РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 709 013**(13) **C1**

(51) МПК
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***A61K 38/05** (2019.08); **A61P 25/22** (2019.08); **A61K 9/20** (2019.08); **A61K 2123/00** (2019.08)*

(21)(22) Заявка: **2018136817, 19.10.2018**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.10.2018

Дата регистрации:
13.12.2019

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **19.10.2018**

(45) Опубликовано: **13.12.2019** Бюл. № **35**

Адрес для переписки:
125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"

(72) Автор(ы):
Незнамов Григорий Георгиевич (RU),
Середенин Сергей Борисович (RU),
Дорофеева Ольга Анатольевна (RU),
Метлина Марианна Вячеславовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **СОЛОВЬЁВА И.К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра. "РМЖ" N5 от 18.03.2006 с.385 [он лайн] [найдено 21.10.2019] (найдено из интернет: www.rmj.ru). RU 2227144 C2, 20.04.2004. RU 2646604 C2, 06.03.2018. US 2010/0210564 A1, 19.08.2010. АЛЕКСЕЕВ К.В. и др. Создание и фармакологическое исследование пеллет с ГБ-115 анксиолитического действия.** (см. прод.)

(54) Применение амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (ГБ-115) в качестве средства, обладающего анксиолитическими свойствами с активирующим компонентом

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к психиатрии, клинической психофармакологии и психофармакотерапии. Предложено применение анксиолитика амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана, дипептидного аналога холецистокинина (ГБ-115) в качестве средства, обладающего анксиолитическими свойствами с активирующим компонентом. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, не вызывая нежелательных побочных эффектов, характерных для анксиолитических средств с седативным действием и препаратов с психостимулирующей активностью. 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):
Фундаментальные исследования. 2014 N12 (часть 5) с.990-993 [он лайн] [найдено 21.10.2019] (найдено из интернет: fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36263).

RU 2709013 C1

RU 2709013 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 709 013**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 38/05 *(2019.08);* ***A61P 25/22*** *(2019.08);* ***A61K 9/20*** *(2019.08);* ***A61K 2123/00*** *(2019.08)*

(21)(22) Application: **2018136817, 19.10.2018**

(24) Effective date for property rights:
19.10.2018

Registration date:
13.12.2019

Priority:
(22) Date of filing: **19.10.2018**

(45) Date of publication: **13.12.2019** Bull. № **35**

Mail address:
125315, Moskva, ul. Baltijskaya, 8, FGBNU "NII farmakologii imeni V.V. Zakusova"

(72) Inventor(s):
Neznamov Grigorij Georgievich (RU),
Seredenin Sergej Borisovich (RU),
Dorofeeva Olga Anatolevna (RU),
Metlina Marianna Vyacheslavovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe nauchnoe uchrezhdenie "Nauchno-issledovatelskij institut farmakologii imeni V.V. Zakusova" (RU)

(54) USE OF AMIDE N-(6-PHENYLHEXANOYL) GLYCYL-L-TRYPTOPHANE (GB-115) AS AN AGENT HAVING ANXIOLYTIC PROPERTIES WITH AN ACTIVATING COMPONENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to psychiatry, clinical psychopharmacology and psychopharmacotherapy. What is presented is the use of anxiolytic amide N-(6-phenylhexanoyl) glycyl-L-tryptophan, a dipeptide analogue of cholecystokinin (GB-115) as an agent possessing anxiolytic properties with an activating component.

EFFECT: preparation is characterized by good tolerance, without causing undesirable by-effects typical for anxiolytic agents with sedative action and preparations with psychostimulating activity.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

RU 2709013 C1

RU 2709013 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к психиатрии, клинической психофармакологии и психофармакотерапии, и касается нового применения анксиолитического препарата амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана, дипептидного аналога холецистокинина (ГБ-115) в качестве средства, обладающего анксиолитическими свойствами с активирующим компонентом.

