

# Современные проблемы клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов

Т.С. Сюняков, Г.Г. Незнамов

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** Качество и результаты клинических исследований в современной психиатрии имеют важное значение, поскольку они служат основой для клинических рекомендаций. Однако многие аспекты проведения исследований антидепрессантов и анксиолитиков в последнее время являлись предметом серьезной критики. В данном обзоре рассмотрена литература последних двух десятилетий, посвященная методологическим и методическим проблемам при изучении новых лекарственных препаратов для терапии тревожных и депрессивных расстройств.

**Результаты:** Исследованиям анксиолитиков и антидепрессантов присущи как общие проблемы подходов к проведению клинических исследований, так и собственные особенности. Современные требования и процедура стандартизованных клинических исследований новых лекарственных препаратов решают формальные задачи с целью официальной регистрации препарата и не вполне приемлемы для психиатрии на данном этапе ее развития. Особенности классификации психических расстройств, недостаточность представлений о механизмах их патогенеза, ограничения методов психометрической оценки, недостаточно контролируемый плацебо-эффект и многие другие проблемы, возникающие у организаторов, исполнителей и субъектов клинических исследований, могут приводить к искажению получаемых результатов. Ряд других проблем, включая игнорирование оценки особенностей клинико-фармакологического действия препарата, снижает применимость результатов исследований в реальной клинической практике.

**Выводы:** Появление более эффективных решений этих проблем позволит повысить адекватность разных аспектов исследования, начиная с выбора гипотезы, параметров эффективности (конечных точек) и популяции исследования, и получать данные, ориентированные не только на формализованную оценку результативности терапии в рамках исследований (efficacy), но и на персонализированный/стратифицированный прогноз эффективности в реальных клинических условиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** проблемы клинических исследований, анксиолитики, антидепрессанты, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, терапия

**КОНТАКТ:** Сюняков Тимур Сергеевич, Sjunja@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Современные проблемы клинических исследований новых анксиолитиков и антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 2–12. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.67.78.001

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

## Contemporary Problems of Clinical Studies of New Anxiolytics and Antidepressants

T.S. Syunyakov, G.G. Neznamov

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

### SUMMARY:

**Background:** Results and quality of clinical trials are crucial for the clinical practice since these two parameters are reviewed in clinical guidelines. Though there are many identified flaws of the clinical trials of new antidepressants and anxiolytics were strongly criticized. This review aimed to summarize literature from past two decades on methodical and methodological issues of clinical trial of new agents for the treatment of depressive and anxiety disorders.

**Results:** Clinical trials of antidepressants and anxiolytics inherit common trials problems, but also have some specific issues. Modern procedures and requirements to clinical research of new drugs perform formal tasks for the ultimate goal of official registration of the drug but are not fully acceptable for psychiatry at this stage. Some features of mental disorders classification, lack of understanding of the underlying mechanisms, limitations of psychometric methods, under-controlled placebo effect and many other problems on the part of organizers, performers and subjects of clinical trials can lead to biases in the results. A number of other problems, including ignoring the evaluation of the specific dimensions of the clinical and pharmacological action of the drug, limit the generalizability of the study results.

**Conclusions:** the emergence of more effective solutions to these problems will increase the adequacy of various aspects of the studies, beginning with the formation of the study hypothesis, selection of efficacy endpoints, study population, and may yield results that could be applied not only to a formalized assessment of the drug efficacy, but also a real-world personalized / stratified prognosis of effectiveness in real clinical settings.

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

**CONTACTS:** Syunyakov Timur, Sjunja@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>

**CITATION:** Syunyakov T.S., Neznamov G.G. Contemporary Problems of Clinical Studies of New Anxiolytics and Antidepressants // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2020. – No. 4. – P. 2–12. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.67.78.001 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

## Введение

В настоящее время общепризнано, что для обоснованного внедрения в медицинскую практику эффективных лекарственных средств при проведении клинических исследований новых психотропных лекарственных препаратов необходимо применять принципы доказательной медицины [1, 2]. При этом методология клинических исследований психотропных препаратов ориентируется на использование принципов стандартизации и широкого применения статистики, при которых вопросы процедуры проводимых исследований и правил доказательной медицины в значительной мере превалируют над потенциальной возможностью имплементации результатов в реальную клиническую практику [1, 3–5].

Проведение клинических исследований сопряжено с рисками получения неадекватных результатов: обнаружения эффективности у неэффективного препарата (ошибка 1-го рода) и неспособности выявить действие у эффективного препарата (ошибка 2-го рода), несмотря на то что рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) является методологическим «золотым стандартом» при доказательстве эффективности лекарственного препарата [3, 4]. С точки зрения клинической практики наибольшую угрозу несут в себе ошибки 1-го рода (ложнопозитивные результаты, «риск пациента»), поэтому клинические исследования нацелены прежде всего именно на минимизацию их вероятности при более низкой способности контролировать ложнонегативные результаты [6]. Однако в крупных сравнительных спонсируемых индустрией исследованиях признана проблема искажения результатов исследования в пользу изучаемого продукта спонсора исследования [7].

Многие предпосылки могут потенциально повлиять на адекватность и степень объективности результатов исследования: особенности дизайна, выбор переменных эффективности и препарата сравнения, мнимость двойного слепого контроля по сравнению с плацебо у препарата исследования, финансовая и наукометрическая заинтересованность спонсора, исследователей и исследовательской организации в позитивных результатах исследования [8–10]. В данном обзоре выполнен более детальный анализ литературы за последние 2 десятилетия по этим проблемам с целью систематизации данных, которые впоследствии станут отправной точкой для разработки предложений по улучшению дизайна клинических исследований.

## Проблемы исследований в психиатрии

Общие проблемы клинических исследований новых препаратов трансформируются и приобретают еще более важное значение при исследовании препаратов, предназначенных к применению в психиатрической практике. В аналитическом обзоре А.Б. Шмуклер делает заключение о том, что использование лишь формализованного подхода приводит к последствиям, ограничивающим способность результатов проведенных исследований отражать

истинную эффективность лекарственных препаратов, и обосновывает недостаточную адекватность современных подходов к проведению исследований и к механизмам регистрации показаний лекарственных препаратов [1].

Цена ошибок 2-го рода (ложнонегативные результаты, «риск производителя») представляется весьма высокой в условиях, когда существующие на сегодняшний день препараты закрывают не все медицинские потребности и крайне важна разработка препаратов с инновационными механизмами действия. В психиатрии данная проблема стоит особенно остро, поскольку в подавляющем большинстве стабильно представленных на рынке препаратов используются механизмы, открытые в середине XX века, и предел их терапевтических возможностей, по всей видимости, достигнут. С этим и с высокими финансовыми рисками вследствие недостаточно контролируемых ошибок 2-го рода при разработке новых лекарственных средств, влияющих на психическую сферу, может быть связано существенное сокращение крупными фармакологическими компаниями программ по развитию препаратов, воздействующих на центральную нервную систему [11].

В публикации Hwang et al. (2016) [12] проанализированы причины неудач исследований III фазы. Авторы приводят данные, что 54 % этих исследований вне зависимости от медицинской области не смогли продемонстрировать потенциал препарата либо выявили ранее не обнаруженные проблемы с переносимостью (17 % из них) или обнажили нерентабельность дальнейшей разработки (22 %); в ряде случаев (5 %) причины свертывания программы изучения препарата не указаны. Таким образом, большая часть неудач исследований оказалась связанной с опровержением эффективности, продемонстрированной на этапе исследований II фазы. В обзоре Fogel (2018) [13] более детально рассмотрены и обобщены факторы, связанные с планированием, дизайном, финансированием, критериями отбора пациентов, сложностью выполнения протокола, непредвиденными осложнениями при отборе, профессионализмом и энтузиазмом команды исследователей, ассоциирующиеся с неудачей исследований при изучении новых лекарственных препаратов вне зависимости от планируемой области их применения.

