

# Эффективность и механизмы действия нового пептидного анксиолитика СЕЛАНКА при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении\*

А. А. Зозуля, Г. Г. Незнамов, Т. С. Сюняков, Н. В. Кост, М. В. Габаева, О. Ю. Соколов, Е. В. Серебрякова, О. А. Сиранчиева, А. В. Андриющенко, Е. С. Телешева, С. А. Сюняков, А. Б. Смудевич, Н. Ф. Мясоедов, С. Б. Середенин

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ им. С. С. Корсакова, №4 | 2008

Лечили 62 пациента с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и неврастений. Влияние Селанка сравнивали с действием медазепам. Оценка состояния больных проводилась по ряду шкал (Гамильтона, Цунга, общего клинического впечатления). Одновременно проводилась оценка энкефалиназной активности сыворотки крови. Установили, что анксиолитическое действие Селанка сравнимо с действием бензодиазепинового транквилизатора медазепам. В отличие от медазепам Селанк оказывает также антиастеническое и психостимулирующее действие. Клинико-биологическое исследование показало, что у больных ГТР и неврастений наблюдается пониженный уровень  $t_{1/2}$  лейэнкефалина в сыворотке крови, который коррелирует с длительностью заболевания и выраженностью ряда симптомов, отражающих проявления тревоги, астении, а также вегетативных расстройств. В результате лечения Селанком происходит увеличение уровня этого вещества (преимущественно у больных ГТР) и усиление его положительной корреляции с уровнем тревоги.

**В**НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН и Институте молекулярной генетики РАН было создано оригинальное соединение Селанк (тре-лиз-про-арг-про-гли-пролин) — синтетический аналог тафцина. Селанк обладает анксиолитическим действием со стимулирующим компонентом и высокой эффективностью при простых по структуре тревожных и тревожно-астенических расстройствах. В исследованиях, проведенных в Научном центре психического здоровья РАМН, обнаружена способность Селанка ингибировать энкефалиндеградирующие ферменты (6, 9). В подтверждение этого можно привести факты о снижении ингибиторами ферментов, гидролизующих лей-энкефалин тревожности у животных (41).

Целью настоящего клинико-биологического исследования, проводимого в рамках мультицентрового клинического изучения Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР)

и неврастении, показатели клинической эффективности препарата сопоставлялись с характеристиками его влияния на скорость гидролиза лей-энкефалина в сыворотке крови больных.

## Материал и методы

В соответствии с данными о наличии у Селанка анксиолитического действия со стимулирующим компонентом и о его эффективности при простых тревожных и тревожно-астенических расстройствах (14) представлялось адекватным изучение терапевтического действия Селанка у больных с ГТР и неврастений соответственно по МКБ-10 рубрики F41.1 и F48.0. В качестве препарата сравнения применялся медазепам. **В исследование были включены 62 человека: мужчины (13) и женщины (49) в возрасте от 18 до 55 лет** (средний возраст —  $38,6 \pm 9,1$  года) с выраженностью тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А) более 8 баллов. 30 человек с ГТР и 32 — с неврастений. Про-

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность тревожных расстройств в популяции весьма значительна (от 5 до 15%) (26, 28, 43). Спектр их проявлений весьма широк — от преморбидных и обусловленных эмоциональным стрессом нарушений невротического уровня до выраженных психотических состояний. Наиболее часто в лечебной практике используются бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако они вызывают ряд нежелательных (гипноседативных, миорелаксирующих) и побочных (амнезия, синдром отмены, зависимость) эффектов (1, 4, 21). Антидепрессанты и препараты других групп, назначаемые для купирования тревоги не оказывают быстрого действия и обладают нежелательным действием, обусловленным холинолитическим, адрен- и серотонинергическим механизмами (12). Поэтому задача создания избирательных анксиолитиков является одной из наиболее важных в фармакологии.

\* Статья представлена в сокращенном варианте

должительность заболевания у больных с ГТР и неврастений составила соответственно  $12,0 \pm 10,0$  и  $15,9 \pm 23,0$  месяцев. Все больные подписали информированное согласие на лечение и обследование. Селанк был назначен 42 пациентам, медазепам — 20.

«Селанк 0,15%» использовался в суточной дозе (36 капель - 2,7 мг), разделенной на три приема. Медазепам использовался в таблетированной лекарственной форме в общепринятой суточной терапевтической дозе 30 мг, разделенной на три приема (по 1 таблетке 3 раза в день).

### Схема проведения исследования

После подписания информированного согласия проводилось обследование пациентов на соответствие критериям включения/исключения, тестирование при помощи HAM-D 34 для исключения из выборки больных с депрессивными нарушениями.

