

СТРЕССОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПЕРСЕН® ФОРТЕ

О. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
E-mail: ovvorobeva@mail.ru

Представлены результаты крупномасштабного открытого исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата Персен® форте для купирования у находящихся под наблюдением 6300 врачей (неврологов и терапевтов) 50 650 пациентов лечебных учреждений амбулаторного звена состояний, ассоциированных с острым и хроническим психосоциальным стрессом. После двухнедельного лечения препаратом Персен® форте значительное улучшение самочувствия отметили 87% пациентов с симптомами хронического стресса и 63% – с симптомами острого стресса. 87% респондентов-мужчин и 89% респондентов-женщин указали на отличную и хорошую переносимость препарата Персен® форте.

Ключевые слова: психосоциальный стресс, острые и затяжные реакции на стресс, нервная возбудимость, раздражительность, нарушения сна, экстракт валерианы, Персен® форте.

Стресс играет значительную роль в развитии психогенных и органических заболеваний, что подтверждено многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Повторяющиеся психотравмирующие ситуации, отличающиеся высокой личностной значимостью, коррелируют с частотой психических расстройств, в первую очередь – тревожного спектра. На протяжении последнего столетия связь между стрессом и нейробиологическими изменениями, приводящими к психическим расстройствам и соматическим нарушениям, активно изучается. Классические работы Г. Селье (1936, 1950) убедительно доказали, что любой стресс воздействует на физиологические процессы и биохимические реакции на клеточном уровне.

Открытием этого и последующих периодов было доказательство решающей роли в развитии стрессовых реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В ответ на стресс из гипоталамуса выделяется кортикотропин-релизинг фактор, который стимулирует переднюю долю гипофиза, где начинается усиленно синтезироваться адреноректорный гормон (АКТГ). АКТГ в свою очередь стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры надпочечников. Симпатическая нервная система активируется при всех формах стресса; из мозгового вещества надпочечников выделяется в кровь адреналин, который служит активным стимулятором секреции АКТГ гипофизом и усиливает действие других механизмов, активирующих функцию гипофиза при стрессе. Эти механизмы обеспечивают повышение уровня нервной возбудимости и раздражительности, что сигнализирует об опасности, связанной со стрессорным событием. Именно симптомы нервной возбудимости и раздражительности субъективно осознаются индивидуумом как стресс. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковая система регулируется по механизму обратной связи. Глюкокортикоидные рецепторы передней доли гипофиза играют ключевую роль в торможении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и дальнейшей секреции глюкокортикоидов в условиях стресса.

Предположительно поломка обратного механизма торможения секреции глюкокортикоидов ведет к затяжным психофизиологическим реакциям на стресс, как правило, тревожного спектра, а интенсивный и длительный эмоциональный стресс, действуя на систему кора головного мозга–гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, вызывает длительную АКТГ-стимуляцию, истощение коры надпочечников.

Длительная гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может наблюдаться при хроническом стрессе. Например, в условиях неконтролируемого затяжного стресса у здоровых добровольцев наблюдается повышение плазменных концентраций норадреналина и АКТГ. Современное общество особенно уязвимо к стрессу из-за быстрого темпа жизни, обилия информации, требований высокой продуктивности, эффективности, постоянной конкуренции, снижения доли тяжелого физического труда, недостатка времени и возможности для отдыха и восстановления, роста нагрузки на нервную систему, психического переутомления.

Затяжные симптомы повышенной нервной возбудимости и раздражительности, выходящие за рамки ожидаемых реакций на стресс, приводят к нарушению адаптивных возможностей. К сожалению, наличие у пациента отдельных подобных симптомов, связанных со стрессом, не рассматривается им и его окружением как патологическое состояние и как повод для обращения за медицинской помощью. Действительно, грань между «нормальным» ответом на стресс и патологическим расстройством часто весьма размыта, и человеку трудно понять, когда ему необходима профессиональная помощь. Субсиндромально выраженные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелечеными, оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациента и его окружения. То есть такие субтревожные состояния, как повышенная нервная возбудимость и раздражительность, таят в себе потенциальную опасность. Между тем без лечения симптомы стресса могут персистировать, часто утяжеляясь и достигая степени развернутых тревожных синдромов, которые могут осложниться депрессией и другими психическими заболеваниями.