Анксиолитические средства используются в психиатрии и других областях клинической медицины: неврологии, хирургии, общей терапии, кардиологии, наркологии, дерматологии, педиатрии, геронтологии, онкологии, акушерстве, гинекологии и других, В психиатрической лечебной практике основными показаниями к их применению являются тревожные нарушения, состояния эмоционального напряжения с проявлениями тревоги, страха, повышенной раздражительности и эмоциональной лабильности при различных непсихотических невротических, неврозоподобных, психопатических и психопатоподобных расстройствах [Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных (Руководство для врачей). - М.: Медицина, 1981, 496 с; Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2003. - №3. - с. 94-96.; Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Изд. Наука, 2007, 381 с].

Тревожные нарушения являются одними из наименее специфических, но и широко распространенных проявлений психической патологии, достигающих 6-13,6% и уступающих по распространенности в человеческой популяции только аффективным расстройствам [Чуркин А.А., Касимова Л.Н. Распространенность тревожных и фобических расстройств в популяции крупного промышленного города // Российский психиатрический журнал. 2000. - N 3. - С. 14-21; Baxter A.J., Scott K.M. Vos T., Whiteford H.A. Global prevalence of anxiety disorders; A systematic review and meta-regression // Psychological Medicine. 2013, Vol. 43, 1.5, P. 897-93 0]. Классическим вариантом тревожных состояний является генерализованное тревожное расстройство, клиническая картина которого преимущественно определяется относительно простыми по психопатологической структуре проявлениями тревоги, страха, повышенной раздражительности и эмоциональной неустойчивости, нарушений сна, вегетативных расстройств. Генерализованное тревожное расстройство часто представляет собой начальный этап более сложных по структуре тревожных нарушений, протекающих с фобиями, навязчивостями, паническими и ипохондрическими проявлениями. Являясь относительно неглубоким непсихотическим (невротическим и неврозоподобным) регистром психической патологии, тревожные состояния часто выявляются у лиц трудоспособного возраста, что определяет существенную социальную и экономическую значимость проблемы их адекватной и эффективной терапии [Залуцкая Н.М. Генерализованное тревожное расстройство: от механизмов формирования к рациональной терапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2013. - №3. - с. 99-110].

В современной фармакотерапии генерализованного тревожного расстройства и других различных по генезу и этиологии тревожных нарушений применяются разные психотропные препараты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты, антипсихотические средства, бензодиазепины, различные по спектральным характеристикам и механизмам действия типичные и атипичные анксиолитики и другие [Рекомендации Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического

расстройства Первый Пересмотр B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H. - J. Moller и WFSBP Task Forse on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Posttraumatic Stress Disorders // Современная терапия психических расстройств. - 2012. №1. -с. 31-40].

Использование в терапии тревожных расстройств разных фармакологических агентов связано с вовлечением в их патогенез множества медиаторных систем и изменением активности разных нейротрансмиттеров, таких как ГАМК, серотонин, норадреналин, дофамин, нейропептиды и др. [Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. - Т. 65. - №5. - С. 4-17; Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Изд. Наука, 2007, 381 с; Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А., Механизмы анксиогенеза и терапии тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. - Том 13. - №6. - с. 2-7].

