

Оптимизация подходов к проведению клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов

Т.С. Сюняков, Н.Ю. Ивашкина, О.А. Дорофеева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова», лаборатория фармакогенетики, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Рассмотрены проблемы, ассоциированные с проведением клинических исследований новых лекарственных препаратов с анксиолитической и антидепрессивной активностью, и представлены основные пути их решения, основанные на результатах ранее проведенного анализа литературы.

Результаты. Позитивное влияние на результаты исследования новых анксиолитиков и антидепрессантов могут оказывать: административные решения на этапе планирования исследования, слепое рецензирование протокола клинического исследования и заблаговременная публикация научной статьи, проведение тренингов, возможность ведения рейтинга профессионализма исследовательской команды, определение допустимых пределов скорости набора пациентов, использование активного плацебо, плавная титрация доз на старте исследования, конкурентное использование оцениваемых клиницистами методик и методик субъективной оценки, дизайнов, ограничивающих эффект ожидания, оценка динамики индивидуального набора значимых симптомов в рамках установленного диагноза, и вероятностная оценка не только набора побочных, но и клинических эффектов.

Заключение. Выявлены перспективные организационные решения, направленные на улучшение качества и значимости результатов современных исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические исследования, анксиолитики, антидепрессанты, тревожные расстройства, депрессивное расстройство

КОНТАКТЫ: Сюняков Тимур Сергеевич, sjunja@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4334-1601
Ивашкина Наталья Юрьевна, 2nativa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0847-9234
Дорофеева Ольга Анатольевна, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5205-9547

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сюняков Т.С., Ивашкина Н.Ю., Дорофеева О.А. Оптимизация подходов к проведению клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 2–10. –

DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimising Approaches to Clinical Trials of New Anxiolytics and Antidepressants

T.S. Syunyakov, N.Yu. Ivashkina, O.A. Dorofeeva

V.V. Zukosov Research Institute of Pharmacology, Pharmacogenetics Laboratory, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Main directions to solve major issues of clinical trials of new anxiolytics and antidepressants are given based on the results of a previously published literature review.

Results. Positive influence on the results and significance of studies of new anxiolytics and antidepressants can be achieved by: administrative measures at the planning stage of the study, blind reviewing of the clinical study protocol and its advance publication, pre-study trainings, the possibility of rating the professionalism of the research team, determining acceptable limits for the recruitment rate of patients, using active placebo, slow initial dose titration, competitive use of the clinician and patient administered endpoints, implementation of study designs that limit the placebo effect, assessment of an individual set of symptoms within an established diagnosis, and probabilistic description not only adverse but also clinically relevant effects profile.

Conclusion. Promising organizational solutions have been identified to improve the quality and relevance of the results of contemporary studies of new anxiolytics and antidepressants.

KEY WORDS: clinical trials, anxiolytics, antidepressants, anxiety disorders, depressive disorder

CONTACTS: T.S. Syunyakov, sjunja@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4334-1601
N.Yu. Ivashkina, 2nativa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0847-9234
O.A. Dorofeeva, olga1118@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5205-9547

CITATION: Syunyakov T.S., Ivashkina N.Yu., Dorofeeva O.A. Optimising Approaches to Clinical Trials of New Anxiolytics and Antidepressants // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 2. – Pp. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об обращении лекарственных средств» и Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»», только препараты, исследования которых проведены с участием российской популяции, могут быть зарегистрированы в России [1, 2]. Обращает на себя внимание малочисленность исследований новых антидепрессантов и анксиолитиков. Среди 2185 клинических исследований, которые были одобрены и проводились в РФ в марте 2022 г., только 56 посвящены изучению эффективности препаратов в области нейропсихиатрии. Эти исследования охватывают 31 лекарственное вещество. Среди них новыми в сфере нейропсихиатрии, исследования которых не связаны с расширением показаний уже имеющегося на рынке препарата, являются 17 молекул [3]. Из 12 исследований по 9 лекарственным веществам, проводящихся по показаниям тревожных, фобических или депрессивных расстройств, только 8 (5 лекарственных веществ) осуществляются в отношении новых лекарственных средств.

Согласно государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), для лечения тревожных и депрессивных расстройств за исключением препаратов, относящихся к гипнотическим, седативным, адаптогенным, стимулирующим и ноотропным средствам, зарегистрировано 36 непатентованных наименований [4]. В недавно опубликованных клинических рекомендациях по лечению тревожных, фобических, обсессивных и депрессивных расстройств с разными степенями убедительности и степенями рекомендаций перечислены 35 препаратов [5–8]. При этом оба эти списка пересекаются в случае 27 лекарственных средств: 9 препаратов, указанных в ГРЛС, отсутствуют в клинических рекомендациях, а в клинических рекомендациях присутствуют 8 препаратов (из них 6 антипсихотиков плюс неопределенная по числу и наименованиям группа антиконвульсантов), которые предлагается использовать вне рамок своей терапевтической группы либо не по зарегистрированным показаниям. При этом для последних, т. е. антипсихотиков и антиконвульсантов, упоминающихся в отечественных рекомендациях, сделана ремарка о том, что клинических исследований не проводилось, однако они внесены в рекомендации из-за многолетней практики применения. Практика свидетельствует, что в спектре их психотропной активности заложен либо быстрый противотревожный эффект, либо способность влияния на идеаторный компонент состояния. Наличие этих 17 лекарственных веществ, которые не пересекаются в перечнях, указанных в ГРЛС и в клинических рекомендациях, свидетельствует о несовершенстве процесса клинических исследований: либо исследование было проведено на недостаточно качественном методологическом уровне, чтобы быть включенным в клинические рекомендации, либо проведенные исследования оказались неспособны описать весь спектр психофармакологических эффектов, которые впоследствии были выявлены в условиях реальной клинической практики.