Отметим, что все выявленные в данной работе потенциальные факторы, осложняющие получение валидных результатов исследований, в полной мере применимы к психиатрии. Явными общими факторами со стороны дизайна исследования, способными негативно повлиять на потенциал обнаружения эффективности препарата, служат малая популяция исследования, высокий процент отсеивания больных, неадекватность мер ослепления, чрезмерно жесткие или неадекватные критерии отбора, неадекватность или неудача процедур рандомизации с набором негомогенной популяции в разные рукава исследования. В качестве одной из причин отбора неадекватной популяции в обзоре Fogel (2018) [13] также названо чрезмерное давление спонсора с позиций требований завершить исследование в сжатые сроки. Кроме того, приведены доводы, что

профессионализм команды исследователей, их энтузиазм и вовлеченность в исследование являются факторами, сопряженными с успехом исследования, и наоборот, отсутствие профессионализма, необученность или отсутствие синхронизации разных исследовательских центров при использовании инструментария исследования сопряжены с его неудачей. Само по себе наличие подобных факторов, не связанных с основной гипотезой или дизайном, указывает на возможность разных исходов одного и того же исследования. Наконец, на результатах исследования сказываются сложность, высокие затраты ресурсов, времени и финансов как для спонсора, так и для исследователей и пациентов.

## **Проблемы исследований анксиолитиков и антидепрессантов**

При обсуждении методологических аспектов клинических исследований новых анксиолитических и антидепрессивных средств можно указать на некоторые особенности этих проблем, связанные с разными факторами:

- с позиций объекта изучения – со значительной вариабельностью клинической картины заболевания и индивидуальных характеристик больных с тревожными и депрессивными расстройствами и особенностями терапевтического ответа в условиях клинического исследования (в том числе высокой вероятностью значимого плацебо-эффекта), наличием разнородных неучитываемых факторов, влияющих на результаты исследования и др. (*confounders*) [10, 14, 15];

- с позиций организации клинического исследования – с дизайном, наличием и характером контроля, ошибками при подборе дозировок, адекватностью гипотезы и оцениваемых параметров, длительностью, нежеланием публиковать отрицательные результаты, невозможностью или нецелесообразностью разработки одновременно нескольких показаний для лекарственного препарата в силу недостаточности финансирования или отсутствия своевременной научной информации и др. [8, 9, 14];

- с позиций исследователей – с эффектом ожидания [16], квалификацией и профессионализмом, возможностью фальсификации результатов или халатным отношением к ведению первичной документации / сокрытием нарушений протокола исследования для снижения рабочей нагрузки и увеличения числа оплачиваемых визитов, стремлением получить сенсацию для усиления научного веса, увеличения индекса цитирования, попадания в число центров с наибольшим числом позитивных результатов исследования для получения конкурентного преимущества при поиске исследовательских центров для будущих исследований, стремлением адаптировать результаты под гипотезу или наоборот (феномен “HARKing”), подменой основных и второстепенных результатов, выборочной и несбалансированной публикацией положительных характеристик препарата (феномен “Spin”) [8, 9, 14, 17–20].

В этих условиях канонические структурированные клинические исследования лишены необходимой

гибкости в случае выявления незапланированных осложнений (например, ошибка с дозовыми диапазонами, необоснованно высокий плацебо-ответ, возникновение проблем с переносимостью) и не способны устранить проблемы, характерные для исследований в психиатрии, в том числе ограничения способности транслировать результаты экспериментальных исследований в практику, трудности с демонстрацией значительных различий между группами лечения, недостаточность внешней валидности и этические ограничения.

Больные с тревожными и депрессивными нарушениями, как и вообще с психическими расстройствами, отличаются от пациентов с общемедицинскими заболеваниями [21] по причине отсутствия глубокого понимания лежащих в их истоках биологических основ и задействованных при них порочных патологических кругов, а также неспецифичности лежащих в основе хронификации и прогрессирования психических расстройств механизмов [22]. Отсутствуют биологически валидные методы диагностики психических расстройств [23–25]. Более того, феноменологически сходные проявления могут иметь в своей основе разную природу, а сходные причины могут ассоциироваться с клиническими проявлениями с разным соотношением возникающих феноменов.

Усложняет проблему отсутствие надежных экспериментальных моделей (на экспериментальных животных) различной психической патологии, обладающих трансляционной значимостью. При этом психотропная активность целого ряда препаратов, широко применяемых в лечебной практике, ранее была обнаружена эмпирически. Проблема усложняется также тем, что у ряда лекарственных средств, применяемых для лечения разных видов патологии, в экспериментальных исследованиях не полностью выявляется специфическая активность (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не продемонстрировали анксиолитической активности во многих моделях тревоги, но являются основой эффективной терапии тревожных расстройств у людей) [26]. Эти факторы потенциально могут стать препятствием даже для рассмотрения возможности клинической разработки нового лекарственного вещества. Как следствие, возникают сложности при формулировании концепции протокола исследования, редуционизм в понимании основ реализации действия экспериментальных психотропных препаратов в клинических условиях и условность представлений о перспективности их медицинского применения [27].

Однако имеются также данные о многогранности механизмов формирования тревожных и депрессивных расстройств, каждый из которых может являться нейрорецепторной мишенью для препаратов [28–30]. С позиций концепции аллостаза при каждом виде патологии формируется разветвленная равновесная патологическая система адаптации [31], на разные этапы и механизмы которых могут быть нацелены разные терапевтические модальности [32]. Примером этого могут служить данные об эффективности кетамина при резистентных к другим препаратам депрессиях [33]. Важно, что многие из известных

механизмов несут в себе значимые стимульные свойства: о механизме действия можно судить косвенно – по вызываемым изменениям (эффектам), которые при крайней степени выраженности и в зависимости от желательности проявляются в виде основных или дополнительных терапевтических эффектов либо в нежелательном действии [34]. Рассматривая с этих позиций фармакологические свойства психотропных препаратов, обладающих мультитаргетными механизмами действия и широким спектром фармакологической активности, включая препараты с анксиолитическими и антидепрессивными эффектами, можно полагать, что для большинства из них остается недостаточно изученным вклад указанных дополнительных компонентов фармакологического действия в достижение терапевтической эффективности при различных состояниях, хотя их важная роль является очевидной. Вместе с тем в регистрационных клинических исследованиях новых психотропных препаратов в подавляющем большинстве случаев не ставятся задачи по характеристике особенностей психотропного действия и спектра терапевтических свойств, реализующихся в клинических условиях, хотя выполнение подобного анализа позволило бы быстрее определять направления дальнейшей клинической разработки препарата.

В соответствии с требованиями текущего законодательства [35], клиническая разработка нового лекарственного препарата должна представлять собой единый логически выверенный процесс с преемственностью реализации результатов предшествующих исследований в цели и задачи последующих. В этой связи детальная оценка действия лекарственного препарата приобретает особую актуальность, в том числе характеристика спектра его терапевтического потенциала и основных эффектов уже на ранних этапах клинических исследований. Однако концептуальный подход к стратегии наиболее важных II и III фаз исследований в значительной мере формируется не на основе оптимальности исследования, а исходя из финансовых соображений. С точки зрения соотношения между статистической мощностью исследований и их бюджета чаще всего оправданным является изучение единственного главного параметра результативности терапии либо оценки узкого числа критериев эффективности.

Таким образом, при значительной стоимости клинических исследований вначале пытаются получить данные об эффективности, которые ориентированы на регуляторные требования регистрационных инстанций, обусловленные принципами доказательной медицины, оставляя в стороне изучение свойств препарата, что снижает значимость результатов клинических исследований [1]. В этих условиях после вывода препарата на рынок специалисты получают единственную ценную с клинических позиций ограниченную небольшой выборкой информацию об эффективности и переносимости препарата при данном конкретном показании, реализующейся при применении указанного диапазона доз и в определенные сроки, вместо полноценной характеристики ожидаемого действия. Это позволяет некоторым авторам отрицать научную составляющую таких исследова-

ний, отдавая им роль тестирования продукта [36]. Существенным ограничением такого подхода является низкая применимость результатов в отношении лечения отдельных пациентов [37], а до получения детальной характеристики особенностей основного и побочного действия препарата в этих условиях может потребоваться несколько лет и проведение множества постмаркетинговых независимых исследований. Например, дифференцированный анализ действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина появился лишь в XXI веке – спустя два десятилетия после регистрации большинства из включенных в него препаратов [38].