В связи со множеством перспективных мишеней фармакологической регуляции тревоги [Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. - Т. 65. - №5. - с. 4-17; Середенин С.Б. Создание новых анксиолитиков с позиций мультифакториального контроля тревожных реакций. Психофармакология и биол. наркология. 2007. - Т. 7. Спец. вып. Материалы III съезда фармакологов России. Фармакология - практическому здравоохранению. Ч. 2. СПб., С. 1944] в мировой лечебной практике используются существующие, а также создаются новые анксиолитики с разными по механизмам действия и спектру психотропной активности свойствами. При этом классические анксиолитики бензодиазепиновой структуры остаются до настоящего времени наиболее широко применяемыми при тревожных расстройствах. Спектр терапевтического действия бензодиазепинов характеризуется анксиолитическим, снотворным, противосудорожным, амнезирующим, миорелаксантным и седативным действием, что позволяет их применять не только при непсихотических тревожных расстройствах, но и при психогенных психозах, панических состояниях, психомоторном возбуждении. Указанные спектральные характеристики бензодиазепинов делают возможным их эффективное использование и для экстренного купирования острых проявлений таких нарушений. Однако, при лечении генерализованного тревожного расстройства, тревожно-астенических и тревожно-фобических нарушений, наличие у бензодиазепинов гипноседативных и миорелаксантных эффектов является нежелательным, приводит к появлению и усилению астении и снижению терапевтической эффективности. Атипичные анксиолитики (преимущественно небензодиазепиновой структуры) отличаются отсутствием гипноседативного, миорелаксантного компонента и негативного влияния на показатели памяти и внимания в спектре психотропной активности, что позволяет с успехом применять их в терапии тревожных расстройств, в том числе у работоспособного контингента и в амбулаторной практике без нежелательного влияния препаратов на психофизиологические возможности, сохранность когнитивных функций и социальную адаптацию больных [Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Изд. Наука, 2007,381 с].

В спектре действия ряда атипичных анксиолитиков их противотревожное (анксиолитическое) действие сочетается с активирующим компонентом, что позволяет при их применении осуществлять регуляцию тревоги без негативного влияния на показатели работоспособности, социальной адаптации и качества жизни [Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Бочкарев В.К., Середенин С.Б. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол. Экспериментальная и

клиническая фармакология. - 2001. - Т. 64. - №2. - с. 15-19; Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Влияние анксиолитика афобазола на качество жизни больных с тревожными расстройствами // Качественная клиническая практика. - 2016. - №2. - с. 57-63].

Кроме того, применение препаратов, в спектре действия которых противотревожное (анксиолитическое) действие сочетается с активирующим компонентом в виде редукции астенических проявлений, пониженного настроения, повышения уровня бодрствования, психической активности возможно и перспективно при невротических и неврозоподобных расстройствах, в том числе при тех, психопатологическая картина которых включает гипостеническую симптоматику с вялостью, апатией, снижением умственной продуктивности [Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных (Руководство для врачей). - М.: Медицина, 1981, 496 с; Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. - М.: Восток, 1996, 288 с].

В связи с изложенным поиск средств, обладающих анксиолитическим действием с активирующим компонентом, является актуальной задачей медицины.

Предложено применение нового анксиолитика пептидной природы, являющегося низкоафинным блокатором холецистокининовых рецепторов [Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Зайцева Н.И., Колик Л.Г. Замещенные триптофан-содержащие дипептиды с холецистокининонегативной или холецистокининопозитивной активностью. Патент РФ №2227144] в качестве препарата, отличительной особенностью которого является наличие в спектре его действия активирующего компонента при благоприятном профиле безопасности его применения и хорошей переносимости. В экспериментальных и доклинических исследованиях препарата ГБ-115 было установлено наличие в спектре его фармакологической активности анксиолитического эффекта без седативных и миорелаксантных проявлений.

Наличие активирующего компонента анксиолитического эффекта у препарата ГБ-115 было неожиданно выявлено в ходе его пилотного клинического исследования, проводимого по протоколу №КИ 1-2016 «Открытое пилотное клиническое исследование (ИА фаза) эффективности, анксиолитического действия, переносимости и безопасности препарата ГБ-115, таблетки по 1 мг в качестве анксиолитического средства у пациентов с генерализованным тревожным расстройством» по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации №616 от 31.08. 2016 года.

Препарат ГБ-115 применялся у 30 больных с генерализованным тревожным расстройством в таблетках по 1 мг перорально. 5 больных получали препарат в суточной дозе 3 мг, 25 больных в суточной дозе 6 мг, разделенной на три приема в течение дня с длительностью курса терапии 21 день.

