,20 \pm 11,59$ мес.) являлись повышенная умственная и физическая утомляемость, слабость и истощаемость после минимальных усилий, нагрузок, с которыми раньше справлялись, невозможность сосредоточиться, непродуктивность мышления, уменьшение

продуктивности и эффективности в повседневных делах, снижение повседневной активности. В течение всего дня у этих больных отмечались сонливость, вялость, нередко жалобы на тяжесть в голове. Как правило, наблюдалась эмоциональная лабильность с изменчивостью настроения от тревожно-суебной напряженности с раздражительностью к слезливости или вялому безразличию. Часто отмечались поверхностный, беспокойный, с частыми пробуждениями, ночной сон и трудности засыпания, сопровождающиеся тревожным «прокручиванием в голове» событий прошедшего дня, сон без ощущения чувства отдыха после пробуждения.

При структурно простых тревожных расстройствах при применении Селанка, как и следовало ожидать, отмечались отчетливые терапевтические изменения. Необходимо отметить, что реализация терапевтического эффекта Селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами имела особенности (рис.4). При применении препарата наблюдалось 2 варианта терапевтической динамики состояния: 1) быстрая и сочетанная редукция всего комплекса психопатологических расстройств — критическая динамика — у 40%, и 2) постепенное (литическое) обратное развитие симптоматики — у 60% больных.

При критическом варианте улучшения, чаще у больных с неврастенией, уже после первых приемов препарата происходило быстрое конкордантное уменьшение всего комплекса психопатологических расстройств — выраженности тревоги, эмоционального напряжения, сочетавшееся с подъемом настроения, приливом сил, энергии, повышением общего физического тонуса, нормализацией ночного сна. Больные отмечали стабильно сохраняющиеся на протяжении всего дня ощущения физической бодрости, потребность в деятельности, нормализацию работоспособности с восстановлением выносливости к физическим и интеллектуальным на-

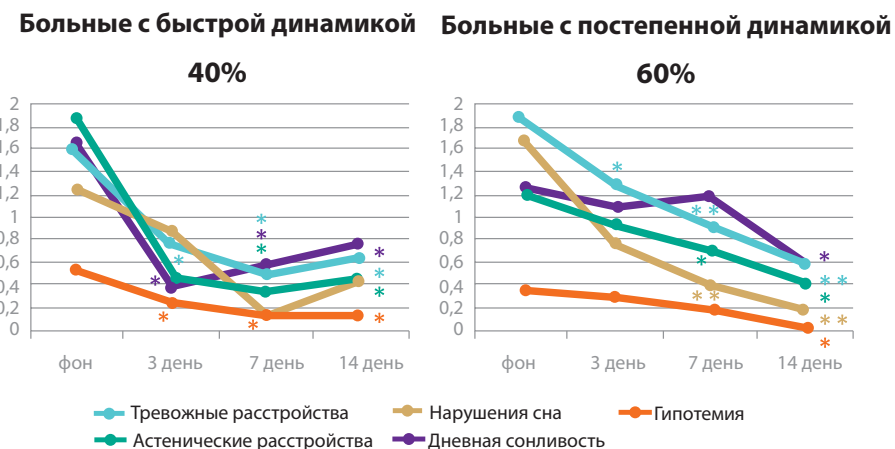


Рис. 4. Динамика психопатологических расстройств у больных с критической и литической редукцией симптоматики

Примечание: * достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона) $P \leq 0,05$, ** — $P \leq 0,001$

грузкам, преобладание устойчивого радостного, оптимистичного настроения.

Клинически значимые изменения состояния при литическом варианте наблюдались несколько отставлено — к 3–4 дням лечения — с постепенным, менее выраженным и дискордантным уменьшением интенсивности эмоционально-гиперэстетической и собственно астенической составляющих психопатологического синдрома. При этом следует отметить, что терапевтическое действие Селанка в этих наблюдениях реализовывалось в первую очередь по отношению к доминирующим в клинической картине проявлениям заболевания. Так, при превалировании эмоционально-гиперэстетических нарушений вначале редукцировались проявления тревоги, эмоционального напряже-

ния, раздражительности и связанные с ними нарушения ночного сна и головные боли напряжения. Несколько позже наблюдалось уменьшение астенической составляющей синдрома. При преобладании же в структуре состояния больных явлений истощаемости в первую очередь происходила редукция именно проявления слабости. И лишь к концу первой — началу второй недели лечения происходило уменьшение выраженности тревожного аффекта и сопутствующих ему явлений.

Между двумя вариантами динамики состояния были выявлены статистически достоверные различия по выраженности основных компонентов психостимулирующего действия: редукции астенических расстройств (на 3 и 7 дни), дневной сонливости (на 3 день) и гипотимии (на 3 день).