В следующие за проведением регистрационных исследований метаанализы, согласно их жестким критериям отбора на основании уровня доказательности и убедительности, в первую очередь включаются именно спонсируемые фармакологической индустрией контролируемые РКИ. В этих условиях метаанализы практически всех групп психотропных препаратов продемонстрировали примерно одинаковые статистические эффекты среди различных агентов и сопоставимые соотношения шансов вызывать более заметное улучшение оцениваемых параметров по сравнению с плацебо [39, 40]. Такие работы нивелируют индивидуальное лицо различных препаратов, с учетом особенностей клинической картины затрудняют выбор параметра, который наиболее доступен для практикующего врача, но не заложен в качестве предмета изучения в клинических исследованиях психотропных препаратов, и побуждают специалиста ограничить арсенал используемых лекарственных средств несколькими наименованиями с наиболее высоким эффектом.

Фактически, единственной выявляемой в строгих клинических исследованиях особенностью новых препаратов, характеризующей уникальную палитру их действия, является переносимость, которая, в отличие от основных переменных эффективности, характеризуется частотными и клинко-описательными методами. В этой связи в клинических рекомендациях по применению основных классов психотропных препаратов за последнее десятилетие наблюдается отчетливая тенденция к отходу от разделения психотропных препаратов по линиям терапии [41], а основной характеристикой для выбора того или иного препарата в официальных клинических рекомендациях служит именно профиль нежелательных эффектов, сопоставляемый с точкой зрения больного относительно их индивидуальной приемлемости для него [42]. Аналогичный клинко-описательный подход к характеристике эффективности и ожидаемых позитивных терапевтических эффектов успешно использовали в 70–80-е годы прошлого века, заложив основы для клинического разделения препаратов по доминирующему типу эффектов, которое не утратило своей актуальности и в наши дни. В клинических руководствах и учебниках для психиатров единственным практическим подходом к индивидуальному подбору психотропных препаратов является соответствие их спектральных свойств особенностям клинической картины [2, 43].

## Проблема отбора больных в исследования

Результаты исследований во многом зависят от выбора клинической мишени, а следовательно, и популяции исследования. Современные исследования при разработке новых лекарственных средств опираются на классификационные системы заболеваний. Наличие разветвленной систематики психических расстройств оправдывается решением практических потребностей, таких как унификация языка общения между различными медицинскими/научными/страховыми учреждениями, необходимость получения статистических данных по диагностическому распределению и применяемых методах терапии. Однако классификации психических расстройств унаследовали недостатки основанной на феноменологии диагностики и также отражают не биологическую сущность расстройства, а результат консенсусного взгляда специалистов в данный конкретный период времени. Кроме того, практика применения диагностических категорий в разных странах может существенно различаться, приводя к серьезным флуктуациям в показателях распространенности расстройств [44].

Более того, классификации подвержены регулярным пересмотрам. От версии к версии систематик психических расстройств меняются критерии и даже типология расстройств. Как следствие, лекарственные препараты изучаются в отношении показаний, основанных на несовершенных и переменных с течением времени критериях. Эти изменения затрудняют интерпретацию результатов клинических исследований, проведенных с использованием прошлых версий диагностических систем, и могут ставить под сомнение эффективность оцененных в них препаратов в условиях современной трактовки критериев установленного показания. В текущей версии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагностических рубрик психических расстройств больше, чем в МКБ-9. В результате этого появляются нозологические единицы, не являющиеся показанием для назначения ни одного лекарственного препарата, а следовательно, терапия этих расстройств обречена на лечение «не по показаниям» (*off-label*), т. е. недостаточно обоснована. К примеру, не существует новых препаратов, которые по зарегистрированным показаниям могли бы применяться при терапии простых фобий, ипохондрического расстройства и агорафобии, таким образом, большая часть препаратов для этих и подобных расстройств используются вне зарегистрированных показаний [21]. Вместе с тем изучавшиеся в 70-х годах XX века бензодиазепины могут применяться при данных расстройствах, поскольку имеют неспецифически сформулированные и феноменологически ориентированные показания, например, «Все виды тревожных расстройств, в том числе неврозы, психопатии, неврозоподобные и психопатоподобные состояния, сопровождающиеся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональным напряжением», т. е. они изучались на предмет эффективности не при отдельных диагнозах, а в отно-

шении более широкого транснозологического феномена тревоги.

Другим следствием увеличения численности диагностических рубрик при разработке новых версий диагностических систем является нарастание размытости их границ и искусственное увеличение психиатрической коморбидности. В реальной клинической практике скорее является правилом, чем исключением, когда один пациент может соответствовать диагностическим критериям сразу нескольких расстройств [45]. Единая биологическая предрасположенность может на разных этапах развития индивида принимать феноменологически различные формы, приводя к актуализации одного диагноза и дезактуализации другого [46]. Нюансировка клинического взгляда на тех или иных особенностях состояния больных приводит к тому, что экспертная (клинически ориентированная) постановка диагноза крайне субъективна, что отражается в низком коэффициенте согласия (порядка 0,3–0,35) при использовании диагностических указаний [47]: три эксперта, оценивающих состояние одного и того же пациента, могут не сойтись во мнении [48–50]. Это ассоциируется с высокой вероятностью ошибок в диагностике, а значит, и в диагностической неоднородности при наборе популяции исследования, несмотря на четкие критерии отбора больных.

Более того, диагностические инструменты, используемые при отборе пациентов в исследование, в свою очередь, базируются на современных классификационных системах психических расстройств, представляющих собой, как уже говорилось выше, скорее консенсусные документы, чем отражающие биологически обоснованные нозологические единства [15, 51]. Однако постановка диагноза текущего эпизода большой депрессии с помощью диагностического интервью MINI [52], которое часто используется для верификации диагноза в клинических исследованиях, объединяет в себе 70 вариантов наборов симптомов. Если учитывать наличие дихотомических вариантов (например, снижение/увеличение веса, наличие психомоторного торможения или возбуждения), то число клинических вариантов большой депрессии возрастает до 98. Более того, если применить к данной диагностике возможность наличия или отсутствия меланхолических признаков, то число потенциальных клинических вариантов, учитываемых диагностическим инструментом, возрастет двукратно.

Диагностические критерии отбора в РКИ дополняются суммарными показателями рейтинговых шкал, призванными сделать популяцию исследования более однородной за счет сужения критериев отбора с отсеиванием неподходящих больных. Однако рейтинговые шкалы регистрируют мягкие клинические параметры, которым свойственна высокая изменчивость, а суммарный балл может ее маскировать и демонстрировать кажущуюся рейтинговую гомогенность популяции, когда одному и тому же суммарному показателю могут соответствовать два совершенно разных клинических портрета пациента с различным потенциалом к формированию лекарственного ответа [1, 53, 54]. Следовательно, для отбора высоко гомогенной популяции с помощью рейтинговых шкал

необходимо не только выдерживать соответствие шкалы диагностической категории, но и соблюдать отбор строго однородной популяции с позиций клинической оценки, что требует высокого уровня квалификации исследователей и проведения постоянных тренингов [54]. Все это указывает на высокую вероятность включения гетерогенных популяций в современные клинические исследования.

Другим риском, ассоциированным с вероятным включением в исследование гетерогенной клинически, но гомогенной по критериям отбора популяции, может являться неспособность выявить потенциальную эффективность препарата в отношении довольно узкой группы больных, поскольку в такой ситуации высока вероятность большей вариабельности эффекта терапии при оценке общей популяции исследования и обнаружения более широких границ его 95%-ного доверительного интервала, что повышает риск не выявить статистические отличия активного препарата от плацебо и получить негативные результаты исследования.