Для изучения влияния препарата на соматическое состояние больных на скрининговом этапе и после окончания приема исследуемого препарата оценивались общие анализы крови и мочи, ЭКГ. Дополнительные заборы крови производились до начала и по завершении лечения для определения общей энкефалиназной активности сыворотки крови. **Определение активности энкефалиндеградирующих ферментов (энкефалиназ)** проводилось *in vitro* в сыворотке крови больных по скорости гидролиза равномерно меченного тритием [G3H]-лей-энкефалина, синтезированного по методу (7), с использованием тонкослойной хроматографии для разделения продуктов реакции и с последующим количественным определением его радиоактивных фрагментов (25). Известно, что гидролиз энкефалина в крови происходит по всем пептидным связям и катализируется рядом ферментов. Суммарную активность этих ферментов определяли при малых концентрациях [G3H]-лей-энкефалина (150 нМ), соответствующих начальному участку кривой Михаэлиса-Ментен, построенной ранее для данной ферментативной реакции (25). В этих условиях оцениваемый параметр — время полупревращения энкефалина ( $t_{1/2}$ ) — не зависит от концентрации введенного *in*

*vitro* субстрата и отражает реальную скорость гидролиза лей-энкефалина в крови.

Для оценки динамики состояния пациентов на этапе курсовой терапии использовались методики: шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» (2), позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики и характеристике психотропного действия препаратов, шкала HAM-A, объективная и валидизированная методика, позволяющая провести количественную оценку степени выраженности тревоги (33), шкала самооценки тревоги Цунга (ASRS Zung), предназначенная для динамической оценки индекса тревоги в процессе психофармакотерапии (46), шкала общего клинического впечатления (CGI) (27, 40), 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.

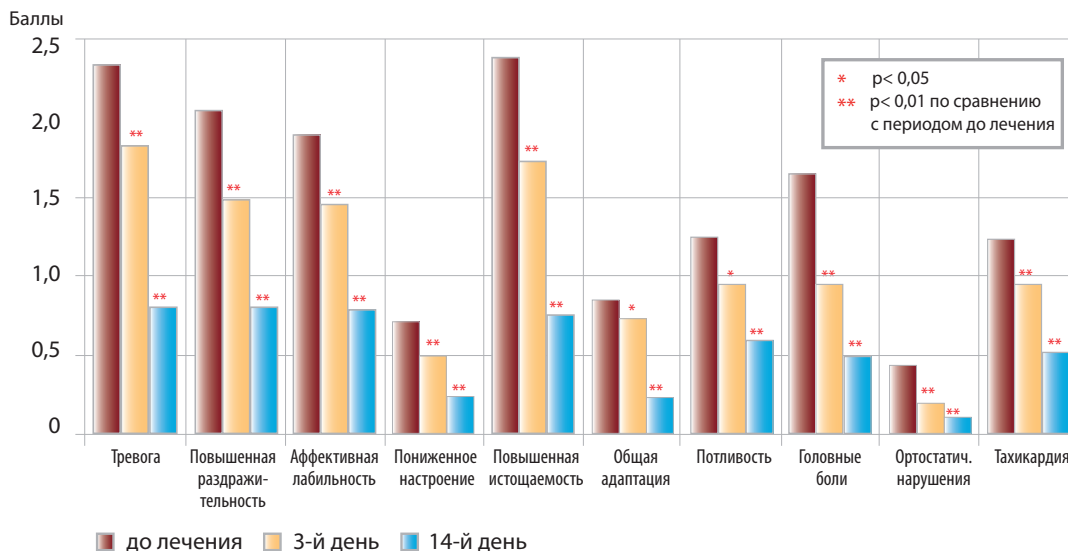
Демографические показатели анализировались при помощи методов описательной статистики. Для оценки групповых различий фоновых показателей использовался критерий Манна-Уитни. Изучение динамики состояния проводилось при помощи критерия Уилкоксона. Для оценки корреляций непараметрических данных применяли коэффициент корреляции Спирмана ( $r$ ). Статистические расчеты производились при помощи программ Microsoft Excel, Statistica v. 6.0.

### Результаты и обсуждение

Отчетливое улучшение состояния большинства больных при терапии Селанком отмечалось уже с первых дней лечения. Оно проявлялось в достоверной редукции тревоги, повышенной истощаемости, апатии, эмоционально-гиперестетических расстройств,

График 1

Динамика показателей ШОВС у больных с ГТР и неврастений при терапии Селанком



Таким образом, у пациентов с ГТР и неврастений вне зависимости от доминирования расстройств астенического или тревожно-полюса клиническое действие Селанка разворачивалось быстро в виде значимой редукции большинства психопатологических проявлений уже на 1-й неделе терапии.

