

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства

М.А. Морозова¹, Т.П. Сафарова¹, Л.Я. Глускина², Н.А. Пенчул³, Л.Н. Касимова⁴, И.И. Заярная⁵,
Ю.О. Бойчевская⁶, О.Ю. Ширяев⁷, М.К. Резников⁸, О.А. Бухановская⁹, Д.Ч. Мавани¹⁰, М.А. Реутова¹¹,
В.А. Некрасов^{12,13}, Д.С. Горчаков¹⁴, К.В. Балакин¹⁵, А.С. Тараканова¹⁵, Е.В. Якубова¹⁶, А.В. Иващенко¹⁷,
А.А. Иващенко¹⁸

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Ленинградский областной центр психического здоровья», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБУЗ Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница № 1 г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

⁵ ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная психиатрическая больница», Ярославль, Россия

⁶ ООО «Центр профессиональной терапии», Краснодар, Россия

⁷ ООО «ЛИОН-МЕД», Воронеж, Россия

⁸ ООО «Медицинская практика», Воронеж, Россия

⁹ ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ ООО «Медицинский центр «НОВА ВИТА», Ростов-на-Дону, Россия

¹¹ ООО «Гранат МЦ», Москва, Россия

¹² ООО «Центр диагностики и реабилитации «Праксимед», Санкт-Петербург, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ ООО «ИФарма», Москва, Россия

¹⁵ ООО «НИИ ХимРар», Москва, Россия

¹⁶ ООО «Авинейро», Москва, Россия

¹⁷ КемДив Инк. (ChemDiv Inc.), Сан-Диего, США

¹⁸ НП ЦВТ «ХимРар», Химки, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по-прежнему сохраняется актуальность разработки новых противотревожных препаратов. В статье представлены результаты проведенного клинического исследования III фазы нового лекарственного препарата Авиандр® для лечения ГТР.

Методы. Основной целью исследования являлась оценка эффективности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (англ. Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного значения у пациентов с ГТР. Дополнительной целью была оценка различных параметров эффективности и безопасности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо у пациентов с ГТР в течение 8 недель исследуемой терапии, а также в течение 24 недель последующего лечения препаратом Авиандр® в открытом периоде долгосрочной терапии и спустя 4 недели после завершения приема исследуемого препарата.

Результаты. В исследование было включено 160 пациентов, рандомизированных в две группы терапии в соотношении 3 : 1: группа 1 (n = 121) принимала препарат Авиандр® по 1 таблетке (20 мг) два раза в день (40 мг/сут), группа 2 (n = 39) — плацебо по 1 таблетке два раза в день. Анализ данных по первичной конечной точке показал, что в группе терапии препаратом Авиандр® через 8 недель терапии статистически значимое среднее изменение общего балла по шкале SIGH-A составило $-11,97 \pm 7,60$, а в группе плацебо $-8,21 \pm 6,20$ ($p = 0,006$, различие между группами с использованием теста Т-критерия Стьюдента). Также была продемонстрирована положительная динамика по большинству вторичных параметров эффективности. После окончания терапии пациенты наблюдались еще в течение 4 недель. При отмене препарата Авиандр® после периода длительного приема (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов, продолжалось статистически значимое улучшение по основным шкалам исследования (SIGH-A; шкале Монтомгери — Асберг для оценки депрессии (англ. Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS); шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impression — Severity, CGI-S), шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (англ. Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I); визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (англ. Sheehan Disability Scale, SDS))

Заключение. В ходе исследования препарат Авиандр® продемонстрировал свою эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги при ГТР, что дает основания рассматривать его в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения этого расстройства в инициальный и продолженный периоды терапии. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата в режиме длительной терапии (до 32 недель). После завершения лечения в период последующего наблюдения (до 4 недель) не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР или синдрома отмены. Появление нового эффективного анксиолитического средства с хорошей переносимостью, безусловно, расширяет терапевтический арсенал врача для лечения тревожных расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, лекарственные препараты, безопасность и эффективность препарата, лекарственная терапия, эффективность терапии, профиль безопасности препарата, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

КОНТАКТЫ: Морозова Маргарита Алексеевна, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716

Сафарова Татьяна Петровна, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622

Глускина Любовь Яковлевна, luba_home@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6379-8255

Пенчул Наталья Алексеевна, penchul@inbox.ru, ORCID: 0009-0001-7979-5226

Касимова Лала Наримановна, kasimova@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-2701-6742

Заярная Ирина Ивановна, zaiarnaya@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9721-2796

Бойчевская Юлия Олеговна, 4177844@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4991-6653

Ширяев Олег Юрьевич, shiryayevou2009@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7297-4926

Резников Максим Константинович, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401

Бухановская Ольга Александровна, olgabux@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0962-4755

Мавани Дхавал Чандракант, mavani_dhaval@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2955-6830

Реутова Марина Анатольевна, margoalusha@bk.ru, ORCID: 0009-0009-8951-4940

Некрасов Василий Анатольевич, vasily.nekrasov1@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4749-083X

Горчаков Дмитрий Сергеевич, dgor@ipharma.ru, ORCID: 0009-0008-5939-5040X

Балакин Константин Валерьевич, kbalakin@chemrur.ru, ORCID: 0000-0001-7611-0802

Тараканова Анастасия Сергеевна, atar@chemrur.ru, ORCID: 0009-0007-8539-9039

Якубова Елена Владимировна, ey@chemrur.ru, ORCID: 0009-0002-3091-480X

Иващенко Александр Васильевич, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Иващенко Андрей Александрович, ai@chemrur.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Морозова М.А., Сафарова Т.П., Глускина Л.Я., Пенчул Н.А., Касимова Л.Н., Заярная И.И., Бойчевская Ю.О., Ширяев О.Ю., Резников М.К., Бухановская О.А., Мавани Д.Ч., Реутова М.А., Некрасов В.А., Горчаков Д.С., Балакин К.В., Тараканова А.С., Якубова Е.В. Двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 2–16. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: М.А. Морозова, Т.П. Сафарова, Л.Я. Глускина, Н.А. Пенчул, Л.Н. Касимова, И.И. Заярная, Ю.О. Бойчевская, О.Ю. Ширяев, М.К. Резников, О.А. Бухановская, Д.Ч. Мавани, М.А. Реутова, В.А. Некрасов — главные исследователи клинических центров, на базе которых проводилось исследование. Д.С. Горчаков, К.В. Балакин, А.С. Тараканова, Е.В. Якубова, А.А.Иващенко, А.В.Иващенко — сотрудники НП ЦВТ «ХимПар», принимавшие участие в разработке концепции и дизайна клинического исследования, организации проведения исследования и анализе результатов. А.В. Иващенко, А.А. Иващенко — руководители исследования, которым принадлежит идея разработки лекарственного препарата Авиандр® (патент на изобретение).

ФИНАНСИРОВАНИЕ: спонсором клинического исследования является ООО «НИИ ХимПар».

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Aviandr® in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

M.A. Morozova¹, T.P. Safarova¹, L.Ya. Gluskina², N.A. Penchul³, L.N. Kasimova⁴, I.I. Zaiarnaia⁵, Yu.O. Boychevskaya⁶, O.Yu. Shiryayev⁷, M.K. Reznikov⁸, O.A. Bukhanovskaya⁹, D.C. Mavani¹⁰, M.A. Reutova¹¹, V.A. Nekrasov^{12,13}, D.S. Gorchakov¹⁴, K.V. Balakin¹⁵, A.S. Tarakanova¹⁵, E.V. Yakubova¹⁶, A.V. Ivaschenko¹⁷, A.A. Ivaschenko¹⁸

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko", Saint Petersburg, Russia

³ State Public Health Institution "Leningrad Regional Mental Health Center", Saint Petersburg, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Clinical Psychiatric Hospital No. 1 of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russia

⁵ State Budgetary Clinical Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Yaroslavl Regional Psychiatric Hospital", Yaroslavl, Russia

⁶ Center for Professional Therapy LLC, Krasnodar, Russia

⁷ LION-MED LLC, Voronezh, Russia

⁸ Medical practice LLC, Voronezh, Russia

⁹ Scientific Center for Treatment and Rehabilitation "Phoenix" LLC, Rostov-on-Don, Russia

¹⁰ Medical center "NOVA VITA" LLC, Rostov-on-Don, Russia

¹¹ Granat MC LLC, Moscow, Russia

¹² Diagnostic and rehabilitation center "Praximed" LLC, Saint Petersburg, Russia

¹³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov", Saint Petersburg, Russia

¹⁴ iPharma LLC, Moscow, Russia

¹⁵ ChemRar RDI LLC, Moscow, Russia

¹⁶ Avineuro LLC, Moscow, Russia

¹⁷ ChemDiv Inc., San Diego USA

¹⁸ ChemRar High-Tech Center, Khimki, Moscow region, Russia

SUMMARY

Background. The development of new anxiolytic drugs is an important problem, despite the wide range of drugs available for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD). This article presents the results of the clinical trial (phase III) of the new drug Aviandr® for the treatment of GAD.