Таким образом, лишь только одно формальное использование современных классификаций в клинических исследованиях уже может приводить к возникновению диагностической неопределенности и сомнению в достоверности диагноза и единстве его биологической сущности, а следовательно, к ошибкам при выборе клинической мишени и отборе пациентов для исследования [55].

## Психометрические методы

В основу конфликта стандартизованного и описательного подходов в исследованиях в психиатрии заложено то, что диагностика ориентирована на феноменологию, а для проведения исследования необходим подходящий для статистической оценки показатель, который можно получить с помощью психометрической методики, не способной учесть все аспекты клинической картины и действия препарата. Необходимость включения описательного компонента в клинические исследования психотропных препаратов обсуждалась и в период, когда только начинали внедряться стандартизованные методы клинических исследований [56, 57] и справедлива и до настоящего времени, что отражено в знаковой публикации N. Andreasen, посвященной замещению клинико-описательного подхода к обследованию пациентов повсеместным применением диагностических критериев [58].

В клинических исследованиях в психиатрии повсеместно используются методы психометрической оценки терапевтических изменений. К проблемам, характерным для исследований в области психиатрии, можно отнести опасения того, что используемые инструменты, даже в случае их успешной валидации для оценки того или иного категориального состояния, не могут помочь надежно выявить и отделить от контрольной группы совокупность пациентов с реальным улучшением базисных (например, подавленное или тревожное настроение), а не второстепенных (например, вегетативные или генито-уринарные симптомы) параметров состояния [53, 59]. Кроме того, в значительной доле исследований

могут применяться подходы, идущие вразрез с философией применения той или иной методики, заложеной в нее при создании [60].

В работе D.W. Joyce с соавт. (2018) приводится критика применения психометрического метода для оценки действия препарата с позиций того, что в психиатрии такой инструментальный измеряет болезненное состояние по мультивариантной шкале, фиксирующей тяжесть симптомов, которые являются нозологически неспецифическими характеристиками, в условиях, когда сама диагностическая категория представляет собой меняющийся от редакции к редакции консенсус, т. е. «категориальную маску» для набора синдромов с различной этиологией, но имеющих некоторые сходные черты, факторы предрасположенности и особенности естественного течения [61]. В этих условиях психометрические подходы в том виде, в каком они используются в настоящее время (например, отличия группы активного препарата от плацебо по среднему изменению суммарного балла по шкале), в значительной мере неспособны зафиксировать связь между динамикой болезненного состояния и патологического процесса, которые так и остаются латентными переменными, не учитываемыми в статистическом анализе, что приводит при формализованной оценке к упрощению многофакторного в реальности терапевтического ответа к однофакторной (а зачастую и бинарной) переменной.

Вместе с тем в свое время были разработаны специальные методики для оценки действия транквилизаторов и других препаратов, предназначенных для терапии непсихотической патологии [62, 63], позволяющие специфически оценивать отдельные аспекты терапевтического действия без привязки к диагностическим категориям. Однако вместо них применяются попытки анализировать не предназначенные для этого методики с дроблением их по отдельным пунктам [64]. Психометрические инструменты для сохранения их валидности должны использоваться строго в рамках текущих границ диагностической категории. Изменение критериев диагностической категории, отражающаяся в критериях отбора больных в исследование, делает сомнительными оценки, проведенные при помощи хоть и валидированной, но созданной для устаревшей категории психометрической шкалы. Такой подход препятствует выявлению группы больных с благоприятным соотношением риск/польза и может ассоциироваться с повышением непредсказуемости результатов исследования. Это наглядно обнаруживается при проведении мета-анализов, нередко демонстрирующих как превосходство над плацебо, так и его отсутствие, а специальная оценка вариабельности терапевтического ответа показывает существенную гетерогенность размера эффекта [65–68].

## Проблема плацебо-ответа

Важнейшие проблемы, которые должен решить дизайн клинического исследования, – ослепление и маскирование исследуемого препарата и плацебо, чтобы вероятность назначения плацебо и форма препарата не сказывались на ожиданиях больных и исследователей.

Причиной применения данного подхода послужило то, что в 90 % опубликованных спонсируемых исследований высокого качества при прямом сравнении двух препаратов выигрывает препарат спонсора [7]. Вместе с тем при изучении препаратов, обладающих высокими специфическими стимульными свойствами и побочными эффектами, двойное ослепление и маскирование теряет свою эффективность, что потенциально повышает вероятность ошибки 1-го рода [6].

Неудачи при изучении нового лекарственного препарата в значительной мере (и это особенно актуально для исследований в области психиатрии, которые опираются на гипотезы, связанные с мягкими переменными эффективности) могут быть связаны с высоким эффектом в группе плацебо. Более того, указывается на то, что в исследованиях психотропных препаратов с годами отмечается усиление выраженности плацебо-эффекта, что порождает озабоченность возможностью формирования ошибки 2-го рода [69]. Любое терапевтическое воздействие в рамках исследования уже включает плацебо-ответ. По некоторым оценкам, на долю плацебо-реакции в психиатрии приходится до двух третей наблюдаемых изменений при применении активного препарата [6]. Ожидания в отношении изучаемого лекарственного средства формируются начиная с момента получения первичной информации об исследовании при чтении материалов, предназначенных для пациента. По всей видимости, это является одной из основ высокой степени вариабельности плацебо-эффекта в зависимости от инновационности препарата и научной гипотезы, положенной в обоснование разработки препарата, которую классический дизайн РКИ не в состоянии контролировать. Данный эффект особенно выражен при изучении пограничной психической патологии – круга тревожных и аффективных расстройств. Так, уровень терапевтического ответа в группах плацебо в исследованиях классических антидепрессантов, механизмы действия которых основаны на моноаминовой гипотезе, достигается через одну-две недели [70, 71], тогда как в исследованиях антидепрессантов, у которых предполагается очень быстрое развитие терапевтической эффективности, аналогичный по модальности терапевтический ответ на плацебо реализуется в первые же сутки [72].

Анализ причин высокого плацебо-ответа помимо высоких ожиданий пациента показывает многокомпонентность данного феномена. С одной стороны, работа исследователя оплачивается, но это порождает проблемы фальсификации осознанной или неосознанной для включения почти подходящих больных в исследование. Зачастую это приводит к неосознанному завышению оценок под критерии включения [14]. Впоследствии баллы выравниваются с другими пациентами, но возникающая избыточная динамика затрудняет обнаружение терапевтического эффекта по сравнению с плацебо. Зачастую аналогичная ситуация возникает и с «профессиональными пациентами», которые могут избирательно включаться в исследование, где предполагается денежная компенсация за участие [73]. Еще одним источником подобного смещения оценок является

феномен ожидания исследователей: чем выше ожидания исследователей в отношении эффективности препарата, тем выше вероятность обнаружения отличий от контроля [6]. С другой стороны, факторами, препятствующими разделению эффективности активного препарата и плацебо, являются большее число активных рукавов исследования, повышенная вероятность попадания в группу плацебо, высокая частота визитов в центр исследования, возможность гибкого дозирования препаратов исследования и более низкая изначальная тяжесть заболевания, регистрируемая по психометрическим шкалам [74].

Параллельно с ростом плацебо-ответа за последние годы наблюдается рост размера эффекта любых психотропных лекарственных средств [75]. Исходя из методики расчета, размер эффекта тем выше, чем больше разница между активным препаратом и плацебо по основному параметру эффективности и чем меньше разнородность в популяции. Согласно исследованиям, гетерогенность популяции объясняет не более четверти вариабельности размера эффекта [6]. Следовательно, главным драйвером является повышение различий между препаратом и плацебо, причиной которого может являться фактор повышения ожидания исследователей от нового препарата. Возникает парадокс – трудность демонстрации активности препарата в связи с увеличением размера плацебо-эффекта и глобальный рост размера эффекта в любых рукавах исследований с годами, объясняемый в первую очередь увеличением отличия от группы плацебо, что наиболее вероятно может быть объяснено более редкой публикацией негативных результатов исследований. Однако возможны и другие объяснения наблюдаемого феномена: размер плацебо-эффекта за последние годы нарастал для регистрируемых клиницистами показателей, но не для параметров субъективной оценки, что может указывать на то, что при исследовании клинической эффективности анксиолитических средств и антидепрессантов недостаточно учитывается участие субъективного фактора (субъективной оценки испытуемыми).