Для исследования отбирались больные, соответствующие диагнозу генерализованного тревожного расстройства (шифр F41.1, по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра - МКБ-10). При этом в протоколе в описании клинической картины заболевания, включаемых в исследование больных, приведено дополнение («Транзиторное появление других симптомов не исключает генерализованного тревожного расстройства как основного диагноза, но больной не должен соответствовать полным критериям фобического тревожного расстройства (F40), панического расстройства (F41.0), обсессивно-компульсивного расстройства (F42)»), ориентированное на включение в исследование больных с достаточно широкими, в рамках генерализованного тревожного расстройства, проявлениями тревожных состояний (фобических, панических и других). Такой подход к отбору популяции для клинического исследования позволяет рассматривать полученные результаты

особенностей действия препарата ГБ-115 с позиций его реализации не только при генерализованном тревожном расстройстве, но и более широком спектре психопатологических нарушений, протекающих с симптоматикой тревоги.

Полученные данные терапевтической динамики психопатологической и соматовегетативной симптоматики у исследованных больных, оцениваемой с использованием стандартизованной симптоматической шкалы [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. Методические рекомендации. Утверждены МЗ СССР 12 апреля 1984 г. - М. - 1984. - 69 с.], приведены в таблице. Они свидетельствуют о наличии у препарата ГБ-115 в спектре фармакологической активности выявляемой в клинических условиях анксиолитического действия, проявляющегося в редукции симптоматики, отражающей психические и соматовегетативные показатели тревоги: тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, ситуационно-мотивированного характера настроения, потливости, лабильности вазомоторов, головных болей, ортостатических нарушений, гипертензии, тахикардии, вегетативных расстройств пароксизмального характера; нормализующего влияния на показатели сна, косвенно связанного с анксиолитическим эффектом (расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности ночного сна, расстройства пробуждения) и активирующего компонента анксиолитического эффекта, проявляющегося в редукции сниженных показателей психической активности - повышенной истощаемости, чувства слабости, апатичности, безразличия, психомоторной заторможенности и сниженного уровня бодрствования (дневной сонливости). Наряду с этим, о наличии у препарата активирующего компонента анксиолитического эффекта может свидетельствовать редукция пониженного настроения, выявляемого у больных, снижения интересов, а также тенденция к повышению продуктивности деятельности и общей адаптации. Кроме того, терапевтическая динамика психопатологических и соматовегетативных нарушений свидетельствует об отсутствии у препарата седативных и миорелаксантных свойств.

В процессе исследования терапевтического действия препарата у изученных больных не выявлялось нежелательных побочных эффектов, характерных для анксиолитиков с седативным компонентом действия (гипноседативных и миорелаксантных проявлений, нарушений памяти и внимания) и для препаратов с психостимулирующими свойствами (проявлений избыточной психостимуляции в виде ажитации, усиления тревоги, раздражительности, нарушений сна и вегетативных расстройств).

Результаты клинического исследования препарата свидетельствуют о возможности его эффективного применения у больных с тревожными расстройствами.

Таблица. Терапевтическая динамика показателей психопатологической и соматовегетативной симптоматики у больных с тревожными расстройствами при применении ГБ-115

Показатели	Контрольные дни исследования				
	Фон	3 день	7 день	14 день	21 день
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
Тревога	3,23±0,63	2,80±0,61**	2,17±0,79**	1,70±0,84**	1,43±0,82**
Повышенная раздражительность	2,80±0,66	2,57±0,73	1,87±1,01**	1,20±0,92**	0,90±0,80**
Аффективная лабильность	1,87±1,33	1,60±1,19*	1,10±0,99**	0,77±0,94**	0,63±0,89**
Пониженное настроение	0,33±0,66	0,20±0,48*	0,07±0,37*	0,00±0,00*	0,00±0,00*
Повышенное настроение	0,00±0,00	0,00±0,00	0,03±0,18	0,10±0,31	0,07±0,25
Ситуационно-мотивированный характер настроения	0,87±0,94	0,57±0,86*	0,53±0,82**	0,37±0,72**	0,27±0,64**
Повышенная истощаемость (чувство слабости)	2,70±0,60	2,23±0,77**	1,57±0,94**	1,17±0,87**	1,00±0,87**
Снижение интересов	0,40±0,72	0,33±0,66	0,10±0,40*	0,10±0,40*	0,03±0,18**
Апатичность, безразличие	0,23±0,57	0,20±0,48	0,03±0,18*	0,03±0,18*	0,00±0,00*
Психомоторная	0,17±0,46	0,17±0,46	0,10±0,31	0,07±0,25	0,03±0,18