Кроме того, согласно исследованию S.N. Mosolov с соавт. (2021) [9], значительная доля психиатров рассматривает возможность первоочередного использования отсутствующих в клинических рекомендациях и не имеющих адекватной доказательной базы препаратов для лечения тревожных расстройств. В работе В.Д. Менделевича (2019) [10] также обсуждается практика применения лекарственных препаратов вне рамок доказательной медицины, а некоторые отечественные препараты критикуются с позиций отсутствия качественно проведенных клинических исследований и, как следствие, отсутствия их упоминания в систематических обзорах и метаанализах.

Таким образом, вырисовывается картина того, что многие отечественные исследования проводятся на низком методологическом уровне, а в отношении некоторых препаратов при отсутствии соответствующих регистрационных исследований имеется многолетняя практика их применения на основании потенциального наличия у них анксиолитического / антидепрессивного / противорезистентного действия, которое было обнаружено эмпирически уже после завершения программы клинической разработки. С учетом малочисленности исследований новых препаратов крайне актуальными становятся вопросы проведения исследований с высокой степенью доказательности, в том числе уже зарегистрированных препаратов.

Однако даже проведенные качественные клинические исследования не защищены от ошибочных результатов по причине методологических ограничений. Анализ методологической и регуляторной базы клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов выявил недостаточность контроля ошибок первого и второго рода, низкую применимость результатов регистрационных клинических исследований к условиям реальной практической работы и определил значимые источники возможной искажения результатов исследований [11]. К их числу относятся:

- несоответствие протокола и методической базы клинических исследований экспериментальным данным о фармакологических свойствах препарата;
- некорректный отбор пациентов для исследования;
- неадекватный дизайн исследования;
- уязвимость рабочей гипотезы;
- отсутствие персонифицированного подхода;
- проблема организации и персонала исследования, ангажированность исследователей;
- недооценка наличия и выраженности нежелательных и побочных эффектов;
- неадекватный статистический анализ исследования.

Вместе с тем аспекты методологии тесным образом переплетены, и многие изменения дизайна потенциально способны позитивно повлиять на вероятность одних ошибок, но повысить риски в отношении других ошибок / валидности результатов для клинической реальности. В этой связи целью данной работы является оценка возможных путей решения выявленных проблем дизайна клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов для оптимизации их результативности и расширения получаемой на их основе информации о препаратах.

Возможности потенциального влияния на ложно-позитивные результаты исследований

Современные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования представляются в значительной мере защищенными от ложно-позитивных результатов, однако существует ряд ситуаций, когда дизайн не способен контролировать ошибки первого рода [11]. К таким ситуациям относятся, например, прямые фальсификации результатов исследования и недостаточность плацебо-контроля вследствие наличия у активного препарата стимульных свойств (комплекса воспринимаемых interoцептивных ощущений, позволяющих определить принадлежность препарата к определенной группе).

К сожалению, классический плацебо-контролируемый дизайн не в состоянии скомпенсировать наличие сильно выраженных стимульных свойств препарата, когда уже после первого приема в большинстве случаев по описанию действия и пациент, и врач-исследователь способны надежно указать, что пациент принимает активный препарат, приводя к смещению точки зрения исследователя на эффективность изучаемого препарата. Решение этой задачи может быть осуществлено путем маскировки стимульных свойств препарата, например, с помощью активного плацебо или с помощью систематического применения мер профилактики побочных эффектов, когда плацебо выбирают среди неэффективных безопасных веществ, которые имитируют стимульные свойства активного лекарственного препарата, либо путем использования во всех рукавах исследования дополнительных лекарственных препаратов, не обладающих эффективностью, но маскирующих стимульные свойства активного препарата [12, 13]. Подобные подходы использовались в исследованиях антидепрессантов [14], но число исследований с применением данного подхода незначительно. Плавная титрация доз от минимальных, не обладающих стимульными свойствами, до определенных протоколом исследования также может позволить снизить эффект ожидания пациентов и исследователей, связанный со стимульными свойствами активного препарата.

Возможности потенциального влияния на ложно-негативные результаты

Риск ложно-негативных исходов клинического исследования ввиду множественности причин требует более гибкого решения путем сопоставления достоинств и недостатков модификации дизайна (прежде всего, за счет его усложнения) клинических исследований в зависимости от целей и задач, которые ставятся перед исследованием.