Электроэнцефалографическая характеристика действия Селанка у больных с критической и литической редукцией симптоматики существенно отличалась (рис. 5). Больных с быстрой и выраженной редукцией психопатологических расстройств, в отличие от больных с ретардированным эффектом, характеризовала отчетливая, типичная для анксиолитиков реакция усиления частот бета ритма, а также снижение мощности тета ритма и низких частот альфа ритма. У больных с постепенной терапевтической динамикой изменения тета и альфа ритмов были противоположными, тогда как нейрофизиологическая реакция в диапазоне бета ритма была минимальной. Необходимо также отметить, что большая часть выявленных различий отмечалась в левом полушарии. Таким образом, установлена объективное ЭЭГ подтверждение разграничения двух вариантов клинической динамики.

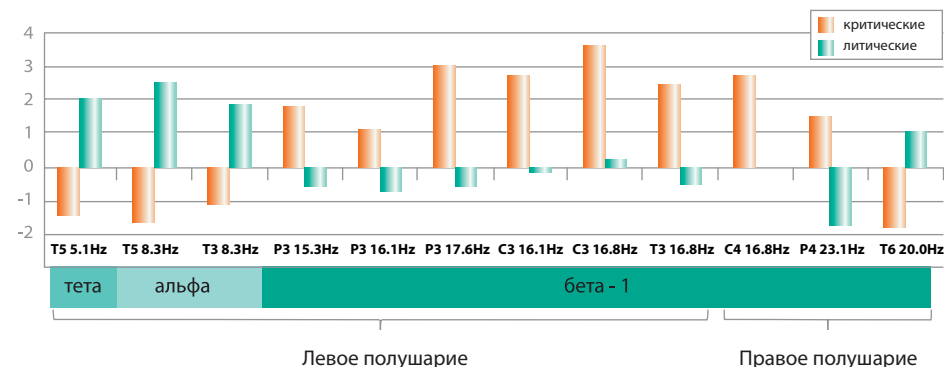


Рис. 5. Электроэнцефалографическая характеристика действия Селанка у больных с критической и литической редукцией симптоматики

Области: Т5 — задне-височные; Т3 — височные; Р — теменные; С — центральные

У больных с синдромально простыми тревожными и тревожно-астеническими расстройствами установлено различие между группами с критической и литической редукцией симптоматики в выраженности и направленности корреляций между $t_{1/2}$ лей-энкефалина в сыворотке крови и уровнем тревоги, определяемым по ряду шкал до и после лечения. Так до лечения у больных с критическим (быстрым) улучшением обнаружена достоверная отрицательная корреляция величин $t_{1/2}$ лей-энкефалина с выраженностью тревоги по шкале Гамильтона и тенденция к отрицательной корреляции этих величин с выраженностью тревоги по шкале оценки выраженности симптоматики ($R = -0,33$, $P = 0,1$). Можно полагать, что различия в скорости развития терапевтического действия Селанка связаны с различиями влияния на пути деградации пептидов, о чем свидетельствует относительно высокое время жизни энкефалинов у этих больных, замедлению процесса деградации пептидов на фоне введения Селанка с развитием быстрого тера-

певтического действия. Напротив, у больных с ретардированным эффектом наблюдаются не отрицательные, а положительные корреляции величин $t_{1/2}$ с выраженностью симптомов тревоги, описанные в совместной работе с сотрудниками Зозули А.А. [Зозуля, А.А. и др. 2008].

Сравнение спектра действия Селанка при генерализованном тревожном расстройстве и неврастении

У больных с генерализованным тревожным расстройством и неврастением выявлены особенности действия препарата, вероятно связанные со структурой преобладающей симптоматики. У больных с генерализованным тревожным расстройством, в клинической картине которого преобладают тревожные нарушения в спектре действия Селанка отмечался выраженный анксиолитический эффект. У больных с неврастением, где доминируют астенические нарушения, сочетающиеся с проявлениями аффективного напряжения, более выражено стимулирующее, антиастеническое действие. Таким образом, учитывая, что при неврастении базисной является астеническая симптоматика, а при ГТР — проявления тревоги, можно полагать, что основные компоненты спектра психотропной активности Селанка более полно реализуются в зависимости от структуры «мишени» терапевтического воздействия о чем свидетельствует преобладание анксиолитического действия у больных с ГТР и психостимулирующего (антиастенического) — у больных с неврастением.



Рис. 6. Спектр действия Селанка у больных с генерализованным тревожным расстройством (оранжевый) и неврастением (зеленый)

Примечание: * достоверность различий в выраженности эффектов $P \leq 0,05$

Сравнительная характеристика терапевтического действия и эффективности Селанка и Медазепам

Клиническое исследование Селанка (2700 мкг/день, 22 больных), проведенно в сравнении с Медазепамом (30 мг/день, 10 больных) у больных с генерализованным тревожным расстройством и неврастением после исключения плацебо чувствительных пациентов на протяжении 14-дневного курса.

В отличие от Селанка действие Медазепам при простых по структуре тревожных расстройствах, наряду со значительной редукцией тревоги, нарушений ночного сна и сомато-вегетативных

нарушений, характеризовалось нарастающим развитием проявлений седативного, гипнотического и миорелаксантного эффектов в виде сонливости, мышечной слабости и усиления астении (рис. 7).