Наконец, плацебо-ответ имеет собственные нейробиологические механизмы [76], которые не только могут различаться по реактивности у разных пациентов, но и являться неочевидной мишенью действия психотропных препаратов, оказывая влияние на разницу между эффективностью в активных и плацебо-рукавах исследований.

## Обсуждение и заключение

В современной литературе поднимается значительное число проблем, потенциально подтачивающих каноническое значение РКИ:

- несоответствие протокола и методической базы клинических исследований экспериментальным данным о фармакологических свойствах препарата;
- некорректный отбор пациентов для исследования (разнородность или чрезвычайно узкая популяция больных, несоответствие исследовательской выборки общей популяции);
- неадекватный дизайн исследования (неточность и неинформативность протокола, дефекты

рандомизации, неадекватность методик исследования, неправильный подбор дозы препарата и оценки плацебо-эффекта);

- уязвимость рабочей гипотезы (неверно сформулированные первичные и вторичные параметры эффективности, неподтвержденная гипотеза);
- отсутствие персонифицированного подхода;
- проблема организации и персонала исследования, ангажированность исследователей;
- недооценка наличия и выраженности нежелательных и побочных эффектов;
- неадекватный статистический анализ исследования (недостаточная статистическая мощность, малочисленный размер выборки, отсутствие в окончательном анализе досрочно выбывших пациентов и т. д.).

Как следствие, определение «рандомизированный» может оказаться применимо не только к дизайну современных качественно проводимых РКИ но и, вероятно, к их результатам.

Различия между изучением препарата в условиях строгих клинических исследований и в реальной клинической практике выросли в две дихотомические концепции, определяющие подходы к пониманию целей и дизайна исследований. Одной концепцией является противопоставление эффекта в клинических исследованиях (*efficacy*) и эффективности в реальных терапевтических условиях (*effectiveness*) [77]. Другой концепцией является противопоставление РКИ и исследований с прагматическим дизайном, которые в последнее время приобретают все большую популярность [78, 79].

Вместе с тем государственная система регистрации рассматривает эффективность препаратов, доказанную в рамках РКИ. Таким образом, складывается ситуация, когда выявляется достаточно высокий риск того, что регистрационные исследования будут проводиться на не соответствующих терапевтической практике популяциях пациентов, без оценки релевантных клинических параметров, но при этом результаты этих работ потенциально будут включаться в метаанализы и служить основой для создания рекомендаций для клинической практики [9, 15]. Такой подход может препятствовать разработке персонифицированной или стратифицированной психиатри-

ческой помощи, являющейся одним из приоритетных направлений развития психиатрии [22, 80–84].

Оценивая проблемные аспекты методологических подходов к клиническим исследованиям психотропных препаратов с позиций их значимости для изучения потенциальных анксиолитиков и антидепрессантов, следует отметить, что у препаратов указанных групп имеются характерные специфические особенности. К ним относятся принципиально важная зависимость действия препаратов от клинической картины, личностно-типологических характеристик больных, значительных спектральных различий в клинической реализации терапевтического действия препаратов от уровней применяемых доз, выраженность у них плацебо-эффекта, важность субъективного фактора и влияния на качество жизни.

В заключение настоящего обзора литературы отметим необходимость разработки обновленных требований к клиническим исследованиям психотропных средств. Однако оптимизацию адекватных для этого программ целесообразно проводить в рамках сложившейся к настоящему времени законодательно регламентированной системы РКИ с акцентом на проблемы диагностики психической патологии, выбора клинической мишени, в том числе на основании научно обоснованных трансляционных феноменов и клинических характеристик состояний, соответствующих предполагаемому спектру фармакологической активности потенциальных психотропных препаратов. Необходима разработка подходов, которые с более высокой надежностью позволят разграничивать эффекты активного препарата и плацебо, а также учитывать значение субъективного фактора в реализации терапевтического действия препарата в клинических условиях.

Появление более эффективных решений в этих областях позволит повысить адекватность разных аспектов исследования, начиная с выбора гипотезы, параметров эффективности и популяции исследования, и получать данные, ориентированные не только на формализованную оценку результативности терапии в рамках исследований (*efficacy*), но и на персонифицированный/стратифицированный прогноз эффективности в реальных клинических условиях.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Шмуклер А.Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2012. – № 5. – С. 4–13.
2. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
3. Зорин Н.В. Введение в доказательную медицину. Ч. I // Эстетическая медицина. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 155–163.
4. Зорин Н. В. Введение в доказательную медицину. Ч. III: Практическое использование доказательных данных // Эстетическая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 377–383.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В. Методология клинических испытаний психотропных средств: пособие для врачей. – М.: Московский научно-исследовательский институт психиатрии, 2001. – 41 с.
6. Mora M.S., Nestoriuc Y., Rief W. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2011. – Vol. 366, No. 1572. – P. 1879–1888. – DOI: 10.1098/rstb.2010.0394
7. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // The American Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 185–194. – DOI: 10.1176/appi.ajp.163.2.185
1. Shmukler A.B. Dokazatel'nye issledovaniya v psikiatrii: analiz prakticheskoi znachimosti // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2012. – № 5. – С. 4–13.
2. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
3. Zorin N.V. Vvedenie v dokazatel'nyu meditsinu. Ch. I // Esteticheskaya meditsina. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 155–163.
4. Zorin N. V. Vvedenie v dokazatel'nyu meditsinu. Ch. III: Prakticheskoe ispol'zovanie dokazatel'nykh dannyykh // Esteticheskaya meditsina. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 377–383
5. Mosolov S.N., Kalinin V.V. Metodologiya klinicheskikh ispytaniy psikhotropnykh sredstv: posobie dlya vrachei. – M.: Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut psikiatrii, 2001. – 41 s.
6. Mora M.S., Nestoriuc Y., Rief W. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2011. – Vol. 366, No. 1572. – P. 1879–1888. – DOI: 10.1098/rstb.2010.0394
7. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // The American Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 185–194. – DOI: 10.1176/appi.ajp.163.2.185