Неспособность выявить статистические различия по основному параметру эффективности между активным препаратом и плацебо может быть обуслов-

лена множеством причин, включая объем выборки, использование неэффективных дозировок активного препарата, неадекватную длительность исследования, клиническую неоднородность популяции исследования, неспособность с помощью используемого инструментария разделить редукцию основных и второстепенных проявлений клинического состояния, феномены, связанные с эффектом ожиданий со стороны пациентов и врачей-исследователей, инновационность препарата, частоту и интенсивность обследования, сложность протокола, необходимость проведения исследования в сжатые сроки, фальсификацию данных пациентов. При этом непосредственной причиной отсутствия статистически значимых различий могут быть недостаточная статистическая мощность исследования, пониженный уровень терапевтического ответа в группе активного препарата либо повышенный уровень ответа в группе плацебо.

Некомплементарность особенностей клинической популяции свойствам, выявленным в экспериментальных исследованиях

До поступления в клиническую программу разработки новое лекарственное средство интенсивно изучают на различных экспериментальных моделях патологических состояний, в которых могут быть выявлены поведенческие реакции, соответствующие гомологичным клиническим эффектам. Такими эффектами могут быть не только антидепрессивная или анксиолитическая активность, но и наличие седативных либо стимулирующих свойств, влияние на когнитивные функции и др. Назначение препарата с выявленными высокими седативными свойствами может быть неприемлемо для пациентов с астеническими состояниями, а со стимулирующими – для пациентов с тревогой и нарушениями сна. Включение значительного числа пациентов с клиническим состоянием, не комплементарным выявленным на доклиническом этапе изучения свойствам, может приводить к завышенной частоте досрочного исключения из исследования, что с учетом применения подхода LOCF (*last observation carried forward* – замена пропущенных значений предшествующими) может вызвать искусственное сокращение выраженности регистрируемого терапевтического эффекта и неспособность статистически разграничить группу активного препарата и группу плацебо по основным критериям эффективности. Выявленные в экспериментальных условиях свойства препарата требуют подтверждения и в клинических исследованиях, для чего может потребоваться отбор более широкой популяции с последующим сравнением терапевтического действия и эффективности в клинических подгруппах. Кроме того, изучение препарата с выявленным на доклиническом этапе изучения мощным и быстро реализующимся в различных моделях действием на ограниченной одной диагностической категории популяции пациентов может не позволить раскрыть весь потенциал препарата при различных видах

психических расстройств, что удлинит программу клинического изучения за счет проведения дополнительных исследований для расширения показаний. В таких ситуациях более оправданным может быть изучение эффективности и особенностей реализации клинического действия препарата в отношении нозологически неспецифических клинических мишеней тревоги/гипотимии с последующим анализом изменений в разных клинических подтипах состояния.

Отработка мер в отношении данных недостатков должна быть проведена еще на этапе планирования исследования. Решение большинства этих проблем, если они возникают в ходе исследования, требует определенной гибкости протокола исследования с возможностью модификации уровня доз, изменения приоритета набора в разные клинические подгруппы. Если нужен анализ действия препарата с учетом подгрупп, то, вероятно, для сохранения необходимой статистической мощности исследования необходим набор большего числа пациентов, что потребует увеличить объем ресурсов для проведения пилотных исследований. Вместе с тем в долгосрочной перспективе данный подход представляется экономически оправданным. Кроме того, эффективность препарата может не отличаться от эффективности плацебо, если препарат оказывал неравномерное влияние на основные (ядерные) синдромообразующие проявления состояния и второстепенные факультативные симптомы. Для решения этой проблемы необходимо разработать новые подходы к субъективной оценке динамики состояния пациентов с определением индивидуально значимого набора симптомов и отслеживания его изменения в процессе терапии в разных рукавах исследования. Такой подход может позволить избежать «размывания» значимых показателей состояния среди второстепенных и должен позволить разграничивать эффективный препарат и плацебо.

Возможности влияния на искажение результатов вследствие некорректного отбора и клинической неоднородности популяции исследования

К данному кругу проблем относятся неправильный выбор популяции исследования, категориальные ошибки при трактовке диагноза и синдромальной структуры состояния включаемого пациента, игнорирование дименсиональной структуры клинической реализации краткосрочных и отложенных эффектов препарата. Ошибки при отборе пациентов могут быть связаны как с латентными, так и с явными причинами [11].

К латентным можно отнести размытость диагностических границ, пересечение диагностических критериев, клиническую вариабельность, искусственную коморбидность, приводящие к отбору клинически гетерогенной, но психометрически гомогенной популяции. Не существует специфических мер, позволяющих уменьшить вероятность данных ошибок, за исключением организационных мероприятий, таких