ситуационно-мотивированного характера настроения, гипотимии, нарушений ночного сна и соматизированных компонентов тревоги — головные боли напряжения и боли в теле (см. график 1). С 7-го дня наблюдалось также статистически значимое уменьшение сонливости.

При более детальном клинико-фармакологическом анализе темпов развития терапевтических сдвигов было выявлено два варианта динамики состояния: у 17 (40,5%) больных наблюдалось критическое улучшение состояния, у 25 (59,5%) — терапевтическая динамика определялась литическим улучшением. Аналогичные индивидуальные различия в действии Селанка были отмечены в ранее проведенных исследованиях и, вероятно, являются характерными для этого препарата (14).

**Критическое изменение состояния** несколько чаще наблюдалось у больных неврастенией (7 пациентов с ГТР, 10 — с неврастенией) и характеризовалось очень быстрой редукцией практически всей симптоматики после первых приемов препарата (на 1—2-й день), при этом практически невозможно было выделить последовательность изменений. У этих больных уже к 3-му дню полностью исчезали беспокойство по незначительным поводам, ощущение внутренней тревоги, фиксация на психотравмирующей ситуации, необоснованные опасения за судьбу близких, ощущение беспокойства по незначительным поводам, одновременно редуцировались астенические проявления, гипотимия, дневная сонливость, отмечался прилив бодрости, повышалась активность, работоспособность, выносливость при физических и интеллектуальных нагрузках.

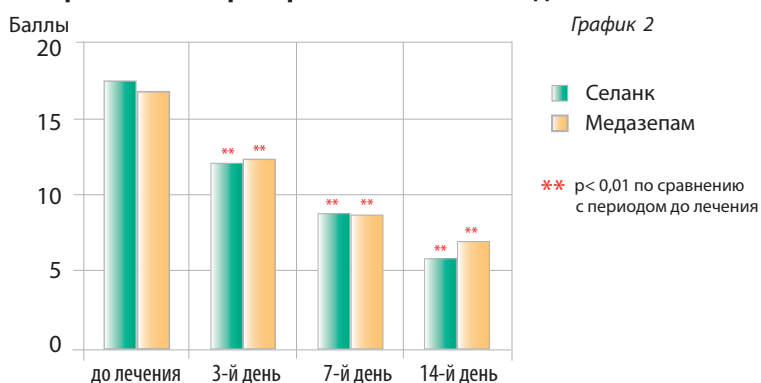
**При литическом улучшении состояния** положительная динамика начинала проявляться обычно с 3-го дня терапии, но эти изменения касались не всей совокупности расстройств, а отдельных симптомов. У больных с ГТР это чаще была тревога, расстройства сна и головные боли, с неврастенией — слабость, утомляемость, аффективная лабильность, дневная сонливость.

При терапии медазепамом больных с ГТР и неврастенией отмечалось статистически значимое уменьшение тревоги, эмоционально-гиперестетических расстройств и нарушений сна. Динамика показателей тревоги по шкалам НАМ-А и самооценки тревоги Цунга при курсовой терапии Селанком и медазепамом больных с ГТР и неврастенией свидетельствует о наличии у препаратов сопоставимого по выраженности анксиолитического эффекта.

**Побочные явления Селанка возникали в единичных случаях и были непродолжительными.** Лишь у 3 больных развившиеся побочные явления можно было связать с действием Селанка, у остальных это было маловероятным. После прекращения приема Селанка отсутствовал синдром отмены и проявлений лекарственной зависимости.

**Переносимость медазепамом оказалась хуже:** у 65% пациентов отмечались нежелательные явления разной степени выраженности (головокружения, тошнота, сухость во рту, мышечная слабость и сонливость). Среди них доминировали гипноседативные эффекты и миоре-

### Динамика показателей по шкале НАМ-А у больных с ГТР и неврастенией при лечении препаратами Селанк и Медазепам



При сравнительном анализе установлено отсутствие принципиальных различий общей терапевтической эффективности Селанка и медазепамом. Сравнение эффективности Селанка и медазепамом по всей группе исследованных больных с ГТР и неврастенией по данным показателей шкалы общего клинического впечатления не выявило достоверных различий.

лаксантное действие, которые имели тенденцию нарастать с течением времени. К моменту окончания исследования у 45% пациентов нежелательные явления существенно влияли на их состояние.

### Исследование энкефалиназной активности сыворотки крови больных ГТР и неврастенией при терапии Селанком и медазепамом.