заторможенность					
Расстройства засыпания	2,20±1,35	1,57±1,07**	0,90±0,99**	0,63±0,96**	0,50±0,82**
Нарушения глубины и длительности ночного сна	1,87±1,04	1,60±1,00*	0,87±0,86**	0,53±0,73**	0,53±0,82**
Расстройства пробуждения	2,37±0,85	2,03±0,85**	1,47±0,90**	0,90±0,80**	0,53±0,78**
Дневная сонливость	1,70±1,15	1,30±1,18*	0,83±1,02**	0,50±0,86**	0,43±0,77**
Пониженный аппетит	0,27±0,64	0,27±0,64	0,17±0,46	0,10±0,31	0,07±0,25*
Гиперестезия	2,13±1,01	1,83±0,87**	1,10±0,99**	0,63±0,76**	0,53±0,73**
Фобические расстройства	0,20±0,66	0,13±0,43	0,07±0,37	0,07±0,37	0,07±0,37
Снижение продуктивности (труд, учеба)	0,63±0,56	0,50±0,51*	0,30±0,47**	0,17±0,38**	0,13±0,35**
Снижение продуктивности (развлечения)	0,53±0,51	0,53±0,51	0,33±0,48*	0,20±0,41**	0,07±0,25**
Общая оценка адаптации	0,60±0,56	0,60±0,56	0,33±0,55**	0,27±0,52**	0,20±0,48**
Мышечная гипотония (расслабленность мышц)	0,07±0,25	0,07±0,25	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Потливость	1,00±0,59	0,97±0,56	0,73±0,52*	0,47±0,63**	0,47±0,51**
Сухость во рту	0,80±0,71	0,67±0,55*	0,40±0,50**	0,40±0,50**	0,40±0,56**
Лабильность вазомоторов	0,47±0,51	0,43±0,50	0,30±0,47*	0,13±0,35**	0,10±0,31**
Головные боли	1,13±0,68	0,77±0,68**	0,63±0,61**	0,43±0,57**	0,27±0,52**
Боли в различных местах тела	0,80±0,92	0,63±0,85*	0,50±0,73**	0,43±0,63**	0,47±0,63**
Ортостатические нарушения (головокружения, обмороки)	0,60±0,56	0,43±0,57*	0,27±0,45**	0,30±0,47**	0,17±0,38**
Тошнота	0,37±0,49	0,20±0,41*	0,07±0,25**	0,07±0,25**	0,10±0,31**
Гипертензия	0,20±0,41	0,07±0,25*	0,07±0,25*	0,07±0,25*	0,07±0,25*
Гипотония	0,13±0,35	0,10±0,31	0,07±0,25	0,07±0,25	0,07±0,25
Тахикардия	0,90±0,61	0,83±0,65	0,47±0,57**	0,37±0,56**	0,23±0,50**
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,70±0,53	0,57±0,57*	0,23±0,43**	0,17±0,38**	0,10±0,31**

Примечание: Данные приведены в виде средних значений ± доверительный интервал; *-статистически достоверные различия в сравнении с фоном при $p \leq 0,05$; **- при $p \leq 0,01$ (Критерий Уилкоксона).

Сущность настоящего изобретения состоит в предложении использовать препарат ГБ-115 в качестве анксиолитика с активирующим компонентом действия, обладающего хорошей переносимостью у больных с тревожными расстройствами, не вызывающего нежелательных побочных эффектов, характерных для анксиолитических средств с седативным действием и препаратов с психостимулирующей активностью, и поясняется

конкретными примерами терапевтического применения.