8. Dainesi S.M., Elkis H. Current clinical research environment. Focus on Psychiatry // Revista Brasileira de Psiquiatria. – 2007. – Vol. 29, No. 3. – P. 283–290.
9. Marks D.M., Thanaseelan J., Pae C.U. Innovations in clinical research design and conduct in psychiatry: Shifting to pragmatic approaches // Psychiatry Investigation. – 2009. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–6. – DOI: 10.4306/pi.2009.6.1.1
10. Wang S.M., Han C., Lee S.J. et al. Efficacy of antidepressants: bias in randomized clinical trials and related issues // Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 11, No. 1. – P. 15–25. – DOI: 10.1080/17512433.2017.1377070
11. Hyman S.E. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis // Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science. – 2013, April. – P. 5.
12. Hwang T.J., Carpenter D., Lauffenburger J.C. et al. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results // JAMA Internal Medicine. – 2016. – Vol. 176, No. 12. – P. 1826–1826. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6008
13. Fogel D.B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review // Contemporary Clinical Trials Communications. – 2018. – Vol. 11, May. – P. 156–164. – DOI: 10.1016/j.conctc.2018.08.001
14. Ioannidis J.P.A. Why most published research findings are false // Getting to Good: Research Integrity in the Biomedical Sciences. – 2018. – Vol. 2, No. 8. – P. 2–8. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124
15. Tohen M., Bowden C.L., Nierenberg A.A. et al. Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders. – Academic Press, 2015. – 192 p.
16. Hrobjartsson A., Thomsen A.S.S., Emanuelsson F. et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors // BMJ. – 2012. – Vol. 344, No. feb27 2. – P. e1119–e1119. – DOI: 10.1136/bmj.e1119
17. Dwan K., Altman D.G., Clarke M. et al. Evidence for the selective reporting of analyses and discrepancies in clinical trials: a systematic review of cohort studies of clinical trials // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001666
18. Enck P., Klosterhalfen S., Weimer K. et al. The placebo response in clinical trials: More questions than answers // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2011. – Vol. 366, No. 1572. – P. 1889–1895. – DOI: 10.1098/rstb.2010.0384
19. Hart B., Lundh A., Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – DOI: 10.1136/bmj.d7202
20. Lieb K., Osten-Sacken J.V.D., Stoffers-Winterling J. et al. Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, No. 4. – P. e010606–e010606. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010606
21. Taylor D. Prescribing according to diagnosis: how psychiatry is different // World Psychiatry. – 2016. – Vol. 15, No. 3. – P. 224–225. – DOI: 10.1002/wps.20343
22. McGorry P., Keshavan M., Goldstone S. et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // World Psychiatry. – 2014. – Vol. 13, No. 3. – P. 211–223. – DOI: 10.1002/wps.20144
23. Brainstorm C., Anttila V., Bulik-Sullivan B. et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain // Science. – 2018. – Vol. 360, No. 6395. – DOI: 10.1126/science.aap8757
24. Pettersson E., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls // Psychol Med. – 2019. – Vol. 49, No. 7. – P. 1166–1173. – DOI: 10.1017/S0033291718002039
25. Xia C.H., Ma Z., Ciric R. et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 3003. – DOI: 10.1038/s41467-018-05317-y
26. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? // Psychopharmacology (Berl.). – 2002. – Vol. 163, No. 2. – P. 121–141.
27. Anderzhanova E., Kirmeier T., Wotjak C.T. Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience // Neurobiology of Stress. – 2017. – Vol. 7. – P. 47–56. – DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.003
28. Григорова О.В., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 111–120. – DOI: 10.17116/jnevro2019119101111
29. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А. Механизмы ангиогенеза и терапия тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – № 6. – С. 9–15.
30. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
31. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability // Trends Cogn Sci. – 2011. – Vol. 15, No. 12. – P. 576–584. – DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.005
32. Grande I., Berk M., Birmaher B. et al. Bipolar disorder // Lancet. – 2016. – Vol. 387, No. 10027. – P. 1561–1572. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X
33. Bratsos S., Saleh S.N. Clinical Efficacy of Ketamine for Treatment-resistant Depression // Cureus. – 2019. – Vol. 11, No. 7. – P. e5189. – DOI: 10.7759/cureus.5189
34. Bolin B.L., Alcorn J.L., Reynolds A.R. et al. Human drug discrimination: A primer and methodological review // Experimental and Clinical Psychopharmacology. – 2016. – Vol. 24, No. 4. – P. 214–228. – DOI: 10.1037/pha0000077
35. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований». – URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr\\_20072018\\_11/](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr_20072018_11/) (дата обращения 03.09.2019).
8. Dainesi S.M., Elkis H. Current clinical research environment. Focus on Psychiatry // Revista Brasileira de Psiquiatria. – 2007. – Vol. 29, No. 3. – P. 283–290.
9. Marks D.M., Thanaseelan J., Pae C.U. Innovations in clinical research design and conduct in psychiatry: Shifting to pragmatic approaches // Psychiatry Investigation. – 2009. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–6. – DOI: 10.4306/pi.2009.6.1.1
10. Wang S.M., Han C., Lee S.J. et al. Efficacy of antidepressants: bias in randomized clinical trials and related issues // Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 11, No. 1. – P. 15–25. – DOI: 10.1080/17512433.2017.1377070
11. Hyman S.E. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis // Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science. – 2013, April. – P. 5.
12. Hwang T.J., Carpenter D., Lauffenburger J.C. et al. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results // JAMA Internal Medicine. – 2016. – Vol. 176, No. 12. – P. 1826–1826. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6008
13. Fogel D.B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review // Contemporary Clinical Trials Communications. – 2018. – Vol. 11, May. – P. 156–164. – DOI: 10.1016/j.conctc.2018.08.001
14. Ioannidis J.P.A. Why most published research findings are false // Getting to Good: Research Integrity in the Biomedical Sciences. – 2018. – Vol. 2, No. 8. – P. 2–8. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124
15. Tohen M., Bowden C.L., Nierenberg A.A. et al. Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders. – Academic Press, 2015. – 192 p.
16. Hrobjartsson A., Thomsen A.S.S., Emanuelsson F. et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors // BMJ. – 2012. – Vol. 344, No. feb27 2. – P. e1119–e1119. – DOI: 10.1136/bmj.e1119
17. Dwan K., Altman D.G., Clarke M. et al. Evidence for the selective reporting of analyses and discrepancies in clinical trials: a systematic review of cohort studies of clinical trials // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001666
18. Enck P., Klosterhalfen S., Weimer K. et al. The placebo response in clinical trials: More questions than answers // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2011. – Vol. 366, No. 1572. – P. 1889–1895. – DOI: 10.1098/rstb.2010.0384
19. Hart B., Lundh A., Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – DOI: 10.1136/bmj.d7202
20. Lieb K., Osten-Sacken J.V.D., Stoffers-Winterling J. et al. Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, No. 4. – P. e010606–e010606. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010606
21. Taylor D. Prescribing according to diagnosis: how psychiatry is different // World Psychiatry. – 2016. – Vol. 15, No. 3. – P. 224–225. – DOI: 10.1002/wps.20343
22. McGorry P., Keshavan M., Goldstone S. et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // World Psychiatry. – 2014. – Vol. 13, No. 3. – P. 211–223. – DOI: 10.1002/wps.20144
23. Brainstorm C., Anttila V., Bulik-Sullivan B. et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain // Science. – 2018. – Vol. 360, No. 6395. – DOI: 10.1126/science.aap8757
24. Pettersson E., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls // Psychol Med. – 2019. – Vol. 49, No. 7. – P. 1166–1173. – DOI: 10.1017/S0033291718002039
25. Xia C.H., Ma Z., Ciric R. et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 3003. – DOI: 10.1038/s41467-018-05317-y
26. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? // Psychopharmacology (Berl.). – 2002. – Vol. 163, No. 2. – P. 121–141.
27. Anderzhanova E., Kirmeier T., Wotjak C.T. Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience // Neurobiology of Stress. – 2017. – Vol. 7. – P. 47–56. – DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.003
28. Григорова О.В., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 111–120. – DOI: 10.17116/jnevro2019119101111
29. Syunyakov T.S., Syunyakov S.A., Dorofeeva O.A. Mekhanizmy anksiozenyza i terapiya trevo-gi // Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2011. – № 6. – С. 9–15.
30. Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S.Korsakova. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
31. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability // Trends Cogn Sci. – 2011. – Vol. 15, No. 12. – P. 576–584. – DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.005
32. Grande I., Berk M., Birmaher B. et al. Bipolar disorder // Lancet. – 2016. – Vol. 387, No. 10027. – P. 1561–1572. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X
33. Bratsos S., Saleh S.N. Clinical Efficacy of Ketamine for Treatment-resistant Depression // Cureus. – 2019. – Vol. 11, No. 7. – P. e5189. – DOI: 10.7759/cureus.5189
34. Bolin B.L., Alcorn J.L., Reynolds A.R. et al. Human drug discrimination: A primer and methodological review // Experimental and Clinical Psychopharmacology. – 2016. – Vol. 24, No. 4. – P. 214–228. – DOI: 10.1037/pha0000077
35. Rekomendatsiya Kollegii EEK ot 17 iyulya 2018 g. № 11 «O Rukovodstve po obshchim voprosam klinicheskikh issledovaniy». – URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr\\_20072018\\_11/](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr_20072018_11/) (data obrashcheniya 03.09.2019).