Оценка скорости гидролиза меченого лей-энкефалина в сыворотке крови больных *in vitro* показала, что до начала лечения значение  $t_{1/2}$  этого пептида у больных с ГТР составило  $2,0 \pm 0,2$  мин ( $n=30$ ), неврастенией —  $2,3 \pm 0,2$  мин ( $n=20$ ), что достоверно ниже, чем у здоровых доноров ( $3,1 \pm 0,3$  мин) 5. Исходное значение  $t_{1/2}$  лей-энкефалина коррелировало с длительностью заболевания ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ,  $n=49$ ) и некоторыми показателями ШОВС. При общегрупповом анализе выявлены положительные корреляции с повышенной раздражительностью, истощаемостью, гиперестезией, локализованными витальными ощущениями и вегетативными расстройствами. При рассмотрении отдельно групп больных с ГТР и неврастенией корреляционные связи изменялись, появлялись дополнительные корреляции между  $t_{1/2}$  и выраженностью тревоги, усилилась связь с вегетативными нарушениями, при этом не определялось корреляции  $t_{1/2}$  с астеническими расстройствами. У больных неврастенией, кроме того, возникает корреляция  $t_{1/2}$  с аффективной лабильностью, локализованными витальными ощущениями, а у больных с ГТР — отрицательная корреляция с суточными колебаниями настроения.

**На основании полученных данных можно предположить, что эффект Селанка связан с активацией опиоидной системы, усилением ее защитной роли в условиях повышенного уровня тревоги. В результате лечения медазепамом не обнаружено подобной зависимости.**

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что  $t_{1/2}$  лей-энкефалина в сыворотке крови больных с ГТР и неврастений с проявлениями в клинической картине тревожных расстройств снижено по сравнению со здоровыми донорами и коррелирует с длительностью заболевания. В результате лечения Селанком происходит увеличение этого параметра у больных ГТР. Обнаружена положительная корреляция между исследованным биологическим параметром и выраженностью ряда симптомов, отражающих проявления тревоги, астении, гипотимии, а также вегетативных нарушений. В результате лечения Селанком корреляция с симптомами тревоги усиливается. Полученные результаты позволяют полагать, что обнаруженные корреляции отражают

физиологические соотношения между уровнем тревожности и активностью системы регуляторных пептидов, выполняющих гомеостатические функции как на периферии, так и в ЦНС.

**Таким образом, клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность Селанка при терапии больных ГТР и неврастений. Помимо анксиолитического эффекта, сопоставимого с действием медазепам, Селанк также оказывает антиастенический и психостимулирующий. Установлено, что один из возможных механизмов терапевтического эффекта Селанка опосредован системой регуляторных пептидов и связан со снижением активности ферментов, участвующих в деградации эндогенных опиоидных пептидов энкефалинов.**

