

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТОФИЗОПАМА И ЭКСТРАКТА ВАЛЕРИАНЫ НА ПАМЯТЬ И ТРЕВОЖНОСТЬ У ЧЕЛОВЕКА

Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, С. С. Мастягин, А. П. Попова¹

Анксиолитик тофизопам при повторном введении снижал тревожность у молодых людей одновременно с улучшением зрительной и слуховой памяти. На эффективности вещества отражались время тестирования (утренние или вечерние часы) и пол испытуемых. Экстракт валерианы не оказывал значительного влияния на тревожность и память.

Ключевые слова: тофизопам, валериана, тревожность, память

ВВЕДЕНИЕ

Среди анксиолитических средств бензодиазепинового ряда заметно выделяется тофизопам (грандаксин). Благодаря наличию стимулирующего компонента, препарат относят к т.н. “дневным” анксиолитикам [12]. Проводимое в нашей лаборатории комплексное изучение психотропной активности тофизопама побудило исследовать особенности его влияния на мнестические процессы в сравнении со специфическим противотревожным эффектом. Учитывая существенную роль фактора времени в действии анксиолитиков [1], представлялось интересным определить выраженность того и другого свойства вещества в разные периоды дневного бодрствования, сопоставив с тофизопамом по тем же критериям седативное средство — экстракт валерианы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 3 группах молодых (в возрасте 18 – 23 лет) добровольцах обоего пола в декабре месяце. Посредством опросника Спилберга – Ханина [2], позволяющего в условных единицах (у.е.) оценивать личностную и реактивную тревожность, они были предварительно отобраны из более значительного контингента (143) испытуемых с учетом особой выраженности данного показателя и при отсутствии клинической патологии. В первой группе (23 человека) в соответствии с рекомендациями поликлинического врача назначали тофизопам (по 0,025 дважды в день) в течение недели. Во второй (49 человек) на протяжении того же срока испытуемые получали таблетированный экстракт валерианы (по 0,02), в третьей (48 человек) по аналогичной схеме применяли плацебо. Изначально у всех людей определяли, наряду с тревожностью, кратковременную зрительную и слуховую память. Для этого испытуемым поочередно предъявляли набор таблиц с цифрами, которые необходимо воспроизвести за определенный отрезок времени. Объем памяти рассчитывали в процентах путем

отношения запомненных и правильно воспроизведенных на бумаге цифр к их общему количеству, умноженному на 100 [3]. Слуховую память оценивали с помощью словесных тестовых наборов при тождественной обработке результатов.

Каждую из указанных групп разделяли на две примерно равные части, одна из которых проходила все тестирование и получала препараты только в утренние (8.00 – 9.00) часы, другая — вечером (19.00 – 20.00). Полученные данные подвергали количественной обработке посредством *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В совокупности оба изученных вида памяти обнаруживали заметные колебания на протяжении дневного бодрствования. При суммарной оценке результатов во всех трех группах отмечена явная тенденция к увеличению ее объема в вечернее время ($85,9 \pm 1,3$ против $76,5 \pm 1,3$ утром при $p < 0,01$). При сопоставлении абсолютных величин зрительной и слуховой памяти можно было констатировать меньшую эффективность последней ($75,9 \pm 1,3$ против $86,5 \pm 1,4$ для зрительной при $p < 0,01$). На мнестической функции некоторым образом сказывалась и половая принадлежность испытуемых. Мужчины по способности к запоминанию в среднем несколько превосходили женщин ($82,5 \pm 1,2$ и $79,9 \pm 1,3$ соответственно). В вечерние часы это различие приобретало значимый ($p < 0,05$) вид. Раздельный анализ данных в каждой из выделенных групп не только подтверждал указанные тенденции, но, несмотря на меньшую выборку, для половых различий порой усиливал их выраженность (таблица).

Средний уровень тревожности до введения препаратов был повышен у всех испытуемых и варьировал в зависимости от времени тестирования от 28 до 38 у.е. (при нормальных значениях 15 – 20 у.е.). В вечерние часы обнаружена тенденция к снижению показателя по сравнению с утренними определениями ($27,6 \pm 1,1$ и $31,3 \pm 1,2$ соответственно). В это время суток женщины в целом отличала более высокая тревожность.

При сопоставлении суммарного объема памяти и эмоционального состояния людей чаще отмечалась

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

обратная зависимость: чем выше тревожность, тем слабее оказывалась способность к запоминанию. Однако при индивидуальном анализе результатов подобные отношения обнаруживались не всегда. У отдельных лиц (в 11,7 % случаев) могли сочетаться высокий объем памяти со значительной тревожностью, и наоборот.