По крайней мере следует обратиться к врачу, когда беспокойство по поводу обыденных событий не поддается контролю (например, если помимо нервозности, суетливости, нарушения концентрации внимания, раздражительности, наблюдаются нарушение сна, головокружение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость, головная боль, озноб и другие симптомы вегетативной дисфункции).

В случаях, когда связанные со стрессом болезненные симптомы нарушают привычное функционирование (затруднены профессиональная деятельность и социальное взаимодействие), это состояние уже классифицируют не как затяжную психофизиологическую реакцию, а как расстройство адаптации. Последнее длится не более 6 мес. Если симптомы сохраняются дольше, диагноз расстройства адаптации пересматривают. Таким образом, стресс может вызвать континуум психопатологических состояний с усугублением симптоматики. Своевременное распознавание и лечение затяжной психофизиологической реакции на стресс позволяет снизить заболеваемость развернутыми психопатологическими синдромами.

К сожалению, основанных на принципах доказательной медицины исследований, посвященных лечению острых и затяжных психофизиологических реакций на стресс, практически не проводилось. Поэтому терапия этих состояний в большой степени эмпирическая.

Традиционно пациенты самостоятельно или по совету врача для купирования симптомов, ассоциированных со стрессом, в качестве препарата 1-го ряда используют экстракт валерианы, который дает седативный, гипнотический и легкий антиконвульсивный эффекты. Двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования демонстрируют, что валериана улучшает качество сна, увеличивает его продолжительность и уменьшает период засыпания [2, 5]. Влияние валерианы на структуру сна развивается спустя 2 нед после приема препарата, однократный прием валерианы не вызывает изменения структуры сна [2]. Гипнотическое воздействие валерианы на сон более очевидно у лиц, страдающих инсомнией, чем у здоровых. Эти свойства валерианы позволяют широко использовать ее у лиц с активным образом жизни, в том числе выполняющих оперативную работу и управляющих транспортом. Мягкий гипнотический эффект валерианы позволяет применять ее для купирования неглубоких инсомнических расстройств, вызванных стрессом.

Контролируемые исследования противотревожного эффекта валерианы проводили на разных моделях, в том числе на модели генерализованного тревожного расстройства. Клиницистам хорошо известен вегетотропный эффект валерианы, т. е. ее равномерное влияние как на психические, так и на соматические (вегетативные) симптомы стресса и тревоги.

Нейробиологические механизмы эффектов валерианы включают в себя агонистическое влияние на А1-аденозиновые рецепторы [6], бензодиазепиновые рецепторы [3] и потенцирование ГАМК-ергической трансмиссии благодаря облегчению выброса гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ингибции обратного захвата ГАМК [3, 4]. Многими клиническими и экспериментальными исследованиями подтверждено, что основным механизмом действия валерианы является потенцирование ГАМК-ергической медиации, что дает основание предполагать ее нейропротективный эффект. Тестирование эффектов валерианы на гиппокампальной клеточной культуре мышей показало ее отчетливый протективный эффект. Нейропротективный эффект валерианы можно рассматривать как новую возможность защиты мозга от стрессорных воздействий.

Клинический опыт показывает, что особенно эффективны препараты, содержащие валериану и дополнительные фитоэкстракты, усиливающие анксиолитический эффект валерианы. Широкое применение нашел препарат Персен® форте, который помимо экстракта валерианы содержит экстракты Melissa и мяты, что усиливает анксиолитический эффект валерианы и добавляет к нему спазмолитическое действие. Персен® форте содержит 125 мг экстракта валерианы в капсуле против 50 мг в обычной форме, благодаря чему обеспечивается высокий и быстрый анксиолитический эффект.

В 2011 г. в 19 городах Российской Федерации было проведено крупномасштабное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Персен® форте для купирования у пациентов лечебных учреждений амбулаторного звена состояний, ассоциированных с острым и хроническим психосоциальным стрессом.

Основные параметры наблюдения:

- показатели оценки врачом динамики состояния пациента при приеме препарата Персен® форте;
- показатели оценки пациентом изменений в его состоянии после приема препарата Персен® форте.