Methods. The primary objective of this study was to evaluate the efficacy of Aviandr® compared to placebo based on changes in the total score on the Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale (SIGH-A) after 8 weeks of treatment in patients with GAD. An additional objective was to evaluate the various efficacy and safety parameters of Aviandr® compared to placebo in patients with GAD during the 8-week study period and during 24 weeks of subsequent treatment with Aviandr® in the open-label long-term treatment period and 4 weeks after the end of treatment.

Results. The study included 160 patients, who were randomised in a 3:1 ratio to two treatment groups: group 1 ($n = 121$) received Aviandr® 20 mg twice a day, group 2 ($n = 39$) — placebo 1 tablet twice a day. Analysis of the data for the primary endpoint showed a statistically significant mean change in total SIGH-A score of -11.97 ± 7.60 in the Aviandr® group and -8.21 ± 6.20 in the placebo group after 8 weeks of treatment ($p = 0.006$, difference between groups was assessed using Student's T-test). Positive dynamics were also demonstrated for most secondary efficacy parameters. Patients were followed for 4 weeks after completion of therapy. When Aviandr® was discontinued after a period of long-term use (up to 32 weeks), there was no deterioration in the patients' condition, and a statistically significant improvement continued on the main study scales (SIGH-A; Montgomery — Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Clinical Global Impression — Severity scale (CGI-S); Clinical Global Impression — Improvement scale (CGI-I); Sheehan Disability Scale (SDS)).

Conclusion. A study of Aviandr® demonstrated its efficacy against the psychological and somatic symptoms of anxiety in GAD, making it a promising drug for the treatment of this disorder during the initial and continued periods of therapy. A favorable safety profile of the drug was demonstrated in long-term treatment period (up to 32 weeks). After completion of treatment, during the follow-up period (up to 4 weeks), no deterioration in patients' well-being, recurrence of GAD symptoms, or withdrawal symptoms were observed. The emergence of a new, effective and well-tolerated anxiolytic drug certainly expands the physician's therapeutic arsenal for the treatment of anxiety disorders.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, medication, drug safety and efficacy, pharmacotherapy, therapy efficacy, drug safety profile, double-blind, placebo-controlled clinical trial

CONTACTS: Morozova Margarita Alekseevna, margmorozova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7847-2716

Safarova Tatiana Petrovna, saftatiana@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3509-1622

Gluskina Lyubov Yakovlevna, luba_home@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6379-8255

Penchul Natalya Alekseevna, penchul@inbox.ru, ORCID: 0009-0001-7979-5226

Kasimova Lala Narimanovna, kasimovaln@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-2701-6742

Zaiarnaia Irina Ivanovna, zaiarnaya@gmail.com, ORCID: 0009-0007-9721-2796

Boychevskaya Yulia Olegovna, 4177844@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4991-6653

Shiryaev Oleg Yuryevich, shiryaevou2009@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7297-4926

Reznikov Maxim Konstantinovich, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401

Bukhanovskaya Olga Aleksandrovna, olgabux@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0962-4755

Mavani Dhaval Chandrakant, mavani_dhaval@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2955-6830

Reutova Marina Anatolyevna, margoalushta@bk.ru, ORCID: 0009-0009-8951-4940

Nekrasov Vasily Anatolyevich, vasily.nekrasov1@gmail.com, ORCID: 0009-0009-4749-083X

Gorchakov Dmitriy Sergeevich, dgor@ipharma.ru, ORCID: 0009-0008-5939-5040X

Balakin Konstantin Valerievich, kbalakin@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-7611-0802

Tarakanova Anastasia Sergeevna, atar@chemrar.ru, ORCID: 0009-0007-8539-9039

Yakubova Elena Vladimirovna, ey@chemrar.ru, ORCID: 0009-0002-3091-480X

Ivaschenko Alexander Vasilievich, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Ivaschenko Andrey Aleksandrovich, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

CITATION: Morozova M.A., Safarova T.P., Gluskina L.Y., Penchul N.A., Kasimova L.N., Zaiarnaia I.I., Boychevskaya Y.O., Shiryaev O.Y., Reznikov M.K., Bukhanovskaya O.A., Mavani D.C., Reutova M.A., Nekrasov V.A., Gorchakov D.S., Balakin K.V., Tarakanova A.S., Yakubova E.V. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Aviandr® in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 3. — Pp. 2–16. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.82.78.001 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: M.A. Morozova, T.P. Safarova, L.Ya. Gluskina, N.A. Penchu, L.N. Kasimova, I.I. Zaiarnaia, Yu.O. Boychevskaya, O.Yu. Shiryaev, M.K. Reznikov, O.A. Bukhanovskaya, D.C. Mavani, M.A. Reutova, V.A. Nekrasov — principal investigators at the clinical centers where the clinical trial was conducted. D.S. Gorchakov, K.V. Balakin, A.S. Tarakanova, E.V. Yakubova, A.V. Ivaschenko, A.A. Ivaschenko — ChemRar High-Tech Center staff, who performed development of the concept and design of the clinical trial, organization of the study and analysis of the results. A.V. Ivaschenko, A.A. Ivaschenko — management of the clinical trial, the idea to develop Aviandr® (patent for invention).

FUNDING: the sponsor of the clinical trial is the ChemRar Research and Development Institute LLC.

Введение

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — одно из распространенных психических заболеваний, поражающих наиболее трудоспособную группу населения. Заболевание обычно начинается в возрасте от 21–35 лет и чаще встречается у женщин [1–3]. В литературе эпидемиологические данные о распространенности ГТР варьируются в широком диапазоне — от 0,1 до 8,5 % и в среднем составляют около 5 % случаев среди взрослого населения. Среди других тревожных расстройств ГТР составляет существенную долю — от 12 до 25 %. Детальная информация о распространенности ГТР в России отсутствует, но диагноз ГТР ставится значительно реже, чем в зарубежных странах [4, 5].

Основными признаками ГТР являются распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога») [6–8]. При ГТР помимо самой тревоги пациенты часто жалуются на соматические и вегетативные симптомы: дрожь, потливость, сердцебиение, головокружение и прочее. Генерализованное тревожное расстройство имеет тенденцию к хроническому течению и в тяжелых случаях требует длительной психофармакотерапии [8].

Поскольку симптомы соматического ряда имеют большой удельный вес в общей клинической картине, первично больные чаще обращаются к врачам общей практики, терапевтам, неврологам, гастроэнтерологам, кардиологам. Врачи этих специальностей, хорошо понимая природу подобных симптомов, рекомендуют консультацию психиатра, но эта рекомендация редко выполняется пациентом. Вследствие этого пациент может надолго оставаться с предварительным синдромальным диагнозом, в наблюдении врачей соматического профиля, не получая диагноз ГТР (и, следовательно, оставаясь без корректной терапевтической помощи), что может приводить к значимому снижению его социального функционирования [8].

Патогенез ГТР остается до конца не ясным. В течение многих лет предполагалось, что ведущую роль в возникновении тревожных расстройств играет дисфункция серотонинергической системы [9]. В этой связи препаратами первой линии для лечения ГТР стали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако у части пациентов не наблюдается терапевтического эффекта, а также возможно развитие нежелательных лекарственных реакций [10, 11], к которым пациенты этой группы могут быть особенно чувствительны [12]. Характерными побочными эффектами СИОЗС являются тошнота, диарея, усиление тревоги в начале лечения, сексуальная дисфункция (аноргазмия, снижение чувствительности половых органов, задержка эякуляции), нарушения сна [13–15]. Также одной из причин отказа пациентов от длительного лечения препаратами данной группы может быть синдром СИОЗС-индуцированной апатии, проявляющийся притуплением эмоций, снижением эмоциональной чувствительности и мотивации, ухудшением концентрации внимания [16, 17].

К препаратам второй линии, применяемым при лечении ГТР, относятся буспирон, гидроксизин, некоторые антипсихотические препараты и другие антидепрессанты.

Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР в нескольких слепых плацебо-контролируемых исследованиях [18–20], однако опыт длительного лечения отсутствует [21]. Дневная седация, вызываемая гидроксизином, в некоторых ситуациях может быть нежелательной.

Частичный 5-HT_{1A}-агонист буспирон может быть эффективен при симптомах ГТР, как показано в некоторых контролируемых исследованиях [18, 22, 23]. Однако в части исследований не удалось показать существенной разницы с плацебо [21]. Некоторые сравнения буспирона с признанными анксиолитическими препаратами показали его меньшую эффективность [18, 21]. Также отсутствуют долгосрочные исследования и исследования по профилактике рецидивов [21]. Важным фактом является замедленное развитие эффекта буспирона при ГТР — до 2–6 недель [21].

В целях купирования выраженной тревоги обычно назначают препараты из группы производных бензодиазепина, эффективность действия которых проявляется уже в первую неделю лечения и составляет 65–75 % [24]. Однако их применение ограничено коротким курсом лечения из-за риска развития зависимости [25, 26]. Эти препараты очень часто вызывают выраженную седацию и ухудшение когнитивных функций [27, 28]. Таким образом, на сегодняшний день расширение арсенала препаратов для лечения ГТР представляется актуальным.