Изобретение позволяет расширить арсенал средств, обладающих анксиолитическими свойствами с активирующим компонентом.

Результатом применения настоящего технического решения является эффективное терапевтическое влияние препарата на психическое состояние больных с тревожными расстройствами в виде редукции не только психических и соматовегетативных проявлений тревоги и нарушений сна, но и повышенной истощаемости психической деятельности, пониженного настроения, апатичности и безразличия, вегетативных дисфункций. Также техническим результатом изобретения является хорошая переносимость терапии без нежелательных и побочных эффектов, характерных для анксиолитиков гипноседативного действия в виде появления повышенной сонливости и усиления астенической симптоматики, снижения психической активности, появления заторможенности и миорелаксации, нарушения памяти и внимания, а в отличие от препаратов с психостимулирующей активностью, отсутствие гиперстимуляции с нарушением сна, усилением тревоги и раздражительности, вегетативных дисфункций.

Пример 1.

Пациентка КЛА, 32 года, работает дизайнером, обратилась в ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха» ДЗМ 12.10.2016 г, находилась на амбулаторном лечении. Диагноз: Генерализованное тревожное расстройство F41.1. Принимала ГБ-115 в дозе 3 мг в сутки.

Анамнез. Больная родилась от нормально протекавшей беременности и родов вторым ребенком в семье ученых психофизиологов. Раннее развитие без особенностей. Посещала детские дошкольные учреждения. Легко адаптировалась в коллективе сверстников. По характеру была веселой, общительной, послушной, но впечатлительной. Любила фантазировать, придумывала сюжеты различных историй. В возрасте 5-7 лет боялась темноты. В школьные годы проявились черты тревожности и стеснительности, наряду с повышенной ответственностью. Хорошо училась. С отличием закончила школу и поступила в педагогический институт на художественно-графический факультет. В 20 лет вышла замуж, в 21 год родила дочь, в 26 лет - сына и в 28 - вторую дочь. Первые две беременности и роды протекали без осложнений. Успешно работала в дизайнерском бюро. Однако семейные отношения были не ровными, часто возникали конфликты с мужем, на фоне которых возникала тревога, аффективная неустойчивость. В 28 лет, после 3 родов, в течение 1-1,5 лет удерживалось состояние тревоги, незначительно сниженного настроения, часто возникавшей слабости. В 30 лет по собственной инициативе развелась с мужем. В первое время после развода почувствовала облегчение, улучшилось настроение, однако постепенно все чаще стали возникать тревога и повышенная раздражительность, чувствительность к громким звукам и другим раздражителям, эмоциональная лабильность, астенические нарушения, потливость, головные боли. В июле 2016 года с целью коррекции данного состояния принимала фенотропил 150 мг в сутки на протяжении 3 недель с незначительной эффективностью (уменьшение выраженности астении). В последнее время отмечается усиление и учащение реакций тревоги по различным поводам, фиксация на состоянии своего здоровья.

При обращении в клинику жаловалась на почти постоянно существующую тревогу, эмоциональное напряжение, беспокойство по любым, в том числе совершенно незначимым в другое время поводам, раздражительность. При этом отмечается сложность контроля за своими поведенческими реакциями, которые проявляются в виде реакций на поведение детей, вопросы родителей и т.д. Наряду с этим отмечала постоянно существующую повышенную утомляемость, усиливавшуюся при

незначительной нагрузке, ощущение упадка сил, потребность в отдыхе. Также отмечались нарушения сна, трудность засыпания, частые пробуждения. По утрам с трудом просыпалась невыспавшейся с ощущением сонливости и вялости. При физической нагрузке и появлении тревоги отмечались вегетативные нарушения в виде тахикардии, потливости, часто возникали головные боли «напряжения» давящего характера, по типу «каски».