В исследование были включены 50 650 пациентов, находящихся под наблюдением 6300 врачей (терапевтов или неврологов) в амбулаторном звене медицинской помощи в 19 городах РФ: Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Самаре, Воронеже, Ростове-на-Дону, Краснодаре, Красноярске, Иркутске, Тюмени, Владивостоке, Хабаровске, Екатеринбурге, Челябинске, Новосибирске, Уфе, Перми, Казани, Волгограде. Для проведения исследования целенаправленно выбирали самые промышленно развитые города, характеризующиеся высоким уровнем психосоциального стресса у населения, что объясняет высокую концентрацию тревожных состояний и как следствие – высокую обращаемость за помощью к врачам-специалистам. Необходимым условием участия лечебного учреждения в исследовании было наличие врачей, имеющих опыт применения препарата Персен® форте.

Основным критерием включения пациента в исследование было активное предъявление как минимум 1 из 3 связанных со стрессовыми событиями жалоб: повышенная нервная возбудимость, раздражительность, нарушение качества сна (беспокойный, прерывистый сон, сложности с засыпанием). В зависимости от длительности данных симптомов и характеристик стрессовых событий пациентов включали в 2 группы. Первую группу составили пациенты с симптомами острого стресса, которые испытывали транзиторные симптомы (нервная возбудимость, раздражительность, нарушение сна). Указанные симптомы возникали под влиянием событий в профессиональной или социальной жизни, субъективно расценивавшихся пациентами как стрессовые. Несмотря на кратковременность симптомов, по мнению пациентов, они негативно влияли на качество жизни, в связи с чем пациенты предпочитали пользоваться Персен® форте.

Во 2-ю группу вошли пациенты с симптомами хронического стресса. Они испытывали подобные симптомы дольше (как минимум 2 нед) и считали, что повышенная нервная возбудимость, раздражительность, нарушение качества сна развились у них после воздействия длительного (хронического) психосоциального стресса, и для их купирования принимали Персен® форте.

Длительность приема препарата Персен® форте в данном наблюдении составляла не менее 2 нед.

Основным методом исследования было анкетирование врачей и пациентов. Анкетирование проводили как полноценное социологическое наблюдение с построением выборки и применением инструмента анкетирования – анкеты для

Динамика (в %) состояния пациентов на фоне приема препарата Персен® форте

Пациенты	Значительное улучшение	Улучшение	Без изменений
С симптомами хронического стресса	87	12	1
С симптомами острого стресса	63	24	13

Примечание. Показатели являются средними для исследованных территориальных единиц.

врача и анкеты для пациента. Во всех 19 городах использовали стандартные анкеты. Всего было получено и обработано около 6300 анкет для врачей и 50 650 — для пациентов; общее число опрошенных — 56 950.

Влияние препарата Персен® форте на состояние пациентов с проявлениями острого и хронического стресса с позиций врача и пациента оценивали на основании анализа ответов на следующие вопросы:

- в анкетах врачей:
 - характер изменений состояния пациентов с острым стрессом (7 градаций: от значительного улучшения до значительного ухудшения);
 - характер изменений состояния пациентов с хроническим стрессом (7 градаций: от значительного улучшения до значительного ухудшения);
- в анкетах пациентов:
 - изменение состояния пациентов с хроническим стрессом при приеме препарата Персен® форте (4 градации: от «мое состояние значительно улучшилось» до «мое состояние ухудшилось»);
 - изменение состояния пациентов с острым стрессом при приеме препарата Персен® форте (4 градации: от «мое состояние значительно улучшилось» до «мое состояние ухудшилось»).

Кроме того, на основании анализа ответов пациентов на просьбу: «Оцените переносимость препарата Персен® форте» (4 градации: от «отлично» до «плохо»), делалось заключение о переносимости препарата.

Анализ результатов анкетирования проводился в строгом соответствии с протоколом и методикой. Поскольку генеральная совокупность выборки не являлась однородной, для повышения достоверности результатов показатели, сформированные на основании ответов респондентов-врачей, считали основными, так как их ответы основаны на строго научных наблюдениях и отражают динамику состояния пациентов при приеме препарата Персен® форте. Показатели, сформированные на основании анализа ответов респондентов-пациентов, считали контрольными. Ввиду масштабности выборки и общей проблематики анкетирования погрешность полученных результатов крайне мала — менее 0,7%.