Новый лекарственный препарат Авиандр® — небензодиазепиновый анксиолитик с мульти-таргетным механизмом действия [29]. Препарат Авиандр® является антагонистом серотонинергических 5-HT-2A, 5-HT-2C, 5-HT₆ и 5-HT₇-рецепторов, пресинаптических адренорецепторов 2A, 2B и 2C, а также гистаминовых H₁-рецепторов. Сродство к 5-HT₇-рецептору у него одно из самых высоких в группе психофармакологических препаратов (константа диссоциации $K_d = 0,153$ нмоль). При этом препарат Авиандр® не ингибирует белки — переносчики (обратный захват) нейромедиаторов, не взаимодействует с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и не обладает антихолинергическим действием. Такой рецепторный профиль обеспечивает анксиолитическое и антидепрессивное действие препарата, позволяя при этом избежать ряда негативных эффектов, характерных для препаратов других групп.

Ранее было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное клиническое исследование II фазы эффективности, безопасности и подбора режима дозирования препарата Авиандр® у пациентов с ГТР в течение 8 недель терапии [30]. В рамках исследования было показано, что препарат обладает эффективностью и безопасностью в суточной дозе 40 мг, что дало основание для продолжения его дальнейшего изучения в III фазе клинических исследований как средства для терапии тревожных расстройств.

В настоящей работе представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы препарата Авиандр® у пациентов с ГТР, в котором были изучены параметры эффективности на основе результатов оценки состояния по различным психометрическим шкалам, а также параметров безопасности на основе зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и методы

Данное исследование являлось многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием эффективности и безопасности препарата Авиандр® у пациентов с ГТР. Исследование состояло из следующих периодов: скрининга и вводного периода (продолжительность до 2 недель), периода исследуемой терапии (сравнительного этапа) — 8 недель, открытого несравнительного периода — 24 недели (пациенты обеих групп были объединены в одну группу для приема препарата Авиандр®) и периода наблюдения после отмены исследуемого препарата — 4 недели (см. рисунок). Исследование на сравнительном этапе имело двойной слепой плацебо-контроль.

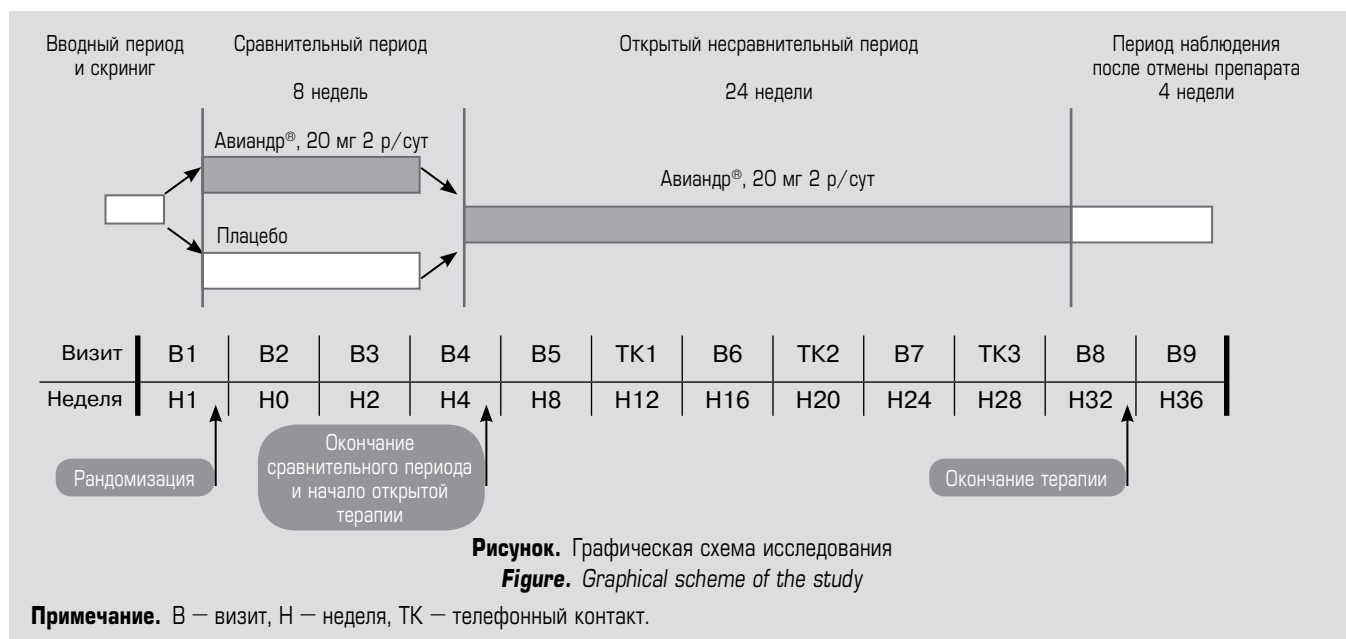
Во вводном периоде (длительностью 1 неделя) проводилось простое заслепление и все пациенты получали плацебо. Целью вводного плацебо-периода являлось невключение в исследование пациентов с положительным ответом на плацебо (несоответствие критериям включения/невключения по результатам оценки симптомов ГТР на неделе 0), а также потенциально некомплаентных пациентов. На сравнительном этапе исследование имело двойной слепой дизайн для препарата Авиандр® и плацебо. В течение всего исследования пациенты принимали исследуемый препарат в дозе 20 мг 2 раза в день (утром и вечером). Рандомизация проводилась с помощью системы IWRS (англ. Interactive Web Response

System — интерактивная система веб-ответа), интегрированной в электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК).

Этическая экспертиза и этическое сопровождение клинического исследования проводились независимыми этическими комитетами (НЭК) учреждений, на базе которых осуществлялись исследование. Форма информированного согласия была собственноручно подписана и датирована каждым пациентом до начала проведения любой из процедур исследования. Процесс получения информированного согласия был подробно описан в первичной документации, включая факт согласия пациента на участие в данном клиническом исследовании и дату подписания информированного согласия.

Основной целью данного исследования являлась оценка эффективности препарата Авиандр® по сравнению с плацебо на основании изменения общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (англ. Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) [31] (первичный параметр эффективности, первичная конечная точка исследования) по окончании 8-недельного периода терапии относительно исходного значения у пациентов с ГТР. Исходное состояние пациентов оценивали на визите рандомизации (начало терапии).

Дополнительно оценивали вторичные параметры эффективности (вторичные конечные точки исследования): частоту наступления медикаментозной ремиссии ГТР (сумма баллов по SIGH-A ≤ 7); изменение общего балла и суммы баллов по подшкалам психической и соматической тревоги структурированного интервью SIGH-A) относительно исходного значения; изменение суммы баллов по шкале Монтгомери — Асберг для оценки депрессии (англ. Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [32]; изменение балла по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impression — Severity, CGI-S)



и шкале общего клинического впечатления о динамике состояния (*англ.* Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I) [33]; изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Шихана (*англ.* Sheehan Disability Scale, SDS) [34]; изменение дневной сонливости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм) [35]; изменение общего балла по краткому опроснику удовлетворенности качеством жизни (*англ.* 20-Item Short Form Survey Instrument, SF-20) [36]; изменение времени выполнения теста последовательных соединений (*англ.* Trail Making Test — TMT, части А и В) относительно исходного значения [37]). Данные параметры оценивали в течение 8 недель сравнительного этапа и в течение последующих 24 недель лечения препаратом Авиандр® в открытом периоде долгосрочной терапии.

Также в исследовании был запланирован визит последующего наблюдения (через 4 недели после завершения приема препарата), на котором оценивали изменение по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S и SDS через 4 недели после приема последней дозы исследуемого препарата относительно визита окончания терапии и исходных значений. С помощью данной конечной точки (а также частоте развития НЯ в этот период) оценивались выраженность симптомов отмены после завершения терапии препаратом.

В исследование включали как пациентов, уже длительно имеющих диагноз ГТР, так и пациентов с впервые диагностированным ГТР по критериям МКБ-10 и DSM-V, которые соответствовали следующим критериям включения: значение общего балла по структурированному интервью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (SIGH-A) ≥ 20 ; значение по пунктам 1 (тревожное настроение) и 2 (напряженность) шкалы SIGH-A ≥ 2 ; состояние по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания CGI-S ≥ 4 . Основными критериями не включения были установленные диагнозы других психических расстройств в анамнезе или на момент скрининга, а также наличие неконтролируемого сопутствующего соматического заболевания. Все психотропные препараты (кроме исследуемого) для лечения основного заболевания были отменены по условиям протокола в течение не менее 7 дней до скрининга.

Также в настоящем исследовании в качестве дополнительной поисковой конечной точки (не относилась к вторичным конечным точкам исследования) оценивали пациентов по краткому опроснику о структуре тревоги (КОСТ). Данный опросник позволяет оценить качественное содержание тревоги у пациента, ее различные патопсихологические составляющие [38]. В опроснике представлены следующие группы: тип тревоги, личностные аспекты, терапевтические ожидания и запросы. Пациентов оценивали по опроснику на скрининге (исходный уровень), а также в период исследуемой терапии (на неделе 8 и неделе 32). При оценке на визите скрининга практически у всех пациентов тревога влияла на субъективное ощущение нарушения когнитивного функционирования. У большинства пациентов значительный вклад в образование тревожного расстройства вносят перфекционистские когнитивные модели («тревога

усиливается, когда не удается проявить себя наилучшим образом», «когда что-то идет не по плану»), а также нарциссические личностные аспекты («тревога усиливается, когда я думаю, что могу потерпеть фиаско», «когда я вынужден(-а) сдерживать раздражение или недовольство», «когда я сравниваю себя с другими» и т. п.). Подробный анализ результатов оценки по опроснику КОСТ (включая представление определенных исходных характеристик тревоги, сопровождающихся положительным ответом на лечение препаратом Авиандр®) будет представлен в отдельной статье.