как проведение стартового совещания с синхронизацией подходов разных центров исследования к диагностике и отбору популяции исследования. Вместе с тем, несмотря на их проведение, проблемы диагностической и синдромальной неоднородности популяции исследования сохраняются. В этой связи в критериях отбора пациентов необходимо не только более четко прорабатывать их категориальную диагностическую характеристику, но и указывать, как следует поступать с неоднозначными с точки зрения диагностики случаями. Применительно к исследованию анксиолитиков и антидепрессантов примерами, требующими разъяснения, могут служить первичность и вторичность явлений тревоги и гипотимии, возможность включения больных с простой или сложной структурой тревожного или депрессивного синдрома, решение о том, следует ли рассматривать случаи сложного синдрома в качестве коморбидных расстройств или в качестве многокомпонентности проявлений единого клинического состояния, рассмотрение типологии синдромальной картины с возможностью включения типологически разных синдромальных проявлений (например, меланхолическая, смешанная, тревожная, астеническая, апатическая депрессия или генерализованная свободно-плавающая тревога, не имеющая метакогнитивных надстроек, либо предметная, например, ипохондрическая тревога, тревога за здоровье или фобии, обсессивный характер тревоги). Если допускается включение в исследование синдромально гетерогенных пациентов, то необходима явная регистрация клинического варианта в индивидуальной регистрационной карте и внесение соответствующих факторов в план статистического анализа. Обоснованием использования тех или иных решений могут являться полученные на доклиническом этапе изучения препарата данные о спектральных характеристиках реализации фармакологических эффектов препарата (например, наличие или отсутствие стимулирующих, седативных и других быстрых эффектов, сроки реализации эффектов и др.). Имплементация указанных выше решений потребует краткосрочного вложения ресурсов на этапе планирования исследования и при проведении стартового совещания. Вместе с тем одним из возможных долгосрочных последствий использования данных подходов может являться замедление скорости набора пациентов в исследование, и этот риск должен быть учтен при его планировании.

Явные причины ассоциируются с невысокой тяжестью фонового состояния, когда имеются балльные ограничения используемых шкал зарегистрировать высокий уровень терапевтического ответа, с проблемами организации и персонала исследования: финансовой и наукометрической заинтересованностью исследователей, а также ограничением периода набора участников исследования жесткими временными рамками. Открытое указание недопустимости подобной практики в заявлении главного исследователя и индивидуальных соглашениях исследователей, а также обоснованное планирование сроков исследования с поправкой на реальные возможности и ресурсы клинических исследовательских центров могут служить потенциальными контрмерами в этих случаях.

Общим подходом к контролю ошибок, связанных с неадекватным отбором пациентов в исследование, может являться проведение диагностической (категориальной) и балльной (двумерной) оценки в формате совместного осмотра с привлечением главного исследователя и ограничение потенциала делегировать эту роль другим членам исследовательской команды. Вместе с тем это потребует более высоких временных затрат со стороны главного исследователя, что должно учитываться при его назначении.

Клиническая гетерогенность популяции даже в рамках единой диагностической рубрики также может являться причиной того, что у нового препарата может быть не выявлена эффективность в отношении специфической субпопуляции пациентов. Для решения этих проблем следует проводить промежуточный статистический анализ, во время которого необходимо выполнять не только подсчет основных и дополнительных параметров в руках исследователя, но и выявлять специфические подгруппы пациентов, реагирующих на терапию, что приобретает высокую значимость при предварительной элиминации (до рандомизации) из популяции исследования плацебо-чувствительных пациентов с применением специального дизайна. К таким исследованиям относят дизайн с применением плацебо до рандомизации, а также различные варианты последовательного включения с обогащением терапевтических групп.

Возможности влияния на искажение результатов, связанное с планированием дизайна

Ошибки при поиске эффективных дозировок

Ложно-негативные результаты клинического исследования могут быть связаны с недостижением оптимальной терапевтической дозы изучаемого препарата при ошибках трансляции дозировок с экспериментальных животных на человека или под воздействием особенностей фармакокинетики у людей. При этом уже на этапе планирования исследования при разработке дизайна исследования могут быть приняты решения, препятствующие достижению искомого уровня дозировок. В настоящее время разработаны стратегии минимизации подобных ошибок с использованием адаптивного дизайна и различных стратегий повышения дозировок [15, 16].

Объем выборки

Недостаточный объем выборки ассоциируется с расширением доверительных интервалов оцениваемых переменных, что снижает статистическую мощность исследования и вероятность обнаружения различий между сравниваемыми группами исследования. При этом, даже если надлежащая расчетная мощность исследования обеспечивается общим объемом выборки, наблюдаемая мощность может снижаться в случае необходимости проведения анализа в подгруппах клинически гетерогенной популяции.

Проведение промежуточного статистического анализа наряду с возможностью гибкой адаптации дизайна в плане дополнительного набора субпопуляции пациентов позволит решить эти вопросы. В качестве дополнительного критерия в таком случае можно использовать регистрацию наблюдаемой статистической мощности анализа.

Ошибки при планировании длительности исследования

При планировании исследования нового препарата для лечения тревожных и депрессивных расстройств необходимо учитывать, что как чрезмерно малая, так и чрезмерно высокая продолжительность исследования может повлиять на результаты исследования в ситуации, если основным статистическим критерием оценки эффективности служит различие изменений суммарного показателя между фоновым наблюдением и завершающим визитом. Существуют некоторые факторы, затрудняющие подбор оптимальной длительности исследования. С одной стороны, в плацебо-контролируемом исследовании с позиций этики недопустимо длительное исследование, когда пациенты из группы плацебо могут длительное время не получать активное лечение либо будут досрочно исключаться из исследования. С другой стороны, длительность исследования может превысить среднюю или модальную продолжительность фазы обострения заболевания, и в такой ситуации в группе плацебо будет отмечаться необоснованно высокий уровень терапевтического ответа в связи с достижением спонтанной ремиссии. Дополнительным модифицирующим фактором в данном контексте может служить невысокая фоновая выраженность расстройства, когда улучшение в группе активного препарата достигнет предела («эффект потолка»), что гипотетически не позволит провести статистическое разделение активного препарата и плацебо. Наконец, для пациентов с некоторыми типами тревожных (например, обсессивно-компульсивное расстройство) и депрессивных расстройств (например, дистимия) необходим более длительный прием терапии для реализации терапевтического эффекта / эффективности лечения, и в такой ситуации недостаточная продолжительность исследования также не позволит провести разделение групп активного препарата и плацебо.