После повторного применения тофизопама отмечено закономерное понижение тревожности. В целом у всего обследованного контингента людей эффект вещества был сильнее выражен в утренние часы по сравнению с вечером (таблица). Одновременно с этим достоверно улучшалась память, также отчетливее при утренних определениях (13 % против 7,2 вечером). Иными словами, подтверждалось существование обратной зависимости между двумя исследованными показателями. Вместе с тем хотя в вечерние часы лица мужского пола оказывались менее эмоциональными, они в большей степени реагировали на тофизопам улучшением памяти, прирост которой в это время суток у них был выше (8,7 % по сравнению с 5,6 % у женщин). Кроме того, у них вечером лучше происходило запоминание слуховой информации ($77,6 \pm 1,7$ до и $93,9 \pm 1,6$ после использования анксиолитика), при отсутствии сдвига в женской группе.

Экстракт валерианы по характеру действия отличался от тофизопама. После его введения тревожность имела лишь незначительную тенденцию к понижению, лучше выраженную утром (таблица). Суммарная величина обоих видов памяти также слабо менялась. При утренних определениях этот показатель даже несколько снижался на фоне нерезко выраженного успокоительного эффекта.

Результаты контрольной серии опытов с применением плацебо указывали на отсутствие достоверных сдвигов со стороны эмоционального состояния при незначительном улучшении памяти в вечернее время.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что наиболее интересным, на наш взгляд, представляется обнаруженное у тофизопама оптимизирующее влияние на мнестические функции у молодых людей одновременно с ослаблением чувства тревоги. Выраженность этого действия зависит от некоторых переменных факторов (время суток, пол испытуемых) и слабо проявляется у валерианы с её психоседативными свойствами.

То обстоятельство, что напряжённость, эмоциональный стресс могут не только улучшать, но и ухудшать процессы запоминания, известно достаточно хорошо. В соответствии с этим существование обратной зависимости между эмоциональным состоянием и памятью подтверждает сопоставление полученных в нашей работе усреднённых данных в дневные и вечерние часы до и после введения тофизопама. Вероятность как обратных, так и прямых отношений между указанными феноменами в исследованиях на людях и животных показана и другими авторами [5, 10, 15, 16].

Однако в приложении к фармакодинамике бензодиазепиновых анксиолитиков установленный нами факт, на первый взгляд, представляется парадоксальным. Дело в том, что для большинства производных бензодиазепина характерна способность параллельно угнетению тревоги оказывать амнестический эффект. И такое действие объясняют вовлечением одних и тех же ГАМК-бензодиазепиновых рецепторных комплексов (преимущественно дорсального гиппокампа) в организацию эмоционального состояния и памяти [4]. Несмотря на обоснованность подобной точки зрения, тем не менее амнестические нарушения в равной степени вызывают не все представители бензодиазепинов, к тому же они неодинаково эффективны при разных способах определения памяти и обучения [9, 11, 13].

Если говорить о частных особенностях тофизопама, то в первую очередь следует отметить наличие в его психотропных свойствах активирующего и даже психостимулирующего компонента [12], в силу чего пре-

Изменение объема памяти (П) и уровня тревожности (Т) после хронического использования тофизопама, валерианы и плацебо в разное время суток и в зависимости от пола испытуемых

Препарат	Группа	n	Утро				n	Вечер			
			До		После			До		После	
			Т	П	Т	П		Т	П	Т	П
Тофизопам	В	12	34,7 ± 1,3	75 ± 1,4	19,5 ± 1,2***	88 ± 1,4***	11	29 ± 1,3	89,3 ± 1,5	20,4 ± 1,1**	96,5 ± 1,6**
	ж	6	32,4 ± 1,2	74,9 ± 1,5	21 ± 1,2***	85 ± 1,6**	6	32,8 ± 1,2	90,3 ± 1,4	16,8 ± 0,8***	95,9 ± 1,5**
	м	6	37 ± 1,3	75 ± 1,4	18 ± 1,1***	90,8 ± 1,6***	5	25 ± 1,3	88,3 ± 1,5	24 ± 1,1	97 ± 1,5**
Валериана	В	25	26,2 ± 1,4	76,9 ± 1,2	22,1 ± 1,2*	73,2 ± 1,6	24	24,9 ± 1,4	87 ± 1,2	24,8 ± 1,3	87,1 ± 1,7
	ж	17	29,4 ± 1,4	75,6 ± 1,3	26,1 ± 1,2	73,3 ± 1,4	17	25,8 ± 1,4	84,1 ± 1,4	24 ± 1,2	85 ± 1,6
	м	8	23 ± 1,3	78,1 ± 1,3	18 ± 1,3*	73 ± 1,5*	7	24 ± 1,3	89,8 ± 1,5	25,5 ± 1,3	89,2 ± 1,6
Плацебо	В	28	32,9 ± 1,4	77,7 ± 1,3	33,6 ± 1,2	77,1 ± 1,4	20	29 ± 1,3	81,4 ± 1,5	29,5 ± 1,2	84,1 ± 1,5
	ж	17	30,1 ± 1,2	75,6 ± 1,4	30,1 ± 1,2	76,7 ± 1,4	13	27,3 ± 1,3	78,7 ± 1,4	29,2 ± 1,2	82 ± 1,5
	м	11	35,7 ± 1,3	79,7 ± 1,4	37,1 ± 1,2	77,5 ± 1,4	7	30,6 ± 1,3	84,1 ± 1,5	31,2 ± 1,3	86,2 ± 1,5