Основной популяцией для анализа эффективности являлась популяция FAS (*англ.* Full Analysis Set — полная популяция для анализа), состоящая из всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих по меньшей мере одну оценку эффективности после исходной. Также была исследована популяция PPS (*англ.* Per Protocol Set — популяция по протоколу), состоящая из всех пациентов полной популяции для анализа, которые завершат прием исследуемой терапии в полном объеме без значительных отклонений от протокола. Безопасность оценивали в популяции SAF (*англ.* Safety Analysis Set), в которую вошли все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, на основании частоты и тяжести НЯ.

Статистический анализ данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения The R Project for Statistical Computing*. При анализе первичной конечной точки в популяции FAS применяли тест с использованием Т-критерия Стьюдента [39]. Был рассчитан уровень значимости p и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для разницы средних значений между группами препарата Авиандр® и плацебо для изменения общего балла по структурированному интервью шкалы SIGH-A относительно исходного значения.

Ожидалось, что уменьшение общего балла по структурированному интервью SIGH-A будет более выражено в группе препарата Авиандр® по сравнению с плацебо. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствии различий между препаратом Авиандр® и плацебо ($H_0: \mu_2 - \mu_1 \geq 0$). Альтернативная гипотеза заключалась в превосходстве препарата Авиандр® над плацебо ($H_1: \mu_2 - \mu_1 < 0$). Нулевая гипотеза была бы отклонена с заключением о превосходстве препарата Авиандр® над плацебо в случае, если результат двустороннего теста составил $p < 0,05$, что соответствует значению верхней границы 95%-ного ДИ менее нуля.

Анализ вторичных конечных точек проводили в популяции FAS. Вторичные конечные точки сравнивали между двумя группами терапии с использованием Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна — Уитни в зависимости от характера распределения данных [39, 40].

Размер выборки был рассчитан для исследования превосходства (*англ.* superiority) с непрерывными переменными в качестве исходов.

* © The R Foundation for Statistical Computing c/o Institute for Statistics and Mathematics; Wirtschaftsuniversität; Wien.

Формула для расчета выборки имела вид

$$n \text{ (для группы лечения)} = (Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2 \times 2 \times SD^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2,$$

где α — ошибка I рода; β — ошибка II рода; Z — стандартная нормальная величина; μ_1 и μ_2 — средние значения переменной ответа в группе плацебо и в группе препарата Авиандр® соответственно; SD — стандартное отклонение (СО).

Предполагаемый размер эффекта в группах для расчета выборки был определен на основании результатов предыдущего клинического исследования препарата Авиандр®. Так, в клиническом исследовании фазы II [23] в группе пациентов с ГТР, получавших препарат Авиандр® в суточной дозе 40 мг (20 мг 2 раза в день), снижение общего балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (англ. Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) на неделе 8 составило –12,8 баллов, а в группе плацебо –6,4 балла. При этом стандартное отклонение для данного показателя составило 6,8 баллов.

В настоящем исследовании предполагалось, что разница между группами препарата Авиандр® и плацебо составит 5,5 баллов. При стандартном отклонении $SD = 7$ баллов, вероятности ошибки I рода $\alpha = 0,05$ (двусторонняя), мощности теста не менее 89,5 % ($1 - \beta$) и соотношении между группами 3 : 1 в группу препарата Авиандр® необходимо было включить 102 пациента, а в группу плацебо — 34.

С учетом возможного досрочного завершения, не превышающего 15 %, в исследование должно было быть включено не менее 120 пациентов в группу препарата Авиандр® и не менее 40 пациентов в группу плацебо (всего 160 пациентов).

Результаты

В исследование было включено 160 пациентов, рандомизированных в две группы терапии в соотношении 3 : 1: группа 1 ($n = 121$) принимала препарат Авиандр® по 1 таблетке (20 мг) два раза в день (40 мг/сут), группа 2 ($n = 39$) — плацебо по 1 таблетке 2 раза в день. Распределение пациентов по группам в течение исследования, а также причины выбывания пациентов представлены в табл. 1. У двух рандомизированных пациентов не была получена хотя бы одна оценка эффективности после исходной, поэтому они не вошли в популяцию для анализа эффективности (FAS). Таким образом, в популяцию FAS вошли 119 (98,35 %) пациентов из группы препарата Авиандр®, и 39 (100,00 %) пациентов из группы плацебо. В соответствии с протоколом завершили исследование 133 (83,13 %) пациента.

Демографические и клинические исходные характеристики пациентов в популяции FAS описаны в табл. 2. Средний общий балл по SIGH-A при включении в исследование (оценка на визите рандомизации) составил $29,01 \pm 5,37$, что соответствует значительно

Таблица 1. Распределение пациентов по группам и причины досрочного выбывания из исследования

Table 1. Distribution of patients by groups and reasons for early withdrawal from the study

Показатель	Авиандр®	Плацебо	Всего
Включено в исследование	121	39	160
Рандомизировано по группам	121	39	160
Популяция для анализа безопасности (SAF)	119	39	160
Полная популяция для анализа эффективности (FAS)	119	39	158
Завершили исследование по протоколу	101	32	133
Досрочное выбывание	Всего 20	Всего 7	27
Сравнительный этап	4	1	5
Пациент отозвал свое согласие	0	1	1
Пациент не соблюдает прием предписанных дозировок исследуемого препарата или процедур, связанных исследованием	3	0	3
Прекращение исследования спонсором	1	0	1
Открытый несравнительный этап (объединенная группа)	16 (на первом этапе получали Авиандр®)	6 (на первом этапе получали плацебо)	22
Исследователь счел это необходимым с медицинской точки зрения	2	0	2
Пациент отозвал свое согласие	3	1	4
Возникло НЯ или серьезное НЯ, которое может отрицательно повлиять на безопасность и благополучие пациента	2	1	3
Потерян контакт с пациентом	2	1	3
Прекращение исследования спонсором	6	3	9
Другое (административные причины)	1	0	1

Таблица 2. Демографические и клинические исходные характеристики пациентов в популяции FAS**Table 2.** Demographic and clinical baseline characteristics of patients in the FAS population

Параметр	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Всего N = 158
Возраст, лет, среднее (CO)	38,35 (12,93)	36,23 (11,12)	37,29 (12,03)
Пол:			
мужской, n (%)	31 (26,05 %)	13 (33,33 %)	44 (27,85 %)
женский, n (%)	88 (73,95 %)	26 (66,67 %)	114 (72,15 %)
Раса:			
европеоидная, n (%)	119 (100,00 %)	37 (94,87 %)	156 (98,73 %)
монголоидная, n (%)	0 (0,00 %)	2 (5,13 %)	2 (1,27 %)
ИМТ, кг/м², среднее (CO)	25,11 (3,98)	23,71 (3,68)	24,41 (3,83)
Длительность заболевания ГТР, дней, среднее (CO)	326,29 (618,29)	363,10 (758,36)	344,70 (688,33)
SIGH-A:			
общий балл, среднее (CO)	28,89 (5,28)	29,13 (5,45)	29,01 (5,37)
подшкала психической тревоги, общий балл, среднее (CO)	13,23 (2,63)	13,36 (2,80)	13,30 (2,72)
подшкала соматической тревоги, общий балл, среднее (CO)	15,29 (3,65)	15,77 (3,48)	15,53 (3,57)
MADRS, общий балл, среднее (CO)	14,47 (4,34)	14,87 (4,32)	14,67 (4,33)
CGI-S, средний балл (CO)	4,43 (0,58)	4,36 (0,48)	4,40 (0,53)
SDS, общий балл, среднее (CO)	14,55 (4,93)	14,74 (3,72)	14,65 (4,33)
SF-20, общий балл, среднее (CO)	52,16 (14,24)	54,67 (12,47)	53,42 (13,36)
BAШ, оценка дневной сонливости, общий балл, среднее (CO)	30,27 (22,85)	35,74 (25,26)	33,01 (24,06)

Примечание. N — число в общей выборке; n — число пациентов с данной характеристикой; ИМТ — индекс массы тела.

выраженной тревоге. У 86 (54,43 %) пациентов, участвовавших в исследовании, были отмечены сопутствующие состояния или заболевания (табл. 3).

Предшествующую терапию получали 19 из 158 (12,03 %) пациентов. Наиболее часто встречающимися средствами предшествующей терапии были психолептики (анксиолитики, антипсихотики) и психоаналептики (антидепрессанты) (табл. 4). Данные препараты назначали для лечения основного заболевания (ГТР) либо тревожного синдрома при еще не установленном диагнозе ГТР.