Феномены, связанные с эффектом ожиданий

Эффект ожидания со стороны пациентов (плацебо- и ноцебо-эффекты) и исследователей являются существенными факторами, препятствующими эффективно сравнивать активное лекарственное средство и плацебо в исследованиях новых анксиолитиков и антидепрессантов.

Существуют специфические методологические подходы к дизайну исследований, позволяющие снизить выраженность эффекта ожиданий. К таким подходам относится применение двойного слепого рандомизированного дизайна и его модификаций. Дизайн с исключением плацебо-чувствительных пациентов на этапе обязательного применения

платцебо позволяет снизить вероятность платцебо-ответа и увеличить разницу размера эффекта между сравниваемыми группами. Вместе с тем, несмотря на простоту данного подхода, с ним ассоциируются сложности, связанные с необходимостью включать в рассмотрение большее число пациентов, чтобы компенсировать участников, не включаемых в исследование, и большая продолжительность участия пациентов в исследовании. Дизайн с обогащением активной группы с использованием последовательного параллельного сравнительного подхода лишен этих проблем и позволяет одновременно проводить анализ всех пациентов и внутри субпопуляции пациентов, не ответивших на платцебо [17]. Дополнительным дизайном, который позволяет снизить влияние эффекта ожидания на результаты исследования, является дизайн с заявленной в протоколе рандомизацией не в группу активного препарата и платцебо, а в группы с высокой (75 %) и низкой (25 %) вероятностью назначения платцебо.

Использование методов субъективной оценки совместно с назначаемыми клиницистами методами регистрации изменений состояния также могут использоваться для контроля эффекта ожидания как у врача-исследователя, так и у пациента, поскольку известен феномен, что оцениваемые клиницистами параметры имеют тенденцию к увеличению с годами регистрируемого с их помощью уровня ответа на платцебо, тогда как методики самооценки сохраняют стабильный уровень размера эффекта в руках платцебо [18].

Неприменимость рабочей гипотезы к реальной практике, неспособность с помощью используемого инструментария разделить редукцию основных и второстепенных проявлений клинического состояния

Первичные и дополнительные критерии эффективности в современных клинических исследованиях отражают, как правило, неиндивидуализированные показатели суммарных баллов либо глобальной оценки (по шкале Лайкерта, по числу респондеров или по продолжительности участия в исследовании). Подобные показатели призваны хорошо характеризовать действие препарата в клинически гомогенной популяции, однако гомогенность популяции трудно достижима, а если и достижима, то результаты, полученные на ее основе, невозможно применить к более широкой группе пациентов. Как правило, диагностические критерии тревожных и депрессивных расстройств позволяют отбирать широкий круг участников, формально соответствующих необходимой категории, но потенциально различающихся по разным аспектам клинической картины, особенностям течения и, вероятно, по степени вовлеченности различных патогенетических звеньев [19]. В такой ситуации кажущееся равнозначное снижение суммарных показателей по используемым методикам может отражать несопоставимую по клинической значимости

редукцию основных (пониженное настроение, апатия, тревога, напряжение и др.) либо второстепенных (например, нарушения аппетита, вегетативная дисфункция, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые симптомы и др.) проявлений клинического состояния. Более того, такой подход не позволяет провести качественную дименсиональную оценку особенностей реализации терапевтического действия на отдельные проявления состояния ни в количественном, ни в процентном выражении.

Разработанный в НИИ фармакологии подход к оценке спектральных свойств психотропных лекарственных средств позволяет по результатам исследования судить о магнитуде терапевтических (антидепрессивных, анксиолитических) и нежелательных (холинолитических, неврологических, миорелаксантных) эффектов и давать вероятностную оценку их формирования. Данный подход был успешно применен для оценки клинико-фармакологических свойств анксиолитиков, антидепрессантов и антипсихотиков и позволил сформировать общие представления не только об эффективности, но и о спектре ожидаемых эффектов [20–22]. Подобные показатели, характеризующие особенности действия препарата, по аналогии с характеристикой переносимости и безопасности лекарственного средства могут быть представлены в финальном отчете и публикациях как в виде оценок спектральных характеристик направленности и выраженности клинико-фармакологического эффекта, так и в виде ожидаемых частот их реализации. Регистрация данных показателей позволит, с одной стороны, проводить более качественный дифференцированный анализ особенностей действия изучаемого препарата в разных клинических субпопуляциях, а с другой стороны, дать клинико-фармакологическую характеристику его терапевтического действия, т. е. получить наиболее значимую для практического врача характеристику препарата помимо общей информации о его эффективности и переносимости. Хотя такой подход сопряжен с одномоментным повышением ресурсоемкости одного клинического исследования, он позволит получить данные, предопределяющие направления последующих клинических исследований.