Получала ГБ-115 в дозе 3 мг в течении 21 дня. Со второго дня терапии отмечалась положительная динамика состояния, прежде всего в виде ослабления тревоги. Отметила, что стала немного спокойнее, уменьшилась раздражительность. С 3-4 дня терапии отметила, что появилось ощущение прилива сил, уменьшилась утомляемость, что реализовалось при выполнении текущих дел. При этом стал быстрее восстанавливаться после отдыха. Постепенно произошло уменьшение вегетативных расстройств: выраженности сердцебиения и потливости. К 7 дню терапии наблюдалось отчетливое уменьшение всей имевшейся психопатологической симптоматики: тревоги, напряжения, раздражительности, эмоциональной лабильности, астении, нарушений сна и вегетативных проявлений. Наряду с редукцией тревожно-астенической симптоматики, отмечалось устойчивое ощущение прилива сил, бодрости, улучшилось настроение.

На второй-третьей неделе терапии значительная редукция имевшихся тревожных нарушений сочеталась с проявлениями бодрости, прилива сила, оптимизма. Начала строить реальные планы на будущее. Субъективно отмечала улучшение концентрации внимания и памяти. Высоко оценивала хорошую переносимость препарата при отсутствии побочных эффектов.

Терапевтические изменения состояния были подтверждены психометрическими методами. По шкале оценки выраженности симптоматики по параметру «Тревога» (балл изменился с 4 до начала терапии до 1 в последний день терапии), «Раздражительность» (4 и 0 баллов, соответственно), «Аффективная лабильность» (4 и 0 баллов, соответственно), «Ситуационно-мотивированный характер настроения» (1 и 0 баллов, соответственно), «Расстройства засыпания» (4 и 0 баллов, соответственно), «Нарушения глубины и длительности ночного сна» (1 и 0 баллов, соответственно), «Расстройства пробуждения» (3 и 0 баллов, соответственно), «Повышенная истощаемость» (4 и 0 баллов, соответственно), «Дневная сонливость» (2 и 0 баллов, соответственно), «Потливость» (1 и 0 баллов, соответственно), «Лабильность вазомоторов» (1 и 0 баллов, соответственно), «Головные боли» (2 и 0 баллов, соответственно), «Ортостатические нарушения» (1 и 0 баллов, соответственно), «Тахикардия» (1 и 0 баллов, соответственно), «Вегетативные расстройства пароксизмального характера» (1 и 0 баллов, соответственно). Результаты оценки общей тяжести заболевания по шкале «Общего клинического впечатления» (CGI) до начала лечения соответствовали средней степени выраженности заболевания, на 7 и 14 день - пограничному состоянию, на 21 день - отсутствию заболевания. По окончанию курсового лечения пациентка была выписана со значительным улучшением.

Пример 2.

Пациент ЧДВ 30 лет, работает менеджером, обратился в ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха» ДЗМ 17.11.2016 г., находился на амбулаторном лечении. Диагноз: Генерализованное тревожное расстройство F41.1. Принимал ГБ-115 в дозе 6 мг в сутки.

Анамнез. Родился от нормально протекающей беременности и родов, единственным ребенком в семье служащих. Период раннего развития протекал без каких-либо особенностей. В 5 лет в результате падения с высоты перенес компрессионный перелом позвоночника, по поводу которого лечился в стационаре. В последующем последствия

травмы клинически себя не проявляли. По характеру был сенситивным, эмоциональным, обидчивым, малообщительным. Был склонен к тревожным реакциям, при развитии которых в детские годы возникали головокружения, «мушки» перед глазами, потливость ладоней, сухость во рту. Родители развелись, когда ему было 10 лет, с этого времени воспитывался бабушкой. Учился средне, ничем не увлекался и после окончания школы поступил в училище, где получил специальность столяра-плотника. По специальности не работал, сразу устроился менеджером по продажам в коммерческую организацию. С 26 лет состоит в гражданском браке.