При сравнении спектров психотропной активности Селанка и Медазепам (рис. 8) были выявлены существенные различия: при сопоставимом по выраженности анксиолитическом действии, у Селанка оно сочеталось с психостимулирующим компонентом (в том числе с антиастеническим, антигипотимическим), а у Медазепам — с гипно-седативным эффектом. Необходимо отметить, что по методикам оценки тревоги Гамильтона, Цунга и Спилбергера-Ханина анксиолитическое действие Селанка и Медазепам также оказалось сопоставимым.

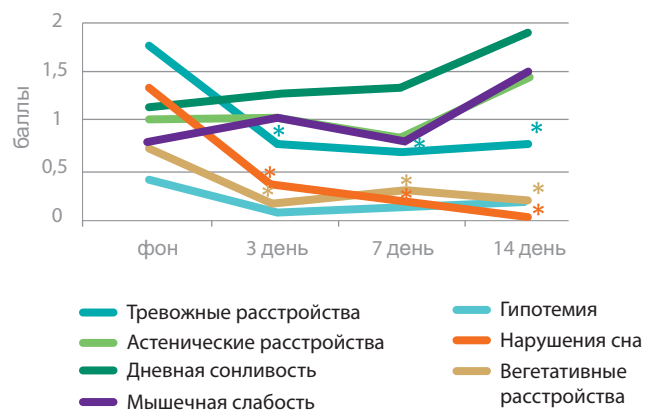


Рис. 7. Динамика психопатологической симптоматики при терапии Медазепамом

Примечание: * достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона) $P \leq 0,05$

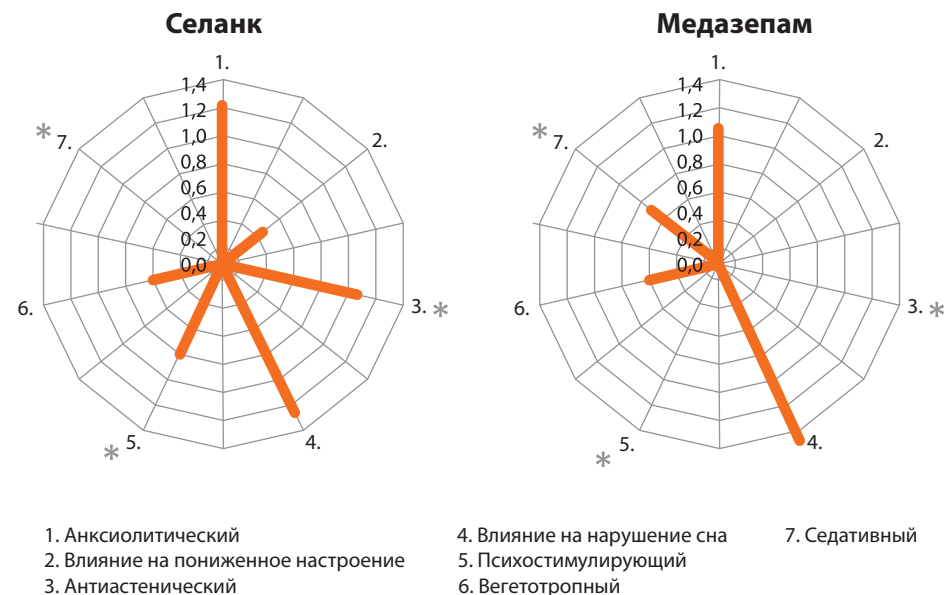


Рис. 8. Сравнение спектров действия Селанка и Медазепам

Примечание: * достоверность различий в выраженности эффектов $P \leq 0,05$

Психофизиологическая характеристика Селанка и Медазепам

Выявились различия Селанка и Медазепам во влиянии на психофизиологическое состояние. У больных с ГТР и неврастений применение Селанка приводило к отчетливым изменениям психофизиологического состояния с первых дней терапии. Наиболее значимо улучшались показатели: время реакции на движущийся объект, точность в реакции выбора, объем кратковременной зрительной памяти и интегральный показатель успешности операторской деятельности ($P < 0,05$) (рис. 9). Такая позитивная динамика психофизиологического состояния свидетельствует об отсутствии

поведенческой токсичности препарата, возможности его применения людьми без ограничения их профессиональной деятельности.

В действии Медазепама (рис. 9) не выявлено достоверных изменений при некотором ухудшении времени реакции выбора и на движущийся объект, точности выполнения заданий в реакции на движущийся объект и объема кратковременной зрительной памяти, что может быть связано с отмеченным выше гипно-седативным действием препарата.

Сопоставимость анксиолитического действия Селанка и Медазепама у больных с тревожными и тревожно-астеническими расстройствами проявилась и в достижении сходных терапевтических результатов, оцененных по шкале общего клинического впечатления (рис. 10). Высокая эффективность лечения отмечалась у 85% больных при терапии Селанком и у 70% — Медазепамом. Недостверное различие в 15% больных, вероятно, связано именно с указанными ранее различиями действия двух препаратов: сочетанием анксиолитического и стимулирующего эффектов в действии Селанка и анксиолитического и гипно-седативного — в действии Медазепама.