Общие организационные меры

В роли возможных мер по снижению вероятности наступления ложно-позитивного исхода клинического исследования могут служить организационные решения. Неукоснительное следование принципам Надлежащей клинической практики поможет сократить смещение, связанное с ожиданиями исследователя. Программы и тренинги, направленные на повышение квалификации исследовательской команды, и возможные решения в виде учета рейтингов профессионализма исследовательской команды для использования отбора центра, участвующего в клиническом исследовании, явное указание этих рейтингов в заключительном отчете и в публикациях помогут снизить вероятность фальсификаций. Другие административные решения в виде расширения штата исследования, правильного распределения

его ролей и привлечения независимого контроля проведения исследования могут потенциально повышать ресурсоемкость процесса изучения нового препарата. Наконец, слепое рецензирование протокола клинического исследования и заблаговременная публикация научной статьи, посвященной его дизайну, могут выступать в роли дополнительных решений.

Давление спонсора по скорости набора пациентов является значимым фактором формирования искажений результатов клинического исследования. В этой связи следует с осторожностью относиться к исследованиям, в которых набор пациентов проводили / планируется проводить необоснованно быстро. Для урегулирования этой проблемы следует определить допустимые пределы скорости набора. Такие меры, как повышение информированности врачей-исследователей, введение рейтингов центров исследований, а также допустимых показателей скорости отбора пациентов исходя из численного состава врачей-исследователей, наряду с высоким авторитетом главных исследователей потенциально могут нивелировать негативное влияние высокой скорости отбора больных на способность разграничения рукавов плацебо и активного препарата, которое осуществляется благодаря размыванию критериев отбора с возможным включением почти подходящих в исследование пациентов и недостаточно точной квалификацией их состояния.

Общий схематичный обзор ожидаемых результатов внедрения тех или иных организационных мер и положений приведен в таблице.

Заключение

Влияние на вероятность наступления ложно-положительного исхода клинического исследования требует высокого профессионализма исследовательской команды, расширения штата исследования, оптимального распределения его ролей и привлечения независимого контроля проведения исследования, что потенциально повышает ресурсоемкость процесса изучения нового препарата.

Риск ложно-негативных исходов клинического исследования ввиду множественности причин требует более гибкого решения путем сопоставления достоинств и недостатков (прежде всего, благодаря усложнению дизайна) модификации протоколов клинических исследований в зависимости от целей и задач, которые ставятся перед исследованием.

Наиболее важными для практического здравоохранения является приближение результатов клинических исследований к реальной клинической практике за счет модификации основных и дополнительных критериев эффективности, позволяющих получить расширенное представление об ожидаемых эффектах препарата и его эффективности в разных субпопуляциях больных. Такой подход сопряжен с одномоментным повышением ресурсоемкости одного клинического исследования, но позволит по его результатам получить данные, предопределяющие направления последующих клинических исследований.

Несмотря на наличие значительного круга проблем, ассоциированных с регулированием

Таблица. Организационные меры и положения для оптимизации подходов к проведению клинических исследований
Table. Organizational approaches and considerations for optimizing approaches to clinical trials

Организационные меры	Положения, на которые данная мера способна оказать влияние
Административные решения в виде расширения штата исследования, правильного распределения его ролей и привлечения независимого контроля проведения исследования	Решение вопросов отбора адекватной популяции. Сохранение адекватного темпа отбора пациента. Снижение вероятности фальсификаций
Проведение программ и тренингов, направленных на повышение квалификации исследовательской команды, возможность ведения рейтинга профессионализма исследовательской команды	Снижение вероятности фальсификации. Отбор адекватной популяции, снижение вероятности искажения при обследовании пациента. Повышение применимости результатов исследования в клинической практике
Определение допустимых пределов скорости набора пациентов	Снижение вероятности фальсификации, искажения при обследовании пациента
Слепое рецензирование протокола клинического исследования и заблаговременная публикация научной статьи	Снижение вероятности системных ошибок, приводящих к искажению результатов исследования
Использование «активного плацебо». Плавная титрация доз на старте исследования. Использования как оцениваемых клиницистами методик, так и методик субъективной оценки. Дизайн с применением плацебо до рандомизации, варианты последовательных дизайнов с обогащением терапевтических групп	Снижение вероятности искажения плацебо-ответа, повышение вероятности истинно-положительного исхода исследования
Подходы к субъективной оценке динамики состояния пациентов с определением индивидуально значимого набора симптомов. Подход для оценки спектральных свойств психотропных лекарственных средств	Повышение применимости результатов исследования в клинической практике

клинических исследований, ролью спонсора в формировании дизайна и условий проведения исследования нового препарата с анксиолитической или антидепрессивной активностью, можно предложить следующие подходы к их решению.