Примечание. В — все испытуемые; ж — женщины; м — мужчины; n — количество испытуемых. Статистически значимая разница показателей до и после приема препаратов в утренней и вечерней группах при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

парат рекомендуют назначать больным только в первой половине дня. Потому установленное улучшение памяти может быть составным элементом подобного действия. Не исключено, что причиной отличия от большинства других бензодиазепиновых анксиолитиков служит более избирательное влияние тофизопама на иные субъединицы ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Установлено, например, особое значение для процессов памяти альфа₅-субъединиц такого рецептора, поскольку у лишённых их генетических линий мышей обучение происходит гораздо успешнее, чем у обычных животных [6].

Наличие суточных колебаний в действии тофизопама на память может быть вторичным феноменом — следствием первичных флюктуаций тревожности, с которой в норме и под влиянием вещества устанавливаются, как отмечалось, обратные причинно-следственные связи. В самом деле, вечером по сравнению с утренними часами, анксиолитик заметнее улучшал память и в то же время отчётливее подавлял чувство тревоги.

В заключение нельзя не отметить некоторые половые различия в чувствительности к тофизопаму, установленные в настоящем исследовании. Более выраженная реакция на вещество, особенно при утренних определениях, выявляется у мужчин, которые сильнее реагировали даже на валериану, уступающую по всем другим критериям тофизопаму. В основе более высокой чувствительности к анксиолитику мужских особей по сравнению с женскими может лежать целый ряд причин фармакокинетического и фармакодинамического характера, обусловленных свойствами половых гормонов [7, 8, 14]. На их роль и сам факт гендерных различий в активности противотревожных средств в дальнейшем следует, вероятно, обратить более серьёзное внимание.

ВЫВОД

Тофизопам после недельного применения у молодых людей одновременно с понижением чувства тре-

воги улучшает память. Это действие неодинаково выражено в разные периоды дневного бодрствования и слабо проявляется при введении экстракта валерианы. Улучшение мнестических процессов может быть составной частью активизирующих свойств тофизопама как “дневного” анксиолитика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Анксиолитические средства*, Ставрополь (2002).
2. *Практическая психодиагностика*, Бахрах, Самара (1998).
3. Е. М. Рогов, *Настольная книга практического психолога в образовании*, Москва (1996).
4. G. Chapouthier and P. Venault, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2**(8), 841 – 851 (2002).
5. M. E. Coles and R. G. Heimberg, *Clin. Psychol. Rev.*, **22**(4), 587 – 627 (2002).
6. N. Collinson, F. M. Kuenzi, W. Jarolimek, et al., *J. Neurosci.*, **22**(13), 5572 – 5580 (2002).
7. G. Diaz-Veliz, S. Butron, M. S. Benavides, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **66**(4), 887 – 892 (2000).
8. I. O. Godfroid, *Can. J. Psychiatry*, **44**(4), 362 – 367 (1999).
9. A. Judice, E. Bonanni, M. Maestri, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**(7), 304 – 309 (2002).
10. J. F. Kulas, J. C. Conger, and J. M. Smolin, *J. Anxiety Disord.*, **17**(1), 103 – 113 (2003).
11. A. Matthews, K. C. Kirkby, and F. Martin, *J. Psychopharmacol.*, **16**(4), 345 – 354 (2002).
12. L. Petocz and I. Kosoczky, *Ther. Hung.*, **23**(4), 134 – 138 (1975).
13. B. Pringle, L. M. Dahlquist, and A. Eskenazi, *Health Psychol.*, **22**(3), 263 – 269 (2003).
14. M. Romano-Torres, E. Borja-Lascuraen, C. Chao-Rebolledo, et al., *Psychoneuroendocrinology*, **27**(7), 821 – 833 (2002).
15. W. S. Terry and J. S. Burns, *J. Gen. Psychol.*, **128**(4), 422 – 432 (2001).
16. P. M. Wall and C. Messier, *Behav. Brain. Res.*, **109**(2), 229 – 241 (2000).

Поступила 15.09.03

PECULIARITIES IN THE EFFECT OF TOFISOPAM AND VALERIAN EXTRACT ON SHORT-TERM MEMORY AND ANXIETY STATES IN HEALTHY HUMANS

E. B. Arushanyan, O. A. Mastyagina, S. S. Mastyagin, and A. P. Popova

Pharmacology Department, Stavropol Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Repeated administration of the anxiolytic tofisopam (grandaxin) reduced anxiety and improved both visual and verbal short-term memory in young male and female humans. The expression of these effects depends on the daytime (morning versus evening) and on the sex of volunteers. Valerian extract did not produce significant effect on the anxiety states and short-time memory.