36. Woolfolk L.R. Clinical Trials in Psychiatry and Clinical Psychology: Science or Product Testing? // *Acta Psychopathologica*. – 2015. – Vol. 01, No. 02. – P. 12. – DOI: 10.4172/2469-6676.100012
37. Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, No. 9453. – P. 82–93. – DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8
38. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
39. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet (London, England)*. – 2018. – Vol. 391, No. 10128. – P. 1357–1366. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
40. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No. 9896. – P. 951–62. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
41. NICE approves atypical antipsychotics as first-line treatment in schizophrenia [Internet] // *The Pharmaceutical Journal*. – 2002 – Vol. 268, No. 7201. – P. 793–795. URL: <https://www.pharmaceutical-journal.com/pj-online-news-nice-approves-atypical-antipsychotics-as-first-line-treatment-in-schizophrenia/20007012.article?firstPass=false>
42. Kuipers E., Yesufu-Udechuku A., Taylor C. et al. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2014. – Vol. 348, No. feb12 1. – P. g1173–g1173. – DOI: 10.1136/bmj.g1173
43. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 662 p.
44. Незнамов 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. 2–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437
45. Carlisle B., Kimmelman J., Ramsay T. et al. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: An empirical analysis of recently closed trials // *Clinical Trials*. – 2015. – Vol. 12, No. 1. – P. 77–83. – DOI: 10.1177/1740774514558307
46. de Mathis M.A., Diniz J.B., Hounie A.G. et al. Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23, No. 7. – P. 594–601. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.006
47. Smolik P. Validity of nosological classification // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 1999. – Vol. 1, No. 3. – P. 185–190.
48. March J.S., Silva S.G., Compton S. et al. The case for practical clinical trials in psychiatry // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, No. 5. – P. 836–846. – DOI: 10.1176/appi.ajp.162.5.836
49. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15, No. 1. – P. 26–31. – DOI: 10.1002/wps.20284
50. Regier D.A., Narrow W.E., Clarke D.E. et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170, No. 1. – P. 59–70. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070999
51. Khan A., Faucett J., Brown W.A. Magnitude of placebo response and response variance in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interviews compared to traditional rating interviews // *Journal of Psychiatric Research*. – 2014. – Vol. 51, No. 1. – P. 88–92. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.01.005
52. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 2. – P. 22–33; quiz 34–57.
53. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Аведисова А.С., Ахлпкин Р.В. Некоторые методические проблемы клинического изучения антидепрессантов (на примере российского мультицентрового двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования ребоксетина) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2002. – С. 245–265
54. Hobart J.C., Cano S.J., Zajicek J.P. et al. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations // *The Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, No. 12. – P. 1094–1105. – DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70290-9
55. Maj M. The crisis of confidence in the DSM paradigm and the future of psychiatric diagnosis // *Die Psychiatrie*. – 2015. – Vol. 12, No. 02. – P. 67–68. – DOI: 10.1055/s-0038-1669887
56. Авруцкий Г.Я., Зайцев С.Г. Клинические испытания психотропных средств. Фармакология. Химотерапевтические средства. Т. 9: Доклиническое и клиническое испытание лекарственных средств (Итоги науки и техники. ВИНТИ АН СССР). – М., 1977. – С. 49–78.
57. Liberman R. A criticism of drug therapy in psychiatry // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, No. 2. – P. 131–136. – DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710080027005
58. Andreasen N.C. DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences // *Schizophrenia Bulletin*. – 2007. – Vol. 33, No. 1. – P. 108–112. – DOI: 10.1093/schbul/sbl054
59. Furukawa T.A. Assessment of mood: guides for clinicians // *J Psychosom Res.* – 2010. – Vol. 68, No. 6. – P. 581–589. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.003
36. Woolfolk L.R. Clinical Trials in Psychiatry and Clinical Psychology: Science or Product Testing? // *Acta Psychopathologica*. – 2015. – Vol. 01, No. 02. – P. 12. – DOI: 10.4172/2469-6676.100012
37. Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, No. 9453. – P. 82–93. – DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8
38. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboolevaniy / pod red. S.N. Mosolova*. – М.: ООО БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
39. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet (London, England)*. – 2018. – Vol. 391, No. 10128. – P. 1357–1366. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
40. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No. 9896. – P. 951–62. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
41. NICE approves atypical antipsychotics as first-line treatment in schizophrenia [Internet] // *The Pharmaceutical Journal*. – 2002 – Vol. 268, No. 7201. – P. 793–795. URL: <https://www.pharmaceutical-journal.com/pj-online-news-nice-approves-atypical-antipsychotics-as-first-line-treatment-in-schizophrenia/20007012.article?firstPass=false>
42. Kuipers E., Yesufu-Udechuku A., Taylor C. et al. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2014. – Vol. 348, No. feb12 1. – P. g1173–g1173. – DOI: 10.1136/bmj.g1173
43. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 662 p.
44. Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapiya trevozhnykh rasstroystv v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty oprosa vrachei-psikhiatrov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437
45. Carlisle B., Kimmelman J., Ramsay T. et al. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: An empirical analysis of recently closed trials // *Clinical Trials*. – 2015. – Vol. 12, No. 1. – P. 77–83. – DOI: 10.1177/1740774514558307
46. de Mathis M.A., Diniz J.B., Hounie A.G. et al. Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23, No. 7. – P. 594–601. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.006
47. Smolik P. Validity of nosological classification // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 1999. – Vol. 1, No. 3. – P. 185–190.
48. March J.S., Silva S.G., Compton S. et al. The case for practical clinical trials in psychiatry // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, No. 5. – P. 836–846. – DOI: 10.1176/appi.ajp.162.5.836
49. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15, No. 1. – P. 26–31. – DOI: 10.1002/wps.20284
50. Regier D.A., Narrow W.E., Clarke D.E. et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170, No. 1. – P. 59–70. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070999
51. Khan A., Faucett J., Brown W.A. Magnitude of placebo response and response variance in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interviews compared to traditional rating interviews // *Journal of Psychiatric Research*. – 2014. – Vol. 51, No. 1. – P. 88–92. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.01.005
52. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 2. – P. 22–33; quiz 34–57.
53. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Avedisova A.S., Akhlapkin R.V. Nekotorye metodicheskie problemy klinicheskogo izucheniya antidepressantov (na primere rossiiskogo multitsentrovogo dvojnogo-slepogo platsebo-kontroliruemogo issledovaniya reboksetina) // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboolevaniy / pod red. S.N. Mosolova*. – М.: ООО «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2002. – С. 245–265.
54. Hobart J.C., Cano S.J., Zajicek J.P. et al. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations // *The Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, No. 12. – P. 1094–1105. – DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70290-9
55. Maj M. The crisis of confidence in the DSM paradigm and the future of psychiatric diagnosis // *Die Psychiatrie*. – 2015. – Vol. 12, No. 02. – P. 67–68. – DOI: 10.1055/s-0038-1669887
56. Avrutskiy G.Ya., Zaitsev S.G. Klinicheskie ispytaniya psikhotropnykh sredstv. Farmakologiya. Khimioterapevticheskie sredstva. T. 9: Doklinicheskoe i klinicheskoe ispytanie lekarstvennykh sredstv (Itogi nauki i tekhniki. VINITI AN SSSR). – М., 1977. – С. 49–78.
57. Liberman R. A criticism of drug therapy in psychiatry // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, No. 2. – P. 131–136. – DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710080027005
58. Andreasen N.C. DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences // *Schizophrenia Bulletin*. – 2007. – Vol. 33, No. 1. – P. 108–112. – DOI: 10.1093/schbul/sbl054
59. Furukawa T.A. Assessment of mood: guides for clinicians // *J Psychosom Res.* – 2010. – Vol. 68, No. 6. – P. 581–589. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.003