По анксиолитическому действию Селанк и Медазепам оказались сходными, однако, Медазепам, в отличие от Селанка увеличивал выраженность астенической симптоматики к концу терапии, снижал уровень бодрствования при отчетливом влиянии на ночной сон, что полностью соответствует основным свойствам бензодиазепиновых транквилизаторов.

Установлена хорошая переносимость Селанка: при его применении выраженные и связанные с приемом препарата однотипные побочные эффекты возникли у 3 из 22 больных. Они проявлялись в виде усиления тревоги, раздражительности, бессонницы и повышения артериального давления. 2 больных были исключены из исследования,

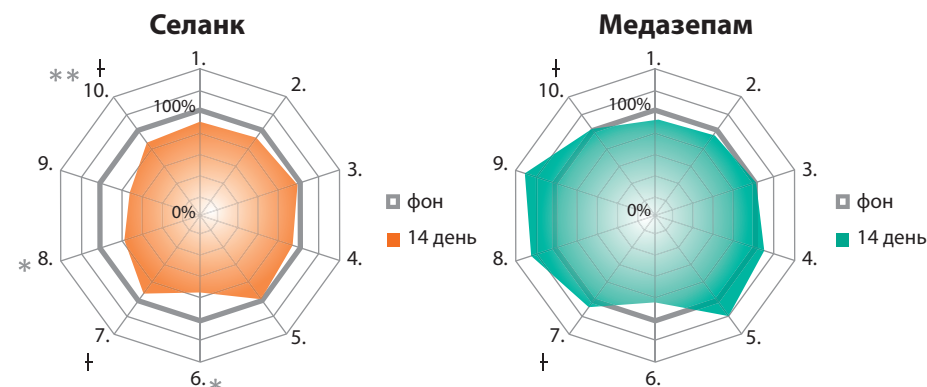


Рис. 9. Влияние Селанка и Медазепама на психофизиологическое состояние

Примечание: 1. Время простой зрительно-моторной реакции, 2. Распределение внимания, 3. Объем внимания, 4. Устойчивость внимания, 5. Реакция выбора, 6. Процент ошибок в реакции выбора, 7. Объем кратковременной зрительной памяти, 8. Время реакции на движущийся объект, 9. Процент точных попаданий в реакции на движущийся объект, 10. Интегральный показатель успешности операторской деятельности. Фон — уровень исследуемых показателей до приема препарата, принятый за 100%; изменения в сторону уменьшения несут положительное функциональное значение, в сторону увеличения — отрицательное.

* — достоверные изменения по сравнению с фоном $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$

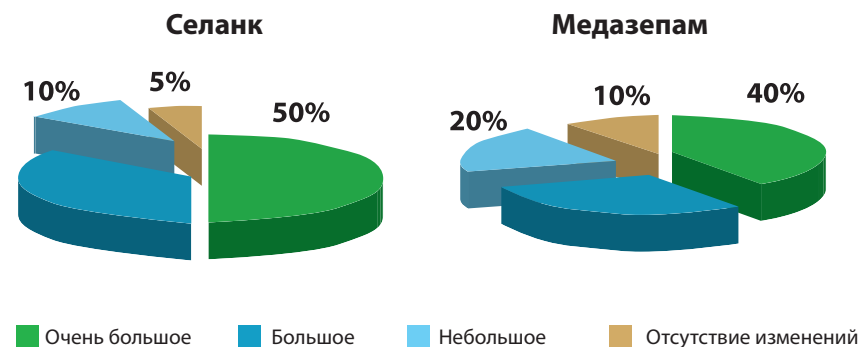


Рис. 10. Эффективность Селанка и Медазепама при генерализованном тревожном расстройстве и неврастении

у третьей была снижена дозировка, после чего нежелательные явления быстро редуцировались, а состояние пациентки критическим образом улучшилось с развитием транквило-активирующего действия препарата. Таким образом, можно говорить, что наблюдавшиеся при применении Селанка побочные эффекты отражали чрезмерное активирующее действие препарата, которое легко контролируется путем снижения дозировки. При применении Медазепам у 7 из 10 больных на фоне терапии (особенно ближе к ее завершению) отмечались характерные для бензодиазепинов явления седации и миорелаксации.

Исследование терапевтического действия Селанка при легких когнитивных расстройствах органического генеза

Выявленное в эксперименте активирующее действие Селанка на мнестические и когнитивные функции мозга, полученные при его клиническом изучении данные о позитивном влиянии на ряд психофизиологических характеристик, показатели ЭЭГ, характерные для когнитивных стимуляторов дали основания полагать его возможную эффективность при когнитивных нарушениях органического генеза.