Ухудшение состояния отметил 1,5 года назад, узнав о смерти близкого родственника от онкологического заболевания, внезапно без видимой внешней причины, появились тревожные опасения по поводу своего здоровья. Наряду с все чаще возникавшей тревогой, стали появляться периоды повышенной раздражительности, усиления обидчивости. Повышенное, беспредметное и не имеющее конкретной локализации внимание к своему здоровью сочеталось с утомляемостью при ранее обычных нагрузках, что сопровождалось суетливостью, рассеянностью, снижением работоспособности из-за трудностей концентрации внимания, нарушился ночной сон. При усилении тревоги возникала дрожь в теле, головные боли, напряжение и боли в мышцах спины и шеи. За 1-1,5 месяца до обращения в больницу наблюдалось усиление указанных расстройств, которые больной связывает с проблемами на работе, обусловленными возможностью сокращения рабочих мест.

Психическое состояние при обращении в клинику определялось преобладающими тревожными нарушениями. В их структуре преобладали постоянная тревога, эмоциональное напряжение, невозможность расслабиться, повышенная раздражительность, диффузные ипохондрические опасения, связанные с состоянием своего здоровья, эмоциональная неустойчивость и утомляемость. Имелись нарушения сна, которые были представлены затруднениями засыпания из-за постоянных тревожных мыслей, неглубоким, поверхностным сном, трудностями пробуждения с отсутствием бодрости по утрам. Имелись жалобы на нарушения концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение работоспособности. Указанные психопатологические нарушения сочетались с соматовегетативными расстройствами: головными болями сжимающего характера в области лба с гиперестезией кожных покровов головы, шумом в ушах, эпизодически возникавшим головокружением.

Получал ГБ-115 в дозе 6 мг в течение 21 дня. Отмечалось постепенное улучшение состояния к концу первой недели терапии. Оно характеризовалось уменьшением тревоги, внутреннего напряжения, улучшения засыпания и качества ночного сна. В этот же период отчетливо уменьшилась утомляемость, субъективно отмечал улучшение концентрации внимания, повышение работоспособности и эффективности обычной для себя трудовой деятельности. Полностью редуцировались проявления сниженного настроения, оно стало слегка приподнятым с постепенной дезактуализацией ипохондрических опасений. К завершению 3-й недели приема препарата практически полная редукция соматических и вегетативных компонентов тревоги сочеталась с наличием бодрости, повышенной активности. Отмечалось постепенное выравнивание настроения, при этом оставалась повышенная, по сравнению с периодом обращения в больницу, работоспособность. На протяжении курсового приема не выявлялось нежелательных и побочных эффектов. Терапевтические изменения состояния были подтверждены психометрическими методами. По шкале оценки выраженности симптоматики по параметру «Тревога» (балл изменился с 4 до начала терапии до 1 в последний день терапии), «Раздражительность» (3 и 0 баллов, соответственно),

«Аффективная лабильность» (2 и 0 баллов, соответственно), «Ситуационно-мотивированный характер настроения» (2 и 0 баллов, соответственно), «Расстройства засыпания» (3 и 0 баллов, соответственно), «Нарушения глубины и длительности ночного сна» (2 и 0 баллов, соответственно), «Расстройства пробуждения» (4 и 1 баллов, соответственно), «Пониженное настроение» (2 и 0 баллов, соответственно), «Снижение интересов» (2 и 0 баллов, соответственно), «Потливость» (1 и 0 баллов, соответственно), «Головные боли» (2 и 0 баллов, соответственно), «Ортостатические нарушения» (1 и 0 баллов, соответственно). Результаты оценки общей тяжести заболевания по шкале «Общего клинического впечатления» (CGI) до начала лечении соответствовали средней степени выраженности заболевания, на 7 день - легкому заболеванию, на 14 и 21 день - пограничному состоянию. По окончанию курсового лечения пациент был выписан со значительным улучшением.

(57) Формула изобретения

Применение амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (ГБ-115) в качестве анксиолитического средства с активирующим компонентом.