## Литература

- Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов.—М.: Медицина, 1973.
- Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами.— М.: 1984.
- Ашмарин И.П., Стукалов П.В., Ещенко Н.Д. Биохимия мозга.— Ст-Петербург: 1999.
- Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия невротических расстройств.— М.: Медицина, 1987.
- Зозуля А.А., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. Ингибирующий эффект Селанка на активность энкефалиндеградирующих ферментов как один из возможных механизмов его анксиолитического действия. Бюлл экпер биол 2001; 131:4:376-378.
- Золотарев Ю.А., Соколов О.Ю., Кост Н.В. и др. Использование равномерно меченного тритием лей-энкефалина в исследовании ингибирующего действия Селанка на отдельные группы энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови. Биоорг хим, 2004; 30:234-240.
- Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В. и др. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодegradации in vivo и in vitro. Биоорг хим, 2006; 32:2:80-88.
- Коллек Л.Г., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Генетическая зависимость психотропных эффектов оригинального пептидного антагониста центральных холинорецепторов. Мед. ген. 2005; 4:5:206-207.
- Кост Н.В., Соколов О.Ю., Габаева М.В. и др. Ингибирующее действие Семакса и Селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека. Биоорг хим, 2001; 27:3:180-183
- Кост Н.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю. и др. Биологические основы индивидуальной вариабельности анксиолитического действия опиоидов. Вестн РАМН 2007; 3:24-33.
- Мешавкин В.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. Блокируемый налоксоном депримирующий эффект анксиолитика Селанка на индуцированные введением апоморфина поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы. Бюлл эксп биол, 2006; 142:11:545-548.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии.— М.: Восток, 1996.
- Незнамов Г.Г. Клинико-фармакологический анализ действия сочетаний психотропных препаратов у больных с пограничными состояниями. // В кн.: Новое в терапии и организации помощи больным с пограничными нервно-психическими расстройствами.— М.: 1986; 46-50.
- Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Бочкарев В.К. и др. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата Селанк в качестве анксиолитического средства. Психиатрия, 2003; 4:28-36.
- Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол. // Невропатолог и психиатр, 2005; 105:4:35-40.
- Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Результаты клинического исследования нового пептидного препарата ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами. // Психиатр и психофармакотер (в печати)
- Один В.И., Беликова Т.В., Пушкова Е.С., Барр Н.А. Сахарный диабет у пожилых людей: геропротективные и антидиабетические свойства пептида, индуцирующего дельта сон. Успехи геронтол, 2004; 15:101-114.
- Середенин С.Б., Козловская М.М., Семёнова Т.П. и др. Особенности анксиолитического действия гафцина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы. Экспер и клин фармакол, 1995; 58:6:3-6.
- Середенин С.Б., Козловская М.М., Щербак 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.-фарм. журн. 1996; 30:5:12-14.
- Середенин С.Б., Козловская М.М., Бледнов Ю.А. и др. Изучение противотре-
- возного действия аналога эндогенного пептида гафтсина на инбредных мышцах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. // Высшая нервная деятельность, 1998; 48:1: 153-160.
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике.— М.: МИА, 2004.
- Середенин С.Б. Фармакология тревожно-стрессовых расстройств. Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 13-й.— М.: 2006; 242-263.
- Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике.— М.: Наука 2007
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Ефремова Н.М. и др. Применение препарата нейропептидной природы семакса в первые часы и дни острого церебрального инсульта: Методические рекомендации.— М.: 2003.
- Соколов О.Ю., Габаева М.В., Гуревич К.Г. и др. Определение общей энкефалиназной активности плазмы крови человека. Нейрохимия, 2000; 17:2:150-156
- Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology. Washington-London: American Psychiatric Press 1995
- Angst J., Arnreim R., Stabl M. et al. Int Clin Psychopharmacol, 1996; 2:3:3-7.
- Baiter M.B., Levine J., Manheimer D.I. Cross-national study of the extent of antianxiety. Sedative drug use. N Eng J Med 1974; 290:769-774
- Barr A.M., Kinney J.W., Hill M.N. et al. A novel, systemically active, selective galanin receptor type-3 ligand exhibits antidepressant-like activity in preclinical tests. Neurosci Lett, 2006; 405:1-2:111-115.
- Comings D., Dietz G., Blake H., Muhleman D. et al. Association of neutral endopeptidase (MME) gene with anxiety. Psychiatr Genet, 2000; 20:2:91-94
- Fehm H.L., Perras B., Smolnik R. et al. Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: A novel approach to neuropharmacology? Eur J Pharmacol 2000; 405:43-54.
- Griebel G. Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? Pharmacol Ther, 1999; 82:1:1-61.
- Hamilton M. The assesment of anxiety states by rating. Br Soc Med Psychol, 1959; 32:50-55.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol, 1967; 6:278-296.
- Hebb A.L., Zacharko R.M. Central D-Ala2-Met5-enkephalinamide mu/delta-opioid receptor activation reverses the anxiogenic-like properties of cholecystokinin on locomotor and rearing activity in CD-1 mice. Brain Res, 2003; 970:1-2:9-19.
- Hukfelt T., Bartfai T., Bloom F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery. Lancet Neurol, 2003; 2:463-472.
- Holsboer F. The role of peptides in treatment of psychiatric disorders. J Neural Transm, 2003; 64:Suppl:17-34.
- Kastin AL, Pan W, Maness L.M., Banks W.A. Peptides crossing the blood-brain barrier: Some unusual observations. Brain Res, 1999; 848:96-100.
- Kirsch P., Esslinger C., Chen Q. et al. Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. J Neurosci, 2005; 25:49:11489-11493.
- National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression. Ed. W.Guyo. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville. Maryland, 1976; 217-222.
- Nieto M.M., Guen S.L., Kieffer B.L. et al. Physiological control of emotion-related behaviors by endogenous enkephalins involves essentially the delta opioid receptors. Neuroscience, 2005; 135:2:305-313.
- Rubio-Aliaga I., Daniel H. Mammalian peptide transporters as targets for drug discovery. Trends Pharmacol Sci, 2002; 23:434-440.
- Stahl S.M. Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, 2002.
- Stephen C., Heinrichs Ph.D., Errol B. et al. Neuropsychopharmacology, 2002; 27:194-202.
- Xu Y.L., Reinscheid R.K., Huitron-Resendiz S. et al. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. Neuron, 2004; 43:4:487-497
- Zung W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders. Psychosomatics, 1971; 12:371-379.