Предполагая возможную перспективу целенаправленного применения препарата при лечении данной патологии в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН проведено клиническое исследование нейрометаболических свойств Селанка у больных пожилого возраста с психоорганическими расстройствами сосудистого генеза (F 06,61 по МКБ 10) с наличием в клинической картине неврозоподобных и когнитивных расстройств. Препарат применялся интраназально в дозе 2700 мкг/сутки у 15 плацебо-нечувствительных больных в возрасте старше 50 лет на

протяжении 14 дней. По результатам клинического наблюдения и данным шкал оценки когнитивных функций (короткой шкалы познания BCRS, методики скринингового исследования когнитивных способностей Якобса CCSE) интеллектуально-мнестические нарушения, включающие расстройства внимания, кратковременной памяти, способности понимать смысл происходящего, адекватно оценивать ситуацию, принимать решения и осуществлять целенаправленные действия начинали редуцироваться ко второй неделе лечения. При этом анализ действия препарата на отдельные компоненты когнитивных расстройств, проведенный по BCRS (рис.11), 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, уровня активности и способности к самообслуживанию. Терапевтическая динамика показателей долговременной памяти была менее выражена.



Показатель нормы (балл) BPRS 1,0 — для подшкал, 5,0 — для общего балла

Рис. 11. Динамика показателей короткой шкалы познания BCRS

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с фоном $P < 0,05$

Установлено положительное влияние Селанка на психофизиологическое состояние больных (рис.12) с данной патологией в виде увеличения скорости выполнения сенсомоторных реакций, улучшения параметров внимания, объема кратковременной зрительной памяти ($P < 0,05$). В отличие от действия типичных психостимуляторов, увеличение скорости реакции сопровождалось улучшением качественных характеристик их выполнения, что характерно для нейрометаболических средств.

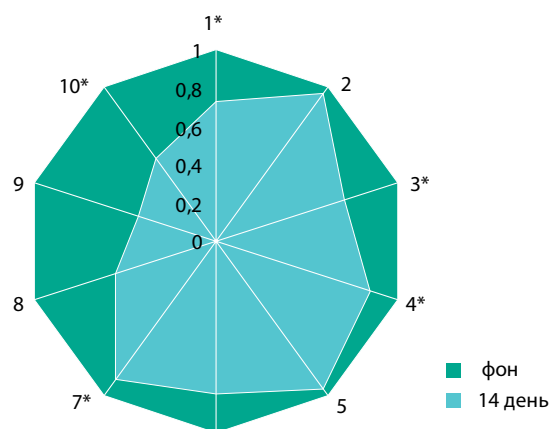


Рис. 12. Влияние Селанка на психофизиологические показатели больных с органическим заболеванием ЦНС

Примечание : 1 — Время простой зрительно-моторной реакции (ВПДР), 2 — Распределение внимания (РВн), 3 — Объем внимания (ОВн), 4 — Устойчивость внимания (УВн), 5 — Реакция выбора (РВыб), 6 — Процент ошибок в реакции выбора (%РВыб), 7 — Объем кратковременной зрительной памяти (ОКЗП), 8 — Время реакции на движущийся объект (РДО), 9 — Процент точных попаданий в реакции на движущийся объект (%РДО), 10 — Интегральный показатель успешности операторской деятельности (УД). Фон — уровень исследуемых показателей до приема препарата, принятый за 100%; изменения в сторону уменьшения несут положительное функциональное значение, в сторону увеличения — отрицательное.

* — достоверные изменения по сравнению с фоном $P < 0,05$

Действие Селанка реализовывалось также в виде уменьшения внутреннего напряжения, раздражительности и тревожности, астенических проявлений, позитивной динамики мышечной гипотонии, ортостатических расстройств (табл.1), у ряда больных (53%) отмечалось улучшение качества ночного сна с улучшением засыпания, увеличением его глубины, появления чувства отдыха после сна, при том, что у некоторых это сопровождалось незначительным сокращением его длительности.

Таблица 1

Динамика симптомов при терапии Селанком больных с органическим заболеванием ЦНС

Симптомы	Дни терапии			
	фон	3 дня	7 день	14 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
Суточные колебания настроения	0,07±0,27	0,14±0,36	0,08±0,28	0,08±0,28
Повышенная истощаемость	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±0,38
Психомоторная заторможенность	0,36±0,63	0,14±0,036	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
Дневная сонливость	0,57±0,65	0,36±0,50	0,38±0,65	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
Лабильность вазомоторов	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	0,64±0,74	0,21±0,43*	0,23±0,44*	0,23±0,44
Вегетативные расстройства другие	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) * — $P \leq 0,05$, ** — $P \leq 0,001$

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном действии Селанка - нейрометаболическом, анксиолитическом и психостимулирующем, проявляющимся в редукции астенических расстройств и нормализации показателей психической активности. Установлена высокая эффективность препарата по шкале общего клинического впечатления (рис.13), с отчетливым повышением значительной эффективности при увеличении продолжительности терапии. Эти данные позволяют полагать, что для достижения более выраженного эффекта требуются более длительные курсы терапии.