Анализ данных по первичной конечной точке показал, что в группе терапии препаратом Авиандр® через

Таблица 3. Наиболее частые сопутствующие состояния в популяции FAS**Table 3.** Most frequent comorbid conditions in the FAS population

Состояние/заболевание	Число пациентов, n (%)
Социальные обстоятельства (менопауза)	22 (13,92 %)
Ожирение и избыточная масса тела	13 (8,22 %)
Артериальная гипертензия	15 (9,49 %)
Хронический гастрит	14 (8,76 %)
Хронический тонзиллит	7 (4,43 %)

Примечание. n — число пациентов с данной характеристикой.

Таблица 4. Предшествующая терапия пациентов психолептиками и психоаналептиками в популяции FAS**Table 4.** Patients' prior therapy with psycholeptic and psychoanaleptic medications in the FAS population

Тип препарата (код АТХ)	Название препарата	Число пациентов, n (%)	Число назначений, n
Анксиолитики (N05B)	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	1 (0,63 %)	2
	Гидроксизин	4 (2,53 %)	4
	Тофизопам	4 (2,53 %)	4
Антипсихотические средства (N05A)	Кветиапин	1 (0,63 %)	2
Антидепрессанты (N06A)	Пароксетин	4 (2,53 %)	5
	Сертралин	2 (1,27 %)	2
	Эсциталопрам	1 (0,63 %)	1
	Агомелатин	1 (0,63 %)	1
	Миртазапин	1 (0,63 %)	1

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая классификация; n — число с данной характеристикой.

8 недель терапии статистически значимое среднее изменение общего балла по шкале SIGH-A составило $-11,97 \pm 7,60$, а в группе плацебо $-8,21 \pm 6,20$ ($p = 0,006$, различие между группами с использованием теста Т-критерия Стьюдента). Следовательно, препарат Авиандр® (20 мг 2 раза в день) показал свое превосходство по сравнению с плацебо у пациентов с ГТР.

Данные по первичной и вторичным конечным точкам эффективности в течение 8 недель сравнительного этапа терапии представлены в табл. 5.

Статистически значимые изменения общего балла по шкале SIGH-A, баллов по подшкалам психической и соматической тревоги SIGH-A, а также по пунктам 1 (тревожное настроение) и 2 (напряженность) наблюдались начиная с недели 2 по сравнению с исходным значением. Так, на неделе 2 изменение среднего значения балла по пункту 2

(напряженность) составило $-0,38 \pm 0,61$ в группе препарата Авиандр® по сравнению с исходным значением и являлось статистически отличным от плацебо ($p = 0,025$). На неделе 4 изменение общего балла по шкале SIGH-A по сравнению с исходным значением составило $-8,27 \pm 5,80$ и являлось статистически отличным от плацебо и клинически значимым ($p = 0,013$). Изменение по соматической подшкале Гамильтона SIGH-A в группе препарата Авиандр® на неделе 4 составило $-4,41 \pm 3,67$, что являлось статистически отличным от плацебо ($p = 0,006$). Таким образом, на начальном этапе терапии противотревожное действие препарата Авиандр® в большей степени реализуется в отношении соматических симптомов тревоги.

У пациентов обеих групп исходно присутствовала легкая депрессивная симптоматика (среднее значение исходной суммы баллов по шкале MADRS в группе

Таблица 5. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 и ВАШ в период сравнительного этапа относительно исходного значения (визит рандомизации) в популяции FAS

Table 5. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 and VAS scales during the comparison phase relative to baseline (randomisation visit) in the FAS population

Параметр, изменение	Продолжительность терапии					
	2 недели		4 недели		8 недель	
	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39	Авиандр® N = 119	Плацебо N = 39
SIGH-A, общий балл, среднее (CO)	-3,88 (4,46)	-2,54 (3,08)	-8,27 (5,80)	-5,55 (5,80)	-11,97 (7,60)	-8,21 (6,20)
Отличие от плацебо	—	—	—	—	-3,76	—
95%-ный ДИ p^*	— 0,082	— —	— 0,013***	— —	[-6,45; -1,07] 0,006	— —
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги, среднее (CO) p^{**}	-1,72 (2,20) 0,094	-1,08 (1,63) —	-3,86 (2,96) 0,120	-2,97 (3,29) —	-5,71 (3,88) 0,008	-3,82 (3,48) —
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги, среднее (CO) p^{**}	-2,16 (2,78) 0,153	-1,46 (2,12) —	-4,41 (3,67) 0,006	-2,58 (3,11) —	-6,27 (4,41) 0,018	-4,39 (3,41) —
MADRS, общий балл, среднее (CO) p^{**}	-1,67 (2,65) 0,584	-1,41 (2,40) —	-4,60 (3,91) 0,003	-2,39 (3,70) —	-6,54 (4,75) < 0,001	-3,55 (4,67) —
CGI-S, средний балл (CO) p^{**}	-0,24 (0,48) 0,021	-0,05 (0,22) —	-0,62 (0,72) 0,054	-0,39 (0,68) —	-0,97 (0,91) 0,001	-0,47 (0,72) —
CGI-I, средний балл (CO) p^{**}	-0,57 (0,86) 0,037	-0,32 (0,74) —	-0,89 (0,94) 0,029	-0,55 (0,92) —	-0,89 (0,94) 0,029	-0,55 (0,92) —
SDS, общий балл, среднее (CO) p^{**}	Оценка не проводилась				-5,40 (6,18) 0,024	-2,89 (4,79) —
SF-20, общий балл, среднее (CO) p^{**}					13,23 (15,40) 0,003	4,89 (12,02) —
TMT-тест, часть А, время выполнения, с p^{**}	Оценка не проводилась		-9,71 (18,25) —	-5,03 (7,05) 0,517	-9,39 (21,91) —	-7,58 (11,03) 0,676
TMT-тест, часть В, время выполнения, с p^{**}			-14,78 (25,47) —	-24,34 (34,75) 0,915	-22,35 (25,81) —	-18,63 (35,80) 0,704
ВАШ, оценка сонливости, среднее значение (CO) p^{**}	-2,23 (16,64) 0,245	-6,59 (15,44) —	-6,90 (20,46) 0,882	-6,38 (22,18) —	-11,41 (20,59) 0,955	-10,95 (17,78) —

* Значимость p между группами препарата Авиандр® и плацебо получено с использованием Т-критерия Стьюдента.

** Значимость p между группами препарата Авиандр® и плацебо получено с использованием Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни в зависимости от распределения данных.

*** Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

препарата Авиандр® составило $14,47 \pm 4,34$, в группе плацебо $14,87 \pm 4,32$), которая редуцировалась в процессе лечения. Статистически значимые различия между группами при оценке изменения общего балла по шкале MADRS были достигнуты по итогам четырех недель терапии (изменение среднего значения суммы баллов по шкале MADRS на неделе 4 в группе препарата Авиандр® составило $-4,60 \pm 3,91$, в группе плацебо $-3,23 \pm 3,96$; $p = 0,003$). Изменение общего балла по визуальной аналоговой шкале нетрудоспособности Давида Шихана (SDS) по итогам 8 недель терапии относительно исходного значения в группе препарата Авиандр® составило $-5,40 \pm 6,18$ и статистически значимо отличалось от результатов в группе плацебо ($p = 0,024$), что означает улучшение социального функционирования пациентов. Измерения по оценке общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) и по динамике состояния (CGI-I) показали статистически значимые изменения по сравнению с плацебо на неделе 8. Отметим, что в данных шкалах клиническая значимость определена в каждом балле: изменение на 1 балл означает, что исследователь оценил изменение тяжести состояния пациента как клинически значимое. В других клинических исследованиях патогенетических (не симптоматических) противотревожных препаратов также не отмечалось выраженного эффекта через 1 месяц лечения [32–35].

Статистически значимые различия по изменению дневной сонливости по ВАШ между группами препарата Авиандр® и плацебо не обнаружены (см. табл. 5). При этом в обеих группах терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение значения ВАШ (уменьшение дневной сонливости) по сравнению с исходным уровнем.

Статистически значимое уменьшение показателей выполнения А и В части ТМТ-теста (время выполнения) относительно исходного значения наблюдались в обеих группах. Однако статистически значимые различия в изменениях между группами не обнаружены.

Статистически значимые различия в оценке качества жизни по опроснику SF-20 между группами препарата Авиандр® и плацебо не обнаружены (см. табл. 5). При этом в обеих группах терапии наблюдалось статистически значимое увеличение балла по опроснику (улучшение показателей) по сравнению с исходным уровнем.

После завершения 8-недельного сравнительного этапа все пациенты продолжили принимать препарат Авиандр® еще на протяжении 24 недель. В данный период также наблюдалось дальнейшее уменьшение уровня тревоги и депрессивной симптоматики (табл. 6). К концу лечения на неделе 32 изменение общего балла по SIGH-A относительно исходного значения составило $-22,53 \pm 7,41$. Уменьшение психических и соматических симптомов тревоги продолжалось в течение всего курса лечения препаратом Авиандр® до недели 32. Положительная динамика наблюдалась также в отношении оценки трудоспособности пациента по шкале Шихана (SDS) в открытом этапе исследования. Так, на неделе 32 изменение общего балла по SDS составило $-10,91 \pm 5,72$.