1. Проведение слепого рецензирования протокола клинического исследования и заблаговременная публикация научной статьи и информации о предстоящем исследовании.
2. Со стороны спонсора и центра исследования должны быть предприняты административные решения, обеспечивающие адекватность нагрузки на персонал исследования и оптимальное распределение его ролей.
3. Привлечение независимого контроля проведения исследования.
4. Определение допустимых пределов скорости набора пациентов.
5. Внедрение и широкое проведение среди исследователей программ и тренингов, направленных на повышение квалификации исследовательской команды.
6. Возможное ведение рейтинга профессионализма исследовательской команды.
7. Рассмотрение возможности использования «активного плацебо» или плавной титрации доз на старте исследования, если это допустимо с точки зрения этики.
8. Дизайн с применением плацебо до рандомизации, варианты последовательных дизайнов с обогащением терапевтических групп.
9. Равнозначное использование в одном исследовании как оцениваемых клиницистами методик, так и методик субъективной оценки.
10. Подход к субъективной оценке динамики состояния пациентов с определением индивидуально значимого набора симптомов.
11. Подход к оценке спектральных свойств психотропных лекарственных средств.

Внедрение и адекватное использование данных решений сообразно поставленным перед клиническими исследованиями новых анксиолитиков и антидепрессантов задачам может позволить добиться оптимизации их результативности, расширения получаемой на их основе информации, а в перспективе — поднять на новый уровень стандарты и культуру проведения клинических исследований в целом.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения 12.04.2022).
2. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». – URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения 12.04.2022).
3. Реестр Клинических исследований. – URL: <https://clipline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy.html> (дата обращения 28.03.2022).
4. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
5. Общественная организация «Российское общество психиатров». Клинические рекомендации. Паническое расстройство у взрослых. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/456_2 (дата обращения 22.03.2022).
6. Общественная организация «Российское общество психиатров». Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения 22.03.2022).
7. Общественная организация «Российское общество психиатров». Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства у взрослых. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения 22.03.2022).
8. Общественная организация «Российское общество психиатров». Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. – 2021 – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения 22.03.2022).
9. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the russian federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Vol. 10 (2). – Pp. 971–984. – Epub 2021/08/31. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>. – PubMed PMID: 34460079; PubMed Central PMCID: PMCPC8571473.
10. Менделевич В. Этика психофармакотерапии в эпоху доказательной медицины // *Практическая медицина*. – 2019. – № 17 (3). – С. 19–22. – DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-3-19-22>
11. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Современные проблемы клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 2. – С. 12. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.67.78.001>
12. Boutron I., Estellat C., Guittet L., Dechartres A., Sackett D.L., Hrobjartsson A. et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review // *PLoS medicine*. – 2006. – Vol. 3 (10). – e425. – Epub 2006/11/02. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030425>. – PubMed PMID: 17076559; PubMed Central PMCID: PMCPC1626553.
13. Jensen J.S., Bielefeldt A.O., Hrobjartsson A. Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview // *Journal of clinical epidemiology*. – 2017. – Vol. 87. – Pp. 35–46. – Epub 2017/03/28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.03.001>. – PubMed PMID: 28342907
1. Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 02.08.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». – URL: <http://www.consultant.ru> (data obrashcheniya 12.04.2022).
2. Federal'nyi zakon ot 22.12.2014 № 429-FZ «O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». – URL: <http://www.consultant.ru> (data obrashcheniya 12.04.2022).
3. Reestr Klinicheskikh issledovaniy. – URL: <https://clipline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy.html> (data obrashcheniya 28.03.2022).
4. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (data obrashcheniya 22.03.2022).
5. Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov». Klinicheskie rekomendatsii. Panicheskoe rasstroystvo u vzroslykh. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/456_2 (data obrashcheniya 22.03.2022).
6. Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov». Klinicheskie rekomendatsii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstroystvo. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (data obrashcheniya 22.03.2022).
7. Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov». Klinicheskie rekomendatsii. Trevozhno-fobicheskie rasstroystva u vzroslykh. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (data obrashcheniya 22.03.2022).
8. Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov». Klinicheskie rekomendatsii. Depressivnyi epizod. Rekurrentnoe depressivnoe rasstroystvo. – 2021 – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (data obrashcheniya 22.03.2022).
9. Mosolov S.N., Martynikhin I.A., Syunyakov T.S., Galankin T.L., Neznanov N.G. Incidence of the diagnosis of anxiety disorders in the russian federation: Results of a web-based survey of psychiatrists // *Neurology and Therapy*. – 2021. – Vol. 10 (2). – Pp. 971–984. – Epub 2021/08/31. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>. – PubMed PMID: 34460079; PubMed Central PMCID: PMCPC8571473.
10. Mendelevich V. Etika psikhofarmakoterapii v epokhu dokazatel'noi meditsiny // *Prakticheskaya meditsina*. – 2019. – № 17 (3). – S. 19–22. – DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-3-19-22>
11. Syunyakov T.S., Neznamov G.G. Sovremennyye problemy klinicheskikh issledovaniy novykh anksiolitikov i antidepressantov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2020. – № 2. – S. 12. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.67.78.001>
12. Boutron I., Estellat C., Guittet L., Dechartres A., Sackett D.L., Hrobjartsson A. et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review // *PLoS medicine*. – 2006. – Vol. 3 (10). – e425. – Epub 2006/11/02. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030425>. – PubMed PMID: 17076559; PubMed Central PMCID: PMCPC1626553.
13. Jensen J.S., Bielefeldt A.O., Hrobjartsson A. Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview // *Journal of clinical epidemiology*. – 2017. – Vol. 87. – Pp. 35–46. – Epub 2017/03/28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.03.001>. – PubMed PMID: 28342907