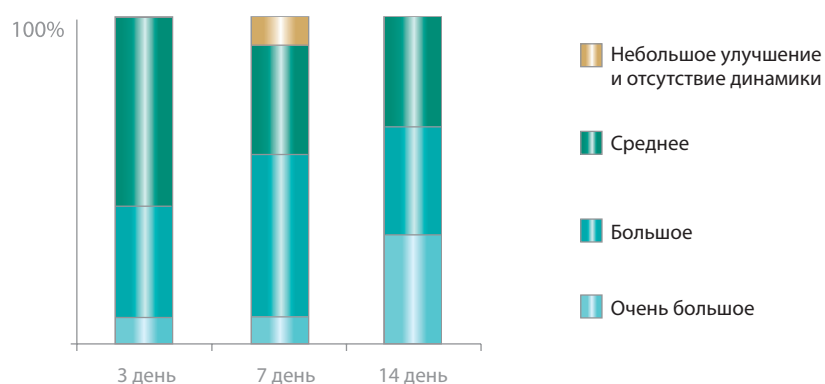


Рис. 13. Динамика терапевтической эффективности Селанка по шкале общего клинического впечатления у больных с органическим поражением головного мозга

Заключение

Результаты доклинического и клинического изучения Селанка, нового пептидного препарата в интраназальной лекарственной форме (0,15% раствор, по 3 мл во флаконе), свидетельствуют об оригинальной композиции спектральных характеристик его фармакологической активности (анксиолитического, психостимулирующего, нейрометаболического, а также иммуностимулирующего действия). По спектру психотропной активности Селанк принципиально отличается от типичных бензодиазепиновых анксиолитиков отсутствием седативного, гипнотического и миорелаксанта действия.

В настоящее время препарат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению в качестве анксиолитического средства. Установлено, что наиболее оптимальным применение Селанка является при сравнительно простых по структуре тревожных и тревожно-астенических состояниях, соответствующих диагностическим рубрикам генерализованного тревожного расстройства, неврастении, расстройствам адаптации. Установлено, что при применении Селанка отмечается два принципиально различных типа реализации его действия: 1) «литическое», постепенное — типичное для большинства психотропных препаратов, в том числе транквилизаторов, — с постепенным нарастанием выраженности клинко-фармакологических эффектов, плавной редукцией при его действии психопатологических расстройств, и 2) «критическое», «обрывающее», выявленное у 40% больных — с реализацией клинко-фармакологических эффектов в первые часы или сутки после применения Селанка, с появлением у больных гипертимного аффекта, с последующим выравниванием фона настроения и редукцией психопатологических расстройств. Критическое изменение со-

стояния несколько чаще отмечается у больных с неврастенией.

По данным фармако-ЭЭГ анализа действия Селанка оно характеризуется преобладающими изменениями характерными для анксиолитиков с активирующим компонентом действия и свойствами когнитивных стимуляторов (нейрометаболических препаратов).

Установлено позитивное влияние Селанка на показатели психофизиологического состояния, что отличает препарат от бензодиазепиновых транквилизаторов, свидетельствует об отсутствии у него поведенческой токсичности, возможности его применения людьми без ограничения их профессиональной деятельности.

При исследовании установлена минимальная выраженность побочных эффектов, которые были незначительны, преходящи, определялись основными эффектами препарата, в частности его стимулирующим действием. Накопленный опыт применения Селанка свидетельствует о том, что в зависимости от проявляющегося терапевтического действия препарата можно варьировать уровнем доз. При развитии излишне стимулирующего влияния возможно снижение дозы с 2700 мкг/с (оптимальной для большинства больных) при сохранении эффективности. У больных с тенденцией к нарушению сна препарат нецелесообразно назначать в вечерние часы.

Проведенное исследование нейрометаболических свойств Селанка у больных пожилого возраста с церебрастеническими и когнитивными нарушениями с диагнозом органического астенического расстройства сосудистого генеза (по МКБ-10) свидетельствует о возможности успешного применения препарата у пожилых.