Также в исследовании оценивали частоту снижения общего балла по шкале SIGH-A на 50 % и более (ответ на терапию) через 8, 16, 24 и 32 недели лечения. Число ответивших на терапию пациентов на неделе 8 составило 44 (36,97 %) пациента в группе препарата Авиандр® и 6 (15,38 %) пациентов в группе

Таблица 6. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 и ВАШ на неделе 16, неделе 24 и неделе 32 относительно исходного значения (визит рандомизации) в популяции FAS

Table 6. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I, SDS, SF-20 and VAS scales at week 16, week 24 and week 32 compared to baseline (randomisation visit) in the FAS population

Параметр	Открытый несравнительный этап Авиандр® (N = 158)					
	Неделя 16		Неделя 24		Неделя 32	
	среднее (CO)	p	среднее (CO)	p	среднее (CO)	p
SIGH-A, общий балл	-16,08 (6,77)	< 0,001	-20,28 (6,59)	< 0,001	-22,53 (7,41)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги	-7,44 (3,56)	< 0,001	-9,22 (3,33)	< 0,001	-10,41 (3,58)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги	-8,64 (4,24)	< 0,001	-11,06 (4,15)	< 0,001	-12,13 (4,69)	< 0,001
MADRS, общий балл	-7,96 (5,45)	< 0,001	-10,37 (4,86)	< 0,001	-11,38 (5,11)	< 0,001
CGI-S	-1,49 (1,05)	< 0,001	-2,11 (1,14)	< 0,001	-2,56 (1,19)	< 0,001
CGI-I	-1,30 (0,93)	< 0,001	-1,74 (0,85)	< 0,001	-1,95 (0,79)	< 0,001
SDS, общий балл	-7,79 (6,08)	< 0,001	-9,45 (5,72)	< 0,001	-10,91 (5,72)	< 0,001
SF-20, общий балл	19,44 (14,96)	< 0,001	25,57 (14,00)	< 0,001	29,94 (13,39)	< 0,001
TMT-тест, часть А, время выполнения, с	-12,34 (20,01)	< 0,001	-14,70 (17,01)	< 0,001	-15,71 (17,80)	< 0,001
TMT-тест, часть В, время выполнения, с	-36,49 (38,82)	< 0,001	-43,36 (39,36)	< 0,001	-42,55 (36,64)	< 0,001
ВАШ, оценка сонливости	-14,84 (20,63)	< 0,001	-18,63 (22,36)	< 0,001	-21,04 (20,42)	< 0,001

Примечание. p — значимость, рассчитанная с помощью парного Т-критерия Стьюдента или теста Вилкоксона в зависимости от распределения данных.

плацебо, различие между группами является статистически значимым ($p = 0,012$ ($p < 0,050$) с использованием теста χ^2). На неделе 16 снижение общего балла по SIGH-A на 50 % и более от исходного значения наблюдалось у 96 (65,75 %) пациентов, на неделе 24 — у 117 (86,67 %) пациентов, на неделе 32 — у 119 (89,47 %) пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что прием препарата Авиандр® является эффективным в отношении редукции тревоги у пациентов с ГТР, в том числе и в период длительного приема (до 32 недель терапии). Доля пациентов, достигших медикаментозной ремиссии (сумма баллов по SIGH-A ≤ 7) после прохождения курса лечения (на неделе 32), составила 68,42 % (91 человек из 133 завершивших исследование). В открытом несравнительном этапе исследования также наблюдалась положительная динамика в отношении оценки трудоспособности пациента по шкале Давида Шихана (SDS), результатам теста TMT, а также опроснику качества жизни (SF-20).

После окончания терапии пациенты наблюдались еще в течение четырех недель. При отмене препарата Авиандр® после периода длительного приема (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов, продолжалось статистически значимое улучшение по основным шкалам исследования (SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I и SDS).

Данная конечная точка в этом исследовании служила для оценки выраженности возможного синдрома отмены. Результаты, представленные в табл. 7, демонстрируют, что состояние пациента не ухудшилось в течение четырех недель после отмены препарата. Таким образом, после периода длительного приема препарата Авиандр® (до 32 недель) не отмечалось ухудшения состояния пациентов и синдрома отмены.

Безопасность оценивали в популяции безопасности (SAF) ($N = 160$). Всего в двух этапах было зарегистрировано 230 НЯ у 77 (48,12 %) пациентов. Из них отнесены к связанным или возможно связанным с приемом исследуемого препарата 28 НЯ у 21 (13,12 %) пациента: в сравнительном этапе — 14 НЯ

у 11 (9,09 %) пациентов в группе препарата Авиандр® и 4 НЯ у 4 (10,26 %) пациентов в группе плацебо, в открытом несравнительном этапе — 10 НЯ у 8 (5,00 %) пациентов в группе препарата Авиандр®. Данные по НЯ, связанным с применением исследуемого препарата, зарегистрированным в исследовании, представлены в табл. 8.

Клинически значимых изменений показателей клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи зарегистрировано не было. В том числе не наблюдалось клинически значимых изменений уровня натрия, глюкозы и пролактина — показателей, которые обычно требуют особого контроля во время лечения психофармакологическими препаратами. Клинически значимых изменений физикального осмотра (включая изменение индекса массы тела), жизненных показателей, данных электрокардиографии (включая изменение интервала QT) не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили гипотезу об эффективности препарата Авиандр® при тревоге, возникшей в рамках ГТР. Клинически значимый ответ на терапию был зарегистрирован уже на второй неделе терапии, а положительная динамика продолжалась и на отдаленных (32 недели) этапах терапии.

Отметим, что в схожих по дизайну исследованиях по изучению противотревожных средств в отношении изменений по шкале тревоги HARS (а также ее отдельным компонентам) наблюдались близкие результаты. Результаты параметров эффективности препарата Авиандр® сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях противотревожных препаратов различного механизма действия (СИОЗС, прегабалин) [41–44]. Так, Karl Rickels с соавторами опубликовали результаты схожего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности пароксетина в течение 8 недель применения у пациентов с ГТР [41]. В данном исследовании наблюдались следующие результаты: изменение

Таблица 7. Изменения по шкалам SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I и SDS через 4 недели после окончания терапии в популяции FAS

Table 7. Changes by the SIGH-A, MADRS, CGI-S, CGI-I and SDS scales after 4 weeks of end of treatment in the FAS population

Параметр	Авиандр® ($N = 158$)	
	Изменение через 4 недели относительно визита окончания терапии	
	среднее (CO)	p
SIGH-A, общий балл	-0,89 (2,65)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале психической тревоги	-7,44 (3,56)	< 0,001
SIGH-A, общий балл по подшкале соматической тревоги	-8,64 (4,24)	< 0,001
MADRS, общий балл	-7,96 (5,45)	< 0,001
CGI-S	-1,49 (1,05)	< 0,001
CGI-I	-1,30 (0,93)	< 0,001
SDS, общий балл	-7,79 (6,08)	< 0,001

Примечание. p — значимость, рассчитанная с помощью парного Т-критерия Стьюдента или теста Вилкоксона в зависимости от распределения данных.

Таблица 8. Нежелательные явления, связанные (или возможно связанные) с приемом исследуемого препарата, в сравнительном этапе и в открытом несравнительном этапе в популяции SAF**Table 8.** Adverse events associated (or possibly associated) with study drug administration, in the comparative phase and in the open non-comparative phase in the SAF population

Нежелательные явления (НЯ)	Сравнительный этап				Открытый несравнительный этап	
	Авиандр® N = 121		Плацебо N = 39		Авиандр® N = 160	
	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n	Число пациентов, n (%)	Число НЯ, n
НЯ легкой степени тяжести						
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Тиннитус	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Желудочно-кишечные нарушения	3 (2,48 %)	3	2 (5,13 %)	2	—	—
Диспепсия	2 (1,65 %)	2	—	—	—	—
Тошнота	1 (0,83 %)	1	1 (2,56 %)	1	—	—
Гиперсекреция слюнных желез	—	—	1 (2,56 %)	1	—	—
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Гипербилирубинемия	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Лабораторные и инструментальные данные	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Нарушения метаболизма и питания	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Усиление аппетита	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Нарушения со стороны нервной системы	3 (2,48 %)	4	1 (2,56 %)	1	6 (3,75 %)	8
Нарушение внимания	—	—	—	—	1 (0,62 %)	1
Головокружение	—	—	—	—	1 (0,62 %)	1
Головная боль	2 (1,65 %)	3	—	—	2 (1,25 %)	2
Сомнолентность	1 (0,83 %)	1	1 (2,56 %)	1	4 (2,50 %)	4
Психические расстройства	1 (0,83 %)	2	1 (2,56 %)	1	1 (0,62 %)	1
Чувство тревоги	—	—	—	—	1 (0,62 %)	1
Нарушение засыпания	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Интрасомническое расстройство	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Снижение либидо	—	—	1 (2,56 %)	1	—	—
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	—	—	—	—	1 (0,62 %)	1
Гипергидроз	—	—	—	—	1 (0,62 %)	1
НЯ умеренной степени тяжести						
Психические расстройства	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—
Чувство тревоги	1 (0,83 %)	1	—	—	—	—

общего балла шкалы HARS в группе пароксетина составило $-12,5 \pm 8,4$; в группе плацебо $-9,3 \pm 8,7$. По показателю пункта 1 шкалы (тревожное настроение) в группе пароксетина изменение в течение 8 недель терапии составило $-1,5 \pm 1,2$; в группе плацебо $-0,9 \pm 1,3$. По показателю пункта 2 шкалы (тревожное настроение) в группе пароксетина изменение в течение 8 недель терапии составило $-1,4 \pm 1,2$; в группе плацебо $-0,9 \pm 1,2$. По показателю подшкалы психической тревоги в группе пароксетина изменение составило $-7,2 \pm 5,0$; в группе плацебо $-4,9 \pm 5,3$. По показателю подшкалы соматической тревоги в груп-

пе пароксетина изменение составило $-5,3 \pm 4,3$; в группе плацебо $-4,8 \pm 4,5$. Различия с плацебо по данным точкам оказалось статистически значимым, и было отмечено, что данные изменения являются также клинически значимыми [41].