Было обработано 50 650 анкет респондентов-пациентов (43% мужчин и 57% женщин), возраст пациентов составил от 30 до 55 лет.

Клиницисты традиционно рассматривают жалобу на повышенную нервную возбудимость и(или) раздражительность как маркер низкого уровня стрессодоступности пациента. Настоящее исследование также показало, что чаще всего пациенты, расценивающие свое состояние как болезненную реакцию на острый стресс, жаловались на приступы нервной возбудимости — их отметили 72% респондентов, включенных в группу с симптомами острого стресса. Из числа пациентов, находившихся в состоянии хронического стресса, отметили у себя повышенную нервную возбудимость и нарушение качества сна 60%.

Динамика состояния пациентов на фоне приема Персен® форте по данным анкет врачей представлена в таблице. В целом положительная динамика наблюдалась у 99% пациентов с симптомами хронического стресса и у 87% — с симптомами острого стресса.

Анализ динамики состояния пациентов с проявлениями хронического и острого стресса на фоне приема препарата Персен® форте по регионам выявил незначительные отличия от суммарных показателей.

При ответе на ключевые вопросы анкеты об изменении состояния на фоне приема Персен® форте более 70% пациентов отметили субъективное улучшение состояния (согласно суммарному показателю). Подавляющее большинство пациентов (83%), причисливших себя к 1-й группе (состояние острого стресса), отметили значительное улучшение состояния. Более того, в исследованиях, оценивающих скорость эффекта Персен® форте в отношении симптомов острого стресса, показано, что симптомы регрессируют уже в течение 1-го часа после приема препарата [1]. Во 2-й группе (состояние хронического стресса) 57,6% пациентов отметили значительное улучшение, 42% — улучшение и только 0,4% указали, что их состояние не изменилось. Представленные данные наглядно демонстрируют положительное влияние препарата Персен® форте на состояние пациентов, находящихся в состоянии как хронического, так и острого стресса.

Отметим, что при анкетировании 87% респондентов-мужчин и 89% респондентов-женщин указали на отличную и хорошую переносимость препарата Персен® форте.

Проведенное крупномасштабное исследование убедительно показало эффективность Персен® форте в купировании тревожных симптомов, ассоциированных с острым и хроническим психосоциальным стрессом. Крайне важно то, что подавляющее большинство пациентов указали на нормализацию общего самочувствия. Прекрасная субъективная оценка переносимости Персен® форте, продемонстрированная в данном исследовании, позволяет рассматривать Персен® форте как препарат с весьма благоприятным спектром переносимости.

Литература

1. Воробьева О. В., Рябокони И. В. Открытое наблюдательное исследование стрессопротективной эффективности препарата Персен // РМЖ. — 2011; 19 (15): 979–984.
2. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // Pharmacopsychiatry. — 2000; 33: 47–53.
3. Ortiz J., Nieves-Natal J., Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release // Neurochem Res. — 1999; 24: 1373–1378.
4. Santos M., Ferreira F., Cunha A. et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract — involvement of the GABA carrier // Arch. Int. Pharmacodyn. — 1994; 327: 220–231.
5. Schulz H., Stolz C., Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study // Pharmacopsychiatry. — 1994; 27: 147–151.
6. Schumacher B., Scholle S., Holz J. et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. // J. Nat. Prod. — 2002; 65: 1479–1485.

STRESS-PROTECTIVE EFFICACY OF PERSEN® FORTE

Professor O. Vorobyeva, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper presents the results of a large-scale open-label trial to evaluate the efficacy and safety of Persen® forte in arresting the conditions associated with acute and chronic psychosocial stress in 50 650 health care facility outpatients followed-up by 6300 physicians (neurologists and therapists). After two-week Persen® forte therapy, a considerable improvement was reported by 87 and 63% of patients with symptoms of chronic and acute stress, respectively. Persen® forte was excellently and well tolerated by 87 and 89% of male and female respondents, respectively.

Key words: psychosocial stress; acute and chronic stress responses; nervous excitability; irritability; sleep disorders; valerian extract; Persen® forte.