60. Bech P. *Clinical Psychometrics*. – Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
61. Joyce D.W., Tracy D.K., Shergill S.S. Are we failing clinical trials? A case for strong aggregate outcomes // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48, No. 2. – P. 177–186. – DOI: 10.1017/S0033291717001726
62. Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами: метод. рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения СССР, 1984. – 69 с.
63. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Fenazepam. 25 let v meditsinskoi praktike. – М.: Nauka, 2007. – 381 с.
64. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13, No. 2. – P. 229–241. – DOI: 10.1017/S1461145709990460
65. Fournier J.C., DeRubeis R.J., Hollon S.D. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, No. 1. – P. 47–53. – DOI: 10.1001/jama.2009.1943
66. Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B. et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS medicine*. – 2008. – Vol. 5, No. 2. – P. e45–e45. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0050045
67. Kirsch I., Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication // *Prevention & Treatment*. – 1998. – Vol. 1, No. 2. – DOI: 10.1037/1522-3736.1.1.12a
68. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, No. 3. – P. 252–260. – DOI: 10.1056/NEJMsa065779
69. Walsh B.T., Seidman S.N., Sysko R. et al. Placebo Response in Studies of Major Depression // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, No. 14. – P. 1840–1840. – DOI: 10.1001/jama.287.14.1840
70. Montgomery S.A. Rapid onset of action of venlafaxine // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10. – P. 21–28. – DOI: 10.1097/00004850-199503002-00005
71. Newport D.J., Carpenter L.L., McDonald W.M. et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172, No. 10. – P. 950–966. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15040465
72. Ragguett R.M., Rong C., Kratiuk K. et al. Rapastinel – an investigational NMDA-R modulator for major depressive disorder: evidence to date // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2019. – Vol. 28, No. 2. – P. 113–119. – DOI: 10.1080/13543784.2019.1559295
73. Shiovitz T.M., Zarrow M.E., Shiovitz A.M. et al. Failure rate and “Professional subjects” in clinical trials of major depressive disorder // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72, No. 9. – P. 1284–1284. – DOI: 10.4088/JCP.11lr07229
74. Khan A., Kolts R.L., Thase M.E. et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 11. – P. 2045–2049. – DOI: 10.1176/appi.ajp.161.11.2045
75. Rief W., Nestoriuc Y., Weiss S. et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 118, No. 1–3. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.01.029
76. Schedlowski M., Enck P., Rief W. et al. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice // *Pharmacological Reviews*. – 2015. – Vol. 67, No. 3. – P. 697–730. – DOI: 10.1124/pr.114.009423
77. Andrews G. Efficacy, Effectiveness and Efficiency in Mental Health Service Delivery // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 33, No. 3. – P. 316–322. – DOI: 10.1046/j.1440-1614.1999.00581.x
78. Purgato M., Barbui C., Stroup S. et al. Pragmatic design in randomized controlled trials // *Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 225–230. – DOI: 10.1017/S0033291714001275
79. Thorpe K.E., Zwarenstein M., Oxman A.D. et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers // *Canadian Medical Association Journal*. – 2009. – Vol. 180, No. 10. – P. E47–E57. – DOI: 10.1503/cmaj.090523
80. Korte S.M., Prins J., Krajin A.M. et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 753. – P. 88–104. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.11.045.
81. Basu S. Personalized versus evidence-based medicine with PET-based imaging // *Nat. Rev Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 7, No. 11. – P. 665–668. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.121
82. Lenze E.J., Wetherell J.L. Bringing the bedside to the bench, and then to the community: a prospectus for intervention research in late-life anxiety disorders // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–14. – DOI: 10.1002/gps.2074
83. Hyde L.W., Bogdan R., Hariri A.R. Understanding risk for psychopathology through imaging gene-environment interactions // *Trends Cogn Sci*. – 2011. – Vol. 15, No. 9. – P. 417–427. – DOI: 10.1016/j.tics.2011.07.001
84. Rutledge R.B., Chekroud A.M., Huys G.J. Machine learning and big data in psychiatry: toward clinical applications // *Curr Opin Neurobiol*. – 2019. – Vol. 55. – P. 152–159. – DOI: 10.1016/j.conb.2019.02.006
60. Bech P. *Clinical Psychometrics*. – Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
61. Joyce D.W., Tracy D.K., Shergill S.S. Are we failing clinical trials? A case for strong aggregate outcomes // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48, No. 2. – P. 177–186. – DOI: 10.1017/S0033291717001726
62. Aleksandrovskii Yu.A., Rudenko G.M., Neznamov G.G. i dr. Unifitsirovannaya sistema otsenki kliniko-farmakologicheskogo deistviya psikhotropnykh preparatov u bol'nykh s pograničnymi nervno-psikhicheskimy rasstroistvami: metod. rekomendatsii. – М.: Ministerstvo zdoravokhraneniya SSSR, 1984. – 69 s.
63. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Fenazepam. 25 let v meditsinskoi praktike. – М.: Nauka, 2007. – 381 s.
64. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13, No. 2. – P. 229–241. – DOI: 10.1017/S1461145709990460
65. Fournier J.C., DeRubeis R.J., Hollon S.D. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, No. 1. – P. 47–53. – DOI: 10.1001/jama.2009.1943
66. Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B. et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS medicine*. – 2008. – Vol. 5, No. 2. – P. e45–e45. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0050045
67. Kirsch I., Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication // *Prevention & Treatment*. – 1998. – Vol. 1, No. 2. – DOI: 10.1037/1522-3736.1.1.12a
68. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, No. 3. – P. 252–260. – DOI: 10.1056/NEJMsa065779
69. Walsh B.T., Seidman S.N., Sysko R. et al. Placebo Response in Studies of Major Depression // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, No. 14. – P. 1840–1840. – DOI: 10.1001/jama.287.14.1840
70. Montgomery S.A. Rapid onset of action of venlafaxine // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 10. – P. 21–28. – DOI: 10.1097/00004850-199503002-00005
71. Newport D.J., Carpenter L.L., McDonald W.M. et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172, No. 10. – P. 950–966. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15040465
72. Ragguett R.M., Rong C., Kratiuk K. et al. Rapastinel – an investigational NMDA-R modulator for major depressive disorder: evidence to date // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2019. – Vol. 28, No. 2. – P. 113–119. – DOI: 10.1080/13543784.2019.1559295
73. Shiovitz T.M., Zarrow M.E., Shiovitz A.M. et al. Failure rate and “Professional subjects” in clinical trials of major depressive disorder // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72, No. 9. – P. 1284–1284. – DOI: 10.4088/JCP.11lr07229
74. Khan A., Kolts R.L., Thase M.E. et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 11. – P. 2045–2049. – DOI: 10.1176/appi.ajp.161.11.2045
75. Rief W., Nestoriuc Y., Weiss S. et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 118, No. 1–3. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.01.029
76. Schedlowski M., Enck P., Rief W. et al. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice // *Pharmacological Reviews*. – 2015. – Vol. 67, No. 3. – P. 697–730. – DOI: 10.1124/pr.114.009423
77. Andrews G. Efficacy, Effectiveness and Efficiency in Mental Health Service Delivery // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 33, No. 3. – P. 316–322. – DOI: 10.1046/j.1440-1614.1999.00581.x
78. Purgato M., Barbui C., Stroup S. et al. Pragmatic design in randomized controlled trials // *Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 225–230. – DOI: 10.1017/S0033291714001275
79. Thorpe K.E., Zwarenstein M., Oxman A.D. et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers // *Canadian Medical Association Journal*. – 2009. – Vol. 180, No. 10. – P. E47–E57. – DOI: 10.1503/cmaj.090523
80. Korte S.M., Prins J., Krajin A.M. et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 753. – P. 88–104. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.11.045.
81. Basu S. Personalized versus evidence-based medicine with PET-based imaging // *Nat. Rev Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 7, No. 11. – P. 665–668. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.121
82. Lenze E.J., Wetherell J.L. Bringing the bedside to the bench, and then to the community: a prospectus for intervention research in late-life anxiety disorders // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–14. – DOI: 10.1002/gps.2074
83. Hyde L.W., Bogdan R., Hariri A.R. Understanding risk for psychopathology through imaging gene-environment interactions // *Trends Cogn Sci*. – 2011. – Vol. 15, No. 9. – P. 417–427. – DOI: 10.1016/j.tics.2011.07.001
84. Rutledge R.B., Chekroud A.M., Huys G.J. Machine learning and big data in psychiatry: toward clinical applications // *Curr Opin Neurobiol*. – 2019. – Vol. 55. – P. 152–159. – DOI: 10.1016/j.conb.2019.02.006