Список литературы

1. Anxiolytic effect of the tuftsin analogue on minse with different hereditary types of emotional stress reaction / S.B. Seredenin [et al.] // Int Work-shop on Methods and techniques in behavioral research «Measuring Behavior'96» Utrecht (Netherlands). — 1996. — P. 46.
2. Kozlovskaya M.M., Blednov Yu.A., Krasnovsky A., Kozlovsky I.I. Psychoemotional action of tuftsin analogue and some benzodiazepines // J. Phys. Pharm. — 1996. — V.47. — N. Suppl.2. — P. 114.
3. Selanc: the novel anxiolytic of peptide nature with the unique range of psychotropic activity / S.B. Seredenin [et al.] // Journ. of European Neuropsychopharmacology. — 2000. — V.10. Suppl.2. — P. 70–71.
4. Ашмарин И.П. Биохимия мозга / И.П. Ашмарин, П.В. Стукалов, Н.Д. Ещенко. — СПб.: Изд-во СПб. Ун-та, 1999.
5. Блокируемый налоксоном депримирующий эффект анксиолитика Селанка на индуцированные введением апоморфина поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы / В.К. Мешавкин [и др.] // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2006. — Т.142, №11. — С. 545–548.
6. Вальдман А.В. Модулирующее действие коротких пептидов на моноаминергические процессы мозга как основа их психотропного эффекта // Вопр. мед. химии. — 1984. — Т.30, вып.3. — С.56–63.
7. Восстановление с помощью гептапептида (аналог тафтсина) когнитивных функций, нарушенных антенатальной гипоксией / М.М. Козловская [и др.] // Бюлл. Экспл. Биол. и мед. — 1998. — Т.125, №3. — С. 284–294.
8. Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / С.Б. Серединин [и др.] // Журн. Высш. Нервн. Деят. — 1998. — Т.48, вып.1. — С. 153–160.
9. Иммуномодулирующее действие Селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами / О.Н. Учакина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т.108, № 5. — С. 38–42.
10. Ингибирующее действие семакса и Селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / Н.Б. Кост [и др.] // Эксперимент. и клинич. фармакология. — 2001. — N4. — С. 18–22.
11. Использование равномерно меченого тритием лей-энкеφαлина в исследовании ингибирующего действия Селанка на отдельные группы энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови / Ю.А. Золотарев [и др.] // Биоорган. химия. — 2004. — 30. — С. 234–240.
12. Исследования противотревожного действия селективных анксиолитиков афобазола и Селанка в сравнении с диазепамом / М.М. Козловская [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. — С-Сб.-Политехник, 1999. — С. 225.

13. Козловская М.М. Компенсация с помощью синтетического детривата тафтсина нарушений интегративной деятельности мозга, обусловленной антенатальной гипоксией у животных / М.М. Козловская, Т.П. Семенова, Н.И. Медвинская // *Hypoxia Medikal.* — М., 1998, 6, №2. — Р. 62.
14. Козловская М.М. Нейробиологические основы адаптационных и противострессовых свойств синтетического аналога тафтсина / М.М. Козловская, Т.П. Семенова, В.Н. Незовибатько // *Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств.* 1995. — М.(Волгоград). — С. 198.
15. Особенности анксиолитического действия тафцина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы / С.Б. Середенин [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 1995. — Т.58, 6. — С.3–6.
16. Результаты клинико-фармакологического исследования ноотропных свойств Селанка — нового анксиолитика пептидной природы / Е.С. Телешова [и др.] // *Психиатрия.* — 2010. — № 4. — С. 26–35.
17. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата Селанк в качестве анксиолитического средства / Г.Г. Незнамов [и др.] // *Соц. и клин. психиатрия.* — 2003. — № 4. — С. 28–36.
18. Сравнительный анализ поведенческих эффектов Селанка и его действия на активность энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / О.Ю. Соколов [и др.] // *Бюлл.эксп.биол.мед.* — 2002. — Т.133. — С. 158–161.
19. Сравнительное влияние гепетапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой / С.Б. Середенин [и др.] // *Хим. фармацевт. журн.* — 1996. — Т.30, №5. — С. 12–14.
20. Сравнительное изучение фрагментов тафтсина на показатели условной реакции пассивного избегания / М.М. Козловская [и др.] // *Хим.фарм.журн.* — 2001. — Т.38, №3. — С. 3–5.
21. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении / А.А. Зозуля [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2008. — Т.108, № 4. — С. 38–49.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Селанк®

Регистрационный номер: ЛСР — 003338/09 от 30.04.2009 г.

Торговое название препарата — Селанк®

Химическое рациональное название — *треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин-диацетат.*

Лекарственная форма: *капли назальные.*

Описание: *бесцветная прозрачная жидкость.*

Состав: *Селанка в пересчете на 100% вещество — 1,5 мг (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролина диацетата) метилпарагидроксibenзоата (нипагина) — 1 мг воды очищенной — до 1мл.*

Фармакотерапевтическая группа — *анксиолитическое средство (транквилизатор).* Код АТХ: N05BX.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Селанк® — синтетический аналог эндогенного пептида тафтцина, обладает оригинальным механизмом нейроспецифического действия на центральную нервную систему, связывается со специфическими рецепторами на мембранах нервных клеток.

Оказывает влияние на обмен моноаминов в эмоциогенных структурах мозга (гипоталамус, диэнцефалон, кора полушарий) и активность мозговых ферментов тирозин- и триптофангидроксилазы. Проявляет тропность к серотонинергической системе, нормализуя уровень серотонина мозга в условиях экспериментально вызванного его снижения. Селанк® стабилизирует процессы возбуждения и торможения в головном мозге и повышает устойчивость нейронов коры полушарий к функциональным нагрузкам высокой интенсивности.

В спектре фармакологического действия препарата преобладает анксиолитический (противотревожный) эффект со стимулирующим (активирующим) компонентом. Препарат не обладает гипноседативными и миорелаксантами свойствами. Положительно влияет на мнестические и когнитивные функции мозга, в том числе при их нарушении. Активирует процессы обучения, памяти, анализа и воспроизведения информации, улучшает параметры внимания и краткосрочной памяти. Повышает мотивационную устойчивость и адекватность адаптивного поведения.