В статье А.В. Павличенко проведен критический обзор исследований применения прегабалина в лечении ГТР и также описана схожая динамика изменений. Согласно результатам анализа нескольких исследований, снижение общего балла шкалы HARS в группе прегабалина составило от 9,24 до 14,7 баллов, в то время как в группе плацебо — от 6,82

до 11,7 баллов [43]. В другом обзоре описаны следующие результаты восьми клинических исследований при лечении ГТР. Статистическая и клинически значимая разница с плацебо в отношении изменения по шкале тревоги HARS составляла от –2,42 до –3,90 баллов [44], а различие между группой препарата Авиандр® и плацебо в проведенном нами исследовании было больше и составило –3,76 [–6,45; –1,07] баллов.

Таким образом, препарат Авиандр® показал практически аналогичную эффективность, что и противотревожные препараты первой линии терапии, такие как СИОЗС и прегабалин. Согласно результатам по вторичным параметрам эффективности (шкалы оценки депрессии, шкалы оценки клинического впечатления CGI-S и CGI-I, шкала нетрудоспособности Шихана), использованным в данных работах, можно отметить, что динамика изменений также сопоставима. Обобщенная оценка клинической динамики состояния больных врачом и оценка восстановления социального функционирования также оказались сопоставимыми с результатами исследований других средств, применяемых при лечении тревоги [41–44].

Для большинства больных с тревожными нарушениями особенно важным бывает негативное влияние получаемой ими терапии на их внимание и способность заниматься интеллектуальной деятельностью [45]. В проведенном нами исследовании было показано, что на фоне лечения препаратом Авиандр® внимание и исполнительные функции не только не ухудшались, но и улучшались, как показали результаты теста прокладывания пути (ТМТ).

Другим важным фактором, заставляющим больных с ГТР отказываться от терапии, является дневная сонливость, вызываемая препаратами, или поведенческая токсичность [46]. В проведенном нами исследовании этот побочный эффект отслеживали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Изменений в показателях, отражающих субъективное ощущение пациента, при приеме препарата Авиандр® ни на одном этапе исследования не обнаружилось. При оценке социального функционирования также наблюдалась субъективно значимая положительная динамика у пациентов, получающих препарат Авиандр®.

Хотя оценка влияния на депрессивные симптомы не входила в цели исследования, а наличие признаков выраженной депрессии было критерием исключения, некоторые депрессивные симптомы у наших больных все же наблюдались. В ходе исследования при приеме препарата Авиандр® они редуцировались в большей степени, чем в группе плацебо.

Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Авиандр® в режиме длительной терапии (до 32 недель). Нежелательные

явления, связанные с приемом препарата Авиандр®, значимо не отличались по частоте и своим характеристикам от НЯ в группе плацебо. После завершения лечения, в период последующего наблюдения (до четырех недель), не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР, синдрома отмены или признаков зависимости. Тяжелых НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата, зарегистрировано не было.

Определенным недостатком и ограничением данного исследования служит тот факт, что для централизованной оценки психометрических шкал не привлекался независимый оценщик. Также имеются общие ограничения, свойственные большинству клинических исследований психофармакологических препаратов в настоящее время: использование психометрических шкал как единственного инструмента оценки эффективности терапии; недостаточность биологических и нейровизуализационных маркеров заболевания, применимых для оценки в клиническом исследовании; ограниченность наблюдения во времени (отсутствие возможности в рамках клинического исследования проследить дальнейшее течение заболевания).

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что препарат Авиандр® (при применении в дозе 40 мг/сут) является эффективным и безопасным противотревожным средством для лечения пациентов с ГТР, не вызывающим дневной сонливости. Препарат может быть использован для курсовой продолженной терапии (до 32 недель) пациентов с этим заболеванием.

Заключение

В ходе исследования препарата Авиандр® продемонстрирована его эффективность в отношении психических и соматических симптомов тревоги при ГТР, что дает основания рассматривать его в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения этого расстройства в инициальный и продолженный периоды терапии. Продemonстрирован благоприятный профиль безопасности препарата в режиме длительной терапии (до 32 недель). После завершения лечения в период последующего наблюдения (до четырех недель) не было зарегистрировано ухудшения самочувствия пациентов, возобновления симптомов ГТР или синдрома отмены. Проведенное исследование позволяет рекомендовать оригинальный отечественный препарат Авиандр® для лечения пациентов с ГТР. Появление нового эффективного анксиолитического средства с хорошей переносимостью, безусловно, расширяет терапевтический арсенал врача для лечения тревожных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Lijster J.M., Dierckx B., Utens E. M., Verhulst F.C., Zieldorff C., Dieleman G.C., Legerstee J.S. The age of onset of anxiety disorders // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (4). – Pp. 237–246. – <https://doi.org/10.1177/0706743716640757>
- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Weisberg Risa B. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Незванов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- 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. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9553). – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69865-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69865-6)
- Залучая Н.М. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и терапии. Часть 1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2014. – № 3. – С. 80–89.
- Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: современные подходы к диагностике и терапии – специфические для России проблемы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Pourhamzeh M., Moravej F.G., Arabi M. et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders // *Cell Mol Neurobiol*. – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 1671–1692. – <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Nelson L.S., Erdman A.R., Booze L.L., Cabaugh D.J., Chyka P.A., Woolf A.D., Scharman E.J., Wax P.M., Manoguerra A.S., Christianson G., Caravati E.M., Troutman W.G. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clinical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45 (4). – Pp. 315–332. – <https://doi.org/10.1080/15563650701285289>
- Rink L., Adams A., Braun C., Bschor T., Kuhr K., Baethge C. Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2022. – Vol. 91 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1159/000520554>
- Rooney T., Sharpe L., Todd J., Richmond B., Colagiuri B. The relationship between expectancy, anxiety, and the nocebo effect: a systematic review and meta-analysis with recommendations for future research // *Health Psychol Rev*. – 2023. Vol. 17 (4). – Pp. 550–577. – <https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2125894>
- Ferguson J.M. SSRI antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. Prim care companion // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 3 (1). – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>
- Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // *Sex Med Rev*. – 2018. – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
- Bahrack A.S. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: Emerging evidence // *The Open Psychology Journal*. – 2008. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.2174/1874350100801010042>
- Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Вып. 12 (2). – С. 48–56. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-48-56>
- Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review // *J Psychiatr Pract*. – 2004. – Vol. 10 (3). – Pp. 196–199. – <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Lader M., Scotto J. C. A multicentre double-blind comparison of Hydroxyzine, Buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139 (4). – Pp. 402–406. – <https://doi.org/10.1007/s002130050731>
- Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: A 3-month double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (11). – Pp. 1020–1027. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1112>
- Ferri M., Hantouche E.G., Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: Etude contrôlée en double aveugle versus placebo [Value of hydroxyzine in generalized anxiety disorder: Controlled double-blind study versus placebo] // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20 (6). – Pp. 785–791.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Mokhber N., Azarpazhooh M.R., Khajehdaluae M., Velayati A., Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 64 (2). – Pp. 128–133. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02055.x>
- Lijster J.M., Dierckx B., Utens E. M., Verhulst F.C., Zieldorff C., Dieleman G.C., Legerstee J.S. The age of onset of anxiety disorders // *Can J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62 (4). – Pp. 237–246. – <https://doi.org/10.1177/0706743716640757>
- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 17 (3). – Pp. 327–335. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Weisberg Risa B. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevozhnyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psihiatrov // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2017. – № 2. – С. 2–15. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
- 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. – Pp. 1–14. – <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00277-w>
- Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9553). – Pp. 2156–2166. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69865-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69865-6)
- Zaluckaja N.M. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: sovremennye teoreticheskie modeli i podhody k diagnostike i terapii. Chast' 1 // *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Behtereva*. – 2014. – № 3. – С. 80–89.
- Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: sovremennye podhody k diagnostike i terapii – specificheskie dlja Rossii problemy // *Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Pourhamzeh M., Moravej F.G., Arabi M. et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders // *Cell Mol Neurobiol*. – 2022. – Vol. 42 (6). – Pp. 1671–1692. – <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Nelson L.S., Erdman A.R., Booze L.L., Cabaugh D.J., Chyka P.A., Woolf A.D., Scharman E.J., Wax P.M., Manoguerra A.S., Christianson G., Caravati E.M., Troutman W.G. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clinical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45 (4). – Pp. 315–332. – <https://doi.org/10.1080/15563650701285289>
- Rink L., Adams A., Braun C., Bschor T., Kuhr K., Baethge C. Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2022. – Vol. 91 (2). – Pp. 84–93. – <https://doi.org/10.1159/000520554>
- Rooney T., Sharpe L., Todd J., Richmond B., Colagiuri B. The relationship between expectancy, anxiety, and the nocebo effect: a systematic review and meta-analysis with recommendations for future research // *Health Psychol Rev*. – 2023. Vol. 17 (4). – Pp. 550–577. – <https://doi.org/10.1080/17437199.2022.2125894>
- Ferguson J.M. SSRI Antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. Prim care companion // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – Vol. 3 (1). – Pp. 22–27. – <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>
- Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI sexual dysfunction: A literature review // *Sex Med Rev*. – 2018. – Vol. 6 (1). – Pp. 29–34. – <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.07.002>
- Bahrack A.S. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: Emerging evidence // *The Open Psychology Journal*. – 2008. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.2174/1874350100801010042>
- Medvedev V.Е., Kardashjan R.A., Frolova V.I. i dr. Issledovanie jeffektivnosti razlichnyh shem zameny antidepressanta pri razvitií sindroma SIOZS-inducirovannoj apatii // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psichosomatika*. – 2020. – Vol. 12 (2). – С. 48–56. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-48-56>
- Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review // *J Psychiatr Pract*. – 2004. – Vol. 10 (3). – Pp. 196–199. – <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Lader M., Scotto J. C. A multicentre double-blind comparison of Hydroxyzine, Buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139 (4). – Pp. 402–406. – <https://doi.org/10.1007/s002130050731>
- Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: A 3-month double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (11). – Pp. 1020–1027. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1112>
- Ferri M., Hantouche E.G., Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: Etude contrôlée en double aveugle versus placebo [Value of hydroxyzine in generalized anxiety disorder: Controlled double-blind study versus placebo] // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20 (6). – Pp. 785–791.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Mokhber N., Azarpazhooh M.R., Khajehdaluae M., Velayati A., Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 64 (2). – Pp. 128–133. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02055.x>