14. Moncrieff J., Wessely S., Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – Vol. 1. – CD003012. – Epub 2004/02/20. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003012.pub2>. – PubMed PMID: 14974002; PubMed Central PMCID: PMCPMC8407353
15. Shen J., Preskorn S., Dragalin V., Slomkowski M., Padmanabhan S.K., Fardipour P. et al. How adaptive trial designs can increase efficiency in psychiatric drug development: A case study // *Innovations in Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 8 (7). – P. 26.
16. Cook N., Hansen A.R., Siu L.L., Abdul Razak A.R. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety // *Mol Oncol.* – 2015. – Vol. 9 (5). – Pp. 997–1007. – Epub 2014/08/28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.07.025>. – PubMed PMID: 25160636; PubMed Central PMCID: PMCPMC4329110
17. Ivanova A., Tamura R. The doubly randomized delayed-start design is the same as the sequential parallel comparison design // *J Biopharm Stat.* – 2013. – Vol. 23 (3). – Pp. 709–710. – Epub 2013/04/25. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10543406.2012.738750>. – PubMed PMID: 23611205
18. Rief W., Nestoriuc Y., Weiss S., Welzel E., Barsky A.J., Hofmann S.G. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials // *Journal of affective disorders.* – 2009. – Vol. 118 (1–3). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>
19. Fountoulakis N.K., McIntyre S.R., Carvalho F.A. From Randomized Controlled Trials of Antidepressant Drugs to the Meta-Analytic Synthesis of Evidence: Methodological Aspects Lead to Discrepant Findings // *Current neuropharmacology.* – 2015. – Vol. 13 (5). – Pp. 605–615. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150630174343>
20. Сюняков Т.С., Дорофеева О.А., Середенин С.Б. Результаты сравнительного исследования терапевтической эквивалентности фабомотизола в лекарственной форме с немедленным и замедленным высвобождением // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 4–10.
21. Зозуля А., Незнамов Г., Сюняков Т., Кост Н., Габаева М., Соколов О. et al. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2008. – Т. 108 (4). – С. 38–49.
22. Незнамов Г., Сюняков С., Телешева Е. Терапевтическое действие и эффективность феварина (флувоксамина) у больных с непсихотическими тревожными и апатоадинамическими депрессиями // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2001. – № 8. – С. 19–24.
14. Moncrieff J., Wessely S., Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – Vol. 1. – CD003012. – Epub 2004/02/20. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003012.pub2>. – PubMed PMID: 14974002; PubMed Central PMCID: PMCPMC8407353
15. Shen J., Preskorn S., Dragalin V., Slomkowski M., Padmanabhan S.K., Fardipour P. et al. How adaptive trial designs can increase efficiency in psychiatric drug development: A case study // *Innovations in Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 8 (7). – P. 26.
16. Cook N., Hansen A.R., Siu L.L., Abdul Razak A.R. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety // *Mol Oncol.* – 2015. – Vol. 9 (5). – Pp. 997–1007. – Epub 2014/08/28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.07.025>. – PubMed PMID: 25160636; PubMed Central PMCID: PMCPMC4329110
17. Ivanova A., Tamura R. The doubly randomized delayed-start design is the same as the sequential parallel comparison design // *J Biopharm Stat.* – 2013. – Vol. 23 (3). – Pp. 709–710. – Epub 2013/04/25. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10543406.2012.738750>. – PubMed PMID: 23611205
18. Rief W., Nestoriuc Y., Weiss S., Welzel E., Barsky A.J., Hofmann S.G. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials // *Journal of affective disorders.* – 2009. – Vol. 118 (1–3). – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>
19. Fountoulakis N.K., McIntyre S.R., Carvalho F.A. From Randomized Controlled Trials of Antidepressant Drugs to the Meta-Analytic Synthesis of Evidence: Methodological Aspects Lead to Discrepant Findings // *Current neuropharmacology.* – 2015. – Vol. 13 (5). – Pp. 605–615. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150630174343>
20. Syunyakov T.S., Dorofeeva O.A., Seredenin S.B. Rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya terapevticheskoi ekvivalentnosti fabomotizola v lekarstvennoi forme s nemedlennym i zamedlennym vysvobozhdeniem // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 4–10.
21. Zozulya A., Neznamov G., Syunyakov T., Kost N., Gabaeva M., Sokolov O. et al. Effektivnost' i vozmozhnye mekhanizmy deistviya novogo peptidnogo anksiolitika selanka pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroistva i nevrastenii. // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2008. – Vol. 108 (4). – Pp. 38–49.
22. Neznamov G., Syunyakov S., Telesheva E. Terapevticheskoe deistvie i effektivnost' fevarina (fluvoksamina) u bol'nykh s nepсихотическими тревожными и апатоадинамическими депрессиями // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2001. – № 8. – С. 19–24.