Селанк® обладает вегетотропным действием, улучшает вегетативное обеспечение деятельности в условиях эмоционального напряжения, оказывает оптимизирующее влияние на адаптационный резерв организма.

Селанк® не выявляет нежелательного побочного и токсического действия при 200–300-кратном увеличении дозы по сравнению с ED50. Не обладает эмбриотоксическим, тератогенным, аллергизирующим, местнораздражающим действием, не обнаруживает мутагенных свойств. У препарата отсутствуют нежелательные отдаленные эффекты.

Селанк® не вызывает явлений лекарственной зависимости.

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность Селанка® при интраназальном введении составляет 92,8%. Препарат быстро всасывается со слизистой носа и через 30 секунд обнаруживается в плазме крови. Концентрация в плазме крови прогрессивно снижается в течение 5–5,5 минут. Метаболитов при интраназальном способе введения не выявляется. Проникает в ткани головного мозга. Препарат быстро распределяется по органам и тканям, обнаруживается в неизменном виде в хорошо васкуляризированных органах (пе-

чень, почки, сердце). В суточной моче не определяется ни неизмененного препарата, ни метаболитов, что обусловлено быстрой деградацией Селанка® под влиянием тканевых пептидаз.

Показания к применению

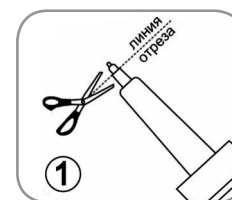
Применяется у взрослых при тревожных и тревожно-астенических расстройствах, соответствующих диагностическим критериям генерализованных тревожных расстройств, неврастении, расстройств адаптации.

Противопоказания

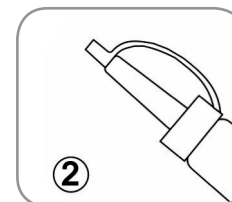
Беременность, период лактации. Индивидуальная непереносимость препарата.

Способ применения и дозы

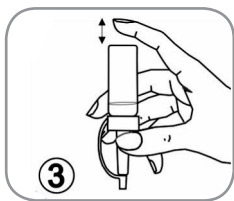
Селанк применяется интраназально с использованием флакона-капельницы.



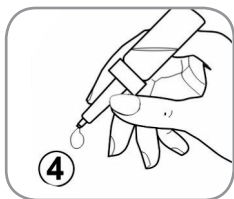
Аккуратно срезать кончик пипетки в месте, указанном на рис. 1.



Колпачок должен плотно закрывать пипетку — рис. 2.



Перевернуть флакон и, легко постукивая пальцем по дну, дождитесь, чтобы жидкость заполнила все пространство пипетки — рис. 3.



Снимите колпачок и легким надавливанием на широкую часть пипетки, выдавите необходимое количество капель препарата в носовой ход (на слизистую оболочку) — рис. 4.

Закапывание препарата в носовые ходы проводят в сидячем положении пациента со слегка запрокинутой головой, после чего на короткое время пальцем зажимают каждую ноздрю. Эффективность всасывания может снижаться при наличии повышенных выделений слизистой оболочкой носа. За один прием вводят не более 2–3 капель в каждую ноздрю, что составляет 300 мкг (4 капли — 0,2 мл) — 450 мкг (6 капель — 0,3 мл). Для увеличения дозы однократного приема повторное введение препарата производят через 15 минут.

Оптимальные разовые дозы — 300–900 мкг (4–12 капель), суточные — 900–2700 мкг (12–36 капель), распределенные на 3 приема в течение дня. Длительность курсового применения препарата составляет 10–14 дней. При необходимости курс лечения может быть повторен через 1–3 недели.

Побочные действия

При повышенной чувствительности к восприятию запаха и вкуса при попадании препарата из полости носа на слизистую оболочку

ку глотки могут появляться неприятные вкусовые ощущения. Возможно развитие аллергических реакций при индивидуальной непереносимости.

Передозировка

При применении Селанк® в связи с быстрой деградацией препарата явлений передозировки и интоксикации не наблюдается.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Селанк® не оказывает влияния на эффекты препаратов, угнетающих и стимулирующих центральную нервную систему — галоперидола, пентобарбитала, гексобарбитала, аналептиков.

Особые указания

Отсутствие у препарата гипнosedативных и миорелаксантных свойств и наличие положительного влияния на когнитивные функции, **позволяют применять Селанк® у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений (водители транспортных средств, операторы и т.д.).**

Форма выпуска

Капли назальные 0,15%, по 3 мл во флаконе ФИ-1-5 НС-1, укупоренном пластмассовой пробкой-пипеткой. Каждый флакон с инструкцией по применению упаковывают в пачку из картона упаковочного. На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной.

Условия хранения

Список Б. В защищенном от света месте, при температуре не выше +10° С, не допускать замораживания. Хранить в местах, не

доступных для детей.

Срок годности

2 года. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

*ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»
(ЗАО «ИНПЦ «Пептоген»).*

123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 2, стр. 1

Тел./факс: +7 499 196-48-61, e-mail: peptogen@rambler.ru

Претензии по качеству принимаются производителем.