23. Sramek J.J., Tansman M., Suri A. et al. Efficacy of Buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (7). – Pp. 287–291.
24. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., Haskins J.T. Efficacy, safety, and tolerability of Venlafaxine extended release and Buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 528–535. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0805>
25. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // *World J Biol Psychiat*. – 2008. – Vol. 9 (4). – Pp. 248–312. – <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>
26. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: распространенность и связь с формированием лекарственной зависимости // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б. Ганнушкина*. – 2010. – № 1. – С. 17–24.
27. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2016. – № 1. – С. 2–10.
28. Zetsen S.P.G., Schellekens A.F.A., Paling E.P., Kan C.C., Kessels R.P.C. Cognitive functioning in long-term benzodiazepine users // *Eur Addict Res*. – 2022. – Vol. 28 (5). – Pp. 377–381. – <https://doi.org/10.1159/000525988>
29. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: A multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis*. – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
30. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of Aviantr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
31. Marks R.M., Bennett M.E., Williams J.B.W., DuMez E.L., Roche D.J.O. SIGH, what's in a name? An examination of the factor structure and criterion validity of the [Structured Interview Guide for the] Hamilton Anxiety scale (SIGH-A) in a sample of African American adults with co-occurring trauma experience and heavy alcohol use // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 (6). – Pp. 841–852. – <https://doi.org/10.1037/pha0000508>
32. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – Pp. 382–389. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
33. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (ed.), EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. – Rockville, Maryland, 1976. – Pp. 217–222.
34. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: The Sheehan disability scale // *Soc Psychiatry*. – 1992. – Vol. 27. – Pp. 78–82. – <https://doi.org/10.1007/BF00788510>
35. Miller M.D., Ferris D.G. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale // *Fam Pract Res J*. – 1993. – Vol. 13. – Pp. 15–24.
36. The Medical Outcomes Study (MOS). Measures of Patient Adherence. – Retrieved April 19, 2004, from the RAND. – Available at: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/20-item-short-form/survey-instrument.html (accessed July 5, 2024).
37. Bowie C.R., Harvey P.D. Administration and interpretation of the Trail Making Test // *Nat Protoc*. – 2006. – Vol. 1 (5). – Pp. 2277–2281. – <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
38. Морозова М.А., Рупчев Г.Е. Клиническая апробация «Краткого опросника структуры тревоги» (КОСТ) // *Материалы международной научной конференции «Человек в ситуации изменений: реальный и виртуальный контекст»*. – М., 2021. – С. 163–165.
39. Mishra P., Singh U., Pandey C., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Art. 407. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
40. Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
41. Rickels K., Zanimelli R., McCafferty J., Bellew K., Iyengar M., Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (4). – Pp. 749–756. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.749>
42. Allgulander C., Dahl A.A., Austin C. et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (9). – Pp. 1642–1649. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1642>
43. Павличенко А.В. Прегабалин в терапии генерализованного тревожного расстройства: критический обзор литературы // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б. Ганнушкина*. – 2014. – № 4. – С. 39–45.
44. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G., Emir B., Schweizer E., Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
45. Hofmann S.G., Fang A., Gutner C.A. Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders // *Restor Neurol Neurosci*. – 2014. – Vol. 32 (1). – Pp. 183–195. – <https://doi.org/10.3233/RNN-139002>
46. Kelly K., Posternak M., Alpert J.E. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 10 (4). – Pp. 409–418. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kelly>
23. Sramek J.J., Tansman M., Suri A. et al. Efficacy of Buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57 (7). – Pp. 287–291.
24. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., Haskins J.T. Efficacy, safety, and tolerability of Venlafaxine extended release and Buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (8). – Pp. 528–535. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0805>
25. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // *World J Biol Psychiat*. – 2008. – Vol. 9 (4). – Pp. 248–312. – <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>
26. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: распространенность и связь с формированием лекарственной зависимости // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал имени П.Б. Ганнушкина*. – 2010. – № 1. – С. 17–24.
27. Osadshij Ju.Ju., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoj terapii psichicheskikh rasstrojstv (obzor dokazatel'nyh issledovanij) // *Sovremennaa Terapiia Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2016. – № 1. – С. 2–10.
28. Zetsen S.P.G., Schellekens A.F.A., Paling E.P., Kan C.C., Kessels R.P.C. Cognitive functioning in long-term benzodiazepine users // *Eur Addict Res*. – 2022. – Vol. 28 (5). – Pp. 377–381. – <https://doi.org/10.1159/000525988>
29. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: A multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis*. – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
30. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of Aviantr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
31. Marks R.M., Bennett M.E., Williams J.B.W., DuMez E.L., Roche D.J.O. SIGH, what's in a name? An examination of the factor structure and criterion validity of the [Structured Interview Guide for the] Hamilton Anxiety scale (SIGH-A) in a sample of African American adults with co-occurring trauma experience and heavy alcohol use // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 (6). – Pp. 841–852. – <https://doi.org/10.1037/pha0000508>
32. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – Pp. 382–389. – <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
33. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression // W.Guyo (ed.), EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. – Rockville, Maryland, 1976. – Pp. 217–222.
34. Leon A.C., Shear M.K., Portera L. et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: The Sheehan disability scale // *Soc Psychiatry*. – 1992. – Vol. 27. – Pp. 78–82. – <https://doi.org/10.1007/BF00788510>
35. Miller M.D., Ferris D.G. Measurement of subjective phenomenon in primary care research: the visual analogue scale // *Fam Pract Res J*. – 1993. – Vol. 13. – Pp. 15–24.
36. The Medical Outcomes Study (MOS). Measures of Patient Adherence. – Retrieved April 19, 2004, from the RAND. – Available at: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/20-item-short-form/survey-instrument.html (accessed July 5, 2024).
37. Bowie C.R., Harvey P.D. Administration and interpretation of the Trail Making Test // *Nat Protoc*. – 2006. – Vol. 1 (5). – Pp. 2277–2281. – <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
38. Morozova M.A., Rupchev G.E. Klinicheskaja aprobacija «Kratkogo oprosnika struktury trevogi» (KOST) // *Materijaly mezhduнародnoj nauchnoj konferencii «Chelovek v situacii izmenenij: real'nyj i virtual'nyj kontekst»*. – M., 2021. – С. 163–165.
39. Mishra P., Singh U., Pandey C., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Art. 407. – https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
40. Xie J., Li L. Comments on the utilization of Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier method // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 32 (3). – e46. – <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e46>
41. Rickels K., Zanimelli R., McCafferty J., Bellew K., Iyengar M., Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160 (4). – Pp. 749–756. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.749>
42. Allgulander C., Dahl A.A., Austin C. et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (9). – Pp. 1642–1649. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1642>
43. Pavlichenko A.V. Pregabalin в terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva: kriticheskij obzor literatury // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija: zhurnal imeni P.B. Gannushkina*. – 2014. – № 4. – С. 39–45.
44. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G., Emir B., Schweizer E., Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
45. Hofmann S.G., Fang A., Gutner C.A. Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders // *Restor Neurol Neurosci*. – 2014. – Vol. 32 (1). – Pp. 183–195. – <https://doi.org/10.3233/RNN-139002>
46. Kelly K., Posternak M., Alpert J.E. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 10 (4). – Pp. 409–418. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/kelly>